

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00233

胎肝特异性癌胚 RNA——AK003710 的筛选及功能研究

王少冰, 孙树汉, 王芳*

第二军医大学基础医学部医学遗传学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 筛选胎肝特异性癌胚 RNA, 探讨其对肝癌细胞增殖、侵袭能力的影响。**方法** 对小鼠肝发育和肝再生的长链非编码 RNA(lncRNA) 芯片数据进行生物信息学分析, 筛选得到在胎肝和再生肝脏中均高表达的候选 lncRNA, 利用实时定量 PCR 在小鼠肝癌组织中对候选 lncRNA 进行表达水平检测, 综合芯片分析及实时定量 PCR 结果, 选择表达差异最明显的 lncRNA 行进一步研究。首先在胎肝和肝再生模型中验证该 lncRNA 的表达, 然后利用 siRNA 技术干扰该 lncRNA, 再通过 EdU 标记技术和 Transwell 实验分别检测细胞的增殖能力和侵袭能力。**结果** 生物信息学分析筛选得到在胎肝和再生肝脏中均高表达的 7 条 lncRNA, 其中 3 条在小鼠肝癌组织中较正常肝组织高表达, 3 条表达无差异, 1 条无表达; 高表达的 3 条 lncRNA 中, lncRNA-AK003710 在小鼠肝发育和肝再生芯片中的差异表达倍数最高, 可作为进一步研究对象。进一步验证显示 lncRNA-AK003710 在胎肝及多种肝损伤修复模型中表达上调; 功能实验表明对 lncRNA-AK003710 靶向干扰后能降低小鼠肝癌细胞 Hepa1-6 的增殖和侵袭能力。**结论** lncRNA-AK003710 在胎肝、再生肝组织及肝癌组织中均高表达, 是胎肝特异性癌胚 RNA, 可调控肝癌细胞的增殖及侵袭过程, 有望成为肝癌治疗的潜在靶点。

[关键词] 长链非编码 RNA; 肝发育; 肝再生; 肝损伤; 肝肿瘤

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)03-0233-08

Screen and preliminary function study of fetal liver specific oncofetal RNA AK003710

WANG Shao-bing, SUN Shu-han, WANG Fang*

Department of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To screen for a fetal liver specific oncofetal RNA and to study its effect on the proliferation and mobility of hepatocellular carcinoma (HCC) cells. **Methods** By overlapping the microarray results of mouse fetal liver and regenerated liver following partial hepatectomy (PH), we obtained several candidate lncRNAs which were highly expressed in both fetal liver and regenerated liver tissues, and then the expression of these candidate lncRNAs in HCC tissue were also detected. The most differentially expressed lncRNA in the mouse HCC tissues as detected by real-time PCR were chosen for further research. By real-time PCR, the expression of those lncRNA in fetal liver and regenerated liver tissue was verified. For the function study, EdU labeling system and Transwell experiment were carried out to determine the proliferation ability and mobility after knocking down the lncRNA by siRNA transfection in HCC cell line Hepa1-6. **Results** Seven candidate lncRNAs which were highly expressed in both fetal liver and regenerated liver tissues were obtained; 3 of them were overexpressed in HCC tissues compared with normal liver tissues, 3 had no differential expression, and 1 was undetectable. Among the 3 overexpressed lncRNAs, lncRNA-AK003710 was the most differentially expressed lncRNA according to microarray and real-time PCR results. And then we detected that lncRNA-AK003710 was overexpressed in the fetal liver and 3 kinds of injured liver tissues. Furthermore, the proliferation ability and mobility of Hepa1-6 were impaired after knocking down lncRNA-AK003710 in HCC cell line Hepa1-6. **Conclusion** lncRNA-AK003710 is overexpressed in the fetal liver, regenerated liver tissues, and HCC tissues; therefore it is an oncofetal RNA that can regulate the proliferation and invasion of HCC cells and may be a potential therapeutic target for HCC.

[Key words] long noncoding RNA; liver development; liver regeneration; liver injury; liver neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(3):233-240]

[收稿日期] 2014-10-27 **[接受日期]** 2014-11-26

[基金项目] 国家自然科学基金 (81171937, 81372240). Supported by National Natural Science Foundation of China (81171937, 81372240).

