
研究发现肝癌代谢异常机制并提供诊治新策略

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20139.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现肝癌代谢异常机制并提供诊治新策略。



张宏冰研究团队（受访者供图）

近日，美国《国家科学院院刊》刊登了中国医学科学院北京协和医学院教授张宏冰团队与上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心研究员郑亮团队一项关于肿瘤细胞代谢异常与肝癌发生的研究成果。该成果揭示了致癌的连环蛋白 1(β -catenin)激活的丝氨酸/苏氨酸激酶2(AKT2)- 氨甲酰磷酸合成酶2、天冬氨酸转氨酰化酶、二氢乳糖酶(CAD)介导的嘧啶合成是肝癌的可靶向致命弱点，为为肝癌的精准治疗带来新希望。

乙肝病毒(HBV)是肝癌重要诱发因素，中国曾有高达10%乙肝病毒携带者，肝癌已经成为我国第四常见恶性肿瘤，占世界一半以上的病例。肝癌具有发生隐匿、恶性程度高、发展迅速、预后差等特点。由于对肝癌的病理机制不甚明确，缺乏有效的靶向治疗，肝癌是仅次于胰腺癌的致死率第二高的恶性肿瘤，在我国是仅次于肺癌的第二大肿瘤致死病因，严重危及人民生命，亟需发现治疗靶点，开发新药物，从而进行个体化治疗。

肝脏是机体主要的代谢器官，原癌基因或抑癌基因的致癌突变会改变代谢，以满足不受抑制的细胞增殖和肿瘤生长对营养和生长的需求。 β -catenin编码基因(CTNNB1)是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤—肝母细胞瘤和成人肝脏恶性肿瘤—肝细胞肝癌中突变频率最高的原癌基因，肿瘤蛋白53编码基因(TP53)则是肝癌中最常见突变的抑癌基因。

为此，研究团队探索了 β -catenin功能获得性突变在肝癌发生中的作用和病理机制，发现突变活化的 β -catenin不仅引发肝脏肿瘤发生，而且加剧了TP53缺失或乙型肝炎病毒感染介导的肝癌发展。并且揭示了促进嘧啶从头合成是 β -catenin突变细胞系和肝脏的主要代谢异常。致癌 β -catenin刺激AKT2转录，然后AKT2激活嘧啶从头合成限速酶CAD，促进核苷酸合成。抑制 β -catenin/AKT2刺激的嘧啶合成轴特异抑制 β -catenin突变细胞增殖和肿瘤形成。因此，靶向 β -catenin, AKT2和/或嘧啶合成可治疗 β -catenin突变型肝癌和其他肿瘤。

张宏冰表示，未来有望通过基因测序，筛选出 β -catenin基因突变的患者，对其开展安全、有效的靶向治疗。这不仅可能使肝癌患者受益，还可能让含有同样基因突变的其他器官肿瘤患者达到异病同治的效果。

据悉，此项研究工作得到了中国医学科学院医学与健康科技创新工程、国家自然科学基金等项目的资助。张宏冰和郑亮为论文共同通讯作者，中国医学科学院北京协和医学院助理研究员刘芳铭博士、盖晓晨博士为论文的共同第一作者。（来源：中国科学报张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2202157119>

作者：张宏冰等 来源：《国家科学院院刊》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发