

---

# 双管齐下对抗乳腺癌治疗耐药性

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15486.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！

双管齐下对抗乳腺癌治疗耐药性。



双机制雌激素受体抑制剂对抗乳腺癌治疗耐药性。受访者供图

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，作为一种激素依赖性肿瘤，其发生、发展与癌细胞上的雌激素受体的表达密切相关。

根据病理分型，大约70%的乳腺癌患者是雌激素受体（Estrogen Receptor，ER）阳性，临床上均需接受内分泌治疗。然而，这种疗法所使用的雌激素受体抑制剂很容易发生耐药。如何开发新一代雌激素受体抑制剂对抗耐药性，是临床药物治疗上的迫切需求。

近日，美国《国家科学院院刊》（PNAS）在线发表了湖北大学生命科学学院、省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室联合国外科研单位完成的最新成果。他们设计合成了一类双机制雌激素受体抑制剂（DMERIs），并揭示了一种有效抑制雌激素受体活性的全新构象模式，为内分泌耐药性乳腺癌药物研发提供了新策略。

耐药性严重威胁乳腺癌治疗

雌激素可调节多种生理过程，例如细胞生长、增殖、发育和分化。而雌激素受体与雌激素结合可激活相关通路从而产生一系列生物学效应。论文第一作者、湖北大学副教授闵鉴告诉《中国科学报》，雌激素信号在乳腺癌的发生发展中至关重要。

论文通讯作者、美国斯克利普斯研究所（The Scripps Research Institute）研究员Kendall Nettles说：过去几十年，人们致力于研究雌激素信号通路在乳腺癌中的潜在作用机制，并发展了抗雌激素疗

---

法。人们普遍认为雌激素受体能够促进雌激素靶基因的表达，从而导致雌激素刺激下的乳腺癌的发生发展。

目前，临床上通常使用雌激素受体抑制剂，作为内分泌治疗的主要药物，在雌激素受体阳性的乳腺癌治疗中发挥着不可或缺的作用。

然而，论文共同通讯作者、伊利诺伊大学香槟分校教授John Katzenellenbogen介绍，随着雌激素受体抑制剂的广泛使用，绝大部分患者在治疗过程中出现耐药性，使得药物对癌细胞的杀伤作用停止。

药物产生耐药性是乳腺癌治疗失败的主要原因之一，这导致癌症很快复发或恶化，最终造成患者死亡。这是癌症患者和家属、医护人员和癌症研究者面临的最具挑战性的问题之一。Katzenellenbogen说。

