



上海生科院揭示YAP在肺腺鳞癌转分化中的作用及分子机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2014-08-22

【字号：小 中 大】

8月13日，国际学术期刊*Nature Communications*在线发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所季红斌研究组和张雷研究组的最新合作研究成果 *YAP inhibits squamous transdifferentiation of Lkb1-deficient lung adenocarcinoma through ZEB2-dependent Dnp63 repression*。该工作揭示了Hippo通路效应分子YAP是调控肺腺鳞癌转分化的重要分子并阐明其分子机理。

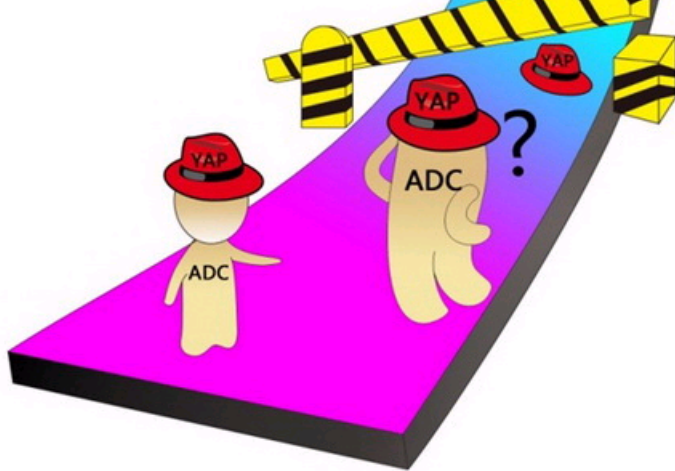
肺腺癌和肺鳞癌是非小细胞肺癌的两个主要亚型，在病理学形态、细胞起源、基因表达谱、分子标志物上存在着极大的差异。大约4-10%的非小细胞肺癌样本在单一肿瘤中同时存在腺癌和鳞癌两种不同的病理学类型，临床上将其称为腺鳞癌；这些肺腺鳞癌中腺癌和鳞癌部分往往存在着相同的驱动基因突变，暗示肺腺鳞癌中腺癌和鳞癌部分可能来自于同一起源。因此，肺癌研究领域一个长期存在、悬而未决的问题就是：肺腺癌与肺鳞癌之间是否存在着谱系转变？季红斌研究组在前期工作（Han X et al., *Nature Communications*, 2014）中利用LKB1缺失的小鼠肺癌模型通过细胞谱系追踪实验结合病理学分析，证实肺腺癌确实可以转变为肺鳞癌，即肺腺鳞癌转分化。该工作不仅为肺腺鳞癌转分化的临床假说提供了确凿的体内证据，而且使得肺腺鳞癌转分化的研究成为可能，但关于该过程是如何发生的并不清楚。

Hippo通路是近年发现的调节器官大小的新通路，而YAP是Hippo通路下游的主要效应分子，其异常表达与多种癌症的发生发展密切相关，因此YAP被认为是肿瘤治疗的潜在分子靶点。近年来，YAP在细胞命运决定及肿瘤细胞可塑性方面的作用也逐步被人们发现。

在季红斌、张雷研究员的指导下，博士后高益军和博士生张雯婧通过基因表达谱分析，发现YAP表达及定位在人和小鼠的肺腺癌和肺鳞癌中呈显著差异。利用肺腺鳞癌转分化的小鼠模型进行功能研究发现，抑制YAP表达会加速肺腺癌向肺鳞癌的转分化；相反地，YAP的持续性激活显著抑制这一过程。机制研究表明，LKB1的缺失导致肺腺癌中YAP的激活，YAP活化后上调ZEB2的表达，进而抑制鳞癌谱系基因Dnp63的转录。而在肺腺鳞癌转分化过程中，YAP的失活导致ZEB2表达的下调，进而引起Dnp63转录的去抑制，Dnp63的表达最终开启肺腺鳞癌转分化相关的一系列程序。该项工作揭示了YAP在肺腺鳞癌转分化中的重要作用及其分子机制，增进了人们对于Hippo通路在肿瘤可塑性中功能的认识，为肺癌的临床治疗提供了潜在的新思路和新策略。同时，该研究还提出YAP通过上调转录抑制因子ZEB2进而抑制下游基因转录这一崭新的调控方式。

该工作得到了中科院上海生科院生化与细胞所李党生研究员、上海复旦大学附属肿瘤医院陈海泉教授、中科院生物物理研究所袁增强研究员、美国国立卫生研究院刘志刚研究员、浙江大学赵斌教授、复旦大学雷群英教授的大力支持和帮助，并得到了国家科技部、国家基金委、中科院先导专项、中国博士后面上资助、中科院上海生科院博士后研究项目基金以及赛诺菲—中国科学院上海生命科学研究院优秀青年人才奖励基金的项目经费资助。





YAP作为肺腺鳞癌转分化过程中重要的分子障碍。(ADC: 肺腺癌; SCC: 肺鳞癌)

[打印本页](#)

[关闭本页](#)