

治疗慢性粒性白血病(CML)的 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂比较

汤教授注：这是博主为更好了解激酶抑制剂进展情况阅读资料中的一部分，文章比较了美国 FDA 批准的 6 个 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂临床和基础研究特点。但是显然目前还不能得出结论。

历史背景资料

Bcr-Abl 酪氨酸-激酶抑制剂 (TKI) 对大多数有慢性粒性白血病 (CML) 患者是一线治疗。大于 90% CML 病例染色体异常所致导致形成所谓 Philadelphia 染色体。1972 年 Janet Rowley 发现这种异常和由于 Abelson (Abl) 酪氨酸激酶基因在染色体 9 和在染色体 22 上断裂点簇 (break point cluster, Bcr) 基因间融合，导致原癌基因 Bcr-Abl 嵌合和组成性激活 Bcr-Abl 酪氨酸激酶与 CML 发病机制有牵连。已发展选择性一致这个酪氨酸激酶的化合物。在 2001 年美国食品和药品监督管理局 (FDA) 批准伊马替尼 [imatinib] 前没有药物被用于改变 CML 的自然进程，只有细胞毒药物例如白消安 [busulfan]，羟基脲 [hydroxyurea] 或干扰素- α (rIFN- α)。甚至通过第一个 Bcr-Abl TK 抑制剂在时代杂志被称为“神奇子弹”治愈癌症，因为出现对伊马替尼耐药原因已发展第二代 Bcr-Abl TKI。在患者中可产生耐药的新形式；Abl 激酶结构区内失意 [missense] 突变，Bcr-Abl 的过表达，跨膜浆蛋白生成增加，或下游信号分子例如 Src-家族激酶的组成性激活。药物的大多数是三磷酸腺苷 (ATP)-竞争性抑制剂 [1]。

历史：CML 有十分确定的分子靶点和靶向该靶点相对选择性的治疗，与当前癌症和化疗中大多数情况不一样 [2] Bcr-Abl 被看成是行药物干预 极具吸引力的靶点进因为 Bcr-Abl 融合基因编码组成性被激活激酶。特异性靶向单个激酶的 ATP 结合位点的药物发现被认为是具有相当挑战性的任务因为在已知人类基因组中有数以百计蛋白激酶，TKI 存在 ATP 的结合被阻断，磷酸化被阻止而 Bcr-Abl 表达细胞或有选择性生长缺陷或它们进行凋亡细胞死亡。由于耐药和不能耐受对伊马替尼的增加做出努力发展能抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶药物。这导致发现第二代药物。而药物筛选被用于发展伊马替尼，第二代 TKI 是用合理药物设计方法由于 Bcr-Abl 酪氨酸激酶的结构生物学知识增加。

第一代 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂和耐药或不能耐受问题

伊马替尼 (STI571)

伊马替尼，(Gleevec) 在 1992 年被发现 [3] 和被认为是第一代药物因它是第一个 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂被用于治疗 CML。

伊马替尼 在其结合位点

自从晶体学研究 揭示伊马替尼只结合至 Abl 激酶结构区结合当结构区采用无活性或“闭合”构象 [7]。这是在 ATP 结合位点上折叠的富含甘氨酸 [glycine-rich]，P-结合磷酸盐环 (P-环) 和激活-环采用构象其中封闭底物结合位点和破坏 ATP 磷酸盐结合位点阻断酶催化活性 [10]。在激活环的 N-端 AspPheGly 三个氨基酸移动导致可被抑制剂利用的结合囊暴露 [11]。

伊马替尼通过 6 个氢键相互作用结合至 Abl 结构区。稳定伊马替尼 Bcr-Abl 复合物和阻止 ATP 到达其结合位点 [3][5][7]。氢键涉及吡啶-N 和 Met-318 的骨架-NH，氨基嘧啶和 Thr-315 的侧链羟基，the 酰胺-NH 和 Glu-285 的羧基侧链，Asp-381 的羧基和骨架-NH，质子化甲基哌嗪与 Ile-360 和 His-361 的骨架羧基原子。此外，一些 van der Waals 相互作用对结合有贡献 [5]。氨基酸残基 Ile-293, Leu-298, Leu-354 和 Val-379 与临近伊马替尼的甲基哌嗪基苯环周围形成疏水性囊 [7]。在其发现时，缺乏结构信息，对伊马替尼令人印象深刻的选择性没有明确的解释。

尽管第一代治疗在 CML 患者中实现极高的反应率和低复发率，某些患者的确对伊马替尼经受耐药或不能耐受[1]。

药物耐药

Bcr-Abl TKI 的继续研究和发展的主要驱动力是药物耐药。引入伊马替尼后短时间，研究者开始描述对药物耐药的一些体外驱动细胞株。接着在患者中伊马替尼耐药细胞临床描述，导致努力了解这些观察后面的生物学。在 CML 患者中评估伊马替尼的治疗反应是根据血液学，细胞遗传学和分子里程碑会议。患者在预定时间点不能实现确定反应被描述为主要是对治疗耐药，而那些在疾病进展中丧失既往得到的里程碑被称为第二次耐药[2]。得出结论前，重要的是考虑回顾性数据曾显示在 CML 患者用伊马替尼不依从性的高发生率和这可能导致不良临床结果[1]。

