

---

# 广州生物院研发出克服前列腺癌临床耐药的新型ROR 抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4770.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！**

广州生物院研发出克服前列腺癌临床耐药的新型ROR 抑制剂。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院许永课题组针对前列腺癌临床耐药研发出新型ROR 抑制剂XY101。该研究成果在线发表于药物化学国际期刊Journal of Medicinal Chemistry上。

在全球范围内，前列腺癌(PC)是男性中第二大最常见的癌症类型，仅次于肺癌。据估计，在2018年有120万男性被诊断为前列腺癌。在我国，前列腺癌发病率占全部癌症第6位。临床上前期主要采用雄激素剥夺疗法(ADT)治疗前列腺癌，然而几乎所有患者最终都会发展为致命性的去势抵抗型前列腺癌(CRPC)。虽然FDA于2011年和2012年批准的二代抗雄激素药物(如恩杂鲁胺和阿比特龙)对缓解疾病进展具有一定的效果，但是患者使用后会很快出现临床耐药。因此，迫切需要寻找治疗前列腺癌的新靶标和新药物。

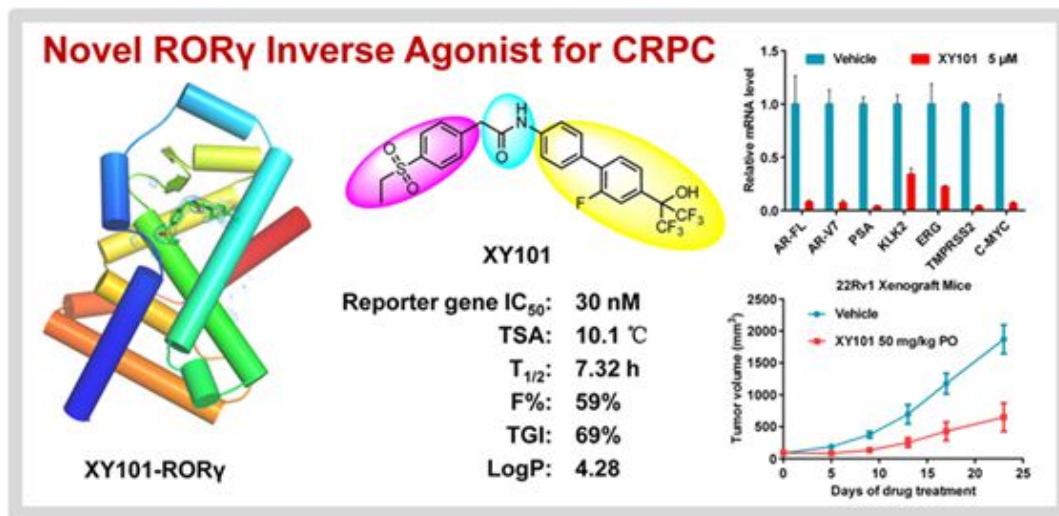
许永团队长期致力于创新药物靶标发现、确证和创新药物开发研究(Nature Medicine, 2016, 22, 488-496; Cell Research, 2013, 23, 1043-1054; J Med Chem, 2018, 61, 3037-3058; J Med Chem, 2016, 59, 1565-1579)。团队前期以前列腺癌耐药等尚未满足的临床需求为导向，以计算生物学、药物分子设计等理论策略为驱动，建立了药物化学、化学生物学、结构生物学等多学科交叉技术平台。研究团队的项目“激素受体相关靶标的发现确证及成药性先导化合物发现研究”获2018年度广东省自然科学奖二等奖。

在前期研究中，研究团队与加州大学戴维斯分校教授陈宏武合作(Nature Medicine, 2016, 22, 488-496)，首次发现核激素受体ROR 是作用于雄激素受体AR上游的关键驱动因子，直接调控雄激素受体AR的表达;确证了ROR 是前列腺癌及其耐药治疗的新靶标，为从源头上克服临床耐药难题提供了概念验证(Proof of concept)和全新的解决方案。

在该项工作中，研究团队利用片段组合及基于蛋白结构的优化策略，针对前期获得的前列腺癌新靶标ROR 发展了一种新型抑制剂XY101。该化合物显著抑制ROR 的转录活性( $IC_{50} = 30$  nM)，具有优越的选择性、良好的代谢稳定性和体内生物利用度( $T_{1/2} = 7.32$  h,  $F = 59\%$ )。在体外，化合物XY101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、AR-v7和AR调控的下游基因PSA等以及ERG和MYC等癌基因的表达。在体内，化合物XY101表现出良好的成药性，能够显著抑制由22Rv1细胞构建的小鼠异种移植前列腺癌模型中的肿瘤生长。该研究为针对前列腺癌及其临床耐药的药物开发提供了一类新的候选化合物。

许永课题组博士生张岩、吴锡山和薛晓纤为该工作的共同第一作者，许永为通讯作者。研究还得

到合作单位加州大学戴维斯分校、新西兰奥克兰大学、澳大利亚CSIRO等合作者的大力支持。该研究获得科技部重大新药创制项目、国家自然科学基金、中科院国际合作项目、美国前列腺癌基金会(2016 Prostate Cancer Foundation Challenge Award)等的支持。



克服前列腺癌临床耐药的新型ROR 抑制剂

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