

BRAF基因发生原癌性突变后（如V600E），加剧了部分肿瘤的发展并降低了它对化学治疗的反应。科研人员证明，一种能够选择性作用于B-Raf<sup>V600E</sup>激酶的新抑制剂具有潜在的抗黑色素瘤活性。

# 抗癌药物：



## 高选择性的药物分子架构筛选

**B**RAF基因发生原癌性突变后（如V600E突变体），加剧了部分肿瘤的发展并降低了它对化学治疗的反应。因此，抑制发生原癌性突变的B-Raf激酶的活性有利于癌症的治疗。最近，Tsai等人报道了新发现的一种可以口服的、选择性作用于B-Raf<sup>V600E</sup>激酶的抑制剂，它具有潜在的抗黑色素瘤活性。

研究人员利用基于药物分子的骨架和结构的方法来寻找抑制剂药物。初步的激酶抑制剂筛选分析了2万个小分子量的、作用于多种激酶的“分子骨架”，然后将鉴定出来的、治疗前景良好的化合物与目的激酶共结晶，最后解析了其中100个化合物的激酶结构。

经过初步筛选，研究人员挑选出了潜在治疗效力最强、选择性最好的一个候选药物分子架构。研究人员对预计结合能力最强的化合物进行筛选，发现一系列含有二氟苯环氨基磺胺（difluorophenylsulphonamide）亚结构基序的化合物，它们具有选择性作用于原癌B-Raf的潜能。随后，这些化合物和基因工程表达的B-Raf<sup>V600E</sup>以及野生型的B-Raf进行共结晶。以这些共结晶结构为基础，后续的最优化学分析鉴定得到了先导化合物PLX4720。

为了更好地理解PLX4720的高亲和性和高选择性，研究人员测定了B-Raf-PLX4720复合物的晶体

结构。决定PLX4720能够选择性作用于原癌突变体的最关键的因素在于磺酰胺和激酶DFG区域（结合ATP底物的3个重要氨基酸）的相互作用，两者的相互作用继而引导烷基侧链形成Raf家族特异的小口袋结构。研究人员同时也理清了高选择性的形成机制，即去质子化的磺酰胺更倾向于与活化的激酶构象相互作用，而V600E突变体恰好常以活化激酶的形式存在。

用黑色素瘤细胞检测PLX4720的药效时，细胞周期阻滞和凋亡诱导实验均表明该化合物对黑色素瘤B-Raf<sup>V600E</sup>阳性细胞的生长有抑制作用。随后的实验证明，对原本具有抗药性的、来源于B-Raf<sup>V600E</sup>恶性肿瘤细胞的黑色素瘤合成皮肤，PLX4720能够抑制其生长。

最后，在小鼠肿瘤异植体模型（B-Raf<sup>V600E</sup>突变体）中，每天口服一次PLX4720可以实质性阻滞肿瘤生长，在某些个体中肿瘤甚至完全消失了。PLX4720在这一模型中的耐受性很好，没有引起副作用。

这一研究证明了PLX4720的作用原理，说明PLX4720可以作为有效的化合物用于治疗黑色素瘤晚期病人。另外，晶体学研究表明，小分子抑制剂能够选择性地作用于原癌B-Raf突变体靶标，这些研究成果对将来开发用于治疗黑色素瘤及其它癌症的激酶抑制剂大有裨益。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>



Sirius/编译