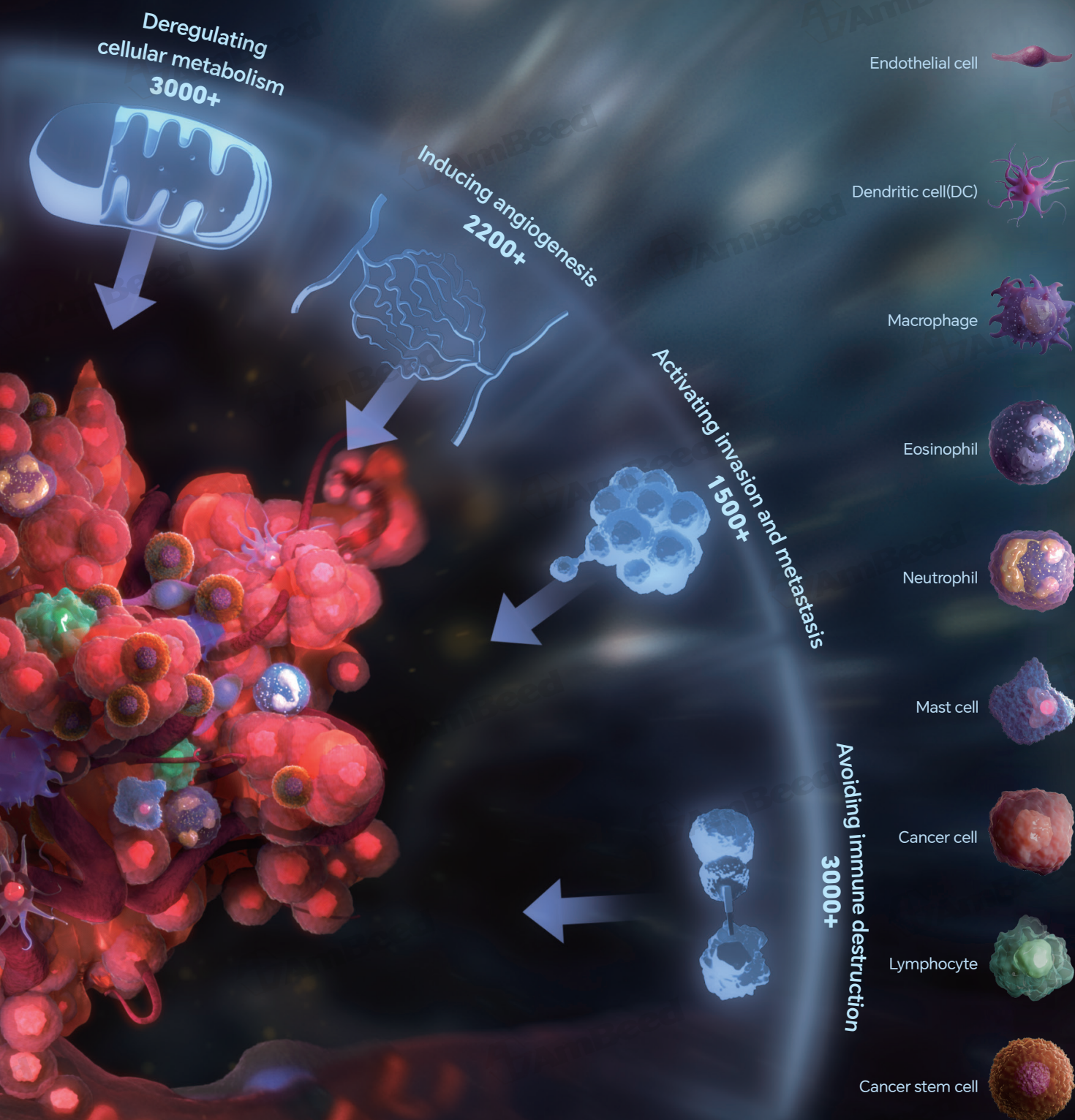
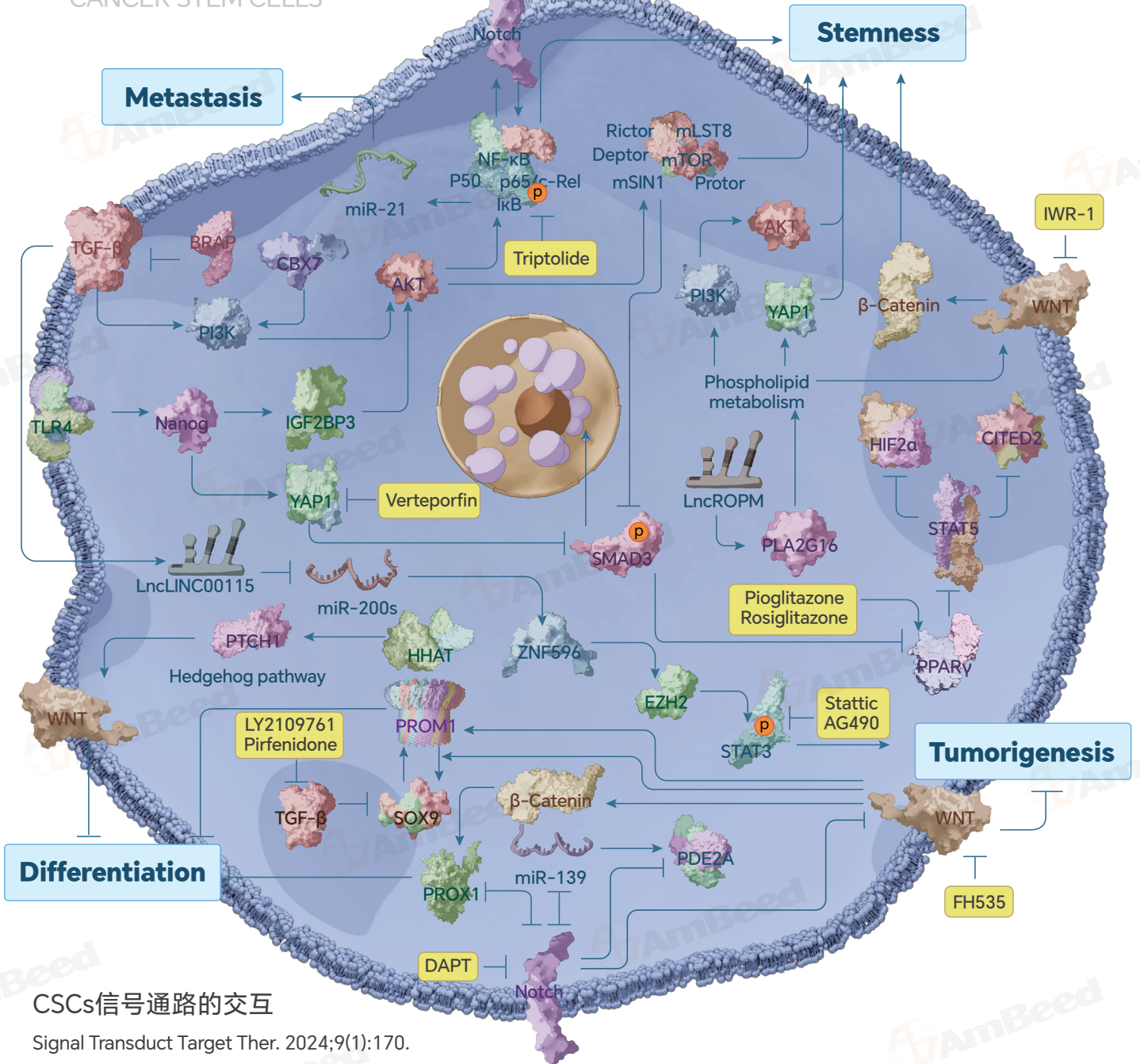


# 肿瘤相关信号通路



# 肿瘤干细胞

CANCER STEM CELLS



## CSCs信号通路的交互

Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):170.

