



新聞稿

即時發放

港大化學家研發新臨床前檢測 快速準確評估溴結構域抑制劑於活細胞治療成效

2019年7月15日

由香港大學化學系副教授李祥博士率領的研究團隊成功研發了新穎的化學蛋白質組學平台，首次能夠於活細胞內評估溴結構域（Bromodomain）抑制劑作為治療癌症等嚴重疾病的候選藥物。研究結果最近於頂尖科學期刊《美國化學學會期刊》發表。

溴結構域為存在於多種蛋白中的一類結構模塊，在調控人體細胞中基因組的各種過程均扮演著重要角色。若溴結構域對基因組的調控出錯，基因表達會出現異常，引致多種癌症及其他疾病。因此溴結構域抑制劑的開發不但得到學術界重點研究，還吸引多間藥廠進行標靶藥物研發。目前多種溴結構域抑制劑處於臨床試驗的各個階段，其中大多數用於治療癌症，亦有用於治療其他疾病，如減低糖尿病患者患上嚴重心血管疾病等。與此同時，幾種溴結構域抑制劑候選藥物因意料之外的毒性或副作用而導致臨床試驗失敗終止。

於藥物研發初期深入了解候選藥物在細胞中的作用及反應，將有助及早發現藥物的脫靶效果引致的副作用或毒性，避免候臨床試驗中時間及資源的浪費。由於人體內共有 61 種高度相似的溴結構域，溴結構域抑制劑很容易出現脫靶效果，並對細胞作出預料之外的影響，所以在臨床試驗之前評估溴結構域抑制劑在細胞中的效果尤其重要。

現今針對溴結構域抑制劑特異性的評估大多停留在體外實驗階段，與細胞內的環境大有不同，並且通常使用「人工製造」的溴結構域，與正常細胞中存在的天然溴結構域有一定差別。因此，這些檢測結果未必能夠全面反映溴結構域抑制劑在細胞中真正的效果，而目前則缺乏能夠評估溴結構域抑制劑在細胞中的環境對不同溴結構域的特異性的方法。

為了填補這項技術的缺陷，李祥博士的研究團隊研發了一個新穎的化學蛋白質組學平台，以評估活細胞中溴結構域抑制劑的特異性。這個平台建基於名為 Photo-bromosporine（Photo-BS）的新化學探針以及最先進的量化蛋白組學技術。Photo-BS 能夠與細胞中多種溴結構域結合，並在特定條件下捕獲這些溴結構域。將捕獲到的溴結構域進行分離及質譜分析，就能確定所捕獲到的是哪些溴結構域。當接受評估的抑制劑被添加到細胞中後便會與某些溴結構域結合，佔據這些溴結構域內的 Photo-BS 結合位點，最終導致捕獲失敗而無法被隨後的質譜分析檢測到。透過比對有或無抑制劑的檢測結果，就能識別出與受試抑制劑特異型結合的溴結構域。

在這項研究中，李祥博士的研究團隊利用多種已知的溴結構域抑制劑測試該平台的表現，結果與以往研究完全相符。愈來愈多的醫學研究靶向溴結構域治療疾病，有記錄的溴結構域抑制劑數量也在迅速增加。李祥博士的研究提供了對這些新研發的抑制劑作為候選藥物進行臨床前評估的強大平台，有助避免製非特異性抑制劑進入到臨床研究，對藥工業和病人造成時間及資源上的損失。李祥博士期望此平台能夠促進新型溴結構域抑制劑的開發。

如欲進一步了解相關研究，請瀏覽：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b02738>

傳媒查詢

傳媒查詢，請聯絡港大理學院助理傳訊總監陳詩迪（電話：(852) 3917-5286/ (852) 6703-0212; 電郵：cindycst@hku.hk）。

