基于转录组的肝细胞癌分子分型研究进展

赵洋^{1,2*}, 张勇², 燕蒙², 王子叶², 应万涛^{2*}, 钱小红^{1,2*}

1. 北京工业大学, 生命科学与生物工程学院, 北京 100124;

2. 军事科学院军事医学研究院生命组学研究所, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京蛋白质组研究中心, 国家蛋白质科学中心-北京, 北京 102206

* 联系人, E-mail: zynellj@126.com; yingwantao@mail.ncpsb.org; qianxhl@163.com

收稿日期: 2018-09-11; 接受日期: 2018-10-12; 网络版发表日期: 2019-01-09

国家基础研究重点项目(批准号: 2017YFC0906600, 2016YFA0501300)、北京市科技计划项目(批准号: Z161100002616036)和军事医学创新工程专项(批准号: 16CXZ027)资助

摘要 肝细胞癌是恶性程度极高的肿瘤之一, 患者的发病率和死亡率都位居恶性肿瘤前列. 虽然传统临床病理诊断和分级治疗策略得到了极大的发展, 并显著改善了肝细胞癌患者的生存情况, 但至今肝细胞癌患者的5年生存率仍然较低. 基因测序技术的进步和发展加速了肿瘤基因组学的研究, 也帮助科学家认识了肿瘤的异质性及其发生、发展的分子机制. 近20年, 科学家基于转录组数据提出了许多与病理特征相关的肝细胞癌分子亚型, 并对其生物学特性和分子特征进行了深入的挖掘. 若能将转录组分子亚型与临床病理分级系统综合考虑, 用于肝细胞癌病理诊断和分级治疗, 将有望改善病人的生存情况, 推进肝细胞癌病人的个体化医疗进程.

关键词 肝细胞癌, 转录组, 分子亚型, 生存率

肝癌是对各种组织学上不同类型的原发性肝脏肿瘤的统称, 主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌、肝母细胞癌、胆管囊腺癌等^[1]. 在全球范围内, 肝癌的发病率位居恶性肿瘤的第5位, 致死率高居第2位^[2]. 在中国, 肝癌的发病率则高居第4位, 致死率处于肺癌、胃癌之后位居第3位. 2015年全国肿瘤统计显示, 男性肝癌新发病数为343.7万人, 女性肝癌新发病人数为122.3万人, 男女共有466万人, 占到全球新发肝癌患者的50%, 甚至更多^[3]. 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最为常见的原发性肝癌, 约占肝癌患者的90%. 近年, 针对HCC发病机理的研究取得了重大进展, 许多诱发HCC的致病因素已被广泛报道, 如乙型肝炎病毒

(hepatitis B virus)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)的长期感染、过度饮酒导致的肝硬化等. 虽然科学家对HCC的病理诱因有了深刻的认识, 但HCC病人的5年生存率仍然很低^[3]. 依据2015年的全国肿瘤统计数据, 新发肝癌患者有466万, 死亡病人仍有422.1万^[3]. 因此, 为了改善HCC患者的生存情况, 亟需发展新的HCC治疗策略和发现新的药物干预靶点.

1 HCC目前的诊断和治疗现状

现今, HCC患者的治疗方案主要采用病理诊断、分类、分型方法(TNM分级、Edmondson分级和BCLC

引用格式: 赵洋, 张勇, 燕蒙, 等. 基于转录组的肝细胞癌分子分型研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 10–17

Zhao Y, Zhang Y, Yan M, et al. Progress in transcriptomic molecular subtyping of hepatocellular carcinoma (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 10–17, doi: 10.1360/N052018-00181

