

## 芳香烃受体在治疗免疫炎症性皮肤病中的应用和新药开发

蔡亚仙,贾剑敏,陈 明

(上海泽德曼医药科技有限公司,上海 201203)

**[摘要]** 芳香烃受体(AhR)作为环境-细胞相互作用的传感器,在维持皮肤屏障功能、皮肤免疫系统和抗氧化过程中起着重要作用,并能调控许多皮肤基本功能相关的基因表达。AhR在所有的皮肤细胞类型中均有较高水平的表达,参与了包括特应性皮炎和银屑病在内的多种炎症性皮肤病的进展。由于AhR蛋白结构的复杂性,长期以来其晶体结构一直未能成功解析,近期研究人员获得了靛红和HSP90-XAP2-AhR复合物结合的晶体结构。临床研究表明通过配体激活AhR通路,对炎症性皮肤病的治疗具有意义,AhR激动剂本维莫德在银屑病的临床治疗中获得成功已经证明了这一点。本文综述了AhR在炎症性皮肤病中的作用和目前的新药开发进展。

**[关键词]** 芳香烃受体;炎症性皮肤病;银屑病;特应性皮炎;本维莫德;新药开发

**[中图分类号]** R986 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1979-08

## Aryl hydrocarbons receptor in the treatment of immune inflammatory skin diseases and drug development

CAI Ya-xian, JIA Jian-min, CHEN Ming

(The Derma Shanghai Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** As a sensor of environment-cell interaction, aryl hydrocarbon receptor (AhR) plays an important role in maintaining barrier function, immune system and antioxidant process of the skin. AhR regulates the expression of many genes that are related to basic skin functions. It is expressed in all types of skin cells and involved in the progression of a variety of inflammatory skin diseases, including atopic dermatitis and psoriasis. Due to the complexity of the AhR protein structure, its crystal structure has not been successfully resolved until researchers obtained the crystal structure of indirubin binding to HSP90-XAP2-AhR complex recently. Clinical studies have shown that activation of the AhR pathway by ligands is of significance to the treatment of inflammatory skin diseases, as demonstrated by the clinical success of an AhR agonist, Benxitimod, for the treatment of psoriasis. This article presents a brief review on the role of AhR in inflammatory skin diseases and the current progress in drug development.

**[Key words]** aryl hydrocarbon receptor; inflammatory skin diseases; psoriasis; atopic dermatitis; benxitimod; drug development

免疫炎症性疾病的发生受多种因素的影响,包括遗传和环境因素。芳香烃受体(aryl hydrocarbons receptor, AhR)是介导环境因素与免疫系统的细胞成分相互作用的传感器,在转录和蛋白水平上影响免疫反应<sup>[1]</sup>。AhR是一种配体依赖性的转录因子,控制多种基因转录过程。该受体早期是作为二噁英

类环境污染物的受体而被广泛研究,也被称为二噁英受体,被认为是暴露于二噁英、多环芳烃和多氯联苯后产生毒性反应的“罪魁祸首”。因此,AhR的激活一直未被作为一种疾病的治疗方法进行研究。近年来,研究人员逐渐认识到AhR在维持皮肤稳态和皮肤免疫中起重要作用,并能调控许多皮肤基本功能相关的基因表达<sup>[2-4]</sup>。本文重点介绍AhR在治疗免疫炎症性皮肤病中的应用和相关的新药研发进展情况。

**[作者简介]** 蔡亚仙,男,硕士,主要从事肿瘤、心血管和免疫等领域药物分子设计和药理相关研究。E-mail: yaxian\_cai@thederma.com。

### 1 AhR 蛋白结构域

AhR 是一种高度保守的核受体,属于碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) Per-ARNT-Sim (PAS) 转录调节因子家族,该家族成员通常作为环境变化的传感器发挥生理作用。AhR 蛋白由 848 个氨基酸构成,有 4 个结构域,从 N 端到 C 端分别为 bHLH, PAS-A, PAS-B 和转录激活域 (transactiva-

tion domain, TAD), 见图 1。bHLH 结构域负责与 DNA 结合,串联的 PAS 结构域 (PAS-A 和 PAS-B) 参与蛋白-蛋白相互作用以及与配体结合。bHLH-PAS 区域保守性较好,AhR 的大部分非保守性变化发生在 TAD。TAD 结构域中富含谷氨酰胺 (简称 Q),负责与其他共激活子、辅抑制子或核受体的不同蛋白-蛋白相互作用,调控不同的基因表达<sup>[5]</sup>。

