

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»
04.03.01 «Химия»
(код и наименование направления подготовки, специальности)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование профиля, специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: «Молекулярный докинг нового класса ингибиторов киназного
домена семейства рецепторов эпидермального фактора роста»

Студент(ка)	Н.Н. Шава	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Руководитель	А.С. Бунев	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Консультант	Н.В. Ященко	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой	_____
д.х.н., профессор Г. И. Остапенко	
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)	(личная подпись)
« _____ » _____ 20 _____ г.	

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

Молекулярный докинг нового класса ингибиторов киназного
домена семейства рецепторов эпидермального фактора роста
Выпускная квалификационная работа

Выполнил(а) студент(ка) группы ХИМб-1301

Шава Наталья Николаевна

(фамилия, имя, отчество)

_____ «__» _____ 20__ г.

(подпись, дата)

Научный руководитель

(должность, ученая степень, ученое звание)

Бунев Александр Сиясатович

(фамилия, имя, отчество)

_____ «__» _____ 20__ г.

(подпись, дата)

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой профессор, д.х.н.

(ученая степень, ученое звание)

Остапенко Геннадий Иванович

(фамилия, имя, отчество)

_____ «__» _____ 20__ г.

(подпись, дата)

Работа защищена «__» _____ 20__ г. с
оценкой _____

Председатель ГАК

д.х.н.

(ученая степень, ученое звание)

Козлов Валерий Григорьевич

(фамилия, имя, отчество)

_____ «__» _____ 20__ г.

(подпись, дата)

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОЦЕССЫ»

Утверждаю: _____
(подпись)

Зав. кафедрой Г.И. Остапенко

«__» _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Шава Наталье Николаевне

1. Тема квалификационной работы

Молекулярный докинг нового класса ингибиторов киназного домена
семейства рецепторов эпидермального фактора роста

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 29 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное
обеспечение)

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке
вопросов)

4.1. Подготовить литературный обзор

4.2. Проанализировать полученные результаты, сделать выводы

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной
работы 12 октября, 2016 года

Руководитель _____
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению

(подпись, дата)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: _____
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.
«___» _____ 2016 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Шава Наталья Николаевна

по теме: Молекулярный докинг нового класса ингибиторов киназного домена семейства рецепторов эпидермального фактора роста.

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	01.04.2017 г.			
Выполнение экспериментальной части работы	12.10.2017 г.			
Написание раздела «Экспериментальная часть»	04.05.2017 г.			
Написание остальных разделов	14.05.2017 г.			
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.			
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.			
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2016 г.			
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР			

Руководитель выпускной квалификационной работы

(подпись)

А.С. Бунев

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Н.Н. Шава

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Название дипломной работы: «Молекулярный докинг нового класса ингибиторов киназного домена семейства рецепторов эпидермального фактора роста».

Цель работы...

Результаты этой работы показывают возможность....

Дипломная работа состоит из титульного листа, задания на выполнение дипломной работы, аннотации на X страниц, содержания, введения на 2 страницах, литературного обзора на X страниц, практической части на X страниц, заключения, списка литературы на X страниц, в том числе иностранных источников.

ABSTRACT

The graduation work deals with the Molecular docking of a new class of inhibitors of the kinase domain of the epidermal growth factor receptor family.

The aim of the work...

The object of the graduation work ...

The subject of the graduation work is to study the problem "structure - property" in the conditions of high performance solution chromatography.

The diploma work consists of a title page, assignments for the execution of a thesis, an annotation for X pages, content, an introduction to 2 pages, a literary review of X pages, a practical part of X pages, a conclusion, a list of literature for X pages, including foreign sources ,

.

СОДЕРЖАНИЕ

Кинетическая онкология малых молекул

Ингибиторные препараты: Середина 2016

Обзор

Питер М. Фишер

**Школа фармации и Центр биомолекулярных наук, Ноттингемский
университет, Ноттингем, NG7 2RD,
Великобритания**

Опубликовано в онлайн-библиотеке Wiley (wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002 / med.21409

Аннотация: ингибитор Киназы исследования является сравнительно недавним отделением медицинской химии и фармакологии и первые малые молекулы ингибитора киназы, иматиниб, был утвержден только для клинического применения 15 лет назад. С тех пор, еще 33 ингибитора киназы препаратов получили одобрение регулирующих органов для лечения ряда онкологических заболеваний, а объем докладов на открытие и развитие ингибитора киназы возросло до такой степени, что сейчас трудно—держать обзор соединений, которые разрабатываются в настоящее время, есть такое 231 соединение, рассчитаны 38 различных белковых и липидных киназ (не считая изоформы), для использования в клинике или в рамках клинического исследования. Цель данного обзора заключается в том, чтобы дать обзор биомедицинских обоснованных киназ мишенью с одной стороны, и принципы проектирования, а также химической, фармакологической, фармацевтической и токсикологических свойств ингибиторов киназы, с другой стороны. Два вопроса, которые особенно важны в исследованиях ингибиторов киназы, цель селективности и устойчивости к лекарственным

средствам, как базовых структурных понятий, рассматриваются в общем плане и в контексте соответствующих киназ и их ингибиторы.

Ключевые слова: рак; онкология; ингибиторы киназы; экспериментальное Лекарство; разработки лекарств; клинические исследования

1. ВВЕДЕНИЕ

Киназы в настоящее время являются одним из наиболее важных целевых классов разработки лекарств, но до недавнего времени все ингибиторы киназы, которые были одобрены для клинического применения, были противоопухолевые препараты, за исключением fasudil, а (дiazепансульфонил) изохинолина ROCK ингибитор (для номенклатуры протеинкиназы см. Таблицу S1) .[1]

1 Fasudil был одобрен несколько лет назад в Японии для лечения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [2], но даже эти ингибиторы ROCK в целом, могут также иметь потенциальное применение в онкологии.[3]

Однако ситуация изменилась с одобрением Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA)

В 2012 году ингибитор пирролопиримидина JAK tofacitinib для лечения ревматоидного заболевания.

Корреспонденция: Питер М. Фишер, Школа фармации и Центр биомолекулярных наук, Университет

Ноттингем, Университетский парк, Ноттингем NG7 2RD, Великобритания. E-mail: peter.fischer@nottingham.ac.uk

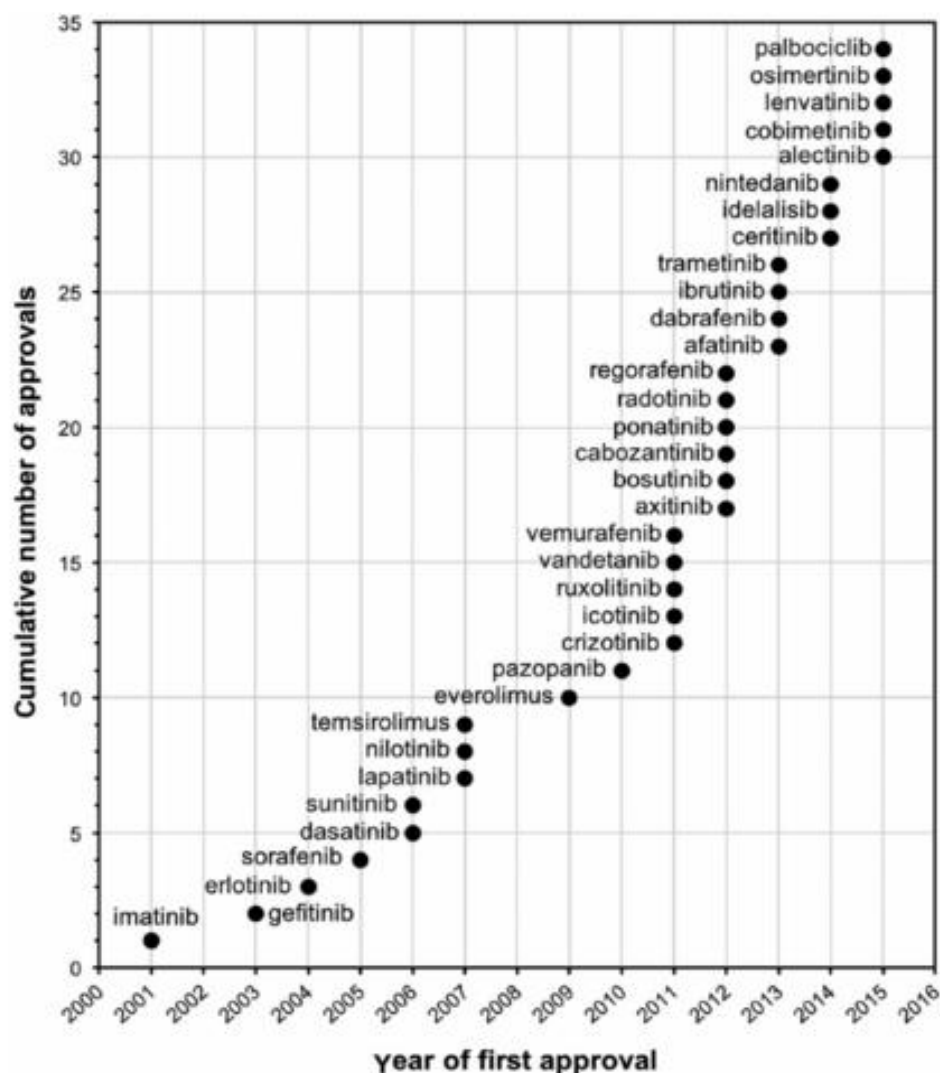


Рисунок 1. Исторический обзор одобрений ингибиторов киназы в онкологии.

Артрит.[4] Ингибиторы JAK также имеют отношение к раку, как мы увидим позже. В то время это ожидалось, что утверждение первого ингибитора киназы вне онкологии будет действовать как водораздел и что фармацевтические компании будут ускорять разработку ингибиторов киназы для ряда различных терапевтических показаний. На самом деле, ингибиторы киназы проходят клиническое исследование в воспалительных, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, печеночных и метаболических заболеваниях [5], но с момента утверждения tofacitinib было только одно дополнительное одобрение вне онкологии: Ниндеданиб, ингибитор многоцелевой киназы (МТКИ), при идиопатическом легочном фиброзе (IPF) .[6]

Интересно, что это соединение было также одобрено в Европейском Союзе для больных раком легкого с передовой аденокарциномой после первой линии химиотерапии. Здесь мы ограничимся (См. Рис.1), но все соединения

В настоящее время проходит клиническое развитие.

Согласно анализу новых противоопухолевых средств, поступивших в клинику в период 1990-2006 гг., ингибирование киназы было наиболее распространенным способом психических веществ, тогда как ранее интерференция с репликацией ДНК была наиболее распространенной

Механизм [7]. Разный анализ новых клинических онкологических агентов в течение аналогичного периода (1995-2007) отметили, что хотя истощение клинического развития было высоким (82%) в целом, ингибиторы киназы (53% истощения) .[8]

Основной целью настоящего обзора является предоставить обновленную сводку некоторых утвержденных и экспериментальных (как проверено в соответствующей общедоступной литературе, раскрытие корпоративной информации и <https://clinicaltrials.gov/>) Ингибиторы рака. Основные точки, касающиеся целей ингибиторов киназы, селективности, химии, фармакологии и токсикологии. Биологические агенты, включая антитела и антисмысловые олигонуклеотиды, не включены, но основное внимание уделяется малым молекулам.

2.СЕЛЕКТИВНОСТЬ

После успеха с первым одобренным противораковым препаратом ингибитора маломолекулярных киназ, иматинибом (фиг.1), [9] особенно при лечении хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), в высшей степени специфические целевые ингибиторы киназы, быстро стали желаемой целью при открытии онкологических препаратов.

Тем не менее, демонстрация четкой клинической эффективности была намного более труднодостижимой с диапазоном других экспериментальных препаратов ингибиторов киназы, и эта ситуация привела к продолжающемуся спору о селективных и так называемых многоцелевых агентах.[10]

Наиболее тщательно разработанные ингибиторы маломолекулярных киназ часто неосторожно оказываются многоцелевыми. В первые дни развития ингибитора киназы профилировать не удалось. Киназная селективность молекул-кандидатов экстенсивно, часто обнаруживается для лекарств на поздних стадиях развития. Эта ситуация изменилась с появления киназных панелей [11] и химических протеомных технологий [12], которые позволяют использовать кином в широких пределах

Анализ молекул-кандидатов.

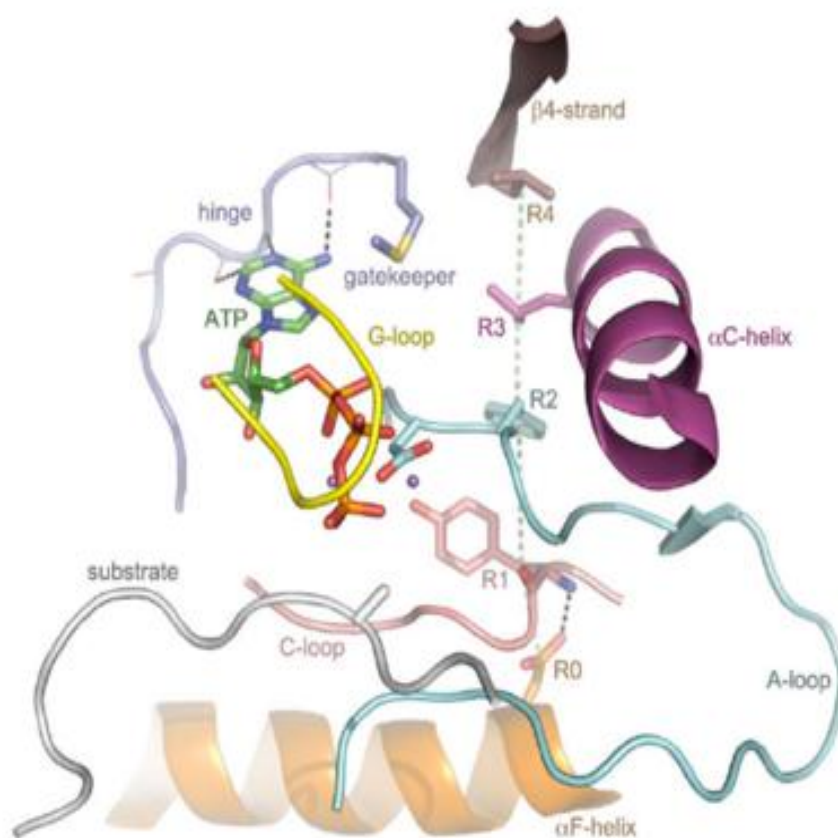
Тем не менее, многоцелевые агенты часто более эффективны, чем селективные, [13]

Хотя это может быть связано с селективными препаратами, лишенными эффективности, поскольку они блокируют мишени, которые неуместны для конкретного рака. Кроме того, сетевые модели предлагают, что частичное торможение небольшого числа целей может быть более эффективным, чем полное ингибирование одной мишени.[14] Конечно, задача разработки ингибитора киназы, которая ингибирует ряд predetermined киназ, которые необязательно могут быть структурно связаны.. Хотя стратегии рационального проектирования многоцелевых агентов при многокомпонентном дизайне структуры и комбинации фармакофоров [15,16] были описаны, они еще недостаточно широко применяются для разработки ингибиторов киназы с predetermined множественной селективностью.

А. Активные и неактивные киназы

Поскольку подавляющее большинство ингибиторов маломолекулярных киназ нацелено на вездесущие АТФ-сайт связывания, избирательность

мишени представляет собой самую большую проблему для разработки лекарственного средства ингибитора киназы и развития. Белок и липид-киназы катализируют перенос γ -фосфорильной группы АТФ к их специфическим макромолекулярным субстратам. Это требует архитектурного устройства.



ри
сунок 2.

Ак

тивные и неактивные киназные архитектуры. Активная, то есть каталитически компетентная, форма PKA (PDB Вход 1ATP), связанный с АТФ, Mn^{2+} (пурпурные сферы, в физиологических условиях соответствующий металл, Катионы Mg^{2+}), и показан пептидный субстрат с ключевыми Н-связями, обозначенными как сломанные черные линии. СОДЕРЖАНИЕ

Боковые цепи остатков Phe (R2) и Asp мотивов DFG в А-петле показаны как палочки. Остатки составляющие регуляторный хребет, обозначены R0-R4 и линейное расположение этого корешка в активной киназе

Конформация обозначена пунктирной линией (пшеницей), соединяющей эти остатки. Эта и последующие цифры демонстрирующие трехмерные белковые структуры, были сконструированы с использованием PyMOL (PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.7, Schrodinger, LLC)

Киназы для одновременного связывания обоих субстратов и позиционирования каталитического остатка для продуктивного фосфорилирования. Для протеинкиназ это каноническое расположение может быть проиллюстрировано с помощью РКА (пример 2). АТФ находится в расщелине между N- и C-лепестками киназы. Эти лепестки соединены шарнирной областью, которая содержит так называемый остаток привратника. Адениновая часть АТФ образует Н-связи с основной цепью, цепные пептидные связи двух остатков шарнира, отдаленных от гейткипера. Активационный (А) цикл принимает конформацию, которая поддерживает связывание макромолекулярного субстрата и в которой боковая цепь остатка Asp консервативного DFGmotif расположена в направлении АТФ γ - Фосфат (DFG). Кроме того, активная (то есть каталитически компетентная) киназная архитектура характеризуется почти линейным расположением нормального (R) позвоночника, который состоит из пяти остатков (R0-R4), которые блокируются посредством Н-связывания (R0-R1), СН- π (R1-R2-R3) и гидрофобных (R3-R4) взаимодействий. Искажение линейного шипа, содержащего остатки как N- (R3 и R4), так и C-лепестки (R0, R1 и R2) характерны для неактивной киназы архитектуры и может быть результатом наклона киназных долей вокруг шарнира, конформационным предпочтениям А-цикла в результате его фосфорилирующего статуса перемещения α С-спирали или каталитической (С) петли.

Б. Классификация ингибиторов киназы

Ингибиторы киназы классифицируются с использованием различных критериев, и несколько систем классификации находятся в использовании. Здесь мы будем использовать интегрированную систему, недавно предложенную Роскоски: [17] ингибиторов типа I связываются с активной

конформацией киназы с DFG-Asp в (по отношению к сайту связывания АТФ), АС-спирали внутри и с R-шипом в линейной конфигурации. Ингибиторы типа I 1/2 связываются с киназами неактивной (искаженной R-спиной) конформацией с DFG-Asp, но с α -спиралью. Тип II ингибиторы также связываются с неактивными конформациями киназы, но с DFG-Asp out. Разделение АТФ-связывающая расщелина в переднюю щель и заднюю щель (см. Ниже), ингибиторы типа I и типа II

Могут быть далее разделены на подтипы А и В, где подтип А распространяется на заднюю щель, а подтип В - нет. Аллостерические ингибиторы типа III связываются в расщелине между маленькими и большими киназными долями, но рядом с АТФ-связывающим карманом, тогда как ингибиторы типа IV Связывают вне расщелины и фосфорил-акцепторной области. Аллостерические лиганды, которые охватывают две области домена протеинкиназы представляют собой ингибиторы типа V. Соединения, которые образуют ковалентные аддукты с киназой представляют собой ингибиторы типа VI.

Рентгеновские кристаллические структуры комплексов с ингибиторами типа I обычно показывают активность типа киназы с ингибиторами, связанными в том же месте, что и АТФ, но осуществляющими контакты с остатками киназы вне тех, которые участвуют в связывании АТФ.

Повторить картину шарнирного Н-связывания, наблюдаемую с АТФ, используя различные гетероциклические системы. [18]

Ингибиторы II типа по-прежнему конкурентны с АТФ и связываются с АТФ-связывающим карманом аналогичным образом, как ингибиторы типа I, но они связываются с киназами с неактивной архитектурой (нарушен R позвоночника). Эти архитектуры обладают измененными конформациями А-петли, где остаток DFG Asp

Боковые точки цепи от АТФ -фосфата (выход DFG) и остатка DFG Phe (R2) проектов в сайт связывания АТФ.. Такое перемещение боковой цепи R2 открывает новый связывающий карман (Иногда называемый задней щелью)

за гейткипером и к α С-спирали. Тип II Ингибиторы, которые обычно больше, чем ингибиторы типа I, обычно проникают в этот карман, который значительно отличается между киназами.

В. Селективность на основе активности ингибирования киназы

Селективность ингибитора между парами киназ обычно выражается в виде отношения (фиг.3А, селективность Индекс 1, SI1) между показателями эффективности, такими как значения половинного максимального ингибирования (IC_{50}),

Константы ингибирования (K_i) или константы диссоциации (K_d). Анализы активности биохимической киназы обычно используются для определения значений IC_{50} , но важно помнить, что отношения селективности для АТР-конкурентных ингибиторов на основе значений IC_{50} может вводить в заблуждение, если анализы киназы, выполняются при концентрациях АТФ, которые дают полумаксимальные скорости реакции для киназ

(Т. Е. $[АТР] = K_M (АТР)$). Известно, что константы АТР Михаэлиса ($K_M (АТР)$)

Для разных киназ варьируются в диапазоне от трех порядков от низких микромолярных до миллиметров.[19] Это важно, потому что в клетках, где концентрация АТФ типична до 1-5 мМ, эффективность ингибитора против данной киназы сильно зависит от $K_M (АТР)$ этой киназы. По этой причине значения K_i более полезны для измерений селективности,

Так как они учитывают $K_M (АТР)$: $K_i = IC_{50} / (1 + ([АТР] / K_M (АТР)))$.[20]

Как правило, определяли с использованием биофизических анализов связывания, а не анализов функциональных киназ. При условии, что условия анализа сходны (концентрации белка и субстратов), затем K_d и значения K_i также численно подобны.