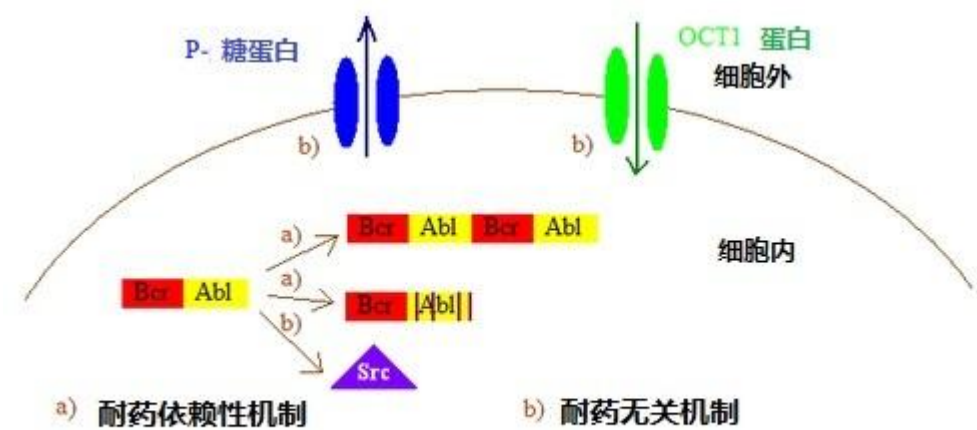


图 1 耐药性机制分类

对 TKIs 的共同耐药机制

一般说来，伊马替尼耐药可被分成与 Bcr-Abl 依赖和无关机制。Bcr-Abl 依赖机制包括过表达或 Bcr-Abl 基因的扩增和 Bcr-Abl 激酶结构区内点突变干扰与伊马替尼结合。Bcr-Abl 无关机制包括影响伊马替尼细胞内浓度因子，例如药物流入和流出改变和 Bcr-Abl 无关通路的激活，例如 Src 激酶家族成员[1]。在此未说到的其他机制也可能产生伊马替尼耐药因为由于缺乏临床数据那些机制的重要性仍是问题。

Bcr-Abl 依赖耐药机制

Bcr-Abl 复制

对伊马替尼耐药的第一报告描述。即，DNA 序列中编码引起疾病 Bcr-Abl 酪氨酸激酶基因被复制，导致病原蛋白的高表达[2]。伊马替尼剂量增加可能克服这类耐药，只要严重或不能耐受不良反应不产生[1]。

Bcr-Abl 突变

点突变可致 Bcr-Abl 蛋白的激影响 Bcr-Abl 蛋白的结构，导致或中断药物和 Bcr-Abl 蛋白间关键接触点或诱导构象变化，导致伊马替尼不能与蛋白结合[1]。

当疾病，CML，从慢性相进展至原始母细胞相突变频数表现增加。最重要突变是 P-环突变和 T315I 突变。还曾报道激酶其他位点的突变，例如在 C-螺旋，SH2 结构区，底物结合位点，激活环和 C-端叶。这些突变的有些有临床意义，但没有一个象 P-环和 T315I 突变那么多[2]。

T315I 突变

T315I 是一种独特的突变因为它对所有被批准的 Bcr-Abl 抑制剂耐药[12]。由单个胞嘧啶替换为胸腺嘧啶(C → T)Abl 基因的 944 位碱基对取代 (Abl 蛋白密码子 ‘315’) 序列所致，导致在该位置氨基酸苏氨酸[(T)hreonine]被异亮氨酸[(I)soleucine]取代 - 因此被称为 ‘T315I’。这个取代消除伊马替尼和 Abl 激酶间氢键所需的关键性氧分子，和与大多数 TKIs 的结合空间位阻[2]。当发现时，估计有伊马替尼耐药晚期 CML 每 6/9 病例携带这个突变[13]。T315I 对伊马替尼和第二代 TKIs 产生任何突变最高程度耐药的突变[1]。

P-环突变

Bcr-Abl 的结构含两个灵活可塑性环，ATP-结合 P-环和激活环。这些环在稳定基础构象 Bcr-Abl 无活性构象中有专门安排。这些环中突变使环的排列不稳定这样激酶结构区不能假设为伊马替尼结合需要的无活性构象。P-环区突变最常见，占有突变 36-48%。有临床数据表明 Bcr-Abl 在 P-环中突变对伊马替尼与天然 Bcr-Abl 比较灵敏度较低 70-100 倍[1]。

Bcr-Abl 无关机制的耐药

为描述耐药在各种模型系统中见到已经假定另外机制尽管没有一个被明确确定为临床耐药的唯一来源[2]。

P-糖蛋白所致药物流出

在细胞株中有些研究曾显示伊马替尼耐药可能部分由于 P-糖蛋白流出泵表达增加。在有些情况通过利用抑制 P-糖蛋白活性药物已恢复伊马替尼易感性[2]。

通过有机阳离子转运蛋白 1 药物进入

伊马替尼进入细胞依赖有机阳离子转运蛋白(OCT1)。OCT1 通过抑制其流入和因此减低细胞内伊马替尼生物利用度在伊马替尼耐药起重要作用[14]。有低表达，活性或 OCT1 多态性患者细胞内伊马替尼显著较低。有低 OCT1 活性患者的反应显著依赖剂量。这个数据表明 OCT1 活性在伊马替尼分子反应中是一个重要决定因素[1]。

