
化学所发现可用于治疗一种高度恶性肺腺癌亚型的蛋白靶点及候选药物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7473.html>

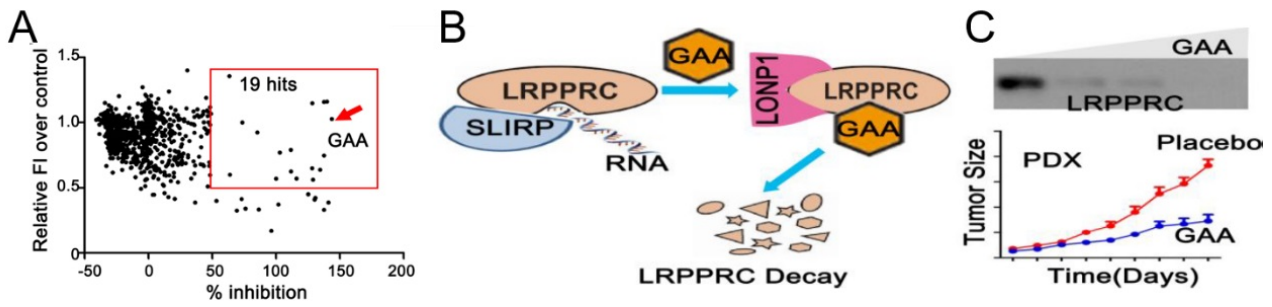
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

肺癌是发病率与死亡率最高的恶性肿瘤，而肺腺癌是肺癌的主要病理亚型。以EGFR抑制剂为代表的靶向治疗及以PD1/PDL1靶向性抗体为代表的免疫治疗极大地改善了肺腺癌病人的生存预后。然而，肺腺癌中恶性程度最高、以细胞快速增殖为主要特征的PP（Proximal-Proliferative）分子亚型肺腺癌既无法使用靶向治疗，也无法使用免疫治疗，仍然主要使用疗效有限且副作用大的化疗。因此，寻找PP亚型肺腺癌的治疗新靶点，开发特异性的靶向治疗药物具有重要临床价值。

在国家自然科学基金委和中国科学院的支持下，中科院化学研究所分子纳米结构与纳米技术重点实验室方晓红课题组长期致力于肿瘤相关信号通路蛋白的单分子分析，筛选了一系列靶向肺腺癌细胞的新型蛋白质分子探针 - 核酸适配体，利用这些核酸适配体，在肺腺癌循环肿瘤细胞（CTC）的富集分离和CTC单细胞基因分析中不断取得进展，并成功应用于临床样本检测（Adv Mater. 2013, 25 (16), 2368-73；Small 2016, 12(8), 1072-1081；Adv. Healthcare Mater. 2018, 7(24):e1801231），表明这些核酸适配体有非常高的特异性。

最近，方晓红课题组与国家癌症中心教授宋咏梅等合作，发现LRPPRC（Leucine Rich Pentatricopeptide Repeat Containing）蛋白是其中一条核酸适配体的特异性结合蛋白。通过大样本临床切片检测及大样本公共数据库分析，表明LRPPRC蛋白是一个在PP亚型肺腺癌中特异性高表达的新的肿瘤标志物，与病人的病理分期及预后生存高度相关。课题组进一步针对LRPPRC蛋白的结构特点及亚细胞定位特征开发了一种基于核酸适配体荧光偏振信号检测的高通量药物筛选体系，成功筛选到与LRPPRC蛋白直接结合的小分子抑制剂——醋酸棉酚GAA。作为传统避孕老药的GAA能特异性结合LRPPRC蛋白，进一步引起LRPPRC通过一种泛素-蛋白酶体非依赖的形式靶向降解。GAA不仅在细胞水平可以抑制LRPPRC阳性肿瘤细胞生长，在人源肿瘤异种移植模型PD X上也显示较好疗效。该研究为现阶段无法药物靶向的高恶性肺腺癌病人提供了一个新的治疗型标志物及其对应的治疗候选药物，同时也提出了一种不同于现有PROTAC技术的疾病相关蛋白靶向降解新策略。相关研究工作发表在近期的《美国化学会志》上（J Am Chem Soc.

2019;141(46):18492-18499），同时基于该项研究结果的临床三期实验也正在开展（中国临床试验注册中心注册号：ChiCTR1900022816）。



图：（A）使用基于核酸适配体荧光偏振信号检测的高通量药物筛选体系发现GAA是LRPPRC蛋白特异性的小分子抑制剂。（B）GAA诱导LRPPRC蛋白靶向降解的模式图。（C）LRPPRC降低细胞LRPPRC蛋白水平，抑制LRPPRC阳性PDX肿瘤的生长。

研究团队单位：化学研究所

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](http://www.iikx.com)转发