科学家开发两款新型抗肿瘤染色质复合物靶向降解剂

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40560.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！

科学家开发两款新型抗肿瘤染色质复合物靶向降解剂。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院智能药物设计研究组开发了两款靶向染色质重塑复合物ncBAF核心组分BRD9的PROTAC降解剂——XYD270和XYD224，用于治疗滑膜肉瘤和急性髓系白血病。相关成果分别发表于《药物化学杂志》（Journal of Medicinal Chemistry）。

滑膜肉瘤与急性髓系白血病是严重威胁人类健康的恶性肿瘤，其中急性髓系白血病患者5年生存率长期低于40%，临床亟需创新药物。ncBAF复合物功能异常与肿瘤发生密切相关：在滑膜肉瘤中，SS18-SSX融合癌蛋白导致cBAF复合物失活，使肿瘤细胞对ncBAF产生合成致死依赖；在急性髓系白血病中，ncBAF通过上调MYC转录和激活STAT5信号促进白血病细胞增殖。BRD9作为ncBAF的核心组分，已成为治疗上述恶性肿瘤的关键靶点。

传统BRD9小分子抑制剂存在选择性差、细胞活性有限等局限，而基于PROTAC的蛋白质降解技术可克服这些不足。在国家自然科学基金、中国科学院国际合作伙伴计划等资助下，研究团队基于前期发现的新型BRD9抑制剂骨架，系统优化了CRBN配体及Linker结构，开发出XYD224和XYD270。二者均为高效、高选择性的BRD9降解剂，并展现出良好的体内抗肿瘤活性。

XYD224在急性髓系白血病细胞系MV4-11中的BRD9降解半数浓度（DC50）为7.3 nM，最大降解率（Dmax）为98%；在MOLM-13、MOLM-16、Kasumi-1等多种急性髓系白血病细胞系中亦保持高效降解与抗增殖活性。其选择性优异，对BRD9同源蛋白BRD4、BRD7及CRBN常见底物（如IKZF1、GSPT1、CK1α、ZFP91等）无显著降解作用。体内药效评价显示，在MV4-11异种移植瘤模型中，以10 mg/kg或20 mg/kg每日一次腹腔注射，XYD224的肿瘤生长抑制率（TGI）分别达70%和79%，且未观察到明显毒性。

XYD270在滑膜肉瘤细胞HS-SY-II中表现出极强的BRD9降解活性（DC50=0.082 nM，Dmax=96%），在急性髓系白血病细胞MV4-11中DC50为3.9 nM，Dmax为90%。该化合物同样具备高选择性，对BRD4、BRD7等同源蛋白及IKZF1、GSPT1等CRBN底物无明显降解。在MV4-11异种移植瘤模型中，以10 mg/kg每日一次口服给药，XYD270的TGI达54%。

上述研究为滑膜肉瘤和急性髓系白血病的治疗提供了具有临床转化价值的候选分子XYD224与XYD270。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6c00491

https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c02858

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转发