



- 院长致辞
- 生科院简介
- 现任领导
- 学术委员会
- 人才队伍
- 联系我们

首页 | 机构概况 | 机构设置 | 新闻动态 | 科研成果 | 研究队伍 | 合作交流 | 人才教育 | 创新文化 | 党建 | 科学传播

❖ [首页](#) > [新闻动态](#) > [科研进展](#)

mTOR激酶抑制剂联合用药研究取得重要进展

2014-04-23 17:29:00 | 来源: 上海药物研究所 | 【大】 【中】 【小】 【打印】 【关闭】

mTOR信号通路是调控细胞生长与增殖的一个关键通路,并在多数人恶性肿瘤中高度激活,成为抗肿瘤药物研究和开发的热点。新一代mTOR激酶抑制剂由于它们能同时抑制mTORC1和mTORC2,在临床前研究中具有优于雷帕霉素的抗肿瘤活性。

中国科学院上海药物研究所丁健课题组建立了mTOR激酶抑制剂的发现和研究平台,在研究新mTOR抑制剂X-387的抗肿瘤作用机制(Biochem Pharmacol 2012; 83:1183-94)同时,发现mTOR激酶抑制剂长时间作用后AKT活性能够恢复,同时导致一系列受体酪氨酸激酶受体表达上调,成为限制mTOR激酶抑制剂抗肿瘤活性的一个重要原因,而联合用药成为克服这一缺陷的重要策略。

乳腺癌已经成为我国女性最常见的恶性肿瘤,mTOR介导的信号通路以高频率在乳腺癌中高度激活,成为乳腺癌治疗的重要靶标。丁健课题组研究人员通过研究mTOR激酶抑制剂在多种不同基因背景的乳腺癌细胞中导致存活通路反馈性激活的机制,发现GFR,HER2,HER3和IRS-1的蛋白和mRNA水平在mTOR抑制后反馈性上升。分别下调上述蛋白表达后,在不同基因背景的乳腺癌细胞中不同程度地提高了mTOR抑制剂的增殖抑制活性。由于mTOR激酶抑制剂所引起的负反馈中多种关键蛋白是Hsp90的客户蛋白,mTOR激酶抑制剂与Hsp90抑制剂联合使用协同抑制多种不同背景的乳腺癌增殖。HSP90抑制剂通过下调多种受体酪氨酸激酶蛋白水平阻碍mTOR激酶抑制剂所引起PI3K/Akt的激活。研究同时发现,mTOR抑制剂能够阻止HSP90抑制剂导致的HSP70和HSP27的反馈性上调。mTOR抑制剂和HSP90抑制剂对于目前临床上难治的三阴性乳腺癌裸小鼠移植瘤也显示出显著的协同抗肿瘤活性。

以上研究表明mTOR激酶抑制剂与HSP90抑制剂协同抑制不同基因背景尤其是三阴性乳腺癌。以联合用药的手段优化以mTOR为靶点的抗肿瘤治疗不仅进一步阐明了mTOR抑制剂的作用模式,有利于靶向mTOR的抑制剂的进一步开发,并且对于mTOR激酶抑制剂和Hsp90抑制剂在乳腺癌中的临床应用具有指导意义。

该项研究结果近日发表在《International Journal of Cancer》,药物所丁健、蒙凌华研究员为通讯作者。项目得到了国家自然科学基金委及新药创制重大专项资助。(药物所)

文章链接:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28880/abstract;jsessionid=427FEEB3918648398F3C0CDD49A45EA2.f02t04>

本新闻已有 人浏览