Receptor (R) – ligand (L) interactions				
Mechanism	Equation	Dissociation constant	Residence time	Receptor occupancy
A	$R + L \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} RL$	$K_d = \frac{k_2}{k_1}$	$\tau = \frac{1}{k_2}$	$f_{o_1} = \frac{[L]_t}{[L]_t + K_d}$
B	$R + L \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} RL \xrightleftharpoons[k_4]{k_3} R^*L$	$K_d^* = \frac{K_d}{1 + \frac{k_3}{k_4}}$	$\tau = \frac{k_2 + k_3 + k_4}{k_2 k_4}$	$f_{o_1} = \frac{[L]_t}{[L]_t + \frac{k_2}{k_1 + \frac{k_3 k_2}{k_4}}}$
C	$R \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} R^* \xrightleftharpoons[k_3]{k_4 [L]} R^*L$	$K_d^* = \frac{k_4}{k_3}$	$\tau = \frac{1}{k_4}$	
Selectivity indices (SI)				
Based on receptor affinity		Based on receptor occupancy		
$SI_1 = \frac{K_d(\text{off-target})}{K_d(\text{on-target})}$		$SI_2 = \frac{f_{o_{\text{on-target}}} \cdot \frac{C_{\text{off}}}{K_d(\text{on-target}) + C_{\text{off}}}}{f_{o_{\text{off-target}}} \cdot \frac{C_{\text{off}}}{K_d(\text{off-target}) + C_{\text{off}}}} = \frac{K_d(\text{off-target}) + C_{\text{off}}}{K_d(\text{on-target}) + C_{\text{off}}}$		

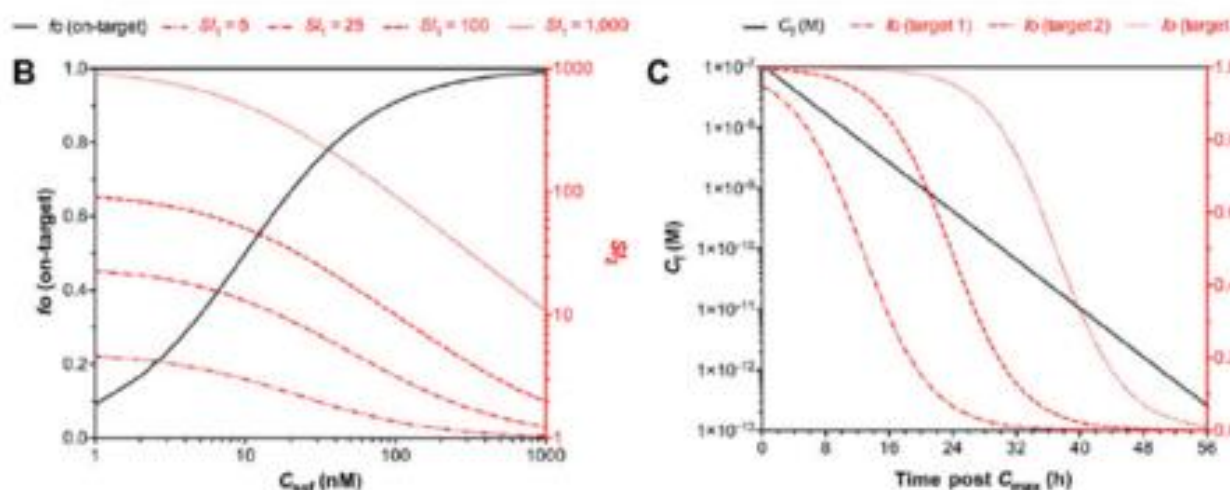


Рисунок 3.

Механизмы ингибирования киназы и селективность. (А) Механизмы взаимодействия рецептор-лиганд, кинетических параметров и индексов селективности (адаптировано из ссылки 22, см. Основной текст для пояснений). (В) Связь между C_{ss} и on-target f_o для ингибиторов киназы I типа, которые все связываются с конкретной направленной киназой с K_d 10 нМ, но которые связываются с целевой киназой с K_d -значениями 50 нМ ($SI_1 = 5$), 250 нМ ($SI_1 = 25$), 1 мкМ ($SI_1 = 100$) и 10 мкМ ($SI_1 = 1000$). (С) Связь между временем после C_{max} и уровнями в крови (C_t) после П.о. Введение ингибитора киназы (C_{max} 10 мкМ и $t_{1/2}$ 3 ч), который взаимодействует с тремя целевыми киназами с постоянной переменной скорости k_4 $8,5 \times 10^{-3}$ с $^{-1}$ (мишень 1), $2,8 \times 10^{-4}$ с $^{-1}$ (целевая 2) и $1,26 \times 10^{-5}$ с $^{-1}$ (мишень 3) и идентичной k_1 1×10^8 М $^{-1}$ s $^{-1}$, k_2 1 с $^{-1}$ и k_3 6×10^{-3} с $^{-1}$, что дает время пребывания (τ) 2 мин(Цель 1), 1 ч (цель 2) и 22 ч (цель 3).

Иногда утверждается, что ингибиторы II типа не являются конкурентными АТФ и что для этого причина того, что снижение клеточной активности от биохимической активности часто меньше, чем в случае ингибиторов I типа.[21] Это не совсем правильно, так как неактивные формы

киназы могут все еще связывать АТФ, хотя разница в КМ (АТФ) между неактивными и активированными (фосфорилированными)

Киназные формы могут быть большими.[19] Отношение биохимической и клеточной активности ингибитора киназы будет зависеть от того, конкурирует ли он с АТФ для активного или неактивного состояния целевой киназы, а в последнем случае - в КМ (АТФ) неактивного состояния. Независимо от торможения в режиме, связь между биохимической и клеточной потенцией, конечно, также зависит от таких факторов, как растворимость, связывание с белками и проницаемость мембран.

Г. Селективность, основанная на заполнении рецепторов

Для препаратов ингибиторов киназы нас интересует не столько избирательность, основанная на дифференциале киназы в условиях равновесия (SI1), но в селективности в физиологических условиях. Здесь мы должны принять во внимание, что величина физиологических реакций пропорциональна количеству ингибитора, связанного определенной киназой в течение времени. Чтобы оценить истину селективности ингибиторов киназы, поэтому более полезно смотреть на фракционную киназу (рецептор) на занятость как функция времени (fot). На основании этого мы можем сформулировать второй SI (рис.3А;SI2).

По концентрации лиганда и K_d , как показано на фиг. 3А. Чтобы проиллюстрировать взаимосвязь между SI1 и SI2, допустим, что у нас есть ингибиторы киназы, которые все связывают конкретную мишень киназы с K_d -значением 10 нМ, но которые связывают нежелательное (приводящее к токсичности) вне целевого

Киназу с величинами K_d 50 нМ (SI1 = 5), 250 нМ (SI1 = 25), 1 мкМ (SI1 = 100) и 10 мкМ

(SI1 = 1000), соответственно. Если предположить, что эти гипотетические ингибиторы киназы обладают идентичностью, фармакокинетические профили кальция дозируются повторно, чтобы обеспечить непрерывное воздействие, измеренной как концентрация

свободной фракции лекарственного средства в стационарном состоянии (C_{ssf}), тогда мы можем $T_{ss} C_{ssf}$ для $[L]$ t в выражении для f_{ot} и оценить SI_2 как функцию C_{ssf} . Этот анализ

(Фиг.3В) показывает, что при $C_{ssf} = K_d$ (при целевом значении) = 10 нМ мы имеем приблизительно 50% размещения. При этом значение C_{ssf} имеет значения SI_2 , равные 3, 13, 50 и 500 для ингибиторов со значениями SI_1 равны 5, 25, 100 и 1000 соответственно. В зависимости от того, как физиологические реакции в сочетании с занятостью киназы на мышцах, для достижения эффективности может потребоваться гораздо более высокая частота. Если требуется 90% заполнения ($f_{oon-target} = 0.9$, $C_{ssf} = 90$ нМ), затем значения SI_2 для наших ингибиторов 1,4 ($SI_1 = 2,5$), 3,4 ($SI_1 = 25$), 11 ($SI_1 = 50$) и 100 ($SI_1 = 1000$) соответственно. В зависимости от того, как связь с киназой вне целевой токсичности связана с токсичностью, снижение с SI_1 до SI_2 может быть меньше или больше, но взаимосвязь между селективностью в плане связывания с заполнением, как функция C_{ssf} , ясно показывает, что ингибитор со значением $SI_1 < 100$ вряд ли обеспечивают полезную разницу между активными действиями в естественных условиях

Д. Селективность по времени пребывания

Ингибиторы высокой аффинной киназы, особенно ингибиторы типа II, часто проявляют медленное связывание кинетики. Это происходит из-за связывания с индуцированным подбором, когда киназа подвергается временной зависимости. Переход от конформации R к конформации R *, где последняя имеет более высокое сродство для лиганда L, чем первый (фиг.3А, механизм В). Здесь диссоциация (от курса) и времени пребывания не определяется одной константой скорости, как в механизме А, а композитные константы скорости, где k_4 (а иногда и k_2) являются предельными для диссоциации. Для ингибиторов которые связываются с киназами в неактивных конформациях, иногда используется механизм С, особенно когда эти ингибиторы избирательно связывают киназу в нефосфорилированном

состоянии с А-петлей. Там в настоящее время недостаточно кинетических данных, чтобы четко различать ингибиторы, действующие механизмы В и С, однако.[22]

В любом случае часто возникает ситуация, когда ингибитор обладает временем пребывания киназы, которое является значительным по сравнению с периодом полувыведения в естественных условиях. В этих условиях рецептор заполнения может поддерживаться на уровнях, ведущих к фармакологическим реакциям даже после приема лекарственного средства

В значительной степени устранены из системного кровообращения. В этих условиях нам необходимо учитывать динамику связывания при оценке селективности. Чтобы проиллюстрировать этот момент, пусть мы предполагаем, что у нас есть ингибитор киназы, который взаимодействует с тремя целевыми киназами и что константы скорости k_1 ($1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, т.е. в десять раз ниже диффузионного предела), k_2 (1 c^{-1}) и k_3

($6 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$) идентичны в каждом случае и что изменяется только k_4 : $8,5 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ (цель 1), $2,8 \times$

10^{-4} c^{-1} (цель 2) и $1,26 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ (цель 3), то есть типичные значения для типа I, типа II,

И ковалентные обратимые ингибиторы типа VI.[17,23]. При этих значениях мы имеем времена пребывания τ 2 мин (цель 1), 1 ч (цель 2) и 22 ч (цель 3). Если далее предположить, что ингибитор один раз вводили перорально, достигая максимальной концентрации в плазме (C_{max}) 10 мкМ и являясь устраняется с периодом полураспада 3 ч, тогда мы можем рассчитать уровни свободной плазмы. По отношению к трем мишеням, как функция времени, как показано (фиг.3С). Этот анализ показывает что здесь селективность обусловлена не кажущимся сродством при равновесии, а временем пребывания.

Таким образом, > 50% заполнение рецепторов сохраняется в течение 12 ч (цель 1), 24 ч (цель 2) и 36 ч (цель 3). Для целей 2 и 3 значительная занятость рецепторов сохраняется в то время, когда уровни плазмы не

определялись бы с использованием обычных методов биоанализа (24 ч, $C_f = 4,2$

$\times 10^{-10}$ M). Поскольку ингибитор диссоциирует от мишени 3 намного медленнее, чем для мишеней 1 и 2, можно ожидать функциональной селективности целевой киназы 3. Опять же, точная ситуация будет зависеть от величины и продолжительности пребывания рецептора, необходимого для выявления физиологических реакций трех целей, но ясно, что время пребывания важно с точки зрения селективности и должны учитываться в процессе открытия лекарств. [24]

3. ЦЕЛЕВЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Важно помнить, что сам препарат иматиниб, ингибитор тирозинкиназы, избирательный для BCR-ABL, онкогенная киназа, однозначно присутствующая в ХМЛ, но также ингибирует ряд других киназ с высокой потенцией. Очевидно, что терапевтическая эффективность иматиниба в CML не является главным образом результатом селективности лекарственного средства, но жизненно важная зависимость клеток CML от активности BCR-ABL киназы. Таким образом, для обсуждения узкой и широкой дискуссии о селективности любой смысл, мы должны рассмотреть целевую ценность.

Если фармакологическая модуляция определенного клеточного компонента достаточна для диагностически-различающегося типа рака, то, безусловно, агент с высокой избирательностью для этого будет предпочтительнее более неразборчивой по основным фармакологическим причинам. Если, с другой стороны, жизнеспособность конкретного типа рака только кажется восприимчивой к вмешательству в два или более абберрантных компонента, то, по-видимому, будут требоваться многоцелевые агенты.

Потому что мы хотим разработать новые методы лечения рака, которые по своей природе менее токсичны, чем традиционные химиотерапии, важна специфика раковых клеток, а не присущая им цель селективность.

Учитывая сложность рака человека, можно было бы ожидать, что наличие целого ряда высоконаселенных агентов позволило бы более эффективно найти подход к персонализированной терапии, чем многоцелевые. Однако комбинация методов лечения склонна к ошибкам дозирования и взаимодействию лекарственных препаратов[27]. Кроме того, лекарства по определению не найдут широкого химиотерапевтического применения, но будут работать только в подмножестве раковых опухолей, которые обладают специфическим целевым молекулярным поражением, тогда как многоцелевые лекарства могут найти более широкое терапевтическое применение, то есть они могут быть предпочтительными коммерческими предложениями для фармацевтических компаний.

Как оказалось, основной клинический признак иматиниба, ХМЛ, является необычным, особенно негематологические опухоли, включая, например, распространенные эпителиальные новообразования легких, молочной железы, толстой кишки и предстательной железы, демонстрируют гораздо более сложный трансформированный генотип, чем ХМЛ, и может отсутствовать критическая уязвимость, сосредоточенная на одном элементе сотовой характеристикой раннего этапа ХМЛ. Фактически, мышинные модели предполагают, что транслокация BCR-ABL является единственной генетической аномалией, которая должна вызывать ХМЛ[28]. Отсюда следует, что иматиниб возможно представляет скорее исключение, чем новую парадигму в области ингибиторов киназы. [29] тем не менее, работа по проверке целевых показателей в нескольких областях свидетельствует о том, что, вероятно, другие виды рака, которые могут также обладать терапевтическими ахиллесовыми пятками.

Как правило, такая ситуация возникает в результате онкогенной зависимости, т. е. по-видимому парадоксальной зависимости опухоли клеток для длительной пролиферации и выживания на одном онкогенном пути или белке, несмотря на наличие многочисленных генетических изменений.[30] Ряд таких онкогенных зависимостей были идентифицированы, и часто

соответствующие онкогенные продукты представляют собой киназы.[31,32] Такие киназы являются привлекательными в качестве целевых показателей по лекарственным средствам для борьбы с раком, а некоторые из них теперь ориентированы на экспериментальные препараты, например, BRAF в меланоме, HER2 при раке молочной железы, HER1 в легких немелкоклеточного происхождения, рак (НМРЛ), MET при раке желудка и АРК при раке толстой кишки. Однако, в отличие от случая ХМЛ эти пристрастия обычно не присутствуют во всех случаях рака конкретного гистологического типа, но потенциально чувствительные раковые заболевания должны быть выявлены путем изучения соответствующих биомаркеров.

4. СОПРОТИВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ

Хотя они не являются мутагенными, как многие обычные химиотерапевтические агенты, как и большинство противоопухолевых препаратов, тем не менее подвержены как внутренним, так и приобретенным заболеваниям. Проявление лекарственной устойчивости по меньшей мере в части случаев включает прямую мутацию целевой киназы таким образом, что функция сохраняется. Хотя остается неясным, как эти мутации обусловлены, вероятно, что генетический отбор для нечувствительных мутантов киназы-мишени под воздействием препарата ингибитора киназы играет роль. Это явление впервые наблюдалось у иматиниба и отчасти отвечает за текущий акцент на МТКИ, который, возможно, не уязвим в той же степени, что и для этого отбора.[33]

В случае ингибиторов HER1 гефитиниба и эрлотиниба, которые используются для лечения NSCLC с некоторыми соматическими мутациями в HER1 Tyr-киназе или с амплифицированным диким типом HER1, также было отмечено, что у всех пациентов в конечном итоге развивается резистентность, либо через вторичное HER T790M примерно в половине случаев, путем усиления онкогена MET, или с помощью других механизмов [34]. Мутация HER1 T790M относится к остатку гейткипера (Thr в

большинстве Тир-киназ), что не требуется для связывания природного кофактора АТФ, но которая почти всегда участвует в распознавании ингибиторов АТФ-антагонистов киназы.

Также часто встречается резистентность к ингибиторам HER2 при раке молочной железы, а также развивается несколько механизмов, но в отличие от ингибиторов HER1, например, резистентность к лапатинибу из-за HER2 Gatekeeper T798I мутация представляется менее распространенной.[35] Резистентные мутации известно, что соответствующие веществам, наблюдаемым с ингибиторами HER Тир-киназы в случае многих других киназ и их ингибиторов, как мы увидим позже.

Давно известно, что раковые клетки могут значительно быстрее развивать лекарственную устойчивость, чем было бы предсказано по нормам обычной мутации, путем дифференциального использования генома, тогда как нормальные клетки в одном и том же организме остаются чувствительными. Сейчас много доказательств того, что не только точечные мутации, но также делеции, транслокации, амплификации, генетические изменения и даже измененные уровни микро РНК могут вызывать толерантность к потомству раковых клеток.

К индивидуальным или множественным лекарственным препаратам.[36] В настоящее время также полагают, что изменения клонального кариотипа генерируются автокаталитически с помощью раковой специфической анеуплоидии и что эти специфические хромосомы вызывают лекарственную устойчивость, изменяя стехиометрию и целостность мультигенной транскриптомы.[37] Даже в случае иматиниба более половины всех случаев резистентности ассоциированы с изменениями клонального кариотипа, а не мутациями киназы.[38]

5. ТОКСИКОЛОГИЯ

Для обсуждения токсикологии ингибиторов киназ необходимо вернуться к вопросу о селективности. Если гипотетический моноселективный ингибитор киназы-ингибитора противораковый препарат

не вызывает токсичных метаболитов, можно было бы ожидать, что такое соединение обладает чистым токсикологическим профилем.

Очевидно, это будет иметь место, однако, если воздействие на цель в тканях, отличных от опухоли могут быть терпимы. Снова мы можем использовать препарат иматиниба, ингибитор киназы, чтобы проиллюстрировать этот пункт. Хотя одна из мишеней иматиниба, BCR-ABL, однозначно присутствует в трансформированных гранулоцитах в результате онкогенной хромосомной транслокации, нормальные неплавленные киназы ABL, которые широко экспрессируются в организме, конечно, также ингибируются иматинибом. Эта Киназа оказывается особенно важной для функции кардиомиоцитов и выживания, а ABL ингибирование было идентифицировано как основная причина кардиотоксичности иматиниба.[39] Аналогичным образом, гипофосфатемия, вероятно, является другой токсичностью иматиниба в отношении мишени, вызванной ингибированием активности PDGFR киназы в остеокластах.[40]

Различные другие токсические эффекты связаны с мишенью, например, с кожной токсичностью ингибиторов HER.[41]

Дерматологические токсичности также характерны для сорафениба МТКИ, в настоящее время одобренного для лечения метастатической почечно-клеточной карциномы (RCC) и гепатоцеллюлярной карциномы, но это непонятно, если это связано с мишенью [42] Исследования на животных показывают, что хронические фармакологические ингибирования HER приводит к сердечной дисфункции.[43] Сердечная токсичность - препараты, вызывающие сердечную мышцу

Повреждение клапана или потенциально фатальные аритмии - было замечено в 28% препаратов с изъятиями в Соединенных Штатах Америки за последние 30 лет. То, что сердечная и кожная токсичность наблюдается для многих ингибиторов киназы типа как в онкологии, так и в других возможность класса эффект.[44] Другой направленности токсичности гипергликемия, которая часто была как побочный эффект агентов,

нацеленных на IGF-IR (где IR является инсулиновым рецептором), PI3K, АКТ

Все эти киназы являются важными компонентами пути передачи сигналов инсулина и их ингибирование приводит к изменению печеночного гликоген метаболизма и закупорке периферической глюкозы. Однако недавно было показано, что гипергликемия, индуцированная лекарственным средством, может быть ослаблена

Уменьшая хранение гликогена в печени с помощью голодания, в сочетании с низкоуглеводной диетой.[45]

Обзор одобренных и экспериментальных препаратов-ингибиторов онкологической киназы дается в рисунке 4 и отдельные агенты обсуждаются ниже киназами, на которых они действуют. Подробная информация о соединениях суммированы в таблицах S2-29.

A. BCR-ABL киназы

Онкоген BCR-ABL генерируется в CML с помощью так называемой хромосомы Филадельфии, что является результатом взаимной транслокации, которая сопоставляет вирусную лейкемию Abelson

Ген гомолога онкогена 1 (ABL) с геном кластера брейкпоинтов (BCR) [46].