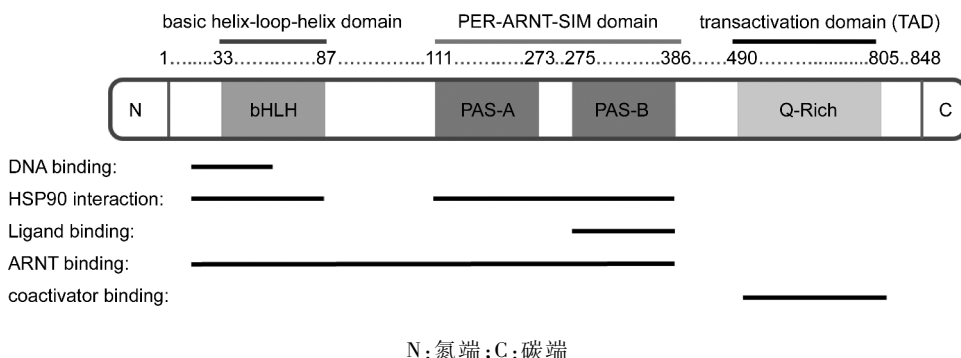
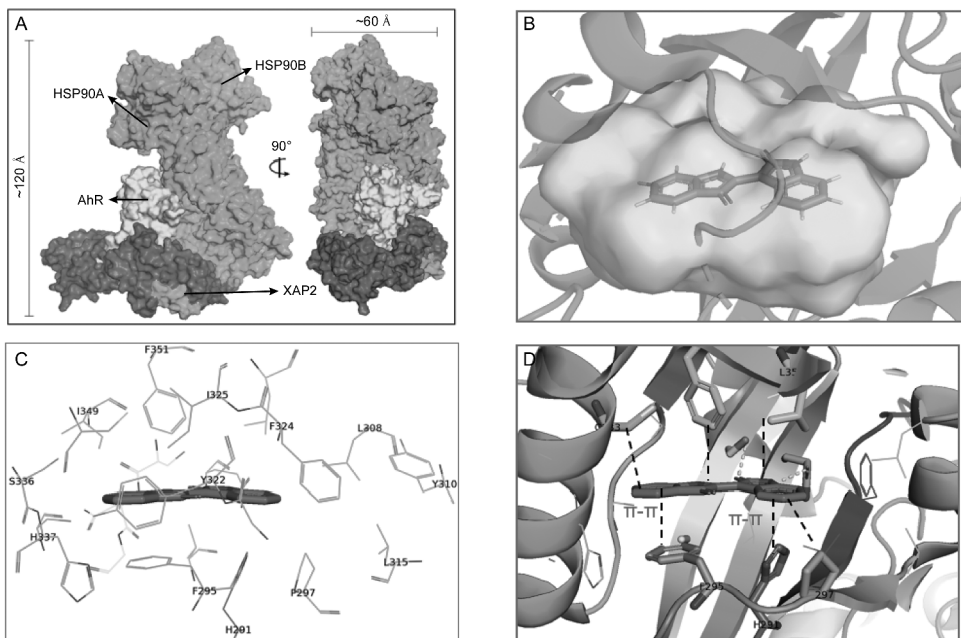


图 1 AhR 蛋白功能结构示意图

由于 AhR 蛋白结构的复杂性,长期以来其晶体结构一直未能被成功解析,尤其是和配体结合的 PAS-B 结构域。近期,研究人员利用冷冻电镜的方法获得了细胞质中靛红 (indirubin) 结合到 HSP90-XAP2-AhR 复合物的晶体结构 (见图 2A, PDB code: 7ZUB), 该晶体结构显示 AhR 配体结合口袋有较大

的空腔 (见图 2B), 腔内的氨基酸基本上是疏水的,包括 8 个芳香族和 14 个脂肪族残基。配体结合口袋还包括 9 个极性氨基酸残基,但基本不含带电残基 (见图 2C)。另外,该研究也证实了蛋白残基和配体分子形成  $\pi-\pi$  作用的重要性,解释了配体结合口袋对具有平面结构芳香性分子的选择性 (见图 2D)<sup>[6]</sup>。



A: HSP90-XAP2-AhR 复合物的 2 个正交视图; B: PAS-B 配体结合口袋; C: 配体结合口袋的氨基酸残基; D: 配体结合口袋残基决定了 AhR 配体的平面选择性; XAP2: X-相关蛋白 2; HSP90: 热休克蛋白 90

图 2 靛红结合 HSP90-XAP2-AhR 复合物的晶体结构

## 2 皮肤中的 AhR 配体和信号通路

皮肤中含有丰富的天然 AhR 配体,这些配体来源于多个途径:① 皮肤细胞中的 *L*-色氨酸在紫外线照射下产生的 6-甲酰基吲哚并 [3,2-*b*] 咔唑 (6-formylindolo[3,2-*b*]carbazole, FICZ)<sup>[7]</sup>。② 通过所谓的犬尿氨酸途径,由 IDO/TDO 催化 *L*-色氨酸分解代谢产生 *L*-犬尿氨酸 (*L*-kynurenine) 及其下游代谢物,如犬尿酸 (kynurenic acid)、黄尿酸 (xanthurenic acid) 或朱砂精酸 (cinnabarinic acid)<sup>[8]</sup>。③ 由皮肤共生微生物马拉色氏酵母 (*Malassezia yeasts*) 代谢 *L*-色氨酸产生的吲哚类衍生物吲哚并 [3,2-*b*] 咔唑 (indolo[3,2-*b*]carbazole, ICZ)、马拉色菌蛋白、赭红、pityriacitrin、pityriazepin 和 FICZ 等<sup>[8]</sup>。这些途径产生的 AhR 配体,通过对 AhR 通路的激活,在维持

