



樊嘉院士团队致力于肝癌研究取得重大突破

在国际上率先揭示肝癌分子特征全景和个性化诊治新策略

该研究借助大规模的蛋白质基因组平台,以高质量的蛋白质组学技术为基础,充分结合基因组和转录组学研究,首次实现了对乙肝相关肝癌的多组学、多层次、多维度的系统性分析,为更深入地探索肝癌发生发展机制及指导肝癌的个体化精准诊疗带来了新的希望。

本报讯 肝癌是我国发病率第四位、死亡率第二位的恶性肿瘤,全球每年超过一半的新发和死亡肝癌病例发生在中国,约85%的肝癌患者具有乙肝病毒感染的背景。

近日,国际著名生物医学杂志《细胞》(Cell)在线发表了中国科学院院士、复旦大学附属中山医院樊嘉团队的最新研究成果“乙肝相关肝细胞癌的整合蛋白质基因组学特征”。该研究借助大规模的蛋白质基因组平台,以高质量的蛋白质组学技术为基础,充分结合基因组和转录组学研究,首次实现了对乙肝相关肝癌的多组学、多层次、多维度的系统性分析,为更深入地探索肝癌发生发展机制及指导肝癌的个体化精准诊疗带来了新的希望。

樊嘉院士等通过团队合作,利用159例手术切除的肝癌样本,全面检测和分析了基因突变谱、拷贝数变异、表达谱、蛋白质

组及磷酸化蛋白质组,通过关联分析与生物学实验,全面解析了肝癌分子特征和发生发展的机制,揭示了我国肝癌突变谱与西方肝癌突变谱的不同之处,提示了基于中国人肝癌数据开展临床转化研究的必要性。

据樊嘉院士介绍,我国相当一部分乙肝患者曾接受过中医药治疗,中药的不当使用与肝癌的发生发展具有一定的相关性。该研究发现,35%的肝癌样本中含有马兜铃酸诱导的基因突变“指纹”,同时蛋白质组数据也检测到了由马兜铃酸基因突变“指纹”编码的变异蛋白,而且马兜铃酸的突变“指纹”与肿瘤突变负荷(TMB)增高和微环境免疫耐受显著相关,提示了免疫治疗对该类肝癌患者的潜在临床价值。考虑到马兜铃酸的肝癌致癌作用,建议在临床上应谨慎使用含有马兜铃酸的中草药。该研究还发现,肝癌mRNA表达和蛋白表达的相关性仅为0.54,约



■ 樊嘉院士团队在实验室进行肝癌相关研究

20%蛋白质对基因拷贝数变异产生了显著的对冲效应,既对多组学数据之间的不一致提出了可能的解释,又证明了多组学联合分析的科学价值。肝脏是人体最主要的代谢器官,担负着生物转化、合成、解毒等重要功能,该研究系统地提示了代谢异常在肝癌发生发展中的重要作用,发现代谢相关蛋白质的变化是肝癌和非肝癌组织最大的差异,并与有或无“门静脉癌栓”这一肝癌特殊的临床特征密切相关。

研究表明肝癌患者可分为三个亚型,即代谢驱动型、微环境失调型和增殖驱动型,这三个

亚型患者的临床预后和潜在治疗靶点显著不同,而且该种分子分型的预后价值甚至超过了临床上常用TNM分期,有望为肝癌的预后判断、分子分型和个性化治疗提供精准指导。

值得一提的是,该研究是国际首次对乙肝相关肝癌的大样本全景式多层次分析,研究所产生的高质量大数据将为广大肝癌临床与基础研究提供支持,从而有力推动肝癌研究领域的发展。

樊嘉院士、中国科学院上海药物研究所周虎研究员及上海生物化学与细胞生物学研究所

高大明研究员为研究成果论文共同通讯作者,复旦大学附属中山医院高强教授、董良庆博士和中国科学院上海药物研究所朱洪文博士等为研究成果论文共同第一作者。该研究还获得国家自然科学基金委、科技部、中科院先导计划和上海市科委的大力资助。

据悉,复旦大学附属中山医院近一年多来与外单位合作,已连续在《自然》(Nature)杂志主刊上发表2篇研究成果论文。此次在《细胞》(Cell)杂志发表的这篇成果论文又是一项重大研究突破。 文 / 钟萱

虞先濬教授团队发现胰腺癌恶性变化“元凶”

