

成果名称：	靶向EZH2-EED相互作用的抗肿瘤药物筛选
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：	陈帅,姚辰,耿榕,盛春姐,王高远,帅文迪,叶志华
研究起止日期：	2016-01-01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：	卫生事业发展
评价单位：	广东省科学技术厅
评价日期：	2019-12-16
成果简介：	1.课题来源与背景： 广东是大肠癌的第二大高发区，仅次于江浙地区。以广州市为例，2015年的数据显示，大肠癌的发病率为36/10万，预计每年新发近3000例，位居广州市居民恶性肿瘤的第二位，仅次于肺癌。由EZH2、EED、SUZ12等蛋白组成的PRC2复合物能够催化组蛋白H3K27me3修饰，沉默下游抑癌基因的表达，促进包括大肠癌在内的多种肿瘤的发生发展和转移。PRC2复合物中，组蛋白甲基转移酶EZH2是唯一具有催化活性的成员，它通过N末端氨基酸与EED结合，这种相互作用对PRC2的活性至关重要。拮抗EZH2-EED相互作用是目前靶向PRC2的抗肿瘤药物设计新方向。 2.研究目的与意义： 研究目的：筛选结直肠癌治疗新靶标，并针对EZH2-EED复合物这一靶标开发新的抑制剂，完成初步的临床前研究。 研究意义：为结直肠癌的治疗提供新的治疗靶标和候选药物。 3.主要论点与论据： （1）大肠癌的发生、发展是一个涉及多步骤、多基因的复杂过程，涉及一系列抑癌基因的失活及癌基因激活。随着研究技术的进步，CRC的基因组异常得到了越来越多的揭示，这些信息为CRC的防治提出了新的思路和方法，比如美国FDA批准将Colonguard用于肠癌筛查。可见，发现和鉴定更多的CRC相关基因，对于揭示CRC发生发展的机制、开发新的诊治方法具有重要价值。 （2）2013年Nature Chemical Biology报道了一段衍生自EZH2蛋白的多肽（SAH-EZH2）具有拮抗EZH2-EED互作的能力，诱导多种PRC2依赖肿瘤的凋亡；2014年中科院上海药物所在Journal of Medical Chemistry报道，息斯敏（Astemizole）能够拮抗EZH2-EED互作，诱导淋巴瘤细胞周期阻滞。因此，建立新的技术方法来筛选拮抗EZH2-EED相互作用的小分子化合物，对于开发新型抗肿瘤药物具有重要价值。 4.创见与创新： （1）鉴定了包括ASB3、RNF183、CYPJ等在内的一批肠癌或炎症相关基因，为新的抗肿瘤药物开发提供了候选靶标。 （2）建立了EED-EZH2相互作用小分子拮抗剂筛选的技术体系。 （3）发现绿茶多酚EGCG能够阻断EED-EZH2相互作用，并具有一定的抗癌活性。 5.社会效益，存在的问题： （1）社会效益：本项目为基础研究项目，尚未产生社会效益。 （2）存在的问题：无 6.历年获奖情况：