

## 药学院化学生物学研究中心发表EGFR小分子抑制剂最新进展

作者: 陈凌峰 编辑: 吴超 来源: 浏览: 5150 时间: 2017年11月29日

肺癌是发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一。在所有肺癌类型中以非小细胞肺癌 (NSCLC) 最为普遍, 占发病总数的85%以上。大多数NSCLC患者中EGFR存在过度表达; 在肿瘤细胞的生长和凋亡过程中EGFR起着重要的调控作用。因此, EGFR已经成为治疗NSCLC最重要的靶点之一。近年来, 开发可逆转EGFR T790M 耐药突变的第三代抑制剂已成为国内外研发热点。AstraZeneca公司的抑制剂AZD9291 (Osimertinib) 为第一个FDA批准的药物。目前几乎所有的第三代EGFR小分子抑制剂结构中均含有迈克尔受体结构片段(图1), 通过迈克尔受体与激酶域ATP结合口袋内的半胱氨酸残基形成共价键, 并产生不可逆的抑制作用。多项临床数据已经证实第三代EGFR抑制剂用药后将导致新的C797S (半胱氨酸-丝氨酸突变) 继发性耐药。因此, 开发新型EGFR-TKI来抑制C797S耐药突变已经成为目前临床上亟待解决的问题。

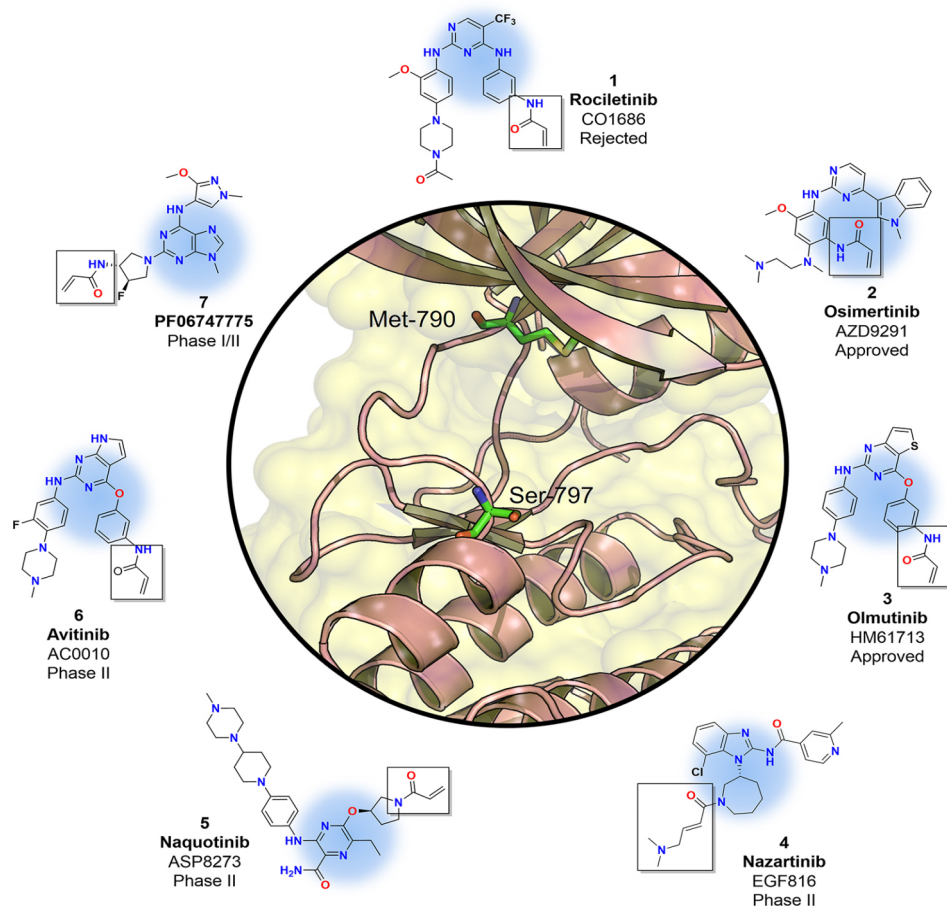


图1. 第三代EGFR抑制剂

近期,温州医科大学药学院化学生物学研究中心梁广课题组分析并总结了第三代EGFR抑制剂耐药机制,并且讨论了目前报道的多种对EGFR C797S有活性的小分子抑制剂,包括变构抑制剂EAI045, Brigatinib类似物, 4-氨基嘧啶并吡唑类似物, 三取代咪唑类似物, 2-芳基-4-氨基噻唑啉类似物等。同时,进一步提出研发下一代EGFR-TKI目前所面临的问题。

该综述目前已经被药物化学领域著名杂志journal of medicinal chemistry接收。化学生物学研究中心博士研究生陈凌峰为该论文第一作者,梁广研究员为该论文通讯作者。论文链接为:  
<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.7b01310>

参考文献:

1. Lingfeng Chen, Weitao Fu, Lulu Zheng, Zhiguo Liu, Guang Liang\*. Recent progress of small-molecule epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors against C797S resistance in non-small-cell lung cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, Accepted. (一区, IF= 6.259)
2. Lingfeng Chen#, Weitao Fu#, Chen Feng#, Rong Qu, Linjiang Tong, Lulu Zheng, Bo Fang, Yinda Qiu, Jie Hu, Yuepiao Cai, Jianpeng Feng, Hua Xie, Jian Ding\*, Zhiguo Liu\*, Guang Liang\*. Structure-based design and synthesis of 2,4-diaminopyrimidines as EGFR L858R/T790M selective inhibitors for NSCLC. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 140(2017): 510-527. (一区, IF= 4.519)

[中心概况](#) | [科学研究](#) | [资源下载](#) | [联系我们](#) | [中心博客](#)

© CopyRight 2015 版权所有:温州医科大学化学生物学研究中心

地址:温州茶山高教园区温州医科大学 | 邮编:325035

技术支持:麦拓科技