



中大新闻

习近平总书记广东考察重要讲话引...
我校牵头组建的南方海洋科学与工...
我校成功举办第十二届中国大陆地...
我校举办94周年校庆师生合唱舞...
第五届全国催化反应与分离学术研...

首页 » 中大新闻

中大学者发现新的肠癌生物标记物和潜在精准治疗新靶点

附属第六医院汪建平教授团队在肿瘤学界顶尖杂志发表肠癌研究的新进展

稿件来源：附属第六医院 | 作者：简文杨 戴希安 | 编辑：金凤 | 发布日期：2015-08-19 | 阅读次数：



每周聚焦

广东高等教育“四重”建设出成效...
英国商务、创新与技能国务大臣V...
广东省委领导来我校考察并看望教...
我校在协同发展、合作共建方面取...
我校在科研创新方面获突破性成果

日前，附属第六医院（以下简称“附属六院”）广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室结直肠肛门外科汪建平教授团队在肠癌研究领域再获硕果。汪建平教授团队与美国排行第一的癌症中心——德州大学MD安德森癌症中心终身正教授李孟鸿教授共同合作的研究，于8月10日在国际肿瘤学方面的顶尖杂志《Cancer Cell》（《癌细胞》），影响因子:23.523）中正式发表，附属六院为第一作者单位和通讯作者单位。此研究发现了新的肠癌生物标记物和潜在精准治疗新靶点，为肠癌可能的治疗方式提供了新的方向。

媒体中大

【信息时报】提升大学联盟层次 ...
【广州日报】专访中山大学自贸区...
【文汇报】大湾区创新能力 深穗...
【广州日报】中山大学孙逸仙纪念...
【人民日报海外版】广东文学：文...

Cancer Cell

Article

ERK2-Dependent Phosphorylation of CSN6 Is Critical in Colorectal Cancer Development

Highlights

- CSN6, a biomarker overexpressed in CRC, is deregulated by EGFR/ERK signaling
- ERK2 binds directly to CSN6 and phosphorylates CSN6 at Ser148 to stabilize CSN6
- CSN6-mediated β -catenin stabilization involves β -Trcp downregulation
- Inhibition of ERK2 by cetuximab can inhibit CSN6 expression and tumor growth

Authors

Lekun Fang, Weisi Lu, Hyun Ho Choi, ..., Lei Wang, Jianping Wang, Mong-Hong Lee

Correspondence

wangjgz@163.com (J.W.), mhlee@mdanderson.org (M.-H.L.)

In Brief

Fang et al. show that CSN6, a subunit of the COP9 signalosome, is overexpressed in human colorectal cancer (CRC) samples and correlates with poor patient survival. Deregulated CSN6 by EGFR signaling stabilizes β -catenin via blocking the ubiquitin-proteasome pathway, thereby promoting CRC development.

附属六院汪建平教授团队在肿瘤学界顶尖杂志《Cancer Cell》发表肠癌研究的新进展

值得一提的是，此文的两位共同第一作者方乐堃博士和卢蔚斯博士均为85后青年学者。此文共同通讯作者李孟鸿教授已获批“中山大学百人计划-领军人才”将于2015年底全职加入附属六院。李孟鸿长期从事肿瘤发病机制和信号转导的研究，未来工作主要集中在结直肠癌发生发展机制和分子标记物研究。附属六院引进李孟鸿，体现了医院的综合实力和成为国内一流、国际知名胃肠专科医院的能力和决心，将明显促进基础医学和临床转化医学的发展，提升胃肠道肿瘤研究水平。

肠癌，广州的癌老二

就在此前,由广州市疾病预防控制中心编辑成册的《2013-2014广州市肿瘤登记年报》作为第一个完整的广州市肿瘤流行病学数据,记载了广州全市十二个区(县级市)的肿瘤发病和死亡情况。其中,最新的肿瘤监测数据显示,广州结直肠癌的粗发病率为36.81/10万,每年广州市户籍居民中有约2700人新诊断为大肠癌,平均每天有7.5人,已超过肝癌并仅次于肺癌,位居所有恶性肿瘤的第二位。

事实上,不仅仅是广州,每年全世界约有140万结直肠癌新发病例,现居恶性肿瘤发病率第3位,在西方部分发达地区位居第2位。每年全球死于结直肠癌的人数接近70万。随着生活质量的改善和饮食习惯的改变,中国出现越来越多的结直肠癌患者。值得庆幸的是,随着人们意识增强及肠癌筛查逐渐普及,早期肠癌患者检出率有所提高,改善了部分患者预后。然而,肠癌发生发展的相关机制仍未完全清楚,尚需要发现更多的肿瘤分子标记物来指导临床工作。

