上海药物所发现新型抗银屑病候选化合物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/6038.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！

上海药物所发现新型抗银屑病候选化合物。近日，中国科学院上海药物研究所许叶春课题组、柳红课题组和唐炜课题组在Journal of Medicinal Chemistry发表了一篇封面文章。合作团队发现了一种全新骨架的4-型磷酸二酯酶(PDE4)选择性抑制剂，口服和外用均可有效改善银屑病模型小鼠的皮肤症状，且部分评价指标优于上市药物Apremilast。

银屑病是一种免疫介导的慢性复发性皮肤炎症，顽固难治且严重影响患者的生活质量及身心健康，是当今皮肤科领域待解决的重要难题之一。随着现代生活压力的增大，该疾病在我国的发病率逐年上升。虽然已有药物用于银屑病的治疗，但仍不能满足临床需求，迫切需要发现新靶点和研发新药。

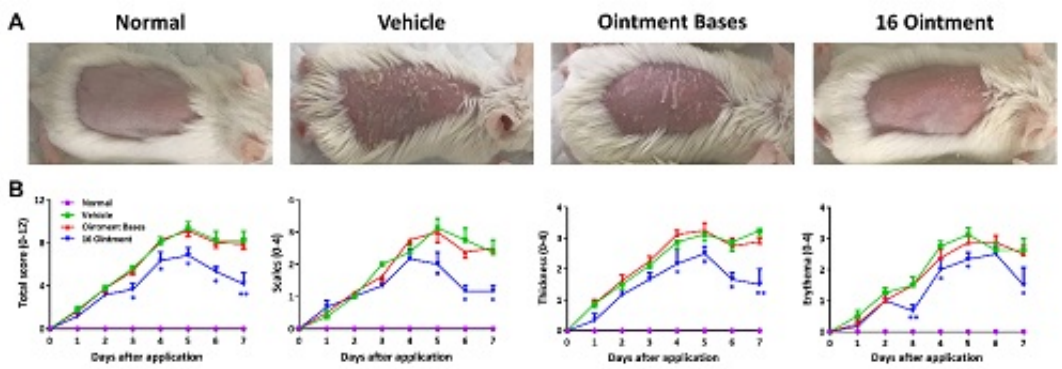
PDE4主要表达于中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞等免疫细胞，在调节炎症过程中起着重要作用，是治疗炎症性疾病包括银屑病的有效药物靶点。目前临床应用或在研的PDE4抑制剂主要用于治疗银屑病关节炎、慢性阻塞性肺病等炎症免疫性疾病。PDE4小分子抑制剂Apremilast在2014年被FDA批准为治疗斑块型银屑病和银屑病关节炎药物，表明PDE4可作为一个有效的靶标用于新型安全有效、价格适中的抗银屑病小分子药物的开发。

合作团队发现，天然产物小檗碱结构中包含PDE4抑制剂的经典药效团(儿茶酚基团)，并且小檗碱具有抗炎效应，从而基于已构建的小檗碱衍生物化合物库，运用分子对接、酶活性测试及复合物晶体结构解析等手段发现了对PDE4D有较高抑制活性的化合物2。为了深入阐明化合物2抑制PDE4D的构效关系，研究人员设计合成了一系列片段分子及类似物，通过酶活抑制率、热力学结合参数及多个复合物晶体结构测定发现尾部吲哚环对活性保持有重要作用，并确定了四氢异喹啉母核与吲哚环之间的最优连接子。

随后，通过结构优化并结合基于细胞的功能活性数据及初步的药代动力学研究结果，研究人员选择化合物16用于动物药效评价。在急性炎症小鼠模型中，口服化合物16可显著性降低小鼠炎症因子的表达水平。在咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型中，口服和外用化合物16均可显著改善银屑病症状。目前，合作团队基于该类骨架类型获得了分子、细胞水平生物活性更优、在银屑病模型动物中药效更好的候选化合物，系统的临床前评价研究正在进行中。

该研究得到中科院战略性先导科技专项、国家重点研发计划等的资助。

论文链接



化合物16局部给药有效缓解咪喹莫特诱导的银屑病小鼠皮损症状

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