

---

# 研究利用AI驱动平台发现新型小分子抑制剂

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/33528.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！**

研究利用AI驱动平台发现新型小分子抑制剂。英矽智能科研团队借助人工智能（AI）驱动的靶点发现平台PandaOmics和生成化学平台Chemistry42，设计出了一种新型ENPP1小分子抑制剂，该分子在临床前模型中被证实可更高效、更安全地调节cGAS-STING通路，展现了作为创新免疫治疗策略的广阔前景。5月23日，相关研究发表于《自然-通讯》。

免疫检查点抑制剂的出现为肿瘤治疗带来了革命性的改变，使多种恶性肿瘤患者获得了显著的临床获益。然而，目前接受免疫检查点抑制剂治疗的患者中，只有约10%至35%能够获得持久且显著的治疗反应，亟需开发更具创新性和有效性的治疗策略。

cGAS-STING通路是连接天然免疫与适应性免疫反应的关键桥梁，且激活后能够诱导肿瘤细胞凋亡和细胞周期阻滞，从而有效抑制肿瘤的发生与早期进展，是肿瘤免疫治疗领域备受关注的新兴治疗靶点。然而，将cGAS-STING通路的生物学机制成功转化为安全有效的治疗手段仍面临诸多挑战。

为解决此难题，研究团队以外核苷酸焦磷酸酶ENPP1为突破口。此前研究表明，靶向ENPP1可精准调控肿瘤中的STING通路，从而实现有效且可控的抗肿瘤免疫。

研究团队基于PandaOmics平台，对与ENPP1失调相关的适应症进行了系统性识别和排序，发现三阴性乳腺癌（TNBC）、肝细胞癌（HCC）、急性髓性白血病等多种癌症，均出现了ENPP1的明显高表达。进一步分析结果表明，将ENPP1抑制剂与免疫检查点抑制剂，以及具有DNA损伤作用的化疗药物联合使用，是值得探索的潜在治疗策略。

在此基础上，研究团队以已知的ENPP1抑制剂为起点，采用Chemistry42基于结构的药物设计（SBDD）方法，从头生成创新化合物，仅用3个月就高效获得了苗头化合物分子系列。经过多轮优化和迭代，研究人员筛选得到了ISM5939，该化合物具有良好的ENPP1抑制选择性和效力。

---

临床前数据显示，ISM5939在与多种疗法联用时表现出良好的疗效，与抗PD-1疗法、化疗、PARP抑制剂等联合使用时，疗效均得到改善。此外，与直接STING激动剂相比，ISM5939的安全性更佳。

论文通讯作者、英矽智能创始人兼首席执行官Alex Zhavoronkov介绍，本项研究中展示了将生物学、计算科学与AI驱动的药物发现和设计深度结合，为肿瘤免疫治疗提供了全新的可能性。他期待ISM5939的研发过程能够为业界带来启发，并推动新一代创新药物的发现，释放STING靶向疗法的潜力，进一步为免疫治疗带来更多新选择。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-025-59874-0>

作者：Alex Zhavoronkov 来源：《自然—通讯》

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](https://www.iikx.com)转发