直接拮抗并不能打败耐药性

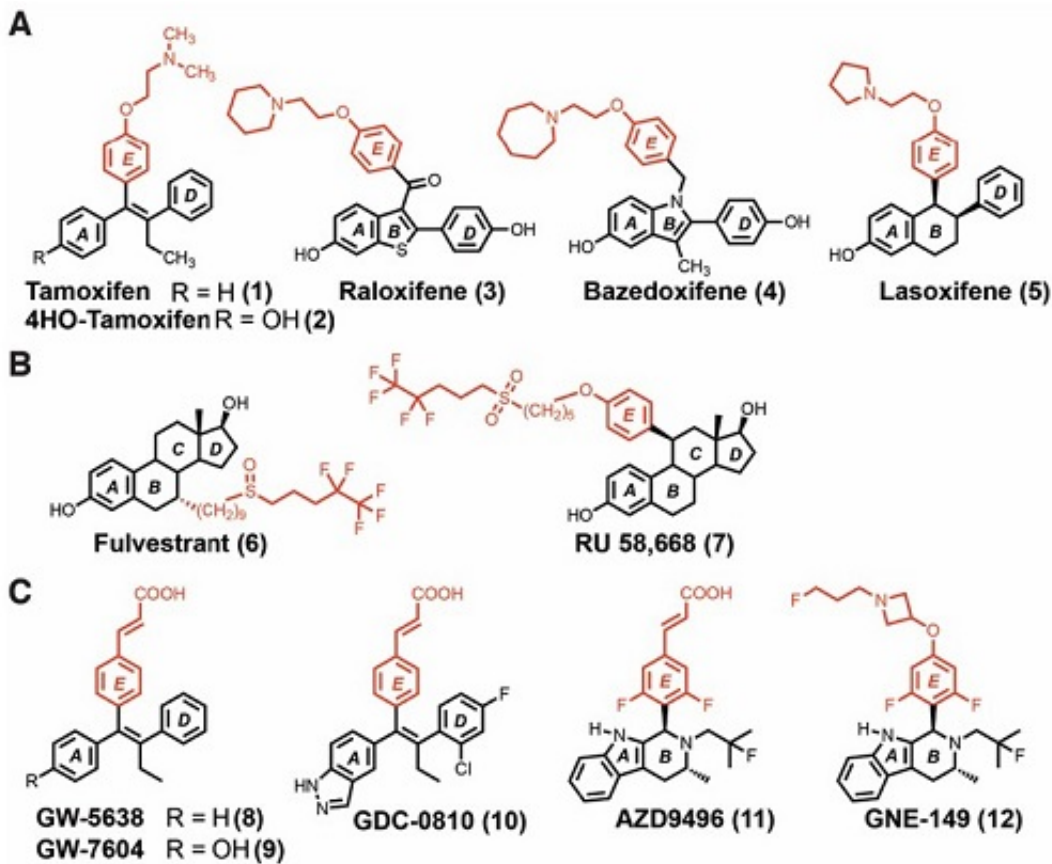
闵鉴介绍，雌激素受体抑制剂主要分为两类。

一类是选择性雌激素受体调节剂（SERM），这类药物通过取代雌激素从而阻断乳腺癌细胞和雌激素受体结合，并阻止雌激素刺激癌细胞生长和分裂，如他莫昔芬及其类似物雷洛昔芬、巴泽多昔芬和拉索福昔芬。

另一类是选择性雌激素受体下调剂（SERD），这类药物可以显著下调雌激素受体蛋白水平，如氟维司群。

闵鉴强调，上述药物只能部分抑制雌激素受体的活性，且均包含单一的精准定位的化学侧链。在对蛋白晶体结构的研究中发现，该侧链能够直接干扰雌激素受体的配体结合域中一个关键基团——螺旋12的正确定位，阻止雌激素受体对共激活因子的有效识别，从而切断下游信号通路，阻止雌激素受体激活癌细胞。

这种通过直接的空间接触来干扰螺旋12，从而发挥抑制作用的药物机制，被称为‘直接拮抗’。闵鉴说，目前临床上使用的雌激素受体拮抗剂都是基于直接拮抗机制的。



代表性药物的化学结构 受访者供图

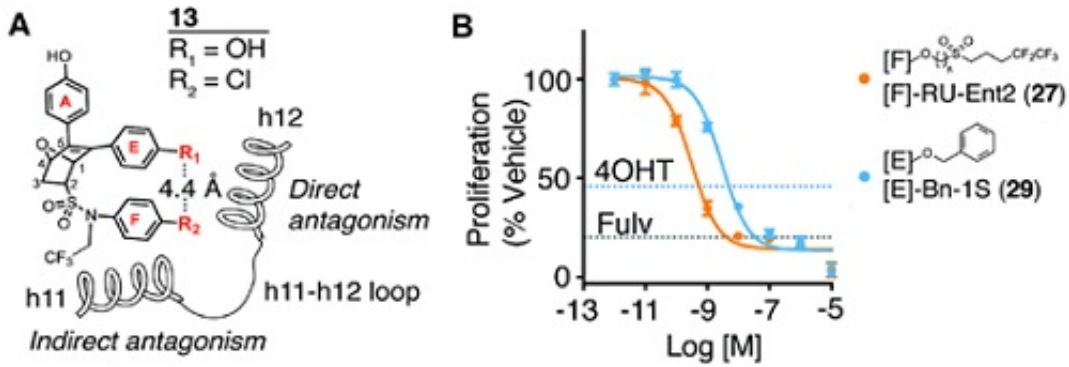
如果把癌细胞看做要攻克的城池，雌激素受体就是城门，雌激素受体上的配体结合域就相当于一把锁，治疗药物是我们掌握的一把钥匙。闵鉴解释道，耐药性会让配体结合域的蛋白质发生突变，也就是锁发生了变化，这时原来的钥匙肯定开不了锁，就需要寻找新钥匙开新锁，重新攻下城池。

这把新钥匙就是该团队在研究中发现的间接拮抗机制。

### 双管齐下开启新锁

Nettles介绍，他们的研究筛选了非常多化合物，希望从中找到新的乳腺癌治疗药物。终于在以5,6-二芳基-7-氧代双[2.2.1]环庚-5-烯N-芳基磺酰胺（OBHSN）结构为母核的一系列化合物中观察到了独特的间接拮抗机制。