[作者简介] 王少冰, 硕士生. E-mail: wangcooplework@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871057, E-mail: wfsjz@163.com

肝癌是人类最常见、预后最差的肿瘤之一^[1],也是中国癌症致死最主要的原因之一^[2]。研究显示肝癌的发生过程模拟了肝脏的发育过程,肝癌细胞与胚胎肝细胞存在许多共同的特点^[3],许多在正常肝脏中不表达的分子在肝癌细胞和胚胎肝细胞中上调表达,可用于肝癌的诊断和治疗,如诊断肝癌最常用的分子标志物甲胎蛋白(AFP)以及肝癌患者预后的分子标志物癌胚蛋白 SALL4^[4],后者还是肝癌治疗的潜在靶点^[5]。本课题组在前期研究中发现长链非编码 RNA(lncRNA)-LALR1 可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肝脏再生^[6],而 Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌的发生、发展具有十分重要的意义^[7],因此在肝再生过程中差异表达的 lncRNA 也可能在肝癌的发生、发展中发挥重要作用。

lncRNA 是一类转录本超过 200 nt 的非编码 RNA。研究表明 lncRNA 与肝脏的病理生理过程有着十分密切的关系,其参与了胚胎肝脏的发育^[8]、肝脏损伤后再生^[6]、酒精性肝病^[9]及肝脏肿瘤的发生、发展^[10-11]。因此,本研究拟通过对已有的肝发育及肝再生 lncRNA 芯片进行分析及初步的功能研究,以期寻找肝癌发生、发展过程中的关键 lncRNA,并探讨其对肝癌细胞增殖、侵袭的影响,为肝癌的治疗提供潜在靶点。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及实验动物 Hepal-6(中国科学院上海生命科学院细胞资源中心),C57BL/6J 小鼠[上海斯莱克实验动物有限公司,许可证号:SCXK(沪)2012-0002],胎牛血清(Gibco),DMEM 培养基(HyClon),二乙基亚硝胺(DEN, Sigma),四氯化碳、橄榄油(国药集团化学试剂有限公司)、SYBR Green、TRIzol 试剂(TaKaRa),MMLV、LipofectamineTM 2000(Invitrogen),siRNA(上海吉玛制药技术有限公司),EdU 标记试剂盒(广州市锐博生物科技有限公司)。

1.2 细胞培养 以 DMEM 培养基培养 Hepal-6 细胞,内含 10% 胎牛血清,于 37℃、饱和湿度、5% CO₂ 的培养箱中培养,取对数生长期细胞用于实验。

1.3 细胞转染 培养 Hepal-6 至对数生长期,细胞先用 PBS 洗 2 次,加入无血清 DMEM 培养基。将 siRNA 和 LipofectamineTM 2000 分别加入 Opti-MEM 中,轻轻震荡 5 min,混匀,制成转染液。室温

静置 20 min 后,将转染液加入细胞中,轻轻混合,置 37℃ 孵育 6 h。弃去转染液,加含 10% 胎牛血清的 DMEM 继续培养。

1.4 小鼠动物模型的建立 肝癌模型建立:选取 12 只 15 d 雄性 C57BL/6J 小鼠,腹腔注射二乙基亚硝胺(DEN),注射剂量为 25 mg/kg。10 个月后处死小鼠,分离肝癌组织及正常肝组织,H-E 染色确认是否为肝癌组织和正常肝组织。

肝部分切除模型建立:选取 20 g 左右雄性 C57BL/6J 小鼠 12 只,在麻醉状态下,切除小鼠左叶和中叶肝脏,以手术结束为 0 h,分别在 0、1.5、12 h 及 24 h 处死小鼠,分离肝脏。

四氯化碳诱导的肝损伤修复模型建立:选取 20 g 左右雄性 C57BL/6J 小鼠 12 只,将四氯化碳以橄榄油稀释成浓度为 0.3% 的混合液,以 10 mL/kg 的剂量对小鼠进行灌胃。以灌胃完成为 0 h,在不同时间点(0、6、12 h 及 24 h)处死小鼠,分离肝脏。

DEN 诱导的肝损伤修复模型建立:选取 20 g 左右雄性 C57BL/6J 小鼠 9 只,以 200 mg/kg 的剂量腹腔注射 DEN,以完成腹腔注射时为 0 h,在不同时间点(0、6 h 及 12 h)处死小鼠,分离肝脏。

对于肝损伤修复模型,各个时间点的肝脏组织一部分用于 H-E 染色,除 0 h 外的其他时间点肝组织出现肝细胞的肿胀、空泡、核皱缩或破裂时,认为肝损伤修复模型建立成功,可用于后续实验。

1.5 RNA 抽提、反转录及实时定量 PCR 取 1×10^6 Hepal-6 细胞或研磨均匀的组织,用 TRIzol-氯仿萃取法抽提 RNA,测得 D_{260}/D_{280} 为 1.9~2.1。取 2 μ g RNA 经 MMLV 反转录为 cDNA。取 1 μ L cDNA 为模板,以 GAPDH 为内参,用 SYBR Green 方法检测目的基因表达(引物序列见表 1)。

1.6 EdU 标记技术检测细胞增殖 12 孔板中转染细胞,培养 48 h 后,吸去细胞培养液,每孔加入 500 μ L 含 EdU (25 μ mol/L)的培养基孵育 2 h。经固定(4% 多聚甲醛,30 min)和通透(0.5% Triton X-100,10 min)处理后,加入 500 μ L 的 Apollo[®] 染色反应液(避光),DAPI 染核,最后获取图像并进行定量分析。

