

# RIPK2: 治疗炎症性疾病的新靶点

赖宇俊, 郑珩\*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年5月3日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月21日

## 摘要

炎症是机体受到刺激后出现的一种保护性反应, 然而, 失调的炎症反应又会引发各种炎症性疾病。受体相互作用蛋白激酶2 (receptor interacting protein kinase 2, RIPK2)是核苷酸结合寡聚化结构域蛋白1和2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 1/2, NOD1/2)下游的信号转导分子, 在NOD介导的炎症反应中起到了关键的调控作用。NOD-RIPK2信号通路与多种炎症性疾病存在联系, 本文对RIPK2的结构功能、RIPK2与炎症性疾病的关系以及RIPK2抑制剂的研发进展进行综述, 希望为炎症性疾病的治疗提供新的思路。

## 关键词

炎症性疾病, NOD, RIPK2, 抑制剂

# RIPK2: A New Therapeutic Target for Inflammatory Diseases

Yujun Lai, Heng Zheng\*

College of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: May 3<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Jun. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Inflammation is a protective response that occurs in response to stimuli. However, dysregulated inflammation can lead to various inflammatory diseases. Receptor-interacting protein kinase 2 (RIPK2) is a downstream signaling molecule of nucleotide-binding oligomerization domain-containing proteins 1 and 2 (NOD1/2) and plays a crucial role in regulating NOD-mediated inflammatory responses. The NOD-RIPK2 pathway is associated with various inflammatory diseases. In this review, we summarize the recent advances in understanding the role of RIPK2 in inflammatory diseases and the

\*通讯作者。

development of RIPK2 inhibitors, with the aim of providing new ideas for the treatment of inflammatory diseases.

## Keywords

Inflammatory Diseases, NOD, RIPK2, Inhibitors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

炎症是机体在出现创伤或受到感染后出现的一种保护性的生理反应。该反应有助于损伤组织的修复以及抵御细菌、病毒等病原微生物。然而, 过度的炎症反应会产生大量自由基、趋化因子和细胞因子, 导致组织损伤, 进一步引发各种炎症性疾病[1] [2]。

受体相互作用蛋白激酶(receptor interacting protein kinase, RIPK) 2 是已知的 7 个 RIPK 家族成员之一, 它是核苷酸结合寡聚化结构域蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain containing protein, NOD) 1 和 2 下游的信号转导分子, 对 NOD 介导的炎症反应具有关键的调控作用[3]。近年来, 研究发现, NOD-RIPK2 信号通路在调控感染性炎症方面发挥了重要作用, 并且 NOD-RIPK2 信号通路的失调与类风湿性关节炎、炎症性肠病等疾病的发生密切相关[4] [5]。

## 2. RIPK2 的结构和信号传导功能

RIPK2 (又被称为 RIP2, RICK 或 CARDIAK)最早于 1998 年被三个不同的课题组先后发现和报道[6] [7] [8]。RIPK2 全长为 541aa, 其 N 端含有 RIPK 家族高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域(kinase domain, KD), 其 C 端带有半胱氨酸蛋白酶激活与募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD), 两个结构域间存在一段中间结构域(intermediate domain, ID)。RIPK2 在人体内的多种组织和细胞中表达, 其中主要表达在心脏、胰腺、胎盘等组织中以及淋巴母细胞、肠上皮细胞等细胞中[6] [8]。

早期的功能研究发现, RIPK2 可以调控细胞凋亡[6] [7]。目前, 主流的观点认为, RIPK2 主要参与调控 NOD1 和 NOD2 通路的信号转导以及它们下游的核因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的激活[9]。NOD1 和 NOD2 是分布在胞质中的模式识别受体, 其中 NOD1 可识别来自革兰氏阴性菌和部分革兰氏阳性菌的细胞壁肽聚糖的  $\gamma$ -d-谷氨酰基-内消旋-二氨基庚二酸( $\gamma$ -d-glutamyl-meso-diaminopimelic acid, IE-DAP), NOD2 则可识别大多数细菌的细胞壁肽聚糖中的胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP) [10] [11] [12]。NOD1 与 NOD2 会在识别配体后将发生构象改变, 并通过其 N 端的 CARD 结构域产生同型 CARD-CARD 相互作用来募集 RIPK2。被募集的 RIPK2 会在 cIAP1、cIAP2 和 XIAP 等 E3 泛素连接酶的作用下发生 K63 泛素化, 并通过 K63 泛素链结合泛素连接酶复合物 LUBAC, 随后发生 M1 泛素化[13] [14] [15]。随后, RIPK2 通过 K63 和 M1 两种泛素链分别结合由转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 (TGF $\beta$  activated kinase 1, TAK1)、TAK1 结合蛋白(TAK1 Binding Protein, TAB) 1 和 TAB2 或 TAB3 组成的 TAK1-TAB 复合物, 以及由  $\kappa$ B 抑制因子激酶(inhibitor of kappa b kinase, IKK)  $\alpha$ 、IKK $\beta$  和 nemo (即 IKK $\gamma$ )组成的 IKK 复合物, 最终激活 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路并调控一系列的炎症反应[16] [17]。

