

---

# 研发出新型原肌球蛋白受体激酶抑制剂

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11145.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

研发出新型原肌球蛋白受体激酶抑制剂。近日，中国科学院合肥物质科学研究院健康与医学技术研究所研究员刘青松、刘静药学团队研发出新型原肌球蛋白受体激酶（TRK）小分子抑制剂IHMT-TRK-284。该成果在线发表于国际药物化学期刊European Journal of Medicinal Chemistry。

TRK主要包括TRKA、TRKB和TRKC三个亚型，分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码。当染色体变异发生NTRK基因融合后，会导致TRK激酶被磷酸化并激活下游信号通路，从而调控细胞的生长、分化、侵袭、迁移、凋亡等。NTRK基因融合出现在成年人和儿童的多种实体瘤中，包括乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌以及各种肉瘤。在非小细胞肺癌和结直肠癌中有1-3%的患者发生NTRK基因融合；在罕见的癌症中，如婴儿纤维肉瘤、乳腺分泌型癌症等，高达90%以上的患者发生了NTRK基因融合。因此，TRK被认为是一种癌症治疗的广谱靶点，TRK激酶抑制剂的研发也受到了药学领域的关注。

研究人员在前期研究中，基于团队自主构建的BaF3工程细胞库，通过高通量筛选发现，化合物C HFML-ABL-121对于TRKA/B/C有强烈的抑制作用，但是该化合物同时对多种激酶靶点具有抑制作用，且成药性较差。因此，研究人员基于II型激酶抑制剂的设计理念，通过药效片段组合等方法发展了一个高选择性并且能克服多种耐药性突变的新型TRK激酶抑制剂IHMT-TRK-284。该化合物在蛋白以及细胞水平对TRKA、TRKB和TRKC三种激酶及临床上相应的耐药突变均展现出很强的抑制作用。进一步体内研究表明，IHMT-TRK-284在不同种属上显示出较好的药代动力学性质，并且在KM-12-LUC等多种细胞的小鼠移植瘤模型上呈现出剂量依赖性的抗肿瘤效果。目前该化合物正在进行全面的临床前药物评价。

该研究获得了国家自然科学基金、中科院个性化药物先导专项、重大新药创制国家科技重大专项等的支持。（来源：中国科学院合肥物质科学研究院）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112744>

作者：刘青松等 来源：EJMC

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

---

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发