1.7 Transwell 实验检测细胞侵袭能力 常规消化 Hepal-6 细胞后用无血清培养基调整细胞密度为 2.0×10^5 个细胞/mL,将 200 μ L 细胞悬液移入小室内,小室植入 24 孔板内,在小室下层加入 500 μ L 含 10%

FBS的完全培养基,培养箱孵育 24 h,取出 Transwell 小室,用无菌棉签擦去上室面细胞及 Matrigel,甲醛

固定,结晶紫染色,在显微镜下计数 5 个视野穿膜细胞数,求出每个视野平均穿膜细胞数。

表 1 引物序列信息

Tab 1 Oligonucleotide sequences of primer

Oligonucleotide name	Function	Sequence (5'-3')
uc239 F	Real-time PCR	TGGCAGAATCCCTCACACAAT
uc239 R	Real-time PCR	ATGGAATCAGCGGGGTTTCATT
AK116273 primer 1 F	Real-time PCR	TTCATTTGAGTCGGTTTCGTGCG
AK116273 primer 1 R	Real-time PCR	CGTGGTGGAAATAAGAGGTGGTA
AK116273 primer 2 F	Real-time PCR	ATTTGAGTCGGTTTCGTGCG
AK116273 primer 2 R	Real-time PCR	GTGGTGGAAATAAGAGGTGG
AK086441 F	Real-time PCR	CAGGCTCACTCCCCTCTAACC
AK086441 R	Real-time PCR	ACCAACCAGAACACCCCAT
AK042594 F	Real-time PCR	GGAGGAGGACAGCAGCGTAGC
AK042594 R	Real-time PCR	CCCTCAGTTTCTTTGGTGAGTG
AK035610 F	Real-time PCR	TTCAAGAGCCAAAGCAAATCAC
AK035610 R	Real-time PCR	CAAACAACATCAACCCACATAACA
AK007113 F	Real-time PCR	GGTCCGCATCGTTGTCCA
AK007113 R	Real-time PCR	GCCGAGGCTCTCATTCTAGTTC
AK003710 F	Real-time PCR	GAACTGGCTGGTCTTTCTCA
AK003710 R	Real-time PCR	GCTCTCAACTGCTCTGTGCG
BC036412 F	Real-time PCR	GTGGCGTTTTAGCGGGAGAT
BC036412 R	Real-time PCR	GACAGGGTGGCATGAGGGTG
AK003710 siRNA	Interfering RNA	GCAUCUCUCUCCCAAGUAA
NC siRNA	Interfering RNA	UUCUCCGAACGUGUCACGU

1.8 芯片数据及分析 肝发育芯片数据^[8]及肝再生芯片数据(GSE43687)均来自 Gene Expression Omnibus 数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)。根据各 lncRNA 的 SeqID 寻找 2 个芯片数据中同时表达上调的 lncRNA。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,实时定量 PCR 数据用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析,独立样本 t 检验用于分析两组之间差异,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 小鼠原发肝癌模型的建立 结果(图 1)表明:实验组小鼠肝脏可见多发结节,对照组小鼠未见异常。H-E 染色结果(图 1)表明:实验组结节组织细胞呈现肝细胞癌表现,细胞排列紊乱,核大深染,细胞异型性明显,而对照组未见异常。结果证实,小鼠原发肝癌模型成功建立,可用于后续研究。

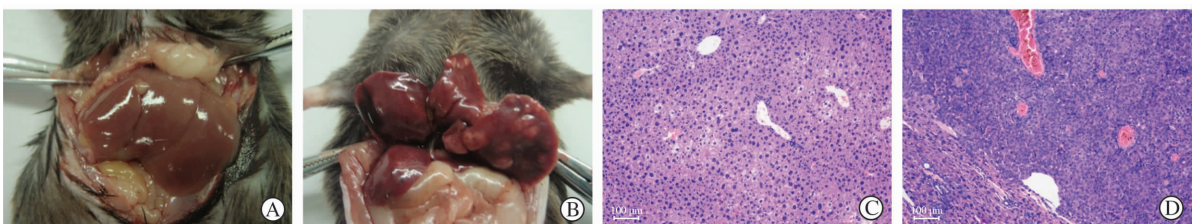


图 1 小鼠原发肝癌模型的建立

Fig 1 Establishment of mouse HCC model

A, B: Mouse liver of negative control group (A) or DEN-treated group (B); C, D: Hematoxylin and eosin staining of mouse liver tissue from negative control group (C) or nodule from DEN-treated group (D). Scale bars represent 100 μm

