



首页 > 科学研究 > 科研进展

科学研究

- 研究组
- 科研进展
- 科研论文
- 肿瘤论坛
- 科研新星

科研进展

覃文新研究组与René Bernards教授团队合作发表肝癌治疗新策略论文

日期:2018-08-16

近日, 国际学术期刊Journal of Hepatology在线发表了上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所覃文新研究组与荷兰癌症研究所René Bernards教授团队合作的题为“phospho-ERK is a biomarker of response to a synthetic lethal drug combination of sorafenib and MEK inhibition in liver cancer”的最新研究成果。该研究通过高通量功能基因组学筛查技术揭示sorafenib联合MEK抑制剂可作为p-ERK激活的肝癌患者的潜在治疗策略。

Research article  
Cancer

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

Phospho-ERK is a biomarker of response to a synthetic lethal drug combination of sorafenib and MEK inhibition in liver cancer

Cun Wang<sup>1,2,†</sup>, Haojie Jin<sup>1,2,†</sup>, Dongmei Gao<sup>3,†</sup>, Cor Lieftink<sup>2</sup>, Bastiaan Evers<sup>2</sup>, Guangzhi Jin<sup>4</sup>, Zheng Xue<sup>2</sup>, Liqin Wang<sup>2</sup>, Roderick L. Beijersbergen<sup>2</sup>, Wenxin Qin<sup>1,5</sup>, René Bernards<sup>2,6</sup>

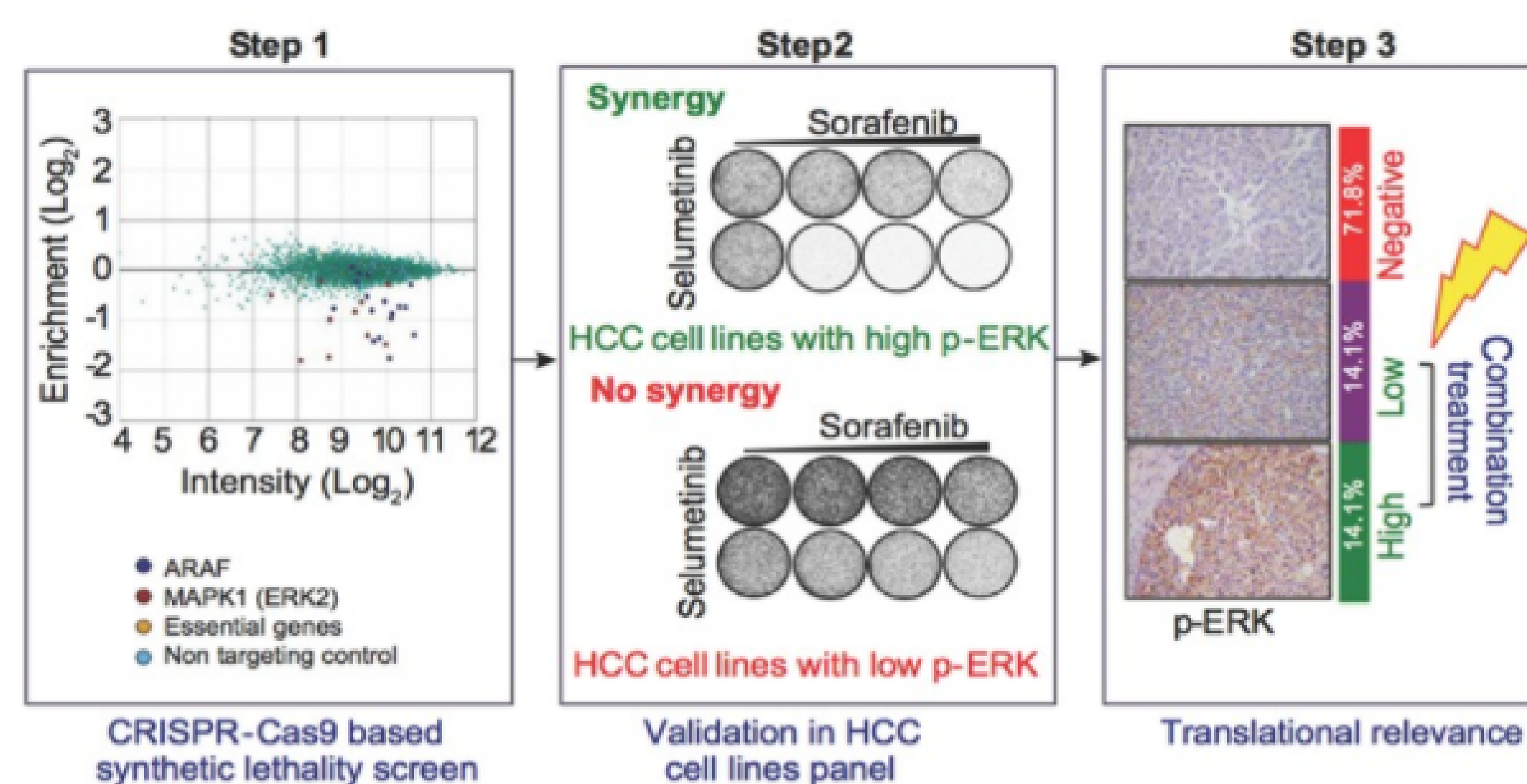
<sup>1</sup>State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China; <sup>2</sup>Division of Molecular Carcinogenesis, Oncode Institute, The Netherlands Cancer Institute, Pleinlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands; <sup>3</sup>Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai, China; <sup>4</sup>Department of Pathology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China

肝癌是一种多基因参与、多因素介导、病理机制复杂的恶性肿瘤, 全球每年新增病例850000例, 死亡病例800000例。肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌的主要类型, 约占85%-90%。在临床, sorafenib是进展期肝癌患者的标准疗法, 在亚太地区sorafenib的中位生存期获益仅为2.3个月。系统研究和阐明肝癌细胞耐药机制, 寻找高效治疗靶点并寻求设计合理有效的联合干预手段, 已成为肝癌研究领域的重点和难点。

在覃文新研究员和René Bernards教授指导下, 王存博士和金浩杰博士首先运用基于激酶组学(包括针对约500个不同激酶的约6000个gRNAs)的CRISPR-Cas9功能基因组学筛查发现敲除ERK2可提高肝癌细胞对sorafenib的敏感性。运用MEK抑制剂(Selumetinib)和ERK抑制剂(SCH72984)进行后续验证发现仅部分细胞株对联合用药具有协同作用。该协同作用主要来源于sorafenib和MEK抑制剂对p-ERK的协同抑制作用。对于p-ERK低水平细胞株, 则未观察到相应协同作用。通过对临床肝癌组织p-ERK检测发现, 仅30%的肝癌患者存在MAPK通路的激活, 这也提示仅约30%的肝癌患者适合sorafenib和MEK抑制剂的联合治疗。针对相关临床试验的回溯性分析还在深入进行中。该研究揭示了为何临床联合sorafenib和MEK抑制剂不能对所有肝癌患者都取得满意疗效的原因, 并为MAPK信号通路激活的肝癌患者提供了潜在的联合治疗新策略。

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY  
The Home of Liver Research

EASL  
The Home of Hepatology



该研究得到了复旦大学附属中山医院高级实验师高东梅(共同第一作者)和上海东方肝胆外科医院金光禧博士的大力支持与帮助。该研究工作得到了来自国家自然科学基金、上海市科委以及仁济医院的基金资助。

