

**abl1 тирозинкиназа с
мутацией t315I**

1.ФУНКЦИИ МИШЕНИ

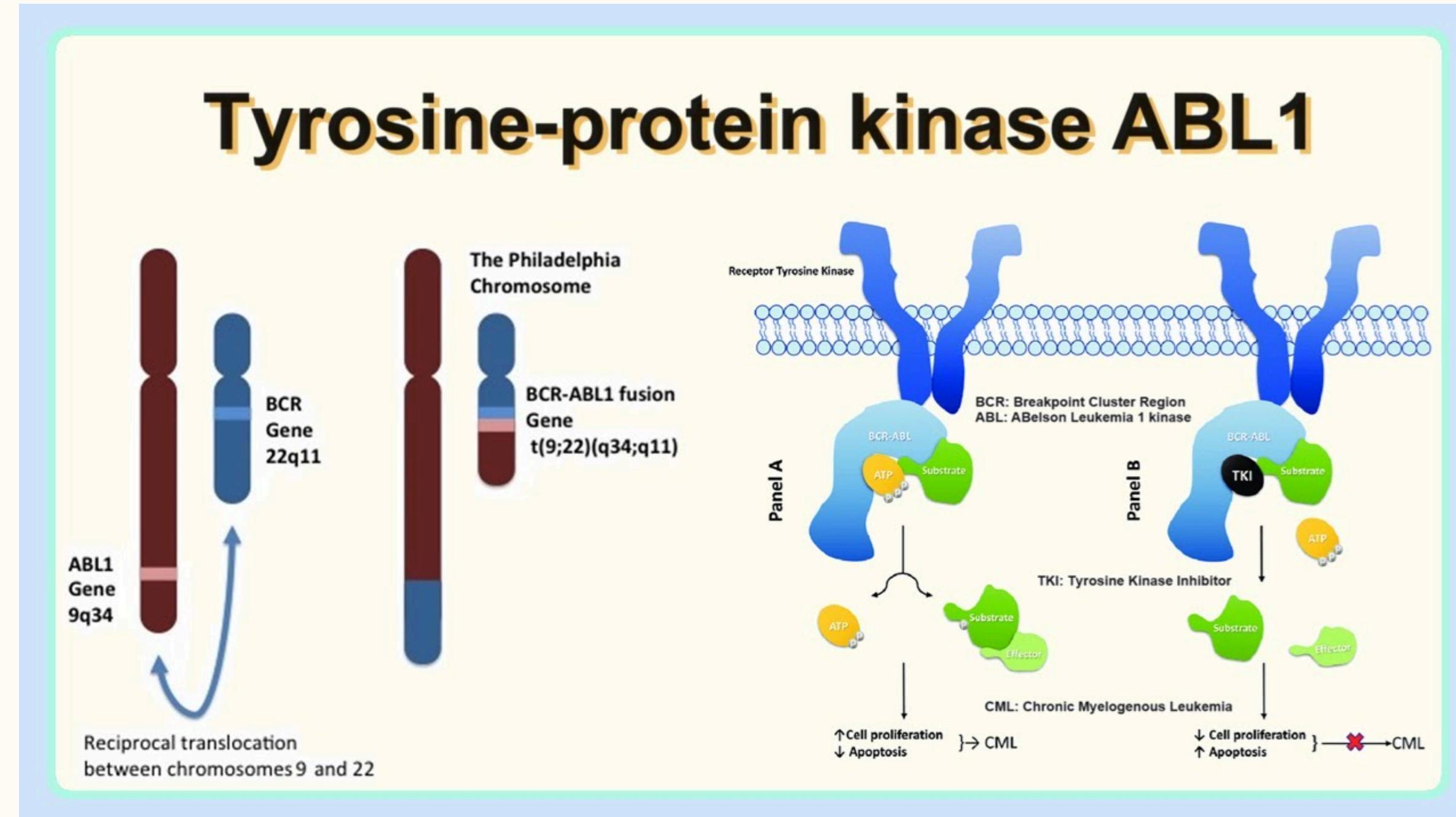
ФУНКЦИИ

**РЕГУЛЯЦИЯ
РОСТА И
ДЕЛЕНИЯ
КЛЕТОК**

РЕМОНТ ДНК

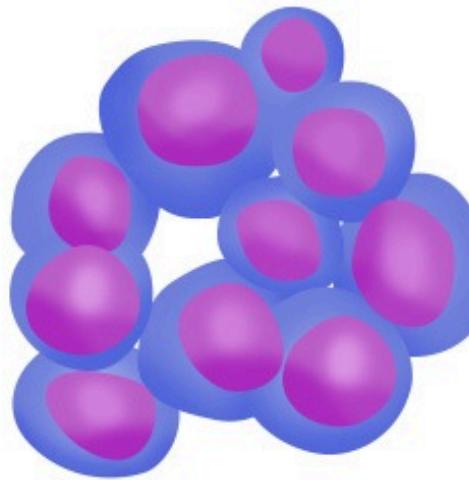
**РЕГУЛЯЦИЯ
СКЕЛЕТА
КЛЕТКИ**

ФИЛАДЕЛЬФИЙСКАЯ ХРОМОСОМА

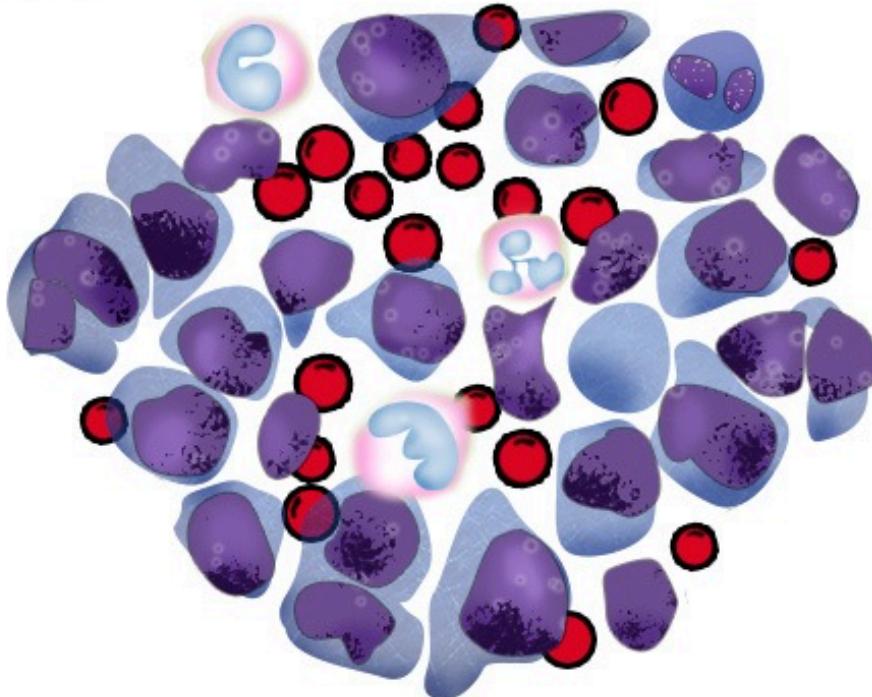


Хронический миелоидный лейкоз

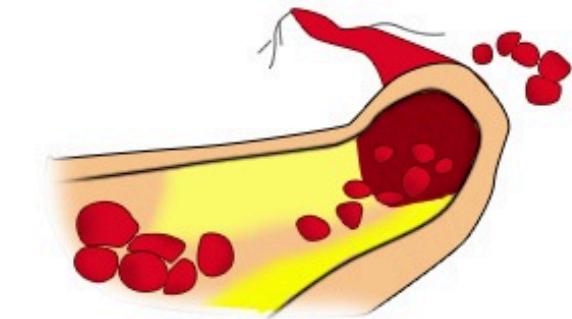
Бластный криз



Более серьезные
симптомы



Рецидивирующая
инфекция



Спонтанное
кровотечение



Комочки на коже



Опухшие гланда

2. PDB

Macromolecule Content ⓘ

- Total Structure Weight: 66.76 kDa ⓘ
- Atom Count: 5,073 ⓘ
- Modeled Residue Count: 568 ⓘ
- Deposited Residue Count: 568 ⓘ
- Unique protein chains: 1

