

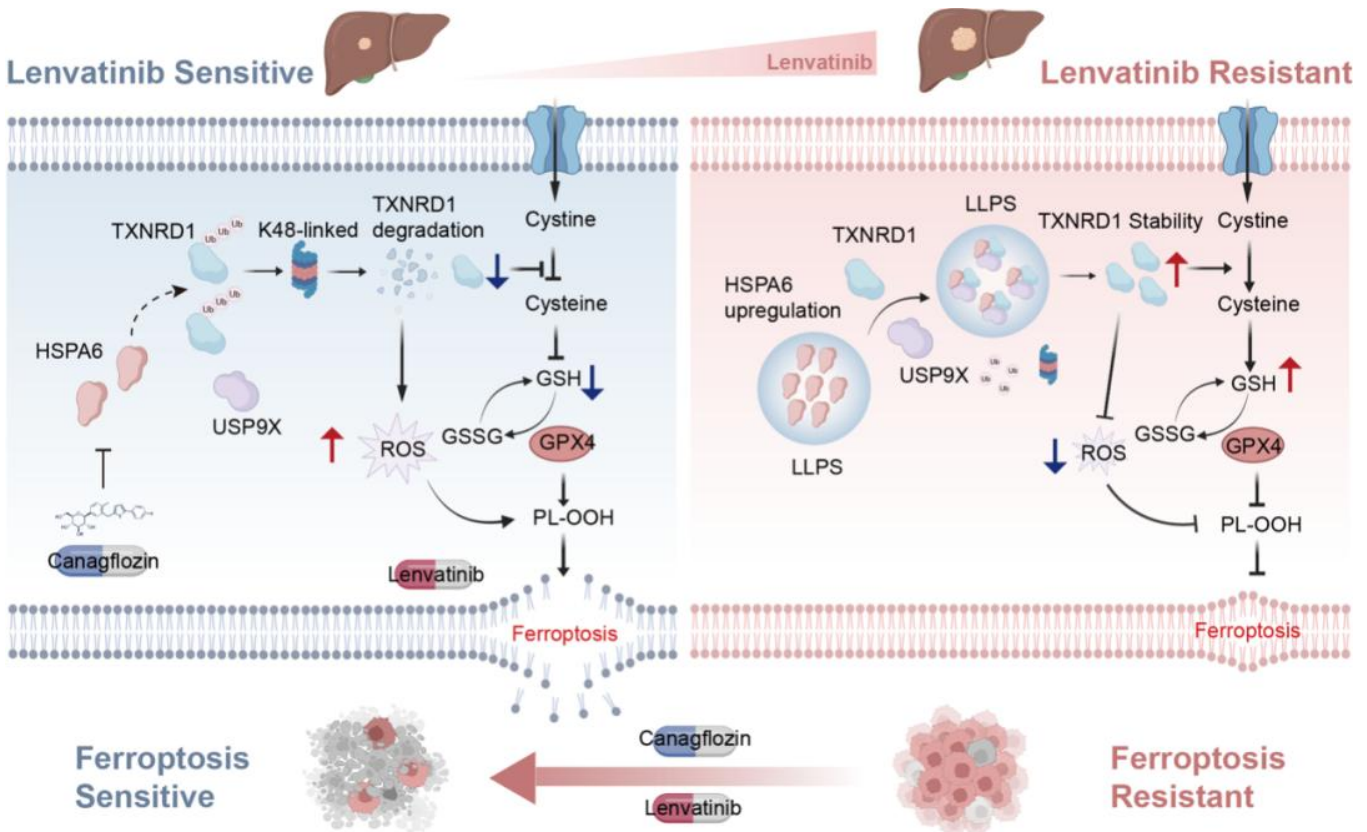
# 新研究揭示肝癌仑伐替尼耐药新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40744.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！

新研究揭示肝癌仑伐替尼耐药新机制。近日，中山大学肿瘤防治中心元云飞教授团队揭示了热休克蛋白HSPA6通过液-液相分离促进肝细胞癌仑伐替尼耐药的分子机制，并发现降糖药物卡格列净可干扰该保护性程序、增强仑伐替尼的抗肿瘤作用，为克服肝癌靶向耐药提供了潜在干预靶点和联合治疗思路。相关成果发表于《癌症研究》。



相关研究示意图。研究团队供图

肝细胞癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，仑伐替尼是晚期肝细胞癌的重要一线系统治疗药物，但获得性耐药较为常见，限制其疗效持续性。肿瘤细胞如何在药物压力下重塑抗氧化防御、逃避细胞死亡，是导致耐药的关键科学问题。铁死亡由脂质过氧化驱动，近年被视为克服耐药的潜在突破口，但在肝癌仑伐替尼耐药中的调控机制尚待阐明。

研究团队在国家自然科学基金等资助下，整合临床肝癌组织蛋白质组学、耐药细胞模型、全基因

---

组CRISPR筛选及转录组学分析，发现HSPA6在耐药细胞及疗效不佳的临床样本中显著升高，且与不良预后相关。

机制研究表明，在仑伐替尼治疗压力下，HSPA6依赖其内在无序区发生液-液相分离，形成动态蛋白凝聚体（相当于肿瘤细胞搭建的临时保护罩）。这些凝聚体可招募去泛素化酶USP9X，稳定抗氧化蛋白TXNRD1，从而抑制脂质过氧化和铁死亡，促进肝癌细胞存活与耐药。

研究还发现，降糖药物卡格列净可干扰HSPA6介导的保护性程序，增强仑伐替尼诱导的铁死亡。在患者来源类器官（PDO）和异种移植（PDX）模型中，卡格列净与仑伐替尼联用显示出增强的抗肿瘤潜力。

该研究揭示了HSPA6相分离-USP9X募集-TXNRD1稳定-铁死亡抑制这一耐药新机制，为理解肝癌细胞逃避铁死亡提供了新视角，并提示靶向HSPA6可能成为联合治疗策略的候选方向。相关联合方案仍需更多临床前和前瞻性临床研究进一步验证。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-26-0314>

作者：元云飞等 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](https://www.iikx.com)转发