另外信号通路激活

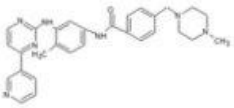
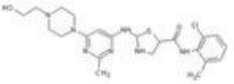
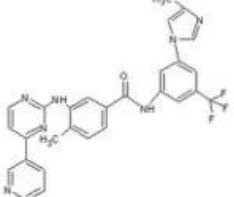
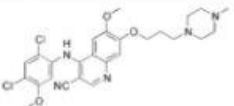
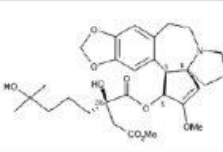
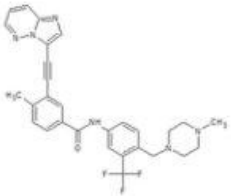
在少数患者组中，耐药可能被其他信号通路激活所致，尤其是 Src 家族激酶。Src 家族激酶 have been implicated in Bcr-Abl 信号和通过 Bcr-Abl 活性构象的稳定化介导伊马替尼耐药，一种不和伊马替尼结合构象。此外，增加证据提示 Src 家族激酶也涉及 Bcr-Abl-无关形式的伊马替尼耐药。

如何解决？

对伊马替尼耐药或不能耐受 CML 患者治疗选择：可包括策略例如增加伊马替尼剂量或使用第二代药物。伊马替尼-剂量递增曾显示对伊马替尼原发性耐药克服某些病例，例如 Bcr-Abl 复制，但反应通常是短作用[1]。耐药或不能耐受的情况中，检验 Bcr-Abl 突变可能有助指导二线药物的选择因不同选择对不同耐药机制有不同功能谱形[12]。第二代药物提供改进效力和对耐药患者成功的更大可能性[1]。还有日益增长的兴趣检验在早期给予多 Abl 激酶抑制剂的假设可能用于延迟或防止出现耐药克隆株。涉及 CML 不同通路的两种药物联用可能显著改善反应率和潜在地增加生存[15]。

各种 Bcr-Abl 酪氨酸-激酶抑制剂的比较

被 FDA 批准的 Bcr-Abl 酪氨酸-激酶抑制剂

| 药物 | 商品名 | 结构 | 公司 | 批准日期 |
|-------------------------------|--------------|---|----------------------|------------|
| 伊马替尼 STI571 | GLEEVEC |  | Novartis | 2001 年 |
| 达沙替尼(Dasatinib) BMS-345825 | SPRYCEL |  | Bristol-Myers Squibb | 2006 年 |
| 尼罗替尼 (AMN107) | 达希纳 Tasisna® |  | Novartis | 2007 年 |
| 博舒替尼 Bosutinib | Bosulif |  | Pfizer | 2012 年 9 月 |
| omacetaxine mepesuccinate | Synribo |  | Teva Pharmaceuticals | 2012-10 |
| Ponatinib AP-24534 | Iclusig |  | ARIAD | 2012-12 |

适应证的比较

1 伊马替尼：（1）**新诊断**有费城染色体阳性慢性粒性白血病 (Ph+ CML) 慢性相成年患者。（2）有费城染色体阳性慢性粒性白血病 (Ph+ CML) 原始母细胞危象 (BC)，加速相 (AP)，或慢性相 (CP) 干扰素- α 治疗失败后患者。（3）新诊断或干细胞移植后疾病复发或对干扰素- α 治疗耐药有 Ph+CML 慢性相患儿。在患儿中没有对照试验证实临床效益，例如疾病相关症状或增加生存改善。（4）有复发或难治性费城染色体阳性急性淋巴母细胞白血病 (Ph+ ALL) 成年患者。

2 达沙替尼：（1）**新诊断**的有费城染色体-阳性 (Ph+) 慢性相慢性粒细胞白血病 (CML) 成年。将需要正进行试验和进一步资料确定长期结局。（2）有慢性，加速，或粒性或淋巴原始细胞期 Ph+CML 对既往治疗包括伊马替尼有耐药或不能耐受的成年。（3）有费城染色体-阳性急性淋巴细胞白血病 (Ph+ALL) 对既往治疗耐药或不能耐受的成年。

3 尼罗替尼：（1）**新诊断**有费城染色体阳性慢性粒性白血病 (Ph+ CML) 慢性相的成年患者的治疗。正在进行研究为确定长期结果所需和进一步资料。（2）在成年患者对既往治疗包括伊马替尼耐药或不能耐受慢性相 (CP) 和加速相 (AP) Ph+ CML 的治疗。尚未证实临床效应，例如疾病相关症状的改善和增加生存。

4 博舒替尼：适用于治疗**对既往治疗抗药或不能耐受**的慢性，加速型，或母细胞相成年 Ph+慢性粒细胞性白血病 (CML) 患者。

5 Synribo(omacetaxine mepesuccinate): 适用于为治疗有慢性或加速相慢性粒性白血病(CML)与**对两种或更多酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药性和/或不能耐受**的成年患者。

6 ICLUSIG® (ponatinib): 适用于为治疗**对既往酪氨酸激酶抑制剂治疗耐药或不能耐受**的有慢性相,加速相,或母细胞相慢性粒性白血病(CML)成年患者或对既往酪氨酸激酶抑制剂治疗耐药或不能耐受的 Philadelphia 染色体阳性急性淋巴母细胞白血病(Ph+ALL)。

