

基于醛酮还原酶 1C3 的抗肿瘤药物研究进展

卢兆强*, 段建新**, 孟繁英, 李安蓉

(深圳艾欣达伟医药科技有限公司, 广东 深圳 518118)

[摘要] 醛酮还原酶 (aldo-keto reductase, AKR) 1C3 是 AKR 超家族的成员之一, 在多种恶性实体瘤和血液肿瘤细胞中的表达水平高于正常细胞, 并与癌症的发生和发展以及肿瘤对化疗/免疫疗法的耐药性和对放疗的抵抗性密切相关。研究已证明, AKR1C3 既可以作为生物标志物, 用于肿瘤病人筛选、指导用药和预后诊断, 也可作为抗肿瘤药物的新靶标, 用于药物设计和研发。基于 AKR1C3 的抗肿瘤药物有望为临床用药提供新的解决方案。回顾了近年来基于 AKR1C3 的抗肿瘤药物的研究进展, 并对该研究领域进行了展望。

[关键词] 醛酮还原酶 1C3; 生物标志物; 靶向抗肿瘤药物; 前药; 活化

[中图分类号] R914.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 03-0164-15

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.03.002

Advances in Research on Antitumor Drugs Based on Aldo-keto Reductase 1C3

LU Zhaoqiang, DUAN Jianxin, MENG Fanying, LI Anrong

(Ascentawits Pharmaceuticals, Ltd., Shenzhen 518118, China)

[Abstract] Aldo-keto reductase (AKR) 1C3 is a member of the AKR superfamily. Its expression level in a variety of malignant solid tumor cells and hematologic tumor cells is higher than that in normal cells, which is closely related to the occurrence and development of cancer, as well as tumor resistance to chemotherapy/immunotherapy and resistance to radiotherapy. Studies have proved that AKR1C3 can be used both as a biomarker for screening, drug guidance and prognostic diagnosis of tumor patients, and as a new target of anti-tumor drugs for drug design and development. Anti-tumor drugs based on AKR1C3 are expected to provide novel solutions for clinical use. In this article, the research progress of anti-tumor drugs based on AKR1C3 in recent years has been reviewed, and an outlook of the research field has been provided.

[Key words] aldo-keto reductase 1C3; biomarker; targeted anti-tumor drug; prodrug; activation

近年来, 由于生活环境的变化、生存压力的增大以及人口老龄化的加剧, 癌症发病率呈逐年上升趋势, 这对癌症的治疗方法提出了新的挑战。目前, 肿瘤治疗主要有手术治疗、放射治疗 (以下简称放疗)、化学治疗 (以下简称化疗) 等手段。化疗是利用化学药物抑制肿瘤细胞生长、杀死肿瘤细胞的方法, 它是一种全身性治疗手段, 会导致较大的毒副作用。随着“精准医疗”概念的提出和普及, 具有靶向作用的化疗药物已成为抗肿瘤治疗领域研究

的热点。到目前为止, 虽然已有众多靶向抗肿瘤药物应用于临床治疗^[1-2], 但由于癌症种类繁多, 抗肿瘤治疗依然存在巨大的未被满足的临床需求, 开发毒副作用小且疗效显著的靶向抗肿瘤药物具有广泛的现实意义。

研究显示, 醛酮还原酶 (aldo-keto reductase, AKR) 1C3 (AKR1C3) 在多种恶性实体瘤和血液肿瘤细胞中的表达水平高于正常细胞^[3-6], 且与肿瘤的发生发展^[7-11]以及肿瘤对放疗的抵抗性^[11-12]和对化疗^[11,13]/免疫疗法^[14]的耐药性密切相关, 已成为抗肿瘤药物研究的新靶点之一^[15-16]。近年来, 以 AKR1C3 酶为靶点的抗肿瘤药物研究已取得了良好的结果^[17-18], 有望为广大癌症患者带来新的希望。本文将对近年来基于 AKR1C3 酶的抗肿瘤药物的研究进展进行简要回顾, 并展望该领域的研究前景。

接受日期: 2022-11-29

*** 通信作者:** 卢兆强, 药物研发中心总监兼原料药总监;

研究方向: 小分子偶联靶向抗肿瘤药物;

E-mail: zhaoqiang.lu@ascentawitspharm.com

**** 通信作者:** 段建新, 董事长兼总经理;

研究方向: 小分子偶联靶向抗肿瘤药物;

E-mail: jianxin.duan@ascentawitspharm.com

1 醛酮还原酶 1C3 的结构与功能

AKR1C3 是一种人类细胞的多功能酶, 在体内主要参与类固醇物质的代谢, 也被称为 5 型 17β -羟基类固醇脱氢酶 (17β -HSD5) 或前列腺素 $F_{2\alpha}$ 合成酶 ($PGF_{2\alpha}S$), 是 AKR 超家族中 1C 亚家族 (AKR1C) 的 4 个亚型酶 (包括 AKR1C1、AKR1C2、AKR1C3 和 AKR1C4) 之一^[3-4]。AKR1C3 酶是单体胞质蛋白, 由交替排列的 α -螺旋和 β -链自身重复 8 次形成 (α/β)₈ 桶状三维结构^[18]。AKR1C3 与辅因子还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 形成的复合物

结构如图 1 所示, 其由 323 个氨基酸单元组成, 全长 972 bp, 蛋白质相对分子质量为 37 000^[3-4]。它与配体的结合口袋可分为 5 个部分, 即氧离子空穴 (OS)、类固醇通道 (SC) 以及 3 个亚口袋 SP1、SP2 和 SP3。其中, OS 是催化位点, 由辅因子形成; SC 是一个开放的圆柱形通道, 可以将底物引导至 OS; AKR1C 亚家族的 4 个亚型酶之间的差异主要在于 SP1、SP2 和 SP3 这 3 个亚口袋, 其中 AKR1C3 酶具有更大且更灵活的亚口袋, 可容纳更大体积的底物^[19]。

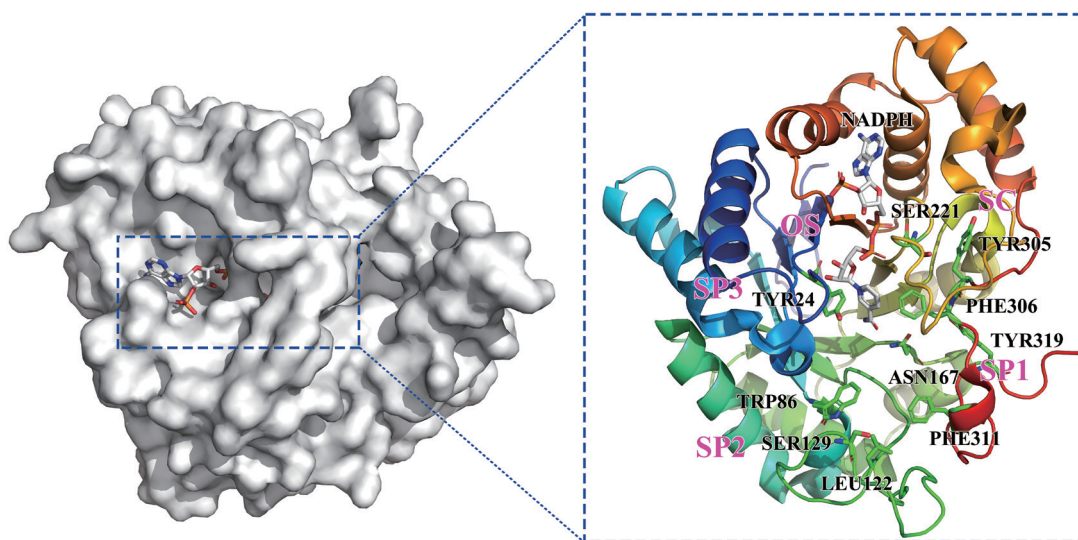


图 1 AKR1C3 与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸形成的复合物结构 (PDB ID: 7c7f)

Figure 1 Structure of complex formed by AKR1C3 and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (PDB ID: 7c7f)

AKR1C 亚家族的 4 个亚型酶具有大于 86% 的基因序列同源性, 但各自却表现出明显的作用底物的差异性和代谢部位的区域专一性^[3-4]。AKR1C3 在体外既可以催化氧化反应, 也可以催化还原反应, 但由于它与细胞内的主要还原剂 NADPH 具有较强的亲和力, 所以在体内主要表现为 NADPH 依赖性还原酶^[3-4]。在 NADPH 的存在下, AKR1C3 既可以将醛和酮催化还原成相应的伯醇和仲醇^[20-24], 也可以将硝基还原成羟胺^[25], 从而在广泛的内源性和外源性的含羰基或含硝基的物质的代谢过程中发挥生理作用和解毒作用; 另外, AKR1C3 还可以通过间接调节配体获取激素和核受体传导的信号来调节细胞的增殖和分化, 从而在细胞的生长和组织的形成

