

您现在的位置: 首页 &gt; 新闻中心 &gt; 科研动态

## 上海药物所中草药抗肿瘤研究取得新进展

发表日期: 2013-05-17

打印 中 大 关闭 浏览次数:

干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 是一种具有多种生物学功能的细胞因子, 它不仅在控制人类微生物感染方面起着重要的作用, 同时具有良好的抗肿瘤活性。干扰素- $\gamma$ 一方面可以通过激活巨噬细胞和NK细胞利用免疫系统来杀伤肿瘤, 另一方面也可以直接作用于肿瘤细胞, 通过活化信号转导与转录激活因子STAT1, 调控下游和细胞增殖凋亡相关基因的表达, 最终抑制肿瘤的生长。现已发现在多种肿瘤细胞中存在STAT1信号的缺失。

基于以上信息, 上海药物研究所俞强课题组建立了特异性IFN- $\gamma$ /STAT1信号通路小分子增强剂的筛选平台, 用以发现潜在的新型抗肿瘤药物。在对一个包含3000多个天然产物的化合物库进行筛选的过程中, 发现中草药墨旱莲提取物中的天然产物螞蟥菊内酯Wedelolactone可以显著增强IFN- $\gamma$ 信号, 并且增强IFN- $\gamma$ 的抗肿瘤活性。深入的机制研究发现, Wedelolactone并不影响IFN- $\gamma$ 和其受体的结合, 而是通过延长STAT1的酪氨酸磷酸化从而增强IFN- $\gamma$ 信号。该天然产物对IFN- $\gamma$ 信号的增强作用具有选择性, 它对IFN- $\alpha$ 、IL-6以及EGF信号通路并没有影响。进一步研究显示, Wedelolactone作用于STAT1的去磷酸化过程, 通过抑制酪氨酸磷酸酶TCPTP的活性从而延长STAT1的活化信号。细胞实验以及体外酶活实验显示, Wedelolactone为TCPTP的特异性抑制剂。

尤其有意思的是, Wedelolactone依赖该磷酸酶自身C端的调控结构域对其产生抑制作用。酪氨酸磷酸酶(PTP)由于与多种疾病的紧密关联而成为潜在的药物靶点, 然而PTP家族成员在催化结构域上具有高度的保守性, 这使得开发PTP特异性抑制剂的工作变得非常困难。Wedelolactone的这项研究不仅提供了一个新颖的抗肿瘤候选化合物, 提出TCPTP这样一个抗肿瘤的新靶点, 同时提示靶向PTP的非催化结构域是开发其特异性抑制剂的新策略, 对于未来PTP抑制剂的研发具有重要的指导意义。

该研究已于5月17日正式发表于生化领域国际权威杂志The Journal of Biological Chemistry (<http://www.jbc.org/content/288/20.toc>) 上。研究工作得到了国家自然科学基金, 国家科技部, 国家重点基础研究发展计划的资助。

全文链接: <http://www.jbc.org/content/288/20/14417.full#F1>

(供稿部门: 俞强课题组)

评论