ABL иматиниб был успешно использован для контроля перехода от хронической фазы ХМЛ к кризису взрыва. Хотя медиальное выживание в ХМЛ было за 3-6 лет до клинического применения иматиниба сообщалось о 10-летней выживаемости 68% для пациентов с ХМЛ, получающих иматиниб после отказа от интерферона.[47]

В настоящее время одобрено второе поколение ингибиторов ABL: дазатиниб и нилотиниб,

Преимущественно из-за того, что многие пациенты с ХМЛ проходят клинический рецидив вследствие резистентности к иматинибу, в то время как эти новые агенты эффективны против большинства устойчивых к иматинибу BCR-ABL-мутантов

(Фиг.5) .[48] Ни иматиниб, ни ингибиторы ABL второго поколения не являются селективными, но также ингибируют ряд других киназ, особенно PDGFR и SCFR. На самом деле, некоторые из этих агентов были использованы для лечения дерматофибромы саркомы протуберанов и желудочно-кишечного тракта

Стромальные опухоли (GIST), в которые вовлечены нарушения PDGFR и SCFR, соответственно.[49]

Бозутиниб является ингибитором ABL третьего поколения. Подобно ингибиторам второго поколения, он также активен против большинства устойчивых к иматинибу BCR-ABL мутантов, но это более селективный ингибитор, причем только SRC-киназы являются значительными дополнительными мишенями.[50] Другой одобренный ингибитор третьего поколения, понатиниб, с другой стороны, является MTKI, но это только одобренный ингибитор ABL, который обладает активностью против иматиниба, устойчивого к привратнику T315I

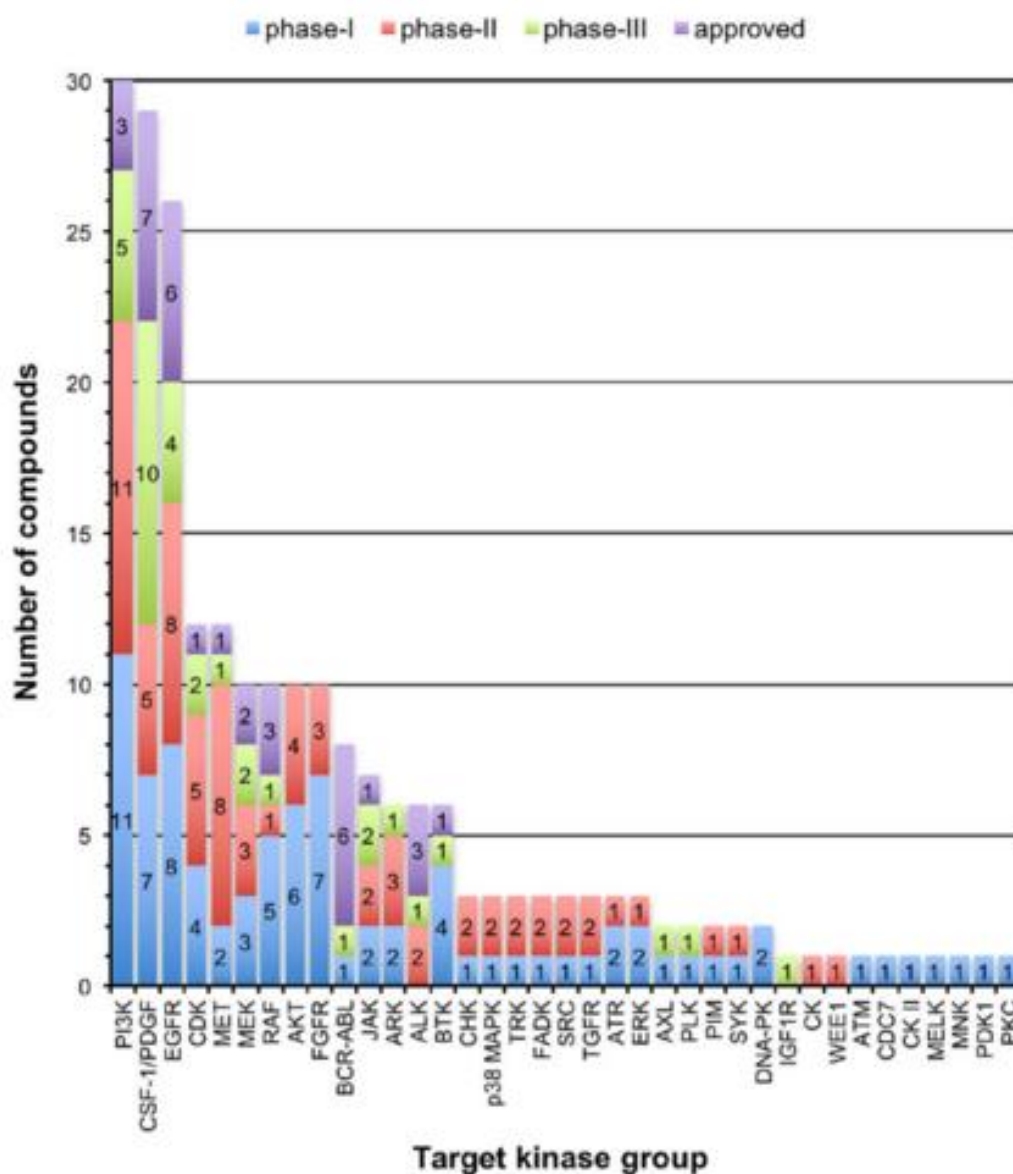


Рисунок 4. Ингибиторы маломолекулярных киназ в клинике. Число одобренных агентов и тех, кто в настоящее время суммируется киназой.

BCR-ABL-мутантная киназа (фиг.5) [51] Другой ингибитор BCR-ABL, ралотиниб (структурно-тесно связанный с иматинибом), был утвержден в Южной Корее в 2012 году.

Хотя в настоящее время шесть одобренных ингибиторов ABL успешно используются для лечения, как минимум, еще два ингибитора ABL на различных этапах клинического развития.

Включая флуматиниб (другое соединение, тесно связанное с иматинибом) и ABL 001, аллостерический (тип IV) ингибитор, который нацеливает миристоил - связывающий сайт в SH1-каталитическом киназном домене (таблица S2).

Б. SRC-киназы

Ряд ингибиторов киназы ABL, одобренных в CML, таких как дазатиниб, нилотиниб, боусуниб и понатиниб, также ингибируют тесно связанные SRC киназы. Связанные киназы SRC являются цитозольными.

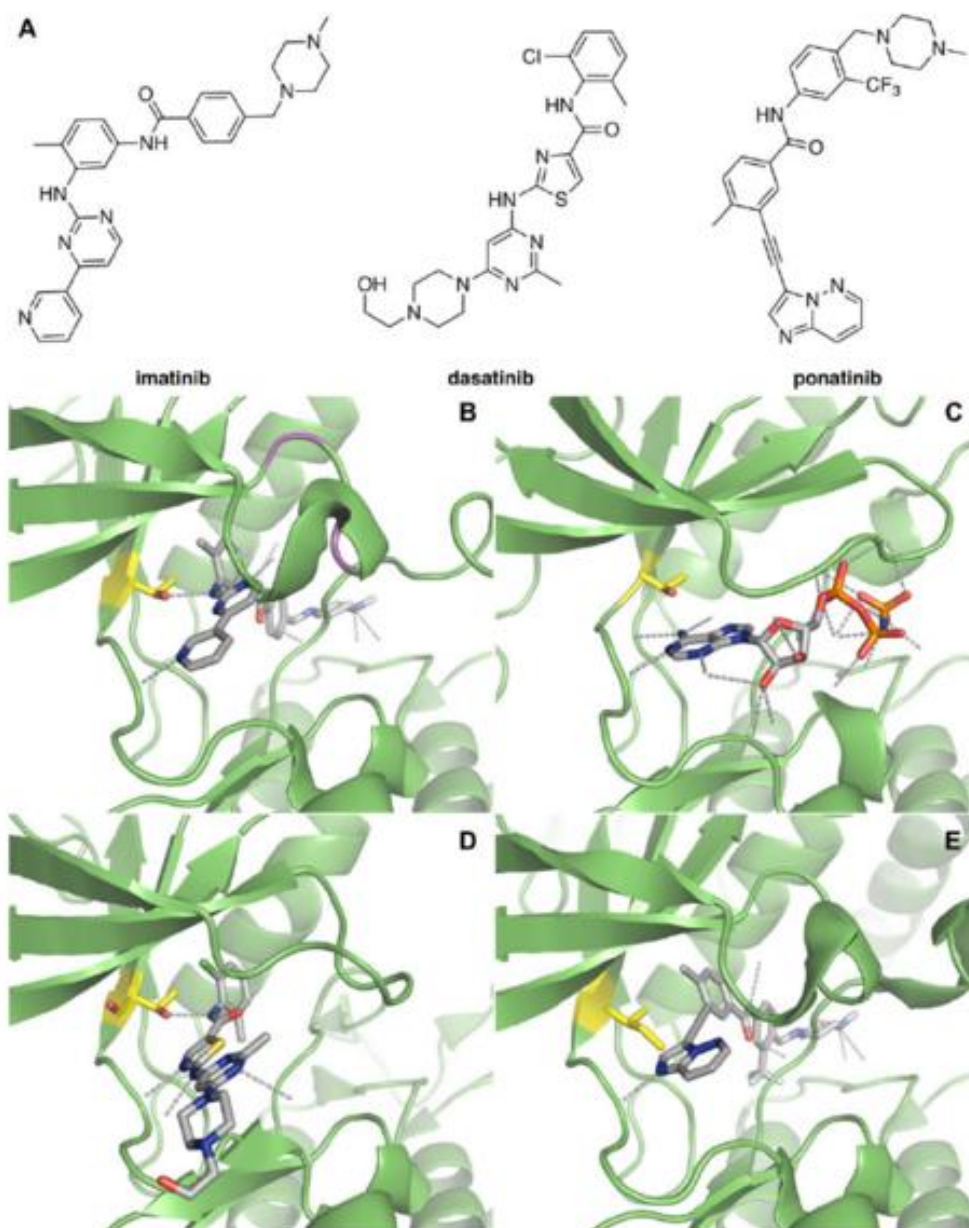


Рисунок 5.

Молекулярная основа устойчивости BCR-ABL. (А) Химические структуры первого (иматиниба), второго (дазатиниб) и ингибиторы ABL третьего поколения (понатиниб). (В) Режим связывания киназы ABL (зеленый) типа II ингибитор иматиниба (серый) показывает взаимодействие Н-связи (пунктирная линия) с остатком привратника T315 (желтый; вторичные сайты мутаций Y253 и E255 в цикле, обогащенном Gly, обозначены фиолетовым) .[222] (С) Связывание АТФ не включает остаток T351, поэтому каталитическая компетентность мутанта T315I.223 (D)

Такие, как соединение I типа дазатиниб, не эффективны против T315I-мутантной киназы, так как они также вступают в полярные взаимодействия с T315.[224] (E) Недавно одобренный

понатиниб, который также ингибирует T315I мутант, уклоняется от измененного привратника (Иль) через размещение этинильной связи между ее передней части с задним карманом.[225] Построены из записей PDB 1IEP, 2SRC, 2GQG и 3IK3.

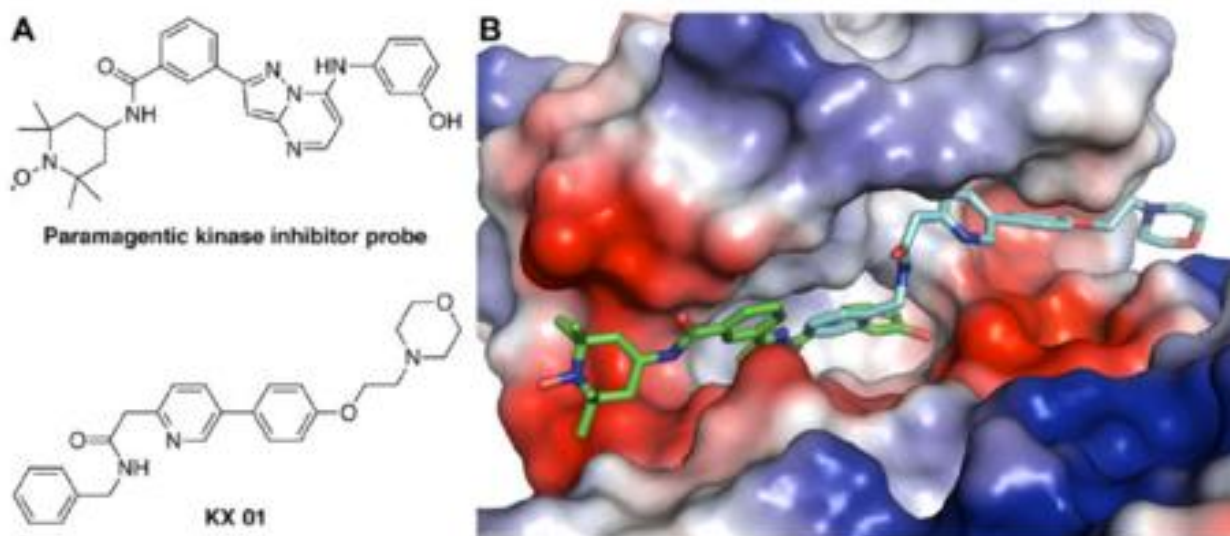


Рисунок 6.

Не АТФ зависимое ингибирование SRC киназы. (А) Ингибитор киназы субстрата пептида SRC KX 01 Был показан с помощью спектроскопии ЯМР-спектров с переходом на насыщение, с использованием связывающего АТФ-сайта парамагнитного пиразолопиримидинового зонда, содержащий радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМРО), для связывания к SRC-киназам в АТР неконкурентной манере.[226] (В) Рентгеновская кристаллическая структура (PDB-запись 3KXZ) этого зонда (Зеленый), связанный с киназой LCK семейства SRC (поверхность с электростатической потенциальной окраской).

Тир-Киназы, которые имеют множество функций в клеточной передаче сигнала, активированные формы аберрантно выражены во многих солидных опухолях, особенно метастатических раковых образованиях. Это привело к клинической оценке таких двойных агентов ABL и SRC, включая саракатиниб и AZD 0424 (близкородственные соединения, которые совместно используют (6-хлор-2Н- [1,3] диоксоло [4,5-б] пиридин-7-ил) аминохиназолин-7-ил), в развитых твердых опухолях, таких как NSCLC, а также в лимфомах. Сарацинаниб также в настоящее время оценивается при болезни Альцгеймера, как ингибитор SRK-семейства киназы FYN, который участвует в патогенезе [54]. Большинство SRC-селективных экспериментальных ингибиторов киназы (Таблица S3), представляется, как соединение, известное как KX 01, которое представляет собой ингибитор

киназы типа III, то есть пептидомиметик, пептиды субстрата SRC-киназы (фиг.6).

На сегодняшний день терапевтический успех в клинических исследованиях ингибиторов SRC-киназы был ограничен и было высказано предположение о необходимости изменения парадигмы в разработке клинических испытаний для таких агентов.

В плане отбора пациентов, развития биомаркеров и рационального проектирования комбинаторных схем с ингибиторами SRC.[55] Однако недавние исследования показывают, что высокоселективные ингибиторы киназы могут обладать значительными преимуществами по сравнению с двойными ингибиторами ABL / SRC, поскольку опухоль супрессорная сигнализация через ABL, по-видимому, происходит, по крайней мере, у некоторых видов рака.[56] Ингибиторы, которые являются высокоселективными для SRC по ABL, недавно были зарегистрированы, и клиническое развитие таких соединений может преодолеть эту проблему, а также кардиотоксичность, связанную с ABL Ингибированием.[57]

В. Киназы рецептора эпидермального фактора роста

Семейство киназы EGFR_{Tyr} состоит из четырех трансмембранных рецепторов, HER1-4 и сигнальной, через это семейство рецепторов важно для многих клеточных функций и для выживания клеток, наименование HER1-3 вовлечены в опухолеобразование, и гетеродимеризация этих рецепторов играет важную роль в их функции.[58] Ингибиторы семейства EGFR Тир-киназ изучались главным образом при раке молочной железы и НМРЛ, вызванных HER2 и HER1, соответственно. Как следствие, активируя мутации, например, в EGFR (такие как делеции exon 19 в рамке и точечные мутации L858R) служат не только как обоснование использования EGFR Тир-киназы ингибиторы, но также и как биомаркеры для отбора пациентов.[59] Из числа одобренных ингибиторов EGFR, как гефитиниб, так и эрлотиниб (фиг.7В) специфичны для HER1 и используются в NSCLC, многие из них которые сверхэкспрессируют HER1.60

Тенденция в новых ингибиторах киназы EGFR Тут теперь направлена на пан-HER-нацеленный ком-

Фунтов, включая одобренный агент лапатиниб (фиг.7D), который ингибирует как HER1, так и HER2 используется для лечения прогрессирующего HER2-положительного рака молочной железы.[61] Икотиниб, который одобрен в Китае, также является ингибитором как HER1, так и HER2. Хотя в HER2 отсутствует внеклеточный лиганд-связывающий домен, тем не менее он участвует в гетеродимеризации с другими партнерами EGFR, связанными с лигандом. Поскольку передача сигналов EGFR, которая влияет на пролиферацию клеток, и выживаемость, зависят как от HER1, так и от HER2, ингибиторов, которые блокируют каталитическую активность из обоих были запрошены, в надежде увеличенной клинической эффективности. Однако клинические исследования ингибиторов пан-HER были трудными из-за узкого терапевтического запаса с такими агентами, ограничивающими дозу токсичности на пан-HER, такой как диарея и сыпь на коже.[62]

Хотя трастузумаб, специфичный для HER2-антител, был успешно использован в HER2-сверхэкспрессирующий рак молочной железы в течение некоторого времени [63], возможно, удивительно, что больший прогресс на сегодняшний день не достигнут с HER2-селективными ингибиторами маломолекулярных киназ.

Высоко HER2-селективные ингибиторы действительно известны (фиг.7C), [64], но ни один из них, по-видимому, не находится под клиническими оценками в настоящее время. как приобретенные, так и врожденная лекарственная устойчивость, по-видимому, играет важную роль в ограничении

Сравнительно уникальное присутствие непарного Cys-остатка в АТФ-связывающем кармане EGFR-Тут-киназ сдерживает развитие необратимых ингибиторов АТФ-сайта.[65] В доклинических исследованиях показали, что раковые заболевания, которые стали устойчивыми к гефитинибу и

эрлотинибу через вторичные мутации EGFR T790M (примерно в 60% случаев) остаются чувствительными к препарату VI типа второго поколения ингибиторов.[66]

Хибиция - это скорость, а не аффинность.[67] Два таких агента, которые могут преодолеть T790M мутации, афатиниб (фиг.7F) и осимертиниб (фиг.7G), недавно были одобрены для лечения метастазов НМРЛ. Афатиниб является ингибитором пан-HER, который блокирует каталитическую активность HER1, HER2, и HER4, а также фосфорилирование EGFR-транс-сигнального партнера HER3, [68], который является сам по себе киназ-неактивным.[69] Осимертиниб, с другой стороны, является селективным для T790M-мутантного HER1, а также L858R и формы делеционного мутанта экзон-19 HER1. Потому что запасные части осимертиниб типа HER1, может иметь пониженную токсичность по сравнению с афатинибом и другими ингибиторами EGFR используется в NSCLC.[70,71]

Помимо шести уже одобренных ингибиторов тиф-киназы EGFR-тимин, в настоящее время в клинической стадии поздней стадии находятся менее четырех ингибиторов типа VI, включая дакоматинибом и нератинибом (пан-HER и T790MHER1), а также ASP 8273 и роцелетинибом (T790M HER1-селективный). По меньшей мере еще 16 агентов с различными профилями избирательности претерпевают клиническое развитие (таблица S4).

Г. CSF1 / PDGF рецепторные подсемейные киназы (таблица S5)

Фактор-1 стимулирующего колониестимулирующего фактора (CSF1) / тромбоцитарного фактора роста (PDGF) Туг-киназы

Подсемейство содержит ряд тесно связанных киназ, которые имеют отношение к раку, в том числе CSF1R, VEGFR / FLT, PDGFR и SCFR (с-Kit). Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) действуют на три основных рецептора Туг-киназы рецептора, то есть VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, тогда как PDGF действуют на рецепторы PDGFR и PDGFR β , которые содержат

аналогичные Тир-киназные домены. Оба VEGFR и PDGFR активируют клеточную пролиферацию и выживание

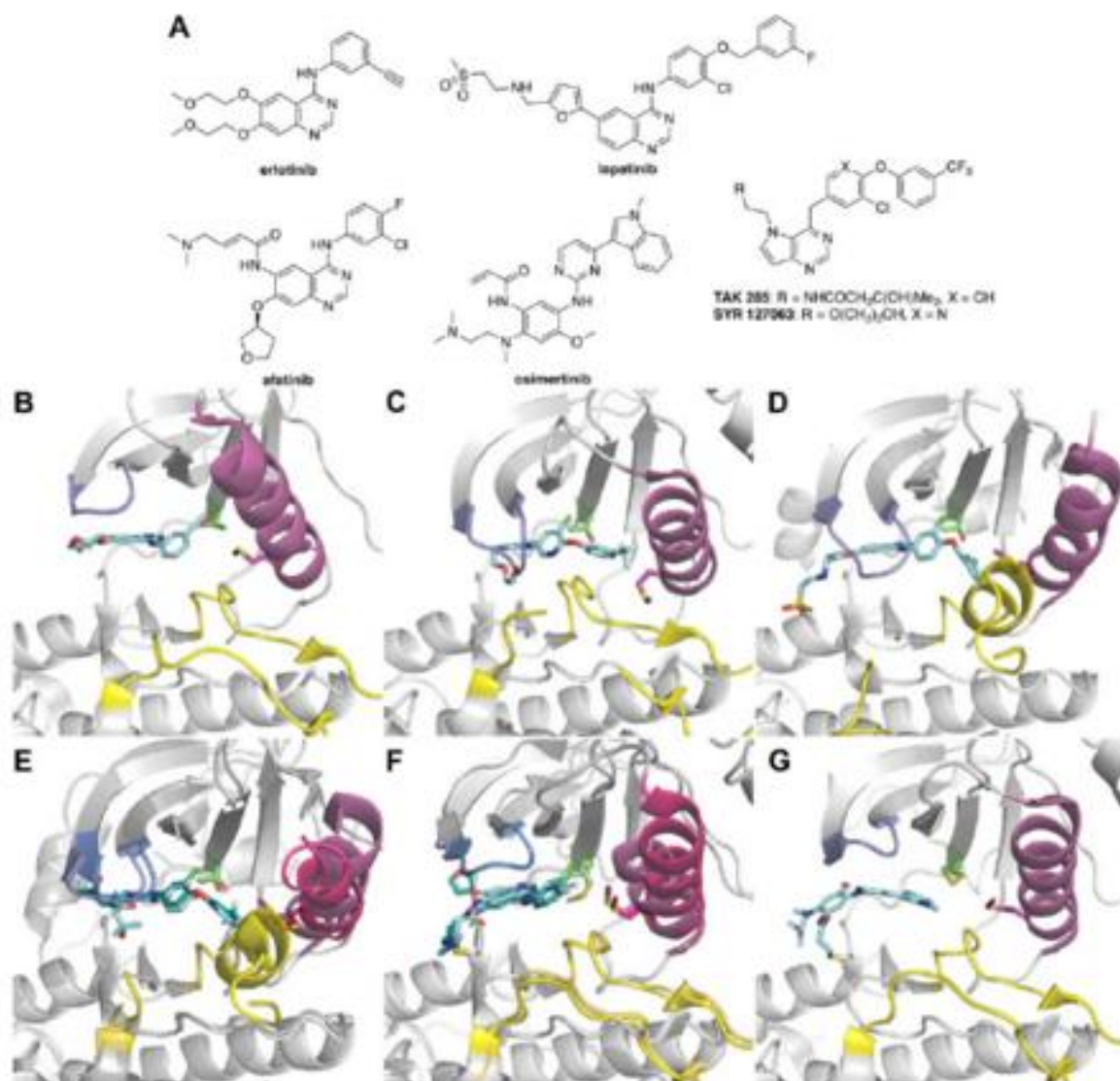


Рисунок. 7.