过程中发挥重要作用^[3-4]。

通过对 AKR1C3 的深入研究, 人们发现 AKR1C3 在多种激素依赖型、激素非依赖型和代谢型恶性肿瘤和血液肿瘤 (如肝癌、膀胱癌、肾细胞癌、胃癌、宫颈癌、胰腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、直肠癌、食管癌^[25]、前列腺癌^[15]、子宫内膜癌^[26]、乳腺癌^[27]、脑癌^[28] 及白血病^[29] 等) 中的表达水平高于正常细胞; AKR1C3 的上调与癌症的发病和演变, 如肿瘤细胞的分化^[30]、侵袭^[31]、增殖^[32] 和转移^[33-34], 患者的不良预后及较低的生存率^[35-36] 等密切相关; 还会导致肿瘤细胞对放疗抵抗^[11-12] 和对化疗^[11,13] 免疫疗法^[14] 耐药。因此, AKR1C3 可作为肿瘤诊断和判断预后的生物标志物, 用于疾病筛选和预后诊断^[37-43];

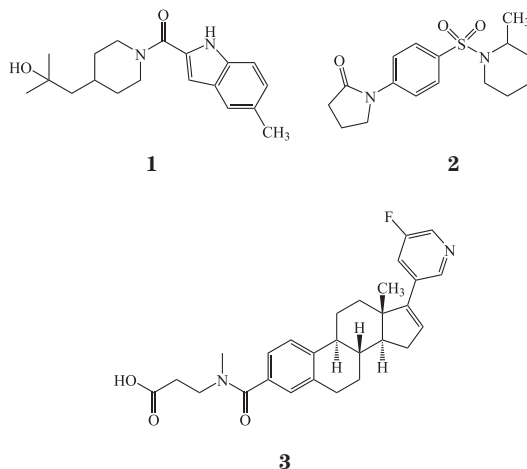
也可以作为生物标志物用来预判肿瘤细胞对化疗和放疗的敏感性, 从而指导化疗药物用药^[44]和筛选放射增敏剂来增强放疗的治疗效果^[45]。根据 AKR1C3 生物标志物的特性, 研究者已开发出基于 AKR1C3 的诊断试剂盒^[46-48]应用于临床研究。与肿瘤相关的 AKR1C3 表达增加及由此引起的肿瘤发生发展也表明, AKR1C3 可作为肿瘤治疗的新靶标^[24, 36, 49], 用于抗肿瘤药物的设计和研发。开发以 AKR1C3 这一生物标志物驱动的抗肿瘤药物, 可能是满足临床用药需求的一条有效途径。

2 基于 AKR1C3 的抗肿瘤药物

到目前为止, 基于 AKR1C3 的药物仍处于临床前生物活性测试或临床研究阶段, 但有些药物已展现出了潜在的药效及良好的安全性, 显示较好的应用前景。根据药物作用机制的不同, 以 AKR1C3 为靶标的抗肿瘤药物可以分为 AKR1C3 抑制剂和 AKR1C3 选择性活化前药这 2 类, 目前的研究工作也主要集中在对这 2 类药物的研发。

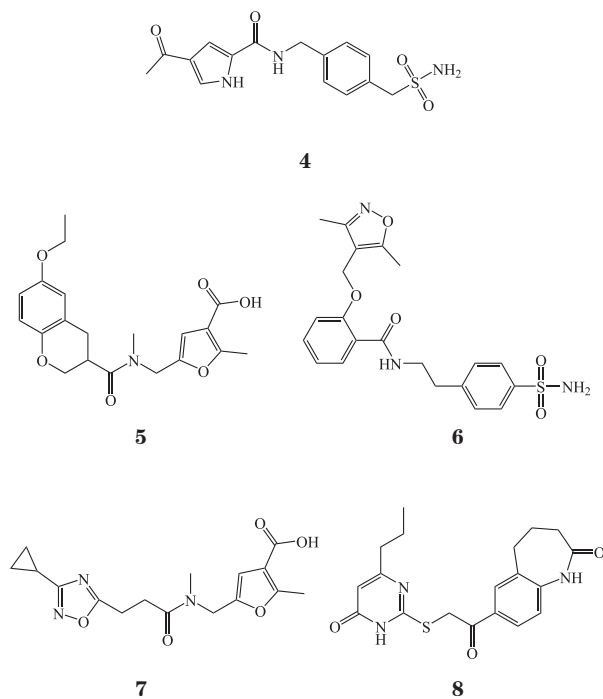
2.1 AKR1C3 抑制剂

以 AKR1C3 为靶标的抗肿瘤药物的研究, 早期主要集中在 AKR1C3 抑制剂的开发。AKR1C3 抑制剂有天然产物^[50]、甾体抗炎药物类似物^[51]、有机金属配合物^[52]、磺酰脲类化合物^[53]等多种类型, 从化学结构来看, 它们大多数是羧酸化合物, 含有 1 个或多个环状结构并至少含有 1 个羰基。Byrns 等^[54]、Liu 等^[55]和 Penning^[56]分别对近年来 AKR1C3 抑制剂的研究进展进行了总结和回顾。由于 AKR1C 亚家族中的 4 个亚型酶具有非常高的基因序列同源性^[4], 因此, 对 AKR1C3 的特异选择性是 AKR1C3 抑制剂研发的一个较大挑战。从目前的研究进展来看, AKR1C3 抑制剂仍需要在疗效、特异选择性和安全性等方面进行优化^[57]。日本 Astellas 制药公司开发的 AKR1C3 抑制剂 ASP9521 (**1**)^[58-59]和新西兰 Auckland 大学的研究人员开发的 AKR1C3 抑制剂 SN33638 (**2**)^[60], 由于临床疗效不明显, 终止了进一步开发; 德国 Bayer 制药公司^[61]开发的 AKR1C3 抑制剂 BAY-1128688 (**3**), 由于肝脏毒性较大, 在 II 期临床研究时不得不终止了开发。



由于 AKR 超家族中 AKR1C1、AKR1C2、AKR1C4 和 AKR1B10 等 AKR1C3 的同工酶都能参与类固醇物质的代谢, 且它们在代谢类固醇物质方面的作用类似^[3-4], 研究者们认识到单一抑制 AKR1C3 不是一个有效的抗肿瘤作用机制。近年来, AKR1C3 抑制剂与具有其他作用机制的药物联用治疗肿瘤的研究已经见诸报道^[62-66]。Liu 等^[67]发现 AKR1C3 的上调能引起肿瘤细胞对化疗药物恩杂鲁胺的耐药性, 但将甾体抗炎药物类 AKR1C3 抑制剂吲哚美辛 (indomethacin) 与恩杂鲁胺联用, 能有效克服肿瘤细胞对恩杂鲁胺的耐药性, 抑制肿瘤的生长, 在治疗前列腺癌方面表现出较好的药效。目前, 恩杂鲁胺/吲哚美辛联合用药治疗前列腺癌的 I/II 期临床研究正在进行中。为克服 AKR1C3 高表达的肿瘤细胞对化疗药物蒽环霉素和顺铂的耐药性, He 等^[68]设计和制备了 S07-2001 (**4**)、S07-2005 (**5**)、S07-2008 (**6**)、S07-2009 (**7**) 和 S07-2010 (**8**) 等 5 个 AKR1C3 抑制剂。细胞实验结果表明, 上述化合物对 AKR1C3 均具有较好的抑制活性; 单一用药显示较弱的细胞毒性, 而与阿霉素和顺铂联用后, 可以克服肿瘤细胞的耐药性, 表现出较好的细胞毒性。其中, S07-2010 是一种“泛 AKR1C 抑制剂”, 可以克服由 AKR1C 亚家族中多种酶高表达引起的对基于铂的化疗药物的耐药性^[69], 与顺铂联用后, 表现出最佳的协同效应。由此, He 等认为, 对于由 AKR1C3 高表达引起的耐药性, 特异的 AKR1C3 抑制剂和化疗药物联用, 可以发挥药物的协同作用;

对于由多种 AKR 高表达引起的耐药性,将泛 AKR 抑制剂和化疗药物联用,可以起到最佳治疗效果。



2.2 AKR1C3 选择性活化的抗肿瘤前药

前药^[70-71]是指将活性药物(原药)与某种无毒性化合物以共价键相连接而形成的新化合物。前药本身活性较小或者无活性,经酶或非酶作用,释放出活性物质来发挥药理作用。前药可以提高透膜性,增加稳定性,减小毒副作用并增强靶向输送能力,因此,近年来在药物的设计中,前药越来越受到重视^[72]。在癌症的治疗手段中,肿瘤选择性活化前药是一种有价值的治疗手段,理想的抗肿瘤前药应具有安全性、选择性和有效性等特性^[73]。

在以 AKR1C3 为靶标的抗肿瘤药物的研究中,AKR1C3 选择性活化的抗肿瘤前药近年来引发了人们的研究兴趣^[6,17-18]。AKR1C3 选择性活化的抗肿瘤前药是一类肿瘤选择性活化前药,它是将传统化疗药物通过化学手段改造成前药,在肿瘤细胞内被高表达的 AKR1C3 选择性活化,释放出细胞毒素杀灭肿瘤细胞,达到靶向治疗的目的;同时,该类前药还能克服肿瘤细胞对化疗/免疫疗法的耐药性和对放疗的抵抗性,与化疗/免疫疗法或放疗联用