除此之外, 还有研究表明, RIPK2 在部分细胞中调控了 I 型干扰素的释放。在肠上皮细胞中, 当 NOD1 识别配体并发生活化后, 其可促进下游的 RIPK2 与 TNF 受体相关因子(TNFR-associated factor, TRAF) 3 发生结合, 随后激活 TRAF3 下游的 TRAF 家族成员关联 NF- $\kappa$ B 激活因子(TRAF family member associated NF- $\kappa$ B activator, TANK)结合激酶(TANK-Binding Kinase, TBK) 1 和 IKK $\epsilon$ , 从而促进 IFN 调节因子(IFN regulatory factor, IRF) 7 的核移位激活以及 I 型干扰素的释放[18]。而在巨噬细胞中, 当 NOD2 识别某些细菌特有的 N-乙二醇化 MDP 后, RIPK2 以及 TBK1 和 IRF5 等分子对细胞释放 I 型干扰素是不可或缺的[19]。

### 3. RIPK2 与感染性炎症

NOD1 和 NOD2 是宿主防御的重要组成部分, 在机体识别和清除病原微生物的过程中具有重要意义[20]。作为 NOD1 和 NOD2 下游的关键信号传导分子, RIPK2 对细菌、真菌、衣原体和病毒等多种病原微生物感染引发的炎症反应具有重要调控作用。

#### 3.1. 细菌感染

RIPK2 调控了机体对单核增生李斯特菌(*L. Monocytogenes*)的应答。在被单核增生李斯特菌感染后, 与野生型(wild type, WT)小鼠体内分离的骨髓来源的巨噬细胞 BMDM 相比, 从 RIPK2 敲除(knockout, KO)小鼠体内分离的 BMDM 释放的炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 明显减少[21]。同时, 与 WT 小鼠相比, RIPK2 KO 小鼠对单核增生李斯特菌的敏感性明显增加, 具体表现为 RIPK2 KO 小鼠在感染后出现更高的死亡率以及 RIPK2 KO 小鼠的肝脏、脾脏中具有更高的细菌负荷[22]。

RIPK2 调控了机体在受到大肠杆菌(*E. coli*)感染后发生的炎症反应。在被大肠杆菌感染后, 与 WT 小鼠体内分离的细胞相比, RIPK2 KO 小鼠体内分离的 BMDM 和骨髓来源的树突状细胞 BMDC 释放的 IL-6 和 IL-23 明显减少。另一方面, 小鼠在气管滴注大肠杆菌后会引发肺炎。与 WT 小鼠相比, RIPK2 KO 小鼠的肺泡灌洗液中炎症因子、趋化因子的含量以及中性粒细胞的数量明显减少, 且 RIPK2 KO 小鼠肺部大肠杆菌的细菌负荷更高。然而, 由于肺部出现的炎症反应更轻, RIPK2 KO 小鼠的肺部病理损伤明显轻于 WT 小鼠[23]。

RIPK2 与机体的抗分歧杆菌感染有关。我国的两项独立的病例基因研究发现, 具有 RIPK2 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的病人对结核分歧杆菌引发的结核病和麻风分歧杆菌(*M. leprae*)引发的麻风病表现出了更高的易感性[24] [25]。此外, 有研究证明, 与 WT 小鼠体内分离的 BMDM 相比, RIPK2KO 小鼠体内分离的 BMDM 在受到结核分歧杆菌(*M. tuberculosis*)感染后分泌 I 型干扰素的能力明显减弱[19]。

#### 3.2. 真菌和衣原体感染

RIPK2 参与了真菌和衣原体感染引起的应答。有研究发现, 在受到烟曲霉(*A. fumigatus*)感染后, 小鼠巨噬细胞 Raw 264.7 和人角膜内皮细胞 HECEs 中 NOD2 和 RIPK2 的表达水平明显增加, 伴随着 IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放。并且, 当 NOD2 的表达被抑制后, 烟曲霉感染不会导致细胞中 RIPK2 和 NF- $\kappa$ B 的表达上调, 同时炎症因子的释放也明显减少, 表明 NOD2-RIPK2 信号通路介导了烟曲霉感染引起的细胞的炎症因子分泌[26] [27]。

此外, 研究发现, 在受到衣原体(*C. muridarum*)感染后, 小鼠脾脏中 IL-6 的表达水平明显增加。与 WT 小鼠相比, RIPK2 KO 小鼠的脾脏中 IL-6 的表达水平更低, 脾脏中的衣原体负荷更高, 表明 RIPK2 在体内对衣原体的清除起到了促进作用[28]。

### 3.3. 病毒感染

RIPK2在抗病毒反应中发挥了调控作用。人类巨细胞病毒(HCMV)感染会诱导人包皮成纤维细胞 HFF 的 RIPK2 的表达。与对照细胞相比,敲低(knockdown, KD) RIPK2 表达的 HFF 在受到感染后的 IFN- $\beta$ 、CXCL10 等炎症因子的表达明显减少[29]。相反,对细胞进行 RIPK2 过表达后, HCMV 在 HFF 和神经胶质瘤细胞 U373 中的复制均被明显抑制[30] [31]。

同时, RIPK2 在不同病毒感染引发的炎症反应中的调控作用有所不同。在感染小鼠诺瓦克病毒-1 (MNV-1)后,与 WT 小鼠相比, RIPK2 KO 小鼠因继发细菌感染出现的 TNF- $\alpha$  的释放和死亡明显减少[32]。该现象表明,在抗 MNV-1 感染的过程中, RIPK2 促进了体内炎症反应的发生。然而,在 PR8 甲型流感病毒感染中,与 WT 小鼠相比, RIPK2 KO 小鼠肺部出现更多的 IFN- $\gamma$  和 IL-18 等细胞因子的释放,肺部损伤更严重,并且 RIPK2 KO 小鼠更容易发生死亡[33]。该结果说明,在 PR8 感染的情况下, RIPK2 对体内过度激活的炎症反应起到了限制的作用。

