

## TGF- $\beta$ 受体 I 抑制剂 galunisertib

魏会强<sup>1</sup>, 于江<sup>2</sup>, 毕常芬<sup>1</sup>, 尚海花<sup>1</sup>, 李祎亮<sup>1\*</sup>, 刘强<sup>1\*</sup>

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192

2. 天津医科大学, 天津 300070

**摘要:** 转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号通路在肿瘤发生和发展过程中起重要作用, 是一个有良好发展前景的药物靶点。galunisertib 是礼来制药公司研发的一类新型 TGF- $\beta$  受体 I 抑制剂, 通过阻断 TGF- $\beta$  信号通路来抑制肿瘤的生长、侵袭和转移过程。在针对骨髓增生异常综合征、原发性肝癌和胶质细胞瘤等肿瘤的临床研究表明, galunisertib 具有显著的有效性和安全性。主要从药物概况、相关背景、合成路线、药理作用、临床研究、安全性等方面进行介绍。

**关键词:** galunisertib; 转化生长因子  $\beta$ ; TGF- $\beta$  受体 I 抑制剂; 骨髓增生异常综合征; 原发性肝癌; 胶质细胞瘤

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)07 - 1375 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.048

## A TGF- $\beta$ receptor I inhibitor: galunisertib

WEI Hui-qiang<sup>1</sup>, YU Jiang<sup>2</sup>, BI Chang-fen<sup>1</sup>, SHANG Hai-hua<sup>1</sup>, LI Yi-liang<sup>1</sup>, LIU Qiang<sup>1</sup>

1. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathway plays a crucial role in the evolution and progression in tumors, and has become a novel promising target for cancer chemotherapy. Galunisertib is a novel TGF- $\beta$  receptor I inhibitor, which is developed by Eli Lilly and Company, can inhibit tumor growth, invasion and metastasis by blocking TGF- $\beta$  signaling pathway. Clinical research towards myelodysplastic syndrome, hepatocellular carcinoma, and glioblastoma indicates that galunisertib shows favourable effectiveness and safety. The drug situation, background, route of synthesis, pharmacological action, clinical research, and safety of vibegron are reviewed in this paper.

**Key words:** galunisertib; transforming growth factor- $\beta$ ; TGF- $\beta$  receptor I inhibitor; myelodysplastic syndrome; hepatocellular carcinoma; glioblastoma

### 1 药物概况

通用名: galunisertib

别名: LY2157299

化学名: 4-[2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯[1,2-b]并吡唑-3-基]喹啉-6-甲酰胺

英文名: 4-[2-(6-methylpyridin-2-yl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl]quinoline-6-carboxamide

CAS: 700874-72-2

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O

相对分子质量: 369.42

结构见图 1

原研公司: 礼来制药公司

药理分类: TGF- $\beta$  受体 I 抑制剂

适应症: 骨髓增生异常综合征, 也用于原发性

收稿日期: 2017-05-03

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (31670859); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助项目; 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费资助项目 (2016ZX310068、2016ZX310198、2016RC310019、2016RC310017); 协和青年基金和中央高校基本科研业务费专项 (3332016100); 中国医学科学院放射医学研究所创新团队基金 (1650); 协和小规模特色办学经费 (10023201601602)

**作者简介:** 魏会强 (1988—), 男, 河北石家庄人, 博士, 从事辐射防护药物和抗肿瘤药物的研究。E-mail: wakie0208@163.com

**\*通信作者** 李祎亮 Tel: (022)85682077 E-mail: liyiliang75@163.com

刘强 Tel: (022)85680279 E-mail: liuqiang@irm-cams.ac.cn

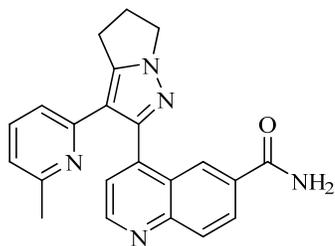


图 1 galunisertib 的结构

Fig. 1 Structure of galunisertib

肝细胞癌、神经胶质细胞瘤、转移性胰腺癌

目前阶段：III 期临床（骨髓增生异常综合征，MDS），II 期临床（原发性肝细胞癌、胶质细胞瘤、转移性胰腺癌）

## 2 相关背景

MDS 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病，特点是髓系细胞分化及发育异常，表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭，高风险向急性髓系白血病（AML）转化<sup>[1]</sup>。国际预后评分系统（IPSS）推荐的血细胞减少的标准为血红蛋白（Hb） $< 100 \text{ g/L}$ ，中性粒细胞绝对值（ANC） $< 1.8 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板（PLT） $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。多数 MDS 病例特征为进行性的骨髓衰竭，最终都会发展成 AML，但不同亚型转化率也不同。MDS 的治疗主要解决骨髓衰竭及并发症、AML 转化两个问题。

