
科学家如何寻找药物靶点来开发治疗癌症等多种疾病的新疗法

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/681.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！

近年来，从事癌症研究的科学家们通过研究鉴别出了许多新型的药物靶点有望帮助开发治疗癌症的新疗法，比如，近日来自哥本哈根大学的科学家们就通过研究鉴别出了多个潜在的药物靶点，或为后期开发治疗诸如癌症等多种疾病的新疗法提供新的希望。

【1】JBC：靶向组蛋白去甲基化酶 为治疗结直肠癌提供新靶点

doi：10.1074/jbc.RA118.001730

组蛋白去甲基化酶JMJD1A在多种肿瘤中存在过表达能够促进癌症进展。之前研究表明JMJD1A能够促进结直肠癌进展，但是该分子在结直肠癌中的作用还没有得到完全了解。最近来自厦门大学的研究人员发现JMJD1A能够通过Wnt/ β -catenin信号途径促进结直肠癌进展并揭示了具体机制，相关研究结果发表在国际学术期刊JBC上。

在这项研究中，研究人员报道JMJD1A在结直肠癌样本中存在过表达，并且其表达与增殖细胞核抗原(PCNA)存在正相关性。敲低JMJD1A能够抑制增殖相关基因表达，比如c-Myc, cyclin D1和PCNA，抑制结直肠癌细胞增殖，暂停细胞周期进展，并抑制异种抑制小鼠的肿瘤发生。

更进一步的研究表明，敲低JMJD1A能够抑制结直肠癌细胞的迁移，侵袭和肺转移，这些作用通过抑制MMP9表达和酶活性来实现。GEO数据库分析揭示JMJD1A在人结直肠癌样本中的表达与Wnt/ β -catenin靶基因表达呈正相关关系，包括c-Myc, cyclin D1和MMP9。

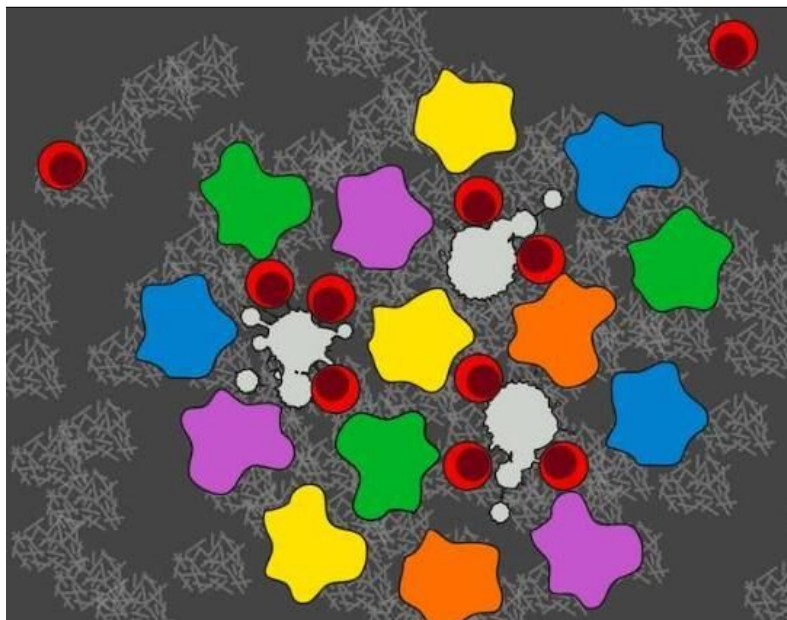
【2】JCI：华人科学家发现增强肿瘤免疫治疗的潜在新靶点

doi：10.1172/JCI95407

PIM激酶是一个高度保守的丝氨酸/酪氨酸激酶家族，由PIM-1, PIM-2和PIM-3三个成员组成，其中PIM-2在造血细胞中表达，通过对靶向底物进行磷酸化来影响细胞存活，增殖，转录激活和蛋白质翻译。之前一些研究表明PIM-2激酶参与多种癌细胞类型的存活和增殖，其中包括B细胞淋巴瘤，多发性骨髓瘤和前列腺癌，表明PIM-2可能是癌症治疗的一个潜在靶点。

最近来自南卡罗来纳医科大学的华人科学家Xue-Zhong Yu等人研究了PIM激酶在骨髓移植和肿瘤免疫的T细胞应答过程中发挥的作用。他们首先发现PIM-2能够对同种异型抗原产生的T细胞应答