皮肤稳态和皮肤疾病进程中起重要作用。

非活性状态下,AhR 形成一个蛋白复合体位于细胞质中。该复合体包括 90-kDa 热休克蛋白 (heat-shock protein 90, HSP90) 的二聚体、辅助伴侣蛋白 p23,AhR 作用蛋白 (aryl hydrocarbon receptor interaction protein, AIP, 也称为 ARA9 或 XAP-2) 和蛋白激酶 c-Src。当 AhR 与配体 (内源性配体或外源性配体) 结合后被激活,释放 c-Src 和 XAP-2。AhR 氮端核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 暴露,由核转运蛋白介导转入细胞核,随后 AhR 蛋白与 HSP90 和 p23 解离。通常根据对下游基因调控方式的不同,将 AhR 信号通路分为典型和非典型 2 个通路 (见图 3)。

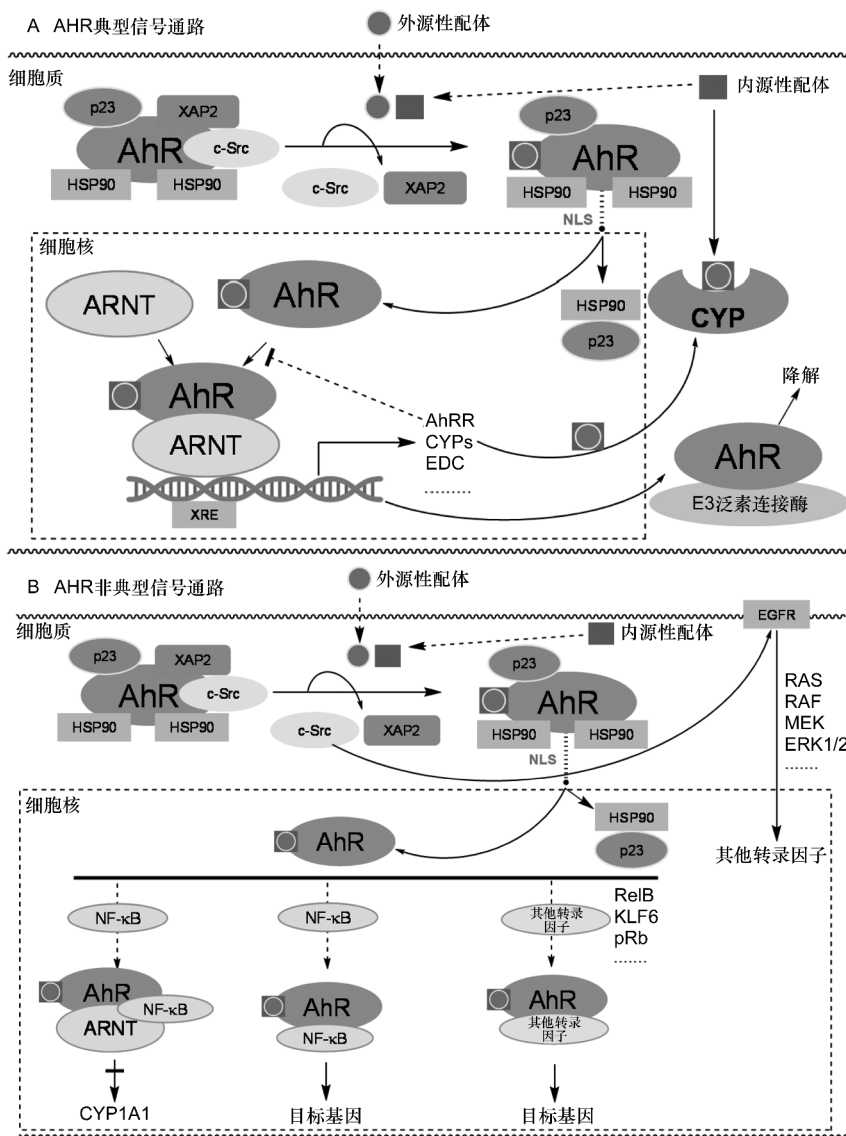


图 3 AhR 信号通路

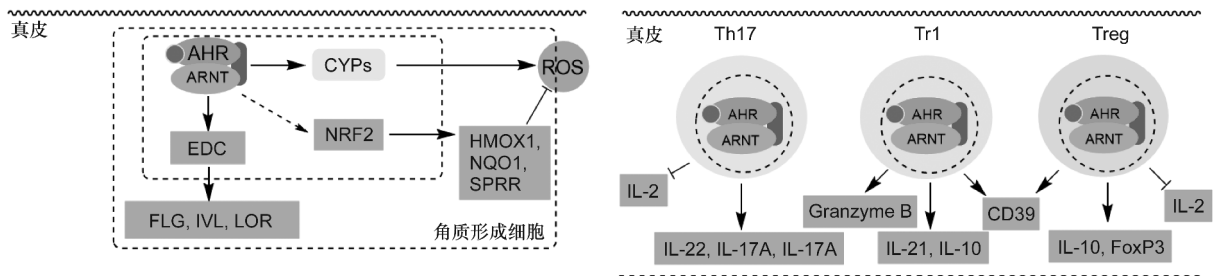
在典型信号通路中,进入细胞核中的 AhR 与 AhR 核转位因子 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT) 形成 AhR:ARNT 异二聚体。该异二聚体结合位于目标基因启动子区域的特定 DNA 序列,称为异源反应元件 (xenobiotic responsive elements, XRE), 启动目标基因转录。AhR-ARNT-XRE 相互作用调节诸如细胞色素 P450 家族 (CYP1A1, CYP1A2 和 CYP1B1)、表皮分化复合物 (epidermal differentiation complex, EDC) 和 AhR 抑制因子 (aryl hydrocarbon receptor nuclear repressor, AhRR) 等基因的表达。转录结束后, AhR 和配体被输出细胞核,其中 AhR 被蛋白酶体迅速降解,而配体则被 CYP 酶代谢清除 (见图 3A)。