肿瘤干细胞 (CSCs) 是肿瘤中的一小群细胞，具有正常干细胞的特性，例如自我更新、多能性和持续增殖，导致肿瘤发生、转移以及维持肿瘤异质性并对常规疗法（包括化疗和放疗）具有抗性。这意味着CSCs的存在可能是导致癌症治疗失败的重要因素。针对CSCs的治疗试剂有单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、嵌合抗原受体 (CAR) T细胞和肿瘤疫苗，已在临床试验中开发和测试。

CSCs的生物活性受多种转录因子的调控，如OCT4、Sox2、Nanog、KLF4和MYC。此外，许多细胞内信号通路，如WNT /  $\beta$ -Catenin、hedgehog、Notch、NF- $\kappa$ B、JAK / STAT、TGF- $\beta$ 、PI3K / AKT和PPAR通路及其交互对CSCs也具有调节作用。尽管目前临床前数据表明靶向CSCs内的信号通路以消除CSCs是可行的，但目前相应的临床试验有限，靶向CSCs仍然具有挑战性。

Cell Stem Cell. 2024;31(5):617-639.

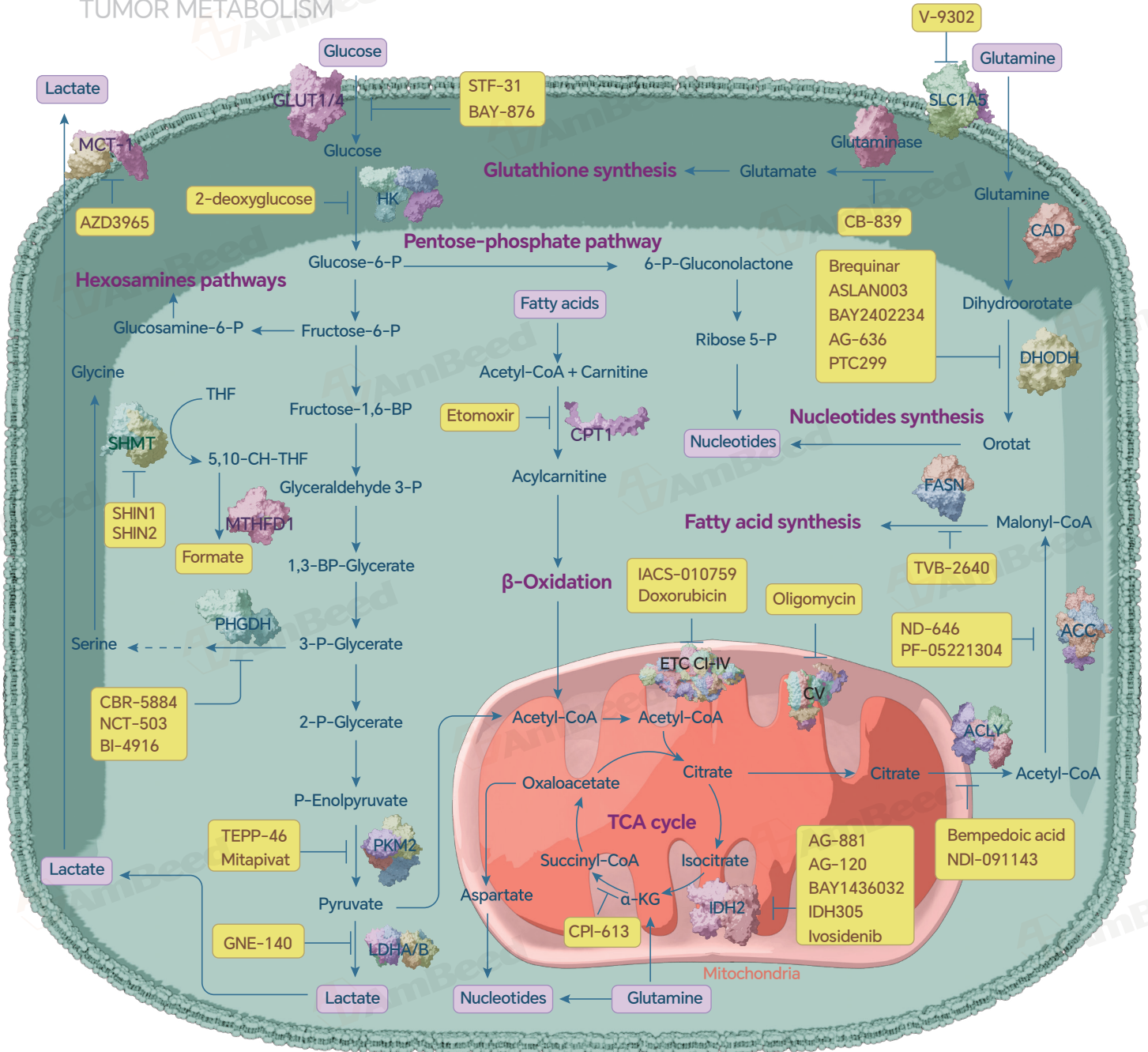
Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):170.

# 肿瘤干细胞 CANCER STEM CELLS

产品名	货号	靶点	描述
CA-074	A976403	Cathepsin	CA-074是一种 Cathepsin B 抑制剂, Ki 值为 2 nM - 5 nM。
SB225002	A149514	CXCR	SB225002是一种高效且选择性的非肽 CXCR2 抑制剂, IC50 为 22 nM, 对 CXCR1 和其他四种 7-TMR 的选择性超过 150 倍。
Vismodegib	A603143	Hedgehog	Vismodegib(GDC-0449) 是一种口服活性的 Hedgehog 通路抑制剂, IC50 为 3 nM。Vismodegib 还抑制 P-gp 和 ABCG2, IC50 值分别为 3.0 μM 和 1.4 μM。
Benralizumab	A1364961	IL	Benralizumab 是一种人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过与 IL-5Ra 结合消耗嗜酸性粒细胞。Benralizumab 在严重嗜酸性粒细胞性哮喘研究中具有潜力。
Diacerein	A216806	IL Receptor	Diacerein 是一种治疗骨关节炎的症状缓解药物, 通过减少 IL-1 受体水平, 导致形成异二聚体复合物的受体减少。
RGD	A518854	Integrin	Arg-Gly-Asp 是一种细胞粘附基序, 可以模拟细胞粘附蛋白并与整合素结合。
4-IPP	A888571	MIF	4-IPP是一种巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 抑制剂。
Batimastat	A633905	MMP	Batimastat 是一种强效的广谱 MMP 抑制剂, 对 MMP-1、MMP-2、MMP-9、MMP-7 和 MMP-3 的 IC50 分别为 3 nM、4 nM、4 nM、6 nM 和 20 nM。
Triptolide	A550309	NF-κB	Triptolide是从雷公藤中提取的一种二萜三环氧化物, 作为 NF-κB 抑制剂通过破坏 p65/CBP 相互作用和减少 p65 蛋白具有双重作用。
L-NAME HCl	A135741	NOS	L-NAME HCl是一种非选择性的 NOS 抑制剂, 对 nNOS (牛)、eNOS (人) 和 iNOS (鼠) 的 Ki 值分别为 15 nM、39 nM 和 4.4 μM。
DAPT	A150458	Notch	DAPT是一种 γ-分泌酶抑制剂, 能够降低 Aβ40 和 Aβ42 的表达, IC50 值分别为 115 nM 和 200 nM。
Sunitinib	A157426	PDGFR	Sunitinib (SU 11248) 是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 对 VEGFR2 和 PDGFRβ 的 IC50 分别为 80 nM 和 2 nM。作为 ATP 竞争性抑制剂, 舒尼替尼有效抑制 Irf1α 的自磷酸化, 从而阻止 RNase 的激活。
Pioglitazone	A612927	PPAR	Pioglitazone (U 72107)是一种口服活性选择性 PPARγ (过氧化物酶体增殖物激活受体) 激动剂, 与 PPARγ 配体结合域的结合亲和力高, 对人和鼠 PPARγ 的 EC50 值分别为 0.93 μM 和 0.99 μM, 用于糖尿病研究。
Stattic	A109795	STAT	Stattic是一种有效的 STAT3 抑制剂, 能有效抑制 STAT3 的磷酸化 (在 Y705 和 S727 处)。它还抑制高亲和力磷酸肽与 STAT3 SH2 结构域的结合, 并改善 Alport 综合征 (AS) 小鼠的肾功能障碍。
LY2109761	A225920	TGF-beta/Smad	LY2109761 是一种具有口服活性和选择性的 TGF-β 受体 I/II 抑制剂, Ki 值分别为 38 nM 和 300 nM。
Axitinib	A226761	VEGFR	Axitinib是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 对 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 和 PDGFRβ 的 IC50 值分别为 0.1 nM、0.2 nM、0.1 nM-0.3 nM 和 1.6 nM。
IWR-1	A205590	Wnt	IWR-1是一种 tankyrase 抑制剂, 可抑制 Wnt/β-catenin 信号通路。
Verteporfin	A138297	YAP	Verteporfin是一种苯并咪唑衍生物单酸环 A, 能抑制 TEAD-YAP 结合和 YAP 诱导的肝脏过度生长。它还是一种强效的第二代光敏剂。