Ингибирование киназ Тир EGFR. (А) Химические структуры ингибиторов. (В) Эрлотиниб (голубой) представляет собой HER1- селективный ингибитор; Он связывается с HER1 (серая спираль , G-петля синим цветом) с белком в активно-подобной конформации,

С расширенным А-контуром (желтый) и внутренним положением α С-спирали (пурпурный) [227] Фенилацетиленовая группа эрлотиниба взаимодействует с боковой цепью M766 (модель пурпурной палочки) у основания α С-спирали, а также остаток привратника T790 (зеленый). (С) Аналогично, HER2-селективное соединение SYR 127063 связывается с HER2 в способ, который вовлекает активную-подобную конформацию того белка. Здесь лиганд трифторметилфенил и хлор группы взаимодействуют с M766 (нумерация EGFR) и T790 соответственно.[228] Очевидно, что в активном HER2 внутреннее положение α С-спирали менее выражено, чем в активном HER1. В активном HER2 полость, проксимальная к привратнику, таким образом, больше, чем в активном HER1, и может вместить большую бис (арил) эфирную группу SYR127063, тогда как

фенилацетиленовая группа эрлотиниба не могла бы контактировать с α -спиралью в HER2. Напротив, группа бис (арил) эфира SYR 127063 является слишком большой, чтобы соответствовать полости привратника- α -спирали

активной EGFR. (D) Двойные ингибиторы HER1 и HER2, такие как лапатиниб, как правило, связываются преимущественно с неактивными формами белка (показан HER1), в котором короткая α -спираль в А-петле поддерживает внешнее положение C-helix.[229] (E) TAK [285] является единственным ингибитором EGFR, для которого кристаллические комплексы с HER1 (лигандом и цветные белковые элементы в светлой окраске) и HER2 (темная окраска) были решены.[228,230] Хотя аналогичные в структуре до SYR 127063, TAK [285] ингибирует HER1 и HER2 с аналогичной эффективностью. Можно видеть, что он связывает неактивные формы обоих киназ, которые очень похожи. (F) Ингибиторы второго типа типа VI являются активными против форм T790M-мутантной киназы и, например, афатиниб связывается с типом (лиганд и окрашенный белок элементов в светлой окраске) и T790M форме HER1 (темная окраска) очень похожим образом, с небольшим репозиционированием замещенного анилина для оптимизации взаимодействий с T790 или T790M. 68 (G) Осимертиниб, с другой стороны, представляет собой ингибитор типа VI, который селективно связывается с T790M-мутантной EGFR-киназой. Было отмечено, что основным определяющим фактором этой селективности при разработке осимертиниба была индольная N-метильная группа, наблюдаются тесные взаимодействия с тиометильной группой M790, взаимодействие, которое невозможно с T790

(Смоделированная поза от стыковки с использованием структуры ЗКА HER1 в качестве рецептора) .[231] Построено из записей PDB 1M17, 3PP0, 1XKK, 3POZ, 3RCD, 4G5J и 4G5P.

Сигнальных путей, таких как пути RAF-MAP-МЕК-ERK и PI3K-AKT. Эти рецепторы участвуют в опухолевом ангиогенезе, метастазировании и прогрессировании.[72, 73]

Все одобренные в настоящее время (и многие из поздних стадий развития) соединения, которые ингибируют CSF1 / PDGF Тир-киназы являются МТКИs и содержат часть исходного ядра ингибитора киназы

Шаблоны [74], например, сунитиниб и нинтеданиб представляют собой 3-метилен-2-оксо-1H-индолы,

Детаниб представляет собой 4- (анилино) хиразолин, а пазопаниб представляет собой бис (ариламино) пиримидин. Эти агенты по-разному использованы в обработке предварительного RCC (sunitinib, axitinib, pazopanib), GIST (Сунитиниб), прогрессирующие или метастатические панкреатические нейроэндокринные опухоли (сунитиниб), развитые саркома мягких тканей (пазопаниб), поздняя стадия рака щитовидной железы (МТС,

вандетаниб) и прогрессирующий, рафинированный радио йодом рефрактерный рак щитовидной железы (lenvatinib). Нинтеданиб другой одобренный МТКИ с активностью против CSF1 / PDGF киназ. Он получил свое первое глобальное утверждение не в онкологии, а в лечении МГЛ. Активность в этом показании может быть связана со способностью нинтеданиба, среди других киназ, эффективно ингибировать киназы Тут FGFR, поскольку аберрантные FGFRs, по-видимому, вносят вклад в патогенез IPF (см. Ниже) .[75] Нинтеданиб также в настоящее время используется для лечения передовых, метастатических НМРЛ в сочетании со множеством дополнительных ингибиторов VEGFR с изменяющимися профилями селективности теперь развивается. Например, фруквитиниб и цедираниб являются селективными пан-VEGFR / PDGFR ингибиторами.

Хотя имеются многочисленные доказательства того, что ингибиторы ангиогенеза могут подавлять опухоль развития в доклинических моделях, последние результаты показывают, что фармакологическое, а также генетическое подавление VEGFR может фактически изменить развитие опухоли за счет увеличения инвазии и метастазы.[76,77] В клинике ответ на ингибиторы VEGFR часто ограничен, прогрессирование болезни, которое, по меньшей мере, частично обусловлено уходом опухоли в результате ингибирования VEGFR.

По этим причинам исследования и клиническое испытание стратегий сочетания лекарственных средств, которые могут предотвратить такие механизмы [78]

киназы VEGFR тесно связаны с FLT3, которые обычно сверхэкспрессируются в большинстве лейкоемий линии В (острый лимфоцитарный лейкоз, ALL, острый миелоидный лейкоз, AML), в подмножествах T-cell ALL и CML при бластном кризисе. Кроме того, FLT3, активирующий мутант, присутствует примерно у трети пациентов, получавших ОМЛ.[79] Ряд многоцелевых CSF1 / PDGF разрабатывается ингибиторами ТК, обладающие активностью против FLT3, например,

мидостаурин, AKN 028 и PLX 7486. квизартиниб, бензо [d] имидазо [2,1-b] тиазол-2-ил) фенил) является примером позднего селективного ингибитора FLT3 типа II [80], испытанного в обработке ALL.[81]. Необычно для ингибитора ТК типа I, креноланиб обладает высокой селективностью для FLT3, SCFR и PDGFR киназ, включая мутантный домен киназы, придающий устойчивость в формах.[82] Этот вывод подтверждает появившееся мнение о том, что ингибиторы типа II могут не обязательно быть по своей природе более селективными, чем ингибиторы типа I, как это считалось в прошлом.[83]

Среди киназ Tyr CSF1 / PDGF есть SCFR. Онкогенетическая сигнализация от мутанта KIT особенно часто встречается в GIST [84] и в настоящее время стандартная терапия для неоперабельных или метастазирующих GIST - это первая линия иматиниба, вторая линия сунитиниба и треорания регорафениба.[85] Все эти три агента являются МТКИ, которые изначально разрабатывались для альтернативных указаний, но селективные ингибиторы СКФР также в настоящее время разрабатываются, например, креноланиб и PLX9486. D816V KIT, активирующая мутацию, встречается у > 90% пациентов с системным мастоцитозом и в то время как иматиниб не эффективен в этом показании, было показано, что дазатиниб активный[86] CSF1R является рецептором клеточной поверхности как для макрофагов CSF1, так и для интерлейкина-34. Он играет важную роль регулятора ткани и связанных с опухолью макрофагов.[87] Поскольку CSF1R активация способствует прогрессированию опухоли посредством подавления противоопухолевого иммунного ответа, а также для содействия ангиогенезу и метастазу, ингибиторы CSF1R могут быть особенно полезны во многих проявлениях рака. На самом деле, многие МТКИ из класса CSF1 / PDGF также ингибируют CSF1R, и эта активность может способствовать их эффективности. Однако селективный CSF1R ингибитор также находятся в стадии разработки, например, пексидартиниб и ARRY 382 (нераскрытая структура).

Д. Фибробласт-рецепторные киназы. Фактора роста

Четыре изоформы (FGFR1-4) этого рецепторного семейства Тир-киназ структурно и функционально связаны, и связывают различные лиганды FGF. По-видимому, сигнализация FGFR участвует в патогенезе нескольких видов рака и часто встречаются абберрации FGFR (7,1% Рак), особенно при раке предстательной железы, груди, эндометрия и легких. Помимо поиска терапевтическое применение против опухолей с генетическими изменениями FGFR, ингибиторами FGFR может также быть полезным для преодоления устойчивости к ингибиторам HER, в качестве альтернативной сигнализации через путь FGFR, по-видимому, представляет собой важный механизм выхода, когда HER подавление сигнализации. Напротив, ингибиторы киназы FGFR могут быть способны потенцировать HER ингибирование.[88]

Многие одобренные MTKI в классе CSF1 / PDGF также ингибируют киназы FGFR, но более селективные ингибиторы киназы FGFR также находятся в стадии разработки. AZD 4547, Gratinib и erdafitinib (фиг.8А) являются сильными и селективными ингибиторами пан-FGFR в настоящее время проходящие испытания фазы II в различных формах рака. Еще семь ингибиторов киназы FGFR (структурно не раскрыты) в настоящее время проходят испытания фазы I (таблица S6). По крайней мере две из них являются необратимыми ингибиторами (PRN 1371, TAS 120, см. Фиг.8Е), тогда как другой представляет собой селективный по изоформе FGFR4 ингибитор (FGF 401).

Одним из механизмов приобретенной резистентности к ингибированию FGFR является гейткипер мутации. Таким образом, V561Mmutation в FGFR1 придает значительную устойчивость, например, люцитаниб (Фиг.8С), но не довитибиб (фиг.8D). Интересно, что AZD4547 сохраняет сродство к V561MmuTant FGFR1 путем принятия альтернативного режима связывания, в котором гибкий диметоксифенетил группа, которая находится в контакте с привратником V561 дикого типа, может сгибаться от гейткипера M561 в мутантной киназе.[89]

Е. Гепатоцитарный рецептор фактора роста (HGFR или MET) Киназа

Киназа MET Туг представляет собой рецептор клеточной поверхности для фактора роста гепатоцитов, потоковые сигнальные пути важны для инвазивного роста с точки зрения подвижности, пролиферации, и защиты от апоптоза. Эти процессы важны для эмбрионального развития и морфогенеза тканей, но часто становятся реактивированными при раке, особенно при опухолевом метастазе.

ConstitutiveMET активация - особенность многих раковых образований, [32] включая карциному NSCL с приобретенной резистентности к ингибиторам EGFR. [90] MET-амплификация может быть первичной или вторичной

Трансформации , например, у некоторых пациентов с колоректальными карциномами, MET амплификация наблюдалась не в первичных опухолях, а в метастазах в печени.[91]

Первый ингибитор киназы MET Туг, который должен быть одобрен для лечения пациентов с прогрессирующей метастатической МТС - кабозаниниб, МТКІ с MET и VEGFR2 как основной целый ряд функционально различных (фиг.9) селективных ингибиторов и ингибиторов МТКІ MET

В настоящее время под клинической оценкой в ряде раковых образований, включая NSCLC, устойчивую к EGFR ингибиторам.[93] Самым продвинутым из них является тивантиниб, высокоселективный ингибитор MET. Второй - ингибиторы генерации, которые активны против мутантных форм MET, таких как тепотиниб, также являются (Таблица S7).

Ж. Анапластическая лимфома киназы (таблица S8)

ALK является рецепторной Туг-киназой в семействе IR, и перегруппировка ALK занимает второе место после HER мутация как онкогенная зависимость в HMRL. Модификация ALK присутствует только в небольшой доле у пациентов с HMRL, но специфическое нацеливание этой популяции на лечение с помощью ALK ингибиторов особенно

эффективны.[94] Первое одобрение ингибитора ALK в NSCLC было кризотинибом, AnMTKI первоначально был обнаружен и разработан как ингибитор MET, и теперь предписывает успех - полностью как терапия первой или второй линии при ALK-положительном HMRL. Также происходят перегруппировки ALK В> 50% анапластических крупных клеточных лимфом (ALCLs) и кризотиниба было показано, что клиническая активность у продвинутого химиорезистента ALCL.[95]

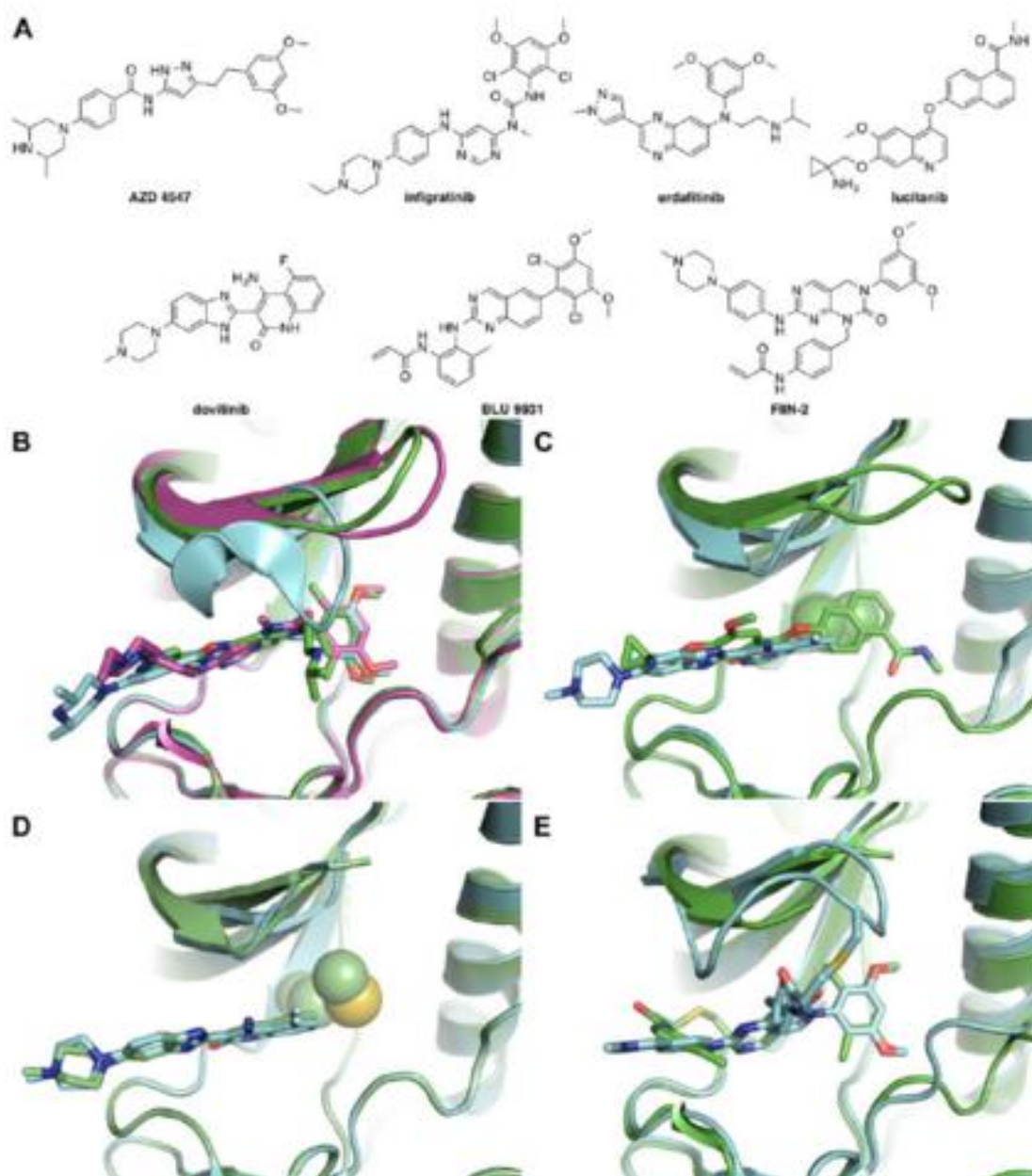


Рисунок 8.

Экспериментальные режимы связывания ингибиторов FGFR. (А) Химические структуры ингибиторов. (В) Три клинически наиболее продвинутые селективные ингибиторы FGFR AZD 4547 (голубой), инфигратиниб (magenta) и эрдафитиниб

(Зеленый) все содержат 3,5-диметоксифенильные группы, которые делают одинаковые взаимодействия с киназой. (С) Люкатиниб (Зеленый) и довитиниб (голубой) являются МТКИ, которые также ингибируют киназы FGFR с высокой активностью. Люкатиниб контактирует с остатком привратника V561 (сферы), а довитиниб - нет. (D) По этой причине довитиниб ингибирует как дикого типа (голубой), так и V561M-мутированные (зеленые) формы киназы, тогда как люкатиниб является неактивным против V561M FGFR.89 (E) BLU 9931 (зеленый) является селективным по отношению к изоформам изолятором типа VI FGFR4232 благодаря таргетингу C552, который является уникальным в FGFR4 (Тур в FGFR1-3), тогда как FIIN-2233 является селективным двойным ингибитором FGFR и ее киназы, каждая из которых содержит остатки Cys в том же положении в G-петле (C447 в FGFR, C797 в EE). Рисунок, построенный из записей PDB 4RWJ, 5EW8, 3TT0, 4RWL, 4RWI, 5AM6, 5AM7, 4XCU и 4QQC.

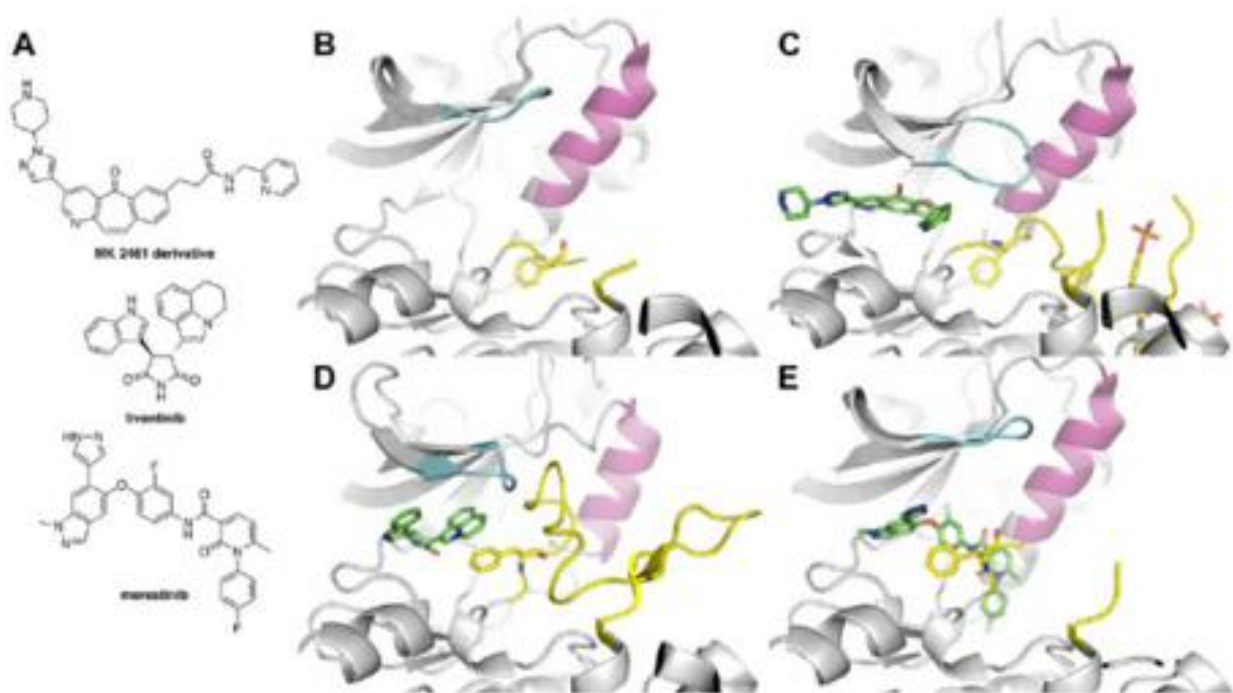


Рисунок 9.

Ингибиторы активных и неактивных форм MET. (A) Химические структуры ингибиторов. (B) G-петля в N-концевой доле апо-формы MET [234] показана голубого цвета, αC-спираль, которая содержит ключевой каталитический остаток, показан пурпурным, а A-петля, которая важна для распознавания субстрата, желтого цвета, с остатком Phe мотив DFG показан как модель палки. Пример ингибитора, который является селективным для A-loop- фосфорилированная активная форма MET является производным МК 2461. Это ингибитор I типа и форма АТФ-связывающего сайта в его комплексной структуре (C) подобен сайту апоформы, за исключением того, что G-петля сгибается на лиганд.[234] Ингибитор MET с поздней стадией развития Тивантиниб является необычным ингибитором II типа, который не

связывается глубоко в полости, образованной конформацией DFG-out, но она вызывает значительное изменение формы киназы, включая как A-петлю, так и αC-спираль (D) .[235]

Подобно тивантинибу, мерестиниб селективен для нефосфорилированных неактивных MET; Это обычный ингибитор II типа (E) .[236] Построенный из записей PDB 3Q6U, 3Q6W, 3RHK и 4EEV.

Развитие приобретенной резистентности является основной причиной, по которой у пациентов с ALK-позитивным NMRL в конечном счете рецидивировать на кризотиниб. Вторичные резистентные мутации в АТФ-связывании были идентифицированы [96] и один из основных драйверов для разработки второго поколения ALK ингибиторы преодолевали резистентность к кризотинибу.[97] Церитиниб был одобрен позже и является более сильным ингибитором ALK, который преодолевает наиболее распространенную вторичную мутацию к кризотинибу (гейткперу L1196M), так же, как недавно одобренный селективный ингибитор ALK Алециниб.

