
合肥研究院开发出克服伊马替尼耐药的新一代BCR-ABL激酶抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12987.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中国科学院合肥研究院健康与医学技术研究所研究员刘青松团队在慢性髓性白血病（CML）治疗方面取得新进展，开发出能够克服伊马替尼多种耐药突变的新一代BCR-ABL激酶抑制剂CHMFL-48，相关研究成果在线发表在European Journal of Pharmacology上。

慢性髓性白血病是一种恶性骨髓造血干细胞肿瘤，约占成人新发白血病的15%。BCR-ABL融合基因是导致CML的主要因素，因此被作为药物靶点广泛研究。伊马替尼作为首个获批上市的BCR-ABL抑制剂，在CML的一线治疗用药取得了成功，但研究表明，随着用药时间延长，临床上不可避免的出现了由于靶点的二次突变导致的耐药问题。尽管二线药物如达沙替尼等，可以克服一些耐药突变，但不能克服位于BCR-ABL gatekeeper T315I突变。而三线药物帕纳替尼尽管能克服T315I突变，但增加了静脉血栓栓塞、动脉高血压和严重动脉闭塞等风险，限制了其临床应用。因此，开发能够克服伊马替尼多种耐药突变且具有良好安全性的BCR-ABL抑制剂具有重要的临床价值。

研究人员利用计算机辅助药物设计，通过结构优化的方法开发了高活性小分子CHMFL-48。蛋白及细胞层次研究表明，CHMFL-48能有效抑制野生型BCR-ABL (wt)激酶以及一系列伊马替尼耐药突变，包括T315I、F317L、E255K、Y253F和M351T。在BCR-ABL野生型和BCR-ABL突变的细胞信号通路检测中发现，CHMFL-48可以明显抑制BCR-ABL的自磷酸化及其下游信号通路，如STAT5和CRKL；并将细胞周期阻滞在G0-G1期，诱导细胞凋亡。体内药效实验表明，CHMFL-48在25 mg/kg/day的剂量下能够显著抑制K562细胞构建的小鼠皮下移植瘤的生长，抑瘤率（TGI）可达到100%。在p210-T315I BaF3细胞构建的小鼠模型中也显示出良好的抑瘤效果，100 mg/kg/day的剂量下，抑瘤率可达到48%。

研究工作得到国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项、安徽省自然科学基金和中科院前沿科学重点研究计划等的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：合肥物质科学研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发