## 4. RIPK2 与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性关节病变和关节滑膜炎为特征的慢性炎症疾病,其临床表现为关节疼痛、变形和功能丧失[34] [35]。据初步统计,在 1990 年到 2010 年间,全球 RA 患者的数量约保持在全球总人口的 0.24%, 预计该比例到 2015 年已上升至 0.5%到 1% [36] [37]。RA 会严重影响患者的生活质量,同时, RA 导致的患者的运动和工作能力下降会给社会带来沉重的经济负担 [38]。

临床对 RA 的诱因和发病机制的研究仍然处于探索阶段。目前,性别因素、遗传因素和环境因素被认为是影响 RA 发病的主要因素[39]。同时,破骨细胞和成骨细胞的失衡、巨噬细胞样滑膜细胞和成纤维细胞样滑膜细胞的过度增殖以及细胞因子引发的炎症等被认为是 RA 的成因[40] [41]。

此前,有研究报道了 RIPK2 与 RA 的关联。与骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者的细胞相比, RA 患者的外周血单核细胞 PBMC 和滑膜液 T 细胞 SFTC 中的 NOD2 与 RIPK2 的表达水平更高[42]。另一方面,给小鼠注射甲基化的牛血清白蛋白可建立关节炎动物模型。与 WT 小鼠相比, RIPK2 KO 小鼠在造模后滑膜液中的中性粒细胞数量更少,且 RIPK2 KO 小鼠的痛觉阈值降低和软骨损伤的症状更轻。同时, RIPK2 KO 小鼠的关节腔中 TNF- $\alpha$ 、IL-17 和 KC 等炎症因子的含量水平更低[43],表明缺失 RIPK2 对关节炎小鼠具有保护作用。这些现象提示 RIPK2 参与了 RA 的发生,并有可能成为 RA 的治疗靶点。

## 5. RIPK2 与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类慢性的、易复发的胃肠道炎症疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型。其中, UC 仅在结肠发生,而 CD 可在胃肠道的任何部位发生,但通常发生在回肠[44]。近年来, IBD 在全世界的发病率逐渐上升[45]。虽然目前我国的 IBD 发病率远低于欧美国家,但在近 20 年间,我国的 IBD 病例数也在迅速上升。据统计,在 2005 年至 2014 年间,我国的 IBD 病例数为 35 万例,预计此数字到 2025 年将会增加至 150 万[46]。考虑到 IBD 对患者生活质量造成的严重影响,以及对社会的经济和医疗带来的压力与负担, IBD 已成为需要解决的重大社会健康问题[47]。

迄今为止, IBD 的诱因和发病机制尚未完全明确。目前有许多观点认为, IBD 的发病可能与遗传、环境、免疫、饮食和心理等多种因素有关。据报道, IBD 有家族聚集性, IBD 患者家属人群的 IBD 发病率高于普通人群[48]。而在 IBD 的患者和结肠炎模型的小鼠中观察到肠道微生物失调的现象,提示肠道微生物可能与 IBD 的发生有关[49]。免疫因素也被认为是影响 IBD 发病的重要因素之一。在肠道黏膜出



现损伤后, 分布在肠道的大量抗原将入侵肠组织, 随后引发炎症细胞浸润, 继而引发免疫反应。聚集的炎症细胞会释放大量的 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等细胞因子, 这些细胞因子调控了各种免疫细胞和非免疫细胞的相互作用, 并可能与 IBD 的发生有关[50]。

近年来, 越来越多的证据表明, NOD2-RIPK2 通路介导的炎症反应影响了 IBD 的发生。遗传研究发现, NOD2 的受体失活功能缺陷的基因突变会导致病人对克罗恩病的敏感性增加[51]。此外, 虽然尚无研究表明 RIPK2 基因突变与 IBD 有关, 但有研究发现, 与不发病的对照组织相比, CD 和 UC 患者的肠病变组织中 RIPK2 的蛋白水平明显升高[52] [53]。并且, 在 CD 患者的肠病变组织中还可观察到 RIPK2 的磷酸化, 表明 RIPK2 在 CD 患者的肠病变区域发生了激活[53]。除此之外, 还有研究发现, 与对照组织相比, IBD 患者的发病区域的肠组织中对 RIPK2 的泛素化修饰具有重要作用的 cIAP1、cIAP2 等 E3 连接酶的表达水平也同样升高。同时, IBD 患者的肠病变组织中 RIPK2 的表达与 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子的表达成正相关[54]。另一方面, 动物实验表明, 在用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate, DSS)或三硝基苯磺酸(trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导结肠炎后, 与对照小鼠相比, 注射了抑制 RIPK2 表达的 siRNA 的小鼠的肠道病理损伤明显减轻[54]。这些发现进一步证明了 RIPK2 在 IBD 中的作用, 并提示 RIPK2 是治疗 IBD 的潜在靶点。

## 6. RIPK2 抑制剂的研发进展

由于 RIPK2 在 NOD 介导的炎症反应和多种炎症性疾病中发挥了重要的调控作用, 因此它被认为是一种有潜力的药物靶点[55]。近年来, 一些研究团队对 RIPK2 抑制剂进行了鉴定和开发, 并对这些抑制剂在治疗部分炎症性疾病方面的疗效进行了评估。

### 6.1. SB 203580

SB 203580 是一种吡啶基咪唑类化合物, 早期被认为是一种具有抗炎作用的 P38 MAPK 抑制剂。后续的研究发现其对 RIPK2 也具有抑制作用。SB 203580 可以抑制 MDP 诱导的 NF- $\kappa$ B 活化[56]。此外, SB 203580 对 DSS 或 TNBS 诱导的小鼠结肠的损伤具有改善作用, 并且可以抑制小鼠结肠组织中炎症细胞因子的转录[57]。