Эти ингибиторы ALK второго поколения также проявляют активность против метастазов в мозг, что важно, так как почти половина пациентов с ALK-позитивным NSCLC на кризотинибовом экспонате таких метастазов, даже когда системное заболевание находится под контролем.[98] Еще три поколения в настоящее время ингибиторы ALK проходят клиническую оценку: бригатиниб, белизаниб и лорлатиниб. По крайней мере последнее соединение было специально разработано для обеспечения высокой проникающей способности ЦНС (Фиг.10) .[99]

3. IGF1R и IR

Сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) регулирует многие аспекты Разжижение, дифференцировку и рост нормальных клеток. Однако его рецептор, IGF1R, а также его лиганды и адапторные белки высоко экспрессируются во многих злокачественных опухолях. Кроме того, путь IGF1 также участвует в канцерогенезе и риске рака. IGF1R активирует RAS-RAF-MAPK и PI3K-AKT-mTOR, оба из которых связаны с раковой клеткой распространения и выживания. По этим причинам были разработаны ингибиторы IGF1R, особенно в NSCLC.100 Первое поколение ингибиторов IGF1R, которые были протестированы в клинических испытаниях являются гуманизированными моноклональными

антителами, которые блокируют связывание лиганда с IGF1R. В NSCLC были разочаровывающими.[101,102] В настоящее время единственный клинический маломолекулярный IGF1R ингибитор, нацеленный на активность Тир-киназы этого рецептора, представляет собой соединение фенилхинолина линситиниб, двойной ингибитор IGF1R и IR (таблица S29).

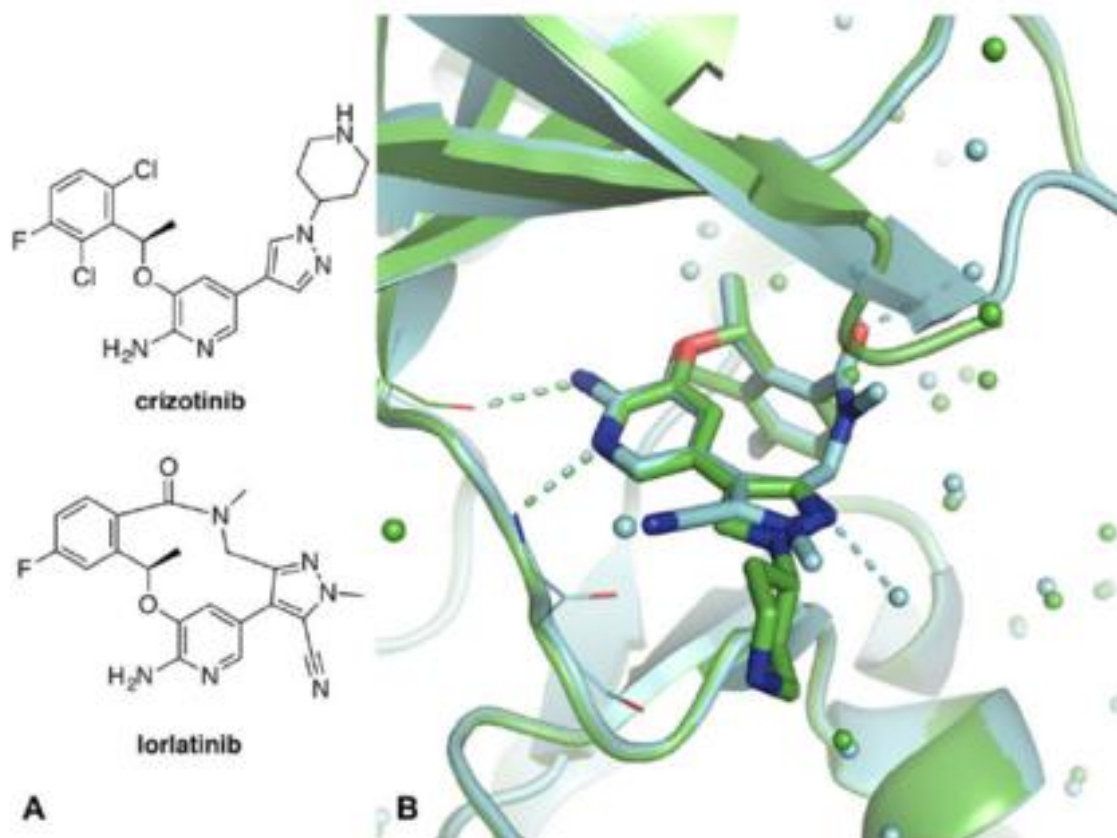


Рисунок. 10.

ALK ингибиторы. (А) Химические структуры кризотиниба и лорлатиниба, макроциклические производные с высоким липофильной эффективностью и биодоступностью CNS. (В) кризотиниб (зеленый) и лорлатиниб показывают очень похожее ALK-связывание (Кристаллографические молекулы воды, представленные в виде сфер, Н-связи в виде ломаных линий) .[99,237] Построено из записи PDB 2XP2 и 4CLI.

II. Кинетика рецептора тропомиозина (Таблица S9)

TRK первоначально был идентифицирован как онкогенный продукт, который возникает в результате мутаций и перестановок генов NTRK и был обнаружен в различных опухолях, особенно в толстой кишке, легких и щитовидной железе.[103] Три изоформы TRK дикого типа экспрессируются преимущественно в нейронах, где их активация нейротрофинами играет важную роль в клеточной разработке, обслуживания и функционирования.

Теперь ясно, что TRK также регулируют процессы в нейронных клетках. Кроме того, активация путей выживания клеток через TRKs способствует опухолегенезу и резистентности к цитотоксической химиотерапии не только в нейробластоме, но и во многих других раковых опухолях.[104]

Эффективность ингибирования ROS, в настоящее время проходит фазы II исследования в колоректальной карциноме HMRL.[105] Другим агентом на аналогичной стадии разработки является LOXO [101], селективный ran-TRK ингибитор. Энтректиниб и LOXO [101] структурно связаны, первый содержит индазол, последний представляет собой пиразоло[1,5-а]пиримидиновую сердцевину, причем оба соединения, содержащие амина-дифторфенил заместителя.

AXL относится к семействам рецепторов Тир-киназ TYRO3, AXL и MERTK (TAM) и хотя он не кажется сильным онкогенным, он избыточно экспрессируется во многих опухолях и гиперэкспрессия коррелирует с плохим прогнозом. Сигнал Aberrant TAM предполагает, что ингибиторы AXL могут придать противоопухолевый иммунитет и выживаемость опухолевых клеток, а также повышают гемочувствительность и подавляют метастазы.[106] Это несколько сложно определить, какие соединения для разработки следует обозначать как ингибиторы AXL, поскольку несколько MTKI, включая одобренные агенты, такие как кабозаниниб, боусуниб, кризотиниб и сунитиниб, являются также мощными ингибиторами AXL.[107] Одним из наиболее эффективных ингибиторов AXL (sub-nM IC50) является пиразинкарбоксаимидгилтеритиниб, который также эффективно ингибирует FLT3 и ALK.[108]. Первый избирательный (по крайней мере в терминах активности ингибирования киназы на клетке) ингибитор AXL для введения BGB 324, замещенный триазол-3,5-диамин, который содержит два экземпляра необычного тетрагидробензаннулена (таблица S10).

В ходе трансфекции (RET) реорганизован репликатор Тир-киназы, активность которого поддерживает клеточной выживаемость и пролиферация, а также миграции клеток, дифференцировки и хемотаксиса.

Активация мутации в RET (C634W и M918T) и ряд различных транслокаций генов приводящие к онкогенным слияниям с участием RET, происходят в различных формах рака, в частности, в MTC и HMRL.[109] RET тесно связан с другими киназами Туг рецептора, особенно VEGFR, и многие MTKI обладают RET-ингибирующей активностью (см. Таблицы S5, S7, S9). Как мы видели, вандетаниб,

Ленватиниб и кабозантиниб одобрены для использования в MTC и активность этих агентов в раке щитовидной железы, а также некоторых раковых заболеваний легких, - вероятно, в значительной степени объясняется тем, что они ингибируют RET.[110-113]. Однако эффективность MTKI, особенно тех, которые также блокируют VEGFR активности, ограничивается токсичностью [114], и селективные ингибиторы RET очень желательны для лечения, которые обусловлены активацией RET. Хотя исследования, направленные на открытие таких агентов, [115, 116], по-видимому, нет никаких RET-специфичных ингибиторов киназы под клинической оценкой в настоящее время.

К. Трансформирующий фактор роста- β -рецептор

Диапазон клеточных ответов, включая пролиферацию, дифференцировку, подвижность и выживаемость, вызывается при активации TGF- β -цитокинами трех изоформ TGFR через рецептор гетеродимеризации. Однако в нормальных клетках TGF- β фактически функционирует как опухолевый супрессор, но передача сигналов TGF- β высокоактивна клетками во время развития опухоли и, в частности, важны во время эпителиально-мезенхимального перехода.[117] TGFRs содержат Ser / Thr киназу домены и сигнальная трансдукция происходят через TGFR-гетеродимер-опосредованный фосфорно-

Таких клеточных белков, как SMAD, которые активируют сигнальный путь TGF- β . [118]

Наркотики, включая антисмысловые олигонуклеотиды, антитела и небольшие молекулы, направленные на это, были развиты как в опухолевых,

так и в неопухолевых показаниях, особенно в фиброзе.[119] Два ингибитора киназы TGFR1 в настоящее время разрабатываются в онкологии, галунисертиб и TEW 7197, оба из которых содержат 2-метил-6- (4Н, 5Н, 6Н-пирроло [1,2-В] пиазол-2-ил) пиридина (таблица S11).

Л. Янус киназы

Семейство JAK включает три цитоплазматические Тир-киназы JAK1, JAK2 и JAK3, а также нерецепторную Тир киназу TYK2. Эти киназы передают сигнализацию из числа цитокинов и факторы роста, важные в кроветворении и клеточных иммунных функциях. Хотя JAK3, который имеет решающее значение для передачи сигнала через обычные γ -цепи рецепторов интерлейкина, преследуется главным образом в качестве лекарственной мишени при воспалении, особенно JAK2 также является мишенью для онкологических препаратов. СОДЕРЖАНИЕ

Интерес к ингибиторам JAK2 связан с открытием, что многие миелопролиферативные новообразования проявляют активирующую мутацию (V617F) в гене JAK2. [120]

руксолитиниб, JAK1 / 2-селективное соединение, [121] является первым ингибитором JAK в онкологии, доказано для лечения миелофиброза. Недавний обзор клинического использования этого агента пришел к заключению, что руксолитиниб, в настоящее время единственный одобренный метод лечения миелофиброза, связан с выгодой для выживания и изменило ландшафт лечения этого заболевания.[122] Тем не менее, меньше, клинические ответы были ослаблены и первоначальная надежда на лечебные эффекты с JAK2 ингибирование, подобное тем, которые наблюдаются с иматинибом в ХМЛ, не выполнено. Недавно предположили, что это может быть связано с внутренней резистентностью к ингибированию JAK2 при миелофиброзе.[123]

Ряд других (структурно разнообразных) соединений (таблица S12), включая пакритиниб

(JAK2 / FLT3-селективный), момелотиниб (JAK1-3-селективный), также в настоящее время проходят клиническое развитие в миелопролиферативных новообразованиях.[124] Еще неясно, как эти агенты будут дифференцированы от руксолитиниб и если они должны быть по сравнению с руксолитиниб в рандомизированных исследованиях для целей утверждения.[122]

М. Брутон Тирозин киназа

ВТК представляет собой нерецепторную киназу в сигнальном каскаде рецептора антигена В-клеток (BCR), который опосредует активацию В-клеток, пролиферацию, миграцию и выживание. В В-клеточной не-Ходжкинской лимфе- Phoma (NHL), конститутивная активация BCR через ВТК поддерживает клеточную пролиферацию и выживаемость, что делает ВТК необходимой фармакологической целью в NHL. Это особенно привлекательно поскольку фенотип утраты функции ВТК, как это имеет место у человека связанная с X-сцепленной агаммаглобулинемией, ограничивается В-клетками.[125]

Первые мощные и селективные ингибиторы типа VI ВТК были зарегистрированы в 2007 году, и потребовалось только 6 лет до первого ингибитора этого типа, ибрутиниб, получил первоначальное глобальное нормативное одобрение в лечении лимфомы клеток мантии. Первые ингибиторы ВТК любого типа были фактически одобрены уже в 1999 году: террейновая кислота (эпоксид хинона) [126] и лефлуномид метаболит (2-циано-3-гидроксипут-2-енамиды) .[127] Поскольку эти соединения обладают высоко электрофильными функциями, вполне вероятно, что они также являются ингибиторами типа VI, которые ковалентно реагируют с тиолом C481, непарным Cys-остатком в АТР-связывающем сайте ВТК (соответствующий в C773 в HER киназах), хотя это не было очевидно понято во время их открытия. Интересно, что треарную кислоту первоначально изучали в контексте активации тучных клеток

И было установлено, что ингибиторы ВТК могут найти терапевтическое применение в иммунологии и воспалении, в то время как аналоги метаболитов лефлуномида были зарегистрированы как антилейкемические препараты

ибрутиниб, также, был обнаружен в программе обнаружения лекарств от ревматоидного артрита, [128] и был позже перепозиционирован в В-клеточных злокачественных опухолях.[129]

Помимо ибрутиниб (пиразоло [3,4-d] пиримидина) в настоящее время имеется пять дополнительных ВТК ингибиторов при клиническом развитии рака (таблица S13). Из них химические структуры из двух находятся в общественном достоянии и оба структурно тесно связаны с ибрутинибом. Acal-Abrutinib является производным имидазо [1,5-a] пиразина с реакционной функцией but-2-enoyl, тогда как GS 4059 является производным пурина-8-она с подобным ибрутиниб-акрилоил-электрофилом.

Н. Фокальная адгезия киназы

FAK1 является цитоплазматической нерецепторной Тир-киназой, которая передает подвижность клеток, выживаемость и пролиферацию, сигналы от присоединенного к интегрина клеточного внеклеточного матрикса и фактора роста. Поскольку метастатическая склонность и плохие клинические исходы многих связанных с повышенной экспрессией FAK1 и активностью, FAK1 является многообещающей мишенью для рака терапии.[130]

Ряд ингибиторов FAK1 в прошлом проходил клиническое исследование [131], но в настоящее время активными остаются только три (Таблица S14). GSK 2256098 и VS 4718 являются селективными FAK1 ингибиторы, тогда как дефактиниб является двойным ингибитором FAK1 и FAK2. Такая двойная селективность считалась потенциально выгодной из-за функционального перекрытия и избыточности этих двух связанных с киназами.[132] Все три соединения структурно связаны с АТФ-конкуренцией

(предположительно Типа I), но сообщалось также о аллостерических ингибиторах FAK1, хотя эти еще не достигли клинической оценки.

O. Spleen Tyrosine Kinase

SYK является цитоплазматической нерецепторной Тyг-киназой, экспрессируемой преимущественно в кроветворных клетках.

Фосфорилирование активационных мотивов цитоплазматического иммунорецептора на основе тирозина приводит к рекрутированию SYK, который распространяет сигнализацию посредством активации нисходящих путей, включая PI3K, MAPK и BTK.[134] Поскольку SYK обеспечивает клеточные ответы на антигены и антиген-иммуноглобулиновые комплексы, он особенно актуален в качестве лекарственной мишени для подавления последствия острого и хронического воспаления.[134] Однако SYK вместе с BTK также участвующих в нарушении регуляции передачи сигналов BCR при гематологических злокачественных опухолях, таких как диффузная крупная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) .[135]

Ряд ингибиторов SYK был оценен клинически, главным образом для лечения иммунных нарушений, но было установлено, что они проявляют токсичность, ограничивающую дозу, обусловленную преимущественно отсутствием достаточной селективности для SYK.[136]. Первым из них был фостаматиниб (метилен фосфатное пероральное пролекарство плохо растворимого соединения дианилопиримидина), также была испытана в В- и Т-клеточной лимфоме, но, видимо, не прогрессировала.[137] В настоящее время разработаны и введены в клинику селективные профили нома (таблица S15).

СОДЕРЖАНИЕ

Наиболее продвинутые из них – энтосплетиниб, высоко SYK-селективный пероральный дизамещенный имидазо [1,2-А] пиразина, в настоящее время в фазе II исследования как при воспалении, так и при раке (гематологические злокачественные опухоли). Cerdulatinib представляет

собой двойной ингибитор JAK и SYK (таблица S12), который имеет активность в аутоиммунитете и В-клеточный рак, как и другие ингибиторы SYK.[138]

II. PI3K Пути киназы (Таблица S16)

Путь PI3K регулирует синтез белка, рост клеток и пролиферацию клеток в ответ к доступности питательных веществ и факторам митогенного роста. Активации этого пути были связаны со злокачественными трансформациями и антиапоптотической сигнализацией.[139] Амплификация или мутация многих киназ Тир-рецепторов, мутация компонентов сигнальных компонентов вниз по потоку, включая сам PI3K, потерю или мутацию белка-супрессора PTEN, а также мутация и амплификация АКТ, может привести к просуществованию передачи сигнала через PI3K-АКТ-mTOR-eIF4E в раковых клетках. По крайней мере, четыре киназы в этом пути, сам PI3K (То есть изоформы PI3K класса- α), АКТ, его активирующая киназа PDK1 и mTOR, являются активно преследуемыми в качестве целей онкологических препаратов.

Ингибиторы mTOR первого поколения получают из макролидного рапамицина (Sirolimus) - натуральный продукт из местного гриба, обитающего на острове Пасхи (Rapa Nui).

Исследования, основанные на наблюдении, что рапамицин ингибировал пролиферацию Т-клеток, привели к открытию генов mTOR (механических или млекопитающих мишеней рапамицина) и развитие сиролимуса как целевого препарата. Хотя противоопухолевая активность рапамицина была известна в течение длительного времени, сиролимус впервые был разработан как иммунодепрессант.

Тем не менее, рапалог (аналог рапамицина), темсиролимус, был одобрен для использования в RCC. Наблюдались объективные реакции пациентов с раком почек.

Уже в фазе I исследования [140] и демонстрации, что гибель опухоли фон Хиппель-Линдау Супрессорный ген (VHL) сенсibiliзирует клетки рака

почки к ингибиторам mTOR, которые впоследствии активированы/ Основанное на биомаркерах развитие temsirolimus в RCC.[141] Другой rapalogue, everolimus, был утвержден позднее по тем же признакам.

MTOR участвует, по меньшей мере, в двух функционально различных мультибелковых комплексах MTORC1 / RAPTOR и mTORC2 / RICTOR. Рапалоги, которые блокируют активность mTOR косвенно в комплексе с рецептором иммунофилина, известным как FK506-связывающий белок-12 (FKBP12), специально запрещают mTORC1.[142] Недавно сообщалось, что рапалог Everolimus также может действовать как ингибитор MET (см. Раздел о киназе HGFR), так как MET- также требует связывания FKBP12 для полной активности.[143] Из-за присутствия MTORC1-зависимые петли отрицательной обратной связи через субстрат фосфорилирования mTOR рибосомной киназы S-1 соматического белка S-1, приводящей к усилению активности PI3K и RAS, ингибированию MTORC1 может привести к активации АКТ- и MAPK-зависимых путей выживания.[144] По этой причине селективные ингибиторы АТФ-антагонистов mTOR, которые блокируют оба комплекса mTOR, были разработаны и в настоящее время также проходят клинические испытания. Клинические соединения, относящиеся к этой группе включает vistusertib, sapanisertib и CC 223.

Неудивительно, учитывая сходство mTOR и PI3K, большинство АТФ-ингибиторы антагониста TOR оказались ингибиторами PI3Kaswell, или они были сконструированы так, чтобы обладать двойственной спецификой. Опять же, некоторые соединения этого типа разрабатываются, например, Пан-класса-I PI3K и ингибиторы киназы mTOR voxtalisib, LY 3023414, PQR 309, gedatolisib, и VS 5584.

Ингибиторы, которые вообще не модулируют mTOR, но ингибируют различные комбинации класса I преследуются также изоформы PI3K. Это представляется действенным подходом, так как все четыре функционально ненасыщенные изоформы могут образовывать сигнальную молекулу фосфатидилинозитол- 3,4,5-трифосфат (PIP3), который рекрутирует АКТ к

клеточной мембране, и потому что все онкогенные системы.[145] Кроме того, все четыре изоформы часто генетически изменены

В различных формах рака.[146] В настоящее время остается неясным, какая селективность ингибирования PI3K / mTOR (Фиг.11) будет терапевтически оптимальной. Вероятно, что предпочтительный класс PI3K класса I будет зависеть от клеточного контекста.[147] Основным драйвером для поиска изоформ-селективных ингибиторов PI3K вероятно потому, что широкая селективность может ограничить терапевтический запас mTOR / PI3K ингибитором, из-за важной роли путей PI3K в нормальных клетках. В настоящее время существуют несколько ингибиторов PI3K пан-класса I проходят клинические испытания, включая бупарлисиб, копанлисиб, пиктилизиб, ZSTK 474 и SF 1126, причем последний представляет собой пролекарство, направленное на сосудистые мишени.

То, что PI3K экспрессируется только в кроветворных клетках, дает терапевтическое обоснование для использования PI3K δ -селективных соединений в гематологических опухолях [148], и это понятие привело к первому одобрению ингибитора PI3K δ , иделалисиба в качестве монотерапии фолликулярных и малой лимфоцитарной лимфомой. Другое соединение, дювелизиб, с аналогичной селективностью (От десятикратной до 40-кратной селективности по сравнению с PI3K γ и выше по сравнению с другими PI3K) находится на поздней стадии

Еще одно клиническое соединение с более или менее выраженной селективностью PI3K δ включает AMG 319, HMPL 689, INCB 050465 и CDZ 173. Недавнее исследование показало, что PI3K δ (и PI3K γ) важна для опосредуемой Т-клетками иммунной толерантности к раку и ингибиторам PI3K δ Могут поэтому найти терапевтические применения не только в раках крови, но, возможно, шире. [149]

Помимо PI3K δ -селективных ингибиторов, все большее число экспериментальных ингибиторов PI3K в настоящее время исследуются препараты с рядом профилей избирательности изоформы PI3K. Интерес к

PI3K α -селективные агенты возникают преимущественно из наблюдения, что ген, кодирующий эту изоформу мутируется особенно часто при некоторых злокачественных опухолях (например, HER2- и KRAS-управляемых Опухолях) [150]. Наиболее продвинутыми PI3K α -селективными соединениями являются альпелисиб и талелисиб; Другие включают MLN 1117 и AZD 8835. Поскольку PI3K α специфически регулирует гомеостаз глюкозы, это необходимо тщательно контролировать с помощью селективных ингибиторов PI3K в клинических условиях.[151]

Селективный агент, GSK 2636771 теперь тестируется в этом режиме. Другие PI3K β -селективные клинические соединения включают 8186 AZD и KA 2237.

