

您现在的位置: 首页 &gt; 新闻中心 &gt; 科研动态

PI3K  $\delta$  选择性抑制剂治疗急性B细胞性白血病研究取得重要进展

发表日期: 2014-10-20

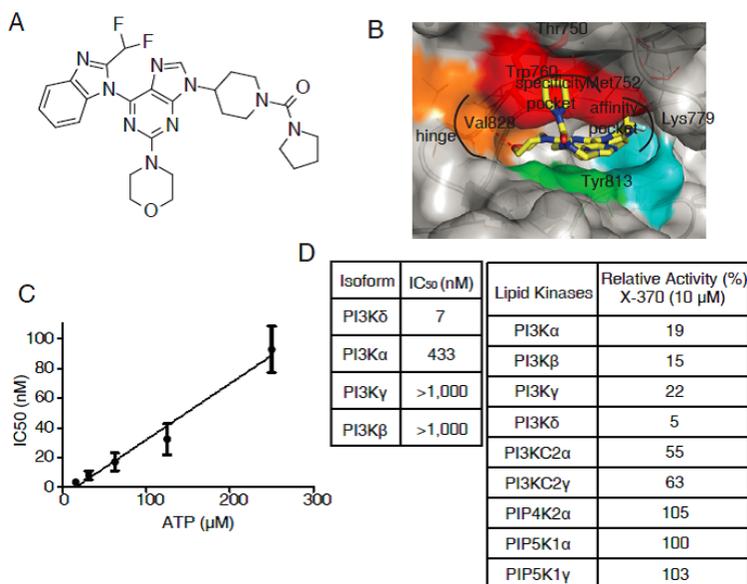
打印 中 大 关闭 浏览次数:

急性B淋巴细胞性白血病 (B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 在儿童肿瘤中发病率最高, 约占儿童急性白血病的75%~80%。目前B-ALL药物治疗以化疗药物为主, 包括长春新碱(VCR)、柔红霉素(DNR)、阿糖胞苷(Ara-C)和环磷酰胺(CTX), 但这类药物毒副作用强, 对患者伤害大, 限制了其运用。近年来, 随着分子生物学和细胞生物学研究的发展, 针对B细胞性白血病重要分子事件的靶向治疗成为新的热点。B细胞型白血病中PI3K  $\delta$  激酶高度活化, 其介导的细胞信号通路是肿瘤细胞生长存活所必需, 首个PI3K  $\delta$  特异抑制剂Iciclisib已于今年7月在美国成功上市, 用于治疗3种B细胞性白血病 (CLL, FL, SLL), 但其作用机制并不完全明确。

中科院上海药物研究所丁健课题组研究人员联合美国Xcovery公司和上海儿童医学中心等多家单位, 根据PI3K  $\delta$  的晶体构象, 设计并合成了具有与PI3K全新结合模式的小分子抑制剂X-370。该化合物在分子和细胞水平高度特异性靶向PI3K  $\delta$ , 并对B-ALL原代细胞具有显著的增殖抑制作用。首次发现X-370通过靶向PI3K  $\delta$  抑制PI3K/Akt/mTOR通路同时, 抑制PDK/MEK/ERK通路。更为重要的是, X-370对MEK/ERK信号通路的抑制对于X-370的抗肿瘤活性至关重要, 而且只存在于对X-370敏感的B-ALL细胞, 提示X-370对于ERK磷酸化水平的下调可作为监控X-370疗效的生物标志物。该研究还发现联合应用MEK抑制剂可显著提高X-370对耐受原代B-ALL细胞的增殖抑制活性。该研究不仅揭示了PI3K  $\delta$  抑制剂的新作用模式和抗B-ALL的新机制, 同时为该类药物临床应用提供了理论依据和策略。

该项研究结果近日发表在Oncotarget, 通讯作者为丁健、蒙凌华研究员, 第一作者为王祥博士。项目得到了国家自然科学基金及新药创制重大专项资助。

文章链接: [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=2533](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=2533)



X-370 以独特的模式结合于PI3K $\delta$ 并且ATP竞争性、选择性抑制其活性

(供稿部门: 丁健研究组; 供稿人: 蒙凌华)

评论