2.2 肝部分切除模型及胎肝中共同高表达的 lncRNA 的筛选 肝再生芯片数据包含小鼠肝脏部分

切除后的时间点为:0、1.5、6、24 h。将除 0 h 外的 3 个时间点的数据与 0 h 比较从而得到在肝部分切除模

型中特异高表达的 lncRNA 共 783 条;小鼠肝发育芯片包含的数据为:12.5、14.5、17.5 d 小鼠胚胎肝脏及新生小鼠和成年小鼠肝脏,通过将小鼠胚胎肝脏与成年小鼠肝脏芯片数据进行比较,进而得到在小鼠胚胎

肝脏中特异高表达的 lncRNA 共 443 条。将两者综合分析从而得到在小鼠胚胎肝脏及小鼠肝部分切除中同时高表达的候选 lncRNA 共 7 条(表 2)。

表 2 候选 lncRNA 详细信息

Tab 2 Information of candidate lncRNAs

Name	Fold change in microarray data of liver development (P)	Fold change in microarray data of liver regeneration (P)	Chromosome	Source
AK003710	82.39 (0.000 008 5)	2.34 (0.009 979 9)	chr7	fantom3*
UC.239 ⁺	17.35 (0.010 2)	2.40 (0.029 097)	chr4	UCR [#]
AK007113	16.70 (0.000 024 1)	1.64 (0.042 161 2)	chr4	fantom3*
AK166273	13.17 (0.000 000 1)	1.92 (0.003 073 2)	chr1	fantom3*
AK042594	11.14 (0.000 000 772)	1.64 (0.001 391 8)	chr2	fantom3*
AK086441	1.73 (0.000 000 228)	2.26 (0.009 167 6)	chr15	fantom3*
AK035610	1.41 (0.000 001 1)	1.21 (0.000 112 3)	chr13	fantom3*

* <http://fantom3.gsc.riken.jp/>; # <http://users.soe.ucsc.edu/~jill/ultra.html>. lncRNA: long noncoding RNA

2.3 候选 lncRNA 在肝癌组织中的表达 结果(图 2A)表明:lncRNA-AK042594、AK007113 和 AK003710 在 DEN 诱导的小鼠肝癌组织中较正常肝组织表达上调,上调表达倍数分别为:2.57 倍 ($P=0.023$)、3.97 倍 ($P=0.000 7$)、5.54 倍 ($P=0.000 5$),差异均有统计学意义;lncRNA-UC.239⁺、AK035610 和 AK086441 在肝癌及正常组织中表达差异无统计学意义 ($P>0.05$);利用实时定量 PCR 无法在肝癌组织中检测到 lncRNA-AK166273 的表达。

肝癌组织中高表达,芯片数据显示 lncRNA-AK003710 在胚胎肝脏及肝部分切除模型中表达倍数均较 lncRNA-AK042594、AK007113 高(表 2),而 real-time PCR 结果也显示,lncRNA-AK003710 在癌组织和癌旁组织差异倍数最大。因此本研究首先选择 lncRNA-AK003710 作为进一步研究的对象。通过生物信息学分析,lncRNA-BC036412 可能是 lncRNA-AK003710 在人类中的同源物,利用 real-time PCR 检测 lncRNA-BC036412 在人类肝癌组织中的表达量,结果如图 2B;lncRNA-BC036412 在人类肝癌组织中的表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义 ($P=0.02$)。

