

成果名称：	新型Aurora-A非激酶功能抑制剂的研发及其在靶向肿瘤干细胞治疗中的作用
登记日期：	2021-07-21
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	王自峰,刘强,王昶,刘芳,张子健
研究起止日期：	2017-01-01至2018-12-31
主要应用行业：	科学研究和技术服务业
社会经济目标：	社会发展和社会服务
评价单位：	广东省科学技术厅
评价日期：	2019-12-18
成果简介：	靶向治疗已经成功应用于临床，如格列卫、易瑞沙等。然而，仍有许多患者对治疗不敏感，产生耐药，导致治疗失败。基于Aurora-A (AurA) 在肿瘤细胞中的核心作用，世界顶尖抗癌药商，如默克、阿斯利康等纷纷致力于其靶向药物的研发。多个靶向AurA激酶的化合物正在全球多中心开展临床试验，显现出重要的治疗价值。已经公开的Danusertib、Alisertib等抑制剂的 I 期或 II 期临床试验数据表明，AurA激酶抑制剂能够有效抑制肿瘤进展，但同样面临耐药难题。 本研究旨在阐明AurA非激酶功能调控MPP2机制，探寻靶向该通路逆转耐药的抑制剂，评价联合靶向AurA非激酶及激酶功能清除肿瘤干细胞的效果及安全性，获得新型高效肿瘤干细胞抑制剂。为全面靶向AurA激酶与非激酶功能清除肿瘤细胞及肿瘤干细胞的新策略提供了重要线索。 本课题组长期致力于AurA靶向治疗基础及应用研究：发现AurA激活AKT等通路促进肿瘤发展(Cancer Res 2008&2010)，奠定了其作为新型治疗靶点的理论基础；自主研发了多个AurA激酶抑制剂，发现 AKI603 能够抑制肿瘤细胞增殖(Mol Cancer Ther 2014)，获得3项AurA激酶抑制剂授权专利。新近发现核内AurA通过非激酶依赖的转录激活功能促进肿瘤干细胞的发生，导致对激酶抑制剂的耐药(Nat Commun 2016)。 本研究创新性地阐明了Aurora-A以非激酶方式转录激活MPP2的机制，证实MMP2异常激活可显著增强肿瘤干性，发现Aurora-A激酶抑制剂与MMP2抑制剂联合应用可以有效清除肿瘤干细胞，抑制其在裸鼠体内的成瘤能力。 项目执行过程中，共申请专利2项，发表影响因子大于5分的SCI论文1篇，培养了3名优秀的博士研究生人才，建立了一支专业的肿瘤干细胞研究青年队伍。 项目执行期间，主持人王自峰晋升为副研究员，无其他奖励。