转化生长因子  $\beta$ （TGF- $\beta$ ）信号通路调控包括从胚胎发育到成熟组织中细胞的增殖、分化、侵袭、炎症<sup>[2]</sup>。TGF- $\beta$  主要有 I、II、III 3 种形式，包括经典和非经典两条通路<sup>[3]</sup>。经典的 TGF- $\beta$  信号通路与细胞膜上的 I、III 型 TGF- $\beta$  受体组成同源二聚体或直接结合 II 型 TGF- $\beta$  受体，从而激活 TGF- $\beta$  受体 I（T $\beta$ RI）激酶结构域，使下游 SmadAD2 和 Smad3 磷酸化，两者与 Smad4 结合入核后调节多种转录因子来控制靶向基因的表达；非经典的 TGF- $\beta$  信号通路通过激活 PI3K/AKT、MAPK、NF- $\kappa$ B 等信号通路来发挥作用<sup>[4]</sup>。

TGF- $\beta$  信号通路在肿瘤发生发展的过程中具有两面性：早期抑制肿瘤生长，而在晚期则表现为促进肿瘤生长<sup>[5]</sup>。肿瘤早期，TGF- $\beta$  信号通路的减弱主要是因为抑制性 Smad7 和另外两个负性调控因子（SKI 样因子和 TGF- $\beta$  诱导因子）高表达所引起的负反馈，后两者是 Smad2/3 依赖的转录复合体的共抑制因子<sup>[6]</sup>；肿瘤晚期，该通路的高活性状态使肿瘤细胞骨架、细胞黏附、基质重塑和迁移相关的

基因表达发生改变，导致其具有转移倾向。同时 TGF- $\beta$  信号通路也使 E-cadherin 转录抑制因子 Snail 的表达增高<sup>[7]</sup>。TGF- $\beta$  信号通路在肿瘤微环境和免疫调节方面同样有重要的作用。肝癌中 TGF- $\beta$  过表达产生了促进肿瘤生长的免疫微环境，而抑制 TGF- $\beta$  则可以重塑免疫系统的抗肿瘤效应<sup>[5]</sup>。

galunisertib 是一种 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂，由礼来制药研发，用于治疗 MDS，处于 III 期临床，也可用于原发性肝细胞癌、神经胶质细胞瘤、转移性胰腺癌和胶质瘤，处于 II 期临床研究。2013 年，该药因治疗原发性肝细胞癌和神经胶质细胞瘤获得欧盟孤儿药资格。2015 年，galunisertib 在国内成功拿下临床批件。

## 3 合成路线<sup>[8]</sup>

以 4-溴-苯基胺和甲基乙烯基酮为起始原料，在酸性条件下环合得到化合物 1，化合物 1 和 6-甲基吡啶-2-羧酸甲酯在 KHMDs 作用下得到中间体 2，化合物 2 与 1-氨基-2-吡咯烷酮盐酸盐经 40 nm 分子筛催化缩合得到中间体 3，然后在碱性条件下发生重排得到中间体 4，化合物 4 在一定的温度和压力下与一氧化碳经 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 催化反应得到中间体 5，化合物 5 在氨水和甲醇存在下经酯交换制得最终目标产物 galunisertib。合成路线见图 2。

## 4 作用机制及药理作用

galunisertib 是转化生长因子- $\beta$  受体 I 抑制剂。TGF- $\beta$  在晚期肿瘤中高表达，与 T $\beta$ RI 结合并引发下游 Smad 家族转录因子磷酸化活化，参与调节肿瘤由上皮细胞向间充质细胞发生逆分化过程（EMT），促进肿瘤恶化和侵袭转移。TGF- $\beta$  还可以抑制机体免疫系统淋巴细胞（如 T 细胞和 B 细胞）的异常增殖和分化，肿瘤细胞产生的过量 TGF- $\beta$  使机体免疫监视功能下降，引发肿瘤细胞的免疫逃逸，促进肿瘤浸润和转移<sup>[9]</sup>。galunisertib 通过与 TGF- $\beta$  竞争性结合 T $\beta$ RI 而下调 Smad 蛋白磷酸化水平，虽然不会引起肿瘤细胞凋亡，但能抑制肿瘤细胞侵袭和转移，抑制肿瘤进展过程。

