

上海儿童医学中心多项研究揭示肝母细胞瘤发生发展机制

2020年08月04日

作者：陶婷婷 姜蓉

肝母细胞瘤（Hepatoblastoma，HB）起源于多能干细胞或肝祖细胞的异常发育，是儿童高度恶性的胚胎干细胞癌，多发于5岁以下的儿童。该病起病隐匿，发病机制不明确，早期无症状，约20%的患儿在诊断时已发生远处转移，早期死亡风险很高，治疗极度困难。

国家儿童医学中心（上海）、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心潘秋辉教授团队近四年来致力于肝母细胞瘤分子机制研究，填补了多项研究空白：从非编码RNA、蛋白修饰、RNA修饰等多种角度全方位剖析肝母细胞瘤的发生发展机制，寻找新的治疗靶点和诊断预后标志物；先后在国际知名期刊上发表高质量研究论文4篇，累计影响因子45.3，为肝母细胞瘤的基础研究和临床转化研究提供了新的思路 and 希望。

揭示环状circRNA调控肝母细胞瘤发生发展的分子机制

在过去十年中，非编码RNA因其在癌症发生发展中的重要作用而备受关注。研究表明，一些lncRNA和microRNA可能作为肝母细胞瘤的调控因子或诊断标志物。然而，circRNA在肝母细胞瘤中的表达谱和作用机制尚不明确。

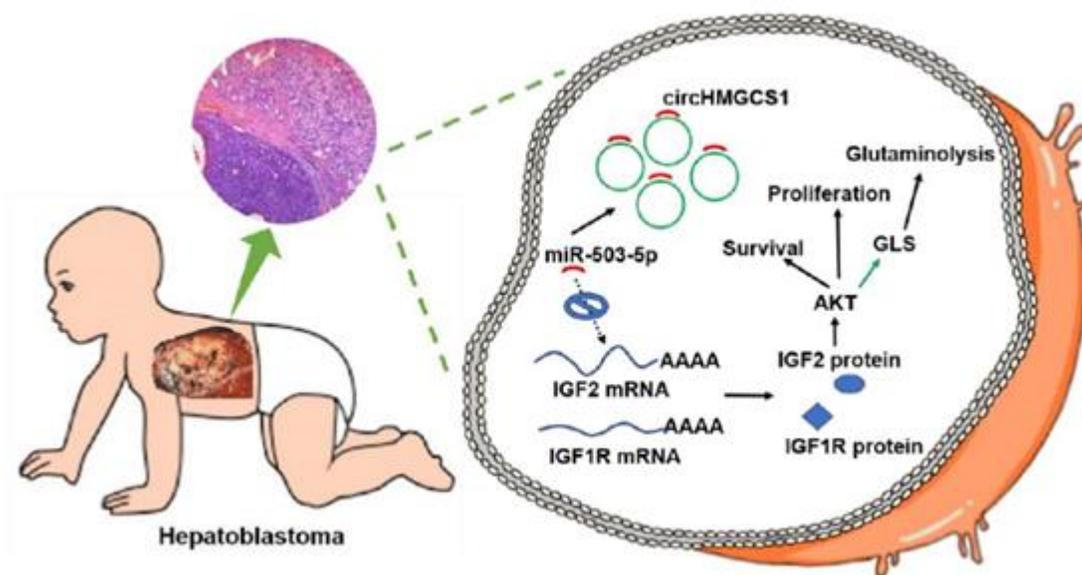
2019年1月25日，潘秋辉教授团队在《Theranostics》上发表题为“circHMGCS1通过调控IGF信号通路和谷氨酸代谢促进肝母细胞瘤细胞增殖”的研究性文章，揭示了肝母细胞瘤中circRNA的表达谱，发现circHMGCS1的巨大潜力，为HB的治疗和诊断提供了新思路。

Research Paper

CircHMGCS1 Promotes Hepatoblastoma Cell Proliferation by Regulating the IGF Signaling Pathway and Glutaminolysis