# 肿瘤代谢

TUMOR METABOLISM



## 癌症代谢过程中有潜力的抑制剂

Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):132.

1924年, Otto Warburg首次发现了肿瘤在氧气存在的条件下会将葡萄糖转化为乳酸的趋势, 这称为“有氧糖酵解”, 后来称为“Warburg效应”。即使在氧气存在的条件下, 肿瘤细胞也主要以糖酵解来重编程糖代谢, 从而限制能量代谢。癌细胞能量代谢的改变被认为是癌症的重要标志。肿瘤细胞需要大量摄取葡萄糖和谷氨酰胺, 来满足持续的增殖。葡萄糖的极性和亲水性导致它不能穿透疏水细胞膜。跨膜葡萄糖转运蛋白1 (GLUT1, 也称为SLC2A1)是主要的葡萄糖转运蛋白, 在肿瘤细胞中GLUT1的表达显著上调。葡萄糖通过葡萄糖转运体GLUT1/4进入细胞, 并被己糖激酶HK1和HK2磷酸化。葡萄糖6-磷酸(P)及其下游中间体可以通过不同的途径转化为丙酮酸盐或为生物合成提供燃料。此外, 丝氨酸生物合成通过调节亚甲基四氢叶酸脱氢酶MTHFD1介导的单碳代谢, 在氨基酸代谢和核苷酸代谢中发挥重要作用。

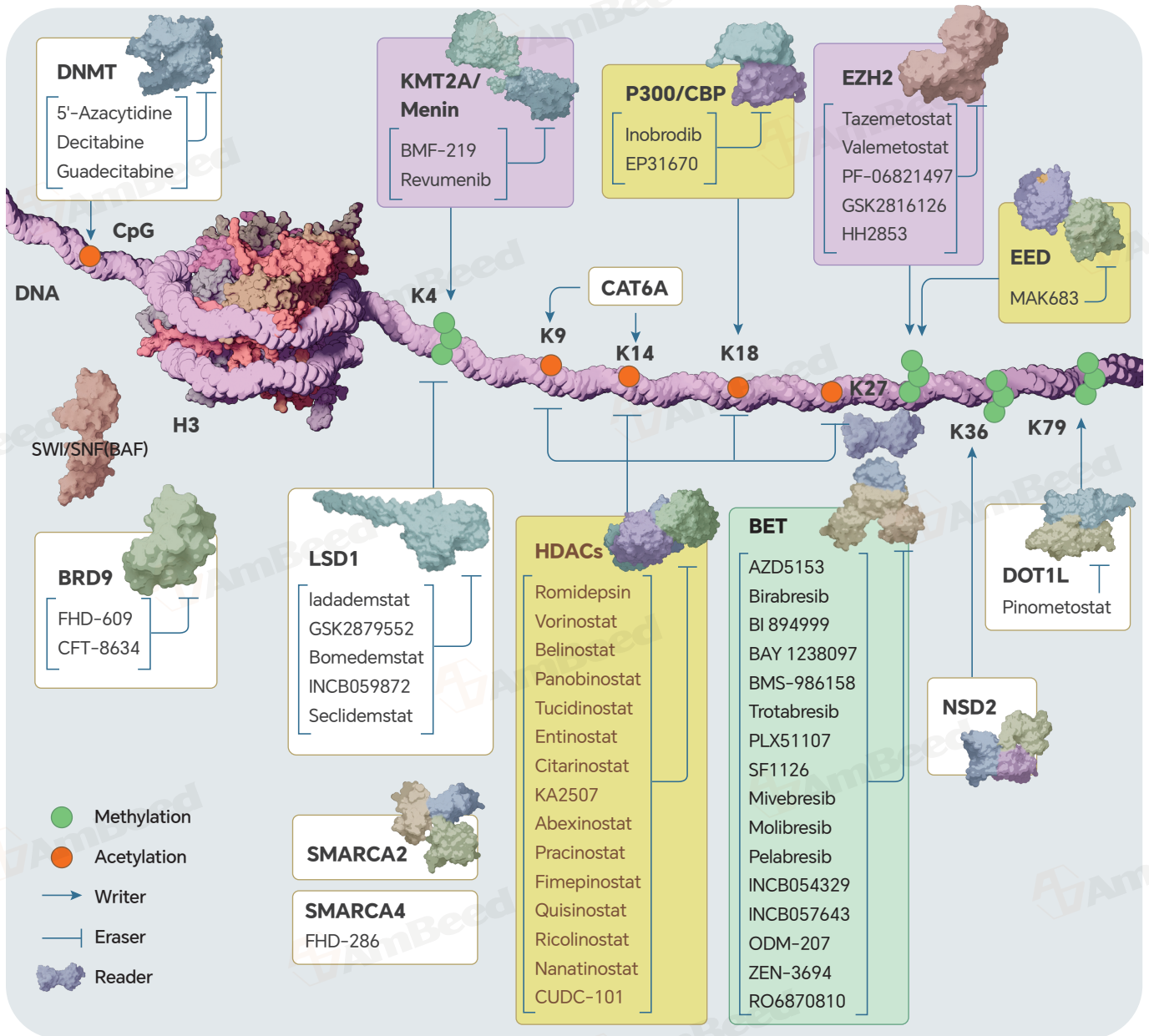
Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):132.