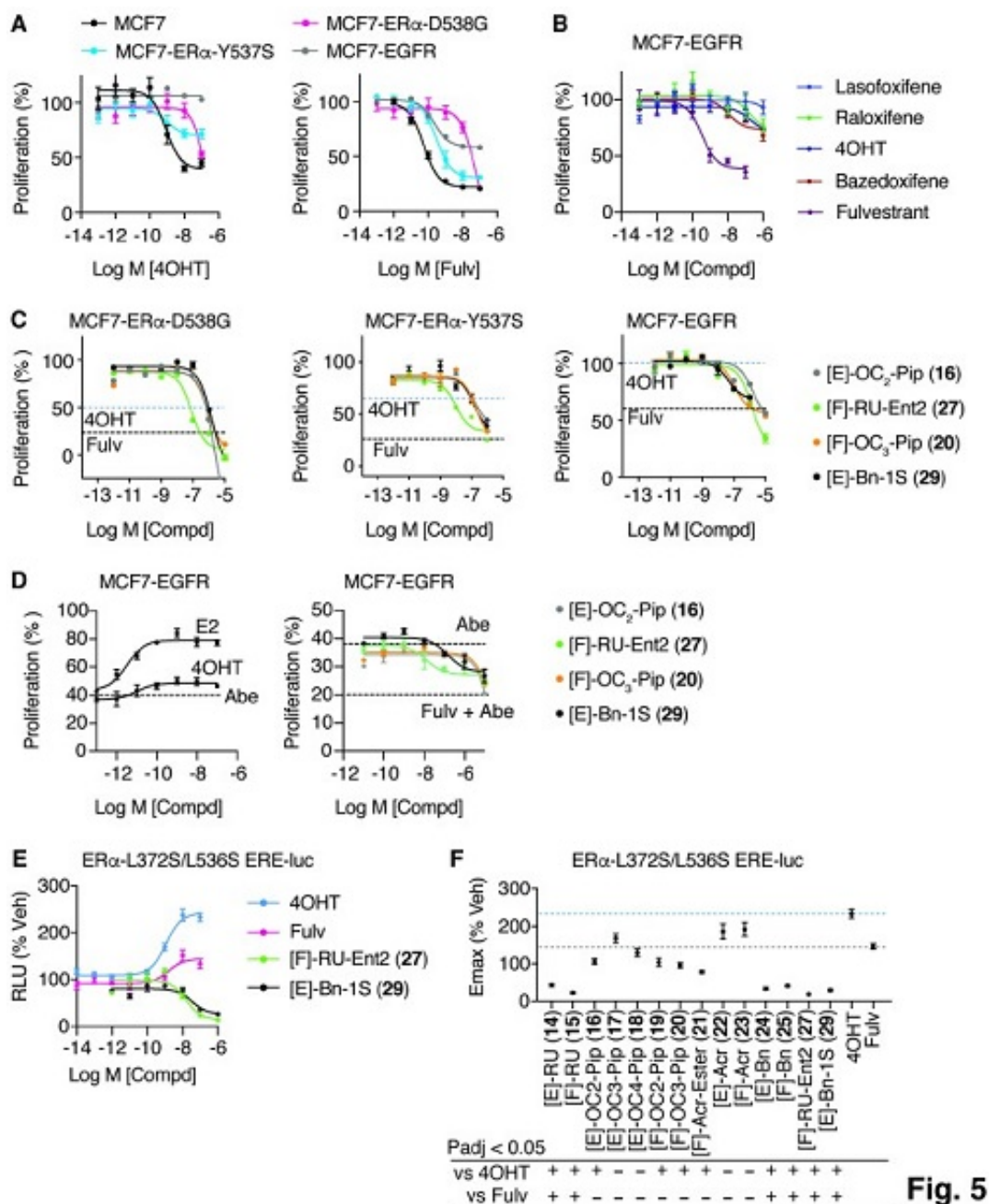
详细的晶体结构分析表明，上述化合物不需要直接拮抗中的化学侧链，仅仅通过磺酰胺链接的芳环影响关键螺旋12相邻的螺旋11的位置，从而间接影响了螺旋12的正确定位，来获得对野生型乳腺癌细胞的完全抑制，这种独特的机制被称为间接拮抗。



A) 药物设计理念；B) 化合物27和29有效抑制MCF-7增殖。受访者供图

为了设计独特的新锁来解决突变以后的耐药蛋白，该团队研究人员在药物设计中，在用于直接拮抗作用的侧链之外，添加了特定基团来引起间接拮抗作用，从而将直接拮抗和间接拮抗两种不同的分子元素设计在一个化合物上。

我们设计合成了一系列双机制雌激素受体抑制剂（DMERIs），其中最有潜力的两个化合物在乳腺癌细胞中特异性靶向雌激素受体，对乳腺癌细胞有非常显著的杀伤作用，特别是在各种耐药细胞模型中非常有效。闵鉴说。