分级等)对患者进行分层治疗^[4-7]. 依据肿瘤大小、肿瘤数目、血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)含量、血管侵犯、淋巴结和远端转移情况以及显微镜下肿瘤组织细胞类型、分化程度等组织细胞学特征, 病理分级系统将患者分为不同的层级, 进而采用对应的治疗策略. 其中, BCLC分级系统最为常用. BCLC分级系统将HCC患者分为5个层级: 极早期(BCLC, 0期)、早期(BCLC, A期)、中期(BCLC, B期)、中晚期(BCLC, C期)和晚期病人(BCLC, D期)^[5]. 针对极早期和早期病人, 主要采用手术切除和肝移植治疗; 针对中晚期病人, 除了手术治疗外还辅助索拉菲尼药物治疗; 针对晚期病人, 则需根据患者的实际情况给予对应的治疗(图1). 在过去几十年里, 病理分级系统在制定HCC患者治疗方案上起到了极大的指导作用, 也最大程度地改善了患者的生存情况, 但患者5年生存率并未得到有效改善. 不可否认, 这种治疗策略还是存在很多缺陷, 如标本制作困难、病理诊断者的水平参差不齐等. 同时, 这种诊断方式仅能从组织细胞水平反映肿瘤的生物学特征, 不能捕获肿瘤的本质特征, 因而无法在

肿瘤恶化或转移前做出预判. 因此, 临床上经常出现同一病理类型、同一分期, 且采用相同治疗策略的HCC患者, 却表现出完全不同的疾病进程和预后. 例如, 部分患者经过积极治疗后获得了5年以上的无病生存期, 而另一部分患者则在很短时间内就发生肿瘤复发和转移, 甚至死亡. 这也就表明在HCC患者中存在很大的异质性, 传统的病理诊断和分级策略无法从根本上区分此类病人. 由此, 如何探究HCC患者的异质性问题, 进而对其进行更精准的诊断、分类及预后判断, 从而采取更有效的个性化治疗措施是亟需解决的一个重大难题, 也是能否进一步改善HCC治疗效果的关键.

2 经典的转录组分子分型

在HCC患者中, 分子靶向药物-索拉菲尼的成功使用表明分子生物学特征与临床分级系统的综合考虑将极大地改善HCC的早诊和治疗^[8]. 随着测序技术的飞速发展, 此技术已成功应用于医疗领域, 为HCC的诊

图 1 HCC BCLC分级系统及其治疗策略(网络版彩图)

Figure 1 BCLC staging system and therapeutic strategy for HCC (color online)

断、分类和个性化治疗指引了新的方向^[9-11]。本文着重论述了转录组数据在HCC分子分型中的应用及其可能对HCC诊断和治疗产生的影响。

从2004年到现今, 已有许多研究者基于转录组数据对不同地区、不同人群以及不同类型的HCC患者进行了大量的分子分型工作(图2)。首先, 2004年, Lee等人^[12]利用转录组数据将90例HBV/HCV感染引起的HCC分成了两个群体: Cluster A和Cluster B。其中, Cluster A中HCC患者的生存率显著低于Cluster B。通过差异蛋白和信号通路富集分析, 他们发现Cluster A中特异性上调表达的基因主要参与细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡和泛素依赖的蛋白降解等生物学过程, 表明Cluster A患者的HCC肿瘤具有更强的增殖特性, 因而其恶性程度更高、病人的生存率更低。通常AFP含量高(>300 ng/mL)的HCC患者往往比AFP含量低(<300 ng/mL)的患者具有更高的死亡概率^[13], 然而, 在此套数据中并未发现此类现象, 即AFP含量不能有效预测病人的生存情况(P -value=0.13)。同时考察AFP含量与转录组分子亚型时, 他们却发现Cluster A中AFP含量低的患者反而具有最差的生存率。这也就意味着转录组分子亚型比临床病理诊断更能反应肿瘤的本质