体外激酶实验结果表明，galunisertib 在无细胞实验中对 T $\beta$ RI 的 IC<sub>50</sub> 为 56 nmo/L<sup>[10]</sup>。其他体外研究表明，在初级造血干细胞中，galunisertib 以剂量相关的方式抑制 TGF- $\beta$  介导的 Smad2 活化和造血抑制，刺激 MDS 骨髓的造血功能<sup>[11]</sup>；在人类胶质母细胞瘤（GBM）细胞中，galunisertib 通过 TGF- $\beta$  受体复合物处抑制信号通路活性，减少活性磷酸化 Smad

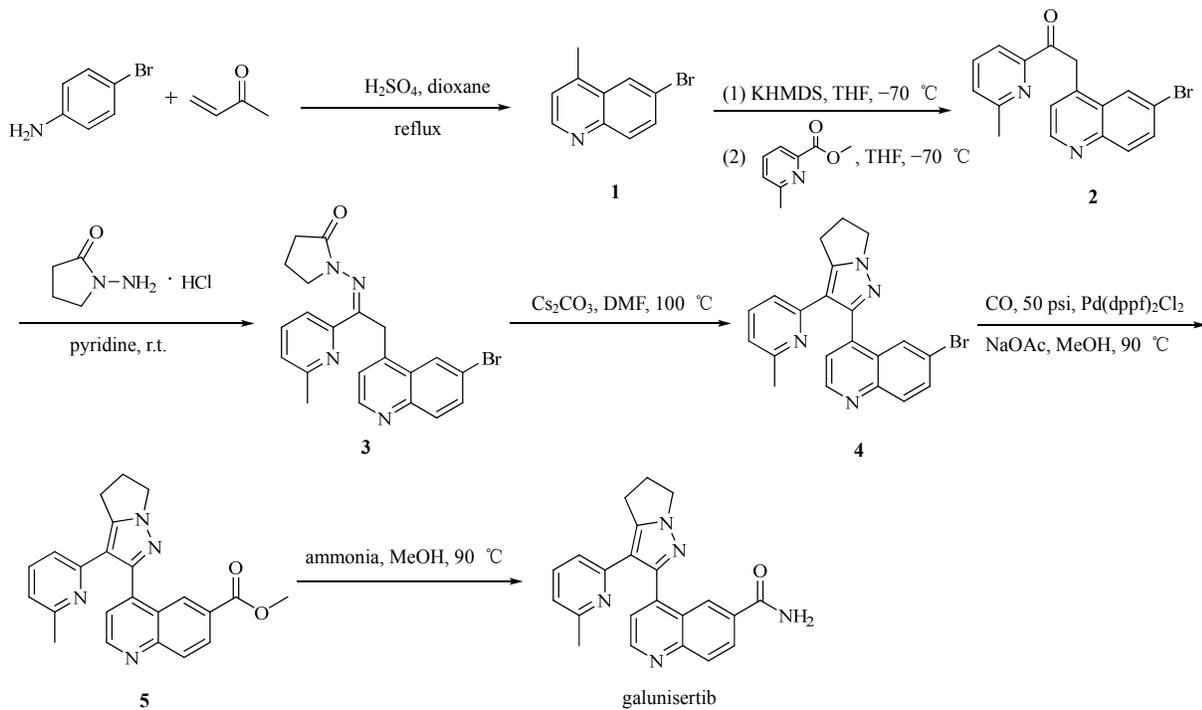


图2 galunisertib 的合成路线  
Fig. 2 Synthetic route of galunisertib

蛋白的水平<sup>[12]</sup>。在两种人类肝癌细胞系 (HLE 细胞和 HLF 细胞) 的体外实验中, 逐渐增加 galunisertib 浓度可显著抑制 HLE 和 HLF 细胞在不同细胞外基质 (ECM) 上的迁移, HLE 和 HLF 细胞经 100 nmol/L galunisertib 预处理 16 h 后用 2 ng TGF- $\beta$ 1 处理 30 min, 发现 galunisertib 以相同的效率抑制两种细胞中 Smad2 蛋白的从头磷酸化; 处理 48 h 之后, HLE 和 HLF 细胞中 E-钙黏蛋白的表达均明显增加<sup>[13]</sup>。