在非典型信号通路中,细胞核中的 AhR:ARNT 异二聚体与核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 作用,降低 CYP1A1 的表达;配体结合的 AhR 也可以

直接和 NF- $\kappa$ B 或其他转录因子 (RelB, KLF6 和 pRb 等) 结合,调控下游基因转录;另外从 AhR 蛋白复合物中解离的 c-Src 与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 相互作用介导非基因组调控的信号 (见图 3B)。

### 3 AhR 在炎症性皮肤病中的作用

在所有的皮肤细胞类型中均表达高水平的 AhR,包括角质形成细胞、皮脂细胞、成纤维细胞、黑素细胞、内皮细胞、朗格汉斯细胞和皮肤免疫细胞等。AhR 参与了多种炎症性皮肤病的过程,这方面已有很多文献进行了综述或研究,包括特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD)<sup>[8,10-15]</sup>、银屑病<sup>[8,10-11,14]</sup>、痤疮<sup>[10,14]</sup>、化脓性汗腺炎<sup>[10,14]</sup>、白癜风<sup>[14]</sup>、硬皮病<sup>[15]</sup> 等。AhR 的激活在维持皮肤屏障功能、皮肤免疫系统和抗氧化过程中起重要作用 (见图 4)<sup>[8,12]</sup>。



在表皮角质形成细胞中, AhR 通路的激活上调皮肤屏障功能相关蛋白 (FLG, IVL 和 LOR) 的表达; AhR 通路激活上调 CYPs 表达时会产生 ROS; AhR 通路激活同时会介导 NRF2 活化, 上调相关抗氧化酶 (HMOX1, NQO1 和 SPRR) 的表达。另外, 部分 AhR 配体也会直接激活 NRF2。在真皮组织中, AhR 通路的激活对不同 T 细胞亚群 (Th17, Tr1 和 Treg) 作用不同, 调节不同的细胞因子释放

图 4 AhR 在维持皮肤屏障功能、皮肤免疫系统和抗氧化中的作用

**3.1 维持皮肤屏障功能** AhR 的激活上调了与皮肤屏障功能相关的 EDC 蛋白表达, 如丝聚蛋白 (filaggrin, FLG)、内披蛋白 (involucrin, IVL) 和兜甲蛋白 (loricrin, LOR)。此外, AhR 还可以通过另外一种转录因子卵样-1 (ovo-like 1, OVOL1) 蛋白促进 FLG 和 LOR 表达<sup>[12]</sup>。

**3.2 调节皮肤免疫系统** AhR 是促炎或自身免疫性 Th17 细胞与免疫抑制或耐受性 Treg 和 Tr1 细胞之间的平衡调节器, 这种平衡是由细胞微环境和不同的配体决定。在 Th17 细胞中, AhR 激活促进 IL-17A, IL-17F 和 IL-22 的释放, 抑制 IL-2 产生。在 Tr1 细胞中, AhR 诱导 IL-10 和 IL-21 的表达, 驱动 CD39 的表达, AhR 还上调颗粒酶 B 的表达。同样, AhR

诱导 Treg 细胞中 IL-10 和 CD39 的产生, 上调 FoxP3 的表达, 抑制 IL-2 转录<sup>[8]</sup>。

**3.3 抗氧化作用** AhR 配体由 AhR 激活诱导的 CYPs 代谢, 代谢过程中产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 诱导氧化应激。氧化应激上调促炎细胞因子, 促进组织炎症。核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 是氧化修复的关键转录因子, NRF2 激活诱导产生抗氧化酶, 如血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1)、醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 和小脯氨酸丰富蛋白 (small proline-rich protein, SPRR)。许多 AhR 激动剂可以同时激活 NRF2, 另外由 AhR 介导的氧化应力也可以诱导激