还能获得一定的协同效应。AKR1C3 选择性活化前药是一类具有潜在疗效的特异性抗肿瘤药物,有望在 AKR1C3 高表达的多种肿瘤的治疗中发挥较好的作用。

2.2.1 PR-104 及其改良型 AKR1C3 活化前药 PR-104

(9)^[74]是一个磷酸酯“预-前药”(pre-prodrug),最初被设计和优化为低氧选择性细胞毒素前药,其在体内先被磷酸酶快速水解为二硝基苯甲酰胺芥前药 PR-104A (10),随后,PR-104A 在低氧条件下被单电子还原酶(如细胞色素 P450 酶)还原为细胞毒性羟胺代谢物 PR-104H (11),并进一步还原为细胞毒性胺代谢物 PR-104M (12)(见图 2)。PR-104H 和 PR-104M 可以与 DNA 双链形成链间交联产物,在细胞有丝分裂时导致复制叉的破坏,从而杀灭肿瘤细胞。在研究过程中,研究者们发现,前药 PR-104A 也可以在有氧的条件下被 AKR1C3 选择性催化活化,经双电子还原作用后,释放出细胞毒性代谢物 PR-104H 和 PR-104M^[6]。虽然 PR-104A 是第一个可以被 AKR1C3 还原活化的前药,但是其对 AKR1C3 阳性细胞仅具有中度活性^[75],而骨髓功能抑制的剂量限制性毒性(DLT)^[76]限制了 PR-104A 治疗剂量的提高,影响了其治疗效果;同时,PR-104A 的细胞毒性代谢产物 PR-104H 和 PR-104M 具有明显的“旁观者效应(by-stander effect)”,它们可以自由扩散到相邻的未被靶向的细胞及血液中,对正常组织造成伤害^[6];另外,体内葡萄糖醛酸化(glucuronidation)作用^[77]可将 PR-104A 快速代谢为非细胞毒前药 PR-104G (13)(见图 2),而 PR-104G 被 AKR1C3 催化还原生成细胞毒羟胺代谢物 PR-104HG (14)的速度非常慢(较 PR-104A 转化成 PR-104H 的速度慢 99.6%),因此,葡萄糖醛酸化作用降低了肿瘤细胞内毒性代谢物 PR-104H 和 PR-104M 的浓度,使肿瘤细胞产生了潜在的耐药性。Abou-Alfa 等^[78]对 PR-104/索拉非尼联用治疗晚期肝癌的疗效进行了研究,结果显示,血小板减少和中性粒细胞减少等毒性,导致晚期肝癌病人对 PR-104/索拉非尼联合用药的耐受性差,PR-104/索拉非尼联合用药治疗晚期肝癌不适合进一步开发。以上缺陷表明 PR-104 不是一个理想的 AKR1C3 选

择性活化的抗肿瘤前药, PR-104 在临床研究中最终

因为药物毒性较大和药效不明显等原因终止了开发。

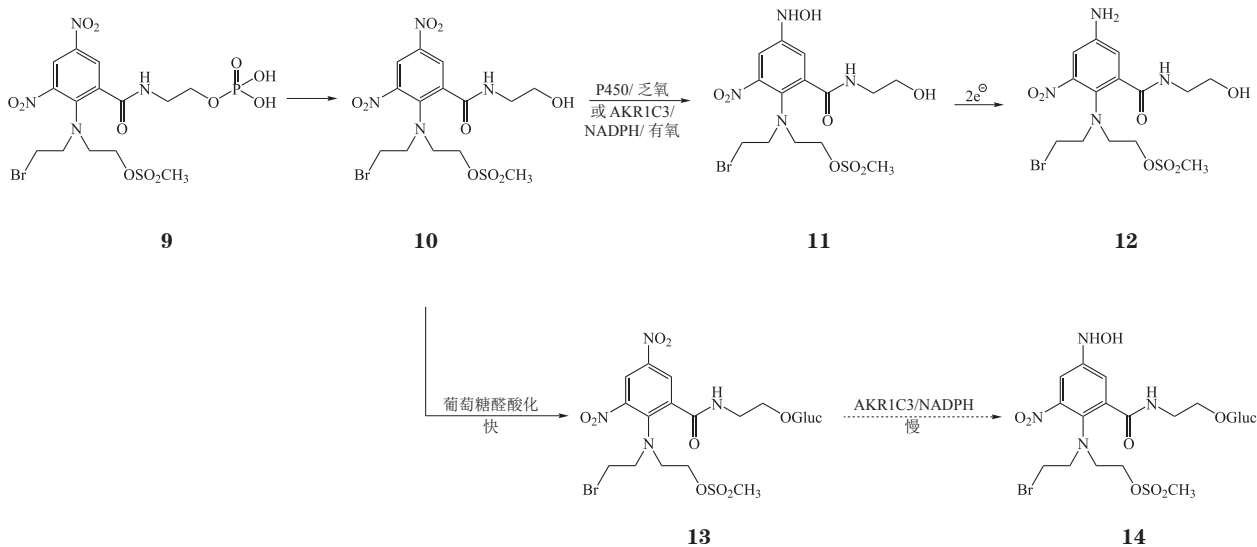
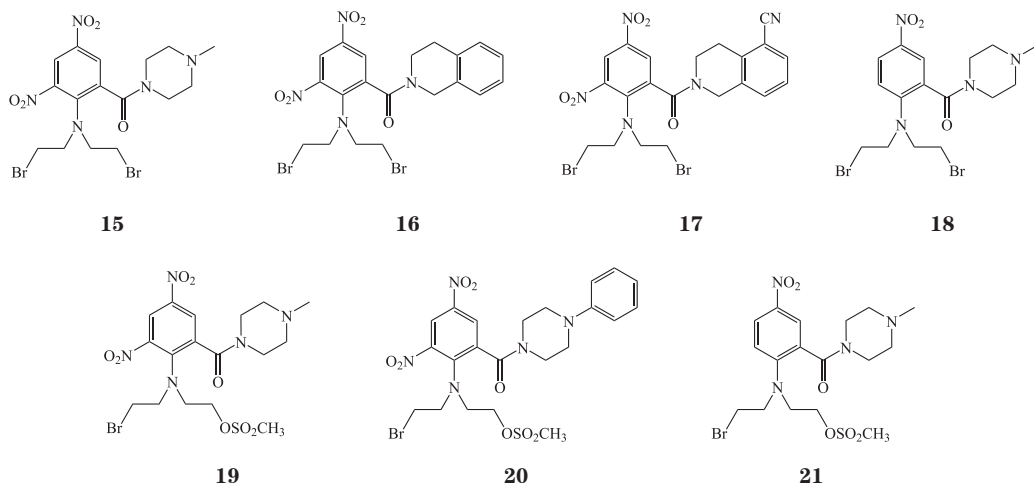


图 2 PR-104 在 AKR1C3/NADPH 作用下的活化机制

Figure 2 Activation mechanism of PR-104 under the action of AKR1C3/NADPH

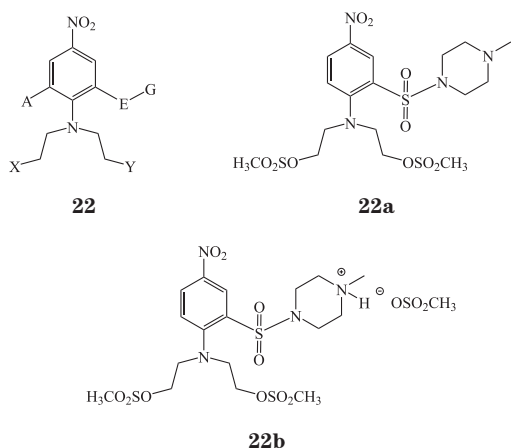
Silva^[79] 对 PR-104 的化学结构进行了优化, 制备了可被 AKR1C3 选择性活化的抗肿瘤前药 SN33539 (**15**)、SN34947 (**16**)、SN34951 (**17**)、SN34118 (**18**)、SN33540 (**19**)、SN35028 (**20**) 和 SN34454 (**21**)。这些前药与 PR-104A 化学结构类似, 与 PR-104A 相比, 它们仅适度改善了 PR-

104A 的毒性, 但也具有和前药 PR-104A 一样明显的“旁观者效应”; 另外, 对 AKR1C3 活性位点的高亲和力, 导致这些前药在高浓度下抑制 AKR1C3 的代谢功能。因此, 这些前药也不是理想的肿瘤治疗药物。

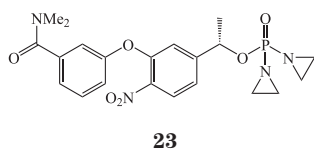


针对 PR-104A 及其类似物的缺陷, 新西兰 Achilles 公司的研究者们设计并合成了多个改良型 AKR1C3 选择性活化前药 (结构通式为 **22**), 其中优选化合物为 641 (**22a**) 和 641·Ms (**22b**)^[80]。与 PR-104A 及其类似物相比, 这些改良型前药在高浓

