



科研进展

强磁场中心研发出针对胃肠道间质的新型广谱c-KIT激酶突变抑制剂

文章来源：王蓓蕾 发布时间：2019-07-12

近日，中科院强磁场科学中心的刘静研究员课题组和刘青松研究员课题组研发出新型针对胃肠道间质的c-KIT激酶野生型及广谱突变的小分子抑制剂CHMFL-KIT-64。该成果在线发表于国际药物化学知名期刊Journal of Medicinal Chemistry。

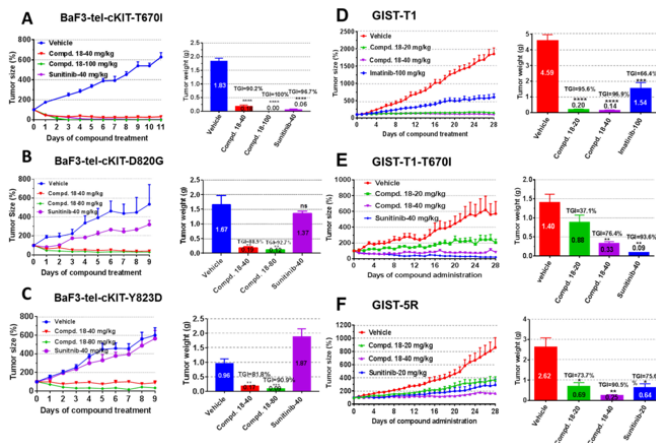
胃肠道间质瘤（GISTs）是一种较为常见的恶性程度极高的胃肠道癌症。目前，伊马替尼是治疗胃肠道间质瘤的临床一线用药，但是一般服药两年后，近90%患者会产生耐药导致肿瘤复发，其中主要的耐药因素是由于c-KIT激酶的耐药性突变所导致。虽然目前临床上克服c-KIT激酶耐药突变的抑制剂有二线用药舒尼替尼和三线用药瑞戈非尼，但它们的临床响应率低，而且舒尼替尼对许多c-KIT突变不敏感。因此临床上对于针对胃肠道间质的广谱c-KIT激酶突变抑制剂有强烈的需求。

科研团队通过type II激酶抑制剂的设计合成策略，研发了一种针对c-KIT野生型和大部分突变都有抑制作用的新小分子抑制剂CHMFL-KIT-64。该化合物对不同突变的胃肠道间质瘤细胞系如伊马替尼敏感细胞株GIST-T1和伊马替尼耐药细胞株GIST-5R和GIST-T1 T670I均表现出较强的抗增殖活性。此外，在BaF3工程细胞系上的检测结果显示，CHMFL-KIT-64对于舒尼替尼不敏感的c-KIT D816H/D820E/D820G/D820Y/N822K/Y823D等突变也具有较强的抑制活性。

在动物模型实验中，CHMFL-KIT-64对小鼠c-KIT T670I/D820G/Y823突变的BaF3细胞系移植瘤模型的抑瘤率高达90%以上；其中，在c-KIT-D820G/Y823-BaF3两种移植瘤模型上均展现出优于舒尼替尼的抑瘤效果。此外，在小鼠胃肠道间质瘤癌症细胞系GIST-T1/GIST-5R/GIST-882的移植瘤模型上，该抑制剂也展现出很强的抑瘤作用。这些结果表明CHMFL-KIT-64是一种广谱c-KIT激酶突变抑制剂，具备进一步发展成为胃肠道间质瘤临床治疗药物的潜力。

该研究获得了国家“万人计划”青年拔尖人才、国家自然科学基金、中科院“个性化药物”先导专项、安徽省重点研发计划等项目的支持。目前，该研究成果已经分别申请了中国发明专利和PCT知识产权保护。

文章链接：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.9b00280>



CHMFL-KIT-64 (compd. 18) 对小鼠移植瘤模型的抑瘤作用

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 | 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 | 基建管理 | 职能部门 |

友情链接



版权保护 | 隐私与安全 | 网站地图 | 常见问题 | 联系我们

Copyright © 2016 hfcas.ac.cn All Rights Reserved 中国科学院合肥物质科学研究院 版权所有 皖ICP备 05000108

地址：安徽省合肥市蜀山路350号 邮编：230031电话：0551-65591245 电邮：yzxx@hfcas.ac.cn