活 NRF2<sup>[13]</sup>。

#### 4 用于免疫炎症性皮肤病治疗的 AhR 新药研发

由于 AhR 信号通路在调节炎症因子、恢复皮肤屏障功能和稳态及抗氧化活性中的重要作用,开发

AhR 激动剂药物用于免疫炎症性皮肤病的治疗得到了越来越多的重视。表 1 列出了一些已上市或正处于开发中的用于炎症性皮肤病治疗的 AhR 小分子激动剂。

表 1 应用于炎症性皮肤病的 AhR 小分子激动剂

名称或代号	公司	适应证	状态
本维莫德/Tapinarof	中昊药业公司/Dermavant 公司	银屑病 特应性皮炎	已上市 Ⅲ期临床
NTI-528 <sup>a</sup>	无锡杰西医药公司(Natrogen)	银屑病	Ⅱ期临床
AT-193 <sup>b</sup>	Azora Therapeutics 公司	指甲银屑病 化脓性汗腺炎	Ⅰ期临床 Ⅰ期临床
PB542 <sup>c</sup>	Parenchyma Biotech 公司	银屑病	临床前
RLV-102 <sup>d</sup>	Resolvex Pharmaceuticals 公司	酒糟鼻(rosacea)	临床前

a:信息来源于药渡,网址:https://data.pharmacodia.com/drug#/main/drugInfo; b:信息来源于 Azora 公司官网,网址:https://www.azoratherapeutics.com; c:信息来源于 Parenchyma 公司官网,网址:http://www.parenchymabio.com; d:信息来源于 Resolvex 公司官网,网址:http://www.resolvexpharm.com

**4.1 本维莫德(benvitimod,又名 tapinarof)** 本维莫德是由中国科学家研发的 AhR 靶点 first-in-class 新药,于 2019 年 5 月在国内获批上市,用于局部治疗成人轻中度寻常型银屑病。2022 年 5 月,美国 FDA 批准了 tapinarof 乳膏的上市申请,用于成人寻常型银屑病的局部治疗。这是美国 25 年来获批治疗银屑病的首个外用新化学分子实体,也是美国 FDA 批准的同类产品中唯一的非激素类外用药物。本维莫德的确切作用机制目前仍不清楚,体外研究提示本维莫德的作用机制涉及免疫调节、皮肤屏障正常化和抗氧化活性<sup>[16]</sup>。动物模型研究证实局部应用本维莫德的抗炎作用是通过直接激活 AhR 通路介导的<sup>[16]</sup>。

中国批准本维莫德上市是基于为一项为期 12 周的Ⅲ期临床试验结果<sup>[17]</sup>。在 686 例患者中评估了 1% 本维莫德乳膏与 0.005% 卡泊三醇软膏和安慰剂的疗效和安全性。接受本维莫德乳膏的患者中有 66.3% 的医生整体评估(physician's global assessment, PGA)评分达到 0 或 1,接受卡泊三醇的患者中有 63.9% 的 PGA 评分达到 0 或 1,两者均显著优于对照组(33.5%)。本维莫德组患者银屑病皮损面积和严重度指数 75(psoriasis area and severity index 75, PASI 75)应答率达到 50.4%,显著高于卡泊三醇组(38.5%,  $P < 0.05$ )和安慰剂组(13.9%,  $P < 0.05$ )。本维莫德组近 50% 的患者报告了一过性局部不良反应,最常见的是瘙痒(21.2%)、接触性皮炎和毛囊炎。59 例患者的治疗后随访证实了本维

莫德的缓解效果,其中 29 例患者(49%)维持缓解至 52 周,平均复发时间为 36 周。

美国 FDA 批准 tapinarof 乳膏的上市申请是基于 PSOARING 1 和 PSOARING 2 这 2 个多中心、随机双盲、空白对照的Ⅱ期临床试验研究结果<sup>[18]</sup>,分别有 510 和 515 例患者被纳入。在 PSOARING 1 临床试验中, tapinarof 组 35.4% 的患者和对照组 6.0% 的患者实现了 PGA 应答;在 PSOARING 2 临床试验中, tapinarof 组和对对照组的患者 PGA 应答率分别为 40.2% 和 6.3%。2 项试验结果均显示出具有统计学意义的差异( $P < 0.001$ )。次要终点和患者报告的结果与主要终点的方向基本一致。治疗中出现的不良事件大多为轻度至中度,且仅限于应用部位。最常见的不良事件为毛囊炎、鼻咽炎、接触性皮炎、头痛、上呼吸道感染和瘙痒。另外研究人员还开展了一项长期Ⅲ期临床试验 PSOARING 3,用于评价 tapinarof 乳膏的长期安全性和有效性<sup>[19]</sup>。该试验让参加过 PSOARING 1 和 PSOARING 2 临床试验的患者继续接受为期 40 周的 Tapinarof 治疗,763 例(占比 91.6%)符合条件的患者入选该试验。结果显示 40.9% 的患者达到完全清除(PGA = 0), PGA ≥ 2 的患者中 58.2% 达到 PGA 为 0 或 1。PGA = 0 的患者停药缓解时间平均为 130.1 d。最常见的不良事件为毛囊炎(22.7%)、接触性皮炎(5.5%)和上呼吸道感染(4.7%)。另外目前还有一项 tapinarof 乳膏应用于儿童患者的Ⅲ期临床试验(NCT05172726)正在开展中。