度下不抑制 AKR1C3 的代谢功能, 抗肿瘤活性明显增加; “旁观者效应”虽大幅降低, 但仍明显存在。PR-104 的类似物及其改良型前药被 AKR1C3 活化后产生的有效成分的抗肿瘤活性需要在临床研究中进一步验证, 它们的治疗选择性和安全性也有待提高。



2.2.2 AKR1C3 高选择性活化的可切断小分子抗肿瘤前药 AST-3424 虽然 PR-104 及类似物均未取得理想的治疗效果,但研究者们从中获得了有益的启发。与 PR-104 及类似物相比,一个潜在的创新疗法是将细胞毒素改造成只能被 AKR1C3 活化的无毒前药,它们在肿瘤细胞中被高表达的 AKR1C3 活化后释放出的细胞毒素只能在肿瘤细胞内转移、富集和发生作用,从而增加了对肿瘤的选择性,达到提高药物安全性和有效性的目的。在该作用机制的驱动下,深圳艾欣达伟医药科技有限公司的研究人员经过多年努力,开发出了一系列新型 AKR1C3 高选择性活化的可切断小分子抗肿瘤前药。其中,代表性前药 AST-3424 (**23**, 也称 OBI-3424)^[17-18,81] 在目前的研究中已显示出良好的安全性、选择性和有效性。



从化学结构上看,AST-3424 是一个新型小分子偶联药物 (small molecule drug conjugate, SMDC),其设计思路如图 3 所示。它是将细胞毒素——小分子 DNA 烷化剂 (活性部分) 通过化学键与 AKR1C3 特异选择的非活性小分子靶向配体 (非活性部分) 偶联,形成在正常生理条件下化学性质稳定且可以自由进出细胞的新型无毒中性小分子前药。由于非活性小分子靶向配体对 AKR1C3 具有特异选择性,因此,AST-3424 只能在 AKR1C3 高表达的肿瘤细胞中被 AKR1C3 识别并特异地选择性活

化,活化后形成的中间体易被切断并释放出小分子 DNA 烷化剂,与肿瘤细胞的 DNA 双链发生交联作用,使 DNA 双链产生不可修复的损伤,从而杀死肿瘤细胞。由于 AST-3424 被活化切断后生成的细胞毒素只能在肿瘤细胞内快速传递、富集和产生作用,不能自由进出细胞,因此,它不会扩散到正常组织及血液中,不会对正常组织造成伤害,从而达到靶向治疗癌症的目的。在 AKR1C3 低表达或不表达的正常细胞中,AST-3424 不会被活化,未被激活的 AST-3424 可以很容易地从细胞中逸出,不会在正常细胞中发生富集,对正常组织和器官几乎没有损伤。AST-3424 经代谢后,除细胞毒素外,其他代谢产物均无毒性,可以随人体代谢排出体外,不会产生系统毒性。以 AST-3424 为代表的 AKR1C3 高选择性活化的可切断小分子前药有望为 AKR1C3 高表达的肿瘤患者提供一种选择性好且安全有效的治疗方法。

研究者们对在以上设计思路指导下开发的 AST-3424 的药效、安全性和肿瘤选择性等进行了大量研究。急性 T-淋巴细胞白血病 (T-ALL) 是一种对儿童和成人危害较大的血液肿瘤,Evans 等^[82] 和 Wang 等^[83] 对 AST-3424 治疗 T-ALL 的药效进行了研究。在对 T-ALL 的治疗中,AST-3424 的抗肿瘤活性依赖于 AKR1C3 的表达水平:AST-3424 对正常 T 细胞不表现细胞毒性^[82-83],但对 AKR1C3 有一定表达水平的 ALL 患者的肿瘤细胞表现出杀灭能力,且 AKR1C3 高表达的 T-ALL 的肿瘤细胞比 AKR1C3 低表达的 B-ALL 的肿瘤细胞对 AST-3424 更敏感^[82]。在动物实验中,T-ALL 的肿瘤细胞数量在 AST-3424 不同的给药剂量下均有不同程度的下降,高剂量能快速清除肿瘤细胞^[83];在某些情况下,即使停药 14 d 后,股骨骨髓浸润的 T-ALL 也减少到几乎无法检测的水平^[82]。动物对 AST-3424 表现出了良好的耐受性:小鼠在给药后未发现明显异常和体质量变化以及血液学不良反应;食蟹猴在给药后无明显的生理功能异常或抗肿瘤药物给药后常见的 T 细胞及骨髓抑制毒性,也未观察到其他的严重毒性^[83]。以上结果表明,AST-3424 对 T-ALL 的治疗具有较好的选择性、有效性和安全性。

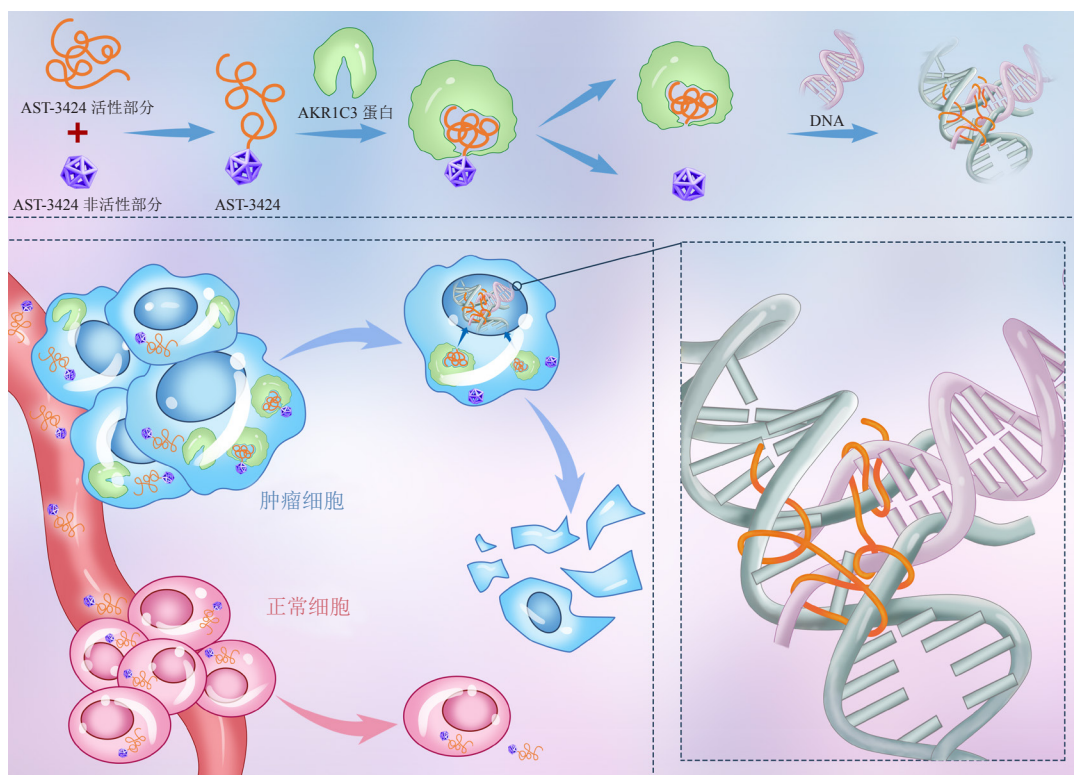


图3 AKR1C3 高选择性活化的抗肿瘤小分子前药的设计思路

Figure 3 Design idea of antitumor small molecule prodrug highly selectively activated by AKR1C3

AST-3424 治疗 T-ALL 的作用机制还没有被完全阐明, Evans 等^[82] 推测 AST-3424 的作用机制如图 4 所示: AST-3424 是一个基于异环磷酸胺类活性药物中间体的氮芥类前药, 由氮丙啶细胞毒素 DNA 双烷化剂 AST-2660 (**24**, 也称 OBI-2660) 通过共价键与 AKR1C3 特异选择性启动子偶联而成, 在进入 AKR1C3 高表达的 T-ALL 细胞后, 其硝基被 AKR1C3/NADPH 快速还原成羟胺基, 羟胺基中间体不稳定, 被磷酸水解酶切断后快速释放出 AST-2660。与化疗药物噻替派^[84] 的作用机制类似, AST-2660 能够与 DNA 发生链内和链间不可逆的交联作用, 即在鸟嘌呤的 N7 或 O6 位置使 DNA 烷基化并交联, 抑制了 DNA 双链复制且使其不可修复, 从而导致肿瘤细胞死亡。因此, 即使停药后, T-ALL 的肿瘤细胞依然不会继续增殖, 其数量甚至还会继续减少至消失。由于 AST-2660 在生理条件 (pH 7.4) 下为水溶性盐, 不能有效穿透细胞膜, 因而减少了系统毒性和旁观者效应。

