

Cancer Drug Design and Discovery

抗肿瘤药物 设计与发现

[英] 斯蒂芬·奈德尔 (Stephen Neidle) 主编
盛春泉 李敏勇 周虎臣 主译

2nd
原著第二版

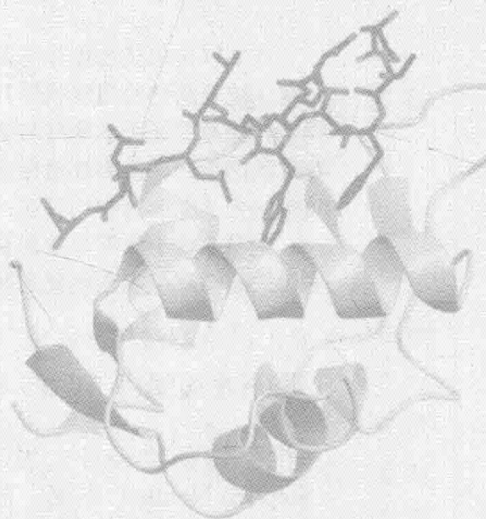


化学工业出版社

Cancer Drug Design and Discovery

抗肿瘤药物 设计与发现

[英] 斯蒂芬·奈德尔 (Stephen Neidle) 主编
盛春泉 李敏勇 周虎臣 主译



2nd
原著第二版



化学工业出版社

· 北京 ·

本书以抗癌药物设计与发现为主线,从基本原理、方法学、临床研究中的药物、新化合物和临床抗癌药物应用现状等几个部分系统地阐述了当代癌症治疗药物发现的综合靶标、技术与模型、快速循证医学原则与临床试验设计的审批,代表性地描述了方法学中所涉及的具体实例和发现的新药,前瞻性地指出在临床上抗癌药物应用过程中无论是常规化疗药物还是目前研究较多的分子靶向药物均存在产生耐药性的问题。

本书适合于药学专业和有机化学专业、生物制药专业的教学、科研、管理和情报人员,癌症相关的基础与临床研究人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

抗肿瘤药物设计与发现 / (英) 斯蒂芬·奈德尔
(Stephen Neidle) 主编; 盛春泉, 李敏勇, 周虎臣主译.
北京: 化学工业出版社, 2017.1

书名原文: Cancer Drug Design and Discovery
(2nd Edition)

ISBN 978-7-122-28399-3

I. ①抗… II. ①斯… ②盛… ③李… ④周…
III. ①抗癌药-研究 IV. ①R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 258387 号

Cancer Drug Design and Discovery

ISBN: 97801 24095038

This edition of Cancer Drug Design and Discovery by Stephen Neidle is published by arrangement with ELSEVIER INC., a Delaware corporation having its principal place of business at 360 Park Avenue South, New York, NY 10010, USA

本书中文简体字版由 Elsevier Inc 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2016-5991

责任编辑: 李晓红

装帧设计: 王晓宇

责任校对: 宋 夏

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市航远印刷有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 37¼ 彩插 16 字数 695 千字

2017 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519680) 售后服务: 010-64519661

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 188.00 元

版权所有 违者必究

中文版序言

PREFACE

中国学术界和快速发展的制药工业界在肿瘤领域开展了高水平研究，并正在为全球肿瘤药物发现和开发做出日益重要的贡献。因此，我为本书能在中国引起了足够的兴趣并授权出版中文版而感到高兴，也非常乐意为本书的中文版写一个序言。