lncRNA-AK042594、AK007113 和 AK003710 在肝

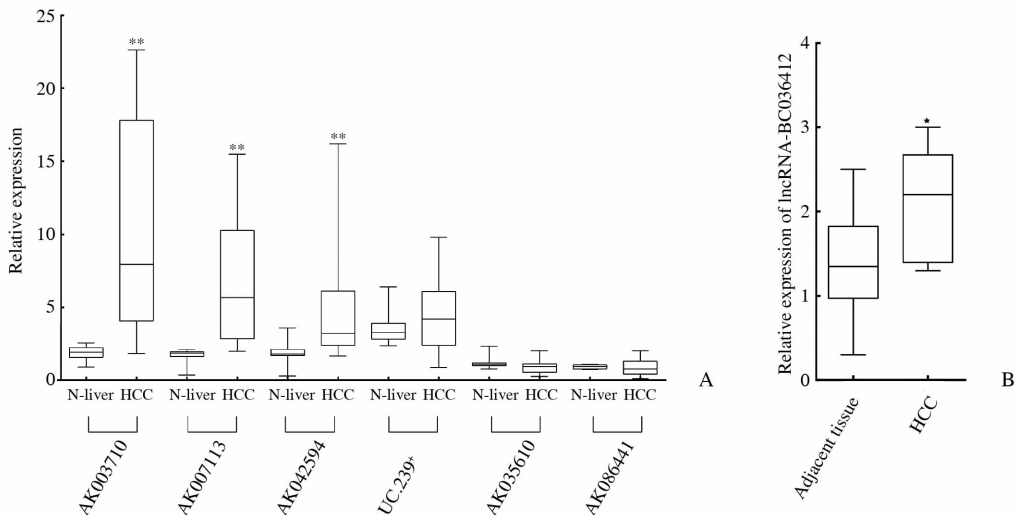


图 2 实时定量 PCR 检测 lncRNA 在肝癌组织中的表达

Fig 2 Expression of lncRNAs in HCC tissue by real-time PCR

A: Expression of candidate lncRNAs in mouse normal liver tissue (N-liver) and HCC tissue by real-time quantitative PCR, $n=12$; B: The expression of lncRNA-BC036412 in human HCC tissue, $n=10$. Horizontal lines in the box plots represent the medians, the boxes represent the interquartile range, and the whiskers represent the 2.5th and 97.5th percentiles. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs N-liver (A) or adjacent tissue (B)

2.4 lncRNA-AK003710 在胎肝及 3 种肝损伤修复模型中的表达 结果(图 3)表明:lncRNA-AK003710 在胚胎肝脏的各个时间段均较成年肝脏高表达($P<0.01$),其在 12.5 d 胚胎肝脏中表达最高,为成年肝脏的 140 倍。lncRNA-AK003710 在肝损伤修复模型中的表达情况如图 4:lncRNA-AK003710 在肝部分切除后 12、24 h 的肝脏组织均较 0 h 表达上调,差异有统计学意义($P=0.0219$,

$P=0.0005$);在四氯化碳肝损伤修复模型中,lncRNA-AK003710 在四氯化碳处理后 6、12、24 h 的肝脏组织均较 0 h 表达上调,差异有统计学意义($P=0.0115$, $P=0.0001$, $P=0.0015$);同时 lncRNA-AK003710 也在 DEN 诱导的肝损伤修复模型中表达上调,lncRNA-AK003710 在 DEN 处理后 6、12 h 肝脏组织中的表达均较 0 h 高,差异有统计学意义($P=0.0298$, $P=0.0321$)。

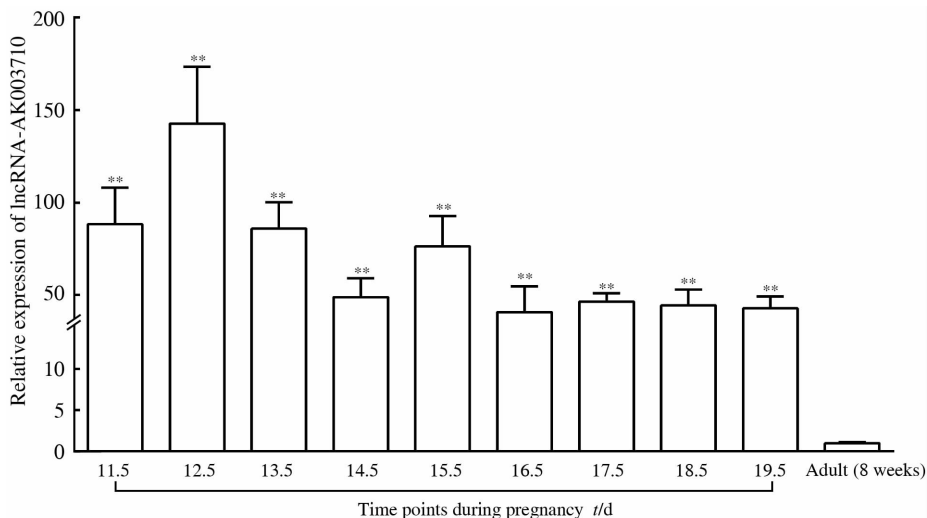


图 3 实时定量 PCR 检测小鼠胚胎肝脏及成年肝脏中 lncRNA-AK003710 表达

Fig 3 Expression of lncRNA-AK003710 in fetal liver and adult liver by real-time quantitative PCR