虽然 galunisertib 在人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 的体外实验中能够呈剂量相关性增强 VEGF 或 bFGF 对血管内皮细胞诱导的增殖作用, 并促进 VEGF 诱导的 HUVEC 细胞迁移, 但在 4T1、Colo205 以及 A549 异种移植小鼠模型中, galunisertib 并没有显著抑制体内血管生成的作用<sup>[14]</sup>。在体内基质胶栓法检测中, galunisertib 可诱导血管生成并增强 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子诱导的血管生成, 而在基底膜中添加  $\alpha$ 5-整合素中和抗体抑制这种增强应答<sup>[15]</sup>。在 TGF- $\beta$  过度表达的转基因骨髓造血功能衰竭小鼠模型中, galunisertib 可通过刺激 MDS 骨髓的造血功能来改善贫血状况<sup>[12]</sup>。在皮下植入 Calu6 或 MX1 细胞的裸鼠模型中, 将 galunisertib 以 75 mg/(kg·d<sup>-1</sup>) 的剂量给药。给药 2 d

后, 在植入两个不同细胞系的裸鼠中, Smad 的磷酸化程度减少了约 70%, 而在治疗后将近 6 h, 磷酸化 Smad (pSmad) 恢复到基线水平的 80%, 显示出 galunisertib 显著的抗肿瘤活性<sup>[16]</sup>。

## 5 临床研究

### 5.1 I 期临床

Fujiwara 等<sup>[17]</sup>在日本实施了一项 galunisertib 针对实体瘤 (包括胰腺癌和肺癌) 的非随机、标签公开和剂量递增的 I 期临床研究, 用于评价 galunisertib 的安全性/耐受性、药动学性质和对实体瘤的作用效果。12 名晚期或肿瘤转移患者参与了该临床试验, 包括 3 名肺癌患者和 5 名胰腺癌患者, 并分为低剂量组 (3 人, 80 mg/d) 和高剂量组 (9 人, 150 mg/d), 每名患者每天口服两次药物, 连续服用 2 周, 然后停药 2 周, 4 周为一周期。通过预定的药动学标准和剂量毒性限值指导剂量递增, 并记录治疗后的不良事件和评估心脏安全风险。经过治疗后, 7 名患者出现与 galunisertib 相关的不良事件 (低剂量组 2 人, 高剂量组 5 人), 最常见的不良事件为脑钠肽增加, 白细胞减少和皮疹, 并未观察到心血管毒性和其他剂量限值毒性。该研究表明 galunisertib 对日本的晚期肿瘤患者具有可接受的耐受性和安全性。

在另外一项已经完成的 I 期临床研究中, Rodon 等<sup>[18]</sup>对 65 例 (含 58 例胶质瘤患者) 渐进性恶性肿瘤患者进行了 FHD 研究。该临床试验分为两个治疗组, 第一组为 galunisertib 单一治疗组, 以 28 d 为 1 个周期, 第一周期前 14 d 中患者早晚各口服一次 galunisertib (20 mg/d), 后 14 d 则停止服药, 在剩余的 4 个周期里剂量逐渐递增至 40、80、120、150 mg/间服用; 第二组为 galunisertib 联合洛莫司汀 (100~130 mg/m<sup>2</sup>) 间服用, galunisertib 给药剂量分别设置为 160 mg/d (80 mg/次, 2 次/d) 和 300 mg/d (150 mg/次, 2 次/d)。结果表明, 第一组中 16.6% 和第二组中 7.7% 的患者表现出完全应答 (CR) 或部分应答 (PR), 有 15 名胶质瘤患者表现出病情稳定 (SD), 其中 5 人在多于 6 轮治疗周期中一直病情稳定, 治疗有效率 (CR+PR+SD) 达到 21.4%, 同时没有任何心脏不良事件发生, 证明 galunisertib 以 300 mg/d 的间歇给药方式是安全的。

galunisertib 在动物模型上显示了对前列腺肿瘤显著的抑制效果, 为了验证 galunisertib 能否用于晚期或转移性胰腺癌的治疗, 一项双盲、随机的 I/II 期临床试验正在进行。该临床研究联合吉西他滨, 分为两个阶段, 第一阶段主要研究 galunisertib、galunisertib+吉西他滨治疗晚期或转移性胰腺癌的安全和可耐受剂量, 第二阶段是比较分别使用 galunisertib+吉西他滨和吉西他滨+安慰剂治疗不可切除前列腺肿瘤患者的总生存期<sup>[19]</sup>。目前该临床研究正在进行中, 更多有效数据仍未公布。