特征, 更能准确地预测患者的发展趋势。因此, 将转录组分子亚型纳入临床病理分级系统中, 将有望为HCC的诊断和治疗指引新的方向、提出新的方法。

在Cluster A和Cluster B基础上, Lee等人^[14]2006年基于另外61例HCC患者以及4例胚胎干细胞源和5例成熟肝细胞源的小鼠(*Mus musculus*)样本, 证明了Cluster A中还存在一类具有细胞干性特征的分子亚型: HB亚型。与其他分子亚型相比, HB亚型中HCC患者的肿瘤复发能力和死亡风险都更高。进一步观察亚型分子特征, 发现大量干性细胞的分子标记物(如KRT7, KRT19和VIM等)在HB亚型中明显上调表达。同时, 大量AP-1转录因子调控表达的靶基因在HB亚型中也明显上调表达, 从而诱导肿瘤细胞的迁徙和转移, 如MMP1, PLAUR, TIMP1, CD44和VIL2等。总体而言, 这些结果都预示着HB亚型肿瘤的干性细胞起源性及其恶性迁移和转移特征。

随后, Boyault等人^[15]利用57例HCC患者的转录组数据, 获得了6个转录组HCC分子亚型: G1~G6。G1~G3亚型具有更强的染色体不稳定性 and 等位基因缺失, 并表现出了更强的细胞增殖特性, 从而具有更差的生存率。其中, G1, G2亚型患者主要由HBV感染引起, 而

图2 2004~2017年间发表的核心转录组HCC分子亚型。N, 用于转录组分子分型的样本数目; V, 用于验证转录组分子亚型的样本数据; C, HCC样本的病理特征(网络版彩图)

Figure 2 Key transcriptome-based HCC molecular subtypes published between 2004 and 2017. N represents the number of HCC samples used for molecular stratification, V means the number of HCC samples used for validation, C denotes the pathological characteristics of HCC samples (color online)

G3~G6患者则主要由HCV和酒精肝等病因引起。因此, 相对于G3~G6而言, G1和G2亚型中HBV病毒基因的表达量都更高。此外, AKT通路在G1, G2亚型中也明显激活。虽然同属HBV感染类型, G1和G2亚型之间也存在本质区别。G1的分子特征主要为HBV病毒基因的拷贝数低, 无TP53和PIK3CA突变, 有AXIN1突变, IGF2基因上调表达; G2的分子特征主要为HBV病毒基因的拷贝数高, TP53和PIK3CA突变。AKT信号通路的激活方式也不相同, 在G1中主要由IGF2激活, 而在G2中则由PIK3CA突变引起。另外, G3的分子特征则主要包括TP53突变和细胞增殖相关基因的上调表达(如CDC6, CCNA2和MCM2等)。G4中患者的病理类型复杂, 分子生物学特征主要表现为TCF1突变。G5~G6具有良好的预后特性, 分子特征主要为CTNNB1突变和WNT信号通路的激活。在此, Boyault将转录组与基因组相结合, 更加系统地揭示了HCC转录组分子亚型可能的生物学特性。

2008年, Chiang等人^[16]特异性地针对HCV感染的HCC患者进行了转录组分子分型研究。通过无监督聚类分析91例患者的转录组数据, 发现HCV感染的HCC患者也可被分为5个分子亚型: “CTNNB1”亚型、“Proliferation”增殖亚型、“IFN-related”炎性亚型、“Polysomy of chromosome 7”亚型和“unannotated”未定义亚型。其中, “CTNNB1”, “Proliferation”和“IFN-related”与以往的研究结果有很大的相似性。“CTNNB1”亚型主要表现为CTNNB1基因的3号外显子发生显著突变, 突变后的CTNNB1蛋白相对于野生型的CTNNB1蛋白具有更强的稳定性, 从而导致细胞核内的CTNNB1蛋白含量增加, 进而激活更多下游靶基因的表达, 如*GLUL*, *LGR5*, *TBX3*和*REG3A*等肝脏特异性基因的表达。“Proliferation”亚型则具有更高的染色体不稳定性 and 血管浸润以及血清AFP含量。除了增殖特征外, 亚型中的部分酪氨酸激酶(如IGF-IR, RPS6, AKT等)的磷酸化水平也明显高于其余亚型, 提示酪氨酸激酶可能是促进肿瘤细胞增殖的驱动因素之一。“IFN-related”亚型则主要表现为STAT1, ISG15, IFI6和IFI27等IFN炎症反应分子的显著上调。STAT1基因是调控HCV病毒感染后应激反应的一个重要转录因子; ISG15, IFI6和IFI27等基因则是HCV感染病人在病毒唑治疗失败后应急上调的几个关键分子标志物^[17]。以上结果表明此分子亚型可能具有更强的IFN炎症应激反应。“Polys-