** $P<0.01$ vs adult mice; $n=3, \bar{x} \pm s$

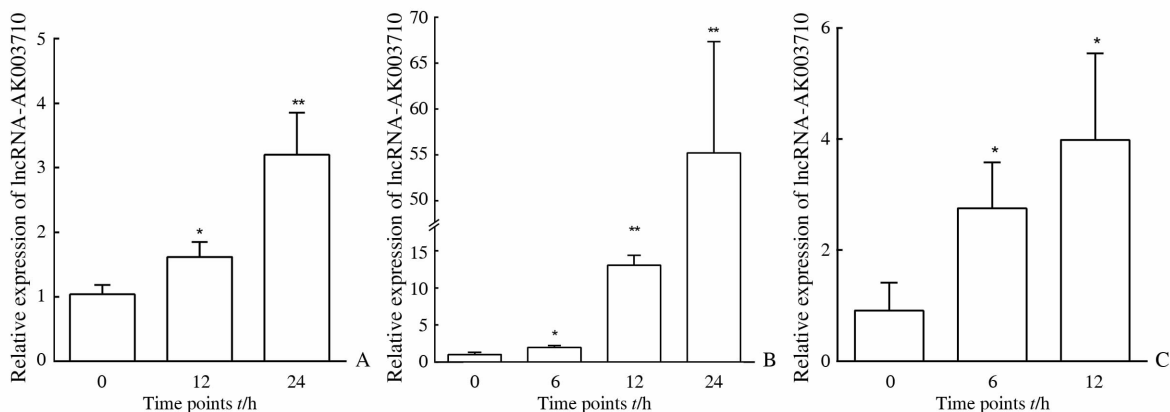


图 4 实时定量 PCR 检测 3 种小鼠肝损伤修复模型不同时间点 lncRNA-AK003710 的表达

Fig 4 Expression of lncRNA-AK003710 in three kinds of injured liver tissues at different time points by real-time quantitative PCR

A: PH(partial hepatectomy) induced liver injury tissue; B: CCl_4 (carbon tetrachloride) induced liver injury tissue; C: DEN (diethylnitrosamine) induced liver injury tissue. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 0 h; $n=3, \bar{x} \pm s$

2.5 lncRNA-AK003710 对肝癌细胞增殖及侵袭能力的影响 用针对 lncRNA-AK003710 的 siRNA

(siAK003710)及阴性对照 siRNA(siNC)转染小鼠肝癌细胞系 Hepa1-6,然后利用 EdU 标记技术检测

转染 siRNA 后 Hepa1-6 细胞的增殖能力,结果如图 5A、5B,转染 siAK003710 组细胞 EdU 阳性细胞为 $(10.53 \pm 0.85)\%$, 低于对照组的 $(20.56 \pm 1.46)\%$ ($P=0.006$), 提示干扰 lncRNA-AK003710 后能降低细胞的增殖能力。Hepa1-6 转染 siRNA 后利用

Transwell 实验检测细胞的侵袭能力,结果如图 5C、5D,转染 siAK003710 组细胞侵袭效率为 (28.33 ± 3.76) 个细胞/视野, 低于对照组 (56.00 ± 2.08) 个细胞/视野 ($P=0.003$), 提示干扰 lncRNA-AK003710 后细胞侵袭能力减弱。