# 肿瘤代谢 TUMOR METABOLISM

产品名	货号	靶点	描述
Alda-1	A156445	ALDH	Alda-1是一种有效且选择性的 ALDH2 激动剂，可激活野生型 ALDH2 的催化活性。
Apocynin	A113062	NADPH Oxidase	Apocynin是一种选择性的 NADPH-氧化酶抑制剂，IC50 为 10 $\mu$ M。在卡拉胶诱导的胸膜炎小鼠模型中改善急性肺炎，可用于癌症研究，并逆转间充质干细胞的衰老，促进成骨和增加骨量。
AZD3965	A173643	MCT	AZD3965是一种有效、选择性且口服可用的单羧酸转运蛋白 (MCT1) 抑制剂，结合亲和力为 1.6 nM。
AZD7545	A349552	PDHK	AZD7545 是一种选择性的 PDHK2 (PDH 激酶2) 抑制剂，对 PDHK1 和 PDHK2 的 IC50 分别为 36.8 nM 和 6.4 nM。
BPTES	A413914	Glutaminase	BPTES通过变构调节表现出对谷氨酰胺酶的强效抑制作用，IC50 为 0.16 $\mu$ M，具有选择性。
CBR-5884	A780427	PHGDH	CBR-5884是一种非竞争性 3-磷酸甘油酸脱氢酶 (PHGDH) 抑制剂，IC50=33 $\mu$ M。
Cobicicstat	A421342	P450	Cobicicstat是一种有效且选择性的 CYP3A 抑制剂，IC50 为 30 nM-285 nM。
DASA-58	A284203	PKM2	DASA-58是一种潜在的丙酮酸激酶异构酶 (PKM2) 变构激活剂，可用于代谢和各种癌症的研究。
Dorsomorphin	A137399	AMPK	Dorsomorphin是一种选择性且 ATP 竞争性的 AMPK 抑制剂 (在无 AMP 情况下 $K_i = 109$ nM)，选择性抑制 BMP1 型受体 ALK2、ALK3 和 ALK6。Dorsomorphin 可逆转 Urolithin A 的自噬激活和抗炎作用。
Enasidenib	A257789	IDH	Enasidenib 是一种选择性的突变 IDH2 酶抑制剂，IC50 为 12 nM。
Epacadostat	A205097	IDO	Epacadostat (INCB 024360) 是一种有效且选择性的吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 抑制剂，IC50 为 71.8 nM。
Fatostatin	A468679	SREBP	Fatostatin (125B11) 是一种特异性 SREBP 激活抑制剂，能够阻碍 SREBP-1 和 SREBP-2 的激活。它与 SCAP (SREBP 裂解激活蛋白) 结合，并抑制 SREBPs 从内质网到高尔基体的转运，从而减少细胞内脂肪生成基因的转录。Fatostatin 具有抗肿瘤特性，并在 ob/ob 小鼠中降低高血糖。
FB23-2	A1146406	FTO	FB23-2是一种 FTO 抑制剂。它直接与 FTO 结合，并选择性地抑制 FTO 的 m6A 去甲基化酶活性。
FBPase-1 inhibitor-1A	A1209735	FBPase	FBPase-1 inhibitor-1是一种细胞可渗透的苯并恶唑-磺酰胺类 FBPase-1 抑制剂，通过竞争 AMP 变构结合位点，IC50 值为 3.4 $\mu$ M ( $K_i = 1.1$ $\mu$ M)。
H-DL-Nva-OH	A148781	Arginase	H-DL-Nva-OH是 L-正缬氨酸的衍生物，L-正缬氨酸是一种精氨酸酶抑制剂。
LCS-1	A712979	SOD	LCS-1 是一种超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 抑制剂，IC50 值为 1.07 $\mu$ M。LCS-1 还诱导多发性骨髓瘤细胞 (MM.1S) 的凋亡 (apoptosis)。
Leflunomide	A133761	Dehydrogenase	Leflunomide是一种二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 抑制剂，IC50 为 2.5 $\mu$ M，是一种改变病程的抗风湿药 (DMARD)，可抑制从头合成嘧啶。
Lonidamine	A339788	Hexokinase	Lonidamine是一种己糖激酶的失活剂。
MDH1-IN-2	A1671363	MDH	MDH1-IN-2是一种有效且选择性的 MDH1 抑制剂，IC50 为 2.27 $\mu$ M，具有研究癌症疾病的潜力。
NDI-091143	A1194991	ATP Citrate Lyase	NDI-091143是一种人类 ATP 柠檬酸裂解酶 (ACLY) 的小分子抑制剂。它位于柠檬酸结合位点旁边的一个变构、主要是疏水性的腔中，需要酶发生广泛的构象变化，从而间接破坏柠檬酸的结合。
OSMI-1	A1191949	OGT	OSMI-1是一种细胞可渗透的 O-GlcNAc 转移酶 (OGT) 抑制剂，IC50 值为 2.7 $\mu$ M。它在各种哺乳动物细胞系中抑制蛋白质 O-连接的 N-乙酰氨基葡萄糖 (O-GlcNAcylation)，而不会定性改变细胞表面的 N-或 O-连接的糖基。
PF-05221304	A1496582	ACC	PF-05221304是一种口服生物利用度高的肝靶向乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 抑制剂，ACC 是催化脂肪生成 (DNL) 第一步的酶。
SHIN1	A531903	SHMT	SHIN1是一种人类丝氨酸羟甲基转移酶 1 和 2 (SHMT1/2) 抑制剂，在体外测定中的 IC50 分别为 5 nM 和 13 nM。
Tempol	A137942	ROS	Tempol作为广谱超氧化物歧化酶 (SOD) 模拟化合物，有效清除活性氧 (ROS)。

# 表观遗传

TUMOR EPIGENETICS



## 癌症中的表观遗传靶点

Nat Cancer. 2024;5(6):844-865.

表观遗传学被广泛地定义为染色质结构调控的遗传生物学过程，初级DNA序列没有改变。表观遗传失调的表现，如表型可塑性和非遗传性表观遗传重编程，被认为是癌症的基本特征。表观遗传过程包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质可及性和高阶染色质结构的变化。这些状态的变化是由染色质相关蛋白因子(表观遗传因子)介导的，这些因子可添加、移除和读取DNA和组蛋白修饰，并重塑染色质。

鉴于表观遗传修饰的可逆性，通过抑制表观遗传修饰因子来恢复癌症表观基因组的能力是一种很有前途的癌症治疗方法，无论是作为单一治疗还是与其他抗癌疗法(包括免疫疗法)联合使用。目前，FDA批准了三种不同类型的表观遗传抑制剂:DNA甲基转移酶(DNMT)、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)和zeste同源物增强子2 (EZH2)抑制剂。此外，至少有十种其他类型的表观遗传抑制剂正在临床研究。

Nat Cancer. 2024;5(6):844-865.

Commun Biol. 2023;6(1):1138.

