



## 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<sub>50</sub>为86nM), 而对携带EGFR WT的正常细胞不产生明显的抑制作用 (IC<sub>50</sub>> 10mM)。

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