



其他相关

- 通知公告
- 学术活动
- 学术会议
- 媒体报道
- 科研进展
- 人才引进与招聘
- 办事指南
- 相关链接
- 联系我们

科研进展

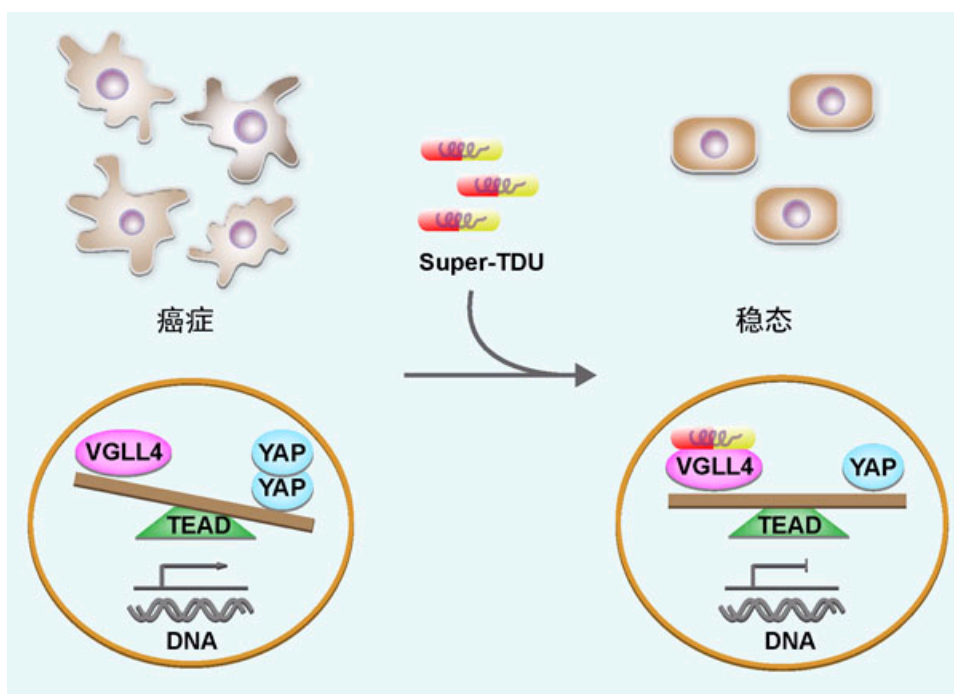
周兆才研究组、张雷研究组、季红斌研究组合作发现一条基于多肽类YAP抑制剂的肿瘤治疗新途径

2014年2月10日, 国际肿瘤学顶尖学术期刊Cancer Cell在线发表了中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所/国家蛋白质科学中心·上海(筹)周兆才研究组与张雷研究组、季红斌研究组的合作研究论文“A Peptide Mimicking VGLL4 Function Acts as a YAP Antagonist Therapy against Gastric Cancer”。在该项工作中, 研究人员发现了原癌蛋白质YAP的一个天然拮抗剂蛋白—VGLL4, 并在蛋白质晶体结构解析的基础上发展出一个针对YAP的多肽类抑制剂, 为以胃癌为代表的肿瘤治疗提供了新的策略和途径。

胃癌是全世界范围内死亡率仅次于肺癌的恶性肿瘤。目前国际上, 针对胃癌的有效治疗非常有限。Hippo信号通路近年来作为一个重要的抑癌通路, 在肿瘤发生, 发展以及肿瘤治疗方面获得越来越多的关注。作为Hippo通路最下游的效应分子, YAP与TEADs结合形成“杂合”转录因子, 从而调控一系列与生长相关的靶基因。众多临床分析发现, YAP在多种恶性肿瘤中表达明显上调。相对于针对Hippo信号通路上游的调节子, 靶向YAP的抑制剂可能会更有效和直接地纠正失调的Hippo信号通路, 从而达到肿瘤治疗目的。

在该项研究中, 焦石, 王慧珍, 史竹兵等人通过对胃癌病人样本的分析发现, VGLL4在胃癌组织中呈现明显下调趋势, 且与肿瘤的发展及恶化程度明显负相关。进一步研究显示VGLL4通过位于其C端的TDU结构域和YAP竞争性结合TEAD4, 从而抑制YAP的活性。更重要的是VGLL4单独的TDU结构域可以发挥和其全长相似的抑制YAP的活性。研究人员随后解析了VGLL4与TEAD4形成复合物的三维结构, 发现VGLL4和YAP在TEAD4上具有不同的关键性结合位点。在这些发现的基础上, 研究人员设计并发展了针对YAP的一个多肽类抑制剂, 随后采用多种技术手段并利用多个小鼠动物模型确认该多肽类抑制剂可以有效地抑制胃癌细胞以及肿瘤生长。在进一步药理及毒理评估过程中, 研究人员发现, 癌细胞对于该多肽类药物的敏感性与其细胞本身的YAP/VGLL4比率成正相关。该项研究不仅为胃癌的治疗提供了一个新的选择方案, 可能也为其它具备YAP/VGLL4比率失调特征的恶性肿瘤提供了一个新的个性化治疗策略。相关研究成果已申请专利。

该项工作得到了中科院上海生化与细胞所赵允研究员、李林研究员以及周金秋研究员的大力帮助, 并得到了中国科学院、国家科技部、国家自然科学基金委以及上海市科委的经费支持。



地址: 上海市岳阳路320号
邮编: 200031
电话: 86-21-54920000
传真: 86-21-54921011
邮箱: sibcb@sibs.ac.cn

