胃肠间质瘤治疗新靶点研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43104.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！

胃肠间质瘤治疗新靶点研究获进展
。近日，中国科学院上海营养与健康研究所更新了癌症中高甲基化蛋白1（HIC1）作为传统抑癌基因的认知，发现其在胃肠间质瘤（GIST）中反转为促癌转录因子的新机制，阐明其维持KIT癌蛋白高表达的分子网络，为破解GIST靶向治疗耐药难题提供了新策略。

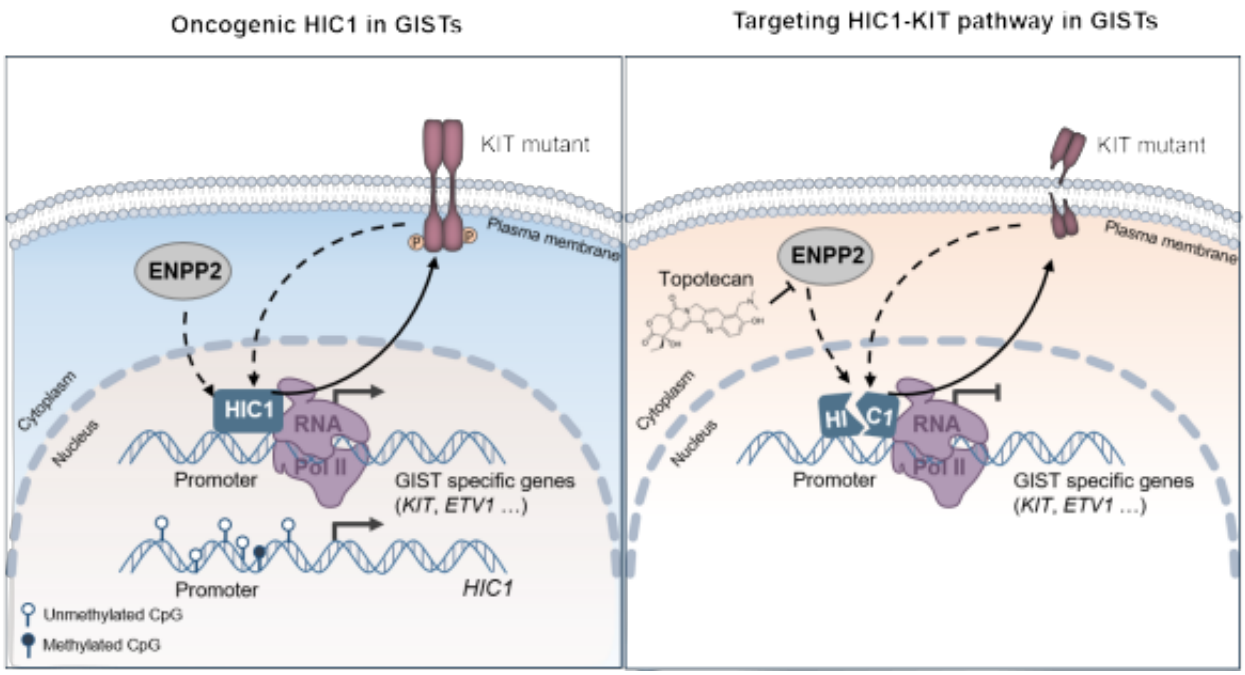
研究通过整合多组学、CRISPR筛选与DNA甲基化筛选，锁定HIC1为GIST的核心转录依赖因子。在其他肿瘤（如胰腺癌）中因高甲基化而沉默的抑癌基因HIC1，在GIST中却因启动子DNA低甲基化而高表达。机制研究表明，HIC1扮演“ 总开关 ”的角色，直接结合KIT、ETV1等核心特征基因的启动子和增强子，并募集RNA 聚合酶 II 驱动转录，从而维持肿瘤的恶性增殖。基因工程小鼠实验证实，在GIST前体细胞中过表达*Hic1*可直接加速肿瘤进展。

团队进一步通过高通量化合物筛选，找到了破局的关键——已上市的药物拓扑替康。拓扑替康能够直接结合ENPP2，进而强效抑制HIC1-KIT信号轴，在耐药肿瘤模型中展现出良好的抗肿瘤效果，揭示了拓扑替康独立于其经典拓扑异构酶抑制活性的新机制。

这项研究拓展了对HIC1生物学功能的认知，证明靶向KIT转录依赖性治疗GIST的可行性。

相关研究成果在线发表在*Gut*
上。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院相关项目等的支持。

论文链接



胃肠间质瘤中HIC1的促癌作用以及靶向HIC1-KIT轴的干预策略

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转发