

上海药物所揭示HDAC抑制剂实体瘤治疗失败机制及联合用药方案

发表日期：2016-09-13

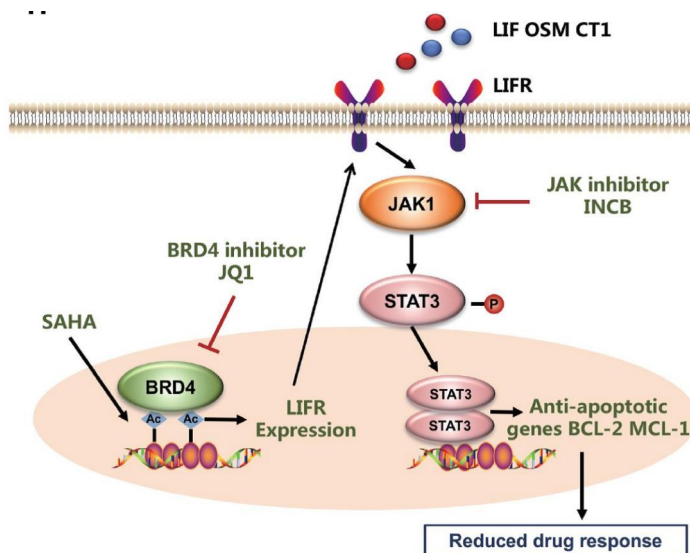
打印 中 大 关闭 浏览次数：

靶向肿瘤表观遗传修饰是当前分子靶向抗肿瘤药物研发的重要方向。组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylase, HDAC）抑制剂特异作用于组蛋白乙酰化调控过程，因在多种亚型血液肿瘤的临床治疗取得重大突破率先获批上市，是靶向肿瘤表观遗传修饰的分子靶向药物的成功范例。在血液系统肿瘤临床获益的同时，领域内关于HDAC抑制剂针对实体瘤的治疗尝试从未停止，先后开展数百项临床试验。然而研究结果令人失望，HDAC抑制剂治疗实体瘤效果不佳，且因机制不明，尚无合理的用药策略。迄今，HDAC抑制剂对实体瘤患者的获益尚无定论，极大限制其在临床上的广泛使用，成为领域内亟待解决的科学问题。

2016年9月12日，《癌症细胞》（*Cancer Cell*）在线发表了题为“Feedback activation of leukemia inhibitory factor receptor limits response to histone deacetylases inhibitors in breast cancer”的研究论文，报道了上海药物所耿美玉课题组、丁健课题组关于HDAC抑制剂拓展实体瘤治疗的重要进展，揭示了HDAC抑制剂对乳腺癌治疗不敏感的机制。该研究以乳腺癌/三阴乳腺癌为切入点，首次揭示细胞因子受体家族成员白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)的反馈激活是介导HDAC抑制剂治疗实体瘤不敏感的重要原因。研究发现，HDAC抑制剂通过上调LIFR基因启动子区的乙酰化修饰水平，招募组蛋白乙酰化修饰识别蛋白BRD4，进而转录上调肿瘤组织中LIFR表达水平，激活下游JAK-STAT3经典信号通路，致使临床治疗失败。尤为重要的是，联合BRD4或JAK抑制剂能够明显增敏HDAC抑制剂在乳腺癌、特别是三阴性乳腺癌的治疗效果。上述研究对指导HDAC抑制剂治疗其他实体瘤具有普遍的指导意义，而LIFR-STAT3的激活则是HDAC抑制剂联合用药的重要标志物，其基于机制的联合用药策略将具有重要的临床转化价值。

该研究由上海药物所肿瘤药理团队独立完成，研究还得到了国家自然科学基金委、科技部、中科院等有关项目的资助。

文章链接：[http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(16\)30384-1](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(16)30384-1)



LIFR反馈激活是HDAC抑制剂乳腺癌耐药机制

(供稿部门：耿美玉课题组；供稿人：黄敏)

评论