因此,伊马替尼、达沙替尼和尼罗替尼适应证是新诊断 CML 一线治疗,而其他药物是用于对伊马替尼耐药或不能耐受的患者的二线资料。而批准的顺序往往是先批准耐药或不能耐受的患者,而后批准新诊断患者。以上批准适应证只是目前情况,不代表今后的情况。

不良反应的比较

1 伊马替尼: 最常报道不良反应(>30%)是水肿,恶心,呕吐,肌肉痉挛,肌肉骨骼痛,腹泻,皮疹,疲乏和腹痛。

2 达沙替尼: 有新诊断的慢性相 CML 患者中最常见不良反应($\geq 10\%$)包括骨髓抑制,液体潴留,腹泻,头痛,肌肉骨骼痛,和皮疹。在有耐药或不能耐受对既往伊马替尼治疗患者中最常见不良反应($\geq 20\%$)包括骨髓抑制,液体潴留事件,腹泻,头痛,呼吸困难,皮疹,疲劳,恶心,和出血。

3 尼罗替尼: 最常报道非血液学不良反应($\geq 10\%$)是皮疹,瘙痒,头痛,恶心,疲乏,肌肉痛,鼻咽炎,便秘,腹泻,腹痛,呕吐,关节痛,发热,上泌尿道感染,背痛,咳嗽,和虚弱。血液学不良反应包括骨髓抑制:血小板减少,中性粒细胞减少和贫血。

4 博舒替尼: 最常见不良反应(发生率大于 20%)是腹泻,恶心,血小板减少,呕吐,腹痛,皮疹,贫血,发热,和疲乏。

5 Synribo(omacetaxine mepesuccinate): 最常见不良反应(频数 $\geq 20\%$): 血小板减少,贫血,中性粒细胞减低,腹泻,恶心,疲乏,虚弱,注射部位反应,发热,感染,淋巴细胞减少。

6 ICLUSIG® (ponatinib): 最常见非-血液学不良反应($\geq 20\%$)是高血压,皮疹,腹痛,疲乏,头痛,干皮肤,便秘,关节痛,恶心,和发热。血液学不良反应包括血小板减少,贫血,中性粒细胞减少,淋巴细胞减少,和白细胞减少。

警告和注意事项的比较

1 伊马替尼: (1) 曾发生水肿和严重液体潴留。患者常规称重和用药物干预和利尿药处理非预期的迅速增重。(2) 曾发生全血细胞减少,尤其是贫血,中性粒细胞减少,和血小板减少。处理: 减低剂量或中断给药和罕见病例终止治疗。头一个月每周进行全面血细胞计数,第 2 个月每 2 周 1 次,而后定期。(3) 曾报道严重充血性心衰和左室功能障碍,尤其是有其它疾病和风险因子患者。应监视和治疗有心脏病或心衰风险因子患者。(4) 可能发生严重肝毒性。开始治疗前和其后每个月或当临床上有指针时评估肝功能。当与已知伴随肝功能失调化疗联用时监测肝功能。(5) 在临床研究中新诊断 CML 和有 GIST 患者曾报道 3/4 级出血。GIST 中 GI 肿瘤部位可能是 GI 出血来源。(6) 曾报道胃肠道穿孔,有些致命。(7) 伴随高嗜酸性水平(如, HES, MDS/MPD 和 ASM)情况患者,伴随开始用格列卫曾有源性休克/左室功能障碍。(8) 用格列卫曾报道大疱性皮肤病的反应(如, 多形性红斑和 Stevens-Johnson 综合征)。(9) 甲状腺切除患者接受左旋甲状腺素替代治疗曾报道甲状腺机能低下。在这类患者中严密监测 TSH 水平。(10) 考虑潜在毒性,特别是来自长期使用肝,肾,和心脏毒性,和免疫抑制。(11) 当给予妊娠妇女时可能发生胎儿危害。应告知妇女对胎儿潜在危害。。

2 达沙替尼：（1）骨髓抑制：可能发生严重血小板减少，中性粒细胞减少，和贫血和需要中断给药或减量。定期监测完全血细胞计数。（2）出血相关事件（大多数伴随严重血小板减少）：曾发生 CNS 和胃肠道出血，包括死亡。严重出血可能需要中断治疗和输血。在需要抑制血小板功能或抗凝剂药物患者中慎用 SPRYCEL。（3）液体潴留：SPRYCEL 伴随液体潴留，有时严重，包括腹水，水肿，和胸和心包积液。用适当支持治疗措施处理。（4）QT 延长：在已经或可能发生 QT 间隔延长患者中慎用 SPRYCEL。（5）充血性心衰，左室功能不全和心肌梗死：监测患者对与心功能不全一致征象和症状和适当治疗。（6）当给予妊娠妇女可能危害胎儿，应告知妇女对胎儿潜在危害和避免成为怀孕。