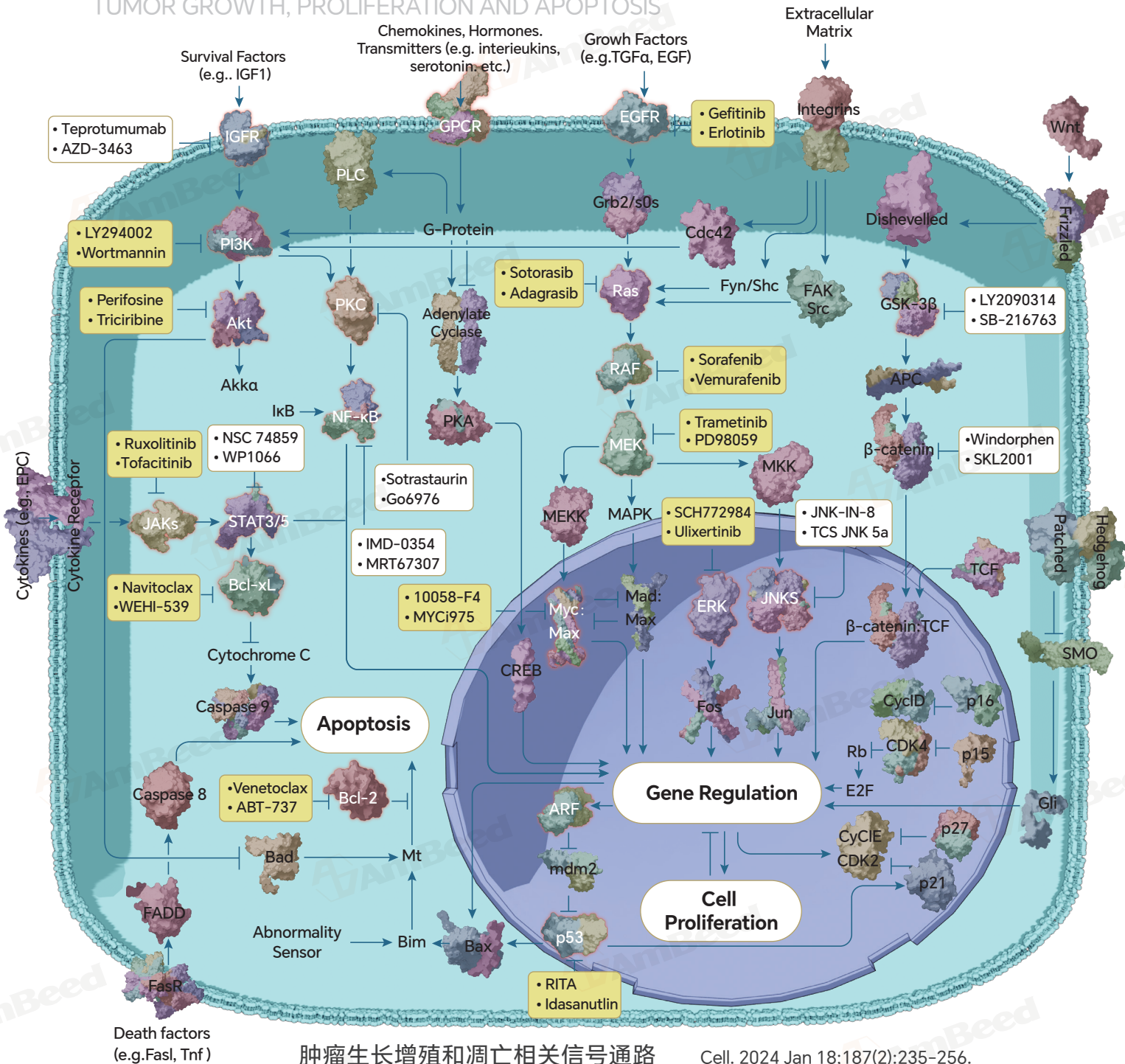
# 表观遗传 TUMOR EPIGENETICS

产品名	货号	靶点	描述
AZD-1208	A178546	Pim	AZD-1208是一种口服生物利用度高且高度选择性的 PIM 激酶抑制剂，对三种 PIM 激酶均有效（在无细胞试验中，Pim1、Pim2 和 Pim3 的 IC50 分别为 0.4 nM、5 nM 和 1.9 nM），用于治疗急性髓性白血病（AML）。
BB-Cl-Amidine	A1001784	PAD	BB-Cl-amidine 是一种不可逆的肽基精氨酸脱亚胺酶 (PAD) 抑制剂。
Bobcat339	A1167136	TET	Bobcat339是一种有效且选择性的胞嘧啶类 TET 酶抑制剂，对 TET1 和 TET2 的 IC50 值分别为 33 $\mu$ M 和 73 $\mu$ M。在表观遗传学研究中具有重要价值，并作为开发靶向 DNA 甲基化和基因转录的新疗法的起点。
CX-5461	A121589	RNA polymerase I	CX-5461是一种有效的口服 rRNA 合成抑制剂，可抑制 RNA 聚合酶 I 驱动的 rRNA 转录，在 HCT-116、A375 和 MIA PaCa-2 细胞中的 IC50 值分别为 142 nM、113 nM 和 54 nM。
Decitabine	A156645	DNA Methyltransferase	Decitabine是一种有效的 DNA 甲基转移酶抑制剂，在 HL-60 和 KG1a 细胞中的 IC50 分别为 438 nM 和 4.38 nM。
DMOG	A160647	HIF	DMOG (Dimethylallyl glycine) 是一种细胞可渗透的 HIF-PH (HIF-1 $\alpha$ 脯氨酰羟化酶) 竞争性抑制剂。
Floxuridine	A230277	DNA/RNA Synthesis	Floxuridine是一种肿瘤药物，属于抗代谢物，GI50 为 5.1 $\mu$ M，用于抑制 PEPT1。
GlyRS-IN-1	A1165853	Aminoacyl-tRNA Synthetase	GlyRS-IN-1 是一种甘氨酸 tRNA 合酶 (GlyRS) 抑制剂，此外还能抑制细菌 (bacteria) 的生长。
Go6976	A494051	PKC	Go6976 是一种 Ca <sup>2+</sup> 依赖性 PKC 亚型 PKC $\alpha$ 和 PKC $\beta$ 1 的广谱抑制剂，IC50 值分别为 2.3 nM 和 6.2 nM，但对 Ca <sup>2+</sup> 非依赖性 PKC 亚型 PKC $\delta$ 、 $\epsilon$ 和 $\zeta$ 无影响。
GSK126	A114568	Histone Methyltransferase	GSK126 是一种有效、高选择性的 EZH2 甲基转移酶抑制剂，IC50 为 9.9 nM，对 20 种其他人类甲基转移酶的选择性超过 1000 倍。
JIB-04	A228395	Histone Demethylase	JIB-04 是一种泛选择性的JMJD组蛋白去甲基化酶抑制剂，对 JARID1A 的 IC50 为 230 nM，对 JMJD2E 为 340 nM，对 JMJD3 为 855 nM，对 JMJD2A 为 445 nM，对 JMJD2B 为 435 nM，对 JMJD2C 为 1100 nM，对 JMJD2D 为 290 nM。
Lin28-let-7a antagonist 1	A462770	MicroRNA	Lin28-let-7a antagonist 1 对 Lin28-let-7a 具有明显的拮抗作用，IC50 为 4.03 $\mu$ M。
MG 149	A728121	Epigenetic Reader Domain	MG 149是一种有效的组蛋白乙酰转移酶抑制剂，对 Tip60 和 MOF 的 IC50 分别为 74 $\mu$ M 和 47 $\mu$ M。
Nicotinamide	A187855	Sirtuin	Nicotinamide可以作为 sirtuins 的抑制剂，并且是 NAD 和 NADP 的活性成分。
Olaparib	A134565	PARP	Olaparib是一种有效的 PARP 抑制剂，对 PARP1 和 PARP2 的 IC50 分别为 5 nM 和 1 nM。
Remodelin	A691133	Histone Acetyltransferase	Remodelin是一种有效且选择性的 NAT10 乙酰转移酶蛋白抑制剂。
STM2457	A1472918	METTL3	STM2457 是一种甲基转移酶METTL3和 METTL14 复合物的抑制剂，IC50 值为 16.9 $\mu$ M。
Topotecan	A144786	Topoisomerase	Topotecan是一种拓扑异构酶 I 抑制剂，在癌细胞中的 IC50 值小于 6 $\mu$ M。
Trichostatin A	A725112	HDAC	Trichostatin A是一种选择性和有效的 HDAC 抑制剂，IC50 约为 1.8 nM，HDAC8 是唯一已知不受 TSA 影响的 HDAC 家族成员。
VE-821	A312952	ATM/ATR	VE-821 是一种有效的 ATP 竞争性 ATR 抑制剂，Ki/IC50 值分别为 13 nM 和 26 nM。

# 肿瘤生长增殖和凋亡



TUMOR GROWTH, PROLIFERATION AND APOPTOSIS



肿瘤生长增殖和凋亡相关信号通路

Cell. 2024 Jan 18;187(2):235-256.

