



科研进展

强磁场科学中心研发出新型c-Kit激酶突变型的肿瘤抑制剂

文章来源：李滨华 发布时间：2016-09-09

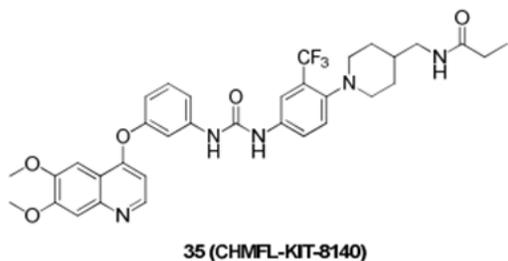
近日，中科院强磁场科学中心的刘青松、刘静课题组研发出新型c-Kit激酶突变型（c-Kit-T670I）小分子抑制剂CHMFL-KIT-8140。该抑制剂具有靶向性强、高选择性高活性、能够克服一线药物耐药性问题等特点。该成果在线发表于国际药物化学期刊Journal of Medicinal Chemistry (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00902) 上。

胃肠间质瘤是一种较为常见的恶性胃肠道肿瘤。病理学研究证明激酶c-Kit是胃肠间质瘤治疗的有效靶点，在细胞的转移和分化过程中起着重要的作用，它的过量表达与胃肠间质瘤密切相关。目前，伊马替尼是治疗胃肠间质瘤的临床一线用药，但是长期用药后，有近80-85%患者产生耐药性，其中主要的耐药因素是由c-Kit激酶的耐药性突变T670I导致的。

研究团队利用结构药物设计和高通量筛选的方法，发现了能够同时抑制野生型c-Kit和突变型c-Kit T670I的新型小分子抑制剂CHMFL-KIT-8140：细胞抗增殖测试结果表明其对GIST-T1细胞（cKit 野生型）和GIST-5R（c-Kit T670I 耐药突变）的GI50分别是4nM和26nM，具有很强的抑制活性，对其他TTK家族激酶具有较好的选择性。在细胞水平上CHMFL-KIT-8140能强烈地抑制由c-Kit介导的信号通路，并诱导细胞凋亡。小鼠模型实验结果显示：CHMFL-KIT-8140对突变型耐药的胃肠间质瘤有明显的抑制作用，100毫克/公斤/天的用药可以获得47.7%的肿瘤抑制率。

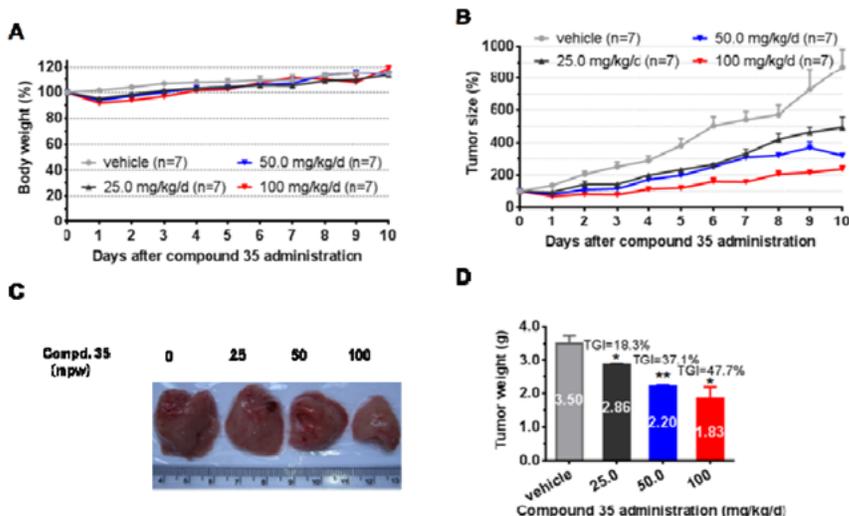
目前，该研究成果已经分别申请了中国发明专利和国际PCT专利申请的保护。

文章链接：<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.6b00902>。



c-KIT-wt: IC₅₀: 33nM
c-KIT-T670I: IC₅₀: 99nM
GIST-T1: GI50: 4nM
GIST-5R: GI50: 26nM
TGI: 47.7% (100mg/kg/d, 10days)

CHMFL-KIT-8140 (Compound 35) 化学结构及其生物活性数据



CHMFL-KIT-8140能够抑制小鼠体内肿瘤的生长

科学岛报



科学岛视讯



子站

内部信息 | 院长办公室 | 监督与审计处 | 人事处 | 财务处 | 资产处 | 科研处 | 高技术处 | 国际合作处 | 科发处 | 科学中心处 | 研究生处 | 安全保密处 | 离退休 | 基建管理 | 质量管理 | 后勤服务 | 信息中心 | 河南中心 | 健康管理中心 | 科院附中 | 供应商竞价平台 | 职能部门 |

友情链接



版权保护 | 隐私与安全 | 网站地图 | 常见问题 | 联系我们

Copyright © 2016 hfcas.ac.cn All Rights Reserved 中国科学院合肥物质科学研究院 版权所有 皖ICP备 050001008

地址: 安徽省合肥市蜀山湖路350号 邮编: 230031 电话: 0551-65591245 电邮: yzxx@hfcas.ac.cn