### 6.2. 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是一类药物, 可阻断酪氨酸激酶催化其底物。部分 TKI 具有多种靶点[58]。之前的研究发现, 吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、瑞格非尼(Regorafenib)、索拉非尼(Sorafenib)和普纳替尼(Ponatinib)对 RIPK2 具有抑制作用[59] [60], 其中普纳替尼对 RIPK2 的抑制作用最强[60]。普纳替尼可抑制 MDP 刺激后 RIPK2 的磷酸化、泛素化和后续 NF- $\kappa$ B 通路的激活, 以及炎症因子基因的转录。此外, 在人类原代单核细胞中, 普纳替尼可抑制 MDP 诱导的 TNF 释放[60]。体内数据表明, 吉非替尼可以减轻 MDP 诱导的腹膜炎以及 SAMP1/YitFc 小鼠的自发性回肠炎[61]。

### 6.3. OD36

OD36 是一种具有 RIPK2 抑制活性的大环化合物。与吉非替尼相比, OD36 对 RIPK2 的抑制作用更强, 并且不会影响表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 但会抑制激活素受体样激酶(activin receptor-like kinase, ALK) 2。体外研究表明, OD36 可以抑制 MDP 刺激后 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路的活化以及炎症因子的转录。此外, 体内实验证明, OD36 可以减少 MDP 诱导的腹膜炎小鼠模型的腹腔中性粒细胞和淋巴细胞浸润, 并且减少浸润细胞中细胞因子和趋化因子的转录。在治疗 MDP 诱导的腹膜炎方面, OD36 的效果优于吉非替尼[61]。

## 6.4. WEHI-345

WEHI-345 是 WEHI 医学研究所研发的一种选择性 RIPK2 抑制剂, 其在结合并抑制 RIPK2 的同时, 对其他 RIPK 家族成员或蛋白激酶没有明显的影响。WEHI-345 可以阻断 RIPK2 与 IAP 的结合, 延迟 MDP 诱导的 RIPK2 泛素化和 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路的激活, 并且抑制 MDP 刺激或细菌感染引起的细胞炎症因子的转录和释放。此外, 体内研究表明, 口服 WEHI-345 可以缓解小鼠的腹膜炎以及实验性自身免疫性脑脊髓炎[62]。

## 6.5. GSK583 和 GSK2983559

GSK583 是 GSK 公司早期报道的一种激酶抑制剂。它具有良好的特异性, 在测试的 300 种激酶中, 它对 RIPK2 的抑制作用最强, 对其他激酶的影响较小。虽然除 RIPK2 外, GSK583 还可以与 RIPK3 发生结合, 但对 RIPK3 的活性基本没有影响。GSK583 可在人类原代单核细胞内抑制 NOD-RIPK2 信号通路介导的炎症因子释放, 而且对 TLR、TNFR 等通路介导的炎症不产生影响。此外, GSK583 还可缓解 MDP 诱导的小鼠腹膜炎, 并抑制 IBD 患者发病区域肠组织的炎症因子释放。然而, 后续研究发现, 在可用的剂量范围内, GSK583 对人类无效[63]。

GSK2983559 是 GSK 公司在对 GSK583 进行优化后得到的一种前药, 其在体内被切割后转化为活性形式。与 GSK583 相比, 活性形式的 GSK2983559 的心脏安全性更好, 并且对 RIPK2 的抑制作用更强, 但其选择性有所降低。活性形式的 GSK2983559 还可在人类的原代单核细胞以及人类的全血中显著抑制 MDP 诱导的炎症因子释放。此外, 活性形式的 GSK2983559 可减轻 TNBS 诱导的结肠损伤并抑制 IBD 患者发病组织的炎症因子释放。与此同时, 人体 PK/PD 的预测结果显示, GSK2983559 口服后对人类有效[64]。

## 6.6. 10W

10W 是四川大学华西医院研究团队开发的一种 RIPK2 抑制剂。它对激酶的抑制作用表现出了良好的特异性, 在抑制 RIPK2 活性的同时, 仅对少数其他蛋白激酶产生影响。与 WEHI-345 相比, 10W 的代谢稳定性和安全性更好, 并且对 RIPK2 活性以及 MDP 诱导的细胞炎症因子的转录和释放的抑制作用更强。此外, 10W 能够改善 DSS 诱导的结肠炎小鼠的腹泻、体重下降, 并减少结肠的缩短和损伤。同时, 10W 对 DSS 诱导的结肠炎的治疗效果优于 WEHI-345 [65]。

## 7. 结语

RIPK2 是 NOD 信号通路的关键调控蛋白, 其在多种炎症性疾病治疗中的潜力得到了研究。但是, RIPK2 如何影响这些疾病的发生还未完全明确, 后续的研究应尝试进一步阐明 RIPK2 调控疾病的机制, 以提供更详细的依据来制定炎症性疾病的治疗策略。此外, RIPK2 的抑制剂的开发虽然取得了一定的成果, 但是尚无一种 RIPK2 抑制剂可供临床使用。未来的工作仍需重视 RIPK2 抑制剂的研发, 为炎症性疾病的治疗提供更多的药物选择。

## 参考文献

- [1] Fullerton, J.N. and Gilroy, D.W. (2016) Resolution of Inflammation: A New Therapeutic Frontier. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 551-567. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.39>
- [2] Zarrin, A.A., Bao, K., Lupardus, P. and Vucic, D. (2021) Kinase Inhibition in Autoimmunity and Inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 39-63. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0082-8>
- [3] Eng, V.V., Wemyss, M.A. and Pearson, J.S. (2021) The Diverse Roles of RIP Kinases in Host-Pathogen Interactions.