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

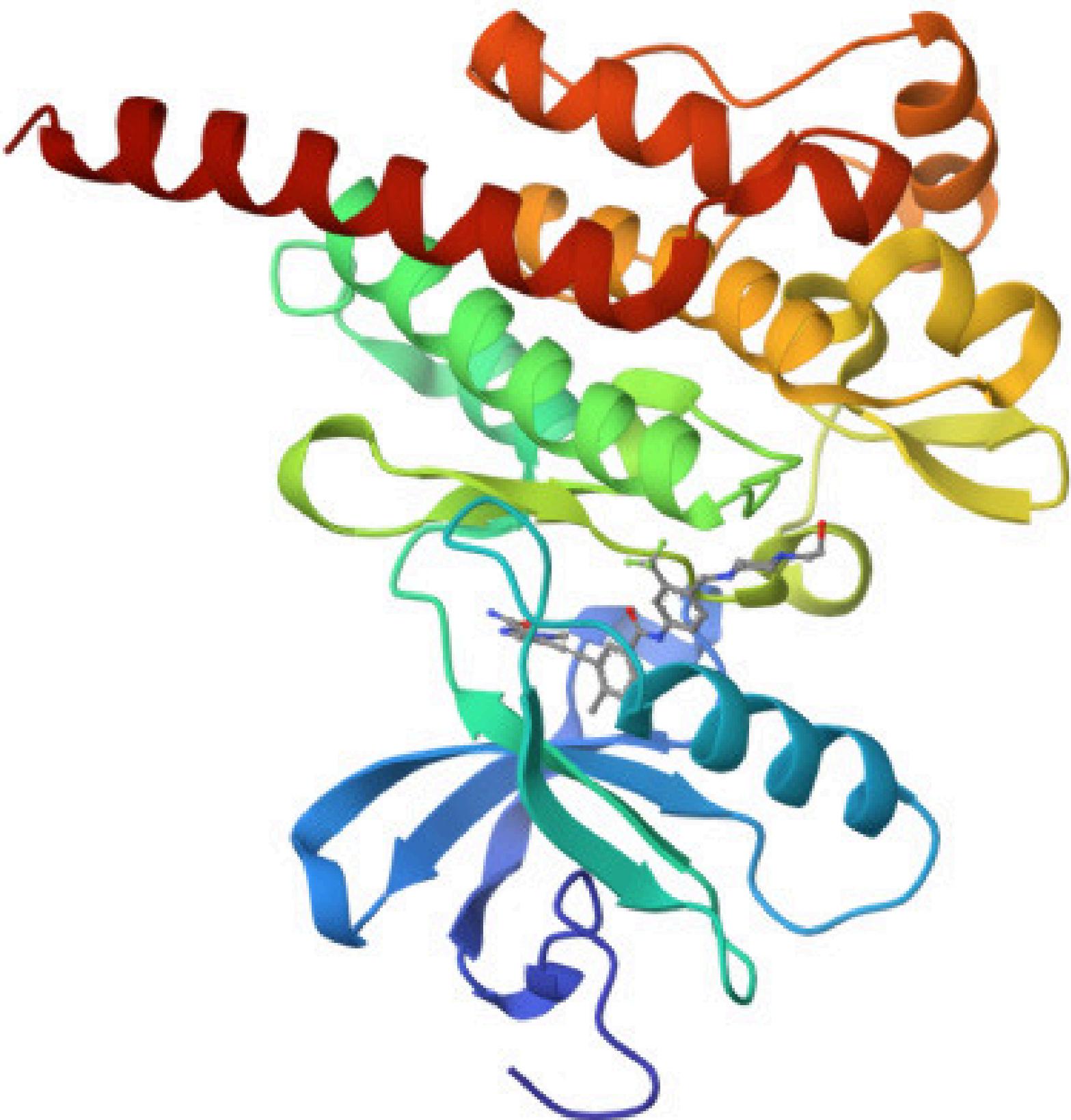
Resolution: 1.95 Å

R-Value Free:

0.266 (Depositor), 0.250 (DCC) ⓘ

R-Value Work:

0.220 (Depositor), 0.210 (DCC) ⓘ



Ligands 1 Unique

ID	Chains <small>i</small>	Name / Formula / InChI Key
XY3 Query on XY3	C [auth A], D [auth B]	5-[(5-{{4-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl}-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}-2-methylphenyl)ethynyl]-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxamide C ₂₉ H ₃₁ F ₃ N ₆ O ₃ GOLRXYBFRBKBAG-UHFFFAOYSA-N

Chemical Component Summary

Name	5-[(5-{{4-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl}-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}-2-methylphenyl)ethynyl]-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxamide
Systematic Name (OpenEye OEToolkits)	5-[2-[5-{{4-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl}-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}-2-methyl-phenyl]ethynyl]-1-methyl-imidazole-2-carboxamide
Formula	C ₂₉ H ₃₁ F ₃ N ₆ O ₃
Molecular Weight	568.59
Type	NON-POLYMER

3. PubChem

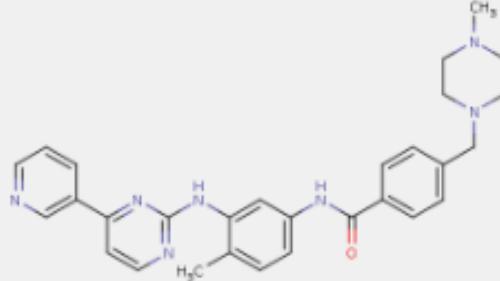
BIOASSAY RECORD

Inhibition of cABL T315I mutant (unknown origin)

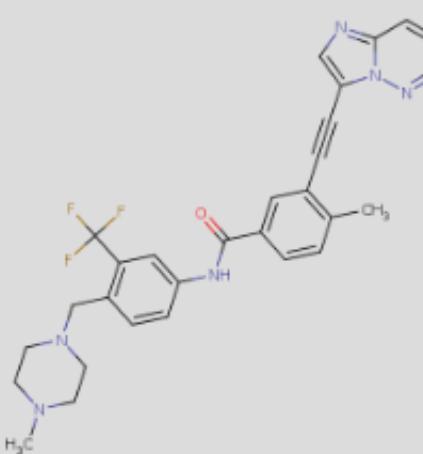
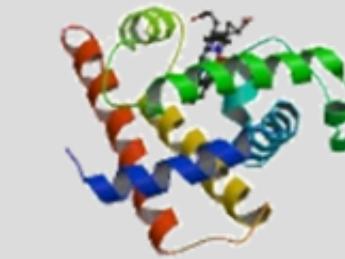
PubChem AID	1266599
Primary Citation	Identification of N-(4-((1R,3S,5S)-3-Amino-5-methylcyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-difluorophenyl)-5-fluoropicolinamide (PIM447), a Potent and Selective Proviral Insertion Site of Moloney Murine Leukemia (PIM) 1, 2, and 3 Kinase Inhibitor in Clinical Trials for Hematological Malignancies [PMID: 26505898]
Source	ChEMBL
External ID	CHEMBL3749783
BioAssay Type	Confirmatory
Tested Substances	 All (1) Data Table
Tested Compounds	 All (1)
Version	1.1 Revision History
Status	Live
Dates	Deposit: Modify: 2018-09-04 2018-09-04
Description	This bioassay record (AID 1266599) reports results from the above primary citation. Additional data from the same publication are reported in a total of 149 BioAssay records in PubChem.

