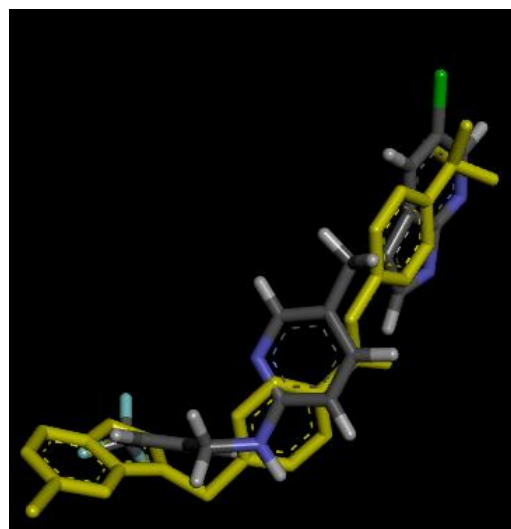
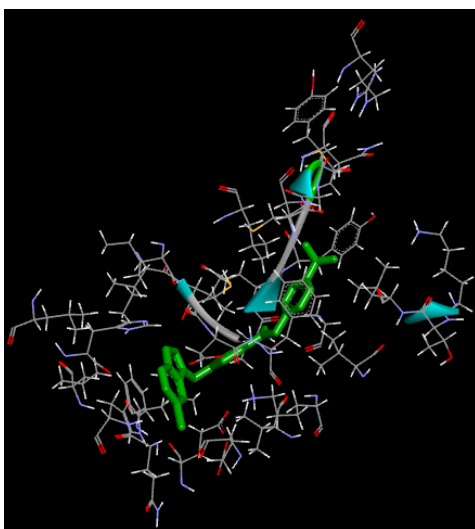


داروی انتخابی من Pexidartinib است، که affinity به دست آمده با KIT (آنزیمی که دارو آن را Inhibit میکند) برای کونفورمرهای مختلفش به شرح زیر است:

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-11.5	0.000	0.000
2	-10.4	1.610	2.348
3	-9.2	7.191	13.299
4	-8.9	6.391	12.022
5	-8.8	6.812	12.706
6	-8.6	2.061	3.549
7	-8.5	9.807	11.650

نمایش آمینواسیدهایی که با بهترین کونفورمر دارو برهم کنش دارند و هم چنین عمل overlaying کونفورمر حاصل از داکینگ و کونفورمر حاصل از آزمایش در شکل زیر قابل مشاهده است.



توضیحاتی درمورد تمامی داروهای بخش بنده از جمله Pexidartinib در ادامه ترجمه شده است:

معرفی بیماری و آنزیم مربوطه:

تیروزین کیناز شبه Fms یا به اختصار (FLT3) یک گیرنده^۱ تیروزین کیناز^۲ است و در پاتوژنز لوسمی میلوئید حاد^۳ (AML) نقش دارد که در بلاست های لوسمیک ۷۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به این بیماری به شدت بیان می شود. در حال حاضر، چندین مهارکننده مولکول

^۱receptor

^۲Tyrosine kinase، یک آنزیم است که در بخش های مختلف نقش های متفاوتی را ایفا میکند

^۳از انواع سرطان خون است، سرطان مغز استخوان حاد

کوچک درجات مختلفی از مهار FLT3 و کارایی بالینی را نشان داده‌اند. بیشتر ترکیبات مهارکننده های مولتی کیناز هستند، در حالی که تعداد کمی از آنها تعدیل کننده های اختصاصی FLT3 هستند، مانند Midostaurin ، Lestaurtinib و Sorafenib. از سال ۲۰۱۵، چهار مهارکننده FLT3 توسط FDA تایید شده است.

معرفی داروهای مهار کننده:

Midostaurin(۱)

Midostaurin یک مهارکننده مولتی کیناز تیروزین کیناز است که در برابر چندین گیرنده که در بدخیمی های خونی، به ویژه AML، از جمله گیرنده های FLT3، PDGF، کیناز ۱ وابسته به سیکلین، Src، c-kit و گیرنده VEGF بیان می شوند، عمل می کند. این دارو در آوریل ۲۰۱۷، بر اساس نتایج آزمایش فاز III، تنها برای ترکیب با درمان القایی در AML جهش یافته FLT3، در ایالات متحده تایید شد. تعدادی آزمایش برای بررسی اثر ترکیبی از Midostaurin با سایر عوامل ادامه دارد.

مسیر سنتز تحقیقاتی اولیه Midostaurin در شکل ۵ مقاله قابل مشاهده است.