omy of chromosome 7”亚型则表现为7号染色体有明显扩增, 并且大量7号染色体上的基因明显上调, 如*COBL*, *CLDN15*, *MAD1L1*, *POLD2*和*EPHA1*等。“unannotated”亚型无明显特征, 他们未对其做深入解析。因此, 针对HCV感染的HCC病人提出了一个新的分子分型系统, 部分分子亚型与以往的研究结果有很大的相似性, 但也发现了一个新的亚型“Polysomy of chromosome 7”。

3 综合的转录组分子分型

自从转录组分子分型诞生后, 建立了各种类型的HCC分子亚型, 并揭示了其分子生物学特征。那么, HCC患者的转录组分子亚型之间是否存在一定的共性特征? 为此, 2009年, Hoshida等人^[18]整理收集了9套HCC转录组数据, 包括603例HCC患者, 通过一致性聚类分析获得了一个综合性的HCC分子亚型: Hoshida S1, S2和S3。S1亚型与早期复发、脉管侵犯转移等恶性临床因素显著正相关, 表明S1型患者具有更高的复发、转移可能性。通过差异蛋白和信号通路富集分析, 他们发现两条生物学信号通路在S1型肿瘤中发生了特异性激活: TGF β 信号通路和WNT信号通路。已有证据表明, TGF β 信号通路和WNT信号通路与肿瘤的迁徙和转移有重大相关性^[19-21], 但鲜有报道二者之间存在相互作用关系。研究通过免疫组化等技术手段, 证明了TGF β 信号通路的活化可诱导CTNNB1从细胞外向细胞内转运, 导致细胞内CTNNB1含量增加, 进而通过CTNNB1激活WNT信号通路, 从而调控各类增殖、转移相关基因的表达, 促进肿瘤的增殖和迁移。相对于S1和S3型肿瘤而言, S2型肿瘤的直径偏大, 去分化程度高, 血清AFP含量高, 预示着S2型肿瘤的恶性特质。通过信号通路富集分析发现, 大量恶性分子标志物在S2型高度富集, 如MYC通路、AKT通路和细胞干性特征(如EpCAM)等, 进一步证明了S2肿瘤的恶性特质。S3型则与很多良性预后的临床特征相关联(如AFP含量低、细胞分化程度高等), 预示着S3型HCC的良性特征。并且, 他们还发现S3型肿瘤保留了许多肝脏细胞功能相关的特征基因和信号通路, 如解毒信号通路(CYP家族基因)、脂类代谢通路(ALDH/ADH家族基因)以及氧自由基清除通路(CAT和SOD1)等。同时, S3型肿瘤具有更高的CTNNB1突变频率。综上所述, Hos-

hida等人^[18]通过整理多套数据提出了一个极具概括性的HCC分子亚型, 其中S3具有CTNNB1突变和良好的预后, 与以往的CTNNB1亚型有极高的相似性; S2和S1型都具有增殖的特性, 与以往的增殖亚型有极高的相似性; 还发现TGFB和WNT通路的同时激活可能是S1型肿瘤恶性特质的主要诱因, 可用于靶向治疗。