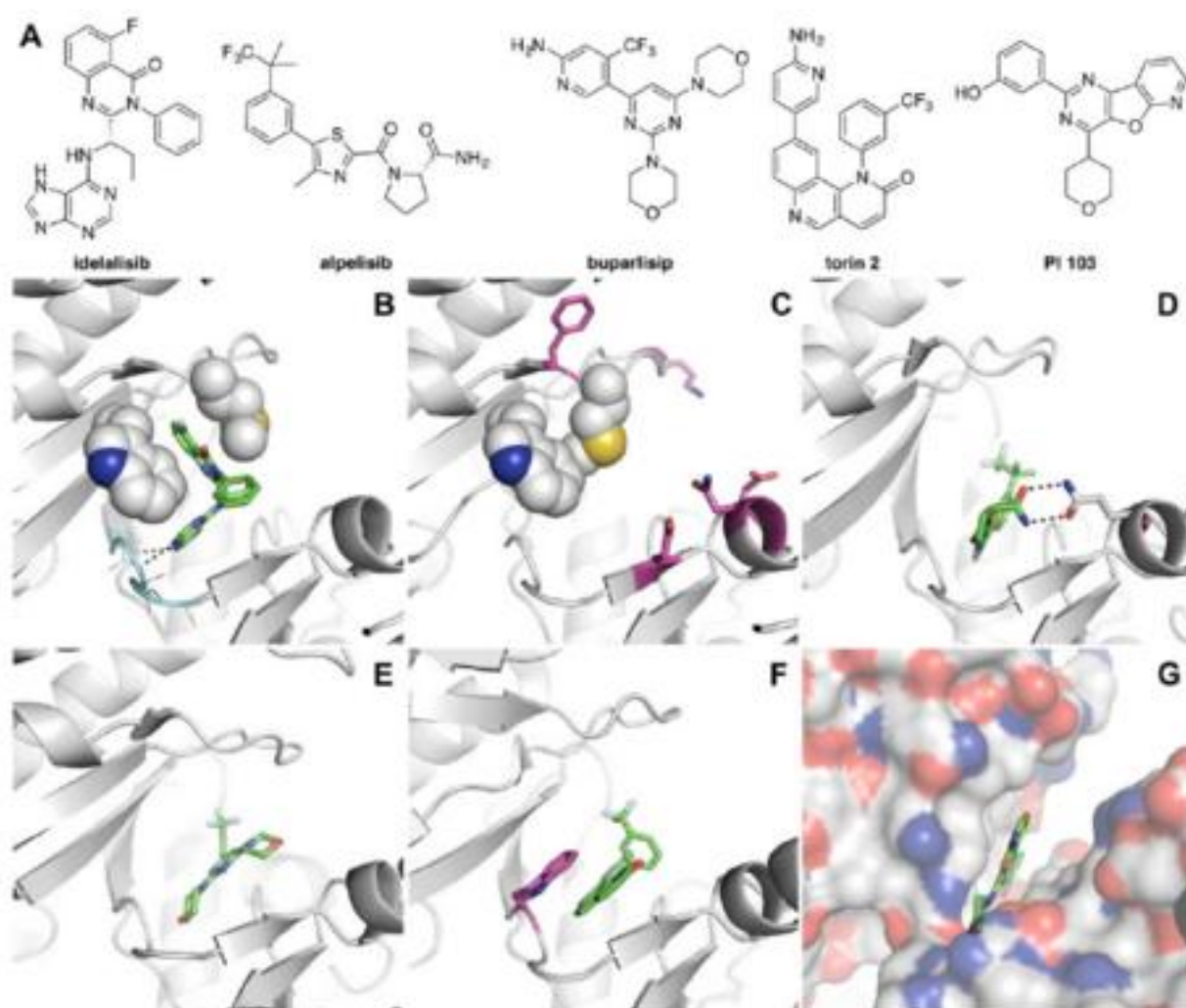


Рисунок 11.

Основа селективности ингибиторов PI3K и mTOR. (A) Химические структуры ингибиторов. (B) PI3K δ -селективный idelalisib[238] (зеленый) связывается с PI3K δ через взаимодействия Н-связи (ломанные линии) со скелетными амидными связями шарнирной области (голубой). Его селективность происходит преимущественно за счет связывания с индуцированным подбором субструктуры хиназолинона между боковыми цепями M752 и W760 (сферы). (C) Апо-структура из PI3K δ [239] показывает, что остатки, которые отличаются между четырьмя изоформами PI3K (пурпурный), довольно удалены от лиганд в комплексе PI3K δ -idelalisib (и другие лиганды в других комплексах) и что щель между остатками M752 и W760 закрыта. Хотя остатки, соответствующие M752 и W760, сохраняются во всех четырех изоформах PI3K связывание с индуцированным подбором, наблюдаемое с идалализибом, по-видимому, является характеристикой селективности

PI3K δ -селективные соединения.[239] (D) PI3K α -селективный альпелисиб[240] взаимодействует близко (ломанные линии) с боковой цепью Q859, один из немногих остатков вокруг АТФ-связывающего кармана, которые не сохраняются поперек PI3K. (E) Рап-PI3K-селективный buparlisip[241] связывается с PI3K γ в аналогичном режиме, когда альпелисиб связывается с PI3K δ но какие-либо признаки, придающие селективность, отсутствуют. (F) МТОР-селективный составный торан 2242 связывается с mTOR без каких-либо обычных Н-связей шарнирной области. Его избирательность, вероятно, во многом обусловлена взаимодействием нафтиридиона с индолом W2239 в шарнире, который не сохраняется в PI3Ks.[243] (G) Двойной ингибитор mTOR- и рап-PI3K PI 103244 взаимодействует с mTOR через полярные взаимодействия, включающие морполин О и фенольные ОН-группы.[243] Подобные взаимодействия возможны также с любой изоформой PI3K.

Кроме того, PI 103 принимает почти полностью плоскую конформацию, которая может быть размещена в МТОР и АТР-связывающих сайтах PI3K, независимо от ширины связующих щелей. Построено из PDB Записи 4XE0, 2WXR, 4JPS, 3SD5, 4JSX и 4JT6.

Из-за важности пути PI3K к выживанию раковых клеток, изначально считали, что ингибиторы PI3K могут иметь противоопухолевую эффективность в монотерапии, но до сих пор накопленный к настоящему времени более чем с 20 различными ингибиторами PI3K / mTOR, он увеличивает что это маловероятно. Как и большинство ингибиторов киназы, PI3K ингибиторы, вероятно, лучше всего будут работать в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.[152]

АКТ (также известный как PKB) представляет собой Ser / Thr киназу, которая действует после PI3K и активируется путем рекрутирования на

клеточную мембрану путем взаимодействия с PIP3 через его плекстрин гомологии (PH). После активации АКТ опосредует ответные реакции нисходящего потока фосфорилирование нескольких белков. Липидфосфатаза PTEN, которая часто инактивируется в опухолях человека, отрицательно регулирует АКТ путем дефосфорилирования PIP3, тогда как АКТ усиливается или избыточно экспрессируется во многих опухолях.[153]

До недавнего времени клинически наиболее развитым ингибитором АКТ был алкилфосфолипид Perifosine. Он не является прямым ингибитором киназы, но препятствует локализации мембраны АКТ.[154] Фаза-II клинических испытаний perifosine в качестве одного агента в нескольких типов опухоли не удалось объективно ответить.[153] Хотя перспективная деятельность у пациентов с RCC, у которых после неудачной предшествующей терапии ингибитором киназы тира, сообщалось, что [155] перифсинов, по-видимому, не под развитие. Несколько ингибиторов пан-АКТ I типа, включая AZD 5363, ipatasertib (Фиг.12А, С), LY 2780301 и afuresertib, в настоящее время находятся в фазе II клинических исследований и несколько соединений находятся в ранних стадиях (Таблица S17), включая аллостерический (тип III) АКТ ингибитор МК 2206 (фиг.12А). Это соединение связывается с участком АКТ, образованным только в присутствии домена PH и связывание ингибитора способствует образованию неактивного киназы.[156] МК 2206 аналогичен соединению VIII из ссылки. [157], чьи экспериментальные известные способы связывания (фиг.12В, С). ARQ 092 и BAY 1125976 также являются аллостерическими АКТ Ингибиторы. Строение последнего соединения еще не описано, но соединение, которое охватывает ARQ 092, структурно связана с соединением VIII и МК 2206.[158] PDK1 играет важную роль в пути PI3K-АКТ. Он активирует АКТ, а также количество других родственных киназ AGC, контролируя таким образом несколько сигнальных путей, важных в

Пролиферацию, апоптоз и ангиогенез. Как и PI3K, PDK1 активируется более чем в половине всех опухолей из-за активации рецептора фактора

роста и мутаций PTEN. В виде ожидаемых, трансгенных мышей, экспрессирующих низкие уровни PDK1, защищают от онкогенеза, который обычно является результатом потери PTEN. Поиск мощных и селективных ингибиторов PDK1 в течение некоторого времени, но, как и во многих других киназах, достигается селективность в отношении ингибиторов.[159] Тем не менее, первый ингибитор PDK1, AR 12, недавно введен в клинические испытания (таблица S29). Это соединение было сконструировано из целекоксиба, циклооксигеназы-2, после назначения противоопухолевых свойств целекоксиба PDK ингибирования. Однако активность и селективность, с которыми AR 12 ингибирует PDK1, на самом деле неопределены.[159]

Р. Протеинкиназа С

Сверхэкспрессия PKC была связана с несколькими типами рака, при этом изоформа PKC β считалась развитием опухоли, вызванной VEGF, и ангиогенезе, а также регулируя путь PI3K-AKT. Макроциклический бисиндолилмалеимид энзастаурин избирательно ингибирует PKC β при низких концентрациях, а также ингибирует другие изоферменты PKC при более высоких концентрациях

Которые достигнуты или превзойдены в клинических испытаниях.[160] Противоопухолевая активность энзастаурина в основном объяснялась ингибированием AKT и его нижестоящих целей, но его точный механизм действия не совсем понятен.[161] Оба PKC и AKT активируются PDK, и несколько изоферментов PKC могут также непосредственно фосфорилировать AKT на S473, что является существенным для AKT мероприятия. Недавно было сообщено, что клиническое испытание III фазы энзастаурина в монотерапии в

DLBCL не показал статистически значимого увеличения по сравнению с плацебо при отсутствии болезней

Выживаемость пациентов с высоким риском рецидива после химиотерапии на основе ритуксимаба, [162] и очевидно, что разработка этого соединения была прекращена.

Энзастаурин не является первым производным стауроспорина, которое подвергается клиническому исследованию

Например, UXH-01 (7-гидроксистауроспорин) и мидостаурин, которые также ингибируют PKC, но были разработаны как MTKI (основными целями являются CHK1 и PDK1 для UCN-01 и FLT3 и другие подсемейные киназы рецептора CSF-1 / PDGF для мидостаурина) .[163, 164] Другие производные разрабатываются в неонкологических показаниях.[165] Единственный ингибитор PKC, который остается под клиническим исследованием, по-видимому, LXS 196, пероральное соединение, структура или свойства еще не были раскрыты (таблица S29).

С. Холинкиназа-α

СК представляет собой липид-киназу, которая фосфорилирует свободный холин с получением фосфохолина, фосфатидилхолина, основного фосфолипида в мембранах клеток млекопитающих, через путь Кеннеди. Многие опухоли проявляют измененный липидный обмен во время развития и как следствие химиотерапии СК активируется во многих опухолях и ассоциируется с различными злокачественными фенотипами.[166] Кроме того, СК недавно был зарегистрирован как андроген Рецептор-шаперон и потенциально ценная лекарственная мишень при раке предстательной железы.[167, 168] TCD 717 является первым ингибитором СК, который недавно вошел в клинические испытания солидных опухолей (Таблица S29).

Он ингибирует СК благодаря конкуренции с субстратом холина; Его структура не раскрывается, но относится к гемихолиний-3 ((2S, 2'S) -2,2'-бифенил-4,4'-диилбис (2-гидрокси-4,4'-Диметилморфолин-4-иум), ингибитор обратного захвата холина.[169]

Казеинкиназа II является конститутивно активной гетеротетрамерной Ser / Thr киназой, которая поддерживает многие клеточные сигнальные пути.

Хотя функция СК II, по-видимому, не изменяется при раке клеток, тем не менее он экспрессируется во многих различных раковых опухолях.[170] Опухолевые клетки часто проявляют не конъюгированную зависимость СК II[171], и было показано, что абляция СК II через антисмысловые олигонуклеотиды обладает глубокими антипролиферативными и проапоптотическими эффектами в модели ксенотрансплантата грызунов.[172] Число низкомолекулярных ингибиторов СК II с противоопухолевой активностью сообщалось о первом таком соединении, silmitasertib, СК II-селективном

Недавно вступившее в АТР конкурентное соединение бензо [с] [2,6] нафтиридин-8-карбоновой кислоты

Клиническая оценка (Таблица S29) .[173]

MELK представляет собой семейную киназу AMPK с несколькими клеточными функциями, связанными с выживанием и экспрессированием во многих опухолях. Кажется, что эти функции важны в раковых стволовых клетках, то есть в недифференцированных раковых клетках. Первый клинический MELK ингибитором является OTS 167, дизамещенное (нафтиридин-3-ил) этановое соединение, связывание которого Modewas недавно сообщили.[174] Еще одно клиническое соединение, (индол-3-илиден) метил) пиррол Amcasertib, а также мишени (нераскрытые) киназы путей стволовых клеток рака (таблица S29).

Т. ПИМ

Провиральная инсерция в семействе лимфомы мыши (Serum / Thr-киназ мыши (PIM1-3) выраженную преимущественно в кроветворных клетках и сигналы ниже по течению от ABL, JAK2 и FLT3. ПИМкиназы способствуют регуляции клеточного цикла, апоптозу, пролиферации и миграция клеток. Все три изоформы обладают онкогенным потенциалом и aberrантно экспрессируются в различных опухолях.[175] Хотя выбивание мыши из любой из трех ПИМ киназ приводит к мягким фенотипам, недостаточная сигнализация ПИМ1 связана с сердечной функцией и тройной

ПИМ у нокаутированных мышей развивается сердечная недостаточность к 6 месяцам. Эти наблюдения могут иметь отношение к изъятию первого в своем классе клинического ингибитора PIM SGI 1776 из-за кардиотоксичности.[176]

Несмотря на это наблюдение, представляется, что оба ингибитора PIM в настоящее время проходят клинические испытания, то есть INCB 053914 и PIM 447 (таблица S18) являются Рап-селективными ингибиторами PIM.

Киназы PIM несколько необычны, поскольку они распознают АТФ, а также большинство ингибиторов, способны включать типичные Н-кодирующие взаимодействия между шарниром киназы региона и лиганда, из-за присутствия двух остатков Pro в шарнире PIM, что придает атипичную конформацию к этому региону.[177] Это необычное признание может объяснить широкую селективность по таким соединениям, как PIM 447.

Т. Митоген-активированный протеин-киназный путь киназ

Путь RAS-RAF-MEK-ERK MAPK является одним из основных путей передачи сигналов, которые, раковые клетки используют для достижения преимуществ пролиферации и выживания. Активизация пути MAPK, посредством активации мутаций в NRAS или BRAF, особенно в меланоме.[178] Ниже мы обсудим клинические RAF (Таблица S19) и ингибиторы MEK (Таблица S20), к которым недавно присоединились первые ингибиторы ERK (таблица S21).

В настоящее время существует два ингибитора киназы RAF, одобренных для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600E, vemurafenib и dabrafenib. И те и другие, соединения проявляют селективность в отношении BRAF V600E по сравнению с другими киназами и в меньшей степени над изоформами RAF киназы дикого типа.[179, 180]. С этими соединениями ингибирование MAPK путь специфичен к опухолевым клеткам с мутантным BRAF, и это, вероятно, связано с их избирательностью. В большинстве пациентов с меланомой,

получавших vemurafenib или dabrafenib со значительной опухолью, наблюдались регрессия и выживаемость без прогрессирования, что дает положительный результат

С ранее доступными методами лечения метастатической меланомы.[178]

Ни один агент не показан для лечения меланомы BRAF дикого типа из-за потенциального риска развития опухолей, и оба были одобрены одновременно анализами для обнаружения мутаций BRAFV600E. Это противопоказание связано с парадоксальным

Управляется BRAF, ингибирование RAF эффективно благодаря увеличению сродства BRAF V600E для АТФ и отсутствие активации CRAF. Парадоксальная активация пути MAPK в клетках с нормальной BRAF, где сигнализация RAS происходит преимущественно через CRAF, как полагают, возникает благодаря связыванию ингибиторов RAF I типа с изоформами RAF дикого типа, что приводит к их потере автоингибированным способом, который не зависит от ингибирования киназы, усиленного RAF димеризации, локализацию мембран и, в конечном счете, RAS-зависимую активацию MEK.[181, 182] Тот же феномен, то есть парадоксальная активация MAPK-путей в здоровых кератиноцитах,

Вероятно, ответственен за значительную кожную токсичность, наблюдаемую при использовании ингибиторов RAF.[183]

Несмотря на одобрение vemurafenib и dabrafenib, целый ряд дополнительных RAF Ингибиторов киназы в настоящее время разрабатываются в продвинутой меланоме (Таблица S19) .[184] Первым ингибитором RAF, изучавшимся при меланоме, был сорафениб, Тип II МТКИ с активностью пан-RAF. Это соединение, которое также обладает активностью против секционных подсемейных киназ рецепторов CSF1 / PDGF (таблица S5), и в настоящее время одобренных в расширенном RCC в то время, когда мутация BRAF V600E, была обнаружена более половины всех злокачественных меланом.[185] Несмотря на несколько клинических

испытаний сорафениб в меланоме, однако не было возможности продемонстрировать значительную пользу пациентам.

В сущности, это связано с тем, что при максимальной переносимой дозе, определяемой токсичностью, ингибирование киназ, отличных от RAF, было недостаточное ингибирование пути MAPK.[178]

Первым одобрением MEK-ингибитора (таблица S20) было применение траметиниба в лечении пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с BRAF V600E или BRAF V600K мутацией как обнаруженному FDA-одобренным испытанием. Это предлагает другой метод лечения этого заболевания, хотя еще не ясно, какие наилучшие варианты лечения с ингибиторами RAF и MEK. Тем не менее, приобретенная резистентность к ингибиторам RAF встречается часто, что предполагает одновременное ингибирование MEK и мутантного RAF. Киназ может быть лучшей стратегией с точки зрения общей эффективности, профилактики приобретенных методом MEK. Резистентность и модуляция токсичности, обусловленной парадоксальной активацией MAPK-пути с монотерапией ингибитором RAF.[187] На этой основе cobimetinib недавно был одобрен для лечения меланомы мутантного BRAF в сочетании с vemurafenib.

Селективность trametinib и cobimetinib, а также других ингибиторов MEK. В том числе рафаметиниб, селуметиниб, пимасертиб, PD-0325901, биниметиниб,

RG 7304 и TAK 733, вероятно потому, что эти соединения нацелены на несохраненные аллостерические

Сайт в MEK1 и MEK2 (рис.13).

Хотя лечение прогрессирующей меланомы с использованием как ингибиторов RAF, так и MEK было установлено, эффективна первоначально, в конце концов возникает устойчивость к обоим типам ингибиторов.[189]

Основные механизмы приобретенной резистентности, по-видимому, являются реактивацией пути MAPK в количестве путей, а также компенсационная сигнализация через параллельный путь PI3K.[178]

Последнее наблюдение привело к началу клинических испытаний при меланоме и других солидных опухолях, где RAF / MEK и ингибиторы PI3K используются в комбинации.[190]

Прямой таргетинг ERK1 / 2 для блокировки сигнализации через RAS-RAF-MEK-ERK-путь отставал от стратегий ингибирования восходящего потока, но может быть полезен в нескольких путях.[191] Таким образом, было продемонстрировано, что двойное фармакологическое ингибирование MEK и ERK могут быть синергичными, препятствуя возникновению сопротивления и преодоления резистентности к ингибиторам MEK.[192] В настоящее время в клинических испытаниях имеются три ингибитора ERK1 / 2 (Таблица S21), наиболее развитым из которых является ulixertinib. Оба ulixertinib и GDC 0994

Содержат субстрат N - ((1S) -2-гидрокси-1-фенилэтил) формамида, тогда как химическая структура CC 90003 не раскрывается.

У. p38 MAPK

Ячейки для передачи сигналов внеклеточного сигнала используются несколькими различными сигнальными путями MAPK.

