

专家论坛·综合介入与外周血管介入专栏

肝癌分子分型和相关信号通路的研究进展

陈婷婷, 李家平

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81971719,81171441); 广东省省级科技计划项目(编号:2017B030308006); 广州市科技计划项目(编号:201704020144)

作者单位: 510515 广州,南方医科大学药学院药用生物材料课题组(陈婷婷); 510030 广州,中山大学附属第一医院肿瘤介入科(李家平)

作者简介: 陈婷婷(1994-),女,药学硕士,初级药师,研究方向:药用高分子材料。E-mail:a555337@126.com

通讯作者: 李家平(1969-),男,医学博士,主任医师,博士生导师,研究方向:肿瘤的微创介入与靶向治疗。E-mail:jpli3s@126.com



李家平,中山大学附属第一医院肿瘤介入科主任、教授、主任医师、博士生导师,美国南加州大学 Hoffman 研究中心博士后,韩国 Asan 医学中心、瑞典卡洛琳斯卡医学院访问学者,现任中国 CSCO 放射介入治疗专家委员会副主任委员,中华医学会放射学分会介入学组全国委员,广东省医学会介入医学分会候任主任委员,广东省临床医学学会肿瘤介入专委会主任委员,广东省抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会副主任委员。中国医师协会介入医师分会首届全国青年委员会主任委员、肿瘤介入专委会副主任委员,中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会消融专业分会副主任委员,中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会肝癌专业分会副

主任委员,国际肝胆胰学会微创介入治疗委员会副主任委员,亚洲冷冻学会副主席、亚太影像引导下肿瘤消融协会常务理事,世界华人医师协会肿瘤微创介入专业委员会副主任委员兼秘书长等。主持国家自然科学基金研究面上项目 4 项,省部级重大科技攻关项目 3 项,以及包括教育部留学回国人员启动基金项目在内的其他省部级科研项目 15 项。主编人卫版专著《肝癌微创介入治疗学》,参编 9 部,在核心医学杂志上发表论文 130 余篇,SCI 论文近 50 余篇。获省科技进步奖二等奖 2 项。

【摘要】 肝细胞癌是一种原发于肝脏的恶性肿瘤,占原发性肝癌的 85%~90%。随着高通量检测下一代测序(NGS)检测技术的不断发展,了解肝癌的分子分型和不同信号通路的调控机制,并针对靶点进行分子靶向治疗和免疫治疗,是目前肝癌领域的一大研究热点。该文综述其研究现状,归纳了肝癌发病中主要作用的信号通路,以期对肝癌的精准治疗与研究带来新的思路。

【关键词】 肝细胞癌; 信号通路; 下一代测序; 分子亚型

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2020)03-0216-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.03.02

Research progress of molecular subtypes and related signaling pathways in hepatocellular carcinoma CHEN Ting-ting, LI Jia-ping. Biomaterial Research Center, School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma(HCC) is a primary malignant tumor of the liver, accounting for 85%~90% of primary liver cancer. With the continuous development of next-generation sequencing(NGS) technology, understanding molecular types and regulatory mechanisms of different signaling pathways, and molecular targeted therapy and immunotherapy for the target have become research hotspots in the field of HCC. This review summarizes the research status, the main genetic alterations and signaling pathways in the pathogenesis of HCC, providing novel ideas for the accurate clinical management and research of HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma(HCC); Signaling pathways; Next-generation sequencing(NGS); Molecular subtypes

原发性肝癌是癌症相关死亡的第二大原因,也是全球第四大常见癌症,发病率排名第六^[1]。原发性肝

癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma,ICC)和

HCC-ICC 混合型 3 种不同病理学类型,三者在发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大。因 HCC 占原发性肝癌的 85%~90%,故本文中的“肝癌”指 HCC。在 2000~2016 年,肝癌死亡率增加了 43%,5 年生存率仅为 18%^[2,3]。据《中国肿瘤登记年报》统计数据显示,2003~2015 年中国肝癌 5 年整体生存率只有 12.5%^[4]。大部分的肝癌发生在有肝相关疾病的患者中,主要病因包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染或酗酒等。目前早期肝癌仍以手术为主,但许多肝癌患者在发现时即为中晚期,能接受的治疗方式十分有限。近年来,靶向治疗和免疫检查点抑制剂为肝癌治疗带来了新希望,并且随着高通量测序的快速发展,基于分子分型探索免疫治疗和分子靶向治疗的生物标志物,可精准筛选出获益人群,预测药物疗效和预后,成为了目前研究的一大热点。因此,本文归纳总结了部分肝癌相关的信号通路及其发生机制,以期免疫治疗和分子靶向治疗的发展提供新方向。