研究揭示,CSN6与结直肠癌患者低生存率相关

此次的研究成果主要表明,CSN6作为癌基因在结直肠癌中调控泛素化蛋白降解新机制及潜在结直肠癌精准治疗新靶点。更为通俗的说法是,一种名为“CSN6”的生物标记物在大肠癌组织样本中过表达,与提示结直肠癌患者的预后密切相关,而且CSN6处于目前肠癌靶向治疗靶点的下游,如果可以“击中”它,将可能增强靶向药物的治疗效果。这一发现对于寻找替代性的结直肠癌治疗策略具有很重要的意义。泛素化介导的蛋白降解过程与许多生物过程有关,如炎症反应、自噬、DNA修复和调节酶活性等。前期有研究发现泛素化过程在肿瘤发生发展中起着重要作用。“CSN6通常是受EGFR和ERK信号通路调控的。然而当CSN6受ERK2通路调控而过表达时,就会影响另一种蛋白— β -catenin的稳定和活化, β -catenin已被证实与癌症的发生发展密切相关。”李孟鸿说,“我们的研究进一步明确了结直肠癌中 β -catenin的调控机制。”

在汪建平和李孟鸿的共同指导下,通过四年努力探索,方乐堃副研究员首次发现CSN6作为一个致癌基因在泛素化调控结直肠癌中的重要作用。该研究首先从结直肠癌患者标本入手,发现了CSN6在结直肠癌组织中高表达并影响患者预后,然后通过系列生物学方法探讨CSN6相关的上下游作用机制。从“细胞-动物-临床”多层次阐明了CSN6在结直肠癌发生发展中的重要机制。

结直肠癌治疗进入精准治疗和靶向治疗时代

汪建平坦言,精准医疗将是未来发展的重要方向。精准医疗是以个体化医疗为基础、针对患者生物标记物情况来设计个性化的诊疗方案,提高诊治效果。目前,传统化疗药物是细胞毒性药物,针对肿瘤细胞长得快、分裂多的特点,杀死快速生长的肿瘤细胞。但是化疗药物伤敌一千自损八百,也同时杀死我们体内正常的细胞,导致了掉发、贫血、免疫力低下等化疗副作用。分子靶向药物在细胞分子水平上,针对特定的基因来设计相应的治疗药物,药物选择性地破坏表达特定基因的肿瘤细胞,导致其特异性死亡。靶向药物已经成为结直肠癌的重要治疗方法,临床上已经应用西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者。但西妥昔单抗治疗,也存在患者发展出抗药性的不利情况,许多肠癌患者由于肿瘤药物抵抗导致治疗失败。

据介绍,本研究发现CSN6能作为生物标记物在肠癌中高表达且能提示肠癌患者的预后情况,提示抑制CSN6活性可能是提高药物治疗效果及防止肿瘤生长的关键因素,为将来研制针对CSN6活性的治疗药物、提高药物化疗敏感性提供依据。而从临床发现问题到机制研究再回到临床应用,中美研究团队通过密切合作发挥各自优势,推动了临床与基础医学研究相结合,共同为探讨结直肠癌发生发展机制,精准治疗结直肠癌提供新思路。此次研究的完成,也将为下一步深入探讨CSN6的作用机制和针对CSN6研制靶向药物提供了良好的基础。

附:通讯作者简介

汪建平 教授,博士生导师,著名结直肠外科专家,中山大学附属胃肠肛门医院院长,广东省胃肠病学研究所、中山大学-华盛顿大学转化医学研究所所长,中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组组长,《中华胃肠外科杂志》主编、《Gastroenterology Report》主编、《Techniques in Coloproctology》编委(SCI)、卫生部《结直肠癌诊疗规范》2010年版专家组组长。全国五年制临床医学规划教材《外科学》第7版副主编、第8版主编。致力于结直肠癌应用基础研究和临床治疗,是国内较早倡导肿瘤个体化精准医疗的外科学家之一。

李孟鸿 教授,肿瘤学国际著名学者,全美国排行第一癌症中心——德州大学MD安德森癌症中心终身正教授,长期从事肿瘤发病机制和信号转导的研究。已获批作为“中山大学百人计划-领军人才”将于2015年底全职加入附属六院,未来主要从事结直肠癌发生发展机制和分子标记物研究。