4 HCC中的TGFB和SOH分子亚型

在肿瘤生物学发展进程中, TGFB信号通路的异常改变已被广泛报道^[22,23]。2008年, Coulouarn等人^[24]首先通过小鼠模型和细胞系实验, 获得了在肝脏细胞系中特异表达的TGFB信号通路的特征分子, 共计314个基因。基于314个特征基因, 成功将139例HCC病人分成了两个亚型: TGFB亚型和非TGFB亚型。然而, 两亚型在临床特征上并未体现出显著的差异。因此, 对TGFB亚型进行了更深入的分析。通过无监督聚类, 发现TGFB分子亚型可进一步分为两个截然不同的亚型: 早期TGFB亚型(early-TGFB)和晚期TGFB亚型(late-TGFB)。相对于早期TGFB亚型, 晚期TGFB亚型下调表达了许多肝细胞功能相关的基因, 如糖代谢、脂类代谢和解毒功能相关的基因; 而细胞增殖、转移、血管生成等生物学功能相关的基因则明显上调。由此, 晚期TGFB亚型中的病人也表达出了更高的死亡率和肿瘤复发转移率。并且, 通过外部数据集(包括7例肝脏转移样本、19例具有不同肿瘤表型的细胞系样本和104例独立的HCC病人样本)进一步证明了晚期TGFB亚型的分子特征与肿瘤的迁移和恶性度显著正相关。

Hippo通路是一条经典的调控HCC肿瘤发生发展的生物学信号通路。当Hippo通路受到抑制或沉默时, 转录因子YAP1/TAZ的磷酸化水平将受到抑制, 未磷酸化的YAP1/TAZ基因则会进入细胞核内增强细胞增殖基因和生存相关基因的表达, 从而促进肿瘤细胞的恶性繁殖和扩增^[25]。有研究表明, 当敲除Hippo通路中的关键基因SAV1和MST1/2时, 也可以抑制YAP1基因的磷酸化, 进而促进HCC肿瘤的发生发展^[25-27]。2015年, Sohn等人^[28]通过敲除小鼠中的SAV1和MST1/2基因, 获得了沉默Hippo通路后(silence of Hippo, SOH)的小鼠模型, 并分析获得SOH的分子特征。基于SOH分子特征, 成功将来自国家癌症研究所、Mount Sinai Hospita和复旦大学肝癌研究所的三组HCC患者分为

了SOH亚型和非SOH亚型, 并且发现SOH亚型在三组数据中都与不良的预后相关。

5 HCC中的免疫分子亚型

2017年, Sia和TCGA团队^[29,30]在HCC患者中均发现了一类免疫反应较为活跃的亚型。TCGA团队通过免疫组化分析发现, 196例HCC患者中有22%的患者具有高免疫浸润现象, 提示在HCC病人中可能存在免疫亚群。通过66个免疫细胞分子标志物对196例患者进行无监督聚类分析, TCGA团队发现在HCC癌组织和癌旁组织之间存在很大的免疫细胞类型差异。在癌组织中, T-reg细胞、M2巨噬细胞等具有免疫抑制特性的细胞类型活性较高; 在癌组织中, T细胞、B细胞等免疫活性细胞含量更高。此外, 在癌组织中还发现了两个免疫水平特别高的High1和High2亚型。在这两个亚型中, PDL-1, PD-1和CTLA4等免疫治疗的靶标分子表达量显著高于其余亚型, 预示这类病人可能适合于免疫治疗。此外, Sia等人通过对228例HCC患者进行无监督聚类, 也发现其中有59例病人具有很高的免疫反应, 并定义其为“免疫亚型(immune class)”。相对于非免疫亚型而言, 免疫亚型上调表达了很多免疫过程相关的基因和信号通路, 如T细胞、毒性NK细胞、IFN通路、PD-1通路等。通过免疫组化验证, 证实了免疫亚型中高浓度免疫细胞浸润的患者比例更高。根据免疫浸润的细胞类型和免疫反应活性的不同, 还发现免疫亚型可进一步细分为两个子亚型: 免疫激活(37/57)和免疫抑制亚型(20/57)。免疫激活亚型中, T细胞、NK细胞和IFN炎症应激反应活跃; 免疫抑制亚型中, T-exhaustion细胞、M2巨噬细胞和TGFB通路等免疫抑制型细胞和通路更为活跃。通过富集分析还发现免疫抑制亚型能够明显富集Hoshida S1的特征分子, 表明S1亚型和免疫抑制亚型有很强的关联关系, 也表明免疫抑制亚型具有不良预后的特性。另外, PD-1和PDL-1在免疫抑制亚型中的表达量也更高, 表明此亚型适合PD-1或PDL-1抗体的免疫治疗。

