

研究揭示ARID1A促进肝内胆管癌进展新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41080.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！

研究揭示ARID1A促进肝内胆管癌进展新机制。7月17日，中国科学院上海营养与健康研究所肿瘤分子生物学研究组、上海东方肝胆外科医院联合团队在国际学术期刊Cancer Research在线发表题为ARID1A Stimulates Notch-TLL1 Signaling to Induce Cancer-Associated Fibroblast Activation and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Development的研究论文。团队整合临床队列、细胞模型、遗传修饰原位肝内胆管癌（Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC）小鼠模型、多组学测序、化合物虚拟筛选等多维度研究体系，揭示了ARID1A驱动ICC进展的新机制：ARID1A通过抑制AMPK介导的自噬-溶酶体降解途径稳定NICD1，持续激活Notch信号；进一步促进Notch下游靶基因TLL1的转录表达。肿瘤细胞分泌的TLL1作为关键通讯分子，激活肝星状细胞（HSC）并重塑纤维化微环境，从而促进ICC恶性进展。

肝内胆管癌是全球发病率持续上升的第二大原发性肝脏恶性肿瘤。目前，外科手术切除仍是实现长期治愈的主要治疗方式，但多数患者确诊时已处于晚期，失去手术机会，不可切除患者的5年生存率仅为5%–10%。ICC的重要病理特征之一是显著的纤维化基质沉积：大量活化的癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）及其产生的致密胶原网络共同构成异常的胞外基质（extracellular matrix, ECM）微环境，不仅促进肿瘤增殖和侵袭，还可通过形成治疗屏障降低化疗及免疫治疗响应。目前，针对肿瘤纤维化基质微环境的有效靶向治疗策略仍十分有限。

ARID1A是SWI/SNF染色质重塑复合物的核心组分，在多种实体瘤中常发生功能缺失突变，长期被认为是经典抑癌基因。然而，近年来的临床研究显示，ARID1A在ICC中的作用可能更为复杂：部分研究提示ARID1A突变与ICC患者不良预后相关；另有病理队列研究发现ARID1A高表达与较短生存期及较高术后复发风险相关。ARID1A在ICC中究竟发挥抑癌还是促癌作用，以及其是否参与肿瘤微环境调控，仍有待进一步探索。

为解析ARID1A在ICC发生发展中的作用，研究人员构建了ARID1A敲低及过表达胆管癌细胞模型，并通过体内外功能实验发现ARID1A可促进ICC细胞生长和肿瘤形成。为进一步模拟ICC原位发生环境及病理特征，团队采用NICD/AKT驱动的原位ICC小鼠模型，结合肝脏特异性Arid1a敲除（Arid1a-LKO）及ARID1A过表达小鼠开展双向功能验证。研究发现，Arid1a缺失显著降低肝脏肿瘤负荷，减少肿瘤结节形成并延长小鼠生存时间；同时，胶原沉积以及 α -SMA阳性活化CAF浸润均明显减少，而ARID1A过表达则呈现相反表型。

为进一步探索ARID1A促进ICC进展的分子机制，研究团队对Arid1a敲除及对照小鼠ICC肿瘤组织开展转录组测序。差异基因富集分析显示，Arid1a缺失显著影响Notch信号通路及胶原纤维重塑相关通路；GSEA分析进一步证实，ARID1A缺失导致Notch信号通路活性受到明显抑制。

进一步研究发现，ARID1A并不影响全长NOTCH1的蛋白水平，而是特异性调控NICD1蛋白稳定性。通过蛋白酶体抑制剂MG132以及自噬-溶酶体通路抑制剂氯喹（CQ）、巴佛洛霉素A1（Bafilomycin A1）进行阻断实验，研究发现，ARID1A缺失导致的NICD1降解主要依赖自噬-溶酶体途径，而非蛋白酶体途径。机制研究进一步揭示，ARID1A缺失增强AMPK磷酸化水平并激活自噬，促进NICD1与自噬接头蛋白P62结合，从而加速NICD1降解。该发现与团队此前关于ARID1A在肝细胞癌中的研究成果相一致（Zhang FK, et al. Cell Mol Gastroenterol Hepatol）。

为揭示ARID1A调控胞外基质重塑的分子机制，研究团队开展LC-MS/MS 分泌组定量质谱分析，对比ARID1A敲低、过表达及相应对照细胞条件培养基中的分泌蛋白变化，并结合功能验证和基因干预实验鉴定发现，TLL1是介导HSC活化的关键效应分子。在原位ICC小鼠模型中，通过尾静脉水动力注射shTll1沉默肝脏内源性Tll1，可显著降低肿瘤负荷，减少CAF浸润和胶原沉积，进一步证实TLL1是ARID1A驱动ICC进展的重要下游因子。