Ni Zhen^{1,3*}, Song Gu^{2*}, Ji Ma^{3*}, Jiabei Zhu³, Minzhi Yin⁴, Min Xu², Jing Wang², Nan Huang¹, Zhongqi Cui¹, Zhixuan Bian³, Fenyong Sun^{1,5,6}, Qiuhui Pan^{3,5,6}

该项研究分析了肝母细胞瘤组织中circRNA的表达谱，揭示了circHMGCS1通过作为肿瘤抑制因子miR-503-5p的分子海绵，异常活化IGF-PI3K-Akt信号通路，使IGF2表达水平显著增加，并通过调节谷氨酰胺酶水平促进谷氨酸分解上调谷氨酰胺水平circHMGCS1和IGF2可作为肝母细胞瘤的诊断和预后标志物，具有较好的诊断灵敏度和特异性，有效弥补了肝母细胞瘤缺乏有效生物标志物的不足。



揭示肝母细胞瘤调控机制与潜在治疗靶点

蛋白质翻译后修饰是调控蛋白功能，影响细胞通路调控的重要模式。近年的研究也越来越多的通过蛋白质组学系统生物学的手段揭示包括磷酸化、乙酰化、琥珀酰化、糖基化等常见或新型翻译后修饰在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用，尚未有肝母细胞瘤中关于蛋白修饰的系统性组学研究。

2019年10月11日，潘秋辉教授团队在国际知名期刊《Signal Transduction and Targeted Therapy》上发表题为“肝母细胞瘤中蛋白O-糖基化和磷酸化修饰的整体表达谱”的研究论文，从蛋白质组学与蛋白质修饰组学的角度，对肝母细胞瘤组织与正常肝组织中磷酸化修饰水平和O-糖基化修饰水平进行了大规模鉴定，并研究分析了两种修饰涉及的分子过程。研究结果揭示了肝母细胞瘤中关键的修饰调控蛋白，为肝母细胞瘤的机制研究提供了基础。

