

合肥研究院研发出针对急性髓性白血病FLT3-ITD突变选择性

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3549.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！

合肥研究院研发出针对急性髓性白血病FLT3-ITD突变选择性。近日，中国科学院合肥物质科学研究院强磁场科学中心研究员刘青松课题组和刘静课题组针对急性髓性白血病研发出FLT3-ITD突变选择性的新型FLT3激酶抑制剂CHMFL-

FLT3-335。目前该研究成果在线发表于药物化学国际期刊Journal of Medicinal Chemistry(2018 Dec 19, DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b01594)。

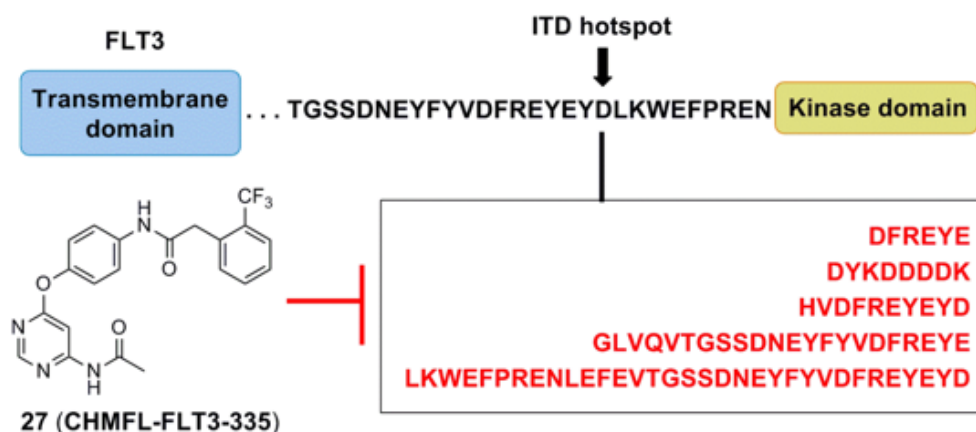
急性髓性白血病(AML)是由于髓性细胞通过克隆、增殖、异常分化等方式快速地渗透至骨髓、血液和其他组织为特点的造血系统异常的癌症，是成年人最常见的急性白血病，其发病率随年龄而增加，且病人生存率较低。研究表明，30%的AML是由于FLT3激酶突变引起的，并且与预后不良等密切相关。因此，FLT3-ITD被认为是治疗AML的重要分子靶标。目前针对该激酶靶点的抑制剂的研究和开发取得了很大的进展，诺华公司的PKC412于2016年获美国FDA批准成为首个上市的FLT3激酶抑制剂，随后，2018年12月Astellas公司研发的Gilteritinib获批用于FLT3-ITD+的AML患者，此外，还有多个FLT3抑制剂处于临床研究阶段。然而，目前大多数FLT3激酶抑制剂缺乏和结构相似的cKIT激酶之间的选择性，而对两者的双重抑制则可能引起骨髓抑制毒性。此外，目前没有已知的FLT3激酶抑制剂可以取得FLT3野生型和FLT3-ITD突变体之间的选择性，而FLT3野生型对正常原始造血细胞、树突状细胞祖细胞等的增殖和分化起着重要作用。因此，开发具有更高选择性的新型FLT3-ITD抑制剂对于生理学和病理学研究都是非常重要的，也将具有潜在的临床价值。

在前期工作中，科研团队在依鲁替尼结构的基础上通过理性设计，研发出一种新型的具有自主知识产权的针对AML中FLT3-ITD阳性的激酶抑制剂CHMFL-FLT3-122，目前该药物已获得国家药监局的临床试验批件，进入人体临床试验。为了克服常见的靶向药物二次突变所造成的耐药问题，团队基于依鲁替尼的母核结构进一步通过理性设计的方法，突破了依鲁替尼作为I型FLT3激酶抑制剂的局限性，研发出能够克服多种耐药突变的新II型激酶抑制剂CHMFL-FLT3-213。

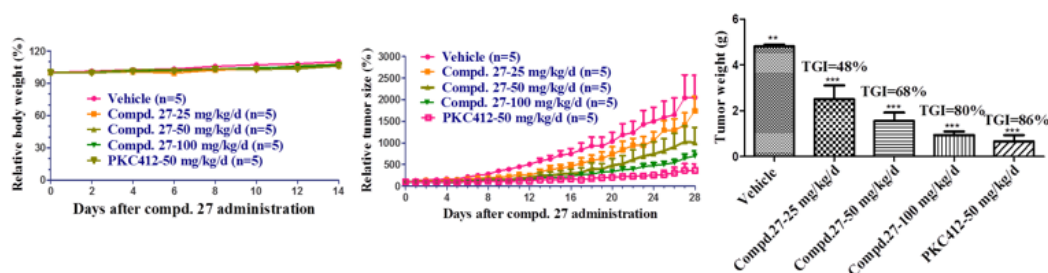
本项工作中，科研人员从非特异性FLT3抑制剂AZD2932和索拉非尼(II型多靶点激酶抑制剂)的结构入手，通过杂交片段组合和药物化学的方法，发展了一种新型FLT3-ITD突变选择性的II型激酶抑制剂CHMFL-FLT3-335。该化合物针对多种不同的ITD突变显示出有效的抑制活性(GI₅₀: 30-80 nM)，更重要的是它在FLT3-ITD突变体和FLT3野生型以及cKIT激酶之间分别取得8倍和大于300倍的选择性，从而极大提高了其理论上安全窗口。此外，CHMFL-FLT3-335还在468种不同的激酶/突变体中表现出良好的选择性(S score(35)= 0.02)。CHMFL-FLT3-335能够通过抑制FLT3激酶和下游信号传导通路的磷酸化、诱导细胞凋亡以及将细胞周期阻滞在G

0/G1期来有效地抑制FLT3-ITD阳性AML癌症细胞系的增殖。它还针对FLT3-ITD阳性患者的原代细胞显示出有效的抗增殖作用，且不明显影响FLT3野生型的原代细胞。与PKC412相比，该化合物对正常的外周血单核细胞(PBMC)表现出良好的选择性。在体内实验中，CHMFL-FLT3-335表现出良好的成药性，能够强烈地抑制MV4-11细胞的小鼠异种移植瘤模型中的肿瘤生长。

该项研究获得国家自然科学基金联合基金重点项目、中科院“个性化药物”战略性先导科技专项、中科院前沿科学重点研究项目等的支持。



CHMFL-FLT3-335(compound 27)对不同的FLT3-ITD突变具有抑制作用



CHMFL-FLT3-335(compound 27)对MV4-11肿瘤细胞小鼠模型的抑瘤作用

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