## 5.2 II/III 期临床

galunisertib 于 2013 年 3 月被欧洲医药管理局 (EMA) 和美国食品和药品管理局 (FDA) 认定为治疗胶质母细胞瘤的孤儿药, 随后两项 II 期临床研究项目同时开展。其中一项为随机、双盲、三组平行实验, 选取首次复发的接受二线治疗的胶质母细胞瘤患者, 旨在将 galunisertib、洛莫司汀、galunisertib+洛莫司汀进行疗效和安全性对比, 共计 180 名患者参与; 另一项为随机的 I/II 期临床研究, 主要针对新诊断为胶质母细胞瘤并且接受标准的替莫唑胺一线放化疗疗法的患者, 共计 62 名患者参与。在第一项临床研究中, galunisertib+洛莫司汀组的患者在 28 d 的周期里以 300 mg/d 的剂量口服 galunisertib 14 d, 随后休息 14 d, 与此同时患者在第一周期的第 7 天以 100 mg/m<sup>2</sup> 的剂量服用第一次洛莫司汀, 剩余部分每 6 周口服 1 次, 每次给药剂

量由实验实施者决定, 使其等同于 100~130 mg/m<sup>2</sup>, 并同单独服用 galunisertib 组、galunisertib+洛莫司汀组的患者进行对比<sup>[20]</sup>。第二项临床试验同样正在进行中, 目前已有的一些实验数据表明, 在接受 galunisertib+替莫唑胺治疗的患者中, 一些生物标记物数量 (如总淋巴细胞、CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>25+</sup>、CD<sup>127+</sup>、Foxp<sup>3+</sup>、CD<sup>8+</sup> 和 T-细胞) 在治疗过程中基本恒定, 而 CD<sup>8+</sup> 细胞数甚至出现了增加, 这种现象并未在单独使用 TMZ 的患者中出现<sup>[21]</sup>。

2013 年 4 月 EMA 和 FDA 授予 galunisertib 肝癌治疗孤儿药资格, 在 2014 年 8 月开展该项目的 II 期临床研究, 有来自中国大陆、中国香港、中国台湾地区、韩国和泰国的共计 120 名使用索拉非尼治疗失败或不适合使用索拉非尼的患者参与了这项临床研究<sup>[22]</sup>。该实验设置了低剂量组 (160 mg/d) 和高剂量组 (300 mg/d), 用于确定是否低剂量的 galunisertib 更为有效。初步实验结果表明两种剂量在意向性治疗中差别不大, 后续参加的新患者均使用 300 mg/d 的剂量<sup>[23]</sup>。一些患者的血浆甲种蛋白 (AFP)、E-钙黏蛋白和 TGF- $\beta$  水平均有所降低。AFP 水平降低 >20% 的患者的中位生存期约为 21 个月, TGF- $\beta$  水平降低 >20% 的患者中位生存期约为 12 个月<sup>[24]</sup>。鉴于 AFP 水平升高的患者普遍预后差, galunisertib 是一种潜在的可用于预后差难以治疗的肝癌患者的活性剂。

另外一项报道的 galunisertib 的 II/III 期临床研究是针对原发性 MDS, 该临床研究开始于 2014 年 3 月。本研究的目的是研究 galunisertib 针对 MDS 患者红细胞生成的效果, 为此招募了 140 名患者, 并根据其患病情况分为了极低度、低度和中度 3 个风险等级, 使用 galunisertib 和安慰剂进行随机、双盲、平行临床试验。在 galunisertib 组患者中, 在 28 d 的周期里以 150 mg/d 的剂量口服 galunisertib 14 d, 随后休息 14 d, 并接受最优辅助治疗; 在安慰剂组患者中, 在 28 d 的周期里每日两次口服安慰剂 14 d, 随后休息 14 d, 并同样接受最优辅助治疗<sup>[25]</sup>。该临床研究目前尚在进行中, 未见更多有效数据公布。

