



当前位置: 首页 >> 学校要闻 >> 正文

## 官平教授团队在小分子免疫调控药物领域取得新进展

发布时间: 2019年05月06日 10:43 作者: 赵燕芳 来源: 制药工程学院 点击: [ 57 ]

近日, 药物化学权威期刊Journal of Medicinal Chemistry (IF = 6.25) 在线发表了沈阳药科大学制药工程学院官平教授团队在小分子免疫调控药物领域最新研究成果, 文章题目为“Discovery of [1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]pyridines as Potent Inhibitors Targeting the Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Interaction” (10.1021/acs.jmedchem.9b00312)。

免疫治疗是近年来肿瘤治疗的热点领域。PD-1 (Programmed Cell Death-1) 是T细胞表面受体, 当其配体PD-L1结合时产生负性免疫调节信号, 从而抑制T细胞活化、增殖以及干扰素 $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等细胞因子的释放。研究证实, 多种肿瘤细胞中PD-L1表达均上调, 并通过PD-1/PD-L1信号通路实现免疫逃逸。靶向PD-1/PD-L1相互作用可恢复T细胞功能, 使其重新识别并杀伤肿瘤。

近年来, 基于PD-1/PD-L1的单抗类药物已在肿瘤治疗中取得了显著疗效, 然而其半衰期短、无法口服给药、免疫原性导致一定的副作用等缺陷限制了其应用。相比于生物大分子药物, 小分子化合物具有可口服、药物代谢动力学性质可控等突出优势。目前, 非肽类小分子PD-1/PD-L1抑制剂仍处于研发早期阶段, 尚无药物进入临床研究。

官平教授团队以BMS-202为起始, 通过共晶结构分析, 结合计算机辅助药物设计手段, 采用骨架跃迁策略, 设计并合成了一系列结构新颖的三氮唑并吡啶类化合物, 并最终发现了化合物A22。在分子水平, A22显著抑制PD-1/PD-L1相互作用, IC<sub>50</sub>值为92.3 nM; 在Hep3B/OS-8/hPD-L1和CD3 T细胞共培育模型中, A22浓度依赖性上调IFN- $\gamma$ 表达。该研究为小分子PD-1/PD-L1抑制剂的研究提供了行之有效的药物设计手段以及活性先导物。

沈阳药科大学制药工程学院秦铭泽副教授为本文第一作者及共同通讯作者, 赵燕芳教授为本文共同通讯作者, 哈尔滨医科大学解鸿波老师为本文合作作者。

文章链接:

<https://pubs.acs.org/cxindex.cn/doi/10.1021/acs.jmedchem.9b00312>

附图:

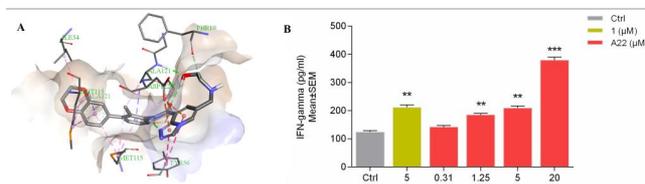


图1. (A) A22与PD-L1蛋白二聚体在活性腔中的模拟对接; (B) A22在Hep3B/OS-8/hPD-L1和CD3 T细胞共培育模型中浓度依赖性上调IFN- $\gamma$ 表达。

上一条: 中国科学院赵国屏院士应邀到我校访问 下一条: 教育部专家组向我校反馈本科教学工作审核评估意见

【关闭】

### + 相关内容

- 我校神经药理课题组在脑缺血... (点击: ) 2018/10/23
- RNA纳米技术与药物靶向治疗的研... (点击: ) 2017/04/01
- 我校与中国医学科学院药物研究... (点击: ) 2018/11/21
- 我校方亮教授领衔的“药剂学教... (点击: ) 2019/01/28
- 《亚洲药物制剂科学(英文)》... (点击: ) 2017/09/13

Copyright ©2004 SYPHU.edu.cn. All Rights Reserved. 沈阳药科大学 版权所有