



广州生物院克服非小细胞肺癌耐药研究取得新进展

文章来源：广州生物医药与健康研究院

发布时间：2013-07-05

【字号：小 中 大】

肺癌是严重威胁人类健康的重大疾病，非小细胞肺癌（NSCLC）则占有所有类型肺癌的85%以上。

表皮生长因子受体（EGFR）抑制剂易瑞沙（Gefinitib）和特罗凯（Erlotinib）等已在临床治疗非小细胞肺癌病人中获得巨大成功，但其耐药问题也日益突出，耐药的主要原因是EGFR T790M突变，约占耐药病人总数的50%。目前虽有第二代EGFR 非可逆抑制剂（Canertinib、Afatinib、Neratinib、Pelitinib等）进入临床试验，但这些分子对EGFR T790M突变体的选择性差，造成药物临床耐受剂量较低，在其最大耐受剂量（MTD）下，药物无法在体内达到其有效浓度而使得对多数耐药病人无效。多数临床试验也已被迫终止。

开发具有高特异性EGFR T790M突变体抑制剂已成为解决Gefinitib等药物临床耐药的一个重要策略，但进展缓慢。2009年，*Nature*杂志报道了第一个选择性EGFR T790M非可逆抑制剂WZ4002，但因为知识产权纠纷无法进一步开发；2012年，美国Clovis Oncology 公司才启动了其选择性的EGFR T790M突变体抑制剂CO-1686的I期临床研究，但该化合物选择性一般，仅为25倍 $[K_d(\text{EGFRWT}) / K_d(\text{EGFR L858R/T790M}) = 25]$ 。

中科院广州生物医药与健康研究院丁克博士研究团队通过多年努力，成功设计和合成了Pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one类化合物作为全新的特异性EGFR T790M抑制剂。代表性化合物3g对EGFR T790M/L858R的 K_d 为2.6nM，其选择性高达120-240倍。进一步研究表明，化合物在较高浓度下对其它456激酶不产生明显抑制，是目前特异性最高的EGFR T790M突变体抑制剂之一。同时，3g也可有效地抑制携带EGFR L858R/T790M 突变的耐药性H1975肺癌细胞的增殖（ IC_{50} 为86nM），而对携带EGFR WT的正常细胞不产生明显的抑制作用（ $IC_{50} > 10\mu\text{M}$ ）。

部分结果已在 *J. Med. Chem.* (2013, 56, 4738 - 4748) 和 *Angew. Chem. Int. Ed.* (2013, 52, DOI: 10.1002/anie.201302313) 等杂志在线发表。

打印本页

关闭本页