 [PubChem](#)

4. BindingDB

Target	Ligand	Affinity Data	Target Info	Ligand Info	In Depth
Tyrosine-protein kinase ABL1 [201-500,T315I] (Human) Ambit		<p>Kd: 6.00E+3nM</p> <p><u>Assay Description:</u> Competition binding assay was used to measure the interaction between the phage-tagged kinase, immobilized competitive ligand, and unlinked test comp...</p> <p>More data for this Ligand-Target Pair</p>	<p>PDB</p> <p>UniProtKB/SwissProt</p> <p>GoogleScholar</p>	<p>Purchase</p> <p>ChEBI</p> <p>CHEMBL</p> <p>DrugBank</p> <p>PC cid</p> <p>PC sid</p> <p>Similar</p>	<p>Date in BDB: 2/5/2007</p> <p>Entry Details</p> <p>Article</p> <p>Copy Entry DOI</p> <p>Copy Rxn URL</p>

ИМАТИНИБ

Target	Ligand	Affinity Data	Target Info	Ligand Info	In Depth
<p>Tyrosine-protein kinase ABL1 [T315I] (Human)</p> <p>Nanjing Sanhome Pharmaceutical</p> <p>US Patent</p>	 <p>BDBM50322535 (3-[2-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-meth...)</p> <p>Copy SMILES Copy InChI</p>	<p>IC50: 1nM T: 2°C</p> <p>Assay Description: Serially diluting the compound of the present invention from 1 uM initial concentration in three-fold fashion and formulating 10 concentrations (50.8...</p> <p>More data for this Ligand-Target Pair</p>	<p>PDB UniProtKB/SwissProt GoogleScholar</p>	<p>Purchase ChEBI CHEMBL DrugBank PC cid PC sid PDB Similar</p>	<p>Date in BDB: 12/20/2016 Entry Details Copy Entry DOI Go to US Patent  3D Structure (crystal) Copy Rxn URL</p>

