

研究揭示胰腺癌化疗耐药机制及临床治疗策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35068.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！

研究揭示胰腺癌化疗耐药机制及临床治疗策略

。近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心高栋研究组、上海药物研究所周虎研究组、数学与系统科学研究院王勇研究组，联合上海长海医院金钢团队、上海交通大学陈洛南研究组，构建了目前规模最大、覆盖病理亚型最全面的胰腺癌类器官库，并通过多组学和药物敏感性整合分析，解析了胰腺癌化疗耐药机制，鉴定出多个具有临床转化价值的新型药敏标志物与治疗靶点。基于这些发现，团队开展了他汀类药物联合标准化疗的II期临床实验。结果证实他汀可以显著提高胰腺癌患者的化疗敏感性，为晚期胰腺癌的临床干预提供了突破性的治疗前景。

胰腺导管腺癌是最恶性的实体肿瘤。化疗是胰腺导管腺癌临床治疗的基石，但多数患者对化疗反应极差。为攻克这一临床难题，该研究构建了239例胰腺导管腺癌类器官、21例其他病理亚型类器官如IPMN、ASC、ACC、SPT以及18例胰腺正常导管类器官，对类器官进行WGS、RNA-seq、ATAC-seq、Proteome、Phosphoproteome、Glycoproteome多组学检测，并开展了超过100种药物和放疗的敏感性检测。

科研团队开发了驱动突变识别工具HNetDig，在全基因组范围内精准识别编码区与非编码区的功能突变。利用这一工具，团队在胰腺导管腺癌中识别出6个新的编码驱动突变和35个非编码驱动突变，这些突变富集于进化保守的启动子或增强子区域。团队通过CRISPR/Cas9编辑类器官的非编码区，证实了非编码突变在促进胰腺导管腺癌进展中的驱动功能。

该研究基于OncoKB和CGI数据库提供的泛癌靶向治疗靶点发现，79.6%的胰腺癌类器官携带潜在可被靶向的基因变异（AGVs），涉及PI3K、MAPK、DNA损伤修复等关键信号通路。进一步，研究开展了100种靶向药物、临床常用化疗药物及放射敏感性的大规模筛选，发现38%的AGV-Drug组合在体外类器官药敏实验中得到验证。研究利用ANOVA和LOBICO方法，鉴定出2794个与药物反应相关的分子特征（MOFs），322个与放射敏感性相关的MOFs，涵盖编码突变、非编码突变、蛋白及RNA表达水平变化、表观修饰等多维组学信息，建立了胰腺癌药物反应与分子特征之间的全景图谱。这些MOFs为胰腺癌的临床治疗提供了新型药敏标志物与治疗靶点。

研究发现蛋白糖基化水平和胆固醇代谢水平升高是胰腺癌对化疗耐药的重要标志。同时，研究表明他汀类药物可选择性抑制化疗耐药型类器官的生长。进一步，机制研究显示，他汀类药物通过抑制胆固醇代谢和糖基化通路下调EMT相关基因，进而提高类器官化疗的敏感性。研究利用原位移植和皮下移植模型，证实了他汀与化疗联用在体内协同抑制肿瘤的生长。