针对 AKR1C3 在多种人类肿瘤细胞中表达水

平高于正常细胞的情况, Meng 等^[85] 和 Duan 等^[86] 对 AST-3424 在 AKR1C3 高表达的肝癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、肾癌和胰腺癌等多种肿瘤中的药效进行了研究, 结果显示: AST-3424 对这些肿瘤均具有抑制活性, 是一个潜在的广谱靶向抗肿瘤药物。AST-3424 的抗肿瘤活性高度依赖于肿瘤细胞中 AKR1C3 的表达水平: 只有在 AKR1C3 中高表达的肿瘤细胞中, AST-3424 才能被快速活化和产生作用 (AKR1C3 活化 AST-3424 的速率甚至较活化其生理性底物 4-雄烯二酮和 5 α -二氢睾酮的速率更快), 而且 AKR1C3 表达水平越高的肿瘤细胞对 AST-3424 越敏感, AKR1C3 除能活化 AST-3424 外, 还能活化其对映异构体和消旋体, 但 AST-3424 表现出的活性更高。除此之外, AKR1C3 对 AST-3424 的活化还具有高度的特异性: 只有 AKR1C3 才能活化 AST-3424, 其他酶 (如与 AKR1C3 同族的 AKR1C1 和 AKR1C4 等) 都不能活化 AST-3424。与 Evans 等^[82] 观察到的现象一样, 在 AST-3424 停药后, 肿瘤不会继续生长, 甚至还会继续缩小至消失。

单细胞凝胶电泳彗星实验的结果证明, AST-3424 被 AKR1C3 活化后在肿瘤细胞内产生了 DNA 的链内和链间交联作用, 而非 DNA 双链断裂作用, 从而

证明了 AST-3424 在肿瘤细胞内经历了如图 4 所示的活化和作用过程。

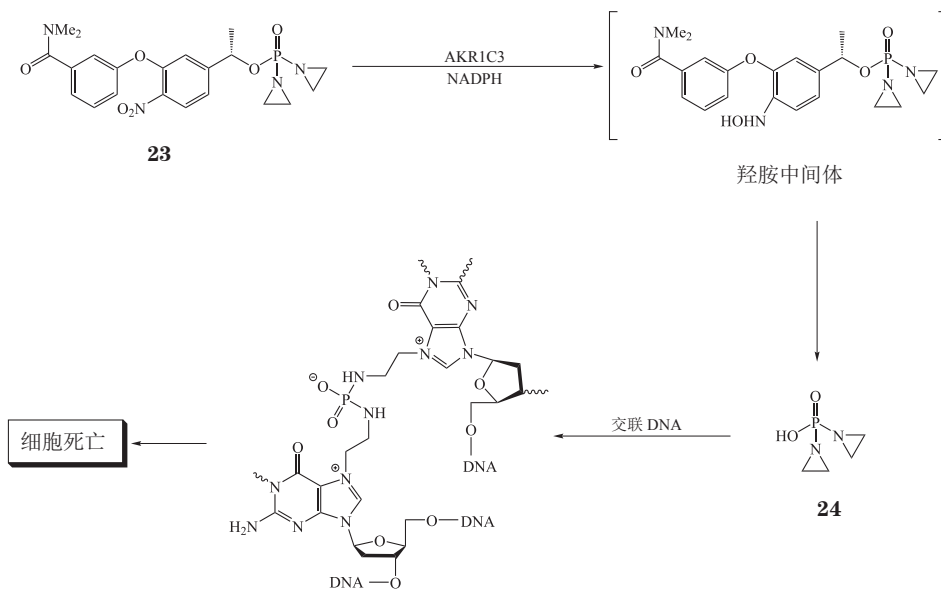


图 4 AST-3424 的活化、切断和作用机制

Figure 4 Activation, cleavage and action mechanism of AST-3424

Meng 等^[85]、Duan 等^[86]和 Zhang 等^[87]研究了 AST-3424 单药以及 AST-3424 与化疗药物联用对肿瘤的治疗效果, 细胞和动物实验结果显示, AST-3424 单药对肿瘤的治疗效果和安全性优于索拉非尼^[85]、紫杉醇^[85]、吉西他滨^[85-86]、阿比特龙/泼尼松龙^[86]、舒尼替尼^[86]、奥沙利铂^[87]和 5-氟脲嘧啶^[86-87]等药物; 与化疗药物联用, 表现出明显的协同效应。已有大量文献表明, 同源重组酶在 DNA 烷化剂引起的 DNA 双链损伤修复中起主导作用^[88], 这一特性使得 AST-3424 有望在具有 DNA 同源重组缺陷 (HSD) 的卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌患者中发挥优异的疗效^[85]。

临床前研究结果已初步证明: AST-3424 的抗肿瘤活性高度依赖 AKR1C3 的表达水平, 而且 AKR1C3 是 AST-3424 活化的专一酶, AST-3424 是一个潜在的生物标志物驱动的广谱靶向抗肿瘤前药。目前正在中国和美国开展 AST-3424 治疗肝癌 (CXHL1900137/NCT03592264) 和血液肿瘤 (CXHL2000263/NCT04315324) 的 I/II 期临床研究。在已获得的部分临床试验数据中, 未发现与药物相

关的心脏毒性、神经毒性、肝肾毒性等毒副作用, 在高剂量下仅出现可逆的血红蛋白及血小板下降, 表现出良好的耐受性, 在中等剂量下已显示出初步的药效^[89]。虽然 AST-3424 与 PR-104^[76,78]、环磷酰胺^[90]及异环磷酰胺^[91]均为氮芥类前药, 但 AST-3424 没有和 PR-104、环磷酰胺和异环磷酰胺类似的骨髓功能抑制毒性。AST-3424 的抗肿瘤活性比 PR-104 高约 1 000 倍, 用药剂量比 PR-104 低 99.5%, 这使得 AST-3424 在较低的剂量下就可以达到治疗的目标^[82]。与环磷酰胺和异环磷酰胺相比, AST-3424 只在靶标的肿瘤细胞内被 AKR1C3 特异选择性活化和代谢, 除细胞毒素 AST-2660 外, 其他代谢产物无毒, 可以通过全身代谢排出体外, 不会对其他组织和器官造成伤害; 而环磷酰胺^[90]和异环磷酰胺^[91]没有肿瘤选择性, 需要先在肝脏内通过肝脏酶活化和代谢后才能释放出氮芥毒素, 然后通过全身循环将氮芥毒素带进肿瘤细胞, 在代谢过程中会产生没有活性和具有神经及尿道毒性的副产物, 长期用药会引发女性不孕、男性不育、胎儿畸形、继发性肿瘤和骨髓功能抑制毒性等问题 (见图 5)。从

目前的研究结果可以看到, 与 PR-104、环磷酰胺和异环磷酰胺相比, AST-3424 的安全性、有效性和肿瘤特异选择性大大提高。另外, AST-3424 还可以克