研究证实,糖酵解酶 PGK1 是影响某些胰腺癌发生发展的重要元凶,从而有利于针对不同亚群胰腺癌患者,实施有效的干预措施。

本报讯 复旦大学附属肿瘤医院虞先濬教授团队通过研究发现,胰腺癌细胞中一种调节细胞内糖酵解的生物分子——磷酸甘油酸激酶 PGK1,能够参与抑癌基因 Smad4 表达阴性的胰腺癌的代谢过程,进而支持这种胰腺癌亚群的增殖及侵袭转移等恶性特征。近日,这项突破性研究在线发表于国际胃肠病学著名杂志《胃肠病》(Gut),影响因子17.9。

“胰腺癌是一种具有高度恶性的消化系统肿瘤,确诊胰腺癌的患者5年生存率往往不到8%。”虞先濬教授表示,“病情特征复杂、个体性强是胰腺癌长期以来疗效不佳的重要原因。有效地完善胰腺癌的分子分型,是当

今医学界攻克胰腺癌、改善患者预后的前沿阵地。”

虞先濬教授解释说,基因调控人体细胞的正常生长。而胰腺癌的发生,始于胰腺细胞内的基因改变。在人体正常的情况下,导致癌细胞产生的原癌基因和抑制癌细胞产生的抑癌基因会保持一种平衡状态。一旦平衡被致癌物或其他因素打破,导致原癌基因被激活或者抑癌基因被“压制”,那么癌细胞就会产生,最终导致机体癌变。

在临床上,约有60%的胰腺癌患者存在抑癌基因 Smad4 缺失突变。在既往研究中,证实抑癌基因 Smad4 是胰腺癌最为主要的驱动基因之一,其基因状态与胰腺癌的发展模式有关。那

么,抑癌基因 Smad4 到底是如何影响胰腺癌的进展呢?医学界一直未能有定论。

为此,虞先濬教授领衔的团队开展了一项“大数据”筛选研究。研究团队利用美国“癌症基因组图谱”数据库和上海市/复旦大学胰腺肿瘤研究所数据库,探索发现在胰腺癌细胞中,糖酵解酶 PGK1 作为抑癌基因 Smad4 下游的靶基因,可以参与调控 Smad4 阴性胰腺癌的代谢重塑过程,进而支持不同的恶性生物学行为。

人体细胞内有多种调节细胞功能的生物分子“酶”,其中糖酵解酶是细胞中的“发动机”,PGK1 就是其中一种。在基因的调控下,不同类型的糖酵解酶发挥着不一样的作用,共同调节细胞内糖的分解,为细胞的成长提供源源不断的能量。

在本研究中,研究团队首先证明了抑癌基因 Smad4 在胰腺癌细胞中的代谢调控作用,进一步通过生物芯片及代谢组学等

方法,筛选出糖酵解酶 PGK1 的调节作用很可能受抑癌基因 Smad4 的影响。

为了证实这一猜想,研究团队又通过染色质免疫共沉淀、荧光素酶报告基因实验及相关代谢检测手段,发现抑癌基因 Smad4 确实可以有效抑制糖酵解酶 PGK1 的作用,从而实现其对胰腺癌细胞代谢重塑的重要调节作用。

此外,研究团队在对抑癌基因 Smad4 阴性胰腺癌中发现,这类胰腺癌细胞内的糖酵解酶 PGK1 进入细胞核之后,可以参与调控基因的转录,进而诱导胰腺癌细胞的侵袭转移能力。另一方面,没有进入细胞核而保留在细胞浆中的糖酵解酶 PGK1 可以作为重要的代谢酶,促进细胞内糖分解的顺利进行,为支持肿瘤细胞的增殖提供能量。

“基于一系列研究,临床医生可以根据抑癌基因 Smad4 的表达及糖酵解酶 PGK1 在癌细胞中发挥的作用,预测胰腺癌

的发展模式及代谢特征。”虞先濬教授表示,“研究证实了我们的猜想,糖酵解酶 PGK1 是影响某些胰腺癌发生发展的重要元凶,从而有利于我们针对不同亚群胰腺癌患者,实施有效的干预措施。”

令人欣喜的是,虞先濬研究团队在该项研究中,还通过肿瘤分子生物学的角度,进一步阐述了 TGFB1、Smad4、PGK1 等几种物质在胰腺癌恶性生物学行为中的重要支持作用,也解释了部分 Smad4 阴性的胰腺癌患者具有较高转移负荷的分子机制原因,同时也强调了 PGK1 在 Smad4 阴性胰腺癌患者中的特殊价值。

复旦大学附属肿瘤医院虞先濬教授为该论文通讯作者,梁晨博士、施思主治医师和秦毅副研究员为共同第一作者。该研究得到了国家杰出青年基金、国家自然科学基金面上项目及上海市科技英才扬帆计划的资助。

文 / 施思 梁晨 王广兆