
上海药物所等提出USP7降解剂作为p53突变型癌症的潜在治疗策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18804.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！

P53是一种肿瘤抑制蛋白，属于最早发现的肿瘤抑制基因之一，但在超过一半的人类癌症中均出现p53的突变。突变型p53丧失了自身的抑癌功能，并影响野生型p53蛋白、抑制其功能，进一步促进肿瘤的生成。因此，开发新的策略来治疗p53突变型癌症是临床需求，且颇具挑战。泛素特异性蛋白酶7（USP7）是p53通路的关键调控因子，可将MDM2去泛素化，使MDM2在细胞内的水平增加，进而下调p53。USP7在多种癌症如前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、肝癌和肺癌等中过表达。近日，中国科学院上海药物研究所研究员周兵、李佳及周宇波，设计合成了首个能高效选择性降解USP7的小分子探针U7D-1，并探究了其在p53野生型细胞和p53突变型细胞中的抗肿瘤活性与作用机制。6月12日，相关研究成果以Discovery of a Potent and Selective Degradator for USP7为题，在线发表在《德国应用化学》上。U7D-1在RS4;11细胞中能高选择性地降解USP7，同时对p53野生型癌细胞的生长表现出比USP7抑制剂相当或者更强的抑制活性。更重要的是，U7D-1在p53突变型癌细胞系中显示出较强的生长抑制活性，而USP7抑制剂几乎没有活性。作用机制研究表明U7D-1的抗肿瘤活性主要源于对USP7的降解。为进一步探索作用机理，科研团队进行转录组分析，结果显示U7D-1能显著上调凋亡通路相关基因的表达，而下调E2F通路相关基因的表达，推测USP7降解可能通过调节凋亡和E2F通路而对p53突变型癌细胞发挥抗肿瘤活性。研究表明靶向USP7降解可能为p53突变型癌症提供新的治疗策略。研究工作得到国家自然科学基金、上海市科学技术委员会等的支持。中国科学院大学杭州高等研究院的科研人员参与研究。

[论文链接](#)

A

Compound	IC ₅₀ (nM)/3 days					
	Jeko-1	Mino	RPMI-8226	Jurkat	SU-DHL-6	CCRF-CEM
Compound 4	>20000	>20000	>20000	>20000	>20000	>20000
U7D-1	1034.9	1175.3	1860.6	6077.6	9078.0	10675.0

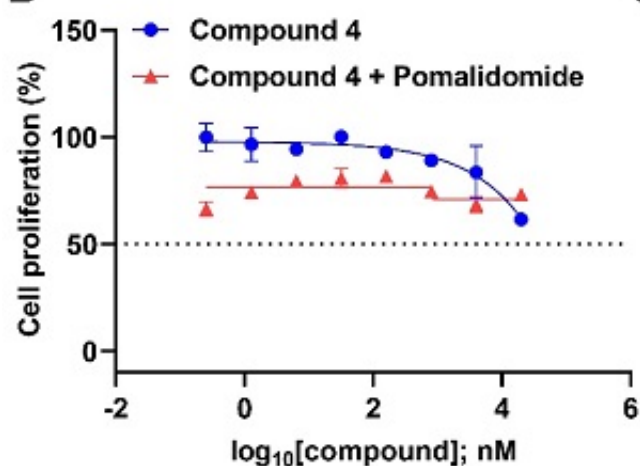
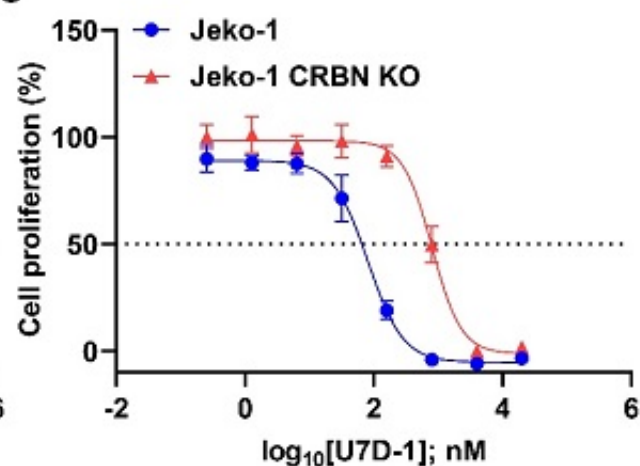
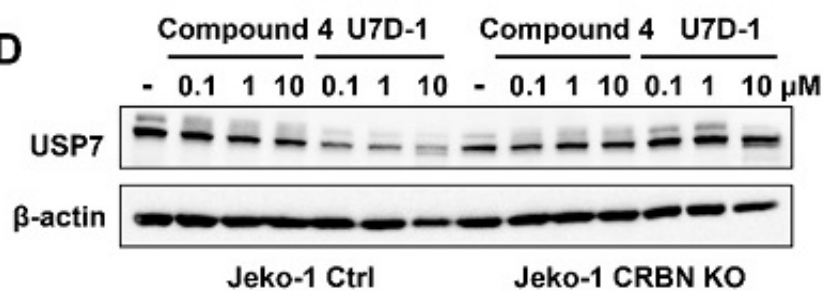
B**C****D**