1 肝癌的分子分型

随着基因组学的快速发展,尽管处于相同的临床分期,但肿瘤细胞的分子水平表征仍存在很大的差异,根据分子分型划分的不同类型的患者,其在临床上接受治疗的疗效和预后也大为不同^[5,6]。例如在乳腺癌中,可根据基因特征筛选出对化疗敏感的患者手术后进行辅助化疗,而对化疗不敏感人群则可以避免化疗带来的毒副作用,另选择更佳的治疗方式^[7]。因此分子分型具有十分重要的临床意义:首先,可以作为诊断和预测疗效的生物标志物;其次,帮助我们更好地去研究和探索不同分子类型肝癌患者的发病机制^[8]。尽管不同文献中根据基因组学、转录组学、表观基因组学整合分析的结果有所差异,但高频基因和主要相关通路基本相一致,并提出了基于分子分型的主要两种肝细胞癌分子亚型:增殖类亚型和非增殖类亚型^[9]。

1.1 增殖类亚型 增殖类亚型通常表现为细胞增殖和细胞周期进展相关的信号富集,并且与侵袭性肿瘤的临床特征和预后不良相关联。该类型肝癌患者占比约为 50%,不同相关通路激活状态、基因组和表型也存在明显的异质性,包括 AKT/MTOR、MET、TGFB、IGF、RAS/MAPK 等。该亚型的基因组特征富集还可以用于鉴别不同来源的初始细胞(如上皮细胞黏附分子、肝母细胞瘤等)^[10]。染色体不稳定所致的高突变率和表观遗传异常变化的富集等,均有可

能是导致增殖类亚型异质性增加的原因。如 11q13 号染色体高水平 DNA 扩增(FGF19 基因座、CCND1 基因座、ORAOV1、FGF4)在该亚型中富集^[11]。此外, microRNA 失调也是该亚型的明显特征,具体表现为灵长类动物 19 号染色体 microRNA 和位于 14 号染色体上 microRNA 和 snoRNA 的富集^[12]。从临床角度来看,增殖类亚型的患者有侵袭性肿瘤,多数伴有 HBV 感染,具有更高的甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平,组织学上细胞分化程度中低,血管侵入比例更高,切除术后复发风险较高,存活率较低^[13]。

1.2 非增殖类亚型 非增殖类亚型通常保留与正常肝生理学相似的分子特征,高达 25% 的该类型患者 WNT 信号转导通路被激活,包括上调目的基因(如 GLUL 或 LGR5),并且具有较好的免疫应答^[14]。从功能角度看,该亚型肿瘤的转录组表达与正常肝脏相似,这是增殖类亚型和非增殖类亚型的差异性。该亚型中的一个子集特征为 7 号染色体的大片段扩增,与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)过表达相关,并且在男性患者中表现突出^[15]。从临床角度来看,该类肿瘤表现出较少的侵袭性表型,致病因素多为 HCV 感染和酗酒,组织学细胞分化程度更高,AFP 水平较低,无预后不良特征因素富集。

2 肝癌相关的驱动基因和信号通路

2.1 端粒维持和 TERT 启动子 端粒酶是一种由催化蛋白和 RNA 模板组成的酶,可合成染色体末端的 DNA。端粒酶可延长染色体末端的端粒 DNA(TTAGGG 重复序列),并维持肿瘤细胞的无限增殖和染色体稳定性。TERT 基因编码端粒酶的催化亚基,对于端粒维持和调控至关重要。由于端粒酶再激活是恶性转化过程中的关键,因此 90% 的肝癌患者端粒酶表达都会增加。端粒酶再激活的机制是相互独立的,包括 TERT 启动子突变(54%~60%),TERT 扩增(5%~6%)和 TERT 启动子中的 HBV 插入(10%~15%)^[16]。TERT 启动子突变通常伴随 CTNNB1 突变,表明端粒酶维持和 β -连环蛋白(β -catenin)通路协同作用于肝癌发生^[17]。TERT 活性增强对于细胞转化至关重要,研究报道肿瘤细胞永生化和端粒酶过表达相关^[18]。这些 TERT 热点启动子突变经常发生在 HCC 等肿瘤中,总体突变频率为 50%~60%。肝癌发生的早期阶段,在肝硬化中观察到 TERT 启动子突变^[16]。其他端粒相关基因也在肝癌中发生突变,例如 ATRX 和 NSMCE2。ATRX 基因编码一个含有 ATP 酶/螺旋酶结构域蛋白,属于 SWI/SNF

