

# 中国医学科学院 药物研究所 北京协和医学院

---

胡卓伟研究员课题组发现免疫受体TLR4在肝癌发生中的新机制

天然药物活性物质与功能国家重点实验室胡卓伟课题组一篇题为 "TLR4 activity protects against hepatocellular tumorigenesis and progression via regulating the expression of DNA repair protein Ku70" 的研究成果被国际权威肝脏疾病杂志《Hepatology》接收，目前该研究论文的网络版已经在线发表。

肝细胞癌是慢性肝脏疾病的终末阶段，肝细胞癌的发病与慢性炎症密切相关，而研究者对其关联的分子机制仍知之甚少。胡卓伟课题组发现敲除TLR4基因将加强致癌物二乙基亚硝胺(DEN)对小鼠肝细胞癌的诱导作用。TLR4信号的缺失导致肝脏免疫网络的缺陷、细胞老化障碍、自噬功能减弱。该项研究发现TLR4信号调节DNA损伤修复成分Ku70的表达，TLR4信号缺失使以Ku70为核心的DNA损伤修复的机制发生障碍，损伤的DNA无法得以修复，进而加剧DEN诱导小鼠肝细胞癌的发生和进展。回复Ku70的表达能够恢复TLR4缺陷小鼠肝脏的细胞老化反应、恢复被抑制的自噬流、中断氧化应激与DNA损伤的反馈调节环路，继而防止TLR4缺陷促进的肝细胞癌的发生与进展。胡卓伟课题组在TLR4缺陷小鼠中证实了免疫网络支持DNA损伤修复的机制障碍将增加致癌因素对肝癌的易感性，该研究为防治肝癌的形成提供了重要的理论依据。

《Hepatology》是肝脏疾病领域的著名杂志，选择性发表肝炎、肝硬化、肝遗传代谢疾病及并发症、肝癌领域的高水平研究论文，最新影响因子11.665。在胡卓伟研究员指导下，该项研究的第一作者是药物所2011届博士研究生王子艳，其他参与该项研究的作者包括：严君，林珩，花芳，王晓星，刘含智，吕晓希，米粟，余娇娇和王佳平。

天然药物活性物质与功能国家重点实验室供稿