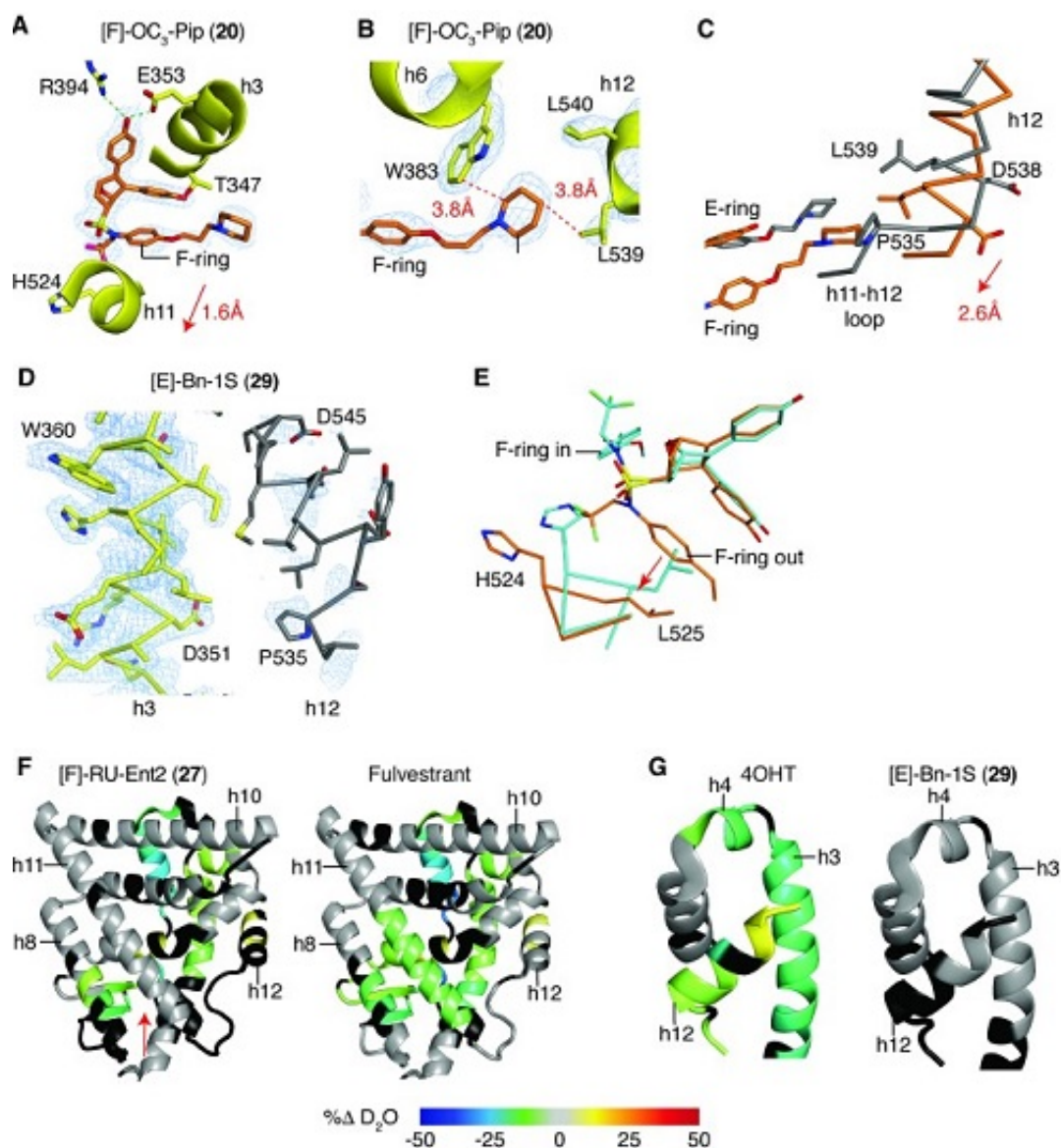


**Fig. 5**

DMERI化合物在乳腺癌耐药模型中的生物活性。受访者供图

为了进一步研究双机制雌激素受体抑制剂拮抗作用背后的结构生物学机制，他们进行了大量结构生物学研究。

该团队发现，其中一种双机制雌激素受体抑制剂对螺旋12产生巨大的干扰，使配体结合域中一个表面更加开放而易于接近，更容易结合共抑制因子，获得对癌细胞更完全的增殖拮抗。



X光衍射晶体结构分析及氘气交换质谱研究结果。受访者供图

这项研究跳出了传统的固定思维，极大地扩展了不作为拮抗主要驱动因素的化合物侧链的潜在设计原则，将两种化学靶向方法——直接拮抗和间接拮抗结合到单一化合物中，使其成为潜在的乳腺癌治疗药物。我们还探明了双机制雌激素受体抑制剂的结构机制，为新的雌激素受体定向疗法提供了一个灵活的平台，为内分泌耐药性乳腺癌的药物研发开拓了新的思路。闵鉴说。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2101657118>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转

---

载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。  
作者：闵鉴等 来源：《国家科学院院刊》

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