染色质重塑蛋白家族。该蛋白的磷酸化随着细胞周期变化,参与细胞间期基因表达的调节和分裂期染色体的分离^[19]。ATRX 缺失在脂肪肉瘤中多发,能够导致端粒延长,与预后不良相关^[20]。

2.2 WNT/ β -catenin 信号通路 WNT/ β -catenin 信号通路是肝脏生理胚胎发生、分区和代谢控制的关键,是 HCC 患者中最常被激活的致癌通路。CTNNB1 突变导致 β -catenin 的稳定化和核转位,参与细胞增殖、迁移和转移的基因转录。编码 β -catenin 的 CTNNB1 突变一般是位于 APC/AXIN1/GSK3B 抑制复合物靶向结构域中的热点区域,主要突变形式为替换或框内缺失。CTNNB1 激活突变发生在约 18.5% 的 HCC 中,其中错义替换的突变形式占 75%^[21]。CTNNB1 突变的频率取决于 HCC 病因,与 HBV 相关的 CTNNB1 突变频率(11%)相比,HCV 相关或非病毒性的 HCC 患者检测到 CTNNB1 的突变频率更高,分别为 28% 和 26%^[22]。不同基因突变以及不同变异形式都可以导致 β -catenin 激活的程度不同,因此 HCC 患者的分子特征和临床疗效也不同。8% 的 HCC 中发生 AXIN1 突变,并且这些突变中 30% 是错义替换,37.5% 是同义替换。除了 AXIN1,该通路的其他基因在肝癌中的变异频率均低于 3%。AXIN1 突变在 HBV 相关 HCC 中更常见,其突变频率为 18%,而 HCV 相关 HCC 或非病毒性 HCC AXIN1 突变频率分别为 14% 和 8%^[23]。此外,在 23% 的 HBV 相关 HCC 中发现了包含 HBx 和 LINE1 序列的嵌合基因,并且与 β -catenin 反式激活和临床预后差有关^[24]。WNT/ β -catenin 通路组分的突变频率并不能完全解释 HCC 中 β -catenin 信号激活的显著普遍性。已有相关文献报道,DNA 甲基化、组蛋白修饰或非编码 RNA 的表现遗传改变也与 WNT/ β -catenin 通路的异常激活相关^[25]。有证据表明,HCC 中表现遗传改变,在 WNT/ β -catenin 中的激活作用。例如,源自超保守区域的 lncRNA(T-UCRs)与促进肝癌中 WNT/ β -catenin 信号转导有关^[25]。WNT 配体可由肿瘤内不同类型的细胞分泌,包括肿瘤细胞和巨噬细胞^[26,27]。调节 WNT 配体作用或 FZD-LRP 共同受体活性的分子也参与癌症发展的各个阶段。例如,不同的 WNT 配体内源性抑制剂,如 Kallistatin、SFRP1、SFRP4 和 SFRP5,在 HCC 中的表达下调促进了 WNT 配体与其受体的相互作用,随后激活 β -catenin^[28]。此外,形成 β -catenin 分子复合物,如 AXIN2 和 GSK3 β ,在体外 CD133⁺ 人肝癌干细胞中表达下调,影响 β -catenin 的稳定化和核转位,进而起到促进干细胞特性维持、化疗耐药、肿瘤复发和转移的作用^[29]。