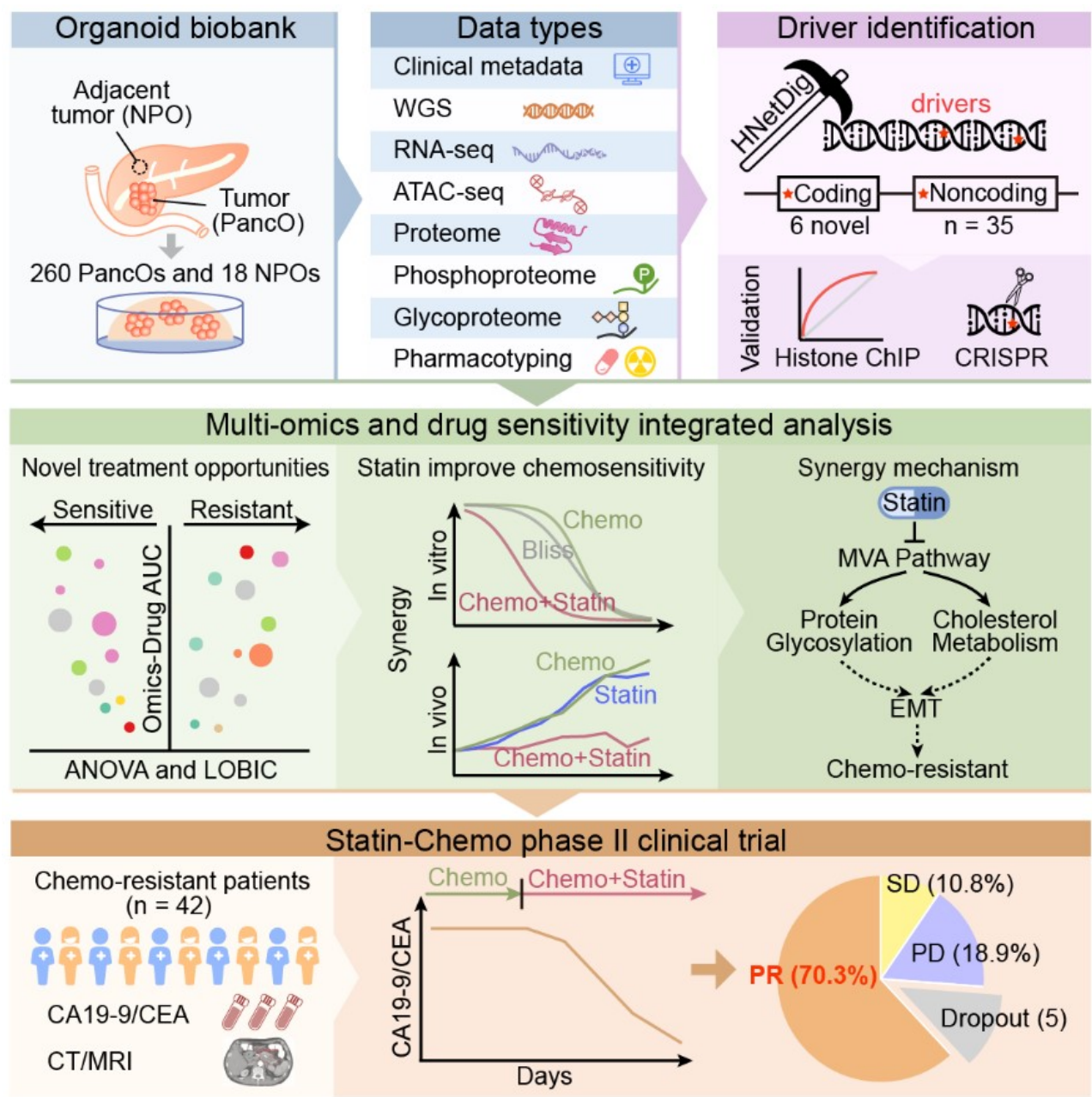
基于前期基础研究的成果，研究团队开展了II期临床试验，招募42例化疗平台期的晚期胰腺导管腺癌患者，在标准化疗基础上联合应用阿托伐他汀。在37名完成随访的患者中，有26人的肿瘤标

志物在联合用药1个月后下降超过20%。截至随访更新日期，平均缓解维持时间达62天以上。影像结果表明，大部分胰腺癌患者肿瘤体积也显著缩小。这证实了他汀类药物对耐药胰腺导管腺癌的治疗潜力，为化疗耐药胰腺癌患者提供了新的治疗机会。

后续，研究团队将进行多中心随机对照实验，以进一步证实他汀在诱导胰腺癌病人化疗敏感性中的作用。

8月13日，相关研究成果在线发表在《细胞-干细胞》（Cell Stem Cell）上。研究工作得到国家自然科学基金和中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

[论文链接](#)



类器官库揭示他汀联合治疗的分子机制与临床潜力

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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