- Seminars in Cell and Developmental Biology*, **109**, 125-143. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.08.005>
- [4] Trindade, B.C. and Chen, G.Y. (2020) NOD1 and NOD2 in Inflammatory and Infectious Diseases. *Immunological Reviews*, **297**, 139-161. <https://doi.org/10.1111/imr.12902>
- [5] Zhao, W., Leng, R.X. and Ye, D.Q. (2023) RIPK2 as a Promising Druggable Target for Autoimmune Diseases. *International Immunopharmacology*, **118**, Article ID: 110128. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110128>
- [6] Mccarthy, J.V., Ni, J. and Dixit, V.M. (1998) RIP2 Is a Novel NF- $\kappa$ B-Activating and Cell Death-Inducing Kinase. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 16968-16975. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.27.16968>
- [7] Inohara, N., Del Peso, L., Koseki, T., Chen, S. and Nunez, G. (1998) RICK, a Novel Protein Kinase Containing a Caspase Recruitment Domain, Interacts with CLARP and Regulates CD95-Mediated Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 12296-12300. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.20.12296>
- [8] Thome, M., Hofmann, K., Burns, K., Martinon, F., Bodmer, J.L., Mattmann, C. and Tschopp, J. (1998) Identification of CARDIAK, a RIP-Like Kinase That Associates with Caspase-1. *Current Biology*, **8**, 885-888. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(07\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(07)00352-1)
- [9] Cuny, G.D. and Degtarev, A. (2021) RIPK Protein Kinase Family: Atypical Lives of Typical Kinases. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **109**, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.06.014>
- [10] Chen, G., Shaw, M.H., Kim, Y.G. and Nunez, G. (2009) NOD-Like Receptors: Role in Innate Immunity and Inflammatory Disease. *Annual Review of Pathology*, **4**, 365-398. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092239>
- [11] Girardin, S.E., Boneca, I.G., Carneiro, L.A., Antignac, A., Jehanno, M., Viala, J., Tedin, K., Taha, M.K., Labigne, A., Zahringer, U., Coyle, A.J., Distefano, P.S., Bertin, J., Sansonetti, P.J. and Philpott, D.J. (2003) Nod1 Detects a Unique Muropeptide from Gram-Negative Bacterial Peptidoglycan. *Science*, **300**, 1584-1587. <https://doi.org/10.1126/science.1084677>
- [12] Girardin, S.E., Boneca, I.G., Viala, J., Chamaillard, M., Labigne, A., Thomas, G., Philpott, D.J. and Sansonetti, P.J. (2003) Nod2 Is a General Sensor of Peptidoglycan through Muramyl Dipeptide (MDP) Detection. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 8869-8872. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200651200>
- [13] Mukherjee, T., Hovingh, E.S., Foerster, E.G., Abdel-Nour, M., Philpott, D.J. and Girardin, S.E. (2019) NOD1 and NOD2 in Inflammation, Immunity and Disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **670**, 69-81. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.12.022>
- [14] Krieg, A., Correa, R.G., Garrison, J.B., Le Negrato, G., Welsh, K., Huang, Z., Knoefel, W.T. and Reed, J.C. (2009) XIAP Mediates NOD Signaling via Interaction with RIP2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 14524-14529. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907131106>
- [15] Damgaard, R.B., Nachbur, U., Yabal, M., Wong, W.W., Fiil, B.K., Kastirr, M., Rieser, E., Rickard, J.A., Bankovacki, A., Peschel, C., Ruland, J., Bekker-Jensen, S., Mailand, N., Kaufmann, T., Strasser, A., Walczak, H., Silke, J., Jost, P.J. and Gyrd-Hansen, M. (2012) The Ubiquitin Ligase XIAP Recruits LUBAC for NOD2 Signaling in Inflammation and Innate Immunity. *Molecular Cell*, **46**, 746-758. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.04.014>
- [16] Wang, C., Deng, L., Hong, M., Akkaraju, G.R., Inoue, J. and Chen, Z.J. (2001) TAK1 Is a Ubiquitin-Dependent Kinase of MKK and IKK. *Nature*, **412**, 346-351. <https://doi.org/10.1038/35085597>
- [17] Hasegawa, M., Fujimoto, Y., Lucas, P.C., Nakano, H., Fukase, K., Nunez, G. and Inohara, N. (2008) A Critical Role of RICK/RIP2 Polyubiquitination in Nod-Induced NF- $\kappa$ B Activation. *EMBO Journal*, **27**, 373-383. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601962>
- [18] Watanabe, T., Asano, N., Fichtner-Feigl, S., Gorelick, P.L., Tsuji, Y., Matsumoto, Y., Chiba, T., Fuss, I.J., Kitani, A. and Strober, W. (2010) NOD1 Contributes to Mouse Host Defense against *Helicobacter pylori* via Induction of Type I IFN and Activation of the ISGF3 Signaling Pathway. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 1645-1662. <https://doi.org/10.1172/JCI39481>
- [19] Pandey, A.K., Yang, Y., Jiang, Z., Fortune, S.M., Coulombe, F., Behr, M.A., Fitzgerald, K.A., Sasseti, C.M. and Kelliher, M.A. (2009) NOD2, RIP2 and IRF5 Play a Critical Role in the Type I Interferon Response to *Mycobacterium tuberculosis*. *PLOS Pathogens*, **5**, e1000500. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000500>
- [20] Moreira, L.O. and Zamboni, D.S. (2012) NOD1 and NOD2 Signaling in Infection and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **3**, Article 328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00328>
- [21] Park, J.H., Kim, Y.G., McDonald, C., Kanneganti, T.D., Hasegawa, M., Body-Malapel, M., Inohara, N. and Nunez, G. (2007) RICK/RIP2 Mediates Innate Immune Responses Induced through Nod1 and Nod2 but Not TLRs. *Journal of Immunology*, **178**, 2380-2386. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2380>
- [22] Chin, A.I., Dempsey, P.W., Bruhn, K., Miller, J.F., Xu, Y. and Cheng, G. (2002) Involvement of Receptor-Interacting Protein 2 in Innate and Adaptive Immune Responses. *Nature*, **416**, 190-194. <https://doi.org/10.1038/416190a>
- [23] Balamayooran, T., Batra, S., Balamayooran, G., Cai, S., Kobayashi, K.S., Flavell, R.A. and Jeyaseelan, S. (2011) Re-