3 尼罗替尼：（1）骨髓抑制：伴随中性粒细胞减少，血小板减少和贫血。对头 2 个月应每 2 周检查 CBC，然后每月。用预扣剂量[withholding dose]可逆。可能需要减低剂量。（2）QT 延长：Tasigna 延长 T 间期。给药前纠正低钾血症或低镁血症和定期监测。避免已知延长 QT 间期和强 CYP3A4 抑制剂药物。有肝受损患者谨慎使用。在基线时，开始后 7 天，和其后定期，以及任何调整剂量后获得 ECGs。（3）猝死：在 Ph+ CML 接受尼罗替尼有耐药或不能耐受患者中曾报道猝死。室性复极化异常对其发生可能有贡献。（4）血清脂肪酶升高：定期核查血清脂肪酶。脂肪酶升高情况是伴随腹部症状，中断给药和考虑适当诊断除外胰腺炎。在有胰腺炎史患者中建议谨慎。（5）肝功能异常：Tasigna 可能导致胆红素，AST/ALT，和碱性磷酸酶升高。定期核对肝功能试验。（6）电解质异常：Tasigna 可引起低磷血症，低钾血症，高钾血症，低钙血症，和低钠血症。开始 Tasigna 前纠正电解质异常和治疗期间定期监测。（7）肝受损：有受损肝功能患者中尼罗替尼暴露增加。在这些患者中建议减低剂量和应严密监测 QT 间期。（8）药物相互作用：避免同时使用 CYP3A4 的强抑制剂或诱导剂。如患者必须与强 CYP3A4 抑制剂共同给药，应考虑减低剂量而应密切监视 QT 间期。（9）食物效应：食物增加 Tasigna 的血水平。（10）避免给药前 2 小时和 1 小时后进食。（11）胃全切除术：应考虑更频繁随访这些患者，如必要时，考虑增加剂量。（12）妊娠：可能危害胎儿当给予妊娠妇女。当用 Tasigna 时应建议不要成为妊娠。

4 博舒替尼：（1）胃肠道毒性：必要时监视和处理。撤药，减低剂量，或终止博舒替尼。（2）骨髓抑制：必要时检测血细胞计数和处理。（3）肝毒性：对头 3 个月至少每月 1 次和必要时监测肝酶。撤药，减低剂量，或终止博舒替尼。（4）液体潴留：监视患者和用标准医护治疗处理。撤药，减低剂量，或终止博舒替尼。（5）胚胎胎儿毒性：可能致胎儿危害。当用博舒替尼治疗时有生殖潜能女性应避免成为妊娠。

5 Synribo(omacetaxine mepesuccinate)：（1）骨髓抑制：严重和致死性血小板减少，中性粒细胞减低和贫血。频繁监视血液学参数。（2）严重血小板减少和出血风险增加。致命性脑出血和严重，非致命性胃肠道出血。（3）葡萄糖不能耐受和高血糖包括高渗性非酮性高血糖。（4）可能致胎儿危害。建议有生育能力妇女避免妊娠。

6 ICLUSIG® (ponatinib)：

警告：动脉血栓形成和肝毒性
见完整处方资料对完整黑框警告
动脉血栓形成：
● Iclusig-治疗患者中曾发生心血管，脑血管，和周围血管血栓形成，包括致命性心肌梗死和卒中。在临床试验中，Iclusig-治疗患者8%发生严重动脉血栓形成。发生动脉血栓事件患者中断和考虑终止 Iclusig(2.3) (5.1)。
肝毒性：
● Iclusig治疗患者中曾发生肝毒性，肝衰竭和死亡。治疗前和期间监视肝功能。对肝毒性中断和然后减低或终止 Iclusig (2.3) (5.2)。

（1）充血性心衰：监视患者充血性心衰的体征和症状和临床有指针时治疗。（2）高血压：监视高血压和临床有指针时治疗。（3）胰腺炎：每月监视血清酯酶； 中断或终止 Iclusig。（4）出血：对严重出血中断 Iclusig。（5）液体潴留：监视患者液体潴留； 中断，减低，或终止 Iclusig。（6）心律失常：监视心律失常的症状。（7）骨髓抑制：血小板减少，中性粒细胞减少，和贫血可能需要中断或减低剂量。每两周监视全细胞计数共 3 个月和然后每月和当临床上指示。对 ANC < 1000/mm³ 或血

小板减少 < 50,000/mm³ 中断 Iclusig。(8) 肿瘤溶解综合征：开始用 Iclusig 治疗前确保水化和纠正高尿酸水平。(9) 伤口愈合受到损害和胃肠道穿孔：在接受大型手术患者中短暂中断治疗。(10) 胚胎-胎儿毒性：可能致胎儿危害。劝告妇女对胎儿的潜在风险。

综上所述，各种 bcr-abl 酪氨酸激酶药物有不同的不良反应和警告和注意事项。ponatinib 有黑框警告。有些药物曾见有死亡。在使用时必须充分考虑。

作用机制的比较

1 伊马替尼：甲磺酸伊马替尼是一种蛋白酪氨酸激酶抑制剂抑制 bcr-abl 酪氨酸激酶，在 CML 中由费城染色体异常造成的结构性异常酪氨酸激酶。在 bcr-abl 阳性细胞株以及来自费城染色体阳性慢性粒细胞性白血病的新鲜白血病细胞中伊马替尼抑制增殖和诱导凋亡。用来自 CML 患者外周血和骨髓样品体外体内试验中伊马替尼抑制集落形成，在体内，伊马替尼抑制 bcr-abl 转染小鼠骨髓细胞以及来自原始母细胞危象中 CML 患者 bcr-abl 阳性白血病株肿瘤生长。伊马替尼也是血小板衍生生长因子 (PDGF) 和干细胞因子 (SCF)，c-kit 受体酪氨酸激酶的抑制剂，和抑制 PDGF-和 SCF-介导细胞学事件。在体外，GIST 细胞中伊马替尼抑制增殖和诱发凋亡，表达激活 c-kit 突变。