2008年，在本书的第一版前言中我写到：“公众和生物医学领域对抗肿瘤新药的需求非常迫切”。如今看来更是如此。近几年，制药工业经历了一段前所未有的混乱时期，但正在研发的抗肿瘤新药数量并没有出现下降的迹象，每年进入一期临床试验新药和联合用药组合的数量一直保持在数百个。这种趋势始于2008年，到2016年变得更加明显。随着科学家们对人类肿瘤发病分子机理和遗传学机制的深入理解，这些进展正在转化为新的治疗药物。其中最好的例子或许是恶性黑色素瘤细胞中致癌基因 *BRAF* 突变被证实，这一结果推动了高效抑制剂的研发，其中一些抑制剂在临床使用中效果显著，但快速耐药是目前面临的严峻挑战。另一项重要的临床进展是化疗耐药性前列腺癌的治疗，得益于激素通路抑制剂阿比特龙（abiraterone, Zytiga™）被加速审批进入临床应用，诸多男性患者此前悲观的态度正在发生改变。该药是学术界研发肿瘤药物的一个非常成功的案例，这并不令人吃惊，近五年学术机构参与度不断增加是抗肿瘤新药研发的一个显著趋势。学术机构通常配备优于企业研究人员的化学家和生物学家，并由他们领导团队，以确保拥有出类拔萃的专业技术。然而，大多数新药持续出自于制药工业界，甚至拥有最佳资源的学术项目有时还是需要与工业界紧密联系。因此，本书的作者组成具有多样性，他们来自大小型制药公司、高校和研究所，见证了抗肿瘤药物发现从开始到繁盛的历程。

从1986年到2002年，本书第一版的编写始于我在英国癌症研究所工作之时，那时我能够优先联系到许多卓越的临床医生和科学家，尤其是 Tim McElwain, Tom Connors 和 Ken Harrap，他们在推进癌症治疗标准化的过程中起到了关键作用，最重要的是他们将实验室科学成果转化为临床应用，最终使患者受益。秉持这种精神，我希望第二版继续在肿瘤药物发现的基础和转化中起到积极作用。编写本书的核心目标是，使其再次成为21世纪肿瘤药物发现的重要参考书目，涵盖了从靶标识别和确证、先导物发现和优化，到药理学评价、最终的临床试验和注册整个过程，以便读者对该领域有整体的了解，对关键问题和涉及的复杂性有更好的理解。这一版仍然分为五个部分：基本原理、方法学、临床用药、新药和临床肿瘤药物现状。有些章节在原来基础上进行更新，尤其是有重大进展的部分；其他新章节反映了日益重要的特定主题。这一版中没有阐述肿瘤生物学基础，因为读者可以从大量优秀的参考书中获取相关知识。本书

的特色是用特定药物研发案例贯穿于多数章节，其中一些案例仍然以问题结尾，可以用在课堂教学中。希望本书的中文版不仅限于应对那些难治癌症带来的挑战，并在培养新一代中国肿瘤科学家和临床医生方面也能起到积极作用。

感谢所有对本书做出贡献的人，不仅因为他们的努力工作和无私奉献，也对他们面对挑战性交稿截止期限的合作精神致以谢意。感谢我的同事 Hilary Calvert，因为他非常爽快地答应以一位临床专家的视角为本书撰写序言。Hilary Calvert 不仅在多个重要肿瘤药物的临床试验中做出贡献，而且对本领域的基本科学原理有着深厚的理解。来自美国和英国 Elsevier 学术出版社的工作人员经验丰富而且非常专业，确保这项工作得以顺利完成，特别感谢 Andy Albrecht 和 Kristine Jones 的专业支持。非常感谢第二军医大学药学院盛春泉教授及其同事成功地承担了本书英文版的翻译任务。最后，也是最重要的，非常感谢我的妻子 Andrea，感谢她坚定的支持、中肯的建议和耐心的陪伴。

Stephen Neidle
2016 年 12 月于伦敦

译者前言

PREFACE

肿瘤是一种严重威胁人类健康的重大疾病，也是全球新药研发的热点领域，据估计当前制药工业大约有 40% 的新药研发经费投入到抗肿瘤药物上。在我国，癌症发病率和死亡率均呈上升趋势，亟须研制具有知识产权的抗肿瘤创新药物。《抗肿瘤药物设计与发现》(Cancer Drug Design and Discovery) 正是一本系统介绍抗肿瘤新研发的学术专著。本书英文版由英国伦敦大学药学院 (University College London) Stephen Neidle 教授主编，第一版于 2008 年由 Elsevier 公司出版，随即获得了学术界广泛的关注和好评，也已成为全球抗肿瘤药物研究人员的重要参考书。第二版于 2014 年出版，新增了抗肿瘤新药发现的新技术和各个领域的新进展，包括肿瘤基因组学、个体化给药、DNA 靶向药物等。