2.3 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路 mTOR 是 PI3K/AKT 下游重要的一种丝氨酸/苏氨酸激酶,属于磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)家族。mTOR 信号通路具有促进物质代谢的作用,参与细胞凋亡、自噬和代谢,并可通过激活核糖体激酶来调节肿瘤细胞的增殖、存活和侵袭转移^[30]。在疾病研究方面,mTOR 在细胞各种过程中被激活,如肿瘤形成、血管生成、胰岛素抵抗、脂肪形成及淋巴细胞活化等,并在多种癌症及 2 型糖尿病中表达失调。mTOR 含有两种复合体,分别为 mTORC1 和 mTORC2,mTORC1 发挥着更为重要的作用,mTORC2 构成的信号通路较为简单。mTORC1 是细胞和机体水平的营养和能量传感器。当营养供应充足时,mTORC1 被激活并刺激合成代谢过程,如蛋白质合成、脂肪生成和能量代谢,而自噬和溶酶体生物生成受到抑制。mTORC1 可以受许多因素影响,如生长因子、能量状态、促炎细胞因子、氧水平、氨基酸和典型的 WNT 通路等。按照 KEGG 的分类,mTORC1 上游主要有 6 条通路,分别是氨基酸(amino acids)、能量缺乏(energy deficit)、缺氧(hypoxia)、WNT 通路、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、胰岛素信号通路(Ins/IGF)。其中,能量缺乏和缺氧状态抑制 mTORC1,其余均为激活 mTORC1。正常情况下,结节性脑硬化复合物-1(TSC-1)和 TSC-2 形成二聚体复合物,该复合物是小 GTP 酶 Rheb(Ras-homolog enriched in brain)的抑制剂,而 Rheb 是 mTOR 活化所必需的刺激蛋白,因此正常情况下 TSC-1/TSC-2 复合物抑制 mTOR 的功能。其中胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF1)通过激活受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)和 PI3K-AKT 和 Ras-Raf-Mek-Erk 信号通路,对 mTORC1 发挥调控作用。这些途径通过磷酸化激活 mTORC1,从而减少肿瘤抑制因子 TSC1/TSC2 复合物的形成,解除了对 Rheb 的抑制作用,使 mTOR 功能被激活。此外,在整条 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中,位于 10 号染色体上的缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10, PTEN)的抑癌基因是一个十分重要的负调控基因,该基因位于人染色体 10q23,有一个蛋白酪氨酸激酶结构域,可以将该通路中的 PI-3、4-P2 和 PI-3,4,5-P3 去磷酸化,从而负调控 PI3K 下游的 AKT-mTOR 通路活性,激活 mTOR 功能。相反,能量缺乏时,则间接导致 AMP 的生成增加,AMP 激活 AMPK,AMPK 磷酸化直接抑制 mTORC1,AMPK

磷酸化后也可以激活 mTORC1 的抑制物 TSC1/TSC2 与 TBC1D7,进而间接抑制 mTORC1。而低氧水平时,间接激活 REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1),而 REDD1 可以激活 mTORC1 的抑制物 TSC1/TSC2 与 TBC1D7,从而抑制 mTORC1^[31,32]。在 40% ~ 50% 的 HCCs 中,mTORC1 和 mTORC2 通路,包括 pRPS6、p-AKT、IGF-1R 和 RICTOR 被上调。基因组学已有研究确定了肝癌的多种分子分类,并证实了肝癌亚群特有的信号通路异常。研究表明,mTOR 通路及其上游通路 PI3K 和 AKT 在 HCC 信号通路解除控制的网络中占据主导位置。mTOR 通路在 HCC 中的激活与低分化肿瘤、不良预后和早期复发相关,而与肝癌的潜在病因无关^[33]。

2.4 DNA 损伤修复 (DNA damage repair, DDR) 通路 DDR 通路突变在癌症中的作用越来越受到人们的关注,因为它们具有癌症驱动作用,并且在临床和转化医学中具有重要意义,这可能给晚期肝癌患者带来更多的获益可能。例如,携带 BRCA1/2 胚系突变的癌症患者可以选择多聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂 (poly ADP ribose polymerase inhibitor, PAPRi) 靶向治疗^[34]。DDR 突变与肿瘤突变负荷 TMB 呈正相关性^[35],并且与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗敏感性独立相关^[36]。2017 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗治疗带有微卫星高度不稳定 (MSI-H)/错配修复缺陷 (dMMR) 的实体瘤患者。此外,DDR 相关基因致病性变异的肿瘤对铂类化疗更敏感,例如,美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐 BRCA1/2、PALB2 突变的胰腺癌患者一线化疗选择含铂方案。参与 DDR 的主要途径有核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER)、碱基切除修复 (base excision repair, BER)、错配修复 (mismatch repair, MMR)、同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 和非同源末端连接重组修复 (non-homologous recombination end joining repair, NEJR)。