进行负调控，而PIM-1和PIM-3发挥正向调控作用。在进行了异源基因骨髓移植之后，缺失了PIM-2的T细胞出现向Th1亚群分化，增殖和向靶器官迁移增加的情况，这导致出现更加严重的移植物抗宿主疾病，重新恢复PIM-2的表达能够显著改善因T细胞缺失PIM-2而出现的移植物抗宿主疾病。



【3】 Cancer Res：长征医院学者发现新的肝癌诊断标志物和潜在治疗靶点

doi：10.1158/0008-5472.CAN-17-3896

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高死亡率的原发性肝癌，也是肝硬化患者死亡的主要原因，肝癌的分子发病机制非常复杂且具有异质性，虽然经过多年努力，肝细胞癌的诊断和治疗都已经发生了重大变化，但仍然缺少稳定可靠的诊断标志物和治疗靶点。

SHP-1也叫做PTPN6，是一种非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶，之前研究证明该分子作为炎症的负调控因子发挥作用。越来越多的证据表明SHP-1能够抑制肝细胞癌的进展，但是SHP-1在肝癌发生过程中的作用还不清楚。最近来自上海长征医院的研究人员在国际学术期刊Cancer Research上发表了他们的最新发现，提示SHP-1或可用作肝细胞癌诊断标志物，还有望成为治疗肝细胞癌的新靶点。

在这项研究中，研究人员发现SHP-1的表达水平在人肝细胞癌组织中显著下调，低于非癌变组织并且与肿瘤直径以及血清AFP水平呈负相关关系。SHP-1表达水平降低还与受HBV感染的肝细胞癌病人的整体生存时间更短存在相关性。

【4】 Cell Rep：科学家鉴别出100个潜在的药物靶点 有望开发出治疗癌症等多种疾病的新型疗法

doi：10.1016/j.celrep.2018.02.038

近日，一项刊登在国际杂志Cell Reports上的一篇研究报告中，来自哥本哈根大学的科学家们通过利用先进的技术对小鼠细胞进行研究，鉴别出了多个潜在的药物靶点，其中很多靶点有望帮助研

究人员开发治疗诸如癌症等多种疾病的新型疗法。

文章中，研究人员利用基于质谱的蛋白质组学技术发现了一系列蛋白质，这些蛋白质在细胞内信号的传播过程中扮演着关键角色，而这些信号常常会导致细胞生长失控，从而成为诱发癌症发生的主要标志。本文研究结果对于开发所谓的酪氨酸磷酸酯酶抑制剂药物来治疗多种类型癌症及诸如努南综合征等患者提供了新的思路。

据世界卫生组织数据显示，癌症是诱发人们死亡的主要原因之一，而根据丹麦癌症协会统计数据 displays，丹麦三分之一的人群在生命中的某个阶段都会患上癌症。



【5】Cancer Res：促进前列腺癌侵袭转移的信号轴或可提供潜在治疗靶点

doi：10.1158/0008-5472.CAN-17-2992

目前前列腺癌在临床上是可以控制的，但也只是对发展到部分阶段的前列腺癌如此，一旦癌细胞侵袭转移到远端器官病人的生存就会受到严重威胁。理解癌细胞的侵袭机制对于开发有效的靶向治疗方法对抗癌症转移是十分必要的。来自美国弗吉尼亚联邦大学的研究人员最近在国际学术期刊Cancer Research上发表了他们的最新进展，找到了一个参与前列腺癌侵袭转移的重要分子，或可成为潜在治疗靶点。

在这项研究中研究人员首先基于生物信息学数据预测黑色素瘤分化相关基因9(syntenin)与前列腺癌进展存在相关性，他们利用前列腺癌病人的肿瘤组织样本和正常组织样本，正常前列腺细胞系和前列腺癌细胞系，mda-9/syntenin突变细胞以及利用CRISPR/Cas9稳定敲除MDA-9/syntenin的细胞证实了MDA-9/syntenin与前列腺癌的关系，并发现前列腺癌的侵袭依赖MDA-9/syntenin。