服肿瘤细胞对化疗 / 免疫疗法的耐药性和对放疗的抵抗性, 与化疗、放疗和免疫疗法联用, 有望获得协同效应。

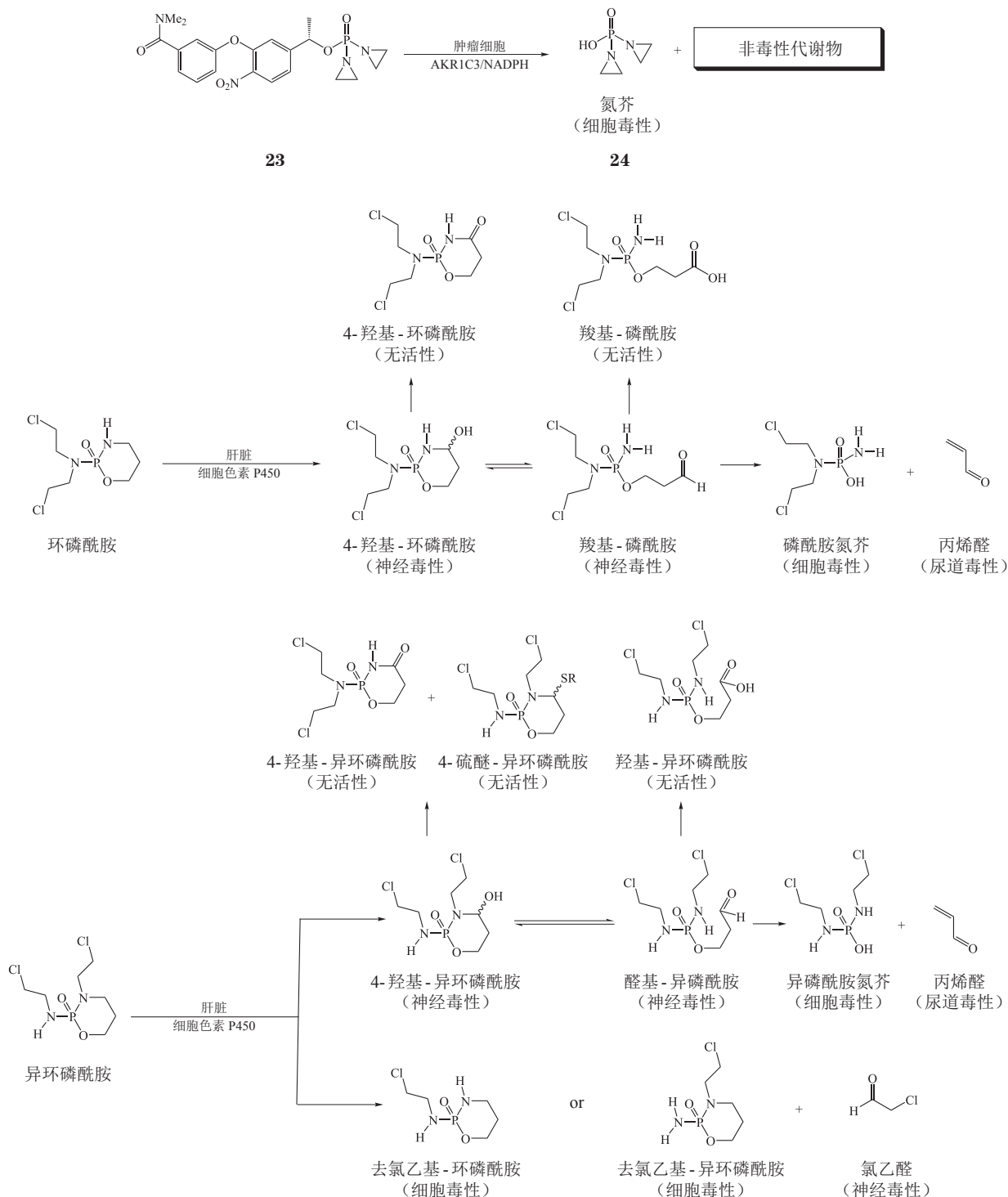
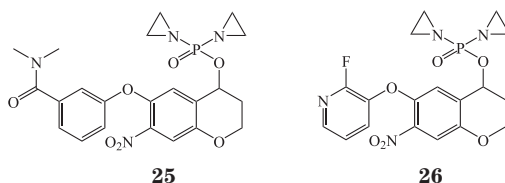


图 5 AST-3424、环磷酰胺和异环磷酰胺的代谢途径

Figure 5 Metabolic pathways of AST-3424, cyclophosphamide and ifosfamide

2.2.3 其他 AKR1C3 选择性活化前药 南京明德新药研发公司的研究人员 Cai 等^[92-93]以氮丙啶细胞毒素 AST-2660 为活性药物组分, 设计并制备了一类苯并二氢吡喃类 AKR1C3 活化前药用于治疗恶性肿瘤。其中, 化合物 **25**~**26** 的抗肿瘤活性对 AKR1C3 的表达水平也有较高的依赖性, 它们可以在与 AST-

3424 类似的作用机制下被活化和切断, 并释放出氮丙啶细胞毒素 AST-2660 来杀灭肿瘤细胞。目前, 这些苯并二氢吡喃类 AKR1C3 活化前药中的优选化合物 TFX05-01 (其具体结构尚未披露) 已获准在我国开展 I 期临床研究 (CXHL2101767)。



赖氨酸 t-RNA 合成酶 (KARS) 是蛋白质合成所必需的酶, 诺华制药的研究人员 Adair 等^[94]发现 AKR1C3 依赖性 KARS 抑制剂前药可以用于选择性地治疗 AKR1C3 高表达的肿瘤。他们设计并制备了可口服的三环 AKR1C3 依赖性 KARS 抑制剂前药, 其抗肿瘤活性依赖于肿瘤细胞 AKR1C3 的表达水平。在 AKR1C3 高表达的肿瘤细胞内, 它们可以

被 AKR1C3/NADPH 特异选择地催化还原为 KARS 抑制剂, 代表性的三环化合物前药 (**31**) 转变成 KARS 抑制剂 (**32**) 的转化过程如图 6 所示。这些 AKR1C3 依赖性 KARS 抑制剂前药目前还处于临床前研究阶段, 但在 AKR1C3 高表达的肿瘤中已显示了潜在的药效。

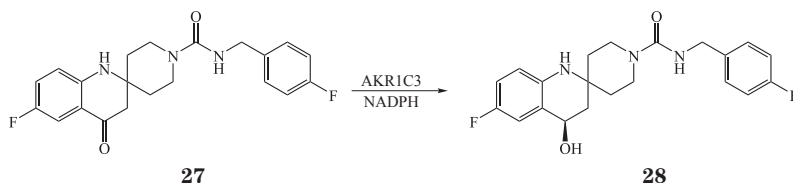


图 6 AKR1C3 依赖性 KARS 抑制剂前药的活化机制

Figure 6 Activation mechanism of AKR1C3-dependent KARS inhibitor prodrug

3 结语与展望

治疗前对病人的筛选、获得性耐药和治疗后的不良反应仍然是目前癌症治疗手段中极具挑战和迫切需要解决的问题^[85]。虽然化疗药物仍然是目前抗肿瘤治疗的主要手段之一, 但其毒副作用和耐药性极大地限制了药物的应用和治疗^[73]。AKR1C3 可以作为生物标志物用于疾病筛选、预后诊断和指导用药, AKR1C3 选择性活化前药能克服肿瘤细胞对化疗/免疫疗法的耐药性和对放疗的抵抗性, 降低药物的毒副作用, 减少治疗后的不良反应及癌症的复发^[83,85]。AKR1C3 选择性活化前药有望为复发及难治性肿瘤患者的临床用药提供一条有效的解决途径。

目前的研究结果已初步证明了 AKR1C3 高选择性活化的可切断小分子抗肿瘤前药设计思路的合理

性。随着研究的深入, 这一药物设计思路的合理性还将获得进一步证明, 为后续该类前药的设计和研发提供指导。在这一设计思路指导下开发的首选候选药物 AST-3424 已展现出对多种肿瘤的治疗效果, 是一个潜在的广谱靶向抗肿瘤药物, 有望最先进入市场, 为肿瘤患者提供一种全新且安全有效的治疗方法, 并会极大激发人们对 AKR1C3 选择性活化前药的研究热情。AKR1C3 高选择性活化的可切断小分子抗肿瘤前药有望成为理想的具有选择性、安全性和有效性的肿瘤治疗药物, 并为生物标志物驱动的前药的设计和研发提供有益借鉴和示范。

研究已经证明 AKR1C3 可以作为成药靶点^[24,36,49]用于药物的设计和研发。但是, 肿瘤细胞的微环境、AKR1C3 在肿瘤的发病和演变过程中的作用以及药

物对肿瘤细胞的作用机制等仍有待进一步阐明, 加强这些方面的研究, 将为后续基于 AKR1C3 的抗肿瘤药物的开发和临床用药提供指导。相信随着研究的深入, 会有越来越多疗效显著、安全性良好和选

择性优异的以 AKR1C3 为靶标的药物不断涌现, 加快其研发进程, 将有利于药物早日获批上市, 在满足临床用药需求的同时, 也能为广大肿瘤患者提供更多的治疗选择。

致谢:

衷心感谢中国药科大学孙昊鹏教授在 AKR1C3 蛋白质结构图绘制中提供的帮助!

【参考文献】

- [1] 李雁铭, 赵志刚. 肿瘤靶向药物研究进展 [J]. 中国药业, 2021, 30(21): 128. DOI:10.3969/j. issn. 1006-4931.2021.21.034.
- [2] 柏静, 杨长福, 高原, 等. 小分子靶向抗肿瘤药物的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2015, 5(3): 168-173.
- [3] Penning T M. The aldo-keto reductases (AKRs): overview[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234: 236-246.
- [4] Penning T M, Byrns M C. Steroid hormone transforming aldo-keto reductase and cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155: 33-42.
- [5] Byrns M C, Mindnich R, Duan L, et al. Overexpression of aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) in LNCaP cells diverts androgen metabolism towards testosterone resulting in resistance to the 5 α -reductase inhibitor finasteride[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 130: 7-15.
- [6] Guise C P, Abbattista M R, Singleton R S. The bioreductive prodrug PR-104A is activated under aerobic conditions by human aldo-keto reductase 1C3[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1573-1584.
- [7] Liu C, Lou W, Zhu Y, et al. Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1413-1422.
- [8] Penning T M. AKR1C3 (type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase/prostaglandin F synthetase): roles in malignancy and endocrine disorders [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 489: 82-91.
- [9] Zimta A A, Cenariu A, Irimie A, et al. The role of Nrf2 activity in cancer development and progression[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(11): 1755. DOI: 10.3390/cancers11111755.
- [10] Nieto M A, Huang R Y, Jackson R A, et al. EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [11] 张玉, 秦叔逵. AKR1C3 与恶性肿瘤的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(10): 935-941.
- [12] Xiong W, Zhao J, Yu H, et al. Elevated expression of AKR1C3 increases resistance of cancer cells to ionizing radiation via modulation of oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): 1-10.
- [13] Penning T M, Jonnalagadda S, Tripper P C, et al. Aldo-keto reductases and drug resistance[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 1150-1171.
- [14] Ascierto M L, McMiller T L, Berger A E, et al. The intratumoral balance between metabolic and immunologic gene expression is associated with anti-PD-1 response in patients with renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 726-733.
- [15] Adeniji A O, Chena M, Penning T M, et al. AKR1C3 as a target in castrate resistant prostate cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137: 136-149.
- [16] Zeng C, Chang L, Ying M, et al. Aldo-keto reductase AKR1C1-AKR1C4: functions, regulation, and intervention for anti-cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 1-9.
- [17] Duan J, Cao Y, Cai X, et al. DNA alkylating agents: WO2016145092 A1[P]. 2016-09-15.
- [18] 段建新, 曹冶宇, 蔡晓宏, 等. DNA 烷化剂: CN107530556A[P]. 2018-01-02.
- [19] Byrns M C, Jin Y, Penning T M. Inhibitors of type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3): overview and structural insights[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125: 95-104.
- [20] Zang T, Verma K, Chen M, et al. Screening baccharin analogs as selective inhibitors against type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3)[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 34: 339-348.
- [21] Hyndman D, Bauman D R, Heredia V V, et al. The aldo-keto