2.4.1 NER 的基本原理 NER 被划分成两种子途径:全基因组 (globalgenome, GG)-NER 通过监测基因组上的螺旋-扭曲损伤来防止突变形成;转录偶联 (transcription coupled, TC)-NER 通过移除转录阻滞损伤使基因表达不受干扰,从而达到保护细胞的目的。NER 反应第一步是 DNA 损伤的识别,这在两种子途径中是有所区别的。

2.4.2 BER 的基本原理 BER 的具体过程包括:

(1) 受损碱基切除:DNA 糖基化酶水解切割碱基底物,将 DNA 在损伤碱基的位点处弯曲形成加宽扁平的小沟结构,在 DNA 双螺旋中切割损伤碱基,使其进入内切酶结合位点,形成脱嘌呤/脱嘧啶位点 (apurinic/aprimidinic sites, AP 位点)。(2) 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 (apurinic/aprimidinic endonuclease, APE) 切除 DNA 小片段,清理核酸缺口末端:哺乳动物体内 APE 主要是 APE1/REF-1。APE1 的 3'→5' 外切酶活性能够自主校正并切除错配的核酸,还能调节 DNA 和几个重要转录因子,如激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1)、低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和 P53 的结合能力。(3) DNA 聚合酶在切除位点合成新的单核苷酸进行替代:不同的 BER 过程需要不同种类的 DNA 聚合酶。DNA 聚合酶 β (DNA polymerase β , Pol β) 是参与短片段 BER (short-patch BER, SP-BER) 的主要 DNA 聚合酶;多聚酶 Pol σ 和 Pol ϵ 主要参与包括 2 ~ 12 个核酸的长片段 BER (long-patch BER, LP-BER);负责 DNA 单链断裂修复 (DNA single-strand break repair, SSBR) 的聚合酶是 Pol β 、多聚 (ADP-核糖) 聚合酶 1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 和 X 线修复交叉互补因子复合物 1 (X-ray repair cross-complementing group 1, XRCC1)。(4) 切割位点断端连接:切割位点断端连接是所有 DNA 修复途径的最后步骤,在 BER 中这一功能是由 DNA 连接酶 I (DNA ligase I, LIG I) 或 LIG III 以及 XRCC1 所形成的复合体执行,以保证 DNA 链的完整性^[37]。

2.4.3 MMR 的基本原理 MMR 过程通过对错配碱基的识别、剪切和重新合成这三个主要步骤来完成,简要概括如下:首先是二聚体 hMutS- α (由 hMSH2 和 hMSH3 蛋白结合) 和 hMutS- β (由 hMSH2 和 hMSH6 蛋白结合,数量较少) 的形成,它们均具有 ATP 酶的内在活性,能提高与错配位点的结合效率及切除功能。其中,不超过 2 个核苷酸的错配或缺失的识别主要由 hMutS- α 完成;而多个核苷酸的缺失或插入主要由 hMutS- β 完成。hMutS- α 主要与数量较少的错配碱基位点结合而启动 MMR 过程,在 DNA 解旋酶、核酸外切酶等的作用下,切除错配碱基,然后合成新的 DNA 链。在对多个核苷酸的缺失或插入的修复时,首先是对新合成 DNA 链的缺失或异常插入有识别功能的 hMutL- α 二聚体 (由 hMLH1 和 hPMS2 蛋白结合),修复过程由该二聚体与已经结合在错配部位的 hMutS- α 结合后共同开启;然后在有关酶

的参与下,插入部位被切除,并按照模板重新合成正确的核苷酸链^[14]。

2.4.4 HRR 的基本原理 HRR 的基本过程如下:当 DNA 双链损伤后,ATM 和 ATR 蛋白会去识别损伤的 DNA 双链,这个步骤意味着 HRR 过程的开始。ATM 和 ATR 的激酶会磷酸化其下游的因子,主要包括 CHECK2、P53、BRCA1 和 H2AX。BRCA1 在 BARD1 和 BRIP1 的协助下,形成一个支架来组织相关的蛋白结合到 DNA 的损伤部位。之后,由 MRE11、RAD50 和 NBS1 组成的 MRN 复合物结合到 DSB 的末端而被激活。MRN-BRCA1-CtIP 复合体的形成需要细胞周期蛋白依赖性激酶接到的 CtIP 磷酸化,该复合物的形成促进双链 DNA 损伤端切除,产生 DNA3'突出端,随后进入 HRR 过程。而 BRCA2 则特异性参与 RAD51 蛋白重组的调控,RAD51 是 HRR 中心介导体。BRCA1 通过与 PALB2 结合趋化 BRCA2,并与之相互作用。在 RAD51B、RAD51C 和 RAD51D 的帮助下,BRCA2 负载 RAD51 蛋白到由 RPA 包被的 DNA 上。之后,RAD51 和蛋白丝进入同源的 DNA 双链,这个过程叫做链入侵作用,并在细胞周期的 S 和 G₂ 期中复制出同源序列完整的姐妹染色单体,在此基础上,HRR 对双链 DNA 进行精确地修复。无论是 BRCA1 或 BRCA2 功能的缺乏都会导致增加致突变的非同源末端连接修复。如果肿瘤细胞有完善的 HR 修复系统则可以修复细胞内的 DNA 损伤,维持基因组的稳定性,若肿瘤细胞的 HR 修复系统不能正常修复细胞内的 DNA 损伤,可能导致肿瘤细胞的死亡^[38]。