图1.U7D-1的生物活性评价

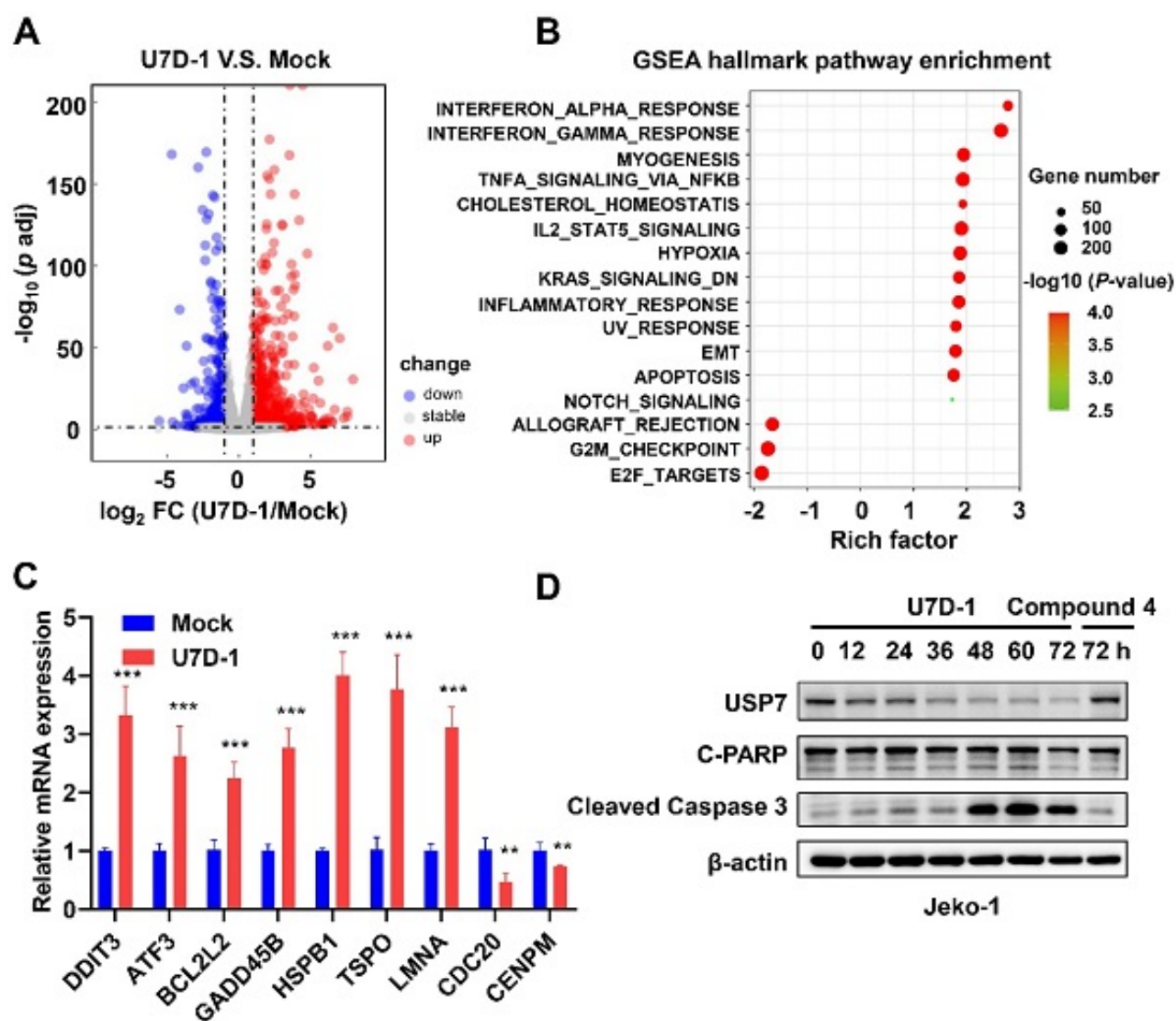


图2.机理研究
研究团队单位：上海药物研究所

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](https://www.iikx.com)转发