2 达沙替尼：达沙替尼，在纳克分子浓度抑制下列激酶：BCR-ABL，SRC 家族 (SRC，LCK，YES，FYN)，c-KIT，EPHA2，和 PDGFR β 。根据模型研究，预计达沙替尼与 ABL 激酶的多种构象结合。在体外，达沙替尼在甲磺酸伊马替尼敏感和耐药病的血病细胞株代表变种有活性。达沙替尼抑制过表达 BCR-ABL 的慢性粒细胞性白血病 (CML) 和急性淋巴细胞白血病 (ALL) 细胞株的生长。在分析条件下，达沙替尼能克服来自 BCR-ABL 激酶结构区突变导致伊马替尼耐药性，激活 SRC 家族激酶 (LYN，HCK) 另外涉及信号通路，和多药抗药基因过表达。

3 尼罗替尼：尼罗替尼是一种 Bcr-Abl 激酶的抑制剂。尼罗替尼结合至和稳定化 Abl 蛋白的激酶结构区的无活性构象。在体外，尼罗替尼抑制 Bcr-Abl 介导的鼠类白血病细胞株和衍化从 Ph⁺ CML 患者人细胞株的增殖。在分析的条件下，在 32/33 株受试的突变中，尼罗替尼能克服 Bcr-Abl 激酶突变造成的伊马替尼耐药。在体内中，尼罗替尼减小鼠类 Bcr-Abl 异种移植模型中肿瘤大小。尼罗替尼抑制以下激酶的自身磷酸化如 IC₅₀ 值所示：Bcr-Abl (20-60 nM)，PDGFR (69 nM)，c-Kit (210 nM)，CSR-1R (125-250 nM) 和 DDR (3.7 nM)。

4 博舒替尼：博舒替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂。博舒替尼抑制 Bcr-Abl 促进 CML 激酶；也是一种 Src-家族激酶抑制剂包括 Src，Lyn，和 Hck。博舒替尼抑制在鼠类粒细胞 16/18 株表达 Bcr-Abl 伊马替尼 [imatinib]-耐药形式。博舒替尼不抑制 T315I 和 V299L 突变细胞。在小鼠中，用博舒替尼治疗相对于对照减小 CML 肿瘤大小和抑制鼠类表达几种伊马替尼-耐药 Bcr-Abl 形式粒系肿瘤生长。

5 Synribo (omacetaxine mepesuccinate)：尚未完全阐明但包括蛋白质合成的抑制及其独立直接 cr-Abl 结合作用。结合至来自一株古细菌 [archaeabacteria] 核糖体大亚单位的中心肽基转移酶中裂缝一个位点。在体外，减低 Bcr-Abl 癌蛋白和 Mcl-1 的蛋白质水平，是抗凋亡 Bcl-2 一个家族成员。在野生型和 T315I 突变 Bcr-Abl CML 小鼠模型中显示活性。

6 ICLUSIG® (ponatinib)：Ponatinib 是一种激酶抑制剂。Ponatinib 在体外抑制 ABL 和 T315I 突变体 ABL 酪氨酸激酶的活性有 IC₅₀ 浓度分别为 0.4 和 2.0 nM。Ponatinib 抑制另外的激酶在体外的活性有 IC₅₀ 浓度 0.1 和 20 nM 间，包括 VEGFR，PDGFR，FGFR，EPH 受体和激酶的 SRC 家族，和 KIT，RET，TIE2，和 FLT3 的成员。Ponatinib 在体外抑制表达天然或突变体 BCR-ABL，包括 T315I 细胞的生存能力。在小鼠中，用 ponatinib 治疗当与对照比较时减低表达天然或 T315I 突变体 BCR-ABL 肿瘤的大小。

与 Abl 结合的特点的比较

达沙替尼与 BCR-ABL 结合构象要求比伊马替尼严格程度较低所以它表现增加效力但比伊马替尼减低选择性[16]。与大多数 TKIs 相反达沙替尼只结合 Abl 激酶的活性构象[5]。曾确定化合物靶向活性构象,但结合位点在所有数百个人蛋白激酶激酶是非常相似的。因此,无活性构象间有相当大范围不相似性所以发现高选择性激酶抑制剂的努力正在向结合至无活性构象分子[10]。达沙替尼与尼洛替尼有某些共同结构要素,尤其是氨基嘧啶和甲酰胺基的毗邻,达沙替尼的氨基噻唑段与骨架 C0 和 Met-318NH 双齿氢键相互作用和酰胺-NH 与 Thr-315 氧侧链形成氢键.[10]

尼洛替尼结合至 BCR-ABL 激酶结构区无活性构象,大部分通过亲脂性相互作用和因此阻断其催化活性[10][15]。尼洛替尼通过形成四个氢键相互作用结合至激酶结构区涉及吡啶-N 和 Met-318 骨架 NH,苯胺-NH 和 Thr-315 侧链 OH,氨基-NH 和 Glu-286 侧链羧酸酯和与 Asp-381 的骨架 NH 氨基羰基[11][17]。尼洛替尼的[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]苯胺段与 ATP 结合位点内 Met-318, Phe-317 和 Thr-315 残基区有紧密结合相互作用。剩余一半化合物化合物延伸超出 Thr-315 看门人残基结合另一囊内。尼洛替尼的 3-甲基咪唑和三氟-甲基通过弱 van der Waals 与 Abl 激酶结构区相互作用[11]。

