

港大化學團隊研發首個針對關鍵表觀遺傳因子抑制劑 為肺癌治療開闢新方向

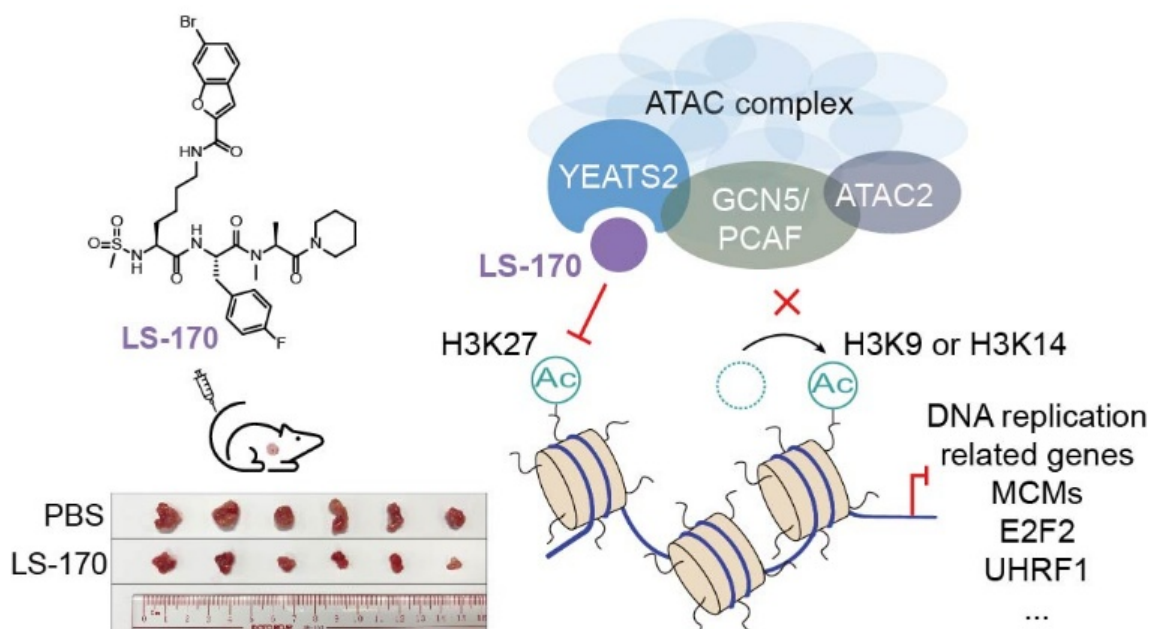


圖 1. 抑制劑 LS-170 在腫瘤中的作用以及對腫瘤生長的抑制效果圖 — 在動物模型中，使用 LS-170 可顯著減少腫瘤體積與轉移，顯示其具備強大抗癌潛力。(圖片擷錄自相關期刊)

由香港大學（港大）化學系李祥教授率領的研究團隊，聯同深圳灣實驗室及清華大學在表觀遺傳藥物研發取得突破。團隊成功研發出首款能精準鎖定並抑制細胞關鍵「基因開關」複合物 ATAC 的化學抑制劑，為治療非小細胞肺癌提供了全新策略。成果已刊登於國際頂尖期刊《自然-化學生物學》(Nature Chemical Biology)，並正申請多項國際專利。

組蛋白化學標記猶如基因的燈掣

在我們的細胞中，DNA 像電線一樣纏繞在稱為組蛋白的結構上，形成染色質。組蛋白上可以加上或去掉一些化學標記，這些標記就像「燈的開關」，控制基因是啟動還是休眠。其中，組蛋白乙醯化是一種重要的「開啟」訊號，讓基因活躍起來。這個過程主要是由組蛋白乙醯轉移酶（HATs）催化添加。ATAC 複合物（乙醯轉移酶複合物）是其中一種重要的「基因開燈器」，會啟動與細胞生長和 DNA 複製有關的基因。

在非小細胞肺癌等癌症中，ATAC 複合物的活性異常升高，導致大量致癌基因不正常的啟動，尤如癌細胞的「燈」一直亮着，腫瘤細胞不斷生長和擴散。然而，在不影響其他複合物功能的前提下，選擇性抑制這一特定複合物，一直是藥物研發領域的重大挑戰。

精準鎖定 ATAC 的「獨特零件」

過去的藥物嘗試抑制 ATAC 複合物中的催化亞基 GCN5，因為它負責加上乙醯化標記，是 ATAC 啟動基因的關鍵。但 GCN5 不只存在於 ATAC，還是其他多種複合物的重要組成部分。當藥物抑制 GCN5 時，這些正常複合物的功能也會被同時阻斷，導致正常細胞受影響，引發較大的副作用。因此，要做到只針對 ATAC 而不干擾其他複合物，一直是藥物研發的重大挑戰。為了實現對 ATAC 複合物的選擇性抑制，李祥教授團隊另闢蹊徑，創新地瞄準了 ATAC 複合物特有的一個亞基—YEATS2 蛋白。

透過結構導向的藥物設計，團隊研發出一種高效且高選擇性的 YEATS2 抑制劑（命名為 LS-170）。此抑制劑能特異性結合 YEATS2 的「辨識區域」（乙醯化賴氨酸辨識域），阻止其將 ATAC 複合物錨定在染色質上，等於把整個複合物「移走」，顯著降低其介導的組蛋白乙醯化水平，令它無法再啟動致癌基因。

高效抑制腫瘤生長和轉移

在非小細胞肺癌細胞系及動物模型中，LS-170 抑制劑顯示出高效抑制腫瘤生長與轉移的效果。值得注意的是，YEATS2 基因在肺癌、卵巢癌、胰臟癌等多種實體腫瘤中都常見擴增(基因複製數增加)，這意味著該策略有望應用在更多癌症的治療中。

本研究首次利用化學手段，精確解析並抑制特定組蛋白乙醯轉移酶複合物功能，揭示了 ATAC 複合物在維持腫瘤基因轉錄網絡中的特殊作用，同時為開發其他高選擇性的表觀遺傳藥物提供了全新思路。

論文通訊作者之一李祥教授說：「在這項研究中，我們不僅開發了一種強效且高度特異性的腫瘤抑制劑，更重要的是，我們揭示了一種全新的標靶策略——能夠從多個共享同一催化核心的表觀遺傳複合物中，精準抑制其中一個特定複合物的功能。這項策略為開發高選擇性、針對特定複合物的藥物開闢了嶄新前景，有望為人類疾病治療帶來突破性變革。」。

研究團隊

這項跨領域合作由港大化學系李祥教授主導，聯同港大藥理及藥劑學系汪衛平教授、深圳灣實驗室李歆研究員及清華大學李海濤教授共同完成。港大李祥組博士後研究員劉莎、伍胤橋、汪衛平博士生劉金鐳，以及清華李海濤組博士生姚欣儀為共同第一作者。

如欲了解更多詳情，請參閱相關論文：<https://www.nature.com/articles/s41589-025-02132-7>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院（電話：852-3917 4948/ 852-3917 5286; 電郵：caseyto@hku.hk /cindycst@hku.hk）。

圖片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>