

# 新研究揭示肝癌奥沙利铂耐药的驱动因子

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22752.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！**

新研究揭示肝癌奥沙利铂耐药的驱动因子。

近日，中山大学肿瘤防治中心元云飞/李斌奎团队联合美国MD Anderson癌症中心Dr. Guocan Wang团队首次在全基因组水平鉴定出精氨酸甲基转移酶3(Protein arginine methyltransferase 3, PRMT3)是介导肝癌奥沙利铂耐药的关键驱动基因，且PRMT3可作为潜在的化疗耐药治疗靶点和预测肝动脉灌注化疗疗效的生物标志物。相关研究在线发表于《自然—通讯》。

经导管肝动脉栓塞化疗是不可切除肝癌患者的标准治疗方案，然而经导管肝动脉栓塞化疗在这类人群的患者中整体治疗效果有限。近年来，一些临床研究显示以奥沙利铂为基础的肝动脉灌注化疗可显著提高治疗客观缓解率和改善患者的预后。经过多年探索，肝动脉灌注化疗逐渐成为目前中晚期肝癌患者的一种常用治疗手段。

然而，部分肝癌患者在治疗过程中存在奥沙利铂原发或继发性耐药，导致治疗效果欠佳。因此，通过对肝癌奥沙利铂耐药分子机制的深入探索，从而筛选肝动脉灌注化疗优势人群，是肝癌治疗中亟待解决的问题。

为了进一步探索肝癌奥沙利铂耐药的驱动因子，研究人员首次通过CRISPR-Cas9全基因组激活文库对介导肝癌奥沙利铂耐药的基因进行高通量筛选，综合肝动脉灌注化疗有效和无效的肝癌患者组织标本转录组测序差异基因结果，发现PRMT3是介导肝癌奥沙利铂耐药的关键基因。

研究人员通过体内外功能实验证实PRMT3高表达显著地促进肝癌奥沙利铂耐药。为进一步探索其机制，该团队通过质谱分析发现m6A调节因子IGF2BP1是PRMT3的底物之一。研究人员还开展了回顾性及前瞻性研究，结果表明肝癌患者在治疗前的PRMT3表达水平与肝动脉灌注化疗的治疗反应紧密相关。

据论文通讯作者之一、中山大学肿瘤防治中心教授元云飞介绍，PRMT3高表达的肝癌患者对奥沙利铂为基础的肝动脉灌注化疗的客观缓解率显著低于PRMT3低表达的患者。该研究表明，PRMT3可以作为肝动脉灌注化疗疗效的潜在生物标志物。

该研究首次使用全基因组激活文库联合肝癌患者临床标本鉴定出肝癌奥沙利铂耐药的驱动基因PRMT3，从分子水平、细胞层面、动物模型等方面，阐明了PRMT3通过甲基化修饰IGF2BP1 452位精氨酸促进奥沙利铂耐药的分子机制，进一步验证了PRMT3作为肝癌化疗耐药的治疗靶标以及前瞻性预测肝动脉灌注化疗治疗疗效的生物标志物的可能性。

这项成果从临床问题出发，进行临床-基础-转化-临床一体的研究，具有临床转化潜力，对于中晚期肝癌治疗方案的制定及个体化治疗策略的实施具有重要意义，最终让患者受益。论文通讯作者之一、中山大学肿瘤防治中心肝脏外科主任医师李斌奎表示。(来源：中国科学报 朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37542-5>

作者：元云飞等 来源：《自然—通讯》

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