本书以抗肿瘤药物设计与发现为主线，分为基本原理和方法学 (第 1~4 章)，实验室和临床阶段药物 (第 5~18 章)，临床上抗肿瘤药物应用现状 (第 19~20 章) 三篇，共计 20 章。本书 41 位作者来自 8 个国家的科研院所或制药公司，均是各自领域的杰出学者。本书内容涵盖了抗肿瘤新药研发链的全过程，并重点介绍了药物设计、先导化合物发现和优化、候选药物的临床前研究和临床评价中所涉及的新理论、新技术、新靶点和在研新药。本书提供了大量抗肿瘤新药研发的案例和参考文献，并前瞻性地指出了当前研究所面临的问题和未来的发展方向。

本书的三位主译均从事抗肿瘤新药研发相关的研究，在科研工作中也经常从本书中获得知识、思路和灵感，感谢化学工业出版社的邀请，促使我们将本书翻译为中文版，希望为我国从事抗肿瘤新药研发的研究人员提供一本有价值的参考书。

除了三位主译，第二军医大学药学院董国强 (第 8 章)、缪震元 (第 3 章)、庄春林 (第 13 章)、武善超 (第 14 章)、宋云龙 (第 15 章)、郑灿辉 (第 12 章)、刘娜 (前言、第 4 章、词汇表、索引)，山东大学药学院杜吕佩 (第 11、16、17 章)、马朝 (第 18、19 章)、姜天宇 (第 10、20 章)、上海交通大学药学院朱明彦 (第 1、2、5~7 章)、赵亚雪 (第 9 章)、刘嘉慧 (第 5、9 章)、张晋毅 (第 6、7 章)、康宁 (第 1 章) 等也承担了部分翻译工作，刘娜女士担任了本书翻译组的秘书，在此一并感谢。全书译稿由盛春泉、李敏勇、周虎臣审校和修改。

由于译者水平和能力有限，疏漏和不足之处在所难免，敬请读者朋友批评指正。

盛春泉，李敏勇，周虎臣

2016 年 11 月

序

PREFACE

1972年，作为英国马斯登皇家医院新任职的一名实习医生，我被要求对一位病人使用“铂类药物”。之后，这位病人剧烈呕吐并且很快进入肾功能衰竭，但是她的卵巢癌消失了。她是首批使用顺-二氨基二氯化铂有疗效的卵巢癌病人之一。但此药并不是第一个直接作用的细胞毒抗癌药物。从 Goodman 和 Gilman 发现并发表“氮芥治疗癌症可以使肿瘤缩小”以来，医学发展了 25 年时间才实现这一成绩。源于发现第一次世界大战中接触芥子气的士兵体内白细胞数量下降，Goodman 和 Gilman 研发了一系列水溶性类似物，并最终于 1946 年发表。随之，大量双官能团烷基化试剂被开发，其中一部分应用至今。

顺铂是 Rosenberg 在一次偶然观察中发现的，他发现电流穿过培养的细菌导致电极分解产生顺铂。顺铂及后继开发的类似物卡铂、奥沙利铂等与烷化剂的作用机理相似，都是与 DNA 交联形成加合物。铂类似物极大地拓展了抗癌药物的应用，尤其在有效治疗生殖细胞肿瘤、延长卵巢癌病人生命、结直肠癌的辅助治疗和缓解肺癌等方面贡献卓越。