## 6 安全性

在动物模型中, 分别以 150、20 mg/(kg·d<sup>-1</sup>) 的剂量对大鼠和狗给药长达一个月, 结果表明 galunisertib 的耐受性良好。galunisertib 表现出一定的心脏毒性, 高剂量连续给药 1 或 6 个月均可出现心脏毒性反应, 如心脏瓣膜的出血性、退行性和炎症性病变, 但该

毒性明显低于其他类似药物。已有的研究表明,以 50 mg/kg 的剂量间断给药 3 个月,均未见有明显的肝脏毒性事件发生<sup>[26]</sup>。由于 galunisertib 能够阻断 TGF- $\beta$  信号通路,亦可引起皮肤和肠道的慢性炎症,同样也会影响骨骼发育,间断或连续的低剂量(低于 50 mg/kg)给药可能会减轻上述症状,并允许 galunisertib 能够长期使用<sup>[27]</sup>。总体来说,现有的临床研究表明 galunisertib 在适当剂量间断给药的情况下是安全可耐受的,未见有明显不良反应事件发生。

## 7 结语

galunisertib 是一种新型的 TGF- $\beta$  受体 I 抑制剂,通过与 TGF- $\beta$  竞争性结合 T $\beta$ RI 而下调 Smad 蛋白磷酸化水平,抑制肿瘤细胞侵袭和转移,抑制肿瘤的发展过程。临床试验表明,galunisertib 对多种类型的肝癌、原发性 MDS、神经胶质瘤及其他一些实体瘤均有明显抑制效果。目前通过阻断 TGF- $\beta$  信号通路的抗肿瘤药物很少,而阻断该通路在理论上可以辅助癌症免疫疗法,对人类程序性死亡受体-1 (PD-1) 和 TGF- $\beta$  信号通路的共同抑制有可能带来比单一途径抑制更加有效的抗肿瘤免疫应答。目前百时美施贵宝公司宣布将和礼来公司展开临床试验合作,前者用于免疫疗法的 PD-1 阻断抗体 opdivo (nivolumab) 与 galunisertib 联合使用,对晚期胶质母细胞瘤、肝细胞癌和非小细胞肺癌治疗方法的安全性和有效性作出评估,并进行临床试验。总之,galunisertib 在单一药物治疗和联合肿瘤免疫治疗方面均有着良好的应用前景,将会为众多的肿瘤患者提供有效的治疗途径。

## 参考文献

[1] Zhou L, Nguyen A N, Sohal D, *et al.* Inhibition of the TGF- $\beta$  receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS [J]. *Blood*, 2008, 112(8): 3434-3443.

[2] Derynck R, Zhang Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- $\beta$  family signalling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.

[3] Sheen Y Y, Kim M J, Park S A, *et al.* Targeting the transforming growth factor-beta signaling in cancer therapy [J]. *Biomol Ther*(Seoul), 2013, 21(5): 323-331.

[4] Nagaraj N S, Datta P K. Targeting the transforming growth factor- $\beta$  signaling pathway in human cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(1): 77-91.

[5] 万正华, 蒋添翼, 杨宁. 转化生长因子  $\beta$  信号通路在肝癌中的作用及相关药物研究进展 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(5): 17-19.

[6] Xia H, Ooi L L, Hui K M. Micro RNA-216a/217-induced epithelial-mesenchymal transition targets PTEN and SMAD7 to promote drug resistance and recurrence of liver cancer [J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 629-641.

[7] Lee D, Chung Y H, Kim J A, *et al.* Transforming growth factor beta 1 overexpression is closely related to invasiveness of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2012, 82(1): 11-18.

[8] Eli Lilly & Company. Quinolinyl-pyrrolopyrazoles [P]. WO: 2004048382, 2003-10-21.

[9] 詹启敏, 分子肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 194-199.

[10] Mundla S R. TGF- $\beta$  inhibitors [P]. US: 7872020, 2006-06-29.

[11] Zhou L, McMahon C, Bhagat T, *et al.* Reduced SMAD7 leads to overactivation of TGF- $\beta$  signaling in MDS that can be reversed by a specific inhibitor of TGF- $\beta$  receptor I kinase [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 955-963.

