
研究首次发现食管鳞状细胞癌治疗新靶点TFAP2 β

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37390.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！

研究首次发现食管鳞状细胞癌治疗新靶点TFAP2 β 。近日，四川大学华西医院消化内科、消化系统肿瘤与肝病研究室、四川大学-牛津大学华西消化道肿瘤联合研究中心联合英国牛津大学以及华西医院麻醉学相关团队，利用多组学联合分析，首次发现食管鳞状细胞癌治疗新靶点TFAP2 β ，并开发出全球首个以相分离为作用机制、直接靶向TFAP2 β 相分离行为与功能的小分子化合物A6，突破了食管鳞癌治疗无特异性靶向药物的临床瓶颈。相关成果于12月16日发表于《细胞》。

研究团队发现，转录因子TFAP2 β 在食管鳞癌细胞中表达显著下调，是阻止细胞癌变的关键抑癌因子。进一步的研究表明，TFAP2 β 通过形成液-液相分离驱动的细胞核内凝聚物，抑制正向转录调控因子YAP1的招募，进而负调控下游核心基因ZNF31的转录与表达来发挥抑癌作用，同时该TFAP2 β 凝聚物还可以招募其他核心转录因子（NFIX与ID4）并调控它们在食管鳞癌细胞中的转录调节能力。通过研究TFAP2 β 的相分离行为、功能与机制，发现其相分离能力受损是推动食管鳞癌发生发展的关键分子事件。该研究首次将TFAP2 β 确立为食管鳞癌中具有明确相分离行为与抑癌功能的关键分子，并明确其具备从相分离角度小分子干预的靶点价值。

在此基础上，团队进一步建立了独有的靶向相分离干预小分子的虚拟筛选与实验验证体系，获得特异性促进TFAP2 β 相分离行为的小分子化合物A6。

研究团队发现，A6可直接结合TFAP2 β 的关键结构区域，诱导TFAP2 β 无序区（相分离核心介导区）构象变化，特异性增强TFAP2 β 的液-液相分离能力，从而恢复并放大其抑癌功能。这是食管鳞癌领域首个、也是全球少有的以相分离为核心作用机制的小分子靶向原型。与抑制蛋白活性发挥作用的传统靶向药物不同，A6通过功能恢复/增强的方式靶向抑癌蛋白，具有特异性强、选择性高、系统毒性低等潜在优势。

在ESCC细胞模型、患者来源类器官模型及不同小鼠移植瘤模型中，A6均表现出显著且特异的抑癌效果。由于TFAP2 β 在食管正常上皮细胞与肿瘤细胞的表达差异性，在正常合理剂量内，A6表现出特异性针对食管鳞癌细胞相分离调控，并特异性抑制肿瘤细胞生长的重要特性，因此A6展现出很强的肿瘤特异性抑制作用。团队后续实验发现，A6未造成明显系统与器官毒性，且显示出良好的成药潜力和临床转化前景。A6的发现，使得ESCC靶向治疗与精准治疗从无靶点、无药物的困境向前迈出了实质性一步。

目前，研究团队正围绕A6开展系统性的结构优化和药学研究，为后续应用临床、造福病人奠定基础。（来源：中国科学报 杨晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.11.019>

作者：姜昊等 来源：《细胞》

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](https://www.iikx.com)转发