基于本维莫德对银屑病的优异疗效,研究人员目前正在全球范围内开展其对 AD 患者的临床试验。早期临床研究数据显示,1% 本维莫德乳膏系统暴露极少,重复给药无明显蓄积,且系统暴露量随给药时间延长而降低,用于青少年至成人 AD 患者疗效确切,显著优于安慰剂,安全性和耐受性良好,青少年及成人人群对疗法的有效性、安全性及耐受性未见明显差异<sup>[20-22]</sup>。于日本开展的确证性临床试验初步结果也显示该治疗对青少年至成人 AD 患者安全有效,无耐受性担忧<sup>[23]</sup>。近期, Dermavant 公司的一项在 2 岁以上儿童和成人 AD 患者中评价 1% tapinarof 乳膏的疗效和安全性的 III 期临床试验显示积极的顶线结果<sup>[24]</sup>。该试验共纳入 406 例患者,在第 8 周, tapinarof 组 46.4% 的患者达到主要终点, vIGA-AD 评分为 0 或 1,与基线相比至少改善了 2 级,而对照组为 18.0% ( $P < 0.0001$ )。tapinarof 组达到次要终点 ESAI 75 和 PP-NRS 的患者比例分别为 59.1% 和 52.8%,而相应的对照组为 21.2% ( $P < 0.0001$ ) 和 24.1% ( $P = 0.0015$ )。重要的是,试验数据表明,在包括 2 岁儿童在内的人群中不良事件为轻度至中度,由于不良事件而中止研究的比例低(tapinarof 组 1.5%,对照组 3.0%)。主要的不良事件包括接触性皮炎(tapinarof 组 1.1%,对照组 1.5%) 和毛囊炎事件(tapinarof 组 8.9%,对照组 1.5%)。

综合以上临床试验的结果来看,本维莫德在银屑病和 AD 患者中不仅疗效好、安全性高,而且适用范围也较广,不同年龄的患者未表现出明显差异。

**4.2 NTI-528** NTI-528 是由无锡杰西医药股份有限公司研发的一种小分子药物,是一种 AhR 调节剂。目前该药物最高研发阶段为 II 期临床研究,用于治疗炎症性肠疾病和银屑病。

**4.3 AT193** AT193 是 Azora 公司研发的小分子 AhR 激动剂,旨在局部激活皮肤中的 AhR,以重新平衡身体的自然免疫反应机制,从而治疗严重的炎症性疾病。目前 AT193 有 2 项 I 期临床试验:化脓性汗腺炎患者研究性治疗的疗效和安全性研究(NCT04989517)和指甲银屑病研究性治疗的疗效和安全性研究(NCT05072886)正在开展中。

**4.4 PB542** 由于天然的 AhR 配体药理学差、疗效低、毒性大,在药物治疗疾病方面存在一定的局限性, Parenchyma 公司正在开发基于内源性 AhR 配体 L-犬尿氨酸的新型 AhR 激动剂和拮抗剂。PB542 是 Parenchyma 公司开发的一种很有前途的口服 AhR

激动剂,旨在控制组织免疫病理。PB542 在炎症性肠炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎、移植物抗宿主病和银屑病等炎症性疾病动物模型中表现出优异的治疗活性。在抑制 Th17 细胞、促进免疫调节因子(IL-10, CD39, TGF- $\beta$ 1) 和 FoxP3<sup>+</sup> Treg 细胞表达方面优于其他 AhR 激动剂。

**4.5 RLV-102** Resolvex 公司候选药物 RLV-102 是 AhR 和 NRF2 的双重激活剂,通过抑制关键炎症介质和诱导皮肤屏障蛋白,在皮肤炎症小鼠模型中显示出活性,该公司计划首先将 RLV-102 作为外用药物治疗酒糟鼻(rosacea)。

**4.6 其他 AhR 激动剂** 近年来,对于小分子 AhR 激动剂的研发报道也越来越多(见图 5)。Chen 等<sup>[25]</sup>利用同源建模和分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟研究了 AhR 激活的独特结构要求,设计合成了强效先导化合物 **1** [半数效应浓度( $EC_{50}$ ) = 2.5 nmol·L<sup>-1</sup>] 和 **2** ( $EC_{50}$  = 1.2 nmol·L<sup>-1</sup>),其显示出类似药物的物理化学性质、良好的药理学特征和低毒性。Cardinali 等<sup>[26]</sup>测试了 2 种新合成的 AhR 激动剂 **3** 和 **4** 在银屑病的人表皮和全层重建皮肤模型中的有益作用。这些激动剂具有促分化活性,可降低促炎细胞因子和抗菌肽的表达。这些数据为考虑将化合物 **3** 和 **4** 用于银屑病的治疗提供了依据。2-(1*H*-吡啶-3-基羰基)-4-噻唑羧酸甲酯(ITE)通常被认为是一个高活性( $EC_{50}$  = 1.6 nmol·L<sup>-1</sup>)内源性 AhR 配体,但是其在体内易代谢降解,因此缺乏临床开发价值。通过对其进行结构修饰得到了活性相同的氮甲基酰胺衍生物 **5**,细胞水平的稳定性是 ITE 的 10 倍<sup>[27]</sup>。Tian 等<sup>[28]</sup>报道了 1 类新药三唑吡啶类衍生物作为 AhR 激动剂,经构效关系研究得到高活性的化合物 **6** ( $EC_{50}$  = 0.03 nmol·L<sup>-1</sup>)。化合物 **6** 可诱导 AhR 快速核富集、触发下游基因转录、促进皮肤屏障修复。外用或口服化合物 **6** 可显著缓解咪喹莫特诱导的银屑病样皮损。化合物 **6** 具有良好的体内抗银屑病活性和药理学特性,是一种很有前景的口服抗银屑病药物先导化合物,值得进一步研究。Rikken 等<sup>[29]</sup>研究了一系列的噻啶-3-酰胺衍生物 **7**,包括拉喹莫德(laquimod)、他喹莫德(tasquinimod)和罗喹美克(roquinimex)及它们的前药和活性代谢产物,对 AhR 通路的激活作用。结果显示,这类结构可以在低纳摩尔浓度下激活 AhR 信号,有效地诱导 FLG 等表皮分化蛋白,并抵消 IL-4 介导的末端分化抑制,预期对银屑病和 AD 有治疗潜力。

