

ALK 抑制剂

酪氨酸激酶，如间变性淋巴瘤激酶（ALK），已成为新型化疗药物和抗炎药物开发的关键靶点。ALK 在大脑发育中起着重要作用，同时也加速多种癌症的发生和发展，包括间变性大细胞淋巴瘤、神经母细胞瘤和非小细胞肺癌。

ALK 基因发生突变或与其他基因融合时，常常会产生异常或过量的蛋白质。过度活跃的 ALK 通过激活 JAK/STAT、PI3K/Akt 和 ERK 信号通路，导致细胞周期调控失常、细胞存活与增殖异常。靶向 ALK 可以阻断这些异常信号，从而抑制癌细胞的信号传导与肿瘤的生长。

一些 ALK 抑制剂也能同时抑制 IGF-1R，这是阻止癌细胞生长的另一个关键靶点。典型的双重靶向产品包括 LDK378 ([L127618](#)、[L420413](#))、AZD3463 ([A125664](#)、[A421354](#)) 和 GSK-1838705A ([G610695](#))。

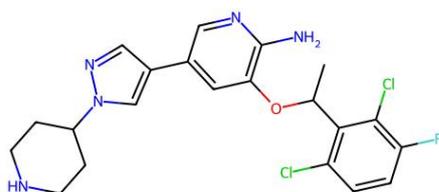


图 1 克唑替尼的化学结构式

克唑替尼 ([C137735](#)、[C684020](#)) 是一种经过充分研究的 ALK 抑制剂，同时也抑制 ROS1 和 c-MET 的活性。在癌细胞中，该化合物上调促凋亡因子 BIM 的

表达，并下调抗凋亡蛋白 survivin 的表达，从而诱导凋亡。

CH5424802 ([C125242](#)、[C421077](#)) 靶向野生型和突变型 L1196M ALK，能诱导非小细胞肺癌脑转移灶的消退。

达马莫德 ([D125100](#)) 是一种抑制 ALK、JNK 和 p38 MAPK 的抑制剂，在体内和体外实验中均显示出抑制肺部炎症的作用。

ASP-3026 ([A128022](#)、[A420576](#)) 是一种 ALK 抑制剂，能够减少肺部和胸腔内肿瘤模型中的肿瘤负荷。

参考文献

1. Grande E, Bolós MV, Arriola E. Mol Cancer Ther. 2011 Apr;10(4):569-79.
2. Yang B. Protein Kinases in Drug Discovery Conference. 2013.
3. Okamoto W, Okamoto I, Arao T, et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jul;11(7):1557-64.
4. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Nov;74(5):1023-8.
5. Hoogendijk AJ, Pinhanços SS, van der Poll T, et al. Immunobiology. 2013 Apr;218(4):435-42.

阿拉丁: <https://www.aladdin-e.com/>