- ceptor-Interacting Protein 2 Controls Pulmonary Host Defense to *Escherichia coli* Infection via the Regulation of Interleukin-17A. *Infection and Immunity*, **79**, 4588-4599. <https://doi.org/10.1128/IAI.05641-11>
- [24] Zhang, F.R., Huang, W., Chen, S.M., Sun, L.D., Liu, H., Li, Y., Cui, Y., Yan, X.X., Yang, H.T., Yang, R.D., Chu, T.S., Zhang, C., Zhang, L., Han, J.W., Yu, G.Q., Quan, C., Yu, Y.X., Zhang, Z., Shi, B.Q., Zhang, L.H., Cheng, H., Wang, C.Y., Lin, Y., Zheng, H.F., Fu, X.A., Zuo, X.B., Wang, Q., Long, H., Sun, Y.P., Cheng, Y.L., Tian, H.Q., Zhou, F.S., Liu, H.X., Lu, W.S., He, S.M., Du, W.L., Shen, M., Jin, Q.Y., Wang, Y., Low, H.Q., Erwin, T., Yang, N.H., Li, J.Y., Zhao, X., Jiao, Y.L., Mao, L.G., Yin, G., Jiang, Z.X., Wang, X.D., Yu, J.P., Hu, Z.H., Gong, C.H., Liu, Y.Q., Liu, R.Y., Wang, D.M., Wei, D., Liu, J.X., Cao, W.K., Cao, H.Z., Li, Y.P., Yan, W.G., Wei, S.Y., Wang, K.J., Hibberd, M.L., Yang, S., Zhang, X.J. and Liu, J.J. (2009) Genomewide Association Study of Leprosy. *New England Journal of Medicine*, **361**, 2609-2618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903753>
- [25] Song, J., Liu, T., Jiao, L., Zhao, Z., Hu, X., Wu, Q., Bai, H., Lv, M., Meng, Z., Wu, T., Chen, H., Chen, X., Song, X. and Ying, B. (2019) RIPK2 Polymorphisms and Susceptibility to Tuberculosis in a Western Chinese Han Population. *Infection, Genetics and Evolution*, **75**, Article ID: 103950. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.103950>
- [26] Li, Z.Z., Tao, L.L., Zhang, J., Zhang, H.J. and Qu, J.M. (2012) Role of NOD2 in Regulating the Immune Response to *Aspergillus fumigatus*. *Inflammation Research*, **61**, 643-648. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0456-4>
- [27] Wu, J., Zhang, Y., Xin, Z. and Wu, X. (2015) The Crosstalk between TLR2 and NOD2 in *Aspergillus fumigatus* Keratitis. *Molecular Immunology*, **64**, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.11.021>
- [28] Pham, O.H., Lee, B., Labuda, J., Keestra-Gounder, A.M., Byndloss, M.X., Tsohis, R.M. and Mcorley, S.J. (2020) NOD1/NOD2 and RIP2 Regulate Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Inflammation during Chlamydia Infection. *mBio*, **11**, e00979-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00979-20>
- [29] Fan, Y.H., Roy, S., Mukhopadhyay, R., Kapoor, A., Duggal, P., Wojcik, G.L., Pass, R.F. and Arav-Boger, R. (2016) Role of Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 1 (NOD1) and Its Variants in Human Cytomegalovirus Control *in Vitro* and *in Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E7818-E7827. <https://doi.org/10.1073/pnas.1611711113>
- [30] Eickhoff, J., Hanke, M., Stein-Gerlach, M., Kiang, T.P., Herzberger, K., Habenberger, P., Muller, S., Klebl, B., Marschall, M., Stamminger, T. and Cotten, M. (2004) RICK Activates a NF- $\kappa$ B-Dependent Anti-Human Cytomegalovirus Response. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 9642-9652. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312893200>
- [31] Kapoor, A., Forman, M. and Arav-Boger, R. (2014) Activation of Nucleotide Oligomerization Domain 2 (NOD2) by Human Cytomegalovirus Initiates Innate Immune Responses and Restricts Virus Replication. *PLOS ONE*, **9**, e92704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092704>
- [32] Kim, Y.G., Park, J.H., Reimer, T., Baker, D.P., Kawai, T., Kumar, H., Akira, S., Wobus, C. and Nunez, G. (2011) Viral Infection Augments Nod1/2 Signaling to Potentiate Lethality Associated with Secondary Bacterial Infections. *Cell Host & Microbe*, **9**, 496-507. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.05.006>
- [33] Lupfer, C., Thomas, P.G., Anand, P.K., Vogel, P., Milasta, S., Martinez, J., Huang, G., Green, M., Kundu, M., Chi, H., Xavier, R.J., Green, D.R., Lamkanfi, M., Dinarello, C.A., Doherty, P.C. and Kanneganti, T.D. (2013) Receptor Interacting Protein Kinase 2-Mediated Mitophagy Regulates Inflammasome Activation during Virus Infection. *Nature Immunology*, **14**, 480-488. <https://doi.org/10.1038/ni.2563>
- [34] Sparks, J.A. (2019) Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*, **170**, ITC1-ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
- [35] 温志华. 类风湿性关节炎发病机制的临床研究进展[J]. *临床医学*, 2022, 42(7): 123-125
- [36] Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Carmona, L., Wolfe, F., Vos, T., Williams, B., Gabriel, S., Lassere, M., Johns, N., Buchbinder, R., Woolf, A. and March, L. (2014) The Global Burden of Rheumatoid Arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 1316-1322. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>
- [37] Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, **388**, 2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- [38] Sokka, T., Kautiainen, H., Pincus, T., Verstappen, S.M., Aggarwal, A., Alten, R., Andersone, D., Badsha, H., Baecklund, E., Belmonte, M., Craig-Muller, J., Da, Mota, L.M., Dimic, A., Fathi, N.A., Ferraccioli, G., Fukuda, W., Geher, P., Gogus, F., Hajjaj-Hassouni, N., Hamoud, H., Haugeberg, G., Henrohn, D., Horslev-Petersen, K., Ionescu, R., Karateew, D., Kuuse, R., Laurindo, I.M., Lazovskis, J., Luukkainen, R., Mofti, A., Murphy, E., Nakajima, A., Oyoo, O., Pandya, S.C., Pohl, C., Predeteanu, D., Rexhepi, M., Rexhepi, S., Sharma, B., Shono, E., Sibia, J., Sierakowski, S., Skopouli, F.N., Stropuviene, S., Toloza, S., Valter, I., Woolf, A., Yamanaka, H. and Quest, R.A. (2010) Work Disability Remains a Major Problem in Rheumatoid Arthritis in the 2000s: Data from 32 Countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Research & Therapy*, **12**, Article No. R42. <https://doi.org/10.1186/ar2951>
- [39] Deane, K.D., Demoruelle, M.K., Kelmenson, L.B., Kuhn, K.A., Norris, J.M. and Holers, V.M. (2017) Genetic and En-



