
研究发现癌细胞与肿瘤相关巨噬细胞代谢互作促进肝癌转移新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36121.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！

研究发现癌细胞与肿瘤相关巨噬细胞代谢互作促进肝癌转移新机制

。10月20日，中国科学院上海营养与健康研究所鲁明研究组等，报道了肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）与肝癌细胞之间“乳酸-脂质过氧化-乙酸”的全新代谢互作模式，揭示了TAMs作为微环境乙酸供应源，通过增加肝癌细胞乙酰辅酶A合成，促进肝癌转移的作用机制，为肝癌转移提供了潜在的微环境干预靶点。

乙酰辅酶A是细胞内关键的代谢中间物，是糖、脂质和氨基酸的分解代谢产物，也是脂质合成和三羧酸循环的起始代谢物，可作为蛋白质乙酰化修饰的底物影响基因表达的表现调控。

为寻找肝癌微环境中乙酸的来源，研究人员对肝癌微环境中不同的原代免疫细胞和基质细胞进行筛选，并利用体内清除实验和体外诱导的TAMs进行分析验证，鉴定出TAMs可特异性促进肝癌细胞乙酸水平提升，并证实TAMs是通过分泌游离形式的乙酸到微环境中来实现这种特异性效应。机制研究发现，TAMs中脂质过氧化-乙醛脱氢酶2途径是调控其乙酸生成和分泌的关键代谢途径。

研究发现，抑制TAMs中ALDH2或脂质过氧化途径，均可减弱TAMs促肝癌细胞体外迁移的能力。这种效应是通过抑制肝癌细胞乙酰辅酶A合成和组蛋白乙酰化实现。研究进一步利用髓系特异性敲除Aldh2

小鼠，构建肝癌原位移植瘤模型发现，敲除TAMs的Aldh2

可减少原发瘤中肝癌细胞的乙酸水平，并抑制肝癌的肺转移。以上体内外研究获得的机制研究结果，在人肝癌样本中也得到验证，即人肝癌组织中ALDH2⁺ TAMs浸润程度与临近肝癌细胞组蛋白乙酰化水平呈正相关。研究通过一系列筛选和验证，鉴定出癌细胞来源的乳酸是TAMs脂质过氧化-ALDH2途径激活的诱导因子。乳酸可通过提高活性氧水平和上调Nrf2的表达激活TAMs的脂质过氧化-ALDH2途径，从而形成肝癌细胞和TAMs之间“乳酸-脂质过氧化-乙酸”的互作环路。

上述研究揭示了肝癌细胞与TAMs之间新的代谢互作模式，为解析局部代谢微环境调控癌细胞表型转化的机理提供了新思路。同时，研究发现脂质过氧化途径可作为TAMs乙酸的主要来源，为靶向TAMs的脂质过氧化-ALDH2通路干预肝癌转移提供了理论依据。

相关研究成果在线发表在《自然-代谢》(Nature Metabolism)上。研究工作得到国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。

[论文链接](#)

TAMs与肝癌细胞间的“乳酸-脂质过氧化-乙酸”代谢互作模式

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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://www.iikx.com)转发