



科研进展

强磁场中心发现依鲁替尼与突变型EGFR激酶的作用采用一种独特的结合模式

文章来源： 王傲莉 发布时间： 2016-09-30

继2015年中科院强磁场科学中心的刘青松、刘静研究员课题组发现已知临床药物依鲁替尼能够选择性的对EGFR突变的非小细胞肺癌细胞有抑制作用后（该成果已发表于Oncotarget, doi: 10.18632/oncotarget.5182），该科研团队联合北京大学系统生物医学研究所云彩红研究员对依鲁替尼与突变型EGFR激酶的作用模式继续展开研究，发现依鲁替尼与EGFR T790M突变激酶的相互作用模式不同于其他的二代、三代EGFR激酶抑制剂，晶体结构结果（PDB ID: 4YNJ）显示其形成了独特的DFG-in/c-Helix-out 非活化状态的结合模式。目前该成果以“Ibrutinib targets mutant-EGFR kinase with a distinct binding conformation”为题发表于国际医学期刊Oncotarget（doi: 10.18632/oncotarget.11951）。

依鲁替尼作为第一个不可逆的BTK激酶抑制剂，到目前为止已有数种获美国FDA批准的适应症，包括：复发性或难治性套细胞淋巴瘤（MCL）、经治慢性淋巴细胞白血病（CLL）、17p缺失的CLL、Waldenstrom巨球蛋白血症（WM）、伴有或不伴有染色体17p缺失（del 17p）的复发性小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）。

早前，该科研团队联合北京生命科学研究所陈良研究员课题组利用高通量细胞筛选库和高通量药物筛选方法发现“老药”依鲁替尼可以选择性的有效抑制EGFR L858R和Del19突变的非小细胞肺癌细胞，中等程度的抑制T790M突变的非小细胞肺癌细胞，对正常的（wide-type）EGFR非小细胞肺癌细胞无影响。

此次通过进一步的研究发现，依鲁替尼作为EGFR的不可逆抑制剂，能够与EGFR C797形成共价键结合，但在H1975（EGFR T790M/L858R）和HCC827（EGFR Del19）细胞上的洗脱实验表明，依鲁替尼对于EGFR Y1068位点磷酸化水平的抑制在4小时后就开始恢复，而对照药WZ4002在24小时后仍无恢复的迹象。随后，科研人员对依鲁替尼与EGFR T790M蛋白的晶体结构（PDB ID: 4YNJ）的研究显示二者形成了独特的DFG-in/c-Helix-out 非活化状态的结合模式。

由于依鲁替尼迫使EGFR T790M蛋白的构象发生了变化，所以在结合过程中需要更多的能量和更长时间。当进行洗脱试验时，药物更容易被洗脱掉，造成了EGFR的磷酸化水平很快就恢复，这就解释了为何依鲁替尼只显示了中等程度的抑制T790M突变的非小细胞肺癌细胞。

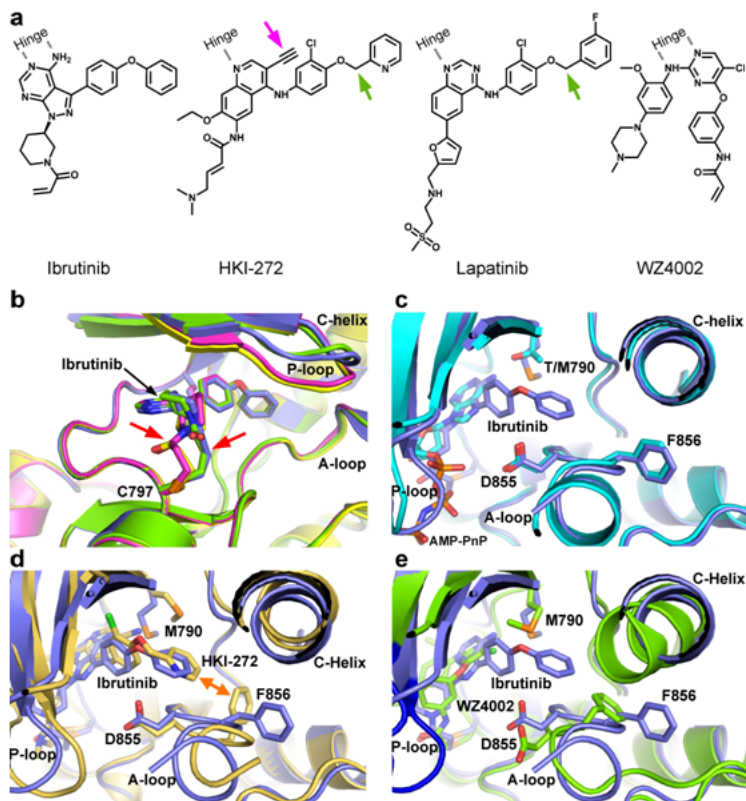
目前依鲁替尼针对EGFR突变的非小细胞肺癌的治疗已进入临床I/II期，因此该项研究成果对正在进行的临床研究具有一定的指导意义。

科学岛报



科学岛视讯





Ibrutinib、HKI272、Lapatinib、WZ4002与EGFR T790M的晶体结构示意图

子站

[内部信息](#) | [院长办公室](#) | [监督与审计处](#) | [人事处](#) | [财务处](#) | [资产处](#) | [科研处](#) | [高技术处](#) | [国际合作处](#) | [科发处](#) | [科学中心处](#) | [研究生处](#) | [安全保密处](#) | [离退休](#) | [基建管理](#) | [质量管理](#) | [后勤服务](#) | [信息中心](#) | [河南中心](#) | [健康管理中心](#) | [科院附中](#) | [供应商竞价平台](#) | [职能部门](#) |

友情链接



[版权保护](#) | [隐私与安全](#) | [网站地图](#) | [常见问题](#) | [联系我们](#)

Copyright © 2016 hfcas.ac.cn All Rights Reserved 中国科学院合肥物质科学研究院 版权所有 皖ICP备 050001008

地址: 安徽省合肥市蜀山湖路350号 邮编: 230031 电话: 0551-65591245 电邮: yzxx@hfcas.ac.cn