- vironmental Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, **31**, 3-18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
- [40] 韩宇飞, 高明利, 刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1): 162-165.
- [41] 谢小倩, 王亚乐, 罗沙沙, 等. 类风湿性关节炎发病机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 109-111
- [42] Franca, R., Vieira, S.M., Talbot, J., Peres, R.S., Pinto, L.G., Zamboni, D.S., Louzada-Junior, P., Cunha, F.Q. and Cunha, T.M. (2016) Expression and Activity of NOD1 and NOD2/RIPK2 Signalling in Mononuclear Cells from Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **45**, 8-12. <https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1047403>
- [43] Vieira, S.M., Cunha, T.M., Franca, R.F., Pinto, L.G., Talbot, J., Turato, W.M., Lemos, H.P., Lima, J.B., Verri, W.A., Jr., Almeida, S.C., Ferreira, S.H., Louzada-Junior, P., Zamboni, D.S. and Cunha, F.Q. (2012) Joint NOD2/RIPK2 Signaling Regulates IL-17 Axis and Contributes to the Development of Experimental Arthritis. *Journal of Immunology*, **188**, 5116-5122. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004190>
- [44] Rosen, M.J., Dhawan, A. and Saeed, S.A. (2015) Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*, **169**, 1053-1060. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1982>
- [45] Ananthakrishnan, A.N. (2015) Epidemiology and Risk Factors for IBD. *Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 205-217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- [46] 李学锋, 彭霞, 周明欢. 我国炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1265-1267.
- [47] 李惠, 李明松. 中国炎症性肠病的挑战和机遇[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(6): 569-572+582.
- [48] 张兰兰, 牛润章, 司依馨. 炎症性肠病的研究现状[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(S2): 42-45
- [49] 赵盈, 宋光. 炎症性肠病: 微生物-宿主因素的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(11): 1548-1551.
- [50] 姜雨薇, 金丹. 炎症性肠病免疫学发病机制研究进展[J]. 延边大学医学学报, 2014, 37(1): 76-78.
- [51] Hugot, J.P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J.P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'morain, C.A., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Cortot, A., Modigliani, R., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Colombel, J.F., Sahbatou, M. and Thomas, G. (2001) Association of NOD2 Leucine-Rich Repeat Variants with Susceptibility to Crohn's Disease. *Nature*, **411**, 599-603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
- [52] Stronati, L., Negroni, A., Pierdomenico, M., D'ottavio, C., Tirindelli, D., Di, Nardo, G., Oliva, S., Viola, F. and Cucchiara, S. (2010) Altered Expression of Innate Immunity Genes in Different Intestinal Sites of Children with Ulcerative Colitis. *Digestive and Liver Disease*, **42**, 848-853. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.003>
- [53] Negroni, A., Stronati, L., Pierdomenico, M., Tirindelli, D., Di, Nardo, G., Mancini, V., Maiella, G. and Cucchiara, S. (2009) Activation of NOD2-Mediated Intestinal Pathway in a Pediatric Population with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **15**, 1145-1154. <https://doi.org/10.1002/ibd.20907>
- [54] Watanabe, T., Minaga, K., Kamata, K., Sakurai, T., Komeda, Y., Nagai, T., Kitani, A., Tajima, M., Fuss, I.J., Kudo, M. and Strober, W. (2019) RICK/RIP2 Is a NOD2-Independent Nodal Point of Gut Inflammation. *International Immunology*, **31**, 669-683. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz045>
- [55] Pham, A.T., Ghilardi, A.F. and Sun, L. (2023) Recent Advances in the Development of RIPK2 Modulators for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1127722. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1127722>
- [56] Windheim, M., Lang, C., Peggie, M., Plater, L.A. and Cohen, P. (2007) Molecular Mechanisms Involved in the Regulation of Cytokine Production by Muramyl Dipeptide. *Biochemical Journal*, **404**, 179-190. <https://doi.org/10.1042/BJ20061704>
- [57] Hollenbach, E., Vieth, M., Roessner, A., Neumann, M., Malfertheiner, P. and Naumann, M. (2005) Inhibition of RICK/Nuclear Factor-kappaB and p38 Signaling Attenuates the Inflammatory Response in a Murine Model of Crohn Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 14981-14988. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500966200>
- [58] Huang, L., Jiang, S. and Shi, Y. (2020) Tyrosine Kinase Inhibitors for Solid Tumors in the Past 20 Years (2001-2020). *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00977-0>
- [59] Tigno-Aranjuez, J.T., Asara, J.M. and Abbott, D.W. (2010) Inhibition of RIP2's Tyrosine Kinase Activity Limits NOD2-Driven Cytokine Responses. *Genes and Development*, **24**, 2666-2677. <https://doi.org/10.1101/gad.1964410>
- [60] Canning, P., Ruan, Q., Schwerd, T., Hrdinka, M., Maki, J.L., Saleh, D., Suebsuwong, C., Ray, S., Brennan, P.E., Cuny, G.D., Uhlig, H.H., Gyrd-Hansen, M., Degtrev, A. and Bullock, A.N. (2015) Inflammatory Signaling by NOD-RIPK2 Is Inhibited by Clinically Relevant Type II Kinase Inhibitors. *Chemistry and Biology*, **22**, 1174-1184. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.07.017>

