
中国科学家在耐药肿瘤治疗研究领域取得新突破

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18940.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！

中国科学家在耐药肿瘤治疗研究领域取得新突破。

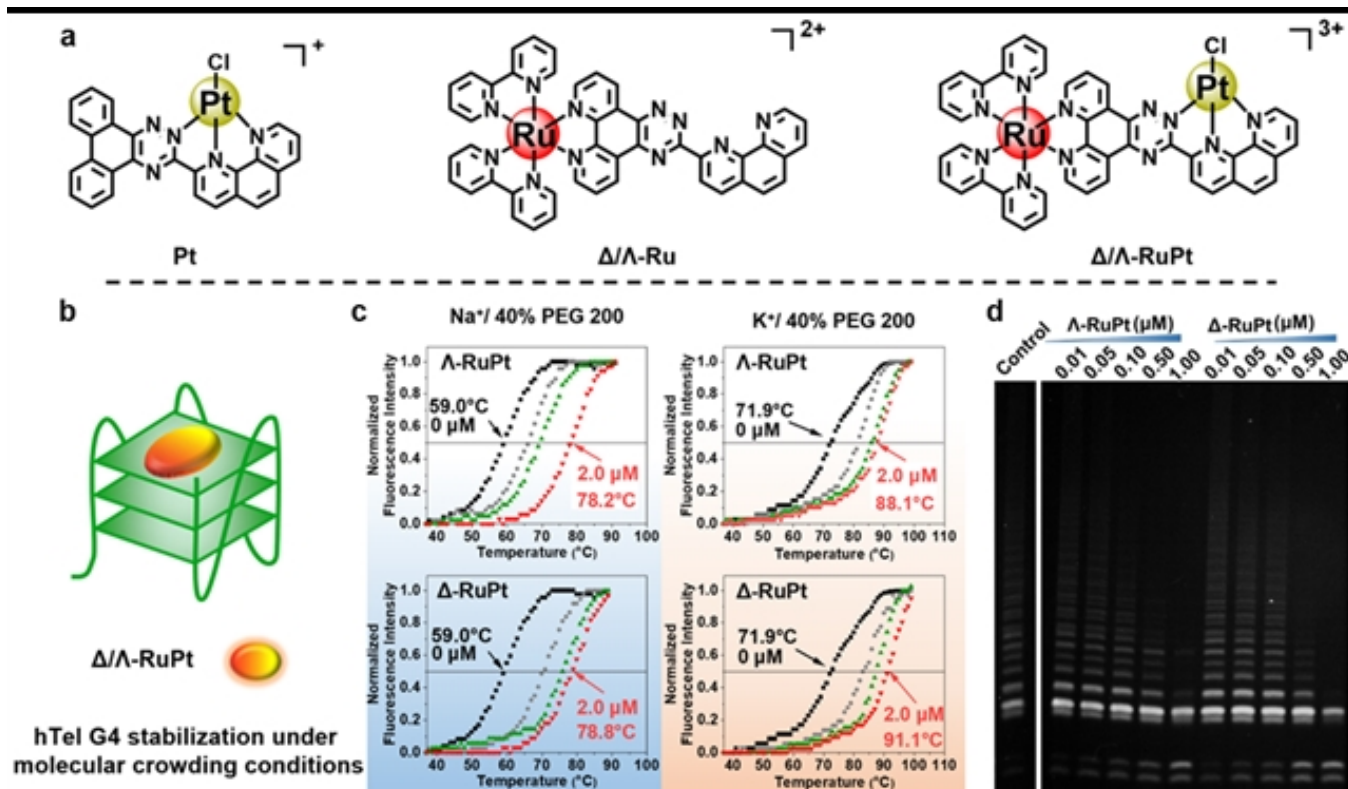
2022年6月23日，中山大学巢晖教授、陈禹副教授和华中师范大学万坚教授合作，在Angew. Chem. Int. Ed.期刊上发表了一篇题为Chiral RuII-PtII Complexes Inducing Telomere Dysfunction against Cisplatin-Resistant Cancer Cells的最新研究成果。

研究团队围绕克服肿瘤顺铂耐药，构建手性钌-铂双核配合物，阐明其在分子拥挤条件下稳定人端粒G-四链体、诱导端粒功能紊乱的机制，并在此基础上利用生物素标记的DNA cage载体，在裸鼠耐药肿瘤模型中表现出了非常良好的抗肿瘤活性。

