

科研人员开发出两类针对BRD9的PROTAC降解剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40320.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！

科研人员开发出两类针对BRD9的PROTAC降解剂

ncBAF是重要的染色质重塑复合物，其功能异常与肿瘤发生密切相关。BRD9是ncBAF复合物的核心组分，通过靶向BRD9抑制ncBAF复合物的活性，已成为治疗滑膜肉瘤和急性髓系白血病等恶性肿瘤的关键靶点。传统BRD9的小分子抑制剂选择性差、细胞活性有限，面向临床应用的发展前景受阻。基于PROTAC蛋白质降解技术诱导BRD9降解是克服传统BRD9抑制剂局限性的新策略。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院科研团队基于其前期发现的新型BRD9抑制剂骨架，通过优化CRBN配体及Linker结构，开发出两类新型、高效、选择性优异的BRD9靶向PROTAC降解剂XYD224和XYD270，这两类降解剂展现出良好的体内抗肿瘤活性。

化合物XYD22

4在急性髓系白血病细胞系

MV4-11中表现出较强的BRD9降解活性， DC_{50} 为7.3nM， D_{max} 为98%，并在MOLM-13、MOLM-16、Kasumi-1等多种急性髓系白血病细胞系中，均显示出高效降解与抗增殖活性。XYD224对BRD9同源家族蛋白BRD4、BRD7及CRBN常见底物无明显降解作用，具有良好的靶标选择性。在体内药效评价中，10mg/kg和20mg/kg，腹腔注射，每日一次，XYD224在MV4-11异种移植瘤模型中显著抑制肿瘤生长，肿瘤生长抑制率分别达70%和79%，且未观察到明显毒性。

化合物XYD270在滑

膜肉瘤细胞HS-

SY-II中表现出极强的BRD9降解活性， DC_{50} 为0.082nM， D_{max} 为96%；在急性髓系白血病细胞MV4-11细胞中， DC_{50} 为3.9nM， D_{max}

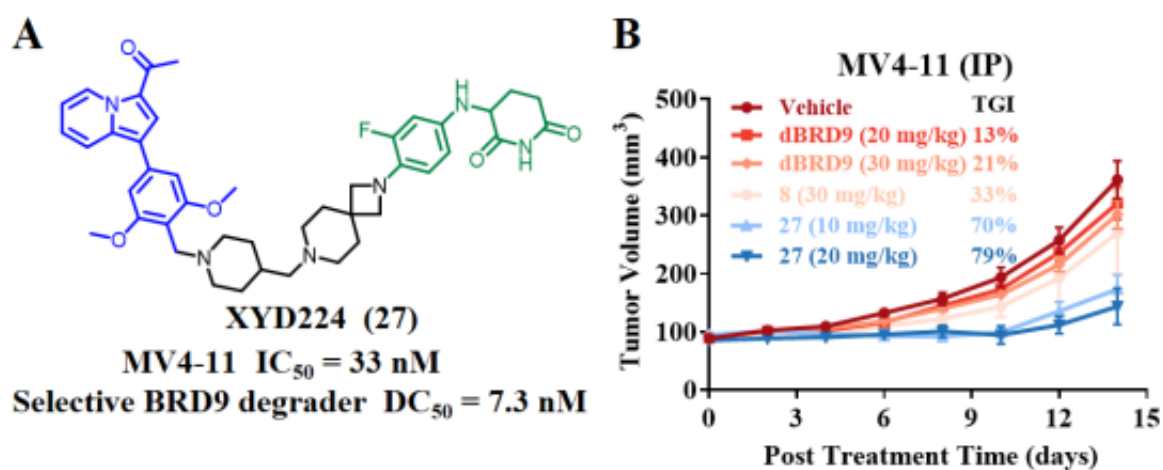
为90%。XYD270选择性优异，对BRD9同源蛋白以及CRBN常见底物无明显降解作用。在体内药效评价中，10mg/kg，口服，每日一次，XYD270在MV4-11异种移植瘤小鼠模型中显著抑制肿瘤生长，肿瘤生长抑制率达54%。

该研究为滑膜肉瘤和急性髓系白血病治疗提供了极具临床转化价值的候选分子XYD224和XYD270。

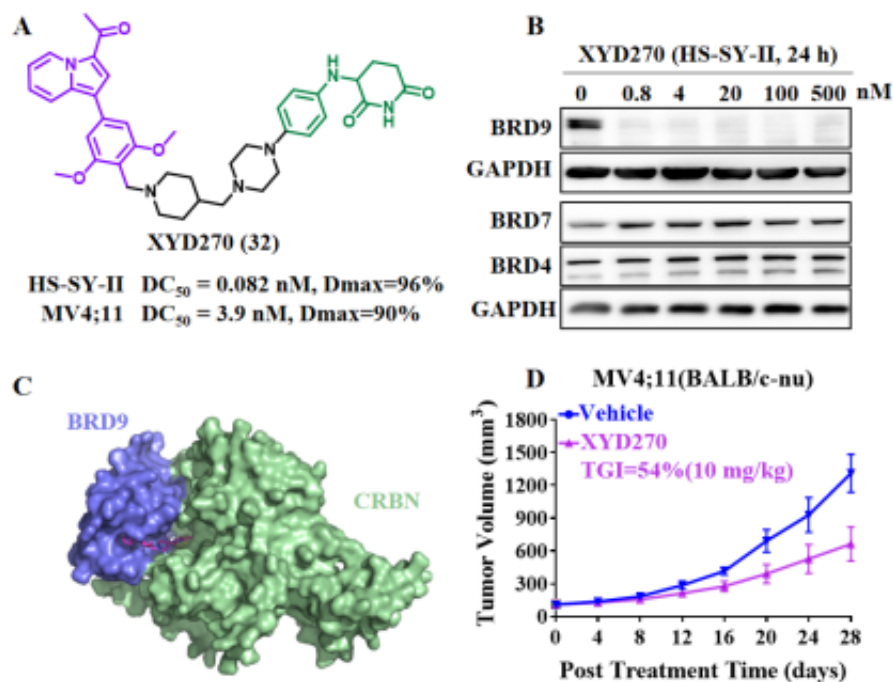
相关研究成果在线发表在《药物化学杂志》（*Journal of Medicinal*

Chemistry) 上。研究工作得到国家自然科学基金、中国科学院等的支持。

论文链接：[1](#)、[2](#)



(A) 化合物XYD224的结构；(B)
XYD224在MV4-11小鼠异种移植瘤小鼠模型中的体内抗肿瘤疗效。



(A) 化合物XYD270的结构；(B) XYD270在HS-SY-II细胞中对BRD9、BRD7和BRD4的Western blot分析；(C) XYD270与BRD9（紫色）和CRBN（绿色）的预测结合模式；(D)

XYD270在MV4-11小鼠异种移植瘤小鼠模型中的体内抗肿瘤疗效。

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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](https://www.iikx.com)转发