- [61] Tigno-Aranjuez, J.T., Benderitter, P., Rombouts, F., Deroose, F., Bai, X., Mattioli, B., Cominelli, F., Pizarro, T.T., Hoflack, J. and Abbott, D.W. (2014) *In Vivo* Inhibition of RIPK2 Kinase Alleviates Inflammatory Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 29651-29664. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.591388>
- [62] Nachbur, U., Stafford, C.A., Bankovacki, A., Zhan, Y., Lindqvist, L.M., Fiil, B.K., Khakham, Y., Ko, H.J., Sandow, J.J., Falk, H., Holien, J.K., Chau, D., Hildebrand, J., Vince, J.E., Sharp, P.P., Webb, A.I., Jackman, K.A., Muhlen, S., Kennedy, C.L., Lowes, K.N., Murphy, J.M., Gyrd-Hansen, M., Parker, M.W., Hartland, E.L., Lew, A.M., Huang, D.C., Lessene, G. and Silke, J. (2015) A RIPK2 Inhibitor Delays NOD Signalling Events Yet Prevents Inflammatory Cytokine Production. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6442. <https://doi.org/10.1038/ncomms7442>
- [63] Haile, P.A., Votta, B.J., Marquis, R.W., Bury, M.J., Mehlmann, J.F., Singhaus, R., Jr., Charnley, A.K., Lakdawala, A.S., Convery, M.A., Lipshutz, D.B., Desai, B.M., Swift, B., Capriotti, C.A., Berger, S.B., Mahajan, M.K., Reilly, M.A., Rivera, E.J., Sun, H.H., Nagilla, R., Beal, A.M., Finger, J.N., Cook, M.N., King, B.W., Ouellette, M.T., Totoritis, R.D., Pierdomenico, M., Negroni, A., Stronati, L., Cucchiara, S., Ziolkowski, B., Vossenkamper, A., Macdonald, T.T., Gough, P.J., Bertin, J. and Casillas, L.N. (2016) The Identification and Pharmacological Characterization of 6-(Tert-Butylsulfonyl)-N-(5-Fluoro-1H-Indazol-3-yl)quinolin-4-Amine (GSK583), a Highly Potent and Selective Inhibitor of RIP2 Kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 4867-4880. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00211>
- [64] Haile, P.A., Casillas, L.N., Votta, B.J., Wang, G.Z., Charnley, A.K., Dong, X., Bury, M.J., Romano, J.J., Mehlmann, J.F., King, B.W., Erhard, K.F., Hanning, C.R., Lipshutz, D.B., Desai, B.M., Capriotti, C.A., Schaeffer, M.C., Berger, S.B., Mahajan, M.K., Reilly, M.A., Nagilla, R., Rivera, E.J., Sun, H.H., Kenna, J.K., Beal, A.M., Ouellette, M.T., Kelly, M., Stemp, G., Convery, M.A., Vossenkamper, A., Macdonald, T.T., Gough, P.J., Bertin, J. and Marquis, R.W. (2019) Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 2 (RIP2) Kinase Specific Clinical Candidate, 2-((4-(Benzo[d]thiazol-5-Ylamino)-6-(Tert-Butylsulfonyl)quinazolin-7-Yl)oxy)ethyl Dihydrogen Phosphate, for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 6482-6494. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00575>
- [65] Yuan, X., Chen, Y., Tang, M., Wei, Y., Shi, M., Yang, Y., Zhou, Y., Yang, T., Liu, J., Liu, K., Deng, D., Zhang, C. and Chen, L. (2022) Discovery of Potent and Selective Receptor-Interacting Serine/Threonine Protein Kinase 2 (RIPK2) Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases (IBDs). *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 9312-9327. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00604>