Signal Transduction and Targeted Therapy

www.nature.com/sigtrans

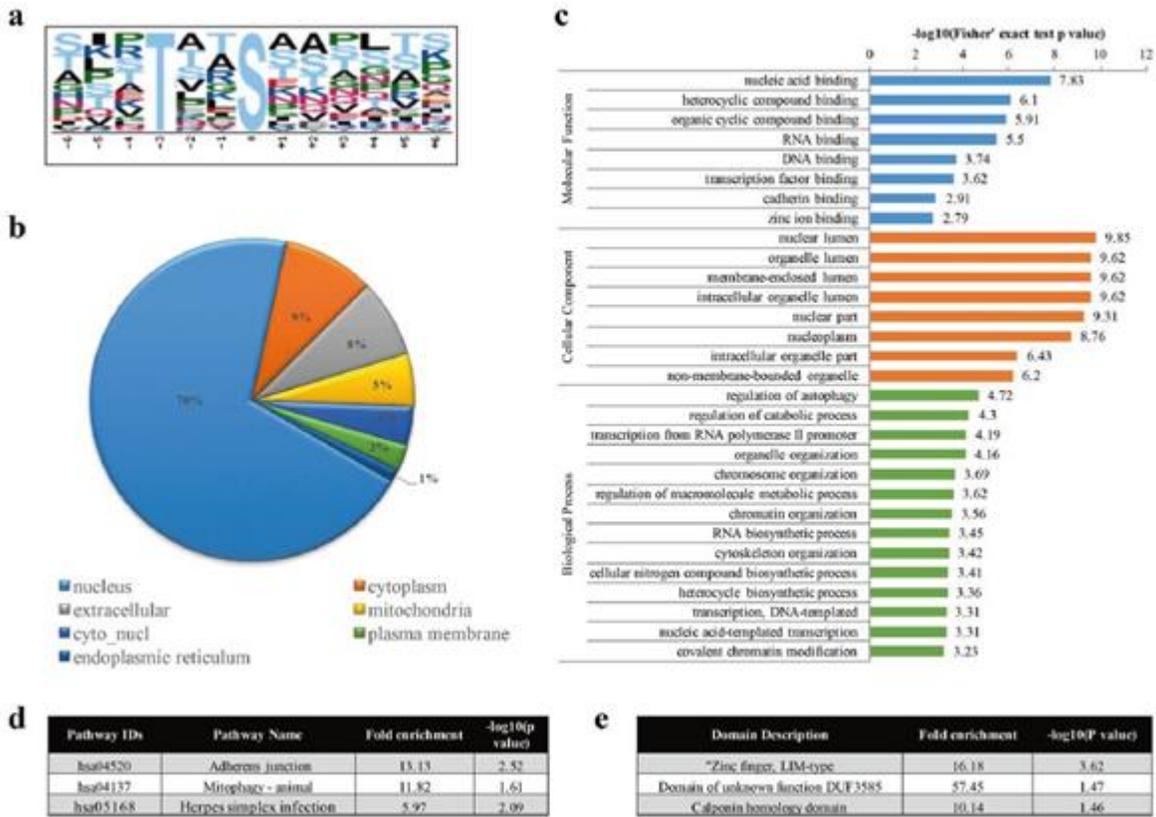


ARTICLE OPEN

Global profiling of O-GlcNAcylated and/or phosphorylated proteins in hepatoblastoma

Hang Song¹, Ji Ma¹, Zhixuan Bian¹, Shuhua Chen², Jiabei Zhu¹, Jing Wang³, Nan Huang⁴, Minzhi Yin⁵, Fenyong Sun⁴, Min Xu³ and Qiuhui Pan¹

该项研究以肿瘤组织与正常组织为比较组，通过组学大数据和生信分析，首次揭示了热门的磷酸化修饰与目前研究较少的O-糖基化修饰在肿瘤组织中的整体修饰图谱以及两种修饰的crosstalk。通过生物信息学分析以及背景研究筛选，抽丝剥茧，找到潜在的修饰影响肿瘤发生机制的关键调控蛋白HSPB-1（热休克蛋白B-1），并通过实验验证蛋白质修饰组学数据的正确性以及探究修饰的作用机制，为潜在的肿瘤治疗靶点提供理论依据。



首次揭露RNA m6A甲基化修饰在肝母细胞瘤中的作用机制

N6-甲基腺苷（m6A）是一种广泛存在于真核生物中的RNA内部修饰，参与许多生物学过程，对于调节RNA的细胞内定位，稳定性，剪接和翻译具有重要作用。然而，尚未详细研究其在肝母细胞瘤中的生物学作用和潜在机制。

2019年12月23日，潘秋辉教授团队在《Molecular Cancer》杂志上发表了题为“m6A甲基化修饰介导CTNNB1促进肝母细胞瘤增殖的机制研究”的文章，首次全面阐述RNA m6A甲基化修饰在肝母细胞瘤中的作用机制，为探究RNA m6A甲基化修饰与肝母细胞瘤的发生发展机制的相关性奠定实验基础，为肝母细胞瘤干预治疗提供新的理论基础。