同样在 20 世纪 40 年代末的美国波士顿，Sydney Farber 发现并记录了急性白血病儿童血液中的叶酸水平很低。给予叶酸补充剂能够引起白血病的加速效应而非减缓疾病。这一现象导致了第一个靶向抗癌药甲氨蝶呤的出现，它干扰叶酸代谢并阻止细胞分裂，阻断 DNA 合成所必需的胸腺嘧啶核苷和嘌呤碱基的合成。新的抗叶酸药物随后相继问世，特别是培美曲赛，目前已成为治疗间皮瘤和肺癌的主要药物。培美曲赛不同于甲氨蝶呤，它能够直接作用于胸苷酸合成酶，该酶负责脱氧尿苷酸到胸苷的转化，这一途径专属用于 DNA 合成。

在接下来的几十年中，大量的天然产物也被证实可用于癌症治疗，其中作用于微管的药物（长春碱类和紫杉醇类）尤为重要。长春碱是礼来公司研究长春花治疗特性时发现的。长春碱联合其他药物（甲氨蝶呤和 6-巯嘌呤）使儿童白血病治疗方案得以改进。20 世纪 80 年代，第二类微管结合药物紫杉醇类在紫杉的树皮中被发现。这类药物（紫杉醇和多西他赛）通过结合、稳定微管蛋白，从而抑制细胞有丝分裂，它们在治疗乳腺癌、肺癌和卵巢癌等多数肿瘤中扮演着重要的角色。另一组天然产物通过抑制拓扑异构酶起效。蒽环类（如多柔比星）结合 DNA 并抑制拓扑异构酶 II 将 DNA 再连接，从而导致 DNA 链断裂；鬼臼毒素类（如依托泊苷）也抑制拓扑异构酶 II；喜树碱类似物（如拓扑替康和伊立替康）抑制拓扑异构酶 I。上述药物被广泛应用在常见癌症治疗中。

直到 20 世纪 90 年代，前文所提到的药物（包括治疗乳腺癌和前列腺癌的激素类药物）构成了系统性癌症治疗的基本手段。它们对癌症治疗的影响是巨大的。多数白血病和血液系统恶性肿瘤能够被治愈；联合用药作为外科手术后的辅助手段提高了部分常见肿瘤（尤其是乳腺癌和结直肠癌）患者的生存率；另一方面，部分肿瘤（如卵巢癌）患者虽然还未能完全治愈，但生存时间被大大延长。值得注意的是，所有细胞毒药物（非激素类药物）对增殖期细胞均有毒性。基于这种作用模式，细胞毒药物不仅有抗癌作用，对于骨髓、毛囊和胃肠黏膜等其他增殖组织大多也有毒性。令人惊讶的是，任何癌症的治愈和生存时间的延长都是通过非特异性治疗达到的。

20 世纪 90 年代初，一个普遍的观点是通过发明更好的靶向药物可以使该领域得到进一步发展。生物学的进步开始逐步阐明细胞信号通路、细胞表面受体对于生长因子的作用，激活传导信号并传递至细胞核来开启细胞分化机制等问题。这些通路中的突变可以引起组成性激活、导致致癌基因识别，进而揭示癌症的遗传成因。基于药物化学和结构生物学的发展，使得“设计”药物来特异性抑制这些通路成为可能。大部分制药公司和学术机构放弃了新型细胞毒药物的研究项目，更青睐于开发针对细胞信号通路的靶向药物。到目前为止，近 20 年进入临床评价的新型抗癌候选新药大多数是这类靶向药。其中部分靶向药对某种特定类型的癌症已经产生了巨大的影响，但是总体来讲效果不佳。因毒副作用导致给药剂量受限，靶向药的联合用药也尤其成问题。

研究人员对表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂联合化疗药物治疗肺癌进行了初步试验，结果显示没有使患者生存时间延长（事实上，数据没有统计学差异）；进一步对化疗耐药患者单独用药，试验结果发现疗效有统计学意义，但仅为中度的改善，能够使患者生存期延长数月。目前，治疗肾癌和肝癌的靶向药也已经获批。但是，该类药对于延长生存期有中等的效果，但无法治愈。

造成上述令人失望结果的原因可能是这类药物虽然靶向了某种生物化学通路，但并未靶向癌症本身。的确，信号转导通路负责涵盖多种重要脏器在内的正常组织的体内平衡，不论其是否增殖。而所谓“过时”的细胞毒药物原则上更多地定位在增殖组织中。

