科学家发现肝癌放化疗耐药新靶点

作者：writer 来源：科学网

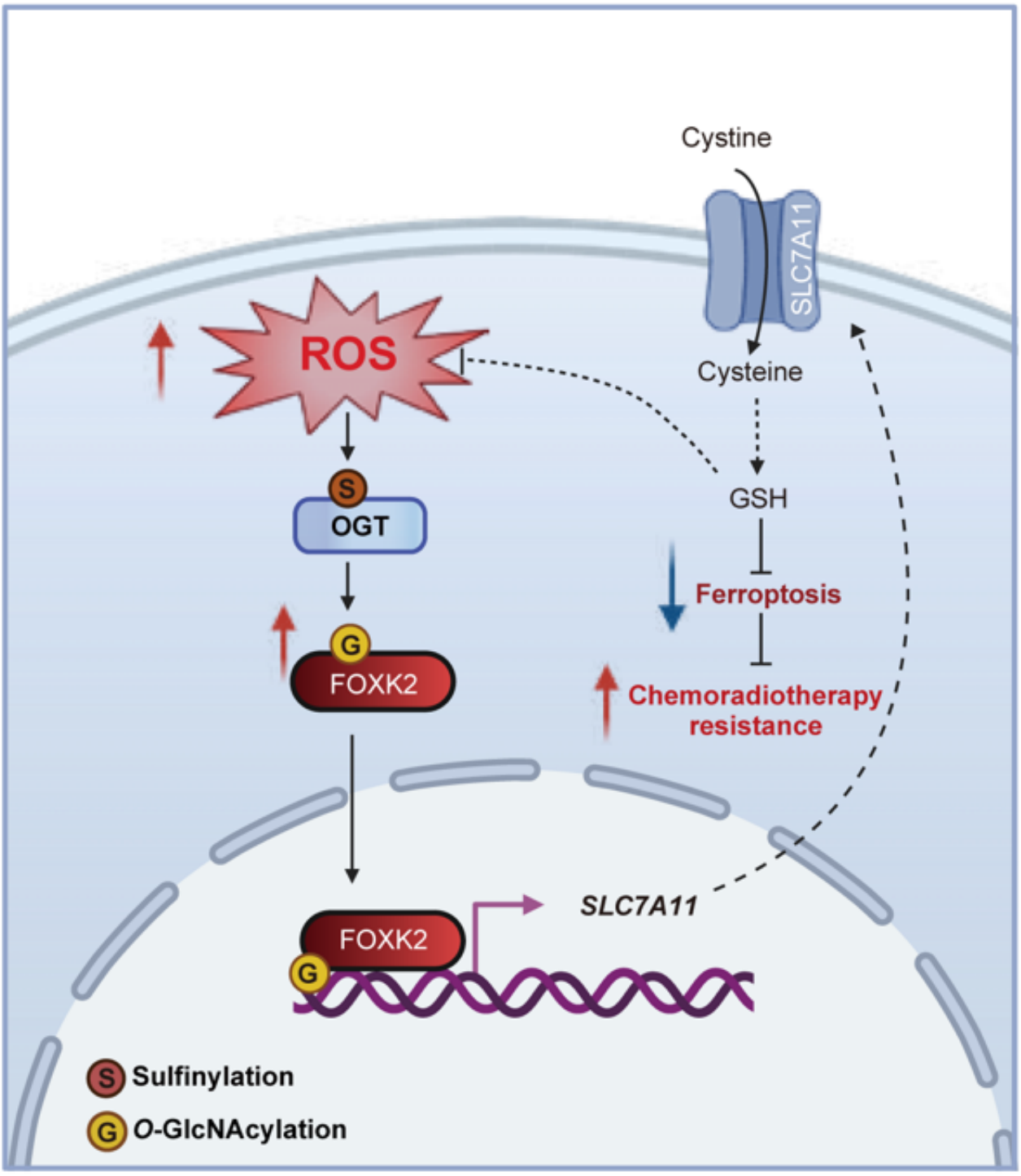
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/34616.html

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！

科学家发现肝癌放化疗耐药新靶点。

近日，西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科教授韩苏夏团队主导完成的重要研究成果在《自然—细胞生物学》发表。 该研究首次揭示肝癌细胞通过ROS-OGT-FOXK2-SLC7A11信号轴抵抗放化疗的关键机制，为破解肿瘤治疗抵抗难题提供了全新干预靶点。

铁死亡（ferroptosis）是一种依赖铁离子积累和脂质过氧化的新型细胞死亡方式，与肿瘤发生和放化疗敏感性密切相关。尽管活性氧（ROS）被广泛认为在脂质过氧化及铁死亡中发挥关键作用，但癌细胞如何感知ROS，并逆转药物诱导的细胞死亡（包括但不限于铁死亡）的机制仍不清楚。



ROS通过O-GlcNAc调控铁死亡和肿瘤放化疗敏感性的工作模式图。西安交通大学供图

?

前期研究发现，在铁死亡诱导或氧化应激条件下，肝癌细胞中O-GlcNAc修饰水平显著升高，然而OGT和OGA蛋白表达水平未发生明显变化，铁死亡也未影响O-GlcNAc供体分子UDP-GlcNAc的含量，提示O-GlcNAc修饰水平上升可能源于OGT酶活性的增强。进一步通过LC-MS/MS分析

发现，活性氧（ROS）升高可氧化OGT催化结构域中保守的Cys845位点，形成亚磺酸化修饰。Cys845的亚磺酸化修饰显著增强OGT的酶活性，从而促进底物蛋白的O-GlcNAc修饰。

进一步研究表明，OGT通过促进SLC7A11的转录，增强细胞对胱氨酸的摄取，从而抵抗铁死亡。敲低OGT可显著下调SLC7A11的表达，而过表达OGT或抑制其去糖基化酶OGA则可增强SLC7A11的表达水平。

综上所述，本研究揭示在治疗抵抗的肝癌细胞中，OGT被显著激活，并作为ROS的感应器，驱动O-GlcNAc信号增强。激活的ROS – OGT – FOXK2 – SLC7A11信号轴通过抑制铁死亡，促进癌细胞放化疗抵抗。靶向该通路有望重新激活铁死亡，为克服肿瘤治疗抵抗提供全新策略。

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41556-025-01722-w

作者：李媛 来源：中国科学报

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转发