



研究发现靶向根除白血病干细胞新策略

发布时间: 2019-02-21 10:12:39 分享到:

近日,暨南大学生命科学技术学院教授闫道广团队与中山大学、中国医科院药物所和中科院大连化物所等单位合作,揭示了白血病干细胞能量维持的新机制,并以此为靶点设计出特异靶向杀灭白血病干细胞的小分子先导化合物。该研究于2月19日在线发表于《细胞—通讯》。

白血病干细胞是白血病患者体内存在的一群极微量的细胞群,约占所有白血病细胞的0.1%~1%。与白血病细胞不同,95%以上的白血病干细胞处于G0期的“休眠”状态,在体内长期潜伏,能逃逸大多数日前临床上应用的细胞周期特异性化疗药物的杀伤,成为白血病复发的根源。寻找能特异靶向杀灭白血病干细胞的新型药物成为临床上治疗白血病的重大挑战。

论文第一作者、暨南大学博士钟文彬告诉《中国科学报》,研究人员利用分子动力学模拟、分子对接、脂质组学、活细胞成像等技术揭示,ORP4L蛋白在正常干细胞不表达,但在白血病干细胞高表达;ORP4L负责将细胞膜上的磷脂分子PIP2“抓取”并“呈递”给磷脂酶PLCβ3进行催化水解,产生细胞内的第二信使IP3,从而维持白血病干细胞正常的Ca²⁺信号和能量生成。该研究表明,ORP4L重塑新的信号途径维持白血病干细胞的生存。

更重要的是,该研究团队基于以上机制,以ORP4L为靶点,设计出一种新型的小分子抑制剂。动物实验结果显示,这种小分子化合物对正常组织器官几乎没有毒性,但白血病小鼠模型接受这种小分子抑制剂处理后,体内的白血病细胞和白血病干细胞被基本清除,小鼠的寿命明显被延长。

此次研究从细胞膜磷脂分子平衡的角度揭示了白血病干细胞维持能量代谢和细胞生存的新机制,加深了白血病的机制理解并提供了药物研发的新靶点。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.082>

来源: 科学网