前文中提到，靶向药已经出现了一些令人惊喜的成果。在成功的案例中，有证据表明，部分药物靶标具有肿瘤细胞特异性，且对肿瘤细胞存活也是必需的。伊马替尼成功改善了慢性粒细胞白血病的预后效果。其靶标 Bcr-Abl 融合蛋白是染色体（费城染色体）异位的产物，也是白血病发病的原因。EGFR 激酶抑制剂对一小部分肺癌患者的治疗效果非常好，这部分患者体内存在 EGFR 激活突变。激活突变几乎仅发生在非吸烟患者身上，暗示该突变是他们患癌的主要原因。另一小部分不吸烟肺癌患者肿瘤细胞中存在 ALK 基因移位，抑制剂可以直接定位于此且产生很强的活性。本书中，另一个例子是对肿瘤细胞系统性的基因组学研究。大约 50% 的恶性黑色素瘤患者体内发生 BRAF 基因特异性激活突变。BRAF 抑制剂为这些难治性肿瘤患者带来希望。

因此，我们应该聚焦于研发肿瘤特异性的新药，而非针对肿瘤和正常组织都依赖

的普通通路。本书对此阐述了几种策略。由于肿瘤患者存在非常大的差异性，因此个性化治疗开始得到重视。提高全基因组测序的实用性并降低其成本非常重要，这能够使个性化治疗得以开展。基于肿瘤发生过程中 DNA 修复缺陷，通过开发基于“致死合成”理念的特定 DNA 修复抑制剂，肿瘤选择性治疗将成为可能。某些情况下，可以用抗体将非特异性药物用于靶向治疗肿瘤，另外，利用中间代谢能量通路中的特异性突变也是可行的。

最后，我们需要加速的步骤是临床开发进程。近些年，实施必要的临床评价增加了时间和成本，监管环境现已变得日益严格。虽然我们正在研发的药物仅在一小部分有特定基因标志的患者中有效，但是现有的临床试验方法很难在这部分特定患者中评价疗效，这些问题在本书的最后部分有相关论述。

Hilary Calvert
癌症研究所
英国伦敦大学学院

前言

FOREWORD

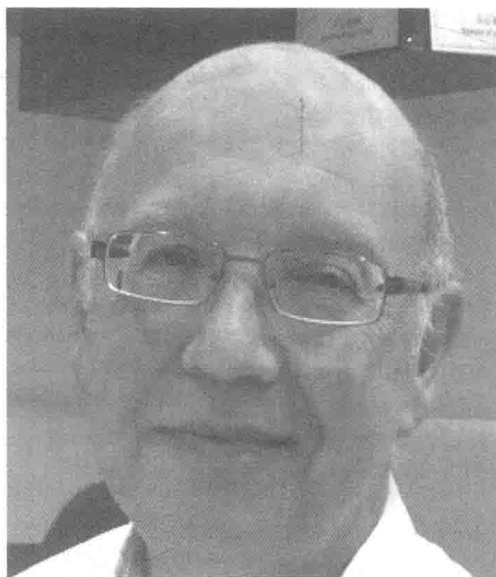
2008 年,在本书第一版前言中,我写道:“公众和生物医学领域对抗肿瘤新药的需求非常迫切”。如今看来更是如此。近五年,制药工业经历了一段前所未有的混乱时期,但正在研发的抗肿瘤新药数量并没有出现下降的迹象,每年进入一期临床试验新药和联合用药组合的数量一直保持在数百个。这种趋势始于 2008 年,到 2013 年变得更加明显。随着科学家们对人类肿瘤发病分子机理和遗传学机制的深入理解,这些进展正在转化为新的治疗药物。其中最好的例子或许是恶性黑色素瘤细胞中致癌基因 *BRAF* 突变被证实,这一结果推动了高效抑制剂的研发,其中一些抑制剂在临床使用中效果显著,但快速耐药是目前面临的严峻挑战。另一项重要的临床进展是化疗耐药性前列腺癌的治疗,得益于激素通路抑制剂阿比特龙(abiraterone, Zytiga™)被加速审批进入临床应用,诸多男性患者此前悲观的态度正在发生改变。该药是学术界研发抗肿瘤药物的一个非常成功的案例,这并不令人吃惊,近五年学术机构参与度不断增加是抗肿瘤新药研发的一个显著趋势。学术机构通常配备优于企业研究人员的化学家和生物学家,并由他们领导团队,以确保拥有出类拔萃的专业技术。然而,大多数新药持续出自于制药工业界,甚至拥有最佳资源的学术项目有时还是需要与工业界紧密联系。因此,本书的作者组成具有多样性,他们来自大小型制药公司、高校和研究所,见证了抗肿瘤药物发现从开始到繁盛的历程。

