



生化与细胞所研究发现新的Wnt信号通路小分子抑制剂

文章来源: 上海生命科学研究院

发布时间: 2011-02-23

【字号: 小 中 大】

Wnt信号通路是生物早期发育过程中一个非常保守的信号通路。正常的Wnt信号通路中Wnt配体与受体Frizzled和LRP5/6结合后,可以抑制APC等组成的降解复合物,使细胞质内的 β -catenin得以稳定和积累并进一步入核,通过与转录因子TCF/LEF结合,开启下游基因的转录。异常激活的Wnt信号不再受到降解复合物的调节并且与多种肿瘤发生、发展关系密切,尤其是Wnt信号中的关键分子APC突变可以直接导致结肠癌。Wnt信号通路尤其是下游的 β -catenin/TCF4转录复合物是近年来兴起的一个治疗结肠癌等癌症的靶点。

2月15日,国际学术期刊*Cell Research*在线发表了中科院上海生命科学研究院生化与细胞所李林研究组的最新研究成果。在这项工作中,王伟等人发现了一个新的Wnt信号通路的小分子抑制剂15-oxospiramilactone,并初步揭示了其作用机制和治疗结肠癌的潜力。

NC043 (15-oxospiramilactone) 是一个半合成的萜类化合物,其母体来源于一种用来消炎止痛的传统中草药 *Spiraea japonica*。实验证明,NC043通过调节内源 β -catenin/TCF4转录复合物的形成有效地抑制Wnt下游靶基因的表达。NC043可以使结肠癌细胞阻滞在G2/M期,并且对于结肠癌细胞的生长的抑制明显大于正常结肠上皮细胞。移植瘤实验证明,NC043可以在很低剂量就对结肠癌细胞形成的移植肿瘤起到很好的抑制效果,同时对实验鼠体重没有影响。这些实验结果表明,NC043有可能成为一个治疗结肠癌的药物先导化合物。关于其直接作用的靶点和成药性的研究正在进行当中。

该研究课题与中科院昆明植物所郝小江研究组合作完成,获得国家科技部、国家自然科学基金委和上海市科委的经费资助。该成果已申请了相关专利。

打印本页

关闭本页