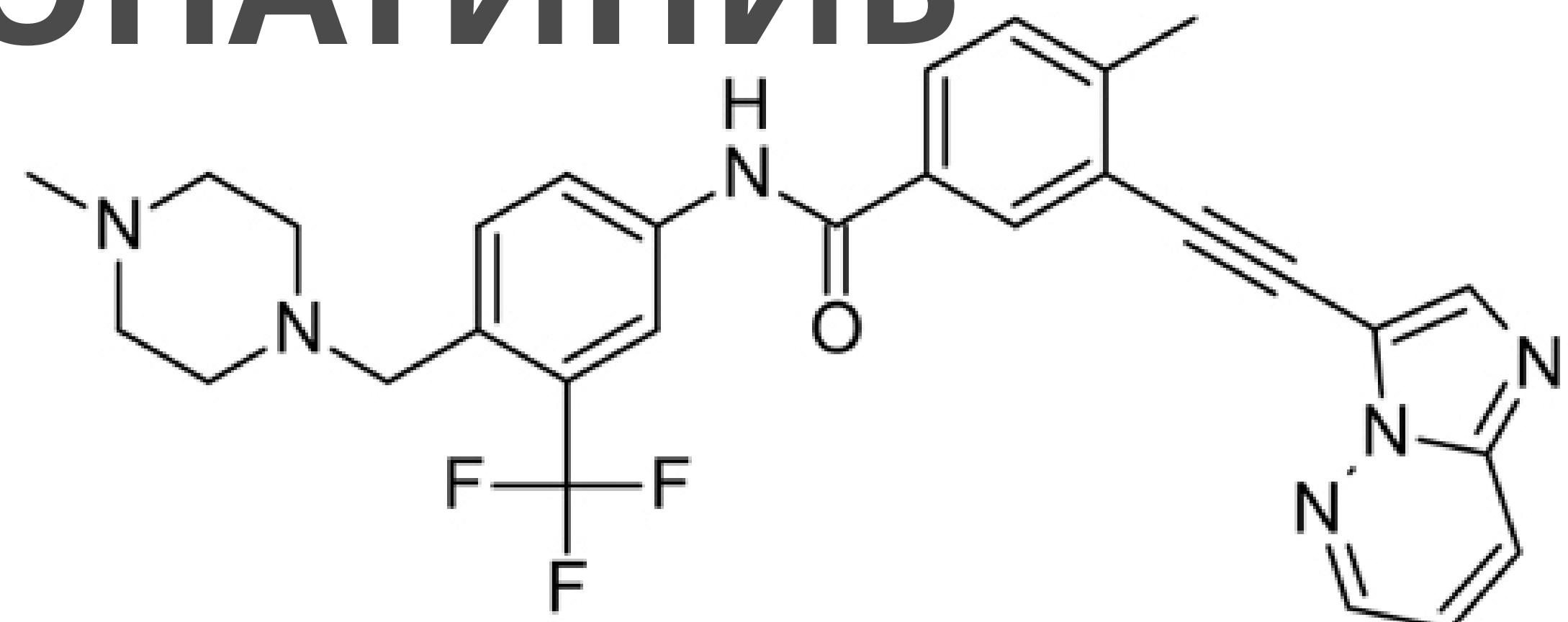
ПОНАТИНИБ

5. DrugBank

6. ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ

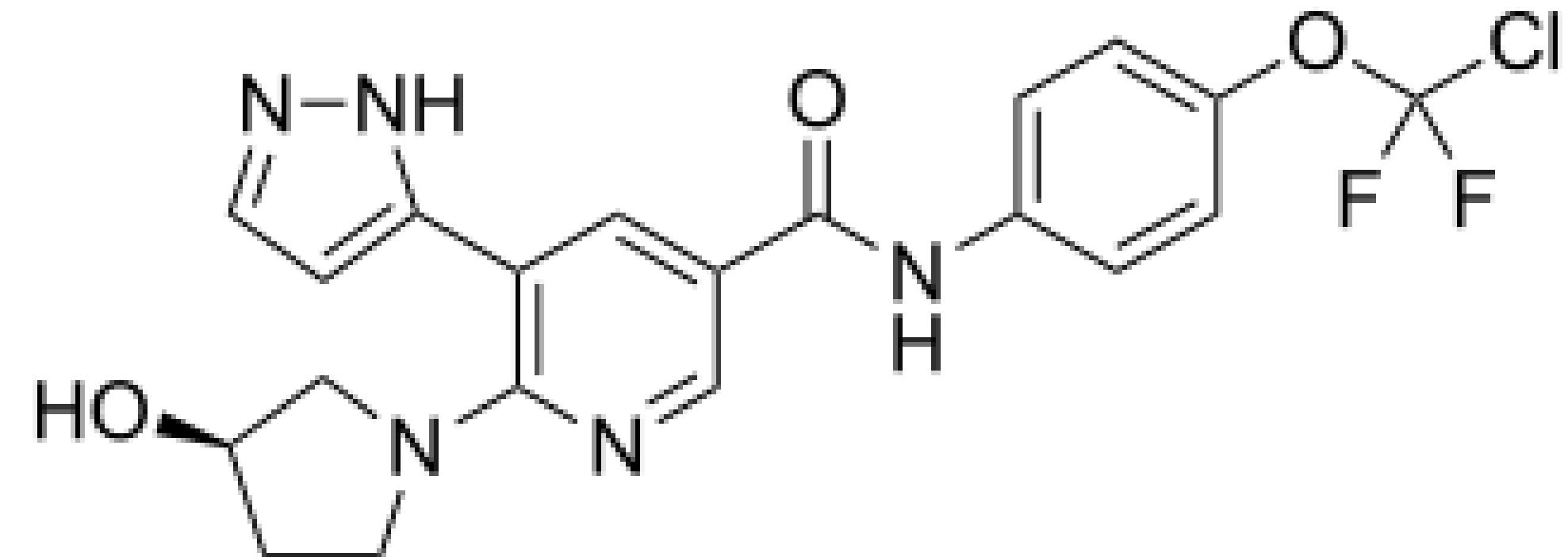


ПОНАТИНИБ



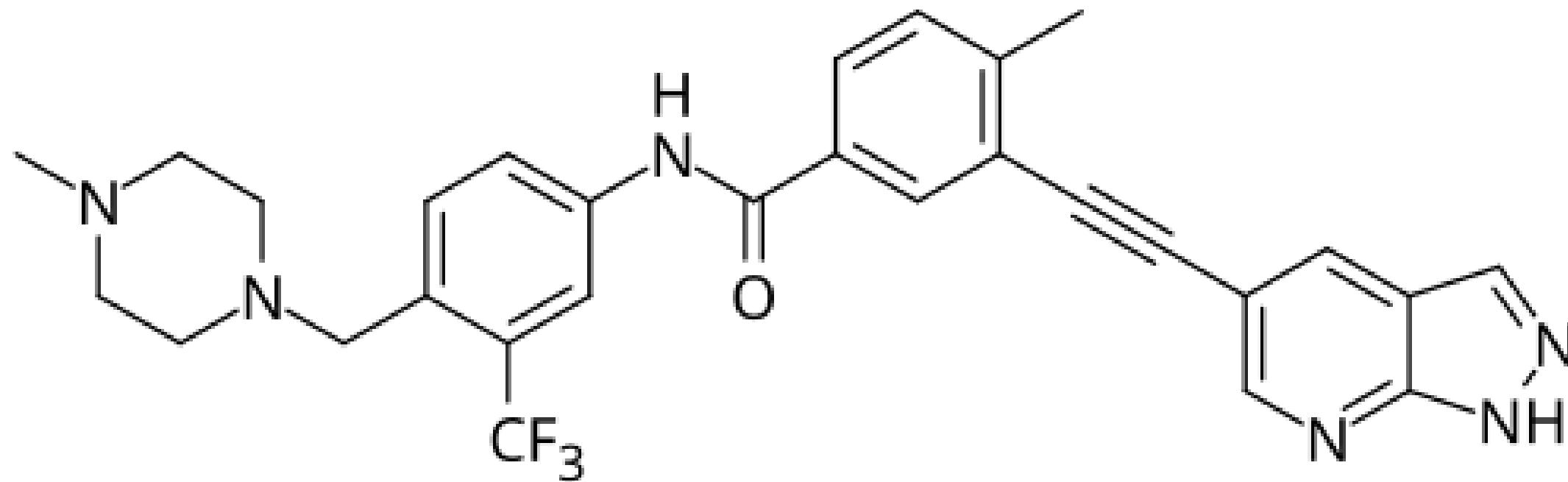


АСЦИМИНИБ

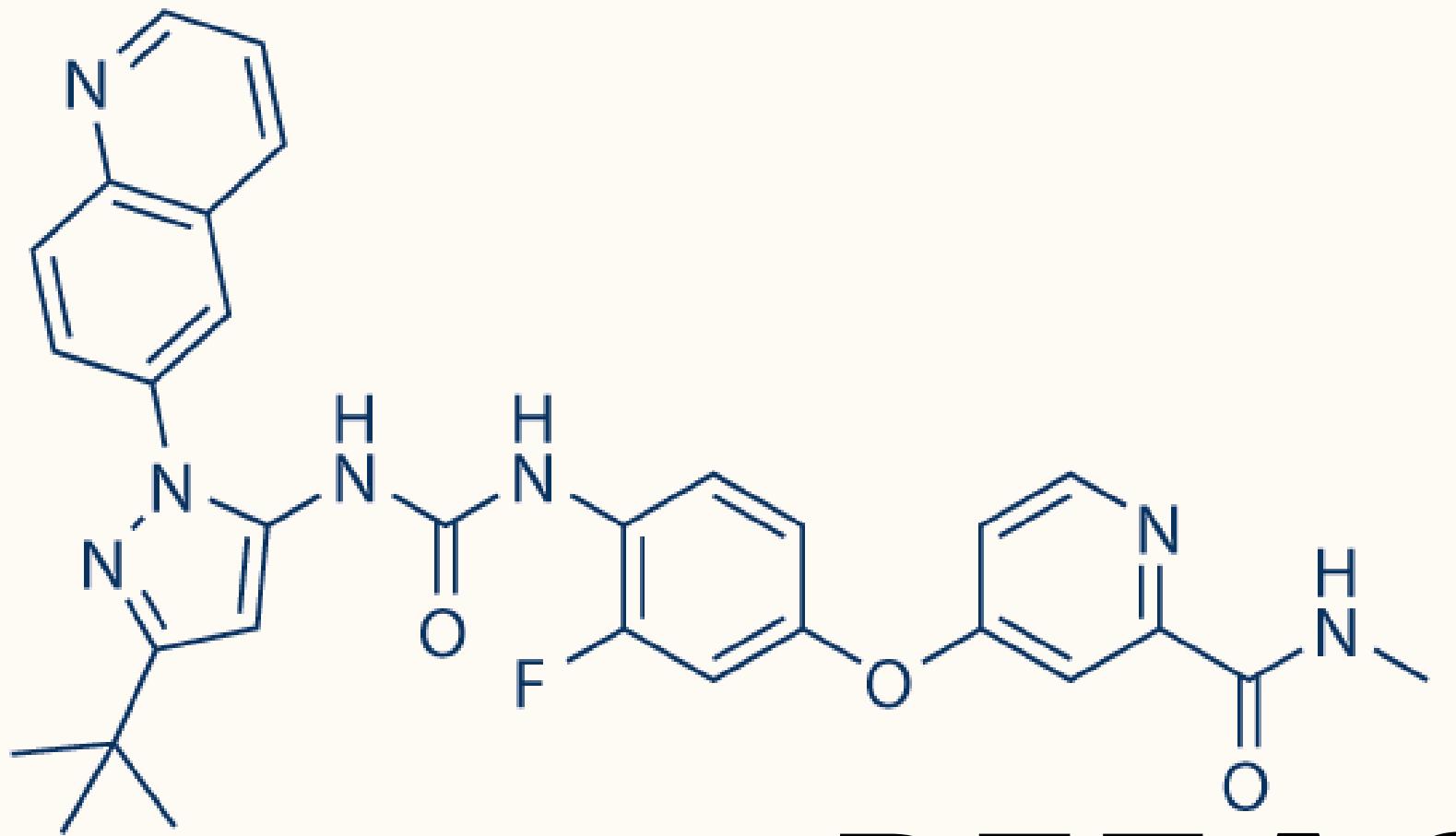




ОЛЬВЕРЕМБАТИНИБ



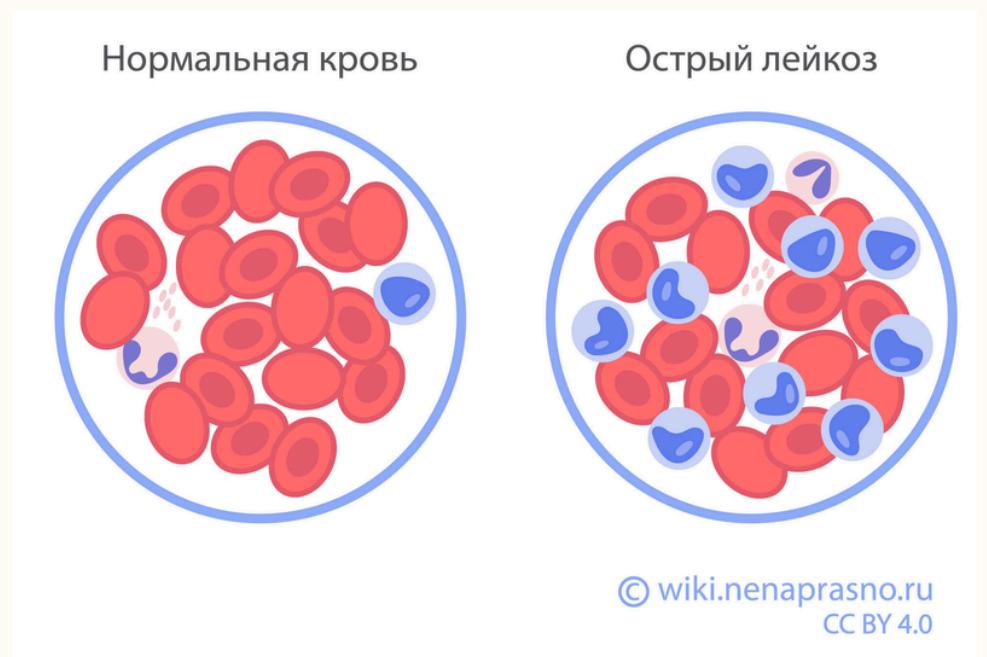