Gilteritinib(۲)

با توجه به موفقیت محدود مهارکننده های نسل اول FLT3 به عنوان عوامل منفرد، نسل دوم مهارکننده های انتخابی FLT3 توسعه یافتند. در سال ۲۰۱۸، Gilteritinib، مهارکننده بسیار اختصاصی تیروزین، در ایالات متحده توسط FDA برای درمان بیماران بزرگسالی که AML عودکننده یا مقاوم به درمان با جهش FLT3 دارند تایید شد. این دارو به طور کلی به خوبی تحمل می شود، اما برخی از عوارض جانبی مرتبط بالینی، از جمله سرکوب میلوپوسکوپی، طولانی شدن فاصله QT اصلاح شده و سندرم تمایز باید تحت نظر باشد.

مسیر سنتز اصلی Gilteritinib در شکل ۶ مقاله قابل مشاهده است.

Quizartinib (۳)

در سال بعد، یک مهارکننده جدید نسل دوم FLT3، Quizartinib، توسط FDA تایید شد که یک درمان موثر برای بیماران مبتلا به AML با جهش تکثیر پشت سر هم FLT3^۴ یا به اختصار (ITD) ارائه می کند. این دارو می تواند به مهار فعالیت ژن FLT3 ادامه دهد و منجر به آپوپتوز^۵ سلول های تومور شود. آزمایش های بالینی متعدد، اثربخشی آن را در AML عودکننده یا مقاوم به درمان با جهش FLT3-ITD ثابت کرده اند.

مسیر سنتز Quizartinib در شکل ۷ مقاله قابل مشاهده است.

Pexidartinib(۴) (داروی انتخابی من)

در همان سال، FDA ایالات متحده کپسول خوراکی Pexidartinib را برای درمان بیماران بزرگسال مبتلا به تومور سلولی غول پیکر تنوسینوئال علامت دار^۶، که دارای عوارض شدید یا محدودیت های عملکردی هستند و قابل بهبود با جراحی نیستند، تایید کرد. Pexidartinib در برابر گیرنده پروتئوتانکوزن KIT تیروزین کیناز (KIT) و FLT3-ITD، مهار انتخابی (selective inhibition) نشان می دهد. اخیراً،

^۴FLT3-mutation internal tandem duplication

^۵Apoptosis: مرگ برنامه ریزی شده ی سلول

^۶symptomatic tenosynovial giant cell tumor

تعدادی آزمایش های فاز I/II که برای استفاده به تنهایی یا درمان ترکیبی Pexidartinib در تومورها و بدخیمی های مختلف، از جمله تومورهای استرومایی دستگاه گوارش، سرطان کولورکتال، سرطان پانکراس، ملانوم، گلیوبلاستوما، و بدخیمی های هماتولوژیک در چندین کشور در حال انجام است که نتایج فاز I برخی از آنها مثبت هستند.

مسیر سنتز Pexidartinib در شکل ۸ مقاله قابل مشاهده است.

جمع بندی و بررسی خواص انواع مهارکننده های ذکر شده:

توسعه مهارکننده های FLT3 برای درمان AML اهمیت زیادی دارد. مهارکننده های مولکولی کوچک که FLT3 را هدف قرار می دهند، پتانسیل هیجان انگیزی را نشان داده اند و به کانون تحقیقاتی در زمینه درمان AML تبدیل شده اند.

مهارکننده های FLT3 را می توان با توجه به ساختارشان به انواع مختلفی تقسیم کرد. برای انواع indole و indolinone-type مانند Midostaurin و Pexidartinib، مطالعات SAR نشان داد که آلکان هتروسیکلیک در رابط حلال به طور قابل توجهی قدرت مهار تکثیر سلولی را بهبود می بخشد. این در حالی است که azaindole خواص فیزیکوشیمیایی بهتری را ارائه میکند. برای arylurea-type ها، مانند Quizartinib، تجزیه و تحلیل SAR نشان داد که یک حلقه غنی از الکترون در گروه فنیل قادر به بهبود فعالیت ضد تکثیر و قدرت بازدارندگی FLT3 است، به خصوص با جایگزین هایی در موقعیت C7 که ثابت شده بیشترین سودمندی را دارند. هم چنین فلوئور بر روی گروه فنیل نیز باعث افزایش متوسط فعالیت ضد سرطانی میشود. برای انواع پیریمیدین، مانند Gilteritinib، نیتروژن های پیریمیدین و اتم های پیوند دهنده نیتروژن نقش مهمی در فعالیت سلولی دارند.