

上海药物所等急性B细胞性白血病治疗研究取得进展

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-10-20

【字号：小 中 大】

急性B淋巴细胞性白血病（B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL）在儿童肿瘤中发病率最高，约占儿童急性白血病的75%~80%。目前B-ALL药物治疗以化疗药物为主，包括长春新碱（VCR）、柔红霉素（DNR）、阿糖胞苷（Ara-C）和环磷酰胺（CTX），但这类药物毒副作用强，对患者伤害大，限制了其运用。近年来，随着分子生物学和细胞生物学研究的发展，针对B细胞性白血病重要分子事件的靶向治疗成为新的热点。B细胞型白血病中PI3K δ 激酶高度活化，其介导的细胞信号通路是肿瘤细胞生长存活所必需，首个PI3K δ 特异抑制剂Idelalisib已于今年7月在美国成功上市，用于治疗3种B细胞性白血病（CLL, FL, SLL），但其作用机制并不完全明确。

中国科学院上海药物研究所丁健课题组研究人员联合美国Xcovery公司和上海儿童医学中心等多家单位，根据PI3K δ 的晶体构象，设计并合成了具有与PI3K全新结合模式的小分子抑制剂X-370。该化合物在分子和细胞水平均高度特异性靶向PI3K δ ，并对B-ALL原代细胞具有显著的增殖抑制作用。首次发现X-370通过靶向PI3K δ 抑制PI3K/Akt/mTOR通路同时，抑制PDK/MEK/ERK通路。更为重要的是，X-370对MEK/ERK信号通路的抑制对于X-370的抗肿瘤活性至关重要，而且只存在于对X-370敏感的B-ALL细胞，提示X-370对于ERK磷酸化水平的下调可作为监控X-370疗效的生物标志物。该研究还发现联合应用MEK抑制剂可显著提高X-370对耐受原代B-ALL细胞的增殖抑制活性。该研究不仅揭示了PI3K δ 抑制剂的新作用模式和抗B-ALL的新机制，同时为该类药物临床应用提供了理论依据和策略。

该项研究结果近日发表在Oncotarget，通讯作者为丁健、蒙凌华研究员，第一作者为王祥博士。项目得到了国家自然科学基金及新药创制重大专项资助。

打印本页

关闭本页