从 1986 年到 2002 年,本书第一版的编写始于我在英国癌症研究所工作之时,那时我能够优先联系到许多卓越的临床医生和科学家,尤其是 Tim McElwain, Tom Connors 和 Ken Harrap,他们在推进癌症治疗标准化的过程中起到了关键作用,最重要的是他们将实验室科学成果转化为临床应用,最终使患者受益。秉持这种精神,我希望第二版继续在抗肿瘤药物发现的基础和转化中起到积极作用。编写本书的核心目标是,使其再次成为 21 世纪抗肿瘤药物发现的重要参考书目,涵盖了从靶标识别和确证、先导物发现和优化,到药理学评价、最终的临床试验和注册整个过程,以便读者对该领域有整体的了解,对关键问题和涉及的复杂性有更好的理解。第二版仍然分为五个部分:基本原理、方法学、临床用药、新药和临床肿瘤药物现状。有些章节在原来基础上进行更新,尤其是有重大进展的部分;其他新章节反映了日益重要的特定主题。该版中没有阐述肿瘤生物学基础,因为读者可以从大量优秀的参考书中获取相关知识。本书的特色是用特定药物研发案例贯穿于多数章节,其中一些案例仍然以问题结尾,可以用在课堂教学中。希望本书不仅限于应对那些难治癌症带来的挑战,并在培养新一代肿瘤科学家和临床医生方面也能起到积极作用。

感谢所有对本书做出贡献的人，不仅因为他们的努力工作和无私奉献，也对他们面对挑战性交稿截止期限的合作精神致以谢意。感谢我的同事 Hilary Calvert，因为他非常爽快地答应以一位临床专家的视角为本书撰写序言。Hilary Calvert 不仅在多个重要肿瘤药物的临床试验中做出贡献，而且对本领域的基本科学原理有着深厚的理解。来自美国和英国 Elsevier 学术出版社的工作人员经验丰富而且非常专业，确保这项工作得以顺利完成，特别感谢 Andy Albrecht 和 Kristine Jones 的专业支持。最后，也是最重要的，非常感谢我的妻子 Andrea，感谢她坚定的支持、中肯的建议和耐心的陪伴。

Stephen Neidle
药学院
英国伦敦大学学院

主 编 简 介



Stephen Neidle, 伦敦大学学院药学院化学生物学教授, 他带领一支多学科交叉的肿瘤药物发现团队, 从事胰腺癌和其他临床急需解决的癌症治疗新策略研究。研究成果获得英国皇家化学会 Sosnovsky 奖与学科交叉奖, 以及法国治疗学会的安万特药物化学奖。担任 2011—2012 年美国癌症研究协会肿瘤研究化学工作组主席, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 杂志欧洲主编。