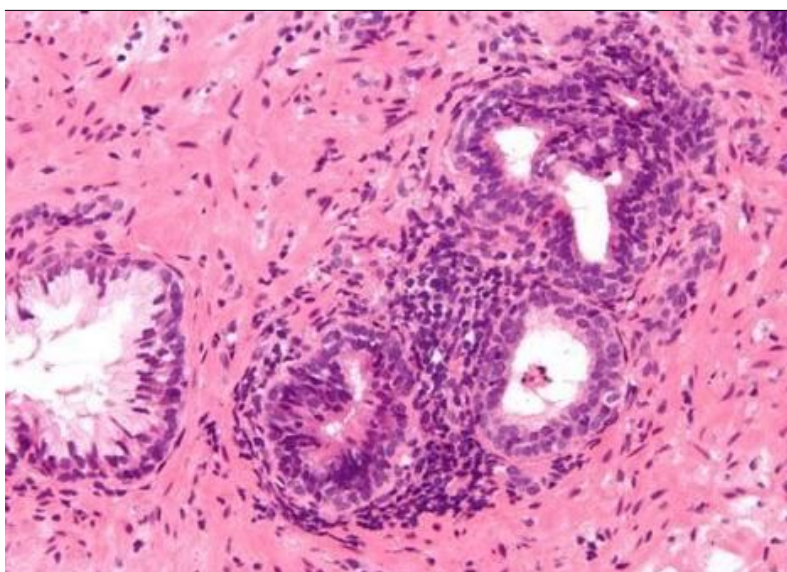
【6】Cell：科学家鉴别出新型癌症蛋白防护盾 有望作为新型癌症疗法开发的靶点

doi：10.1016/j.cell.2018.03.050

近日，一项刊登在国际杂志Cell上的研究报告中，来自诺和诺德蛋白质研究基金会中心等机构的研究人员通过研究发现了一种新型的蛋白防护盾，其或能帮助修复细胞中损伤的DNA，同时还能影响乳腺癌疗法中癌细胞对药物的耐受性。

乳腺癌是全球女性发生最为频繁的一种癌症类型，每年全球都有成千上万名癌症新发病例，大约5%至10%的乳腺癌都是遗传性的，也就意味着女性会从其父母体内遗传错误的乳腺癌致病基因，比如，研究人员就在很多乳腺癌患者中发现了基因BRCA1的突变，这些患者就被称之为BRCA阳性的乳腺癌患者，BRCA蛋白参与了细胞中破碎DNA的修复，而且因为BRCA突变的细胞无法正确修复DNA，因此其常常会诱发癌症，实际上，错误的DNA修复也是诱发很多种癌症的主要原因。

这项研究中，研究人员利用质谱法发现了一种未知蛋白质能够参与细胞中损伤DNA的修复工作，研究人员利用遗传工程化的人类细胞来标记能够修复DNA的关键蛋白，随后来观察是否能够存在其它蛋白质能与其相互作用。



【7】 Cancer Cell：IL-18诱导免疫抑制 或成为治疗骨髓瘤的新靶点

doi：11.2018.02.007

促肿瘤的炎症和躲避免疫系统摧毁是癌症的重要特征。炎症与肿瘤的发生、发展具有相关性，炎症因子和效应细胞是肿瘤组织局部微环境的重要组成，在炎症与肿瘤的相互关系中起着重要作用。肿瘤微环境中的炎症可以促进肿瘤细胞的增殖和存活，促进血管生成和癌细胞转移，削弱机体的获得性免疫反应，改变肿瘤对治疗药物的敏感性。

进一步揭示肿瘤微环境中促进肿瘤进展的细胞因子将有助于开发新的靶向治疗方法，最近来自澳大利亚昆士兰大学的研究人员在国际学术期刊Cancer Cell上发表了一篇文章，他们发现白介素18(IL-18)是多发性骨髓瘤微环境中导致免疫抑制的重要因子。

