
白血病药物研究获新进展

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17871.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！

白血病药物研究获新进展。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院的许永团队报道了一系列高结合活性和高选择性的BET BD2抑制剂，可作为抗急性髓系白血病（Acute Myeloid Leukemia，AML）的候选化合物。相关研究发表于美国化学会《药物化学杂志》。

AML是造血系统的髓系原始祖细胞恶性增殖性疾病。据美国癌症协会估计，2022年美国AML的发病病例约20050例，死亡病例约11540例。尽管AML的发病机制研究和临床前研究取得了显著进展，但AML患者的5年生存率仍然很差（<40%）。因此，临床上急需开展基于新靶点、新机制的抗AML药物研究。

BET（Bromodomain and Extra-Terminal Domain）家族成员包括BRD2、BRD3、BRD4和BRDT，每个家族成员都具有两个N端串联的溴结构域（BD1和BD2）。BET蛋白作为转录调控的阅读器，与癌症、炎症等多种疾病的发生发展密切相关。第一代BET抑制剂（Pan BET）对BD1和BD2溴结构域不具备选择性，导致了在临床试验中出现了血小板减少、腹泻、恶心呕吐等毒副作用。提高BET抑制剂在BET家族内的靶点选择性，是减少潜在毒副作用的有效方式之一。

该研究采用基于结构的药物设计策略，结合结构生物学研究进行了深入的构效关系讨论，最终获得了成药性良好的化合物XY153（8I）。XY153对BRD4 BD2表现出强结合活性，IC₅₀达到0.79 nM，BD2选择性倍数为354倍。XY153还表现出6倍的BRD4 BD2亚型选择性。XY153在高效抑制多种AML细胞系增殖的同时，对人正常肺成纤维细胞系表现出较好的安全性。此外，XY153在体外大鼠肝微粒体中表现出较好代谢稳定性。

该研究为开发针对AML的药物提供了一个新的候选分子。

该研究工作得到国家重点研发计划、中国科学院STS项目、国家自然科学基金面上项目、呼吸疾病国家重点实验室自主项目和广东省科技厅项目的支持。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00100>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：许永等 来源：《药物化学杂志》

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](https://www.iikx.com)转发