

林源峰老師學術分享：標定蛋白質—蛋白質交互作用對抗癌症多重抗藥性

林源峰老師於 2007 年自本校藥學研究所碩士及博士班畢業之後，進入中央研究院生化所梁博煌老師實驗室服國防科技役及從事博士後研究的工作，自 2014 年 9 月起，回校擔任醫學院臨床醫學研究所助理教授職務。（編按）



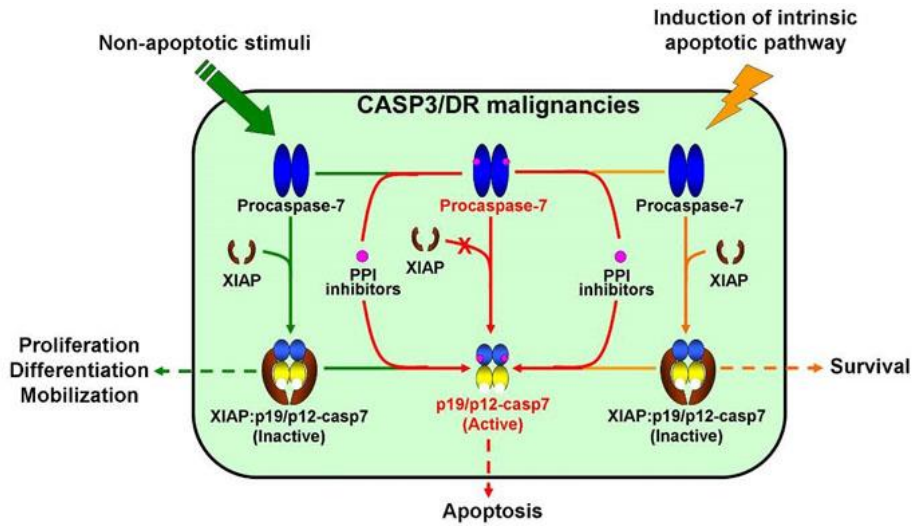
先前的研究工作主要藉由 iodoacetamide-based probes (IBPs) 尋找嶄新的抗癌標靶，進而發現「CCT- β : β -tubulin 與 XIAP:CASP7 複合體」在癌細胞內的堆積與癌症多重抗藥性有關。我們發現 iodoacetyl-tryptophan (I-Trp) 小分子化合物會破壞 CCT- β : β -tubulin 的蛋白質—蛋白質交互作用 (protein-protein

interaction, PPI)，並選擇性的毒殺具有多重抗藥性 (multidrug resistance) 的癌細胞 (Cancer Research 2009)。進一步的實驗證實，專一性地阻斷細胞內「CCT- β 與 β -tubulin 的結合」，可以促使多重抗藥性的癌細胞走向凋亡 (apoptosis)。我們也進一步地闡釋破壞 CCT- β 與 β -tubulin 的複合體所造成細胞 apoptosis 的分子機制 (Cell Death & Disease 2012)。【圖：林源峰老師】

另外，我們發現 iodoacetyl-lysine (I-Lys) 可以專一性地破壞 XIAP 及 caspase-7 的複合體，並且達到抗癌的效果。CASP3 是調控細胞凋亡的關鍵酵素，我們發現當癌細胞中 CASP3 的表現下降 (down-regulation, DR)，就會破壞細胞凋亡的機制，進而使得癌細胞具備多重抗藥性的能力。我們進一步發現這類癌細胞會堆積大量的 XIAP:p19/p12-casp7 複合體，利用小分子化合物鎖定 XIAP:p19/p12-casp7 複合體的蛋白質—蛋白質交互作用，發現可以選擇性地毒殺此類癌細胞，卻不會對正常細胞產生明顯的毒性，因為 XIAP:p19/p12-casp7 複合體不存在於正常細胞中。

在我們體外的細胞實驗及動物模式中，已經證實了這個結果。此項研究結果已刊登在 2013 年 9 月的《臨床醫學研究期刊》(Journal of Clinical Investigation)，並且受到青睞，於當期期刊針對我們的研究成果作專文介紹與探討。

我們實驗室未來的研究方向，仍會繼續找尋癌症相關的蛋白質—蛋白質交互作用，作為次世代 (Next-generation) 癌症藥物研發的標的。【下圖；CASP3 是調控細胞凋亡的關鍵酵素，當癌細胞中 CASP3 的表現下降，就會破壞細胞凋亡的機制，使癌細胞具備多重抗藥性的能力】



(文/林源峰，醫學院臨床醫學研究所助理教授)