新发现改写表皮生长因子受体认知

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32950.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！

新发现改写表皮生长因子受体认知。近日，肿瘤靶向治疗领域迎来了一项重要突破。中山大学肿瘤防治中心研究员康铁邦/高嵩、副研究员魏灯辉团队与中国科学院上海有机化学研究所研究员丁克、广东省人民医院病理科主任张庆玲等，在《细胞研究》发表重要研究成果，为表皮生长因子受体（EGFR）的耐药机制提供了全新见解，并找到了潜在治疗靶点。

EGFR是一种重要的跨膜酪氨酸激酶受体，其基因扩增或突变在多种恶性肿瘤中广泛存在，以EGFR为靶点的分子靶向治疗已成为临床抗肿瘤的重要策略之一。但其耐药性是目前临床的难点和痛点，且其激酶非依赖的、促进肿瘤生长的机制仍不清楚。

传统观点认为，EGFR的作用主要是传递生长信号，完成任务后就会被细胞回收销毁。论文共同通讯作者康铁邦表示，其研究发现，癌细胞竟然能把EGFR打包成快递包裹（外泌体或微囊泡），发送给周围的癌细胞。这样一来，即使某些细胞本身没有EGFR突变，也能借用邻居的EGFR来逃避药物追杀。

近年来，在细胞系、肿瘤患者中发现EGFR可胞外分泌，且有功能。康铁邦团队揭示了其分泌机制：RAB31-FLOTs 介导、ESCRT非依赖的外泌体新通路；RAB22A 介导的微囊泡分泌方式。这种EGFR在肿瘤细胞间的传递，很好解释了一个临床现象：靶向药物的耐药肿瘤组织中，并非所有肿瘤细胞都有EGFR突变。

康铁邦团队的研究首次揭示，即便EGFR的激酶活性被抑制，它仍能通过一种非经典作用模式持续激活mTORC1信号通路，驱动肿瘤细胞异常增殖。团队发现，激活型EGFR可定位于溶酶体膜上，与小G蛋白Rheb共定位，并直接结合Rheb，发挥鸟苷酸交换因子的作用，将Rheb从非活性的GDP结合态转化为活性的GTP结合态，进而激活mTORC1信号通路。这一过程不依赖于EGFR的激酶活性，而是依赖于其在溶酶体上的定位及其关键氨基酸位点Glu804。

值得注意的是，第二代EGFR抑制剂阿法替尼可部分阻断该过程，而第一代抑制剂厄洛替尼的抑制作用较弱。基于这一发现，研究团队成功开发出一种双功能小分子化合物BIEGi - 1。该分子能够同时抑制EGFR的激酶活性和鸟苷酸交换因子功能，对EGFR突变型肿瘤细胞表现出显著的增殖抑制效果。

该研究成果不仅改写了EGFR信号终止的经典理论，更揭示了肿瘤细胞在靶向治疗压力下实现细胞存活的求生暗道。专家点评指出，这一发现提示未来抗肿瘤药物的研发策略应超越单纯抑制激酶活性的传统思维，采用多靶点、多机制协同干预的治疗模式，从而实现对肿瘤细胞生存通路的全面阻断。

目前，研究团队正在对BIEGi-1进行优化，期待其早日进入临床应用，为肿瘤患者带来新的希望。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41422-025-01110-x

作者：康铁邦等 来源：《细胞研究》

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转发