RESEARCH

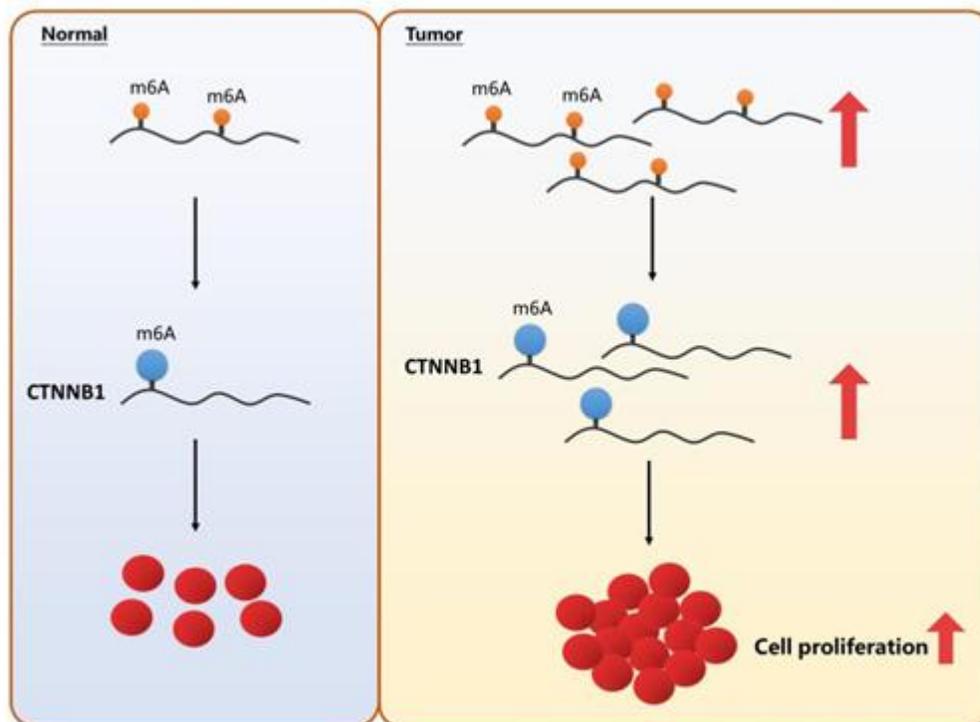
Open Access

m⁶A mRNA methylation regulates CTNNB1 to promote the proliferation of hepatoblastoma



Li Liu^{1,4†}, Jing Wang^{2†}, Guifeng Sun³, Qiong Wu⁵, Ji Ma¹, Xin Zhang¹, Nan Huang³, Zhixuan Bian¹, Song Gu², Min Xu², Minzhi Yin⁶, Fenyong Sun^{3*} and Qihui Pan^{1*}

该研究在建立肝母细胞瘤RNA m6A修饰研究平台及技术体系基础上，首次发现RNA m6A甲基化修饰在肝母细胞瘤中异常活跃，且筛选出甲基转移酶METTL3与肝母细胞瘤预后相关，有望成为新的预后生物标志物；还发现经典通路Wnt/β-catenin中的CTNNB1发生m6A的异常修饰，并详细阐述了CTNNB1 m6A甲基化修饰的作用机制，该发现是在原有认知的肝母细胞瘤致病机制基础上开阔了一个崭新的研究视野。



建立系统完整的肝母细胞瘤转录组、转录修饰组、蛋白组和蛋白修饰组数据库

潘秋辉教授团队在前期大量高通量测序和质谱数据的基础上，进一步开发在线共享数据库（<http://www.hbpremdb.com/index.html>），HBprem，并于2020年6月21日在《Clinical and Translational Medicine》上发表题为“Hbprem: 整合肝母细胞瘤中转录组、翻译组、转录后修饰组和翻译后修饰组学的网络数据库”的快报文章。数据库中整合了组学分析检测所得的肝母细胞瘤中mRNA、蛋白质、RNA m6A甲基化，蛋白质O-糖基化和磷酸化表达水平及具体修饰位点。