编写人员

- Paola B. Arimondo** Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre de Recherche et Développement, Toulouse, France
- Christian Bailly** Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre de Recherche et Développement, Toulouse, France
- Tracy M. Bryan** Children's Medical Research Institute, Westmead, NSW, Australia; University of Sydney, Sydney, NSW, Australia
- Silvia Chioato** Pfizer Srl, Milan, Italy
- Scott B. Cohen** Children's Medical Research Institute, Westmead, NSW, Australia; University of Sydney, Sydney, NSW, Australia
- Ian Collins** Cancer Research UK Cancer Therapeutics Unit, The Institute of Cancer Research, London, UK
- Robert Blake Crochet** Department of Biological Sciences, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA
- Nicola J. Curtin** Newcastle Cancer Centre, Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
- William A. Denny** Auckland Cancer Society Research Centre, School of Medical Sciences, University of Auckland, New Zealand
- Erling Donnelly** Pfizer Inc, Cambridge, MA, USA
- Daniele Generali** U.O. Multidisciplinare di Patologia Mammaria, U.S. di Terapia Molecolare e Farmacogenomica, Az. Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona, Italy
- Nicolas Guilbaud** Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre de Recherche et Développement, Toulouse, France
- Ian R. Hardcastle** Newcastle Cancer Centre, Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
- Adrian L. Harris** Molecular Oncology Laboratory, Cancer Research UK, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK
- Philip A. Harris** GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA
- John A. Hartley** Cancer Research UK Drug-DNA Interactions Research Group, UCL Cancer Institute, London, UK
- Rolf W. Hartmann** Pharmaceutical & Medicinal Chemistry, Saarland University, Saarbrücken, Germany; Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS), Saarbrücken, Germany
- Qingzhong Hu** Pharmaceutical & Medicinal Chemistry, Saarland University, Saarbrücken, Germany
- Donna M. Huryn** Center for Chemical Methodologies and Library Development (UPCMLD), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
- Federico Innocenti** Eshelman School of Pharmacy, Institute for Pharmacogenomics and Individualized Therapy, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; Linerberger Comprehensive Cancer Center, School of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA
- Harren Jhoti** Astex Therapeutics, Cambridge, UK
- Keith Jones** Cancer Research UK Cancer Therapeutics Unit, The Institute of Cancer Research, London, UK
- Yong-Hwan Lee** Department of Biological Sciences, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA
- David Norton** Astex Therapeutics, Cambridge, UK
- Puja Pathuri** Astex Therapeutics, Cambridge, UK

Gordon W. Rewcastle Auckland Cancer Society Research Centre, School of Medical Sciences, University of Auckland, New Zealand

Minsuh Seo Department of Biological Sciences, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA

Swee Sharp Cancer Research UK Cancer Therapeutics Unit, The Institute of Cancer Research, London, UK

Zahid H. Siddik Department of Experimental Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Christopher A. Slapak Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Ross Soo Department of Hematology-Oncology, National University Health System, Singapore; Cancer Science Institute of Singapore, Singapore

Malcolm F.G. Stevens Centre for Biomolecular Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

David Taylor UCL School of Pharmacy, London, UK

Dominic Tisi Astex Therapeutics, Cambridge, UK

Christopher G. Tomlinson Children's Medical Research Institute, Westmead, NSW, Australia; University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Stephany Veuger Newcastle Cancer Centre, Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Richard A. Walgren Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Henriette Willems Astex Therapeutics, Cambridge, UK

Peter Wipf Center for Chemical Methodologies and Library Development (UPCMLD), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Paul Workman Cancer Research UK Cancer Therapeutics Unit, The Institute of Cancer Research, London, UK

Wei-Peng Yong Department of Hematology-Oncology, National University Health System, Singapore; Cancer Science Institute of Singapore, Singapore

