

TP53突变肝癌新机制为精准治疗指明潜在靶点

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36063.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！

TP53突变肝癌新机制为精准治疗指明潜在靶点

。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院与香港大学团队，在肝细胞癌（HCC）分子机制与靶向治疗研究方面

取得进展。团队发现，转录因子RELA在携带TP

53^{R249S}

突变的HCC中，发挥着关键抑癌基因作用，并进一步证实，RELA激动剂白桦脂酸具有显著的抗肿瘤效应，为该类药物不良的肝癌患者，提供了新的潜在治疗策略。

肝细胞癌是一种常见且高死亡率的恶性肿瘤，其治疗面临挑战。TP53是HCC中最常突变的肿瘤抑制基因，尤其在

黄曲霉毒素暴露高发地区，超过90%

的HCC病例中存在TP53^{R249S}

特征性突变。然而，TP53突变驱动HCC发生发展的核心机制尚未阐明，这严重制约了针对性治疗策略的研发。

为系

统揭示人

类HCC中的抑癌

基因，研究团队基于CRISPR/Cas9

技术，对过表达MYC和TP53^{R249S}

的原代人肝细胞，进行了异种移植全基因组筛选。筛选结果显示，RELA是其中最重要的候选抑癌基因之一。

机制研究表明，在TP53^{R249S}

基因背景下，RELA缺失会上调细胞周期和干细胞特性相关基因，并促进上皮间质转化，最终驱动原代人肝细胞在小鼠模型中原位转化为HCC并促进其转移。临床上，RELA低表达与肝细胞癌患者预后不良，以及肿瘤体积较大呈正相关。

在分子机制层面，RELA表达降低会促进DVL1表达，进而增强β-catenin的核转位，最终激活致癌的Wnt/β-catenin信号通路。该发现在HCC中明确了NF-

κB和Wnt在肿瘤进展中的功能性协同关系，为理解HCC发病机制提供了新视角。

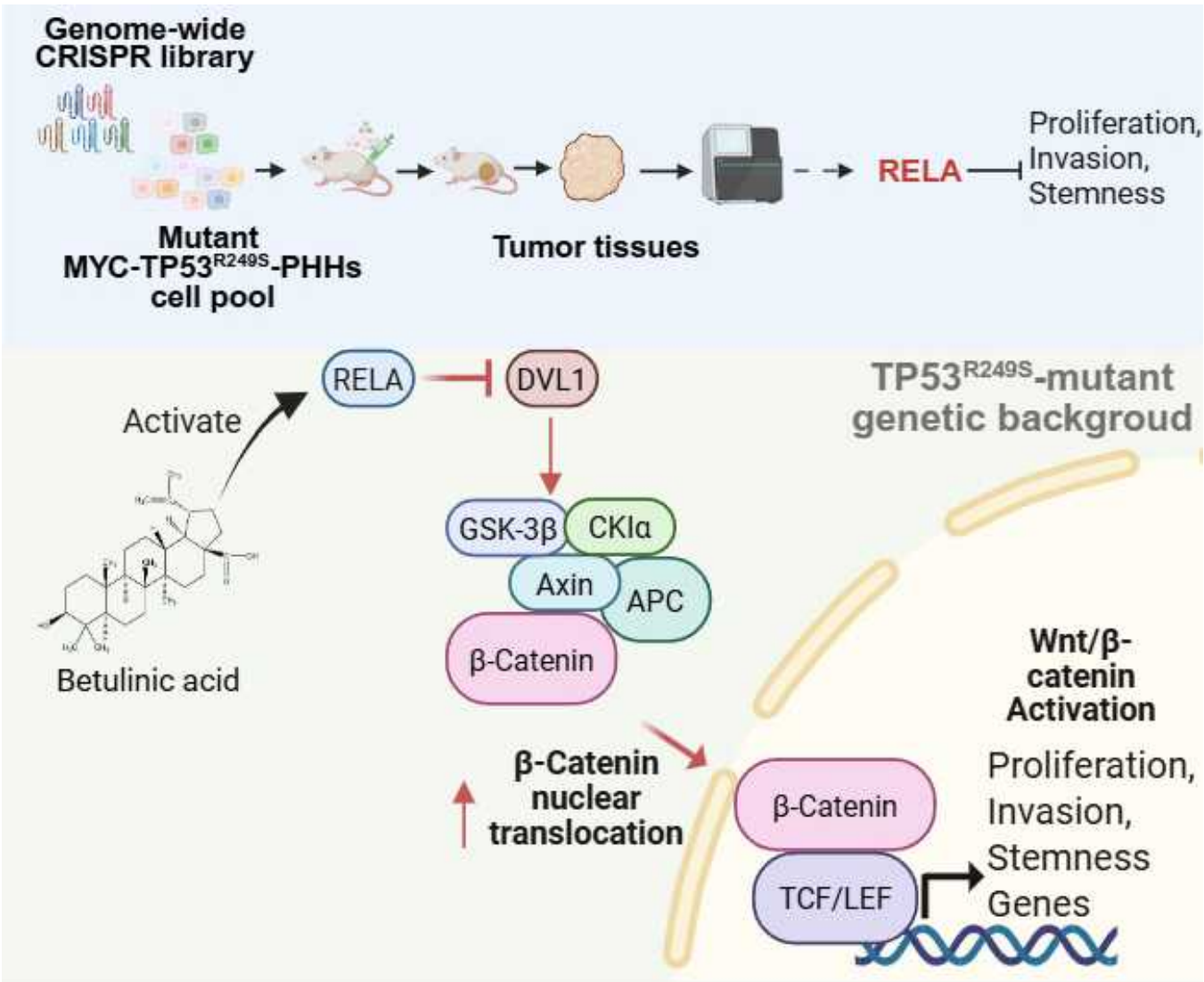
RELA的特异性激动剂——天然产物白桦脂酸，能够有效增强RELA活性，并在异种移植瘤模型中，显著抑制携带TP53^{R249S}

突变的肝癌细胞生长与转移。这预示白桦脂酸或其衍生物，有望成为治疗TP53^{R249S}突变型HCC的潜在候选药物。

RELA作为NF-κB信号传导的关键转录因子，以往研究大多报道其在多种癌症中的促癌作用。该研究揭示了其在TP53^{R249S}突变型HCC中，作为抑癌基因的双面功能，深化了对RELA上下文依赖性功能的理解，为该肝癌亚型的精准治疗提供了理论依据和潜在靶点。

相关研究成果发表在《科学进展》（Advanced Science）上。

[论文链接](#)



通过全基因组文库敲除筛选RELA为HCC的新抑癌基因

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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

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