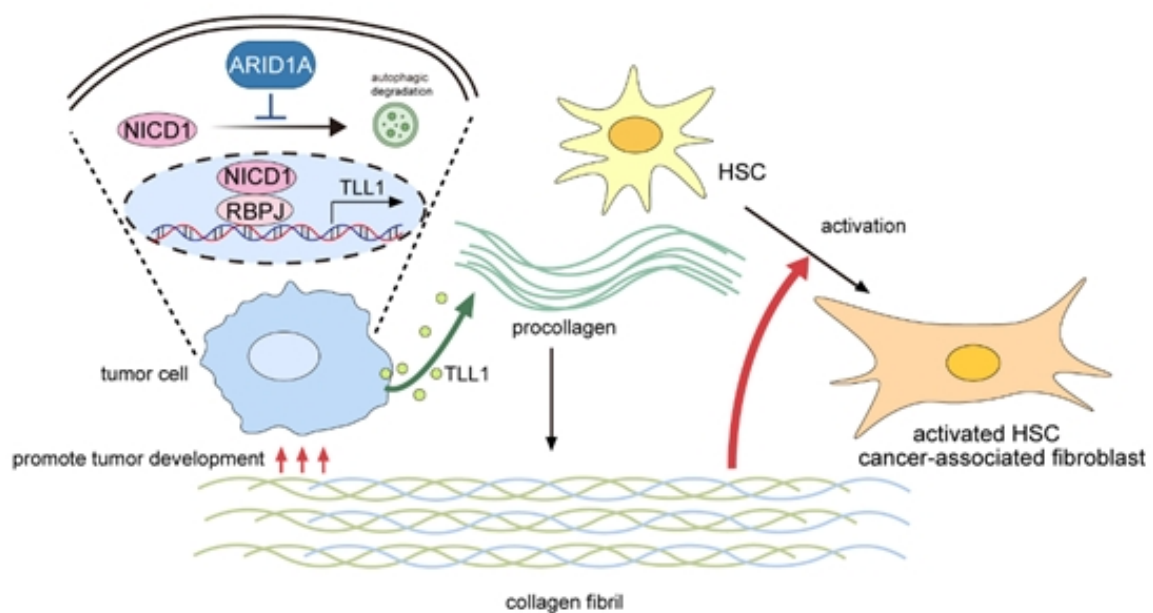
此外，在ICC临床样本中，研究人员发现肿瘤组织中ARID1A mRNA和蛋白水平均显著升高，且ARID1A高表达与患者较短的总生存期显著相关。同时，ICC组织中ARID1A表达水平与CAF标志物 α -SMA及TLL1表达呈显著正相关，进一步支持ARID1A与纤维化微环境重塑之间的关联。

进一步研究发现，Notch信号通路直接调控TLL1表达。基于数据库分析提示RBPJ可能结合TLL1启动子区域，研究团队进一步通过双荧光素酶报告实验和ChIP-qPCR验证发现，NICD1可增强TLL1启动子活性，且Notch转录复合物核心蛋白RBPJ可直接结合TLL1启动子区域，明确TLL1是Notch信号通路的直接靶基因。

鉴于TLL1在ARID1A驱动ICC进展中的关键作用，研究团队进一步探索靶向TLL1的干预策略。通过计算辅助药物筛选结合功能验证，研究人员发现经典降糖药物阿卡波糖具有抑制TLL1活性的潜力。随后，在NICD/AKT原位ICC小鼠模型中进行干预实验发现，隔日腹腔注射阿卡波糖（50 mg/kg，持续21天）可显著降低肿瘤负荷和肝体比，并减少胶原沉积及 α -SMA阳性CAF浸润。此外，阿卡波糖在ARID1A高表达肿瘤中的抑制效果更为明显，提示其可能具有基于ARID1A分层治疗的应用潜力。

综上所述，该研究揭示了ARID1A在NICD/AKT活化型ICC中作为微环境重塑调控因子的关键作用，阐明了肿瘤细胞内在信号异常驱动纤维化促癌微环境形成的新机制。研究发现，ARID1A-Notch-TLL1轴介导ICC细胞与肝星状细胞之间的互作，促进纤维化微环境建立并驱动ICC恶性进展。同时，基于TLL1的靶向干预探索发现，阿卡波糖具有潜在的抗肿瘤应用价值，为针对ICC分子特征和微环境依赖性的精准治疗策略提供了新的理论依据。

中国科学院上海营养与健康研究所博士后徐盛、博士毕业生黄静怡，上海交通大学医学院附属第一人民医院副主任医师王康以及上海东方肝胆外科医院博士生项延俊为该论文共同第一作者。中国科学院上海营养与健康研究所李晶晶研究员、龙凌云研究员和上海东方肝胆外科医院程树群教授为通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金委员会和中国科学院青年创新促进会等项目的资助，同时得到中国科学院上海营养与健康研究所所级公共技术中心的支持。（来源：中国科学院上海营养与健康研究所）



图：ARID1A通过抑制NICD1自噬-溶酶体降解激活Notch-TLL1轴，促进肝星状细胞活化和ICC进展。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-25-5082>

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们联系。

作者：王康等 来源：《癌症研究》

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