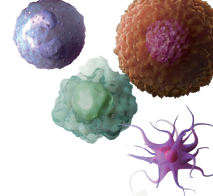
细胞正常的生长、增殖、分化和存活受多种信号通路的共同调节，从而维持细胞内生理环境稳态，而这些信号通路的失调是许多癌症发生的标志。其中，原癌基因异常活化、抑癌基因失活、凋亡基因紊乱都是驱动肿瘤发生的重要分子机制。

原癌基因是正常细胞中对细胞分裂和分化进行调节的基因，其编码产物是对细胞生长十分重要的生长因子和受体，例如：EGFR、HER2、IGFR、FGFR、Ras，一旦发生突变或被异常激活，可使细胞发生恶性转化。抑癌基因又称肿瘤抑制基因，其编码产物在细胞生长、增殖调控中发挥重要负调控作用，常见的抑癌基因例如：*Rb*和*p53*，*Rb*基因失活，使细胞持续处于增殖期，*p53*基因的点突变或丢失使得正常细胞丧失其生长抑制功能，导致细胞增生和恶变。凋亡基因是正常细胞中控制细胞凋亡的基因。*bcl-2*和*bax*分别是*bcl-2*家族中最有代表性的抑制凋亡和促进凋亡基因，当BCL-2家族中抗凋亡分子的功能发生紊乱，该细胞便会发生凋亡抵抗，从而促进肿瘤形成。

随着人们对癌症的分子机制的深入了解，一代代分子靶向药物被研发，这些药物选择性地作用于特定分子和基因靶点，调节癌症中受到干扰的信号通路，选择性杀伤肿瘤细胞。当前，分子靶向治疗的两种主要类型是小分子激酶抑制剂和单克隆抗体，这些分子抑制剂大多数通过抑制细胞增殖、转移和血管生成、诱导细胞凋亡等多种机制实现抗癌作用，已成为当前肿瘤临床治疗的重要选择。



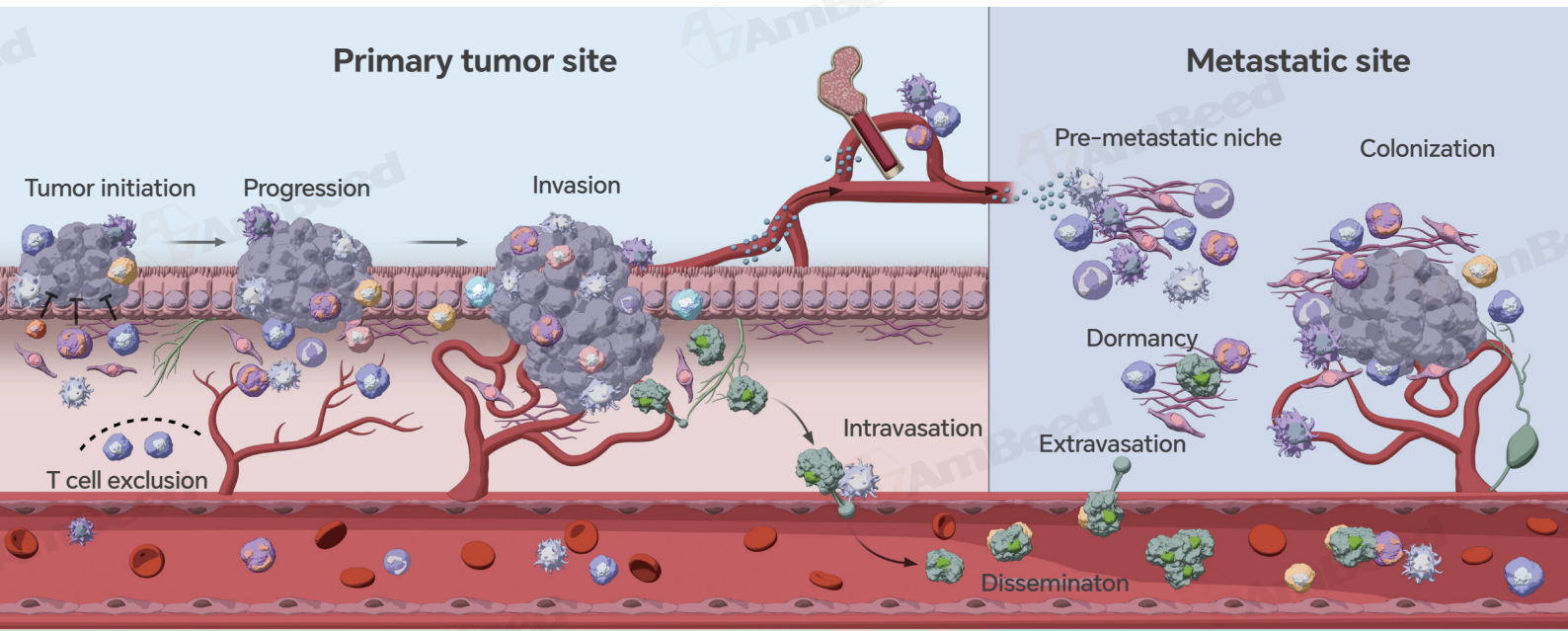
# 肿瘤生长增殖和凋亡 TUMOR GROWTH, PROLIFERATION AND APOPTOSIS



产品名	货号	靶点	描述
10058-F4	A140998	c-Myc	10058-F4 是一种 c-Myc 抑制剂, 干扰 c-Myc-Max 二聚化及 c-Myc 目标基因的转激活。
Adagrasib	A1192332	Ras	Adagrasib (MRTX849) 是一种强效、口服可用、突变选择性的 KRAS G12C 共价抑制剂, 具有潜在的抗肿瘤活性。它共价结合 KRAS G12C 上的半胱氨酸, 锁定蛋白在不活跃的 GDP 结合构象中, 并抑制 KRAS 依赖的信号转导。
Alisertib	A102516	Aurora Kinase	Alisertib (MLN 8237) 是一种口服活性且选择性的 Aurora A 激酶抑制剂 (IC50 = 1.2 nM), 通过结合 Aurora A 激酶导致有丝分裂纺锤体异常和有丝分裂积累。Alisertib (MLN 8237) 通过靶向 AKT/mTOR/AMPK/p38 通路在白血病细胞中诱导凋亡和自噬, 表现出抗肿瘤活性。
Cabozantinib	A200488	c-Met/HGFR	Cabozantinib 是一种强效的口服 VEGFR2 和 MET 抑制剂, IC50 值分别为 0.035 nM 和 1.3 nM。它还强烈抑制 KIT、RET、AXL、TIE2 和 FLT3, IC50 值分别为 4.6 nM、5.2 nM、7 nM、14.3 nM 和 11.3 nM。Cabozantinib 显示出抗血管生成活性, 破坏肿瘤血管, 并促进肿瘤和内皮细胞凋亡。
Cisplatin	A210558	apoptosis	Cisplatin (CDDP) 是一种抗肿瘤化疗剂, 通过与 DNA 交联引起癌细胞中的 DNA 损伤。Cisplatin 可激活铁死亡 (ferroptosis) 并诱导自噬 (autophagy)。
Erlotinib	A121900	EGFR	Erlotinib 是一种 EGFR 抑制剂, 其 IC50 值为 2 nM, 对 EGFR 的敏感性比对人 c-Src 或 v-Abl 高出超过 1000 倍。
Everolimus	A116645	mTOR	Everolimus (RAD001) 是 Rapamycin 的衍生物, 是一种强效、选择性、口服活性的 mTOR1 抑制剂。它与 FKBP-12 结合形成免疫抑制复合物, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡和自噬, 并展示出强大的免疫抑制和抗癌活性。
Lapatinib	A254504	HER2	Lapatinib (GW572016) 显示出对 ERBB-2 和 EGFR 酪氨酸激酶结构域的强效抑制, 对纯化的 EGFR 和 ERBB-2 的 IC50 值分别为 10.2 nM 和 9.8 nM。
LY294002	A133122	PI3K	LY294002 是已知的首个合成 PI3K $\alpha/\delta/\beta$ 抑制剂, 在无细胞检测中的 IC50 分别为 0.5 $\mu$ M、0.57 $\mu$ M 和 0.97 $\mu$ M。它是一种早期自噬抑制剂, 同时也抑制 CK2。
MST-312	A207531	Telomerase	MST-312 也称为端粒酶抑制剂 IX, 是一种合成化合物, 作为可逆的 TERT (端粒酶) 抑制剂, 比表儿茶素没食子酸酯更强效。
Necrostatin-1	A181851	RIP Kinase	Necrostatin-1 是 RIP1 抑制剂, 能够减少 TNF- $\alpha$ 诱导的坏死性凋亡, EC50 为 490 nM。
Necrosulfonamide	A750842	MLKL	Necrosulfonamide 是一种选择性针对 MLKL 的坏死性凋亡抑制剂, 防止 MLKL-RIP1-RIP3 坏死体复合物与其下游效应物的相互作用。MLKL 是 RIP3 在诱导坏死过程中关键的底物。
RITA	A440096	p53	RITA 诱导了 DNA-蛋白和 DNA-DNA 交联, 但未检测到 DNA 单链断裂。它是一种 MDM2-p53 相互作用抑制剂, 激活 p53 表达。
SCH772984	A378792	ERK	SCH772984 是一种高度选择性和 ATP 竞争性的 ERK 抑制剂, 对 ERK1 和 ERK2 的 IC50 值分别为 4 nM 和 1 nM。它在 MAPK 抑制剂初始和 MAPK 抑制剂耐药的含有 BRAF 或 RAS 突变的细胞中具有抗肿瘤活性。
SF1670	A260724	PTEN	SF1670 是一种磷酸酶和 tensin 同源物 (PTEN) 抑制剂。
Sorafenib	A316727	Raf	Sorafenib 是一种多激酶抑制剂, 抑制 Raf-1 和 B-RAF (IC50 分别为 6 nM 和 22 $\mu$ M), 以及受体酪氨酸激酶 VEGFR2、VEGFR3、PDGFR $\beta$ 、FLT3 和 c-Kit (IC50 分别为 90、15、20、57 和 58 nM)。
SR1001	A240693	ROR	SR1001 是一种选择性的 ROR $\alpha$ 和 ROR $\gamma$ 反向激动剂, 抑制 TH17 细胞分化和功能。
Trametinib	A188937	MEK	Trametinib (GSK1120212) 是一种口服活性 MEK 抑制剂, 对 MEK1 和 MEK2 的 IC50 值约为 2 nM。Trametinib 激活自噬并诱导凋亡。
Triciribine	A930307	Akt	Triciribine 是一种 DNA 合成抑制剂, 也抑制 Akt 和 HIV-1/2, IC50 分别为 130 nM 和 0.02 $\mu$ M-0.46 $\mu$ M。
Venetoclax	A156386	Bcl-2	Venetoclax (ABT-199) 是一种高效、选择性和口服生物利用度的 Bcl-2 抑制剂, Ki 值低于 0.01 nM。Venetoclax 诱导自噬。

