



科研进展

刘青松刘静课题组发现成药性良好的第三代FLT3-ITD突变选择性激酶抑制剂

文章来源：王傲莉 发布时间：2020-05-12

近日，中科院合肥研究院刘青松研究员课题组和刘静研究员课题组在针对FLT3-ITD突变选择性的激酶小分子抑制剂研究方面取得新进展，发现了成药性良好的第三代抑制剂CHMFL-FLT3-362。目前该成果在线发表于国际学术期刊Haematologica。

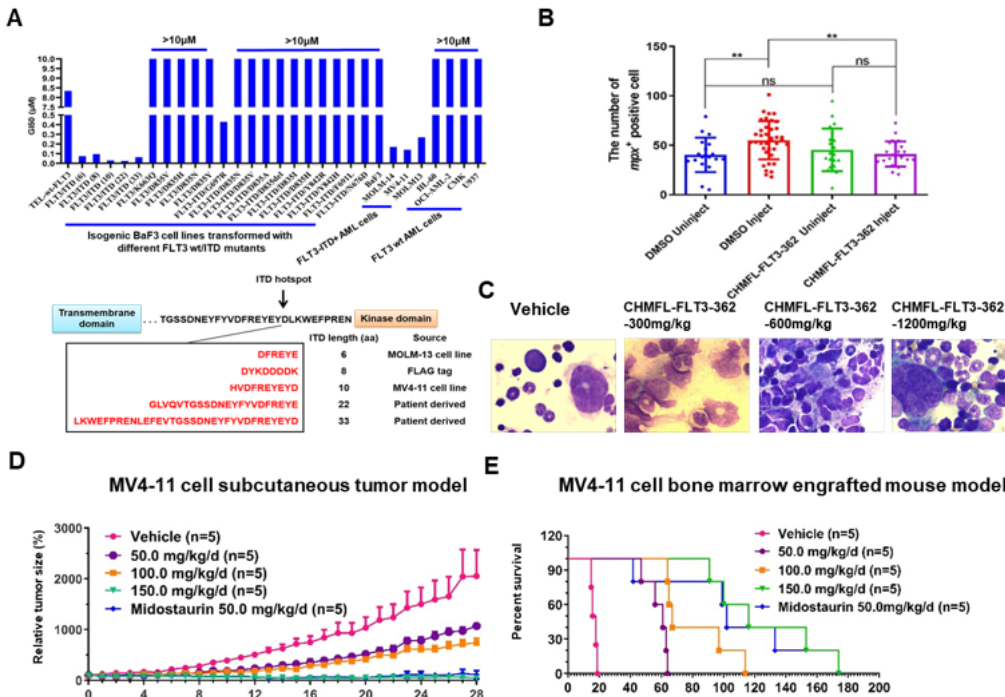
急性髓性白血病（AML）是由于髓性细胞通过克隆、增殖、异常分化等方式快速渗透至骨髓，血液和其他组织（脾、淋巴结、肝脏等）而引起的造血系统异常的癌症，是成年人最常见的急性白血病，其发病率随年龄增加，且病人生存率较低。研究表明，30%的AML与FLT3激酶突变相关。目前已有若干个FLT3激酶抑制剂被批准用于治疗FLT3-ITD阳性的AML，但这些小分子抑制剂均对野生型FLT3和cKIT激酶具有强烈的抑制作用，在临床上会导致骨髓抑制毒性，并能引发毛发白化病等副作用。正常的野生型FLT3激酶主要在人的骨髓细胞、早期祖细胞、树突状细胞祖细胞和CD34+的造血干细胞中表达，在造血干细胞和祖细胞的增殖和分化中起着重要的作用。因此，为了避免抑制正常野生型FLT3及cKIT激酶所带来的不良影响，开发选择性针对FLT3-ITD突变的小分子抑制剂具有重要的临床价值。

在前期研究中，研究团队已针对FLT3-ITD阳性的急性白血病开发了一系列具有自主知识产权的小分子抑制剂，包括第一代高选择性的FLT3激酶抑制剂HYML-122（目前处于临床I期）、第二代能够克服多种耐药突变的II型激酶抑制剂CHMFL-FLT3-213，以及首个第三代针对FLT3-ITD突变的抑制剂CHMFL-FLT3-335。为了进一步提高其活性、选择性及成药性，研究团队利用计算机辅助药物设计的方法，通过结构优化发展了新型第三代抑制剂CHMFL-FLT3-362。

在蛋白、细胞、动物层次上的研究表明，CHMFL-FLT3-362除了进一步提高了在FLT3-ITD与wt-FLT3等激酶间的选择性之外，与已上市的FLT3抑制剂米哚妥林（Midostaurin）相比，能够显著降低斑马鱼模型的尾部畸形的出现。在连续给药14天的小鼠模型实验中，也没有引起明显的骨髓抑制毒性。这些实验结果进一步验证了FLT3-ITD突变选择性的小分子抑制剂在临床应用上可能具有更好的安全性。此外，CHMFL-FLT3-362在SD大鼠、KM小鼠及Beagle犬中表现出良好的药物代谢动力学性质。在动物体内药效评价方面，在MV4-11细胞皮下移植瘤的小鼠模型上，CHMFL-FLT3-362在150 mg/kg/day的剂量下的抑瘤率（TGI）高达95%，并且在MV4-11细胞原位瘤的小鼠模型上能够显著延长动物的生存时间。

该研究成果获得了国家自然科学基金、中科院“个性化药物”先导专项、中科院青促会、博士后基金特别资助等项目的支持。

文章链接：<http://www.haematologica.org/content/early/2020/04/16/haematol.2019.244186.full.pdf+html>



科学岛报



科学岛视讯



子站

[内部信息](#) | [综合处](#) | [人教处](#) | [财资处](#) | [科研处](#) | [科发处](#) | [研究生处](#) | [离退休](#) | [保密办](#) | [安保办](#) | [基建管理](#) | [质量管理](#) | [服务中心](#) | [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](#) | [常用信息](#) | [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 050001008

地址: 安徽省合肥市蜀山湖路350号 邮编: 230031 电话: 0551-65591295 电邮: office@hfcas.ac.cn