Помимо RAS-RAF-MEK-ERK, о котором мы только что говорили, еще один важный MAPK Pathway представляет собой путь p38 MAPK, который опосредует стресс-ответы и реакции на сутокины, хемокины, гормоны и факторы роста. Четыре изоформы p38 Ser / Thr киназы

Могут быть активированы p38 α (MAPK14), p38 β (MAPK11), p38 δ (MAPK13) и p38 γ (MAPK12) в ряде способов, включающих как посттрансляционную модификацию, так и белковые взаимодействия,

Таким образом, интегрируя множество различных сигналов. В свою очередь, p38-киназы имеет многочисленные нижерасположенные смолы, получает и может активировать различные транскрипционные программы в пространстве и во времени.[193]

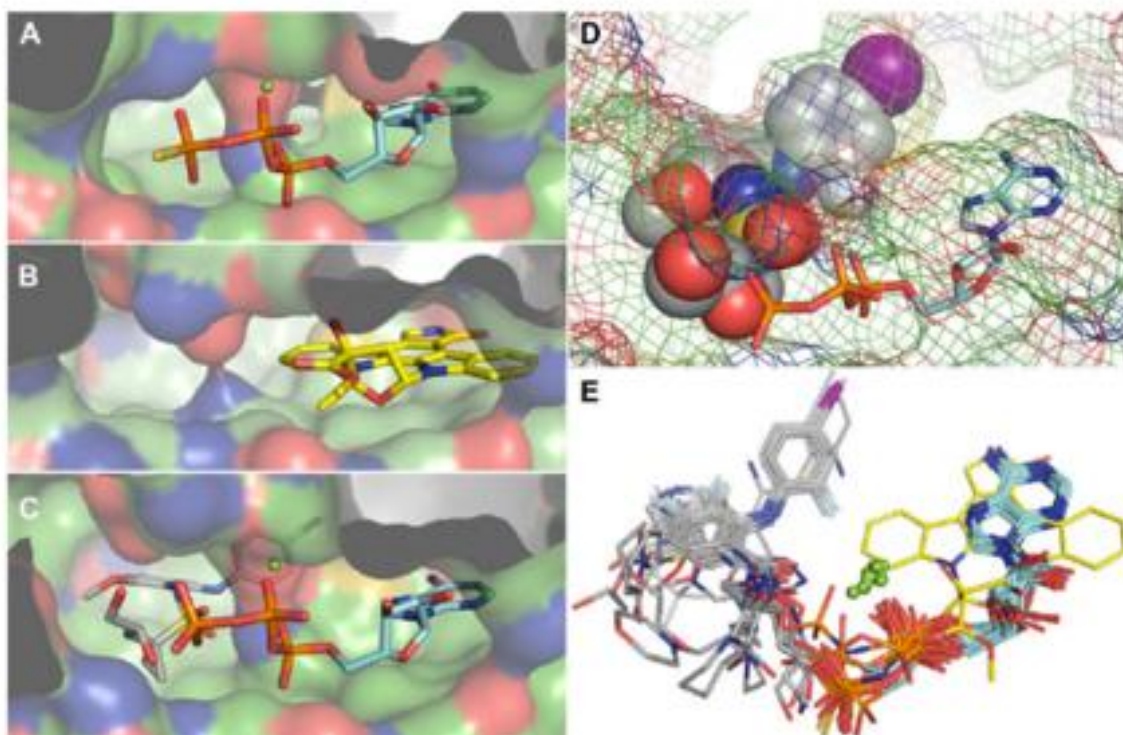


Рисунок 13. Структурные основы ингибирования МЕК. МЕК1 и МЕК2 являются сравнительно уникальными, поскольку эти киназы содержат сайт аллостерического связывания, смежный с АТФ-связывающим карманом, но не перекрывающий его. Этот (А), а также в комплексах с ингибиторами I типа (например, K252a, В) .[245] А Было обнаружено количество неконкурентных ингибиторов МЕК АТР, которые занимают этот экзосит, что искажает каталитический сайт и инактивация фермента (например, рафаметиниб (серый), наложенный на АТР (голубой), С) .[246] 2-фтор-4-иоданилиновая система рафаметиниба обладает высокой комплементарностью формы с липофильным задним карманом Экзоцит (D) и фактически присутствует в большинстве известных ингибиторов МЕК III типа, включая семь из восьми текущих клинических ингибиторов МЕК (Е). Структуры белков показаны как зеленые поверхности или сетки; АТФ и родственные нуклеозиды показаны как голубые палочки (Mg^{2+} в виде зеленых сфер), аллостерические ингибиторы в виде серых палочек и K252a в виде желтых палочек. Построенный из записей PDB 1S9J, 2P55, 3DV3, 3DY7, 3E8N, 3EQB, 3EQC, 3EQD, 3EQF, 3EQG, 3EQH, 3EQI,

3MBL, 3ORN, 3OS3, 3PP1, 3SLS, 3V01, 3V04, 4AN2, 4AN3, 4AN9, 4ANB и 1S9I.

P38 MAPK преследуется главным образом как лекарственная мишень при хронических воспалительных заболеваниях, особенно P38 α , который переваривается в воспаленных тканях. Многие различные ингибиторы p38

МАРК развиваются в таких расстройствах, включая ревматоидный артрит, атеросклероз и астму.[194, 195]

Однако p38 MAPKs также играют важную роль в ответах раковых клеток на онкогенные стрессы, облучение и химиотерапия, а также измененная экспрессия p38 MAPKs часто наблюдаются в опухолях, где они способствуют развитию онкогенеза.[196] В настоящее время два структурно связанных ингибитора МАРК p38 находятся под клиническим исследованием в показаниях онкологии: ралиметиниб и Pexmetinib (Таблица S22)

Ф. MNK

Киназы Ser / ThrMNK1 и MNK2 активируются через активированные митогеном и стрессом МАР-киназ и они фосфорилируют эукариотический фактор инициации трансляции 4Е (EIF4Е). Генетические исследования показывают, что в то время как активность MNK необходима для eIF4E-опосредованного онкогенной трансформации клеток, такая активность не подлежит нормальному развитию.[197] В последнее время известно очень мало ингибиторов MNK, но селективный тип I / II и тип VI MNK

Ингибиторы в настоящее время зарегистрированы.[198, 199] Первый ингибитор MNK для достижения клинического испытания фазы I - BAY 1143269 (Таблица S29; нераскрытая структура)

Х. Циклинзависимые киназы (таблица S23)

CDK содержат большую группу киназ Ser / Thr, участвующих преимущественно в контроле клеточного цикла и регуляции транскрипции. Набор и продвижение по службе клеточный цикл жестко регулируется, и межфазные CDK контролируют первую фазу разрыва (G1;CDK4, CDK6, CDK1, CDK2) путем активации E2F-чувствительных генов, необходимых для входа в фазу синтеза ДНК (S-фаза), а также вторая фаза зазора (G2, CDK1, CDK2) Активируя программу гена FoxM1, необходимую для выполнения митоза. Аналогичным образом различные фазы транскрипции на основе РНК-полимеразы II (RNAPII) регулируются CDK. Вот, происходит

последовательное фосфорилирование С-концевого домена RNAPII: по CDK7 и CDK8 в инициации транскрипции и CDK9 в удлинении РНК. Кроме того, активность CDK (По крайней мере CDK11) для обработки РНК (сплайсинга) [200] Однако наше понимание биология CDK все еще неполна из-за обширного функционального перекрытия и избыточности между Многие пары CDK-циклинов, не только в клеточном цикле и транскрипции RNAPII, но также между двумя.

Поскольку рак характеризуется неконтролируемым делением клеток, вмешательство CDK в качестве ключевого регулятора клеточного цикла кажется привлекательными в качестве терапевтической стратегии. Однако сложность биологии CDK-cyclin сбило интерпретируемую генетическую целевую проверку CDK. Существует неопределенность результата, относительно которой должна блокироваться функция CDK для достижения эффективной и специфической противоопухолевой активностью в терапевтических условиях, и это уже давно тормозит развитие ингибиторов CDK. Клинически проводилось исследование большого количества ингибиторов CDK в основном с неутешительными результатами.[201]

Тем не менее, первый ингибитор CDK, palbociclib, теперь получил разрешение FDA на использование в комбинации с летрозолом (нестероидным ингибитором ароматазы) в ER-позитивных, HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы. Palbociclib является высоко CDK4 / 6-селективным агентом и доклинические исследования этого и ряда других CDK4 / 6-селективных соединений показывают противораковую активность в диапазоне моделей, причем эта активность зависит от наличия функциональной ретинобластомы белка (pRb, субстрат фосфорилирования CDK4 / 6) и приводят к остановке цитостатического G1.

Быстро обратимая нейтропения является основной дозозамещающей токсичностью palbociclib, так как рассчитывает на механистические основания [201]

Другие ингибиторы CDK, которые остаются под клинической разработкой, включают еще два CDK4 / 6-селективных агента: рибоциклин, abemaciclib, а также ряд пан-CDK-селективных соединений:

Dinaciclib, AT 7519, milciclib, roniciclib и CYC 065. Кроме того, MTKI, которые могут быть классом ингибиторов CDK которые относятся TG 02 и RGB 286638.

Ингибитор киназы, который, вероятно, имеет более длительную историю клинического развития, чем любой

Другой - алвоцидиб (флавопиридол). Это соединение сложно разработать из-за целевого

Неразборчивость и ограничения в формулировке и расположении, но наблюдалась заметная эффективность

Некоторое время назад в CLL, и эта активность была приписана сильному ингибированию CDK9 алвоцидибом.

CLL- и многие другие раковые заболевания, как известно, избирательно зависят от эффективного синтеза РНК для поддержки антиапоптотической сигнализации, которая, в свою очередь, требует активности CDK9.[202] Alvocidib в настоящее время вновь вошел в клиническое развитие, основанное на перспективной деятельности в области ПОД / ФТ, также вероятно, из-за сильного ингибирования CDK9. Первый селективный ингибитор CDK9, BAY 1143572, также вступил в клинические испытания. Это соединение содержит необычное растворение сульфоксимины. Подконструкция.[203]

W. Aurora Kinases

ARK представляют собой группу митотических Ser / Thr киназ, и у людей есть три гомолога. ARK-A регулирует митотический вход, сборку веретена, выравнивание метафазных хромосом и завершение цитокинеза. ARK-B и ARK-C, с другой стороны, являются хромосомными пассажирами белки, преимущественно участвующие в хромосомной биориентации. ARK играют важную роль в сохранении генетической стабильности и их

аберрантное выражение приводит к геномной нестабильности или анеуплоидии. Поскольку ARKs сверхэкспрессируются во многих раковых опухолях, таким образом генерируя агрессивные опухоли, многие считают их привлекательными мишенями для лечения рака.[204]

Существует постоянная дискуссия в этой области о том, какая селективность ARK оптимальна с точки зрения эффективности и токсичности на цель. В настоящее время шесть ингибиторов ARK (таблица S24) с различной селективностью профилей исследуются в различных солидных опухолях и раках крови. Соединениями, селективными для ARK-A являются alisertib и TAS 119, тогда как барасертиб является селективным для ARK-B.

Danuseritib является селективным ингибитором панкреатина. ENMD 2076 и ilorasertib, с другой стороны, являются многоцелевые ингибиторы ARK. Однако на этом этапе этот вопрос остается открытым.

Хотя некоторые терапевтические эффекты наблюдались у большинства экспериментальных ингибиторов ARK препаратов, казалось бы, все они страдают теми же ограничениями, что и классические антimitотические агенты, то есть цитостатические или цитотоксические эффекты только против пролиферирующих клеток, без дискриминации между трансформированными и нормальными клетками, которые клинически проявляются в виде нейтропении и другие гематологические токсичности. Интересно, что было обнаружено несколько ингибиторов ARK

Быть эффективными против иматиниба- и второго поколения устойчивых к тир-киназе ингибитор-устойчивых форм, киназу BCR-ABL, особенно мутантную форму T315I. Некоторые ингибиторы ARK в настоящее время клинически тестировали у пациентов с резистентным к иматинибу ХМЛ.[205]

Х. Полоподобные киназы

PLK1 является одной из четырех родственных Ser / Thr киназ, связанных с пролиферацией клеток, особенно в митотической фазе

клеточного цикла. Большинство видов рака проявляют более высокую экспрессию PLK1, чем соответствующие нормальные ткани и ингибирование PLK1 приводит к остановке фазы G2-M, активации митотической контрольной точки, дисфункции веретена и апоптоза в раковых клетках. На сегодняшний день несколько ингибиторов PLK вступили в клиническую оценку, до сих пор с неутешительными результатами с точки зрения эффективности и с нейтропенией как наиболее выраженной токсичностью.[206] Наиболее продвинутый экспериментальный PLK ингибитор - volasertib, мощный и селективный ингибитор PLK1 с выраженной противоопухолевой активностью

Одна из возможных причин ограниченной противораковой активности, наблюдаемой с этим агентом у людей, может быть ограниченная биодоступность в опухолях по сравнению с нормальными тканями.[207] Использование синтетического генома летальность, недавно было показано, что опухоли, управляемые KRAS, избирательно чувствительны к ингибированию PLK1. [208] Этот вывод можно было бы с пользой использовать для определения выбора пациента по эффективности испытания экспериментальных ингибиторов PLK1. PLK4, который участвует в удвоении центриолей, еще не получил значительного внимания как мишень онкологии, а избирательный ингибитор PLK4,

CFI 400945, недавно вошла в клиническую оценку (таблица S25).

Y. DNA Damage Response Pathway Kinases

Семейство PI3K-родственных киназ (PIKK) включает ATM, ATR, DNA-PK, hSMG1, mTOR

(Обсуждалось выше под ингибиторами пути PI3K) и TRRAP, все крупные белки, которые содержат С-концевой киназный домен, тесно связанный с липид-киназой PI3K, но функционирующий как Ser / Thr киназ, тогда как CHK1 и CHK2 являются Ser / Thr киназами семейства CAMK (NIM1 Подсемейство). Несколько PIKK, включая ATM, ATR и DNA-PK, а также CHK-киназы,

Участвуют в репликации ДНК и контрольных точках повреждения.

Реакция повреждения ДНК помогает клеткам сохранять геномную стабильность и два основных сигнальные пути представляют собой путь ATM-CHK2, который контролирует восстановление двухцепочечной ДНК,

И путь ATR-CHK1, который реагирует в первую очередь на одноцепочечную ДНК. ДНК-ПК, с другой стороны, играет роль в восстановлении ДНК путем негомологичного соединения концов. Банкомат и ATR воздействуют на их субстраты CHK, которые, в свою очередь, способствуют остановке клеточного цикла, чтобы дать время для ремонта, поскольку также от многих других компонентов, участвующих в репарации ДНК, апоптозе и клеточном цикле.

Так как эффективный ремонт ДНК позволяет раковым клеткам переносить не только онкогенную репликацию стресса, но и экзогенный генотоксический стресс от радио- и химиотерапии, путь ответа ДНК может представлять многообещающую цель для терапии рака. По крайней мере, ингибиторы ATR и CHK1 являются потенциально полезными для монотерапии некоторых видов рака, например, с P53 и другие дефекты ответа на повреждение ДНК, тогда как ATM, ATR, CHKs и DNA-ПК Ингибиторы все потенциально ценны как радио- и хемосенсибилизирующие агенты.[209]

Хотя в прошлом было проведено клиническое обследование нескольких ингибиторов CHK, в настоящее время 210

Только ингибиторы CHK1 прексасертиб и GDC 0575 остаются активными (Таблица S26). Первыми селективными ингибиторами ATR для входа в клинику являются VX 970, VX 803 и AZD 6738 (таблица S27). Кроме того, ингибитор ATM AZD 0156 (таблица S29) и ДНК-ПК Ингибиторы VX 984 и M 3814 (таблица S28) находятся в ранних клинических испытаниях. Наконец, первый в своем классе ингибитор WEE1 AZD 1775 (Таблица S29), так как WEE1 представляет собой еще одну киназу

Связанный с контролем контрольной точки клеточного цикла после повреждения ДНК.

Z. CDC7

CDC7 представляет собой Ser / Thr-киназу, которая участвует в регуляции S-фазы и митоза во время клеточного цикла. Сообщалось, что ингибирование CDC7 блокирует репликацию ДНК без активации контрольной точки S-фазы и непосредственно для индукции клеточного апоптоза в трансформированных клетках, но не в нормальных клетках.[211] Было сообщено о нескольких ингибиторах CDC7, и некоторые из них подверглись ранней клинической оценке.[212] Однако в настоящее время единственным ингибитором CDC7 в клинике является TAK 931 (Таблица S29; нераскрытая структура)

7. МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

Из 231 (на момент написания) ингибиторы клинической киназы противораковые препараты, химические структуры для 172 находятся в общественном достоянии. Эти молекулы проявляют структурные и физико-химические свойства, которые суммированы и сопоставлены с характеристиками всех одобренных в настоящее время маломолекулярных препаратов в таблице I.

С точки зрения физико-химических свойств, можно видеть, что в среднем онкологическая киназа значительно больше (почти на треть; г) и более липофильные (примерно на две трети; LogP, logD), чем низкомолекулярные препараты в целом, и они значительно ниже (предсказаны)

Растворимость в воде (почти наполовину, logS). Повышенная липофильность и низкая растворимость преимущественно из относительно обильных алифатических и ароматических систем (nAr) присутствует в онкологических ингибиторах киназы. Кроме того, ингибиторы киназы являются сравнительно более гибкими (NRot) и содержат более полярные функциональные группы для взаимодействия с H-связью (TPSA, HBA, HBD)

чем одобренные препараты в целом. Структурно ингибиторы киназы в среднем содержат больше циклических систем (nRing, nAr), но меньше хиральных центров (nChir), чем другие лекарственные средства, по-видимому, потому что ингибиторы киназы, в отличие от многих других лекарств, реже получают из натуральных продуктов.

Корреляция logP и logS (фиг.14) показывает, что большинство ингибиторов киназы как ожидается, будут высокопроницаемыми, но плохо растворимыми, причем некоторые из них в исключительных случаях

Таблица I. Сравнительные структурные и физико-химические свойства ингибитора киназы Экспериментальные препараты

Parameter	Oncology kinase inhibitors ^b	All approved drugs ^c
M_r	475 ± 95 (464)	374 ± 121 (351)
nRot	6.2 ± 2.6 (6)	5.6 ± 3.9 (5)
HBA	6.1 ± 2.0 (6)	4.7 ± 2.9 (4)
HBD	2.2 ± 1.0 (2)	1.9 ± 1.9 (1)
TPSA (Å ²)	100 ± 31 (94)	82 ± 54 (73)
nRing	4.5 ± 1.1 (4)	2.9 ± 1.5 (3)
nAr	3.4 ± 1.0 (3)	1.6 ± 1.1 (2)
nChir	0.7 ± 1.8 (0)	2.1 ± 3.0 (1)
logP	3.4 ± 1.6 (3.5)	2.1 ± 2.8 (2.5)
logD _{6.5}	2.6 ± 1.7 (2.7)	0.7 ± 3.5 (1.2)
logS	-5.4 ± 1.3 (-5.4)	-3.7 ± 2.0 (-3.8)

^aValues - среднее ± стандартное отклонение (медиана).

^bОнкология ингибиторов киназы, n = 172.

^cВсе одобренные препараты, n = 1478 (данные с <http://www.drugbank.ca/>), для препаратов с малыми молекулами с

200 <Г-н <800, исключая неорганические вещества, нейтрализующие средства и запрещенные наркотики). TPSA, logP, logD и logS

Были предсказаны с использованием приложения Instant JChem (<https://www.chemaxon.com/products/instantjchem-suite/instant-jchem/>).

NRot, количество нетерминальных вращающихся связей; HBA, количество акцепторов H-связи; HBA, число

Доноров H-связи; TPSA, топологическая площадь полярной поверхности; NRing, количество колец; NAr, количество

Ароматические кольца; NChir, число хиральных центров; Log P, прогнозируемый коэффициент распределения октанол-вода;

Log D6.5, прогнозируемый коэффициент распределения октанол-вода при pH 6,5; Log S, предсказанный собственный моляр

Низкая (прогнозируемая) внутренняя растворимость в воде. За очень небольшим исключением препараты-ингибиторы киназы разрабатываются как продукты с немедленным высвобождением для введения пероральным путем

В то время как физико-химические свойства в таблице I согласуются с биодоступностью при пероральном приеме,[213, 214] среднее значение M_r и $\log S$ свидетельствуют о средней термодинамической растворимости в воде около 2 мкг / мл (75 мкг / мл для всех одобренных лекарств),

И при условии высокой проницаемости.[215]

Как видно из рис. 15, как максимальная, так и средняя структурная несхожесть среди онкологических ингибиторов киназы значительно ниже, чем у всех одобренных препаратов, указывая что многие ингибиторы киназы, которые обычно нацелены на консервативный сайт связывания АТФ, являются фармакофорными. Как и ожидалось, несходство соединений, подгрупп или отдельных киназ уменьшается по сравнению с таковой у всех экспериментальных ингибиторов киназ. Группы ингибиторов киназы с самым высоким и самым низким средним структурным различием являются ингибиторы PI3K и CSF-1 / PDGF, с одной стороны, и BCR-ABL ингибиторы - с другой.

Еще один способ взглянуть на структурное сходство препаратов-ингибиторов онкологической киназы – это оценить частоту возникновения общих подструктур в этих соединениях (рис.16).

Это показывает, что наиболее распространенной субструктурой является формананилидная группа (31 случай).

Это, вероятно, не является отличительной структурной особенностью ингибиторов киназы, поскольку эта группа встречается часто во многих разных классах препаратов. Однако следующая наиболее частая подструктура – это хиназолиновая группа (14 случаев), обычно используемого ядра ингибитора киназы, которое происходит в нескольких одобренных препаратах и многих экспериментальных агентах, особенно в ингибиторах EGFR.

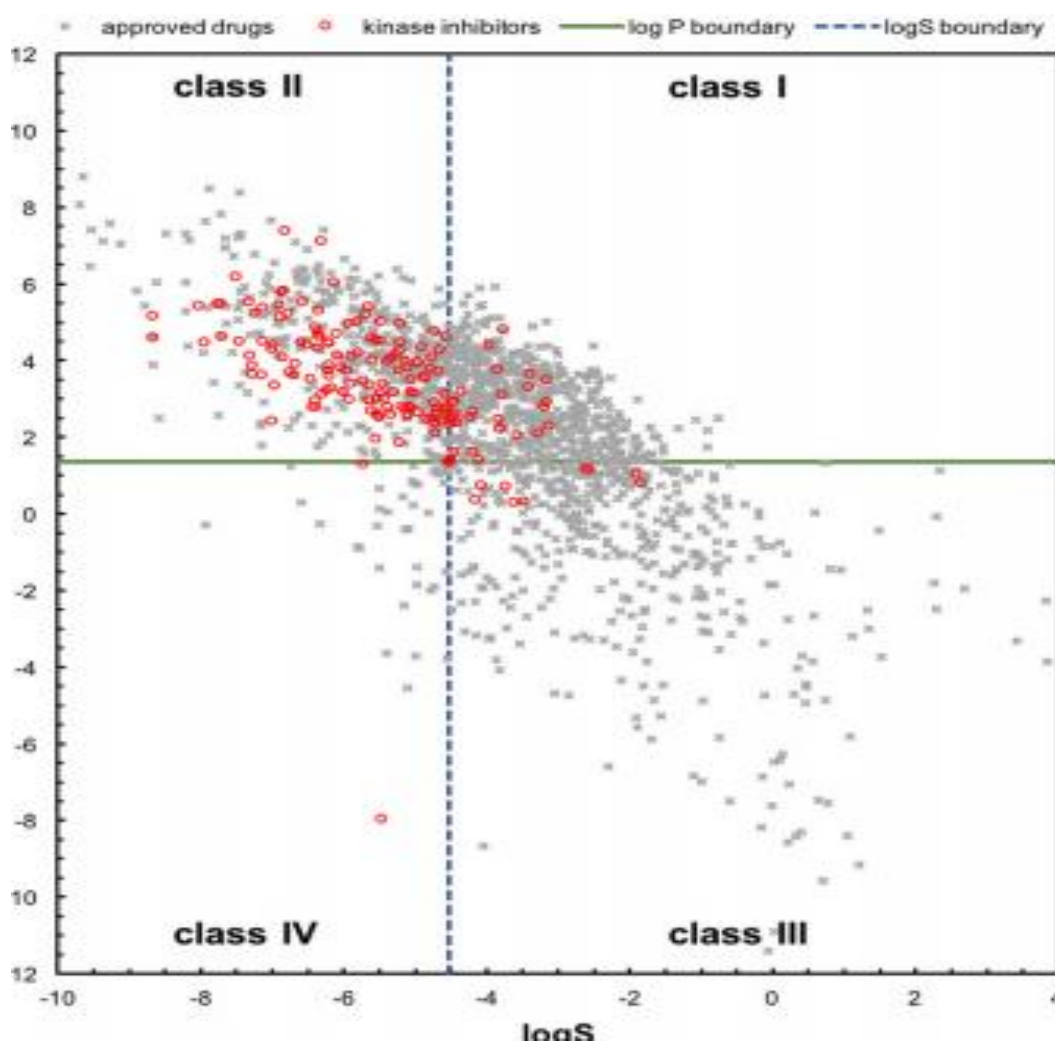


Рисунок 14. Прогнозируемые биофармацевтические свойства ингибиторов киназы по сравнению со всеми одобренными препаратами. В соответствии с системой биофармацевтической классификации (BCS), [247] оральных препаратов относятся к классу I, если они высокопродуктивны, проницаемы и хорошо растворимы, класс II, если он высокопроницаем, но с низкой растворимостью, класс III, если он плохо проницаем, но хорошо растворим, и класс IV, если они плохо проницаемы и растворимы. В целях

биоэквивалентности и других доклинических и клинических исследований развития лекарственных средств, границы классов основаны на растворимости самой высокой дозы

Прочность и проницаемость, определяемые фармакокинетическим сравнением перорального и внутривенного введения. Делается попытка предсказать такие классификации на основе рассчитанной растворимости ($\log S$, полученной из внутренней водной молярной растворимости) и проницаемость ($\log P$; предсказанный коэффициент распределения октанол-вода). $\log S$ и $\log P$

Для задания границ классов использовались значения $-4,52$ (30 мкМ) и $1,35$ соответственно.[248] Можно видеть, что используя это приближение, предсказано, что большинство ингибиторов киназ попадают в класс II, некоторые в класс I, а немногие - в класс III, а очень немногие - в IV класс.