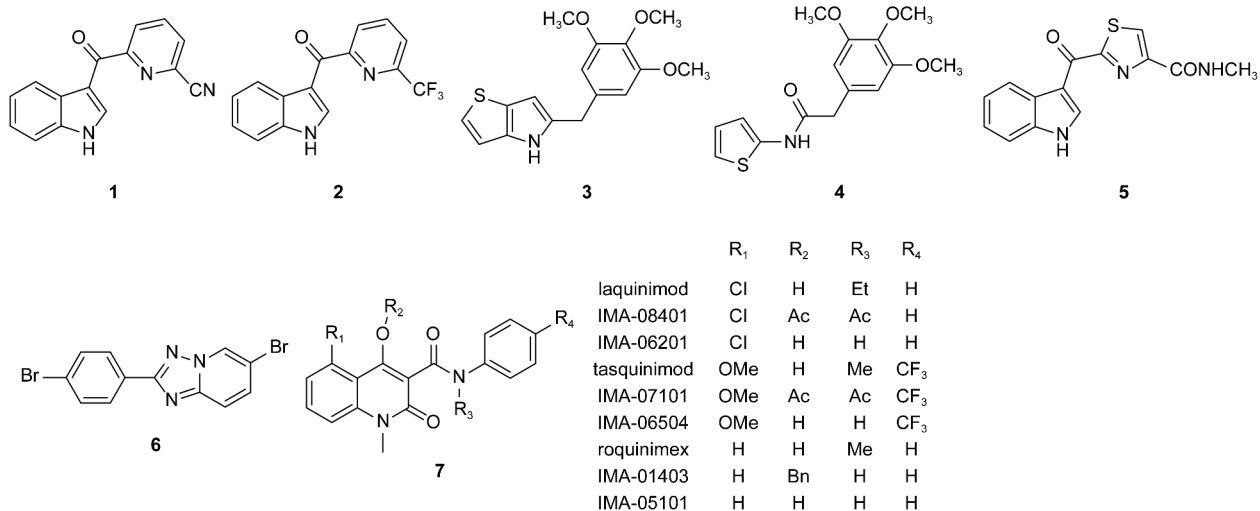


图5 文献报道的小分子 AhR 激动剂结构

## 5 挑战与展望

皮肤是 AhR 高表达和 AhR 配体高可用性的部位, AhR 参与许多皮肤功能, 包括皮肤稳态和免疫网络。随着本维莫德用于银屑病治疗的成功, AhR 激动剂在皮肤生理和病理中的作用正在被广泛研究, 涉及 AD 和银屑病等炎症性皮肤病相关的 AhR 激动剂新药开发也将越来越多。

然而目前仍然存在一些需要解决的问题。AhR 激活的结果在健康皮肤和炎症皮肤中显著不同, 这需要在 AhR 靶向治疗中加以考虑<sup>[30]</sup>。对于不同的配体、不同的组织和细胞, AhR 激活的结果可能也不相同, 因此需要在结构生物学和细胞生物学等方面做更多的研究。由于 AhR 的解毒作用, 对于口服系统给药的 AhR 激动剂药物的开发也具有吸引力。事实上, 除了皮肤外, 其他表皮组织和黏膜等屏障功能组织也有 AhR 的表达, 如肠道、肺部和眼部等, 因此与这些部位相关的免疫炎症性疾病的新药开发具有前景。

### [ 参 考 文 献 ]

[1] WHEELER MA, ROTHHAMMER V, QUINTANA FJ. Control of immune-mediated pathology via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(30): 12383 - 12389.

[2] ESSER C, RANNUG A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(2): 259 - 279.

[3] ESSER C, BARGEN I, WEIGHARDT H, et al. Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin [J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(6): 677 - 691.

[4] FURUE M, TAKAHARA M, NAKAHARA T, et al. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(9): 769 - 779.

[5] LI, LIN. An overview of aryl hydrocarbon receptor ligands in the Last two decades (2002 - 2022): a medicinal chemistry perspective [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114845.