2.5 P53 细胞周期信号通路 在至少一半的 TP53 突变(12%~48%)HCC 患者中发现 P53 细胞周期信号通路的改变^[39]。目前 TP53 突变位点除了与 AFB1 暴露相关的 R249S 外,暂时未发现其他 TP53 的突变热点^[40]。在 HCC 中,CDKN2A(2%~12%)^[41]或 RB1 突变(3%~8%)^[42]的纯合缺失,可以导致控制细胞周期 G₁ 期至 S 期进展的视网膜母细胞瘤通路失活,并且在预后不良的肿瘤中富集。此外,有 HCC 相关的研究报道,CCNE1 中复发性 HBV 插入(细胞周期蛋白 E1,5%)和 CCND1/FGF19 基因座的扩增(5%~14%),这两种关键蛋白可能与细胞周期进展相关^[42]。

2.6 表观遗传修饰 在 HCC 中,表观遗传修饰经常发生改变^[43],ARID1A(4%~17%)^[44]和 ARID2(3%~18%)^[44]的失活,在肿瘤抑制因子 SWI/SNF 染色质重构复合物(BAF 和 PBAF)的功能增强起到关键作用。组蛋白甲基化记录蛋白(通常指表观遗传学中

修饰蛋白的一些修饰酶)家族的体系突变主要发生在 MLL(3%~4%)、MLL2(2%~3%)、MLL3(3%~6%)和 MLL4(2%~3%),其中 MLL4 中的 HBV 插入(10%)在 HCC 中最为常见^[45]。在生理状态下,这些基因编码通过添加和移除 H3K4 甲基来修饰组蛋白甲基化的蛋白。因此,ARID1A、ARID2 和 MLL 基因突变在肝癌发生中的功能作用仍有待进一步探索。

3 展望

随着高通量检测技术的快速发展和分子生物学的不断研究探索,目前已能够描绘出肝癌的基因分子图谱和疾病发展过程的基因突变和基因组改变,但肝癌的异质性仍然是目前临床治疗和研究的一大难点。近年来,随着分子靶向治疗和免疫治疗等新治疗方式在肝癌领域中不断发展,基于分子特征定义患者的亚型分类,根据相关信号通路探索对疗效预测和患者预后具有临床意义的生物标志物,可切实提高患者的生存获益,是未来肝癌精准治疗与研究的发展方向。

参考文献

- 1 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer today. <https://geo.iarc.fr/today/home>.
- 2 World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Trends in liver cancer mortality among adults aged 25 and over in the United States, 2000-2016. July 2018. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db314.htm>.
- 4 Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):1-12.
- 5 Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring[J]. Science, 1999, 286(5439):531-537.
- 6 黄永塔,莫祥兰. miRNA 与肿瘤转移调控机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(1):94-98.
- 7 Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(10):701-710.
- 8 Guichard C, Amadio G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copynumber changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Genet, 2012, 44(6):694-698.
- 9 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15):1450-1462.
- 10 Hoshida Y, Toffanin S, Lachenmayer A, et al. Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):35-51.
- 11 Villanueva A, Portela A, Sayols S, et al. DNA methylation-based prognosis and epdrivers in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 61(6):1945-1956.
- 12 Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, et al. MicroRNA-based

- classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5):1618–1628. e16.
- 13 Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5):1501–1512. e2.
 - 14 Lachenmayer A, Alsinet C, Savic R, et al. WNT-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18):4997–5007.
 - 15 Keng VW, Sia D, Sarver AL, et al. Sex bias occurrence of hepatocellular carcinoma in Poly7 molecular subclass is associated with EGFR[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1):120–130.
 - 16 Nault JC, Mallet M, Pilati C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2218.
 - 17 Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(12):1267–1273.
 - 18 Heidenreich B, Rachakonda PS, Hemminki K, et al. TERT promoter mutations in cancer development[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 24:30–37.
 - 19 Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations[J]. *Science*, 2011, 333(6041):425.
 - 20 Lee JC, Jeng YM, Liao JY, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of ATRX are frequent events in pleomorphic and dedifferentiated liposarcomas[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(8):1064–1073.
 - 21 Rebouissou S, Franconi A, Calderaro J, et al. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6):2047–2061.
 - 22 Ding SL, Yang ZW, Wang J, et al. Integrative analysis of aberrant Wnt signaling in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20):6317–6328.
 - 23 Lau CC, Sun T, Ching AK, et al. Viral-human chimeric transcript predisposes risk to liver cancer development and progression[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3):335–349.
 - 24 Carotenuto P, Fassan M, Pandolfo R, et al. Wnt signalling modulates transcribed-ultraconserved regions in hepatobiliary cancers[J]. *Gut*, 2017, 66(7):1268–1277.
 - 25 Braconi C, Valeri N, Kogure T, et al. Expression and functional role of a transcribed noncoding RNA with an ultraconserved element in hepatocellular carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2):786–791.
 - 26 Wang W, Xu L, Liu P, et al. Blocking Wnt Secretion Reduces Growth of Hepatocellular Carcinoma Cell Lines Mostly Independent of β -Catenin Signaling[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(12):711–723.
 - 27 Debebe A, Medina V, Chen CY, et al. Wnt/ β -catenin activation and macrophage induction during liver cancer development following steatosis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(43):6020–6029.
 - 28 Lai KKY, Kweon SM, Chi F, et al. Stearoyl-CoA Desaturase Promotes Liver Fibrosis and Tumor Development in Mice via a Wnt Positive-Signaling Loop by Stabilization of Low-Density Lipoprotein-Related Proteins 5 and 6[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1477–1491.
 - 29 Chai S, Ng KY, Tong M, et al. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/ β -catenin activation in liver cancer stem cells[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6):2062–2076.
 - 30 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2):274–293.
 - 31 Inoki K, Zhu T, Guan KL, et al. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival[J]. *Cell*, 2003, 115(5):577–590.
 - 32 DeYoung MP, Horak P, Sofer A, et al. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(2):239–251.
 - 33 Sieghart W, Fuereder T, Schmid K, et al. Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinomas of patients undergoing liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2007, 83(4):425–432.
 - 34 Pongmaneratanakul S, Tanasanvimon S, Pengsuparp T, et al. Prevalence of CTR1 and ERCC1 Polymorphisms and Response of Biliary Tract Cancer to Gemcitabine-Platinum Chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(3):857–861.
 - 35 Teo MY, Bambury RM, Zabor EC, et al. DNA Damage Response and Repair Gene Alterations Are Associated with Improved Survival in Patients with Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14):3610–3618.
 - 36 Chae H, Kim D, Yoo C, et al. Therapeutic relevance of targeted sequencing in management of patients with advanced biliary tract cancer: DNA damage repair gene mutations as a predictive biomarker[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 120:31–39.
 - 37 Kim YJ, Wilson DM 3rd. Overview of base excision repair biochemistry[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2012, 5(1):3–13.
 - 38 Zhao W, Steinfeld J, Liang F, et al. BRCA1-BARD1 promotes RAD51-mediated homologous DNA pairing[J]. *Nature*, 2017, 550(7676):360–365.
 - 39 Fujimoto A, Furuta M, Shiraishi Y, et al. Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6120.
 - 40 Guichard C, Amadio G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):694–698.
 - 41 Ahn SM, Jang SJ, Shim JH, et al. Genomic portrait of resectable hepatocellular carcinomas: implications of RB1 and FGF19 aberrations for patient stratification[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):1972–1982.
 - 42 Wang K, Lim HY, Shi S, et al. Genomic landscape of copy number aberrations enables the identification of oncogenic drivers in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 58(2):706–717.
 - 43 Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinoma identifies new mutations signatures and potential therapeutic targets[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(5):505–511.
 - 44 Li M, Zhao H, Zhang X, et al. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9):828–829.
 - 45 Sung WK, Zheng H, Li S, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7):765–769.