

科研进展

新一代高选择性PDGFR $\alpha$ 激酶抑制剂研发成功

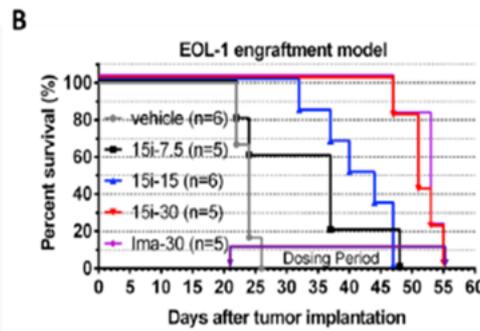
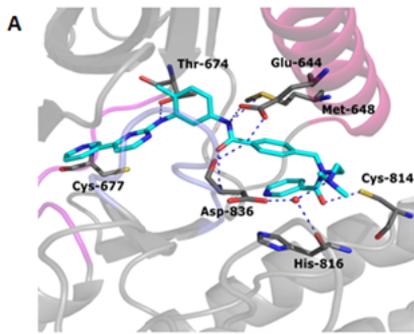
文章来源：王强 发布时间：2018-04-08

近日，强磁场中心刘青松研究员课题组与刘静研究员课题组合作开发出新一代针对慢性嗜酸粒细胞白血病的PDGFR $\alpha$ 激酶高选择性抑制剂CHMFL-PDGFR $\alpha$ -159。这是迄今为止针对PDGFR $\alpha$ 激酶选择性最高的一个抑制剂。该研究成果发表在药物化学专业期刊European Journal of Medicinal Chemistry上 (doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.003)。

慢性嗜酸粒细胞白血病是一种血液中嗜酸细胞增多的恶性血液病，如果不能及时针对性地治疗，慢性嗜酸粒细胞白血病很容易恶化以及转化成急性白血病以及急性淋巴细胞白血病。病理学研究发现，慢性嗜酸粒细胞白血病与血小板衍生生长因子受体激酶基因 (PDGFR $\alpha$ ) 与FIP1L1基因融合导致的过度表达激活有密切关系。

目前临床上所采用的靶向药物格列卫是多靶点抑制剂，其主要靶点有BCR-Abl、c-KIT以及PDGFR $\alpha$ 等激酶。临床证明，规律地服用伊马替尼 (Imatinib) 能够有效提高患者的生活质量和延长生命周期。然而，长期服用伊马替尼仍然不可避免的产生较大的副作用，包括眼周肿胀，四肢肿胀、肌肉抽搐、头疼、皮肤瘙痒以及关节疼痛等，而且有些副作用会伴随患者终生。这些副作用多由药物的脱靶作用所致，因此高选择性的PDGFR $\alpha$ 抑制剂理论上能够在一定程度上缓解上述药物脱靶所引起的副作用。

针对这一现状，团队采用以结构为基础的药物的设计理念，发展了高活性高选择性的新一代PDGFR $\alpha$ 抑制剂CHMFL-PDGFR $\alpha$ -159。其能够有效抑制激酶PDGFR $\alpha$ 的磷酸化 (IC50 =132nM)，并且对与之同家族的PDGFR $\beta$ 激酶，以及目前临床上使用的药物格列卫的作用靶点ABL，c-KIT等都没有明显的抑制活性。进一步针对人类468种激酶的结合强度测试结果显示CHMFL-PDGFR $\alpha$ -159在激酶组也具有极高的选择性 (S score (10) =0.02)。北京大学医学部的云彩虹课题组使用X-ray晶体结构衍射的方法显示，该抑制剂的超强选择性是由于其采用的特异性的结合模式所致。此外，CHMFL-PDGFR $\alpha$ -159能够有效抑制慢性嗜酸粒细胞白血病细胞系EOL-1中的PDGFR $\alpha$ 相关信号通路的传导并诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞；并且针对小鼠慢性嗜酸粒细胞白血病的移植瘤模型和原位瘤模型，CHMFL-PDGFR $\alpha$ -159也展示出强有效的肿瘤抑制作用以及生命周期的延长效果。



CHMFL-PDGFR $\alpha$ -159针对激酶PDGFR $\alpha$ 的独特结合模式以及动物模型药效

科学岛报



科学岛视讯



子站

内部信息 | 院长办公室 | 监督与审计处 | 人事处 | 财务处 | 资产处 | 科研处 | 高技术处 | 国际合作处 | 科发处 | 科学中心处 | 研究生处 | 安全保密处 | 离退休 | 基建管理 | 质量管理 | 后勤服务 | 信息中心 | 河南中心 | 健康管理中心 | 科院附中 | 供应商竞价平台 | 职能部门 |

友情链接