
广州生物院在基于新靶标ROR γ 的抗前列腺癌药物研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14449.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！

前列腺癌（prostate cancer, PCa）是男性常见的恶性肿瘤，影响男性的身体健康。前列腺癌是一种激素依赖性疾病，雄激素受体（Androgen receptor, AR）的过度激活可驱动前列腺癌的发生以及肿瘤的生长。当前，用于治疗前列腺癌的药物大部分是靶向雄激素受体（Androgen receptor, AR），而这些药物最终均不可避免地出现临床耐药问题。药物产生耐药的重要机制包括AR基因扩增、突变和剪切体（AR-V7）表达等。寻找新靶点、新机制，以克服异常AR信号，进而解决前列腺癌耐药问题是国内外研究的热点和难点。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院许永课题组在Journal of Medicinal Chemistry上，发表研究论文Discovery and Characterization of Benzimidazole Derivative XY123 as a Potent, Selective, and Orally available ROR γ Inverse Agonist

。该研究针对前列腺癌治疗新靶标ROR γ ，设计合成新型小分子抑制剂，获得了可用于前列腺癌临床耐药治疗的候选药物XY123。

维甲酸受体相关孤儿受体（Retinoic acid receptor-related orphan receptor γ , ROR γ ）是配体依赖性转录因子，主要通过调控相关基因的表达在生长发育、免疫和代谢等生命过程中发挥关键作用。许永团队长期在核受体ROR γ 功能和与小分子抑制剂方面开展研究，并取得了系列进展，发展了多类ROR γ 小分子抑制剂（European Journal of Medicinal Chemistry 2014, 78, 431-441；Acta Pharmacologica Sinica 2016, 37, 1516-1524；European Journal of Medicinal Chemistry 2016, 116, 13-26；Journal of Medicinal Chemistry 2019, 62, 4716-4730）。另外，课题组在前期研究中首次确证了（Nature Medicine, 2016, 22, 488-496）核受体ROR γ 是前列腺癌及其耐药治疗的新靶标。研究发现，核受体ROR γ 作为关键驱动因子，在AR表达、转录、激活等过程中具有重要作用。靶向ROR γ 可有效影响AR表达及其下游信号通路，为治疗前列腺癌临床耐药提供了新的治疗策略。

该团队通过虚拟筛选、基于结构的药物设计和构效关系研究，获得了一系列苯并咪唑类ROR γ 小分子抑制剂，这些化合物对ROR γ 表现出显著的抑制活性。代表性化合物XY123可有效抑制ROR γ 的转录活性（IC₅₀ = 64 nM），增强ROR γ -LBD的热稳定性（T_m = 10.5 °C）。同时，XY123具有优越的选择性、良好的代谢稳定性和药代动力学特性（t_{1/2} = 4.98 h, F = 32%）。另外，XY123也开展了前列腺癌活性评价及克服耐药机制研究。结果显示，XY123可以抑制多种前列腺癌细胞的增殖与克隆形成，同时可有效抑制前列腺癌细胞中AR调控的下游基因的表达。XY123还可有效抑制前列腺癌细胞中AR全长和AR突变体的表达。在22Rv1异种移植的前

列腺癌小鼠模型中，通过口服给药XY123可实现肿瘤的长期完全消退。XY123可作为一个有前景的先导化合物用于前列腺癌及其临床耐药药物的开发。

研究工作得到国家重点研发计划、中科院国际合作重点项目、中科院STS项目、国家科技重大专项“重大新药创制”等的支持。

[论文链接](#)

广州生物院在基于新靶标ROR 的抗前列腺癌药物研究中获进展

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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](#)转发