



## 广州生物院在新机制抗肿瘤药物研究方面取得新进展

文章来源: 广州生物医药与健康研究院

发布时间: 2013-04-25

【字号: 小 中 大】

盘状结构域受体 (discoidin domain receptors, DDRs) 是一种以胶原蛋白为内源性配体的受体酪氨酸激酶, 在调节肿瘤细胞和其周围环境中基质的相互作用以及肿瘤发生发展等过程中发挥重要作用, 目前发现有DDR1和DDR2两种亚型。DDR1是细胞外基质的重要成分, 在细胞增殖、分化、存活和黏附过程中发挥重要作用。研究表明, DDR1与组织(肝、肾、肺)纤维化和动脉粥样硬化等炎症相关疾病, 以及肿瘤的发生、转移以及化疗耐药密切相关, 是治疗这些疾病药物开发的潜在分子靶标。虽然一些Bcr-Abl抑制剂最近被报道可以抑制DDR1的功能, 但这些分子缺乏对DDR1的选择性, 迫切需要高选择性或特异性DDR1小分子抑制剂作为分子探针来进一步研究DDR1的功能并验证其作为药物靶标的可能性。

近日, 中科院广州生物医药与健康研究院丁克博士带领团队, 通过系统分析DDR1蛋白与其它蛋白激酶的结构差异, 成功设计和合成了一系列3-(2-(pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-6-yl)ethynyl) benzamides化合物作为特异性DDR1抑制剂。化合物以0.6nM的 $K_d$ 值与DDR1结合并抑制其功能, 而对DDR2, Bcr-Abl, c-Kit等455种激酶不产生明显影响, 是目前特异性最强的DDR1小分子抑制剂。进一步研究表明, 化合物可以有效抑制高表达DDR1肿瘤细胞的增殖, 并抑制肿瘤细胞的迁移、浸润和黏附; 具有较好的药代动力学性质 ( $T_{1/2}$ 为15.5h; 大鼠口服生物利用度为67.4%)。该研究为进一步开发DDR1相关性疾病(肿瘤等)药物提供了重要的先导化合物。

部分研究结果已在国际期刊*J. Med. Chem.* (2013, DOI: 10.1021/jm301824k)在线发表, 并被*Nature*旗下*Sci BX (Science-Business eXchange)*作为distillery亮点专题报道 (DOI: 10.1038/scibx.2013.333)。

该项研究获得科技部“973”项目、国家自然科学基金以及广东省、广州市科技计划项目的经费资助。

[打印本页](#)
[关闭本页](#)