Ponatinib 和 T315I Bcr-Abl 突变的激酶的 X-射线晶体分析显示咪唑[1,2b]噻唑核心藏在酶的腺嘌呤囊中。甲基苯基占领 I315 后疏水性囊,乙炔连接形成有利于与氨基酸 van der Waals 相互作用和三氟甲基结合至无活性构象激酶引发囊。还在藏 ponatinib 激酶构象中,另外有利于药物和 Tyr-253 和 Phe-382 间 van der Waals 相互作用,与铰链区内 Met-318 骨架,与 Asp-381 骨架,与 Glu-286 侧链和与质子化的甲基咪唑 Ile-360 和 His-361 骨架羰基原子共生成 5 个氢键[8]。曾证明这个结构 ponatinib 有相对宽广的激酶特异性谱形很可能与分子连接部分线性有关联。药物这个线性结构似乎避免与疏水性 TK 看门人残基立体不协调。尽管,或甚至因为这个,ponatinib 是一个强效药物和不仅靶向 Bcr-Abl TK 上大多数已知突变,但所有中最重要的是 T315I。这个突变正在作为一线和二线治疗失败共同通路出现。发展与其他 T315I 靶向抑制剂不一样,ponatinib 不靶向 Aurora 激酶(细胞增殖必要的丝氨酸),明显不同于它们和强调其发现的重要意义[8]。

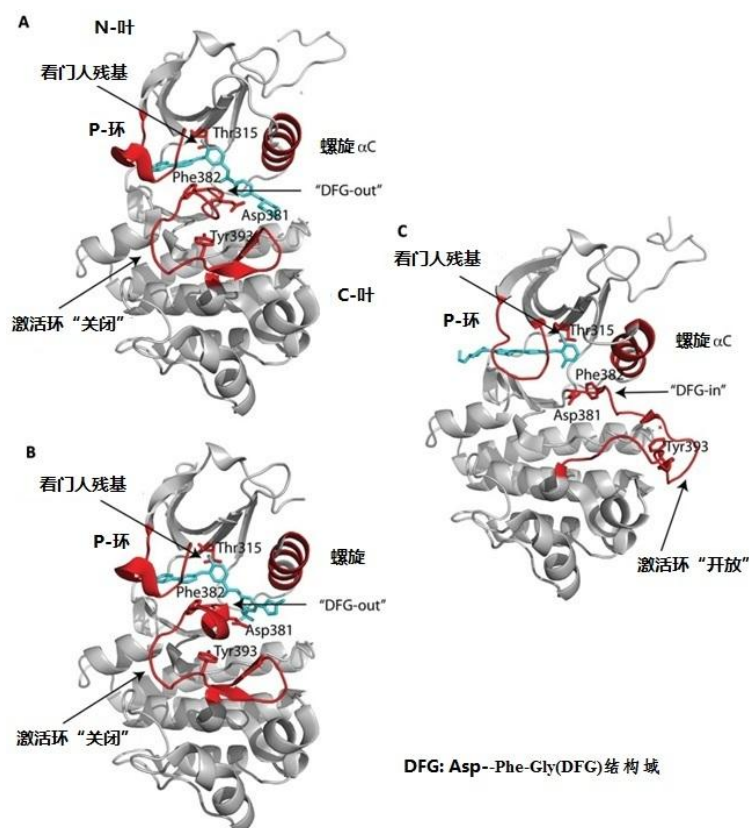


图 2: ATP-竞争性抑制作用。在 Abl 激酶结构区与 ATP 竞争剂复合物中的晶体结构: (A) 伊马替尼, (B) 尼洛替尼, 和 (C) 达沙替尼。抑制剂以湖蓝色结合至激酶结构区的 N-和 C-叶间裂缝[cleft]显示。

P-环，激活环，ASP-PHE-GLY(DFG)结构域，和螺旋α C被高光红色。还有被高光红色是关键性残基，也就是 Thr315，看门人残基；Asp381 和 Ph382，组成 Asp-Phe-Gly(DFG)结构域的头 2 个残基；和在激活环中 Tyr393 磷酸化激活激酶，注意伊马替尼和尼罗替尼结合至无活性状态的激酶结构区激活环“关闭”构象和在 Asp-Phe-Gly(DFG)结构域“入”构象。相反，达沙替尼结合激酶活性状态与激活环“开放”构象和 Asp-Phe-Gly(DFG)结构域“出”构象。