6 基于转录组分子分型的潜在药物靶点

近年来, 随着分子靶向治疗技术的发展, 科学家对HCC疾病诊疗策略的思考也进入了全新的时代。索拉

菲尼在HCC患者中的成功应用给部分患者的治疗带来了希望和曙光,但仍需开发更多新的、更高效的、更特异的分子靶向治疗药物,才能从根本上改变HCC疾病的诊疗窘境.基于转录组分子分型,科学家们发现了许多HCC分子亚型,并且发现各分子亚型中分子特征的改变通常都与HCC肿瘤的表型及其预后具有显著相关性.因此,通过特异性地抑制各分子亚型中的关键分子特征将有望改善HCC患者的生存状况.例如,Chiang等人的“proliferation”,Lee等人的“Cluster A”和Boyault等人的“G1~G3”等亚型中的HCC肿瘤都具有明显的增殖特征且都为恶性肿瘤,由此,认为通过抑制细胞增殖过程的关键基因(如IGF, HDAC2, PTMA和CDK4等)或关键信号通路(如AKT/MTOR等)将有益于此类病人的治疗^[12,15,16].另外,Chiang等人的“CTNNB1”,Boyault等人的“G5, 6”和Hoshida等人的“S3”亚型中的HCC肿瘤都具有细胞高分化的特性,并且这些病人都表现出了良好的预后特征,术后对此类病人辅助以诱导分化的药物治疗(如类维生素A等)将有望进一步改善此类病人的生存状况^[15-17].Hoshida等人^[18]和Sohn等人^[28]还发现了一类TGFB信号通路活跃的分子亚型,此类病人通常具有很高的肿瘤转移复发率和死亡率,通过抑制TGFB分子及其信号通路有望改善其生存情况^[17,28].此外,Sia和TCGA团队均发现了一类免疫抑制亚型,亚型中患者表现为免疫抑制型细胞的分子标志物上调表达(如PD-1, PDL-1和CTLA4

等),通过抑制此类基因的活性可改善此类病人的生存状况^[29,30].虽然以上分子靶标抑制剂在临床中的应用价值仍需进一步验证,但基于分子分型将HCC患者细分为不同亚群,并对不同群体的病人采用对应的分子靶向药物治疗,在未来HCC的个体化精准医疗中将起到至关重要的作用,也将为HCC患者带来新的希望.

7 总结与展望

HCC是一种极度恶性的肿瘤,患者的发病率和死亡率都位居恶性肿瘤前列.至今,除了病理分级的诊断和治疗标准外,仍缺乏行之有效的诊断和治疗手段.随着测序技术的不断进步和发展,转录组学在HCC中的应用已成为国内外的研究热点,特别是在分子分型和早期诊断的研究中.近20年,许多学者基于转录组数据提出了各种各样的HCC分子亚型,并对其分子特征和生物学信号通路做了深入解析.其中,绝大部分分子亚型都与HCC患者的生存和肿瘤复发有显著的相关性.因此,综合考察转录组分子亚型与临床病理分析系统,将有望实现HCC患者的早期诊断和个体特异性治疗,并极大地改善患者生存情况.虽然科学家提出了许多HCC转录组分子亚型,且很多亚型之间具有一定的共性,但至今未有比较权威的、规范的、统一的转录组分子亚型,这将是未来肝癌科学家继续奋斗的目标.

