

---

# 新研究为肝癌药物治疗提供潜在靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26273.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！**

新研究为肝癌药物治疗提供潜在靶点。近日，中山大学附属第一医院肿瘤科副教授许丽霞与精准医学研究院名誉院长于君合作，从mRNA m6A修饰的角度出发，对其阅读器YTHDF1（含YTH域的家族蛋白1）在调控肝细胞癌干细胞特性和药物治疗抵抗方面的作用及机制进行了深入的探讨。相关成果发表于《癌症研究》。

肝细胞癌是最常见的原发性肝癌，起病隐匿，发现时多为晚期，无法接受手术等根治性治疗，需依赖靶向药物等系统治疗手段。肝细胞癌中的干细胞（LCSCs），对药物治疗抵抗发挥至关重要的作用。因此，寻找有效抑制LCSCs的干预靶点，有望从源头上克服肝细胞癌治疗耐药，对改善患者预后具有重大意义。近年来，研究证实RNA表观遗传修饰参与了多种肿瘤干细胞的功能调控。然而，m6A等mRNA表观遗传修饰与LCSCs的关系尚未明确。

该研究首先对406例肝细胞癌组织及癌旁组织进行转录组测序，分析mRNA m6A的各种修饰调控因子的表达水平，发现阅读器YTHDF1在肿瘤组织表达显著上调。随后，研究人员在两个临床队列的肝癌样本中检测YTHDF1的蛋白表达水平，发现YTHDF1的高表达与肝细胞癌患者的不良预后显著相关，并与肿瘤干细胞标志物表达上调以及靶向药物的耐药呈正相关。他们进而采用肝细胞癌类器官模型和干细胞特异性YTHDF1过表达转基因小鼠，证实YTHDF1显著增强肝细胞癌干性，降低肝癌对靶向治疗药物的敏感性。

在分子机制探索方面，研究人员揭示了YTHDF1通过mRNA m6A修饰与关键干细胞调控因子NOTCH1（跨膜受体蛋白Notch-1）的mRNA结合，增强NOTCH1的mRNA稳定性和翻译效率，进而提高NOTCH1的表达水平，促进肝细胞癌干性并诱导肝细胞癌对靶向药物的耐药。他们进一步采用纳米脂质体包裹的YTHDF1-siRNA，注射到小鼠体内，结果发现靶向YTHDF1的纳米脂质体显著抑制体内肝细胞癌的生长，同时增敏靶向药物索拉非尼和仑伐替尼的疗效。

该研究揭示了YTHDF1在调节肝细胞癌干性中的重要作用，阐明其通过YTHDF1-m6A-NOTCH1表观转录轴促进肝细胞癌干性的新机制，提示YTHDF1有望成为增敏肝细胞癌药物治疗的新靶点。该研究为深入理解肝细胞癌靶向治疗耐药机制提供了重要线索，为肝癌药物治疗提供了潜在靶点。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-1916>

作者：许丽霞等 来源：《癌症研究》

---

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](http://www.iikx.com)转发