Другие подструктуры, которые встречаются более трех раз в 172 ингибиторах онкологической киназы этоксибензол (11), 2-анилинопиримидин (10), бензамид (8), индол (8), бензимидазол (5), хромен (4), 4- (пиримидинил-4-ил) морфолин (4), (3-фторфенил) метанамин (4), 2-фенилэтиламин (4) и N, 4-диметилпиримидин-2-амин (4). Некоторые из этих субструктур не специфичны для ингибиторов киназы, но следует отметить, что три из них, субструктуры содержат пиримидиновый гетероцикл. Из подструктур, которые происходят дважды или трижды количество N-содержащих бициклических гетероциклов, включая пурины, 3-метиленоксидолы, Пирроло [2,3-d] пиримидины особенно связаны с ингибиторами киназы.

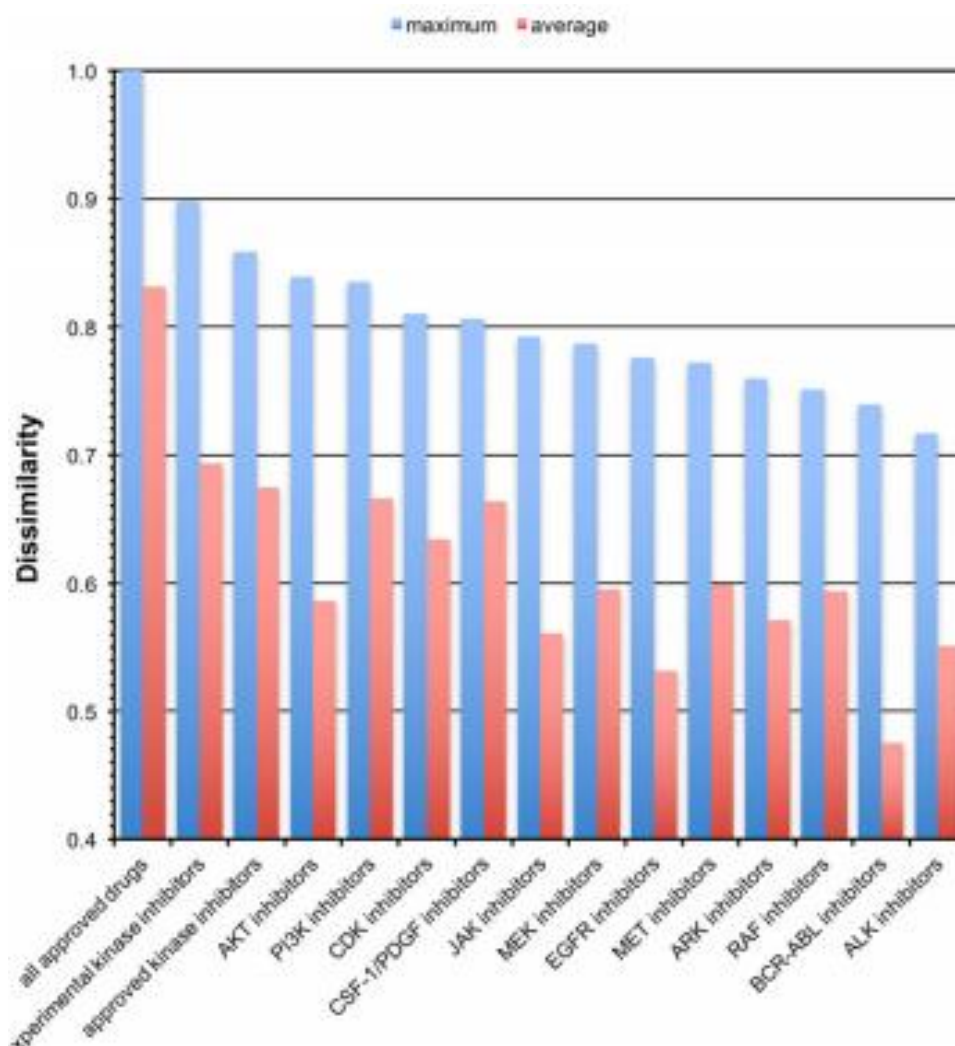


Рисунок 15. Химическое сходство ингибиторов киназы онкологии и всех одобренных лекарств. Вычисление несходства используя расстояния Tanimoto на основе химических отпечатков ChemAxon (CF; <http://www.chemaxon.Com/jchem/doc/user/>). В анализ включены только ингибиторные группы из 5 соединений.

Хотя соединения свинца с ингибиторами киназы часто обнаруживались с использованием высокой плотности скрининга в прошлом, гораздо более общая текущая стратегия основана на структуре редизайн известных шаблонов ингибиторов киназы, что очевидно из предыдущего подобия и сравнения свойств клинических ингибиторов киназы. Совсем недавно, открытие лекарственного препарата на основе фрагментов начинает играть все более важную роль в разработке ингибиторов киназы и первый одобренный ингибитор киназы, полученный этой стратегией, является vemurafenib.[216] Более поздний например, AZD 5363 (рис.17).

Используя виртуальный экран соединений фрагментов (г-н <250) против модели основанной на АКТ на кристаллографическом комплексе активной формы этого белка с последующей кристаллографией

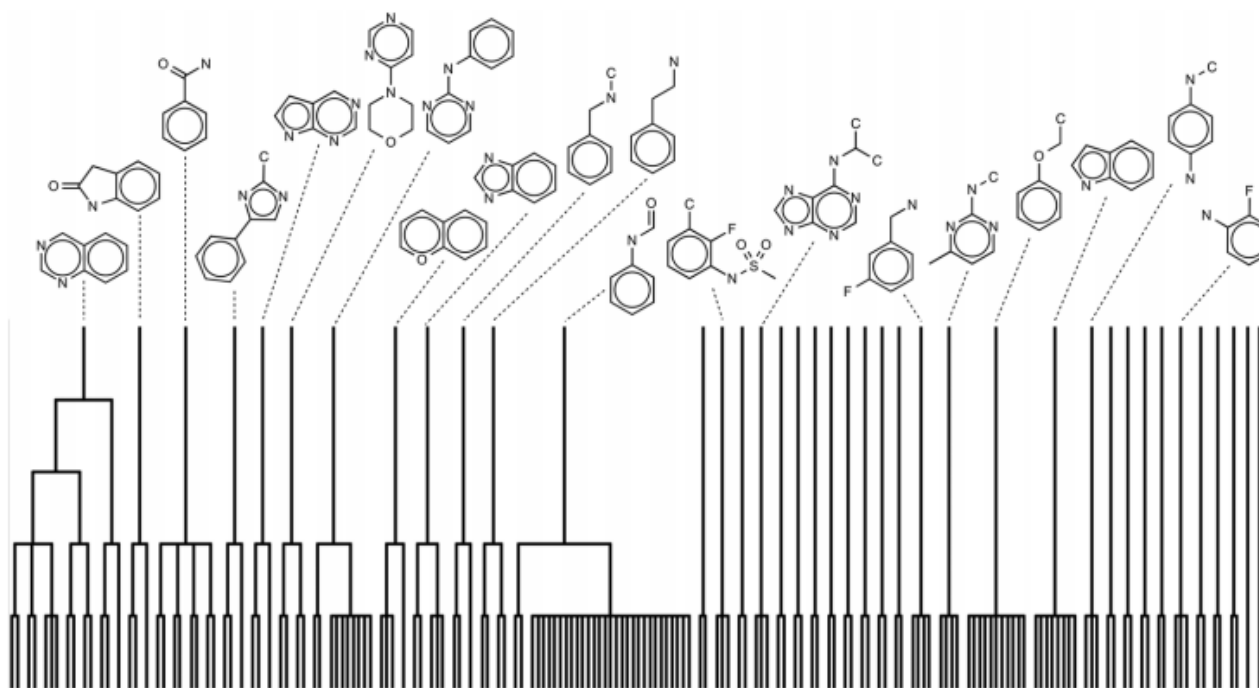


Рисунок 16. Максимизация общей субструктуры (MCS) кластеризации клинических ингибиторов киназы. Химические структуры из 172 экспериментальных препаратов ингибитора киназы были представлены в иерархическую кластеризацию MCS с использованием LibMCS

Программы (www.chemaxon.com). Дендрограмма показывает, что этот анализ приводит к 44 кластерам верхнего уровня, который имеет пять уровней, десять имеют три уровня, 25 имеют два уровня, а семь имеют один уровень. Для верхнего уровня кластеров, содержащих три или более общих подструктур.

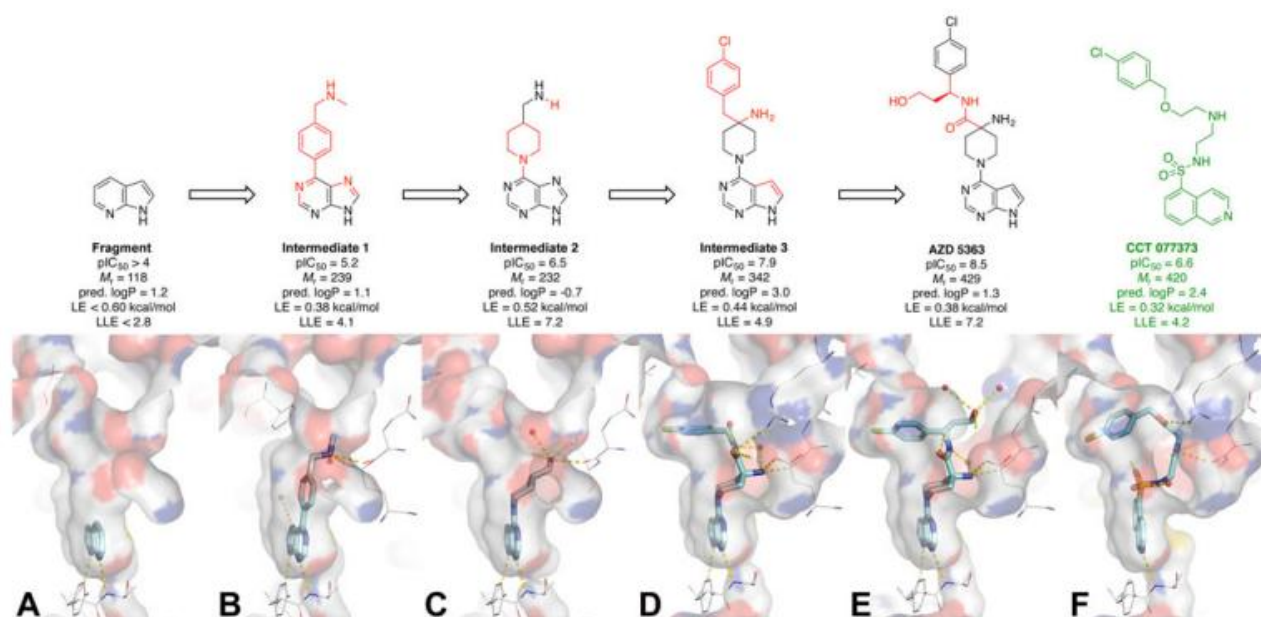


Рисунок 17. Обнаружение ингибитора АКТ AZD 5363. Основанное на фрагментах открытие (А) Фрагментный скрининг против АКТ2

Идентифицировали 7-азапурин в качестве многообещающей точки привязки шарнира. (В) Рост фрагмента приводит к получению бензиламинов, замещенных пуринового промежуточного соединения 1 и (С) замещение фенильной группы пиперидином дало гидрофильное

Промежуточное соединение 2. (D). Модуляция полярности и дальнейшее увеличение фрагмента приводило к высокоактивному промежуточному продукту 3,

Из которого (Е) было получено 5363 AZD. (F) Рост фрагмента определялся известным режимом связывания

Фармакофорически связанный изохинолин-5-сульфонамид CCT 077373. pIC_{50} значения относятся к ингибированию АКТ2.

Прогнозируемые значения $\log P$ рассчитывались с использованием Instant JChem (www.chemaxon.com). Эффективность лиганда (LE) была

Рассчитанные по значениям pIC_{50} , и значения эффективности липофильного лиганда (LLE) рассчитывали по pIC_{50} и

Предсказанные $\log P$. 249 Иллюстрации режима привязки были построены из записей PDB 2JDO, 2UVX, 2UVY, 2VNW, 2 ×

39 и 4GV1. Лиганды показаны как модели голубых палочек, Н-связи, как разбитые желтые линии, и лиганд, связанный Н-связью

Молекулы воды в виде красных сфер. Остатки шарнирной области, участвующие в лигандном Н-связывании, заряженные остатки в

Рибозосвязывающая область, участвующая в взаимодействиях полярных лигандов, а также подвижный остаток Phe в G-петле, показаны как линейные модели.

Предполагаемых связывающих фрагментов с конструкцией химеры РКА-АКТ, идентифицировали 7-азаиндол как АКТ-шарнирно-связывающий фрагмент (фиг.17А) [217] Режим связывания изохинолин-5-Сульфонамид АКТ ингибитор ССТ 077373, обнаруженный ранее [218], предположил, что детерминанты для активности ингибирования АКТ, отличной от шарнирного связывания, была основная аминогруппа, взаимодействующая с кислотными группами в рибозосвязывающих областях, а также липофильной группой (хлорфенил)

Взаимодействуя с G-петлей (рис 17F). Для упрощения синтеза азаиндол был заменен на пурин, который был арилирован в 6-положении, чтобы получить промежуточное соединение бензиламина 1 в качестве одного из наиболее активных и лигандо-эффективных производных (фиг.17В). Замена фенильной группы в этом промежуточном соединении с пиперидином дало начало соединениям с улучшенными полярными взаимодействиями с кислотными остатками в рибозосвязывающей области и промежуточном соединении 2 (фиг.17С) были идентифицированы как соединения с улучшенной активностью и отличной эффективностью липофильного лиганда.[219] Однако это соединение было слишком полярным и не обладало клеточной активностью. Полярность была модулирована путем замены азаиндольного ядра с пирроло [2,3-d] пиримидином, репозиционирование первичной аминогруппы, и удлинение с 4-хлорфенильной группой с образованием промежуточного соединения 3 (фиг.17D), мощный ингибитор АКТ с хорошо сбалансированными физико-химическими свойствами.[219, 220]. Промежуточное соединение 3 был впоследствии доработан в отношении селективности киназы, активности hERG и в естественных условиях, свойствах диспозиции, чтобы получить 5363 AZD (рисунок 17E) [221]

8. ВЫВОДЫ

Открытие ингибитора киназы является сравнительно недавней попыткой в области медицинской химии и почти экспоненциально за последние 25 лет. Хотя ранние подтверждения ингибиторов киназы были для MTKIs, преобладание более селективных агентов увеличилось постепенно и теперь преобладает. Появление киназных анализов и связанной молекулярной фармакологии, технологий и постоянно растущее знание того, что ингибиторы киназы молекулярных мишеней на атомном уровне, позволяют рационально проектировать селективные агенты. Это, вместе с современными стратегиями клинических исследований, включающими диагноз пациента, прогноз и стратификация на основе генетических и механических биомаркеров, будут

продолжать расширять арсенал онкологов высокоспецифичных препаратов-ингибиторов киназы и мы надеемся, разрешим действительно эффективные, модульные, персонализированные методы лечения раковых заболеваний с меньшей степенью уверенности по токсической химиотерапии. Поскольку, сильно селективные по отношению к мишени агенты также очень специфичны в естественных условиях, можно надеяться, что можно добиться прогресса в оптимизации терапевтического запаса (Против токсических эффектов) препаратов ингибиторов киназ, не только в онкологии, но и в других.

Показания с неудовлетворенными медицинскими потребностями. На основе текущей информации, вероятно, не будет достижимым во многих случаях с ингибиторами, которые нацелены на каталитическую активность киназ, за исключением тех случаев, когда конкретный рак полностью зависим от активности данной киназы.

Например, через специфические связанные с болезнью взаимодействия киназ, но такие подходы остаются сложными. Максимизация эффективности ингибиторов киназы с помощью этих или других важна во избежание появления лекарственной устойчивости, что характерно для многих текущих ингибиторов киназы, особенно с высокой избирательностью мишени.

9. СОКРАЩЕНИЯ

ALCL = анапластическая крупноклеточная лимфома

ALL = острый лимфоцитарный лейкоз

AML = острый миелоидный лейкоз

BCR = В-клеточный антигенный рецептор

CLL = хроническая лимфоцитарная лейкемия

CML = хроническая миелогенная лейкемия

CSF1 = колониестимулирующий фактор-1

Cssf = концентрация свободной фракции лекарственного средства в стационарном состоянии

DLBCL = диффузная крупная В-клеточная лимфома

FDA = Управление по контролю за продуктами и лекарствами США

FKBP12 = FK506-связывающий белок-12

fot = занятость рецепторов как функция времени

GIST = желудочно-кишечная стромальная опухоль

IGF1 = инсулиноподобный фактор роста 1

IPF = идиопатический легочный фиброз

HGFR = рецептор фактора роста гепатоцитов

IR = инсулиновый рецептор

MTC = медулярный рак щитовидной железы

MTKI = многоцелевой ингибитор киназы

NHL = неходжкинская лимфома

NSCLC = мелкоклеточный рак легкого

PDGF = тромбоцитарный фактор роста

PH = гомология плекстрина

PIM = провирусная вставка мыши

PIKK = PI3K-родственная киназа

PIP3 = фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат

RCC = почечно-клеточная карцинома

RET = переопределяется во время трансфекции

RNAPII = РНК-полимераза II

SI = индекс селективности

VEGFs = факторы роста эндотелия сосудов

Питер М. Фишер CChem MRACI, FRSC, получил степень доктора химии в Университете Дикин (Австралия) в 1989 году. После открытия лекарственного средства и развития карьеры в области биотехнологий и фармацевтики, он занял свою нынешнюю должность профессора лекарственной химии в школе

Фармации в Университете Ноттингема в 2005 году. Его научные интересы связаны с открытием лекарственных препаратов и дизайном против ферментов и GPCRs, а также белок-белок и белок-олигонуклеотид мишенями взаимодействия в ряде терапевтических показаний, включая рак, нейродегенерацию, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, инфекции и иммунитет. Он автор более 200 научных статей и патентов в области лекарственной химии и открытия лекарств.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация может быть найдена в онлайн-версии этой статьи на веб-сайте издателя:

Таблица S1. Номенклатура протеинкиназ.

Таблица S2. Ингибиторы BCR-ABL.

Таблица S3. Ингибиторы киназы SRC.

Таблица S4. Ингибиторы рецептора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста.

Таблица S5. Ингибиторы тирозинкиназ в подсемействе рецепторов CSF-1 / PDGF.

Таблица S6. Ингибиторы рецептора киназы фактора роста фибробластов.

Таблица S7. Ингибиторы рецептора киназы фактора роста гепатоцитов (MET).

Таблица S8. ALK ингибиторы тирозинкиназных рецепторов.

Таблица S9. Ингибиторы TRK.

Таблица S10. AXL ингибиторы.

Таблица S11. Ингибиторы киназы TGFR.

Таблица S12. Ингибиторы киназы JAK2.

Таблица S13. Брутон-киназные ингибиторы БТК.

Таблица S14. Ингибиторы фокальной адгезии киназы 1.

Таблица S15. Ингибиторы SYK.

Таблица S16. Ингибиторы пути фосфатидилинозитол-3-киназы.

Таблица S17. RAC-альфа-серин / треонин-протеинкиназа, ингибиторы протеинкиназы B.

Таблица S18. Ингибиторы PIM.

Таблица S19. Ингибиторы киназы RAF.

Таблица S20. Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы-киназы-киназы (MEK).

Таблица S21. Ингибиторы ERK.

Таблица S22. P38 ингибиторы MAP-киназы.

Таблица S23. Циклин-зависимые ингибиторы киназы.

Таблица S24. Ингибиторы киназы Aurora.

Таблица S25. Ингибиторы поло-подобных киназ.

Таблица S26. Ингибиторы киназы контрольной точки.

Таблица S27. Ингибиторы ATR.

Таблица S28. Ингибиторы DNAPK.

Таблица S29. Новые первые в своем классе ингибиторы киназы

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