7. ИНГИБИТОРЫ НА СТАДИИ РАЗРАБОТКИ



РЕБАСТИНИБ

Что это и зачем нужно?

Rebastinib (DCC-2036) —
экспериментальный препарат
компании Deciphera.
Он разработан для лечения лейкозов
с патологической киназой BCR-ABL,
включая устойчивые мутации
(например T315I).
Сейчас проходит только ранние
клинические исследования.



Что это и зачем нужно?

Rebastinib (DCC-2036) — экспериментальный препарат компании Deciphera.

Он разработан для лечения лейкозов с патологической киназой BCR-ABL, включая устойчивые мутации (например T315I).

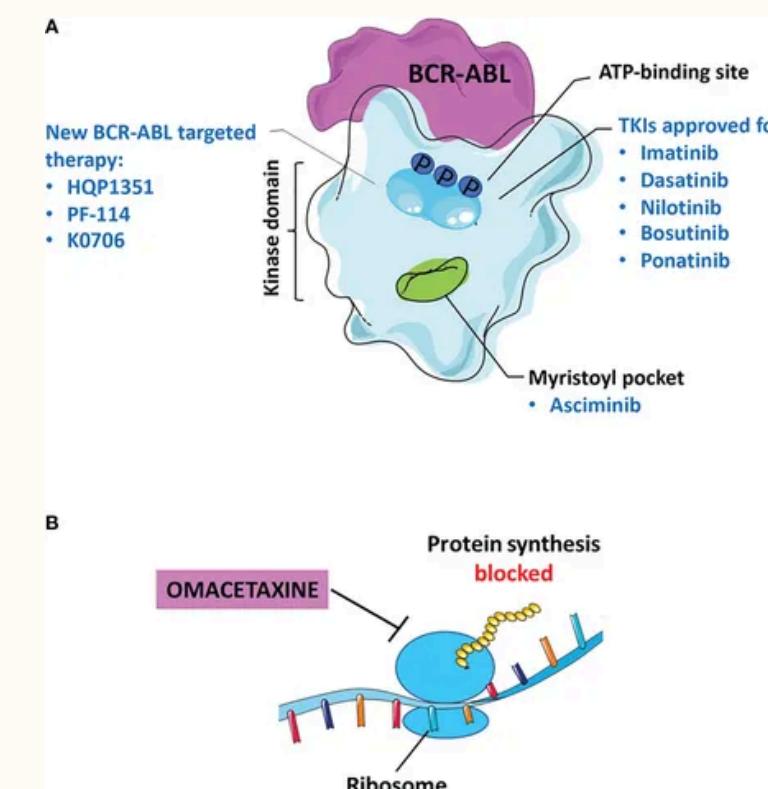
Сейчас проходит только ранние клинические исследования.