[12] Parsons S, Sawyer S, Yan L, *et al.* The combination of the small molecule TGF $\beta$ R1 inhibitor LY2157299 monohydrate with CCNU substantially blocks SMAD phosphorylation and significantly suppresses human glioblastoma xenograft growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(11 Suppl): C201.

[13] Dituri F, Mazzocca A, Peidrò F J, *et al.* Differential inhibition of the TGF- $\beta$  signaling pathway in HCC cells using the small molecule inhibitor LY2157299 and the D10 monoclonal antibody against TGF- $\beta$  receptor type II [J]. *PloS One*, 2013, 8(6): e67109.

[14] Yingling J M, Shou J, Xia X, *et al.* A small molecule inhibitor of TGF- $\beta$  RI kinase potentiates VEGF dependent angiogenesis *in vitro* [C]. New York: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 2006: 250.

[15] Liu Z, Kobayashi K, Dinther M, *et al.* VEGF and inhibitors of TGF type-I receptor kinase synergistically promote blood-vessel formation by inducing 5-integrin expression [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(18): 3294-3302.

[16] Bueno L, Alwis D P, Pitou C, *et al.* Semi-mechanistic modelling of the tumour growth inhibitory effects of LY2157299, a new type I receptor TGF- $\beta$  kinase antagonist in mice [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1): 142-150.

[17] Fujiwara Y, Nokihara H, Yamada Y, *et al.* Phase I study of galunisertib, a TGF- $\beta$  receptor I kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6): 1143-1152.

[18] Rodon J, Carducci M A, Sepulveda-Sanchez J M, *et al.* First-in-human dose study of the novel transforming growth factor- $\beta$  receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in patients with advanced cancer and glioma

- [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 553-560.
- [19] Kozloff M, Carbonero R, Nadal T, *et al.* Phase Ib study evaluating safety and pharmacokinetics (PK) of the oral transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate (LY) when combined with gemcitabine in patients with advanced cancer [C]. Chicago: ASCO Annual Meeting, 2013: 2563.
- [20] Eli Lilly & Company. A phase 2 study of LY2157299 monohydrate monotherapy or LY2157299 monohydrate plus lomustine therapy compared to lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma; 2012 [OL]. (2016-01-25) [2017-05-03]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582269?term=NCT01582269&rank=1>.
- [21] Wick W, Suarez C, Rodon J, *et al.* Phase 1b/2a study evaluating safety, pharmacokinetics (PK) and preliminary pharmacodynamics responses of the oral transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate (LY) when combined with chemoradiotherapy in newly diagnosed malignant gliomas [C]. 18th Annual SNO Scientific Meeting and Education Day. San Francisco: Society of Neurooncology, 2013.
- [22] Eli Lilly & Company. Phase 2 study of LY2157299 in patients with hepatocellular carcinoma. [OL]. (2016-01-25) [2017-05-03]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show / NCT 01246986 ?term=NCT01246986&rank=1>.
- [23] Giannelli G, Santoro A, Kelley R K, *et al.* Phase 2 study of the oral transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) receptor I kinase inhibitor LY2157299 [C]. Washington: 7th ILCA (International Liver Cancer Association) Annual Conference, 2013.
- [24] Faivre S, Santoro A, Kelley R K, *et al.* A Phase 2 study of a novel transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) receptor I kinase inhibitor, LY2157299 monohydrate, in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [C]. San Francisco: Gastrointestinal Cancers Symposium, 2014.
- [25] Eli Lilly & Company. Phase 2/3 study of monotherapy LY2157299 monohydrate in very low-, low-, and intermediate-risk patients with myelodysplastic syndromes. [OL]. (2016-01-25) [2017-05-03]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008318?term=NCT02008318&rank=1.NLM identifier: NCT02008318](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008318?term=NCT02008318&rank=1.NLM%20identifier:NCT02008318).
- [26] Stauber A J, Credille K M, Truex L L, *et al.* Nonclinical safety evaluation of a transforming growth factor  $\beta$  receptor I kinase inhibitor in fischer 344 rats and beagle dogs [J]. *J Clin Pract*, 2014, 4: 196.
- [27] Hong S, Lee H J, Kim S J, *et al.* Connection between inflammation and carcinogenesis in gastrointestinal tract: focus on TGF- $\beta$  signaling [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(17): 2080-2093.