



新聞稿

即時發放

港大化學家首次研發化學抑制劑針對 YEATS 結構域 可望治療急性骨髓性白血病

2018 年 11 月 1 日

由香港大學化學系副教授李祥博士率領的研究團隊與來自中國清華大學、美國洛克菲勒大學及德州大學安德森癌症中心的學者合作研發了針對急性骨髓性白血病（AML，一種骨髓細胞與白血球快速增生的癌症）新治療靶點的新型化學抑制劑。研究結果已於頂尖科學期刊《自然—化學生物學》發表。李博士及其研究團隊並已就此化學抑制劑的研發及應用申請專利。

癌症一向被認為是由吸煙、輻射或致癌物等各種因素所引起的去氧核糖核酸（DNA）序列突變所造成—DNA 序列的改變令調控基因產生蛋白質的機制出現異常，擾亂細胞的正常運作及令細胞不受控制地分裂生長，形成癌細胞。然而，過去十年間的研究顯示，DNA 並不是影響基因產生蛋白過程的唯一因素。實際上，DNA 並非單獨存在於細胞核中，而是包裹纏繞在一類被稱為組蛋白（histone）的蛋白質上。組蛋白像是能夠控制基因表達的「開關」—能促使特定基因的「啟動」或「關閉」。這些基因「開關」狀態的紊亂，經常導致各種癌症的產生。

在細胞中，組蛋白帶有多種化學標記。這些標記包含必要的調控信號，以確保所有基因在細胞中適時適量地表達。在組蛋白調控基因表達的過程中，一類被稱為「閱讀器」的蛋白擔當著重要的角色—它們負責識別特定的組蛋白標記，並將其轉化為啟動或抑制特定基因表達的信號。新式療法可透過針對組織蛋白閱讀器，重設出現異常並導致癌症產生的基因調控機制。目前已有兩種針對組織蛋白閱讀器的化學物在臨床試驗顯示了正面效果。

李祥博士研究團隊的這項研究集中於一類新發現的閱讀器，這些閱讀器均具備獨特的「YEATS」結構域。最近研究發現，其中一種擁有 YEATS 結構域，被稱為「ENL」的閱讀器能夠識別組織蛋白上的乙酰化（acetylation）標記，並導致骨髓細胞中部分致癌基因不正常地啟動，形成急性骨髓性白血病細胞。因此，阻止 ENL 蛋白識別組蛋白乙酰化標記被視為一種治療急性骨髓性白血病的新策略。這種新療法的成功關鍵在於能否研發抑制 ENL 蛋白的化學抑制劑。

李博士說：「這是一個巨大的挑戰，因為之前沒有可以抑制 YEATS 結構域的化合物被發現，所以我們必須想出一個全新的分子設計方案。」。受到 YEATS 結構域識別組蛋白乙酰化標記的晶體結構所啟發，李博士的研究團隊針對在此識別位點所特有的相互作用模式設計了一系列的化學分子。經過數輪的優化後，李博士的研究團隊研製出一種對 ENL 蛋白有高度特異性及高效力的化學抑制劑。這種化學抑制劑成功降低了急性骨髓性白血病細胞中致癌基因的表達程度。此外，這種化學抑制劑與其它抗白血病實驗藥物同時使用時能達到很好的協同效應，顯示出同時抑制 ENL 蛋白及其他白血病治療靶點的治療策略的可能性。

李博士說：「能夠研製出世上首個 ENL 蛋白抑制劑令我們十分興奮，但要開發出能夠治癒急性骨髓性白血病患者的藥物，我們仍有一段很長的路要走。我們將繼續探索通過抑制 ENL 蛋白以治療白血病及其他因 ENL 錯誤識別組織蛋白標記所導致的癌症的潛力。」

相關論文連結

“Structure-guided development of YEATS domain inhibitors by targeting π - π - π stacking” at *Nature Chemical Biology*

<https://www.nature.com/articles/s41589-018-0144-y>

《自然—化學生物學》是頂尖的國際學術研究期刊，專門刊登具原創性及影響力的化學生物學科學研究。

有關李祥博士

有關李祥博士和其研究團隊更多資料，請瀏覽其網站：<https://xianglilab.com/>

傳媒如有查詢，可聯絡香港大學理學院高級傳訊經理陳詩迪女士（電話：3917-5286/ 6703-0212；電郵：cindycst@hku.hk）。

圖片下載及說明

<https://www.scifac.hku.hk/news/media?page=1>

1. 受到YEATS結構域識別組蛋白乙酰化標記的晶體結構所啟發，李博士的研究團隊針對在此識別位點所特有的相互作用模式設計了一系列的化學分子。
2. 港大化學系李祥博士及其研究團隊。