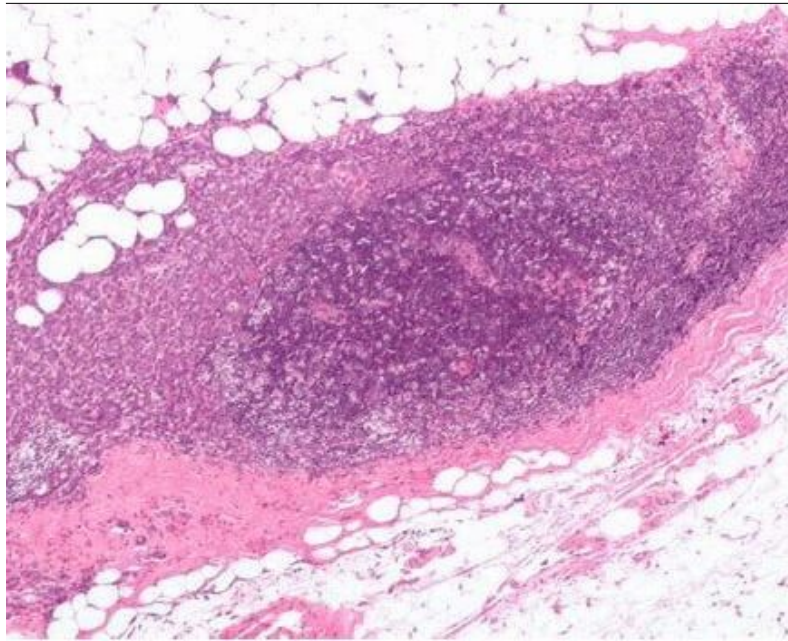
在这项最新的研究中，研究人员发现促炎症细胞因子白介素18(IL-18)是参与多发性骨髓瘤促肿瘤炎症和产生免疫抑制的重要因子，研究结果表明敲除了IL-18的小鼠可以通过CD8阳性T细胞依赖性方式避免V κ *MYC 诱导的多发性骨髓瘤进展。

【8】 Cancer Res：代谢酶参与乳腺癌转移 或可成为提高治疗效果的新靶点

doi：10.1158/0008-5472.CAN-17-2906

代谢重编程是肿瘤发生和进展过程中的基本特征之一，葡萄糖代谢方式和途径的改变对癌症发生发展至关重要，癌细胞在快速增殖的过程中所需能量主要来源于糖酵解而非氧化磷酸化，这种现象称为Warburg效应。但是到目前为止对于调节乳腺癌转移的代谢酶和致癌代谢物仍了解较少，目前也需要找到一些有望成为潜在治疗靶点的代谢分子。最近来自台湾的研究人员在这方面做出了一些工作，并将相关研究结果发表在国际学术期刊Cancer Research上。

在这项研究中，研究人员发现转酮醇酶(Transketolase, TKT)的表达与4T1/BALB/c小鼠模型的肿瘤大小存在相关性，并且在病人体内TKT在淋巴结转移灶中的表达高于原位肿瘤和正常组织，TKT的高水平表达还与病人的不良生存率有关。



【9】 JCI：上海交大医学院发现清除白血病干细胞的潜在新靶点

doi：10.1172/JCI93198

白血病干细胞是与白血病发生、发展和复发有关的一群细胞，在白血病干细胞上发现新的治疗靶点对于彻底治愈白血病有至关重要的意义。最近来自上海交通大学医学院的郑俊克和陈国强院士等人在白血病干细胞上发现了一个高表达的基因，并揭示了该基因参与白血病发生的重要机制。相关研究结果发表在国际学术期刊JCI上。

在这篇报道中，研究人员发现JAM3(junctional adhesion molecular 3)在小鼠和人的白血病干细胞中高水平表达，在MLL-AF9诱导的小鼠急性髓系白血病模型的系列移植过程中清除Jam3能够几乎完全阻止白血病的发生过程。相比之下，jam3缺失并不会影响小鼠造血干细胞的功能。

除此之外，研究人员还发现敲低JAM3会导致人白血病细胞系和原代白血病干细胞的增殖受到抑制。机制研究表明JAM3能够直接与LRP5发生相互作用激活下游的PDK1/AKT信号途径，随后GSK3 β 发生下调， β -catenin/CCND1信号途径发生激活，以维持白血病干细胞的自我更新能力和进入细胞周期的能力。

【10】 Oncogene：山大研究人员发现治疗乳腺癌的潜在新靶点

doi : 10.1038/s41388-018-0215-2

乳腺癌是全球女性中发生率和死亡率最高的恶性肿瘤，因此对乳腺癌的诊断及分子治疗至关重要。之前有研究表明PVT1(plasmacytoma variant translocation 1)是一个在乳腺癌的病理过程中发挥重要作用的lncRNA。

越来越多的证据表明位于PVT1位点内的miRNA是PVT1在癌症发病过程中发挥致癌作用的主要推动因素。但是PVT1位点内的miR-1204在人类癌症中的致癌作用和隐藏机制还没有得到了解，最近来自山东大学医学院的研究人员在国际学术期刊Oncogene上发表了一篇文章，对上述问题进行了阐述。

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