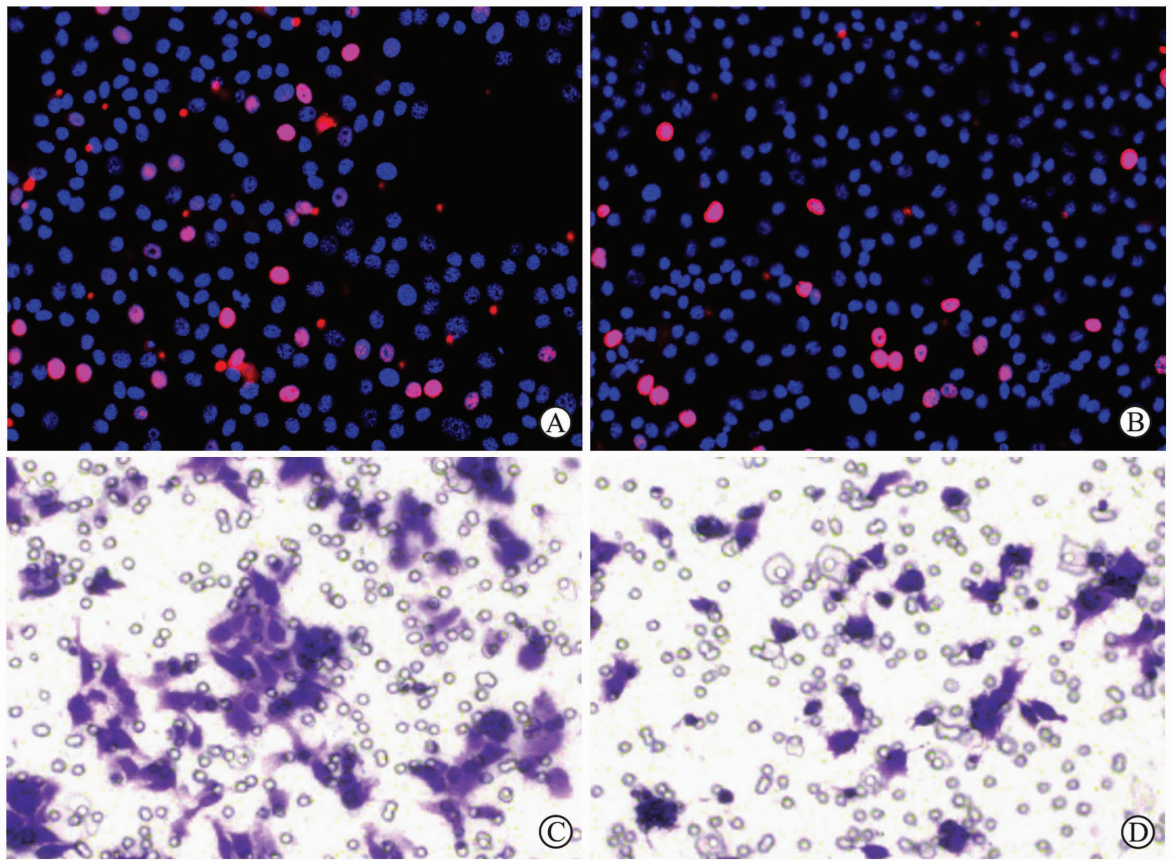


图 5 转染 siRNA 后 Hepa1-6 细胞增殖 (A、B) 及侵袭能力 (C、D) 的测定

Fig 5 Proliferation (A,B) and invasion ability (C,D) of Hepa1-6 cells transfected with siRNA

A,C: siNC; B,D: siAK007310. Original magnification: $\times 200$ (A,B), $\times 100$ (C,D)

3 讨论

研究表明哺乳动物基因组的转录产物大部分为非编码 RNA, 而且这些 RNA 似乎有着许多未知的功能^[12], lncRNA 的功能可能会更多样, 对生命过程的调控会更精细。近年来, 随着芯片及二代测序技术的广泛使用, lncRNA 逐渐成为研究的热点, lncRNA 在不同生命过程中各种各样的功能逐渐被揭示, 如参与 X 染色体失活^[13]、调控免疫细胞分化^[14]、抑制心肌肥大^[15] 及调控肿瘤的发生、发展^[16] 等。尽管有许多具有重要功能的 lncRNA 被发现, 可是仍然有许多 lncRNA 的功能不清楚, 还有待进

一步的研究。在以往的 lncRNA 研究中, 筛选 lncRNA 时往往只考虑了某一个生理或病理过程, 但是本研究充分考虑了肝发育、肝损伤修复和肝癌这 3 个重要的生命过程, 找到了在 3 个过程中同时上调表达的 lncRNA, 增强了筛选结果的可靠性, 同时也提示其在肝癌发生、发展过程中的重要性。而干扰 lncRNA-AK003710 后肝细胞增殖减慢、侵袭能力减弱, 说明 lncRNA-AK003710 对肝细胞增殖和侵袭具有调控作用, 是肝癌发生、发展过程中具有重要功能的 lncRNA, 可以成为肝癌治疗的潜在靶点。

为进一步研究 lncRNA-AK003710, 我们首先通

过 RACE 技术获得其全长,确定转录本在基因组的具体起始位点。然后对 lncRNA-AK003710 的启动子区进行转录因子预测,揭示其表达上调的原因。本研究对 lncRNA-AK003710 的功能研究主要在细胞水平上进行。本研究利用实时定量 PCR 的 2 对引物均无法检测到 lncRNA-AK166273 在肝癌组织中的表达,同时在其他肝脏组织和细胞系中也无法检测到 lncRNA-AK166273 的表达。其原因可能有:(1)在肝脏中 lncRNA-AK166273 不表达;(2)lncRNA-AK166273 在肝脏中表达量太低,而无法用实时定量 PCR 检测到;(3)数据库中 lncRNA-AK166273 的序列与实际序列不一致。本研究中除了 lncRNA-AK003710 外,lncRNA-AK042594 和 lncRNA-AK007113 也同时在肝发育、肝损伤修复和肝癌中上调表达,后两者在 3 个过程中同时上调表达的意义及发挥作用分子机制也将是下一步研究的重点。

癌胚基因是目前研究的热点,癌胚基因是指那些在正常组织中低表达,而在胚胎期组织和肿瘤组织中开放表达的基因。这些基因的编码产物往往在肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用,抑制这些癌胚蛋白的活性能够抑制肿瘤细胞的生长或转移。这些基因既包含了像 *c-myc* 这样经典的癌基因,也有一些新近发现的癌胚基因,如 *ROR1* (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1)^[17]、*IGF2BP* (IGF2 mRNA-binding protein)^[18] 等。但是前人关于癌胚基因产物的研究多限于蛋白编码基因,关于癌胚 lncRNA 的研究却非常少,毫无疑问癌胚 lncRNA 拓宽了人们对癌胚基因的认识,为肿瘤的研究提供了新策略与思路。

综上所述,lncRNA-AK003710 在肝发育、肝损伤修复和肝癌中上调表达,是一个癌胚 RNA;lncRNA-AK003710 可以调控肝细胞增殖和侵袭,有望成为肝癌治疗的潜在靶点。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistic[J]. CA Cancer J

Clin, 2011,61:69-90.