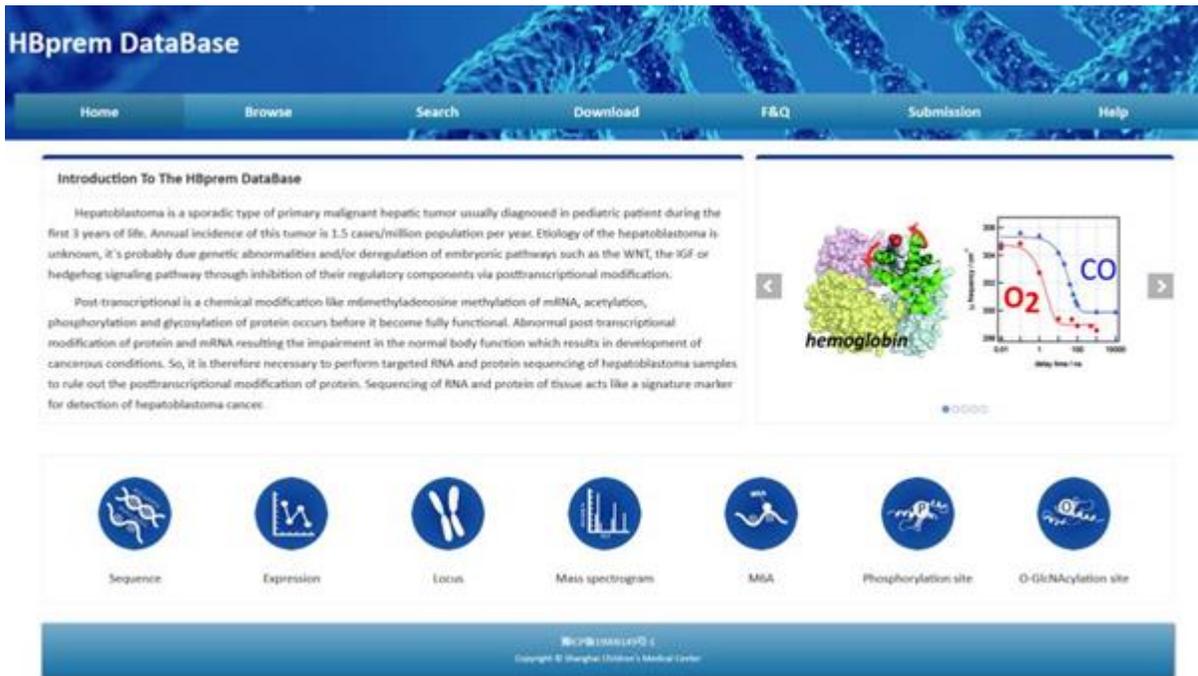
LETTER TO EDITOR |  Open Access 

HBprem: A database of transcription, translation, and posttranscriptional and posttranslational modifications in hepatoblastoma

Hang Song, Zhixuan Bian, Siwei Mao, Jiabei Zhu, Yue Zhang, Song Gu, Minzhi Yin, Qihua Fu , Qihui Pan 

First published: 21 June 2020 | <https://doi.org/10.1002/ctm2.107>

发布的第一版HBprem包括9999个mRNA，431个m6A甲基化修饰的mRNA，8564个蛋白，4546个磷酸化蛋白和138个O-糖基化蛋白。数据库中提供了这些分子和相关修饰的详细信息，包括基因注释，定量，组织来源和修饰位点等。数据库界面简单友好，用户能通过输入基因名、基因ID等信息直接检索相关基因在肝母细胞瘤中的表达水平及修饰情况。该数据库可为广大肝母细胞瘤研究人员提供丰富资源，以了解和鉴定HB中的mRNA，蛋白质，mRNA修饰和蛋白质修饰。同时，HBprem也接受其他研究学者上传相关测序和质谱数据，以不断完善肝母细胞瘤这一罕见儿童肿瘤的转录组、蛋白组学和转录后/翻译后修饰组学信息。



基于目前在肝母细胞瘤研究领域取得的重要成果，潘秋辉教授团队未来也将继续在RNA修饰和蛋白修饰等方面深入挖掘肝母细胞瘤发生发展的分子机制，加强基础科研成果的临床有效转化，致力于为肝母细胞瘤的诊断和治疗开辟新的思路与方向。

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科茨多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))