研究发现“ 老药 ”卡博替尼对c-KIT激酶突变驱动的

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4109.html

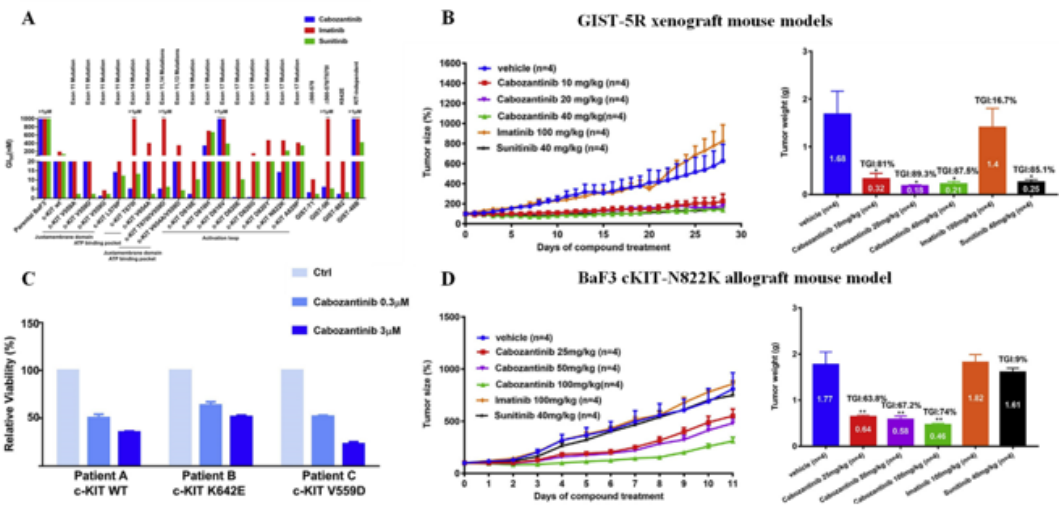
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现“ 老药 ”卡博替尼对c-KIT激酶突变驱动的。近期，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在老药新用方面取得又一进展，发现已上市的靶向药物卡博替尼对于含有c-KIT激酶原发性突变或继发性耐药突变的胃肠间质瘤具有显著的抑制作用，目前该成果在线发表于国际期刊Cancer Letters(2019, Jan 23, doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.024)。

胃肠间质瘤(GISTs)是消化道系统最常见的间叶源性肿瘤，也是较为常见的恶性肿瘤之一。研究表明，GISTs的发生主要与c-KIT基因突变导致酪氨酸激酶持续活化使突变细胞增殖失控有关，80%至88% GISTs的发生源于c-KIT基因功能获得性突变。目前已有3个针对c-KIT激酶的小分子靶向药物获批上市用于GISTs的治疗，即一代药物伊马替尼、二代药物舒尼替尼及三代药物瑞格菲尼。特别是伊马替尼的成功上市，极大改善了临床的用药现状。但是随着这些药物在临床上的使用，其响应率低、安全性差以及耐药问题日趋严重。因此，开发新型的c-KIT激酶抑制剂、拓展药物多样性具有重要的临床意义，而老药新用策略在节约新药研发成本、缩短药物研发时间等方面具有明显的优势。

卡博替尼(Cabozantinib)是由美国Exelixis生物制药公司研发的一种多靶点激酶抑制剂，其作用靶点主要包括MET、VEGFR1/2/3、ROS1、RET等，目前已被美国FDA批准用于治疗甲状腺髓样癌、肝癌和晚期肾癌。研究团队在通过自主构建的以激酶为靶点的药物评价BaF3工程细胞文库对已上市药物进行高通量筛选的过程中，发现卡博替尼对于c-KIT激酶的多种突变均有强烈的抑制作用，尤其是可以克服目前引发伊马替尼及舒尼替尼耐药的Activation loops区的突变，包括D820E/G/Y、D816E、N822K、A829P等。此外，针对引起伊马替尼耐药的ATP结合区突变如T670I、V654A也具有显著的抑制作用，其作用强度与舒尼替尼相当。在相关的动物模型上，卡博替尼表现出优于一线药物伊马替尼及二线药物舒尼替尼的抑瘤效果，并在具有c-KIT突变的胃肠间质瘤病人的原代细胞上也显示出显著的抗增殖作用。此项研究成果为卡博替尼在胃肠间质瘤上的新应用提供了理论依据，也为临床上提供了潜在的新用药选择。

该研究成果获得国家自然科学基金、中科院“ 个性化药物 ”先导专项、中科院前沿科学重点研究计划、博士后基金特别资助项目等的支持。



卡博替尼在胃肠间质瘤相关的体外细胞及体内动物模型上的作用

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转发