- [2] He J, Gu D, Wu X, Reynolds K, Duan X, Yao C, et al. Major causes of death among men and women in China[J]. N Engl J Med,2005,353:1124-1134.
- [3] Becker D, Sfakianakis I, Krupp M, Staib F, Gerhold-Ay A, Victor A, et al. Genetic signatures shared in embryonic liver development and liver cancer define prognostically relevant subgroups in HCC [J]. Mol Cancer, 2012,11:55.
- [4] Oikawa T, Kamiya A, Zeniya M, Chikada H, Hyuck A D, Yamazaki Y, et al. Sal-like protein 4 (SALL4), a stem cell biomarker in liver cancers[J]. Hepatology, 2013,57:1469-1483.
- [5] Masuda S, Suzuki K, Izpisua Belmonte J C. Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2013,369:1171.
- [6] Xu D, Yang F, Yuan J H, Zhang L, Bi H S, Zhou C C, et al. Long noncoding RNAs associated with liver regeneration 1 accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration by activating Wnt/ β -Catenin signaling[J]. Hepatology,2013,58:739-751.
- [7] Thompson M D, Monga S P. WNT/ β -catenin signaling in liver health and disease [J]. Hepatology, 2007,45:1298-1305.
- [8] Wang F, Yuan J H, Wang S B, Yang F, Yuan S X, Ye C, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. Hepatology, 2014, 60:1278-1290.
- [9] Oliva J, Bardag-Gorce F, French B A, Li J, French S W. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC[J]. Exp Mol Pathol, 2009, 87:12-19.
- [10] Yang F, Huo X S, Yuan S X, Zhang L, Zhou W P, Wang F, et al. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis [J]. Mol Cell, 2013, 49: 1083-1096.
- [11] Yuan J H, Yang F, Wang F, Ma J Z, Guo Y J, Tao Q F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. [J]. Cancer Cell,2014,25:666-681.
- [12] Wilusz J E, Sunwoo H, Spector D L. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. Genes Dev,2009,23:1494-1504.
- [13] Engreitz J M, Pandya-Jones A, McDonel P, Shishkin A, Sirokman K, Surka C, et al. The Xist lncRNA exploits three-dimensional genome architecture to spread

- across the X chromosome [J]. *Science*, 2013, 341: 1237973.
- [14] Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, Xu S, et al. The STAT3-Binding long noncoding RNA Inc-DC controls human dendritic cell differentiation[J]. *Science*, 2014, 344: 310-313.
- [15] Han P, Li W, Lin C H, Yang J, Shang C, Nuernberg S T, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy[J]. *Nature*, 2014, 514: 102-106.
- [16] Hu X, Feng Y, Zhang D, Zhao S D, Hu Z, Greshock J, et al. A functional genomic approach identifies FAL1 as an oncogenic long noncoding RNA that associates with BMI1 and represses p21 expression in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26: 344-357.
- [17] Widhopf G F, Cui B, Ghia E M, Chen L, Messer K, Shen Z, et al. ROR1 can interact with TCL1 and enhance leukemogenesis in E μ -TCL1 transgenic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 793-798.
- [18] Hämmerle M, Gutschner T, Uckelmann H, Ozgur S, Fiskin E, Gross M, et al. Posttranscriptional destabilization of the liver-specific long noncoding RNA HULC by the IGF2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1) [J]. *Hepatology*, 2013, 58: 1703-1712.

[本文编辑] 尹 茶

· 消 息 ·

我校孙颖浩教授荣获国际抗癌治疗大会“Aleksandr Savchuk 肿瘤研究奖”

2015年2月4日,我校孙颖浩教授在法国巴黎召开的“第26届国际抗癌治疗大会(26th International Congress of Anti-Cancer Treatment, ICACT)”上被授予第2届“Aleksandr Savchuk 肿瘤研究奖”。

第26届 ICACT 主席、“世界癌症日”发起人 David Khayat 教授于2014年11月来信邀请孙教授作为第2届“Aleksandr Savchuk 肿瘤研究奖”获奖者的身份出席第26届国际抗癌治疗大会,同时在会上介绍“中国前列腺癌研究现状”。

“Aleksandr Savchuk 肿瘤研究奖”是由 Aleksandr Savchuk 基金会所设的奖项,该奖项于每年的2月4日(“世界癌症日”)颁发,用以表彰世界范围内有影响力的肿瘤研究学者。孙颖浩教授在前列腺癌发展分子机制、风险预测和早期诊断、分子分型及前列腺癌相关转化医学的突出研究,获得“Aleksandr Savchuk 肿瘤研究奖”评选委员会的高度认可和肯定。

孙颖浩教授在前列腺癌研究上所取得的成就受到全球癌症研究领域的关注,知名期刊 *Lancet* 曾以“中国前列腺癌研究领军人物”为标题的人物专题在2015年第385卷9965期上对孙教授进行介绍。他的研究成果不仅为前列腺癌患者带来了福音,同时也为中国泌尿外科学的研究与发展吸引了更多的国内外资源。