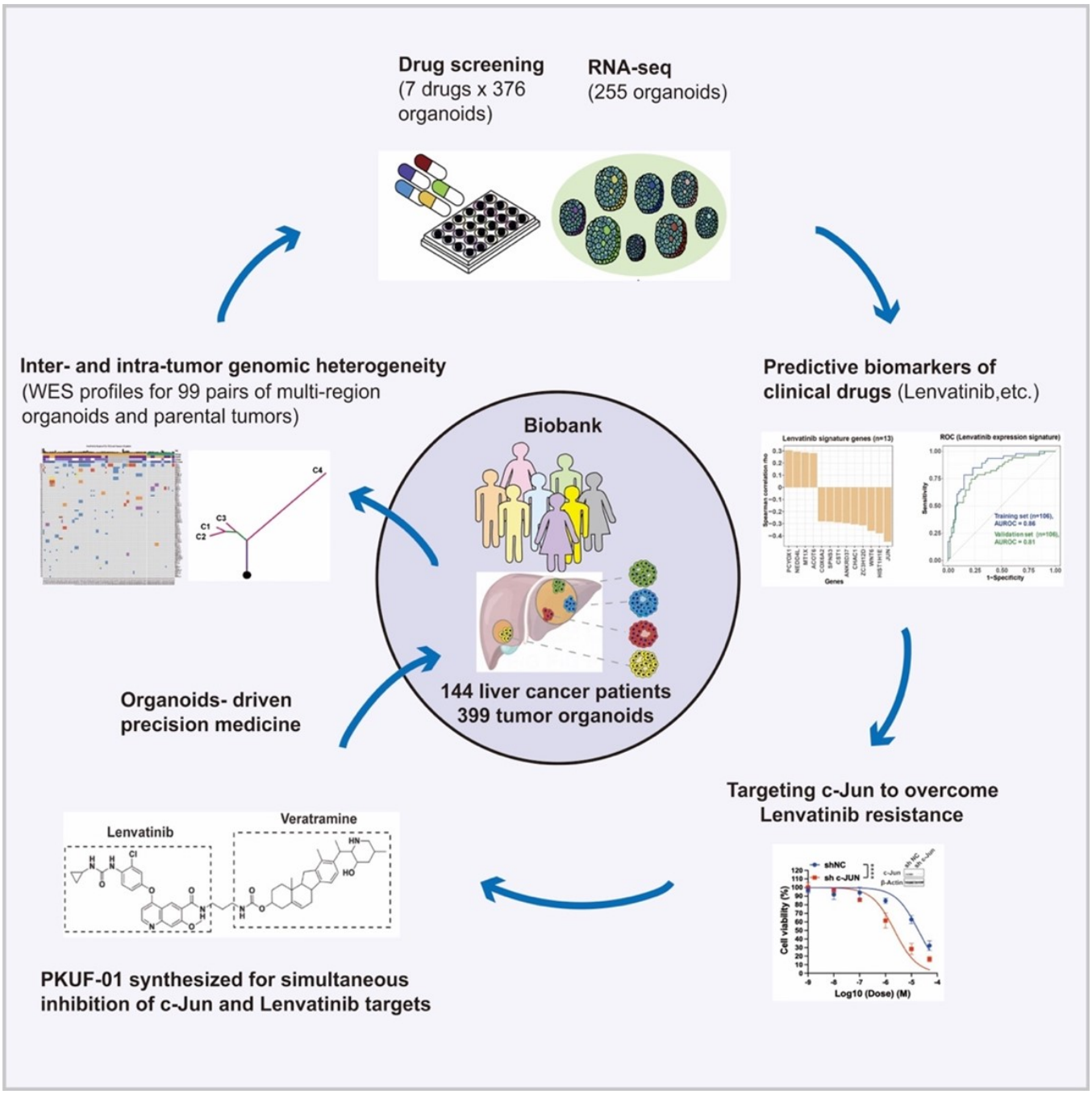
肝癌治疗的药敏分子分型和耐药新机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26770.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！

肝癌治疗的药敏分子分型和耐药新机制获揭示。原发性肝癌在全球癌症的致死性病例中排第三位，中国是高发国家，超过半数的死亡病例发生在中国。由于其广泛的肿瘤异质性，最新的靶向联合免疫治疗的方案仅对20%～30%的患者有效，并且缺乏指导精准用药的药敏分子分型，亟需研究可以指导肝癌精准用药的分子分型和揭示新的耐药靶点。



该研究的方案及意义。（课题组供图）

近日，北京大学第一医院张宁团队，联合北京大学肿瘤医院吴健民团队、北京大学第一医院杨兴团队，通过与河南省肿瘤医院张建功团队合作，在《癌细胞》发表研究论文。

本研究基于肝癌类器官生物库，进一步解析了肝癌瘤内异质性，通过大规模靶向药筛选，揭示了肝癌药敏分子分型，阐明了仑伐替尼关键耐药靶点及其相关机制，合成新药，为肝癌的精准诊疗提供了重要线索。通讯作者张宁告诉《中国科学报》。

张宁牵头的跨学科攻关团队基于大规模类器官研究，结合多组学分析、机器学习技术、以及药理学研究，建立了针对临床药物的药敏分子分型，为实现肝癌的精准诊疗奠定了基础。

团队对肝癌患者的手术标本多点取样，成功建立了涵盖144位患者，399个肿瘤位点的类器官生物库。通过苏木素-伊红染色、免疫荧光、免疫组化，证实了类器官与组织的表型异质性。通过外显子、转录组测序，从体细胞突变、拷贝数变异和转录组相似性等多维度也验证了类器官高度保留组织样本的异质性。

为了对瘤内异质性展开进一步研究，团队在部分患者的多区域类器官中，发现肿瘤体细胞突变、拷贝数变异的显著不同，并绘制了多区域的进化树。在转录组层面，团队发现肝癌一线靶向药索拉非尼、仑伐替尼的靶点在多区域中的差异表达，且不同位点间存在药敏异质性。

团队选取临床上常用的肝癌一线药物索拉非尼、仑伐替尼，常用的二/三线药物瑞戈非尼、阿帕替尼、贝伐单抗，以及胆管癌靶向药培米替尼、艾伏尼布，对376个类器官进行药物筛选，以探索肝癌药敏分子分型。结合患者临床信息，团队进一步证实了类器官药敏和患者治疗结果的一致性。进而，团队通过机器学习模型，解析了肝癌临床靶向药仑伐替尼，索拉非尼、瑞戈非尼、阿帕替尼的药敏分子分型。

团队以肝癌一线药仑伐替尼为例，揭示了关键耐药靶点及耐药机制，形成联合用药新方案，合成新药，在类器官水平和小鼠模型上证实了其较好的肿瘤杀伤效果。最后，团队揭示了新药的药敏分子分型，在新药耐药类器官中，干性基因高表达，提示新药耐药可能与肿瘤干性相关。

该研究得到国家自然科学基金、科技部基金、基金、北京市科学技术委员会等的支持和资助。（来源：中国科学报 崔雪芹）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.004

作者：张宁等 来源：《癌细胞》

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转发