[6] GRUSZCZYK J, GRANDVUILLEMIN L, LAI-KEE-HIM J, et al. Cryo-EM structure of the agonist-bound Hsp90-XAP2-AHR cytosolic complex [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7010.

[7] FRITSCH E, SCHÄFER C, CALLES C, et al. Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(21): 8851 - 8856.

[8] FERNÁNDEZ-GALLEGO N, SÁNCHEZ-MADRID F, CIBRIAN D. Role of AHR ligands in skin homeostasis and cutaneous inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3176.

[9] GRISHANOVA AY, PEREPECHAEVA ML. Aryl hydrocarbon receptor in oxidative stress as a double agent and its biological and therapeutic significance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6719.

[10] NAPOLITANO M, FABBROCINI G, MARTORA F, et al. Role of aryl hydrocarbon receptor activation in inflammatory chronic skin diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3559.

[11] CANNON AS, NAGARKATTI PS, NAGARKATTI M. Targeting AhR as a novel therapeutic modality against inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 288.

[12] HWANG J, NEWTON EM, HSIAO J, et al. Aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor E2-related factor 2 (AHR/NRF<sub>2</sub>) signaling: a novel therapeutic target for atopic dermatitis [J]. *Exp Dermatol*, 2022, 31(4): 485 - 497.

[13] EDAMITSU T, TAGUCHI K, OKUYAMA R, et al. AHR and NRF<sub>2</sub> in skin homeostasis and atopic dermatitis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 227.

[14] KIM HB, UM JY, CHUNG BY, et al. Aryl hydrocarbon receptors: evidence of therapeutic targets in chronic inflammatory skin diseases [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1087.

[15] SHI YQ, XIAO YF, YU JF, et al. UVA1 irradiation attenuates collagen production via Ficz/AhR/MAPK signaling activation in scleroderma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109764.

[16] SMITH SH, JAYAWICKREME C, RICKARD DJ, et al. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(10): 2110 - 2119.

[17] CAI L, CHEN GH, LU QJ, et al. A double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled phase III trial of 1% benvitimod cream in mild-to-moderate plaque psoriasis [J]. *Chin Med J*

- (*Engl*), 2020, 133(24): 2905–2909.
- [18] LEBWOHL MG, STEIN GOLD L, STROBER B, *et al.* Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2219–2229.
- [19] STROBER B, STEIN GOLD L, BISSONNETTE R, *et al.* One-year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: results from the PSOARING 3 trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(4): 800–806.
- [20] BISSONNETTE R, CHEN GH, BOLDOC C, *et al.* Efficacy and safety of topical WBI-1001 in the treatment of atopic dermatitis: results from a phase 2A, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(4): 446–449.
- [21] BISSONNETTE R, POULIN Y, ZHOU Y, *et al.* Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(4): 853–860.
- [22] PEPPERS J, PALLER AS, MAEDA-CHUBACHI T, *et al.* A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1): 89–98, e3.
- [23] Japan Tobacco Inc. Top-line results of phase 3 clinical study (comparative study) of JTE-061 (tapinarof) cream, Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) agonist, in adult and adolescent patients with atopic dermatitis in Japan[EB/OL]. (2022-07-20). [https://www.jt.com/media/news/2022/0720\\_01.html](https://www.jt.com/media/news/2022/0720_01.html).
- [24] Dermavant Sciences Inc. Dermavant reports positive topline results from ADORING 2 atopic dermatitis phase 3 trial of VTA-MA® (tapinarof) cream, 1% once daily in adults and children as young as 2 years old[EB/OL]. (2023-03-15). <https://www.dermavant.com/dermavant-reports-positive-topline-results-from-adoring-2-atopic-dermatitis-phase-3-trial-of-vtama-tapinarof-cream-1-once-daily-in-adults-and-children-as-young-as-2-years-old>.
- [25] CHEN JX, HALLER CA, JERNIGAN FE, *et al.* Modulation of lymphocyte-mediated tissue repair by rational design of heterocyclic aryl hydrocarbon receptor agonists[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(3): eaay8230.
- [26] CARDINALI G, FLORI E, MASTROFRANCESCO A, *et al.* Anti-inflammatory and pro-differentiating properties of the aryl hydrocarbon receptor ligands NPD-0614-13 and NPD-0614-24: potential therapeutic benefits in psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7501.
- [27] GRYSOVÁ A, JOO H, MAIER V, *et al.* Targeting the aryl hydrocarbon receptor with microbial metabolite mimics alleviates experimental colitis in mice[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(9): 6859–6868.
- [28] TIAN C, ZHANG G, XIA Z, *et al.* Identification of triazolopyridine derivatives as a new class of AhR agonists and evaluation of anti-psoriasis effect in a mouse model[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 231: 114122.
- [29] RIKKEN G, VAN DEN BN, VAN VLIJMEN-WILLEMS I, *et al.* Carboxamide derivatives are potential therapeutic AHR ligands for restoring IL-4 mediated repression of epidermal differentiation proteins[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1773.
- [30] 广东省药学会. 特异性皮炎的合理用药指引[J]. *今日药学*, 2022, 32(3): 161–175.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-07-09