- reductase superfamily homepage[J]. *Chem Biol Interact*, 2003, 143/144: 621–631.
- [22] Jez J M, Flynn T G, Penning T M. A new nomenclature for the aldo-keto reductase superfamily[J]. *Biochem Pharmacol*, 1997, 54: 639–647.
- [23] Mindnich R D, Penning T M. Aldo-keto reductase (AKR) superfamily: genomics and annotation[J]. *Hum Genomics*, 2009, 3: 362–370.
- [24] Jin Y, Penning T M. Aldo-keo reductases and bioactivation/detoxication[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 263–292.
- [25] Guise C P, Abbattista M R, Singleton R S, *et al.* The bioreductive prodrug PR-104A is activated under aerobic conditions by human aldo-keto reductase 1C3 [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 1573–1584.
- [26] Ito K, Utsunomiya H, Yaegashi N, *et al.* Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma-new developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer[J]. *Endocr J*, 2007, 54(5): 667–679.
- [27] Yoda T, Kikuchi K, Miki Y. 11b-Prostaglandin F2a, a bioactive metabolite catalyzed by AKR1C3, stimulates prostaglandin F receptor and induces slug expression in breast cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 413: 236–247.
- [28] Park A L, Lin H K, Yang Q, *et al.* Differential expression of type 2 3a/17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) in tumors of the central nervous system[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(8): 743–754.
- [29] Evans K, Duan J, Pritchard T, *et al.* OBI-3424, a novel AKR1C3-activated prodrug, exhibits potent efficacy against preclinical models of T-ALL[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 4493–4503.
- [30] Desmond J C, Mountford J C, Drayson M T, *et al.* The aldo-keto reductase AKR1C3 is a novel suppressor of cell differentiation that provides a plausible target for the non-cyclooxygenase-dependent anticoplastic actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Cance Res*, 2003, 63: 505–512.
- [31] Sun S Q, Gu X, Gao X S, *et al.* Overexpression of AKR1C3 significantly enhances human prostate cancer cells resistance to radiation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 48050–48058.
- [32] Ciccarelli C, Vulcano F, Milazzo L, *et al.* Key role of MEK/ERK pathway in sustaining tumorigenicity and *in vitro* radioresistance of embryonal rhabdomyosarcoma stem-like cell population[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 16. DOI: 10.1186/s12943-016-0501-y.
- [33] Zhao J, Zhang M, Liu J, *et al.* AKR1C3 expression in primary lesion rebiopsy at the time of metastatic castration-resistant prostate cancer is strongly associated with poor efficacy of abiraterone as a first-line therapy[J]. *Prostate*, 2019, 79: 1553–1562.
- [34] Nakarai C, Osawa K, Akiyama M, *et al.* Expression of AKR1C3 and CNN3 as markers for detection of lymph node metastases in colorectal cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15: 333–341.
- [35] Hsu N Y, Ho H C, Chow K C, *et al.* Overexpression of dihydrodiol dehydrogenase as a prognostic marker of nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 2727–2731.
- [36] Powell K, Semaan L, Conley-LaComb M K, *et al.* ERG/AKR1C3/AR constitutes a feed-for-ward loop for AR signaling in prostate cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 2569–2579.
- [37] Peraldo-Neia C, Ostano P, Mello-Grand M, *et al.* AKR1C3 is a biomarker and druggable target for oropharyngeal tumor[J]. *Cell Oncol*, 2021, 44: 357–372.
- [38] Nakarai C, Osawa K, Akiyama M, *et al.* Expression of AKR1C3 and CNN3 as markers for detection of lymph node metastases in colorectal cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15: 333–341.
- [39] Manesh D M, El-Hoss J, Evans K, *et al.* AKR1C3 is a biomarker of sensitivity to PR-104 in preclinical models of T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(10): 1193–1202.
- [40] Reddi D, Seaton B W, Woolston D. AKR1C3 expression in T acute lymphoblastic leukemia/lymphoma for clinical use as a biomarker[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5809. DOI:10.1038/S41598-022-09697-6.
- [41] Zhu P, Feng R, Lu X, *et al.* Diagnostic and prognostic values of AKR1C3 and AKR1D1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2021, 13(3): 4138–4152.
- [42] Zhao S, Wang S, Zhao Z, *et al.* AKR1C1-3, notably AKR1C3, are distinct biomarkers for liver cancer diagnosis and prognosis: database mining in malignancies[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4515–4522.
- [43] Tian H, Zhou Q, Tian W, *et al.* Application of AKR1C3 as biomarker

- for prognosis evaluation of liver cancer: CN112961916 A[P]. 2021-06-15.
- [44] 杨岚, 王凤, 郭殿武, 等. 用于预测吉西他滨药物敏感性的生物标记物及用途: CN109387630 A[P]. 2019-02-26.
- [45] Zhou D, Gao X, Xiong W. *et al.* Sensitizer for reversing of reducing radiotherapy resistance in cases of esophageal carcinoma, screening method and use thereof: WO2012175052 A1[P]. 2012-12-27.
- [46] Xie Y, Meng F, Duan J, *et al.* Immunoassay and diagnostic kit for detection of AKR1C3 and cancer treatment: WO2022048492 A1[P]. 2022-03-10.
- [47] Xie Y, Hao J, Wang N, *et al.* Primer-probe composition, kit, and detection method for detection of AKR1C3 RNA from cancer patients: WO2022183483 A1[P]. 2022-09-09.
- [48] Duan J, Xie Y, Ji J. Method for associating with expression level of akr1c3 enzyme via content of prostaglandin, and use of screening for drug administration: WO2021110085 A1[P]. 2021-06-10.
- [49] Rižnera T, Penning T. Aldo-keto reductase 1C3—assessment as a new target for the treatment of endometriosis[J]. *Pharm Res*, 2020, 152: 104446. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104446.
- [50] Zang T, Verma K, Chen M, *et al.* Screening baccharin analogs as selective inhibitors against type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3)[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234: 339–348.
- [51] Byrns M C, Steckelbroeck S, Penning T M. An indomethacin analogue, *N*-(4-chlorobenzoyl)-melatonin, is a selective inhibitor of aldo-keto reductase 1C3 (type 2 3 α -HSD, type 5 17 β -HSD, and prostaglandin F synthase), a potential target for the treatment of hormone dependent and hormone independent malignancies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75: 484–493.
- [52] Traven K, Sinreih M, Stojan J, *et al.* Ruthenium complexes as inhibitors of the aldo-keto reductases AKR1C1–1C3[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234: 349–359.
- [53] Zhao Y, Zheng X, Zhang H, *et al.* *In vitro* inhibition of AKR1Cs by sulphonylureas and the structural basis[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 310–315.
- [54] Byrns M C, Jin Y, Penning T M. Inhibitors of type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3): overview and structural insights[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125: 95–104.
- [55] Liu Y, He S, Chen Y, *et al.* Overview of AKR1C3: inhibitor achievements and disease insights[J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 11305–11329.
- [56] Penning T M. Aldo-keto reductase (AKR) 1C3 inhibitors: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(12): 1329–1340.
- [57] Kshitij V, Nehal G, Tianzhu Z, *et al.* AKR1C3 inhibitor KV-37 exhibits antineoplastic effects and potentiates enzalutamide in combination therapy in prostate adenocarcinoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 17(9): 1833–1845.
- [58] Kikuchi A, Furutani T, Azami H, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterisation of ASP9521: a novel, selective, orally bioavailable inhibitor of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 (17 β HSD5; AKR1C3)[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32: 860–870.
- [59] Loriot Y, Fizazi K, Jones R J, *et al.* Safety, tolerability and anti-tumor activity of the androgen biosynthesis inhibitor ASP9521 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: multi-centre phase I/II study[J]. *Invest New Drug*, 2014, 32(5): 995–1004.
- [60] Yin Y D, Fu M, Brooke D G, *et al.* The activity of SN33638, an inhibitor of AKR1C3, on testosterone and 17 β -estradiol production and function in castration-resistant prostate cancer and ER-positive breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 1–12. DOI:10.3389/fonc.2014.00159.
- [61] Bothe U, Busemann M, Barak N, *et al.* Estra-1,3,5(10),16-tetraene-3-carboxamides for inhibition of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3): US20160024142 A[P]. 2016-01-28.
- [62] Novotna E, Bukum N, Hofman J, *et al.* Roscovitine and purvalanol A effectively reverse anthracycline resistance mediated by the activity of aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3): a promising therapeutic target for cancer treatment[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 156: 22–31.
- [63] Tavares T S, Hofman J, Lekesova A, *et al.* Olaparib synergizes the anticancer activity of daunorubicin via interaction with AKR1C3[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3127. DOI:10.3390/cancers12113127.
- [64] Morell A, Cermakova L, Novotna E, *et al.* Bruton's tyrosine kinase inhibitors ibrutinib and acalabrutinib counteract anthracycline

