
营养与健康所发现克服胃肠间质瘤伊马替尼耐药的新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13107.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！

3月16日，Cancer

Research在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所研究员王跃祥研究组题为Integrated Screens Identify CDK1 as a Therapeutic Target in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors

的学术论文。该研究首次发现CDK1是伊马替尼耐药胃肠间质瘤（GIST）的进攻弱点，阐明CDK1细胞周期外的新功能，为克服伊马替尼耐药提供了新的策略及临床前实验数据。

以伊马替尼（商品名：格列卫）为代表的靶向KIT/PDGFRα激酶抑制剂的临床应用使GIST病人的5年生存率已由2000年的15%

提高到当前的65%，这一重大进展得益于KIT/PDGFRα

驱动基因的发现及相应的靶向治疗，但几乎所有病人都产生耐药性，耐药后如何治疗一直是GIST基础和临床研究的焦点和难点。中科院营养与健康所博士研究生芦晓晶、庞裕智、刘晓筱等在王跃祥指导下，建立了一系列激酶抑制剂敏感/耐药的GIST模型，通过全基因组系统筛选伊马替尼耐药GIST的潜在进攻弱点，CDK1

位于所有必需基因的前2位。对晚期和早期GIST的多组学测序数据分析，在三个中国GIST队列中发现CDK1在约30%的晚期GIST中高表达，在早期GIST中几乎不表达。体内、体外功能实验证明，CDK1高表达的GIST呈现CDK1依赖，敲除CDK1抑制体内体外细胞生长和成瘤，促进细胞凋亡和衰老。分子机制上，激酶CDK1直接结合其底物AKT（通过蛋白质组学筛选获得）并磷酸化473位丝氨酸和308位酪氨酸，从而促进GIST的增殖和进展，该分子机制也解释了晚期GIST中AKT高度磷酸化的原因。CDK1的小分子抑制剂RO-3306在CDK1高表达的GIST中显著抑制细胞增殖，而对CDK1不表达的GIST细胞则无影响。在伊马替尼耐药的PDX小鼠模型中，CDK1抑制剂显著抑制肿瘤生长，证明CDK1抑制剂具有抗伊马替尼耐药GIST的活性。该研究首次证明CDK1是伊马替尼耐药GIST的进攻弱点，阐明CDK1细胞周期外的新功能及底物，提出CDK1驱动GIST的治疗策略，为克服伊马替尼耐药提供了新的策略及临床前实验数据。

中科院营养与健康所博士研究生芦晓晶、庞裕智、刘晓筱及上海交通大学医学院附属仁济医院普外科主任曹晖为该论文共同第一作者。研究工作得到上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科博士屠霖和病理科博士沈艳莹以及台湾大学医学院教授Jen-Chieh Lee的支持，获得国家自然科学基金、国家重点研发计划专项、上海市科学技术委员会基础重点项目等的支持，并得到营养与健康所公共技术平台、动物平台的支持。

[论文链接](#)

CDK1是伊马替尼耐药GIST的进攻弱点。（左）早期GIST中CDK1不表达，肿瘤细胞的增殖能力有限；（右）晚期GIST中CDK1高表达，激酶CDK1结合其底物AKT并磷酸化473位丝氨酸和308位酪氨酸，从而促进GIST的增殖和进展。

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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