参考文献

- 1 Llovet J M, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003, 362: 1907-1917
- 2 Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA-A Cancer J Clin*, 2015, 65: 87-108
- 3 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA-A Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-132
- 4 Bruix J, Han K H, Gores G, et al. Liver cancer: approaching a personalized care. *J Hepatol*, 2015, 62: S144-S156
- 5 Llovet J M, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 1999, 19: 329-338
- 6 Llovet J M, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018
- 7 EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology*, 2012, 56: 908-943
- 8 Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390
- 9 van't Veer L J, Dai H, van de Vijver M J, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, 415: 530-536
- 10 Alizadeh A A, Eisen M B, Davis R E, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000, 403: 503-511
- 11 Beer D G, Kardia S L R, Huang C C, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med*, 2002, 8: 816-824
- 12 Lee J S, Chu I S, Heo J, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology*,

- 2004, 40: 667–676
- 13 Chevret S, Trinchet J C, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1999, 31: 133–141
 - 14 Lee J S, Heo J, Libbrecht L, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med*, 2006, 12: 410–416
 - 15 Boyault S, Rickman D S, de Reyniès A, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*, 2007, 45: 42–52
 - 16 Chiang D Y, Villanueva A, Hoshida Y, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2008, 68: 6779–6788
 - 17 Asselah T, Bieche I, Narguet S, et al. Liver gene expression signature to predict response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gut*, 2008, 57: 516–524
 - 18 Hoshida Y, Nijman S M B, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2009, 69: 7385–7392
 - 19 Zavadil J, Böttinger E P. TGF- β and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*, 2005, 24: 5764–5774
 - 20 Giannelli G, Bergamini C, Fransvea E, et al. Laminin-5 with transforming growth factor- β 1 induces epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2005, 129: 1375–1383
 - 21 Hoppler S, Kavanagh C L. Wnt signalling: variety at the core. *J Cell Sci*, 2007, 120: 385–393
 - 22 Bierie B, Moses H L. TGF β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 506–520
 - 23 Thiery J P, Sleeman J P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 131–142
 - 24 Coulouarn C, Factor V M, Thorgeirsson S S. Transforming growth factor- β gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology*, 2008, 47: 2059–2067
 - 25 Halder G, Johnson R L. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development*, 2011, 138: 9–22
 - 26 Pan D. Hippo signaling in organ size control. *Genes Dev*, 2007, 21: 886–897
 - 27 Saucedo L J, Edgar B A. Filling out the hippo pathway. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 613–621
 - 28 Sohn B H, Shim J J, Kim S B, et al. Inactivation of hippo pathway is significantly associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2015, 22: 1256–1264
 - 29 Ally A, Balasundaram M, Carlsen R, et al. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2017, 169: 1327–1341.e23
 - 30 Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology*, 2017, 153: 812–826

Progress in transcriptomic molecular subtyping of hepatocellular carcinoma

ZHAO Yang^{1,2}, ZHANG Yong², YAN Meng², WANG ZiYe², YING WanTao^{2*}
& QIAN XiaoHong^{1,2*}

1 College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China;

2 Beijing Institute of Lifeomics, State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Proteome Research Center, National Center for Protein Sciences (Beijing), Beijing 102206, China

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most malignant tumors in the world. The incidence and mortality rates of HCC are among the highest in malignant tumors. Although advances in the developing of clinical staging system have led to significant improvement in the survival of HCC patients, the 5-year survival rates are still very poor. Advances in genome sequencing technology are now supporting a breadth of cancer genome characterization studies and help scientists to understand the heterogeneity of HCC tumors and the molecular mechanisms of its occurrence and progression. In the past 20 years, scientists have proposed a number of transcriptomic HCC molecular subtypes that are significantly associated with pathological features, and have an in-depth exploration of their biological properties and molecular characteristics. Thus, we suppose that integrated transcriptomic HCC subtypes into traditional clinical staging systems will greatly improve molecular classification and prediction of outcomes in HCC and enable personalized HCC treatment.

hepatocellular carcinoma, transcriptome, molecular subtyping, survival rates

doi: [10.1360/N052018-00181](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N052018-00181)