- resistance in cancer cells expressing AKR1C3[J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3731. DOI:10.3390/cancers12123731.
- [65] Verma K, Gupta N, Zang T, *et al.* AKR1C3 inhibitor KV-37 exhibits antineoplastic effects and potentiates enzalutamide in combination therapy in prostate adenocarcinoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9): 1833–1845.
- [66] Endo S, Oguri H, Segawa J, *et al.* Development of novel AKR1C3 inhibitors as new potential treatment for castration-resistant prostate cancer[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(18): 10396–10411.
- [67] Liu C, Lou W, Zhu Y, *et al.* Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1413–1422.
- [68] He S, Liu Y, Chu X, *et al.* Discovery of novel aldo-keto reductase 1C3 inhibitors as chemotherapeutic potentiators for cancer drug resistance[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13(8): 1286–1294.
- [69] Phoo N L L, Dejkiengkraikul P, Khaw-On P, *et al.* Transcriptomic profiling reveals AKR1C1 and AKR1C3 mediate cisplatin resistance in signet ring cell gastric carcinoma via autophagic cell death[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12512. DOI:10.3390/ijms222212512.
- [70] Albert A. Chemical aspects of selective toxicity[J]. *Nature*, 1958, 4633: 421.
- [71] 尤启冬. 药物化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 31–33.
- [72] 何亮. 前药的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2006, 27(1): 55–58.
- [73] Denny W A. Prodrug strategies in cancer therapy[J]. *Eur J Med Chem*, 2001, 36: 577–595.
- [74] Guise C P, Wang A T, Theil A, *et al.* Identification of human reductases that activate the dinitrobenzamide mustard prodrug PR-104A: a role for NADPH: cytochrome P450 oxidoreductases under hypoxia[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74: 810–820.
- [75] Patterson A V, Ferry D M, Edmunds S J, *et al.* Mechanism of action and preclinical antitumor activity of the novel hypoxia-activated DNA cross-linking agent PR-104[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3922–3932.
- [76] Konopleva M, Thall P F, Yi C A, *et al.* Phase I/II study of the hypoxia-activated prodrug PR104 in refractory/relapsed acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(7): 927–934.
- [77] Gu Y, Tingle M D, Wilson W R, Glucuronidation of anticancer prodrug PR-104A: species differences, identification of human UDP-glucuronosyltransferases and implications for therapy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337: 692–702.
- [78] Abou-Alfa G K, Chan S L, Lin C C, *et al.* PR-104 plus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(2): 539–545.
- [79] Silva S. *The Design and Characterization of Aldo-keto Reductase 1C3 (AKR1C3) Prodrug for Acute Myeloid Leukaemia*[D]. Auckland: University of Auckland, 2012.
- [80] Ashoorzadeh A, Guise C P, Patterson A V, *et al.* Prodrug compounds activated by AKR1C3 and their use for treating hyperproliferative disorders: WO2019190331 A1[P]. 2019-03-10.
- [81] 段建新, 曹治宇, 蔡晓宏, 等. (R)- 及 (S)-1-(3-(3-N, N'-二甲基胺基羰基) 苯氧基 -4- 硝苯基)-1- 乙基 -N, N'- 双 (仲乙基) 胺基磷酸酯、组合物及其使用及制备方法: CN 108290911 A[P]. 2018-08-17.
- [82] Evans K, Duan J, Pritchard T, *et al.* OBI-3424, a novel AKR1C3-activated prodrug, exhibits potent efficacy against preclinical models of T-ALL[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4493–4503.
- [83] Wang Y, Liu Y, Zhou C, *et al.* An AKR1C3-specific prodrug with potent anti-tumor activities against T-ALL[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(7): 1660–1668.
- [84] Van Maanen M J, Smeets C J, Beijnen J H. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA)[J]. *Cancer Treat Rev*, 2000, 26: 257–268.
- [85] Meng F, Li W, Jung D, *et al.* A novel selective AKR1C3-activated prodrug AST-3424/OBI-3424 exhibits broad anti-tumor activity[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(7): 3645–3659.
- [86] Duan J, Meng F, Qi T, *et al.* Use of AKR1C3-activated compounds: WO2022178821 A1[P]. 2022-09-01.
- [87] Zhang Y, Qin S, Chao J, *et al.* The *in-vitro* antitumor effects of AST-3424 monotherapy and combination therapy with oxaliplatin or 5-fluorouracil in primary liver cancer[J]. *Fron Oncol*, 2022, 12: 1–11. DOI: 10.3389/fonc.2022.885139.

- [88] Postel-Vinay S, Vanhecke E, Olausson K A, *et al.* The potential of exploiting DNA-repair defects for optimizing lung cancer treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9: 144-155.
- [89] Tsimberidou A M, Verschraegen C F, Hsu P, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and clinical activity of OBI-3424, an AKR1C3-activated prodrug, in patients with advanced or metastatic solid tumors: a phase 1 dose-escalation study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16): 3300. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3030.
- [90] Moore M J. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1991, 20(3): 194-208.
- [91] Dechant K L, Brogden R N, Pilkington T, *et al.* Ifosfamide/Mesna[J]. *Drugs*, 1991, 42(3): 428-467.
- [92] Cai Z, Sun F, Ding Z, *et al.* Benzodihydropyran compounds targeting aldo-keto reductase 1C3: WO2021068952 A1[P]. 2021-04-15.
- [93] Cai Z, Sun F, Ding Z, *et al.* Benzodihydropyran compounds targeting aldo-keto reductase 1C3: WO2022057838 A1[P]. 2022-03-24.
- [94] Adair C, Chen T, Ding J, *et al.* Tricyclic AKR1C3 dependent KARS inhibitors: WO2021005586 A1[P]. 2021-01-14.



【专家介绍】卢兆强: 博士, 深圳艾欣达伟医药科技有限公司药物研发中心总监兼原料药总监。卢博士从武汉大学获得化学博士学位后, 加入健康元药业集团股份有限公司, 从事抗生素和抗糖尿病药物的研究。作为项目负责人, 卢博士带领团队先后主持开发出多个小分子抗生素药物和抗糖尿病药物, 其中多个药物已通过仿制药一致性评价。2021 年卢博士加入深圳艾欣达伟医药科技有限公司, 在公司创始人段建新博士的指导下, 开展小分子偶联靶向抗肿瘤药物的研发, 目前已开发出多个具有较好活性的抗肿瘤药物。卢博士从事小分子药物研究近 20 年, 已在知名期刊发表论文 10 余篇, 申请发明专利 20 余项。



【专家介绍】段建新: 博士, 深圳艾欣达伟医药科技有限公司创始人、董事长兼总经理。段博士从美国佛罗里达大学获得化学博士学位后, 加入美国 Threshold Pharmaceuticals 公司, 主要从事小分子抗肿瘤药物的研究。作为 Threshold Pharmaceuticals 公司的研发副总经理和项目负责人, 段博士带领团队先后开发了 TH-302、TH-2566 和 TH-1338 等多个抗肿瘤药物, 其中 TH-1338 在我国获得临床批件。2017 年段博士回国后创办了深圳艾欣达伟医药科技有限公司, 主持开发了全新的抗肿瘤前药技术平台, 利用该技术平台开发出的高活性、低毒性和高靶向的抗肿瘤前药 AST-3424 和 AST-001 正在我国分别开展多项 II 期和 I 期临床研究, 其中, AST-3424 因其独特的作用机制和优秀的抗癌效果获得美国国立卫生研究院 (NIH)、美国国家癌症研究所 (NCI) 和澳大利亚国家基金的支持, 目前正在美国开展多项 II 期临床研究。段博士从事小分子靶向偶联药物研究 20 余年, 作为第一作者和通信作者, 已在 *J Med Chem* 和 *J Am Chem Soc* 等知名期刊发表论文 40 余篇, 申请发明专利 140 余项。