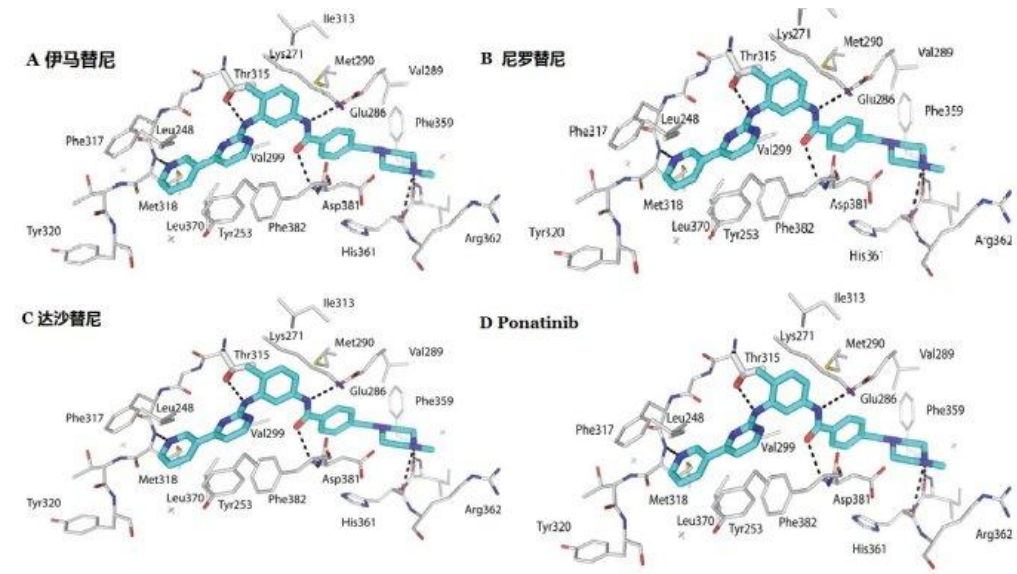


图 3. ATP 竞争剂和活性位点间相互作用。以湖蓝色(碳)显示 ATP 竞争剂伊马替尼(A)，尼罗替尼(B)，达沙替尼(C)，和 Ponatinib (D)和元素颜色(N 为蓝色，O 为红色，S 为黄色，F1 为灰色，和 Cl 为绿色)。蛋白残基被显示为灰色(颜色)和元素颜色。氢键以虚线描绘。注意伊马替尼和尼罗替尼以相似方式结合至 Abl 的无活性状态，包括一个氢键与叶间残基 Met318 的酰胺主链，一个氢键与看门人残基 Thr315，与来自在“出”构象 Asp-Phe-Gly(DFG)结构域 Phe382 疏水性相互作用，和其中包括与来自扭结[kinked]或倒塌[collapsed]P-环 Tyr253 疏水性相互作用。达沙替尼位于更向活性位点的“口”处和缺乏进入特异性囊的药效元素。其结果是，激酶是在活性状态与 Asp-Phe-Gly(DFG)结构域在“入”构象。Ponatinib 特点是甲基苯基和嘌呤基间碳-碳三键(乙炔连接)。与 Thr315 有一个氢键，和当 Thr315 突变为异亮氨酸无空间位阻的干扰。

| 药物 | H-键 | 氢键的氨基酸 | 确认结合 | 发现 | 状态 |
|-----------|-----|--|------|--------|-------|
| 伊马替尼 | 6 | Met-318, Thr-315, Glu-286, Asp-381, Ile-380, His-361 | 无活性 | 药物筛选 | 一线治疗 |
| 尼罗替尼 | 4 | Met-318, Thr-315, Glu-286, Asp-381 | 无活性 | 含量药物设计 | 二线和一线 |
| 达沙替尼 | 3 | Met-318, Thr-315 | 活性 | 含量药物设计 | 二线和一线 |
| 博舒替尼 | - | - | 无活性 | 含量药物设计 | 二线 |
| Ponatinib | 5 | Met-318, Asp-381, Glu-286, His-381, Ile-380 | 无活性 | 含量药物设计 | 二线 |

参考文献

1. An, X.; Tiwari, A.; Sun, Y.; Ding, P.; Ashby Jr, C.; Chen, Z. (2010). "BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review". Leukemia research 34 (10): 1255 - 1268

2. Bixby, D., Talpaz, M. (2009). "Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance". Hematology: 461-476.

3. Eck, M.; Manley, P. (2009). "The interplay of structural information and functional studies in kinase drug design: insights from BCR-Abl". *Current opinion in cell biology* 21 (2): 288 - 295
4. Asaki, T.; Sugiyama, Y.; Hamamoto, T.; Higashioka, M.; Umehara, M.; Naito, H.; Niwa, T. (2006). "Design and synthesis of 3-substituted benzamide derivatives as Bcr-Abl kinase inhibitors". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16 (5): 1421 - 1425.
5. Stein, B., Smith, B.D. (2010). "Treatment Options for Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Are Resistant to or Unable to Tolerate Imatinib". *Clinical Therapeutics*: 804-820.
6. Gorre, M., Mohammed, M., Ellwood K., Hsu N., Paquette R., P. Rao P. N. and Sawyers C. L. (2001). "Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene mutation or Amplification". *Science*: 876-880.
7. Olivieri, A.; Manzione, L. (2007). "Dasatinib: a new step in molecular target therapy". *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 18 Suppl 6: vi42 - vi46.
8. O'Hare, T.; Shakespeare, W.; Zhu, X.; Eide, C.; Rivera, V.; Wang, F.; Adrian, L.; Zhou, T. et al. (2009). "AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance". *Cancer Cell* 16 (5): 401 - 412.
9. E. Premkumar Reddy and Aneel K. Aggarwal The Ins and Outs of Bcr-Abl Inhibition Genes *Cancer*. 2012 May; 3(5-6): 447 - 454.
10. Bcr-Abl tyrosine-kinase inhibitor: From Wikipedia, the free encyclopedia.
11. <http://www.fda.gov/>