目 录
CONTENTS

第一篇 基本原理与方法学	001
第1章 现代抗癌药物发现：整合靶标、技术和治疗手段的个性化药物	003
1.1 引言：变化的时代	003
1.2 成功和局限	003
1.2.1 细胞毒性药物	003
1.2.2 新型分子抗癌药物	004
1.3 分子靶向治疗面临的挑战	009
1.4 面对肿瘤药物发现和挑战	011
1.5 综合的小分子药物发现和发展	014
1.6 新的分子靶点：可以成药的癌症基因组和表观基因组	015
1.7 从药物靶点到候选药物开发	020
1.7.1 药物发现方法总述	020
1.7.2 命中化合物和先导化合物的产生	022
1.7.3 先导化合物性质分析和多参数优化	025
1.8 分子靶向癌症治疗的案例分析	028
1.8.1 伊马替尼和达沙替尼	028
1.8.2 索拉非尼	028
1.8.3 维罗非尼	028
1.8.4 HSP90 抑制剂 17-AAG 和 NVP-AUY922	029
1.8.5 ABT-737 和 Navitoclax	029
1.9 生物标志、药理学逐位追踪和临床研发	031
1.10 结论和展望：朝着个性化的分子抗癌药物发展	033
1.11 信息公开	036
参考文献	036
第2章 药物基因组学和个体化用药在癌症治疗中的应用	049
2.1 简介	049
2.2 人体对药物反应多样性的分子基因组学基础	049
2.2.1 种系多态性	049
2.2.2 体细胞突变	051

2.3 遗传药理学发现、确认和应用的方法学研究	051
2.3.1 候选基因相关研究	051
2.3.2 全基因组关联研究 (GWASs) 和深度测序	052
2.3.3 遗传药理学检测的临床应用	052
2.3.4 伴随式诊断的发展	053
2.4 治疗响应中重要的临床遗传药理学标志	054
2.4.1 治疗响应中临床上重要的种系标志	054
2.4.2 临床上治疗响应重要的体细胞标志物	060
2.5 结论	068
参考文献	068
第3章 天然产物化学和抗肿瘤药物发现	083
3.1 引言	083
3.2 抗肿瘤天然产物及其药物	084
3.2.1 依西美坦	084
3.2.2 氟维司群	085
3.2.3 黄酮类化合物	086
3.2.4 贝沙罗汀	087
3.2.5 埃博霉素	088
3.2.6 美登素	090
3.2.7 格尔德霉素	091
3.2.8 UCN-01	092
3.2.9 喜树碱	092
3.2.10 灵菌红素	094
3.2.11 氮杂胞苷	095
3.2.12 FK-228	096
3.2.13 Hemiasterlin	099
3.2.14 软海绵素	100
3.2.15 曲贝替定	101
3.3 展望	102
参考文献	103
第4章 结构生物学和抗肿瘤药物设计	110
4.1 引言	110
4.2 结构生物学方法	111
4.2.1 蛋白质表达和纯化	111
4.2.2 结晶和数据采集	112
4.2.3 结构测定	113

4.2.4 小角 X 射线散射	113
4.2.5 核磁共振	114
4.3 结构生物学和基于结构的药物设计	114
4.4 运用 X 射线晶体学进行片段筛选	116
4.5 案例——蛋白激酶 B 抑制剂：从苗头片段到临床候选药物	117
4.5.1 引言	117
4.5.2 生物学及其原理	117
4.5.3 苗头化合物的确证	118
4.5.4 实例 1：化合物 1 到临床候选药 AT13148 的优化	119
4.5.5 实例 2：化合物 2 到候选化合物 AZD5363 的优化	122
4.6 结论	125
参考文献	125

第二篇 实验室与临床上用的药物 129

第 5 章 替莫唑胺：从细胞毒素到分子靶向药物	131
5.1 引言	131
5.2 咪唑四嗪和米托唑胺	132
5.3 从米托唑胺到替莫唑胺	134
5.4 替莫唑胺的化学合成	136
5.5 替莫唑胺早期临床试验	137
5.6 替莫唑胺的作用模式	138
5.6.1 化学激活	138
5.6.2 替莫唑胺与 DNA 的相互作用及修复过程	140
5.7 MGMT 基因表观遗传学的沉默	142
5.8 新型替莫唑胺类似物	142
5.9 总结：替莫唑胺，靶点，分子靶点，确证的靶点	144
参考文献	145
第 6 章 替莫唑胺：发明专利及风险	148
6.1 引言	148
6.2 美国专利 5260291（1993）的历史	149
6.3 癌症研究科技有限公司等（原告）vs 巴尔实验室股份有限公司等（被告）	151
6.4 裁决	154
6.5 上诉	155
6.6 结论	156
6.7 致谢	156