# 肿瘤发展和微环境演变

TUMOR DEVELOPMENT AND MICROENVIRONMENT EVOLUTION



## 不断演变的肿瘤微环境：从癌症发生到转移性生长

肿瘤起始伴随着组织稳态的破坏，包括：免疫平衡失调，炎症的发生，CAFs和ECM重塑和血管生成；肿瘤进展伴随着癌细胞的侵袭和迁移、血管内渗，侵袭性生长是癌症的主要特征之一，为转移性传播奠定了基础；肿瘤转移伴随着转移前生态位的形成，发展中的肿瘤对宿主的影响并不局限于局部TME，通过旁分泌效应，原发肿瘤触发一连串事件，在远处器官中产生有利于癌症细胞传导的微环境，然后发生转移扩散。一旦肿瘤细胞侵入循环，肿瘤细胞跨越不同的血管屏障，停止并附着在内皮管腔上，从而外渗到转移器官，转移病灶形成。

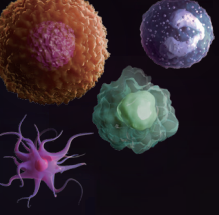
肿瘤微环境（TME）是一个高度结构化的生态系统，包括多种免疫细胞、肿瘤相关的成纤维细胞（CAFs）、内皮细胞和细胞外基质（ECM）等。TME中的宿主细胞曾被认为是肿瘤发生的旁观者，但现在已知在癌症的发病机制中发挥关键作用。正常组织微环境可以通过免疫细胞、成纤维细胞和ECM的抑制功能来抑制肿瘤的生长。然而，对于癌症的进展，它必须逃避这些功能，从而影响TME中的细胞成为肿瘤促进细胞，导致原发部位的增殖、侵袭和内渗增加。TME的细胞和因子在转移前生态位的形成、调节癌细胞在循环中的存活、促进外渗等方面起着至关重要的作用。在转移阶段，TME有助于控制转移细胞的休眠，这可能会保护肿瘤细胞免被免疫系统识别和杀死，这种状态的出现伴随着随后的转移生长。

TME的细胞组成和功能状态可能会因肿瘤发生的器官、癌症细胞的固有特征、肿瘤分期和患者特征而大不相同，即这些成分可能因组织类型而异，并随着肿瘤的进展而共同进化。因此，深入阐明TME在癌症进展的每个阶段的重要性，包括肿瘤起始、进展、侵袭和内渗到转移扩散和生长，对于合理开发有效的抗癌治疗药物至关重要。

Cancer Cell. 2023 Mar 13;41(3):374-403.

