

成果名称：	IDH1突变体R132H特异性抑制剂及其对脑胶质瘤治疗作用的研究
登记日期：	2021-07-21
完成单位：	中山大学肿瘤防治中心
完成人员：	文石军,曾昭蕾,刘锦云,卢文华,朱大潜,崔庆彬,陈平,孙映晨,章圣祚
研究起止日期：	2017-01-01至2019-12-31
主要应用行业：	卫生和社会工作
高新技术领域：	生物医药与医疗器械
评价单位：	广东省科学技术厅
评价日期：	2021-05-28
成果简介：	IDH1是三羧酸循环过程的关键酶，催化异柠檬酸成为2-KG，影响细胞内组蛋白和DNA修饰。R132H是IDH1主要突变之一，在多级脑胶质瘤和急性髓性白血病AML中存在。脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统颅内肿瘤，手术很难完全清楚，容易复发，5年生存率较低。目前，尚未有针对IDH1突变的脑胶质瘤的有效治疗方法。这要求人们加快研究IDH1突变对脑胶质瘤的致病生化机制，发现有利于诊断和治疗的标记物 and 治疗方法，并由此研发IDH1R132H突变体特异性抑制剂，以期提高脑胶质瘤的治疗效果。我们在项目实施过程中，1)成功表达了IDH1野生型和突变型R132H两个蛋白，构建了R132H过表达的脑胶质瘤U87细胞。2)基于四组分Ugi反应合成了48个已知突变体抑制剂AGI-6780结构类似的R132H抑制剂，其中发现P1-D7, OP1, OP2和OP4等四个化合物具有比AGI-6780具有更好抑制的活性。3)发现已知LSD1抑制剂SP2509能够对R132H突变体过表达的脑胶质瘤细胞具有一定的选择性，但是初步试验暗示其选择性与LSD1抑制活性无关，需要进一步的研究。4)发现IDH1野生型细胞和突变型细胞中P21表达存在差异，并发现CDK4/6抑制剂Palbociclib相较于IDH1野生型细胞株可以更强的抑制IDH1 R132H细胞株的增殖。本项目研发特异性抑制剂并寻找治疗R132H突变脑胶质瘤的精准治疗策略，具有潜在的肿瘤药物研发价值。