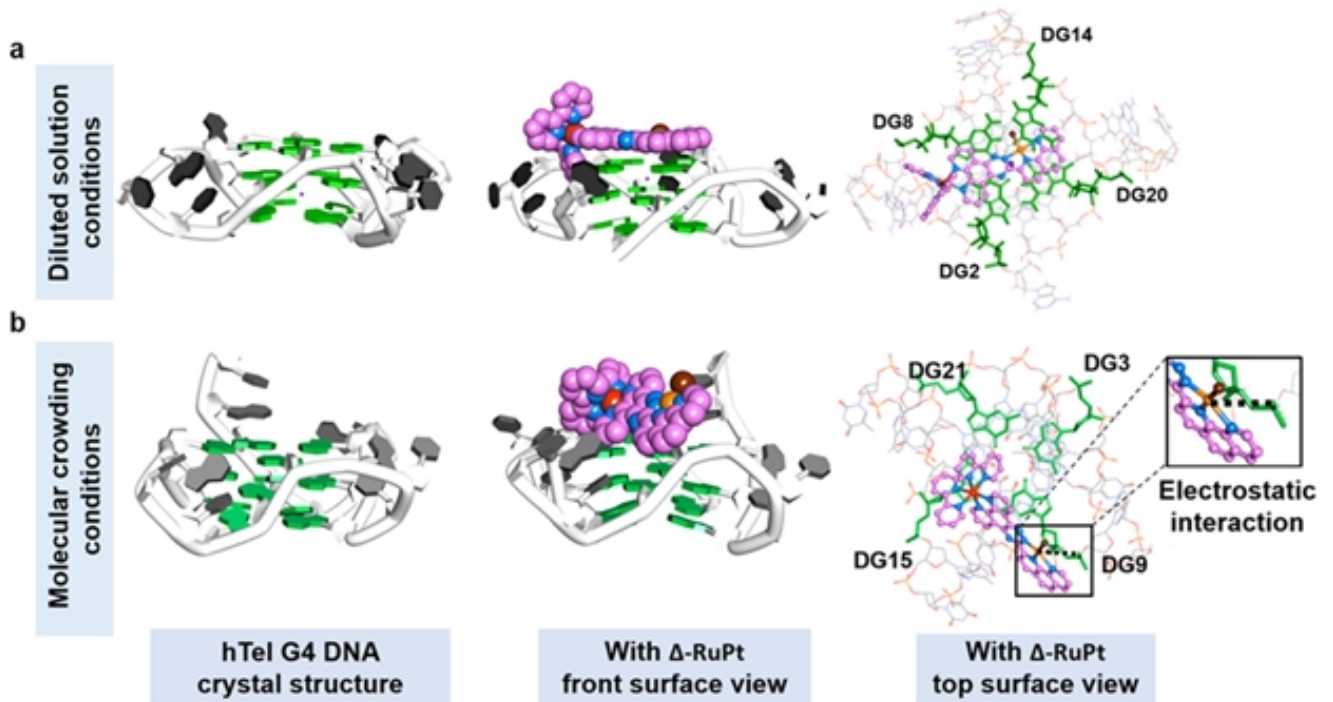
论文通讯作者是巢晖教授、陈禹副教授和万坚教授，共同第一作者是中山大学博士后熊凯和博士后欧阳乘。

以顺铂代表的金属铂类药物在临床抗肿瘤治疗取得了巨大的成功，但铂类药物的耐药性很大程度上限制了其临床使用范围及疗效。顺铂以肿瘤细胞核双链DNA为靶标，肿瘤细胞通过高表达DNA损伤修复蛋白等途径抵抗顺铂杀伤，因此，开发非双链DNA靶标的新型金属抗肿瘤药物在克服肿瘤耐药、实现精准治疗中具有广阔的应用前景。

端粒是存在于染色体末端的一小段DNA-蛋白质复合体，与细胞衰老密切相关。端粒DNA富含鸟嘌呤碱基（G），在特定条件可被诱导形成G-四链体，阻止端粒酶识别端粒序列，诱导端粒功能紊乱，成为近年抗肿瘤途径研发热点。已报道的端粒G-四链体稳定剂研究主要集中于非生理的稀释条件，由于细胞核中充满了多种生物分子（总浓度高达400 mg/mL），非生理的稀释条件无法真实地模拟细胞中生物大分子拥挤环境。现有研究表明，分子拥挤环境对端粒G-四链体构象和稳定性有显著的影响，如商用G-四链体稳定剂TMPyP4在分子拥挤条件中丧失稳定G-四链体以及诱导端粒功能紊乱的能力。



近期，中山大学巢晖教授、陈禹副教授和华中师范大学万坚教授通过合作研究，利用Pt配合物的平面构型、Ru配合物的手性骨架以及两者所带正电荷，构筑了手性钌-铂双核配合物（ Δ -RuPt， Λ -RuPt），用于克服肿瘤顺铂耐药。研究发现，该系列配合物对人端粒DNA序列具有高选择性，在非生理的稀溶液条件中均可高效诱导并稳定端粒G-四链体；但在分子拥挤条件下，仅有双核配合物 Δ -RuPt和 Λ -RuPt保留稳定端粒G-四链体能力。有别于传统稳定剂通过 π - π 相互作用稳定G-四链体， Δ -RuPt和 Λ -RuPt在分子拥挤条件下通过静电作用与端粒G-四链体结合。



研究团队随后利用生物素标记的DNA Cage负载 Δ -RuPt和 Δ -RuPt，实现金属药物的肿瘤细胞靶向性及细胞核富集。经过2天1次尾部静脉注射给药，连续16天的治疗后， Δ -RuPt@biotin-DNA cage和 Δ -RuPt@biotin-DNA cage在裸鼠耐药肿瘤模型中表现出了非常良好的抗肿瘤活性。

上述研究结果描述了一种可在分子拥挤条件下诱导稳定人端粒G – 四链体的新型金属抗肿瘤试剂，并通过动物耐药肿瘤模型验证了G – 四链体稳定剂治疗耐药性肿瘤能力。该成果有助于人们更深入地了解分子拥挤条件下端粒G – 四链体稳定化及其诱导端粒功能紊乱的分子机制，具有重要的临床应用价值。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202204866>

作者：巢晖等 来源：《德国应用化学》

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