# 肿瘤发展和微环境演变 TUMOR DEVELOPMENT AND MICROENVIRONMENT EVOLUTION

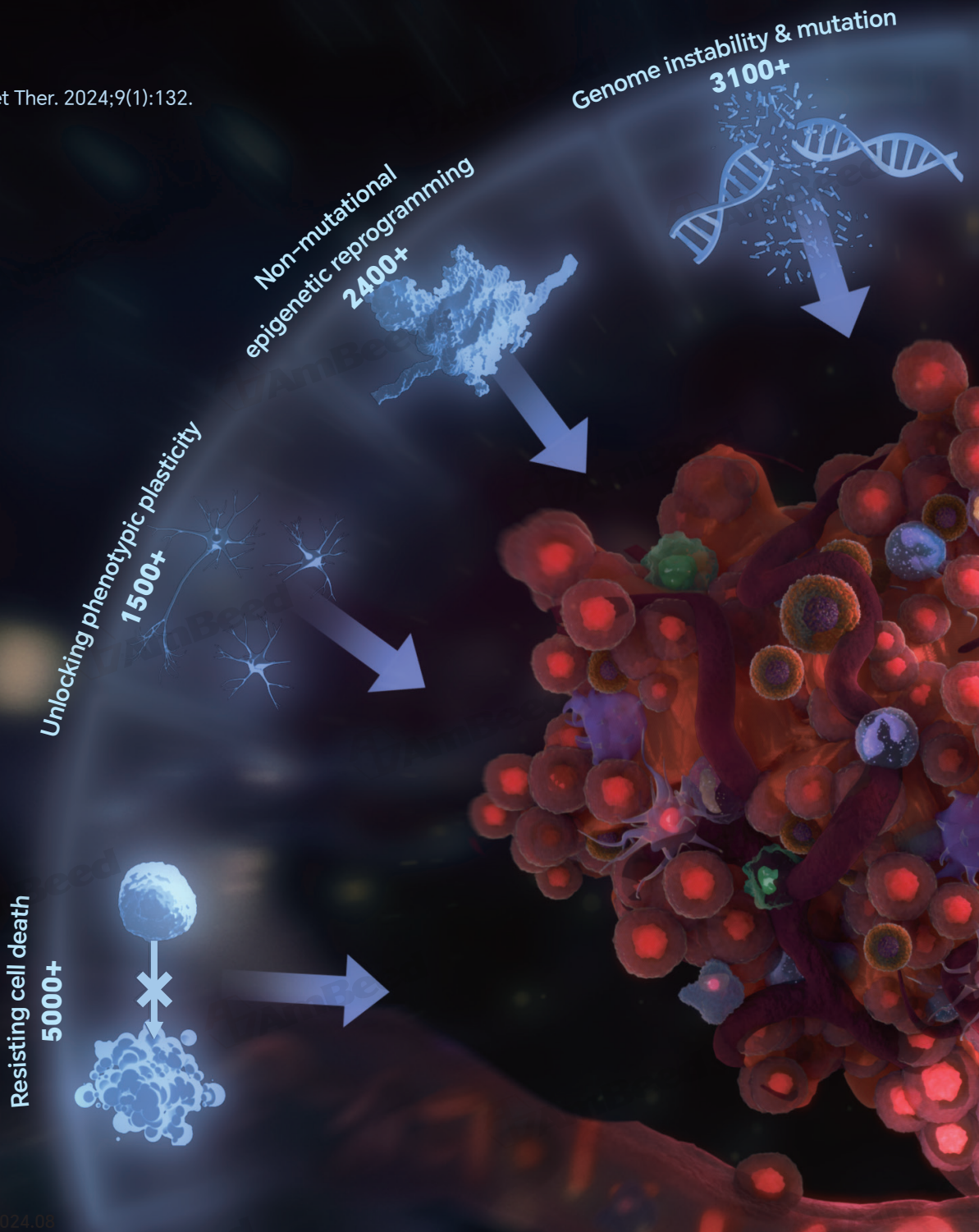
产品名	货号	靶点	描述
Alectinib	A264992	ALK	Alectinib (CH5424802) 是一种高效、选择性和口服有效的 ALK 抑制剂, IC50 为 1.9 nM, Kd 值为 2.4 nM (以 ATP 竞争性方式), 对 ALK F1174L 和 ALK R1275Q 的 IC50 分别为 1 nM 和 3.5 nM。阿来替尼表现出有效的中枢神经系统 (CNS) 穿透能力。
Adalimumab	A1174420	TNF-alpha	Adalimumab 是一种人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过防止 TNFα 与其受体结合来抑制 TNFα。Adalimumab 在类风湿性关节炎、克罗恩病和牛皮癣研究中具有潜力。
AS2444697	A805441	IRAK	AS2444697 是一种高效且选择性的白介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 抑制剂, IC50 为 21 nM。
Atezolizumab	A1154812	PD-1/PD-L1	Atezolizumab 是一种人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过与 PD-L1 结合防止其与 PD-1 受体结合。Atezolizumab 在非小细胞肺癌和膀胱癌等多种癌症研究中具有潜力。
AX-024 HCl	A828709	IFNAR	AX-024 HCl 能抑制细胞因子的释放, 尤其是 IL-6、TNFα、IFN-γ、IL-10 和 IL-17A 的生成。它还调节 TCR 信号传导, 预防牛皮癣和哮喘。
Broflanilide	A453417	GABA Receptor	Broflanilide 是一种潜在的杀虫剂, 其代谢物 desmethyl-broflanilide 是昆虫对氯丹抗性 (RDL) GABA 受体的强效拮抗剂, 并抑制 <i>S. litura</i> RDL GABAR, IC50 值为 1.3 nM。
cGAMP	A982224	STING	cGAMP 是一种内源性第二信使, 可以诱导细胞因子的形成并促进固有免疫反应。它还作为 STING 的激活剂, 具有抗肿瘤活性。
CHIR 99021	A133052	GSK-3	CHIR 99021 是一种 GSK-3α/β 抑制剂, IC50 分别为 10 nM/6.7 nM, 对 GSK-3 相对于其最接近的同源物 CDC2 和 ERK2 以及其他蛋白激酶具有超过 500 倍的选择性。
CITCO	A1167756	CAR	CITCO 是一种咪唑啉衍生物, 是选择性的组成型雄烷受体 (CAR) 激动剂。它抑制脑肿瘤干细胞 (BTSCs) 的生长和扩展, 对孕烷 X 受体 (PXR) 的 EC50 为 49 nM, 对其他核受体无活性。
CY-09	A234660	NLR	CY-09 是一种选择性且直接的 NLRP3 抑制剂, 通过结合 NLRP3 NACHT 结构域的 ATP 结合基序来抑制 NLRP3 ATP 酶活性, 从而抑制炎症小体的组装和激活。
Dacomitinib	A119719	ErbB	Dacomitinib 是一种高效、口服可用的不可逆酪氨酸激酶 HER 1 (EGFR)、HER2 和 HER4 抑制剂, IC50 分别为 6 nM、45.7 nM 和 73.7 nM。
Danicopan	A1216730	Complement System	Danicopan 是一种选择性和口服活性的小分子因子 D 抑制剂, 对人因子 D 的结合亲和力高, Kd 值为 0.54 nM。它有潜力阻断阵发性夜间血红蛋白尿症 (PNH) 和非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS) 中的补体旁路途径。
DDR1-IN-1	A461561	DDR1/DDR2 Receptor	DDR1-IN-1 是一种高效且选择性的 DDR1 受体酪氨酸激酶抑制剂, IC50/EC50 分别为 105 nM/87 nM, 对 DDR2 的效力低 4 倍 (IC50 = 413 nM)。
E3330	A510756	AP-1	E3330 (APX-3330) 是一种直接、口服活性和选择性的 Ape-1 (去嘌呤/去嘧啶内切酶 1) /Ref-1 (氧化还原因子-1) 抑制剂。E3330 抑制胰腺癌组织中的 NF-κB、AP-1 和 HIF-1α 活性。E3330 具有抗癌活性。
Fostamatinib	A115345	Syk	Fostamatinib (R788) 是 R406 的口服前药。R406 是一种高效、口服活性、ATP 竞争性 Syk/FLT3 抑制剂, Ki 为 30 nM, IC50 为 41 nM。R406 还抑制 Lyn (IC50 = 63 nM) 和 Lck (IC50 = 37 nM)。
Ibuprofen	A238702	COX	Ibuprofen 是一种抗炎抑制剂, 靶向 COX-1 和 COX-2, IC50 分别为 13 μM 和 370 μM, 用于止痛、退烧和消肿。
Imiquimod	A161049	TLR	Imiquimod (R 837) 是一种免疫反应调节剂, 作为选择性 Toll 样受体 7 (TLR7) 激动剂, 具有抗病毒和抗肿瘤效果。用于外阴和肛周疣、癌症和 COVID-19 的研究。
Maraviroc	A330828	CCR	Maraviroc 是一种选择性的 CCR5 拮抗剂 (IC50 = 6.4 nM), 表现出强效的抗 HIV-1 活性。
Relatlimab	A1616487	LAG-3	Relatlimab 是一种人源化 IgG4 单克隆抗体, 通过防止 LAG-3 与其配体结合发挥作用。Relatlimab 在各种癌症研究中具有潜力。
Sulforaphane	A1456978	Nrf2	Sulforaphane 天然存在于广泛消费的蔬菜中, 增强肿瘤抑制蛋白的转录, 抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 激活 Nrf2, 并通过 AMPK 依赖的信号传导抑制高血糖诱导的胰腺癌进展。它表现出抗癌和抗炎活性。
Tofacitinib	A280750	JAK	Tofacitinib 是一种口服的 JAK3/2/1 抑制剂, 其 IC50 值分别为 1 nM、20 nM 和 112 nM。
XMD16-5	A910455	TNK	XMD16-5 是一种 TNK2 抑制剂, IC50 值为 0.38 μM, 强效抑制固体肿瘤中突变 TNK2 的磷酸化。



自2000年提出癌症的六个特征以来，肿瘤特征被认为是人体细胞从正常状态向肿瘤生长状态转变过程中获得的一系列能力。迄今为止，肿瘤具有14个主要特征，包括维持增殖信号传导，逃避生长抑制因子，无限复制，诱导血管生成，抵抗细胞死亡，激活侵袭和转移，基因组不稳定和突变，促进肿瘤炎症，细胞代谢失调，避免免疫破坏，表型可塑性，非突变表观遗传重编程，多态微生物组和衰老细胞。每个肿瘤特征在肿瘤进展中都起着至关重要的作用。

参考文献：

Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):132.



☎ 400-920-2911

✉ sales@ambeed.cn

✉ tech@ambeed.cn



微信公众号



官网分类



2024.05