Как действует?

В отличие от обычных ингибиторов, Rebastinib связывается не только с ATP-карманом, но и с «карманом-переключателем» BCR-ABL, фиксируя фермент в неактивном состоянии. Это позволяет блокировать даже мутантные формы.

В тестах он показал высокую мощность ($IC_{50} < 1 \text{ нМ}$ для обычного BCR-ABL, $\sim 4 \text{ нМ}$ для T315I) и подавлял рост лейкозных клеток в моделях.



Что это и зачем нужно?

Rebastinib (DCC-2036) – экспериментальный препарат компании Deciphera.

Он разработан для лечения лейкозов с патологической киназой BCR-ABL, включая устойчивые мутации (например T315I).

Сейчас проходит только ранние клинические исследования.



Как действует?

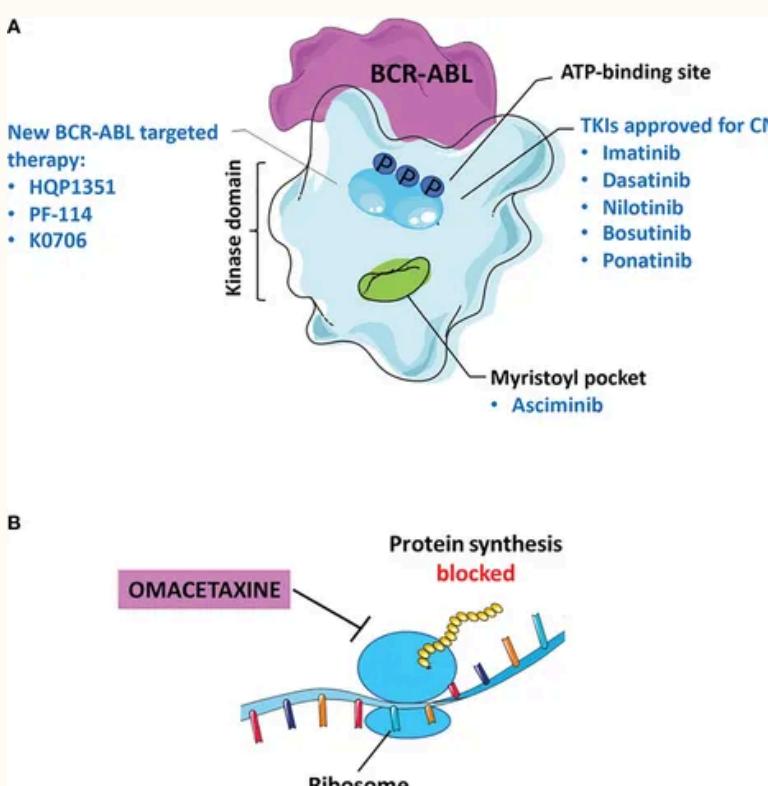
В отличие от обычных ингибиторов, Rebastinib связывается не только с ATP-карманом, но и с «карманом-переключателем» BCR-ABL, фиксируя фермент в неактивном состоянии. Это позволяет блокировать даже мутантные формы. В тестах он показал высокую мощность ($IC_{50} < 1$ нМ для обычного BCR-ABL, ~4 нМ для T315I) и подавлял рост лейкозных клеток в моделях.

Какие сильные стороны и ограничения?

Плюсы: активность против резистентных мутаций, уникальный механизм, возможность оптимизации.

Минусы: может быть слабее понатиниба против отдельных мутаций, действует и на другие киназы (риск побочных эффектов), нет данных больших исследований.

Вывод: перспективный кандидат, но пока не одобрен – нужны крупные клинические испытания.



ELVN-001

Что это и зачем нужно?

ELVN-001 – экспериментальный препарат
компании Enliven Therapeutics.

Он разработан для лечения хронического
миелоидного лейкоза (CML) с
патологическим геном BCR-ABL, включая
случаи с мутацией T315I и устойчивостью к
предыдущим ингибиторам. Enliven
Therapeutics+2Bioworld+2

Сейчас проходит фазы Phase 1a/1b
(исследование ENABLE) только с целью
оценки безопасности и эффективности,
особенно в группе пациентов, где другие
TKIs уже не работают или плохо
переносятся.



Что это и зачем нужно?

ELVN-001 – экспериментальный препарат компании Enliven Therapeutics.

Он разработан для лечения хронического миелоидного лейкоза (CML) с патологическим геном BCR-ABL, включая случаи с мутацией T315I и устойчивостью к предыдущим ингибиторам. Enliven Therapeutics+2Bioworld+2

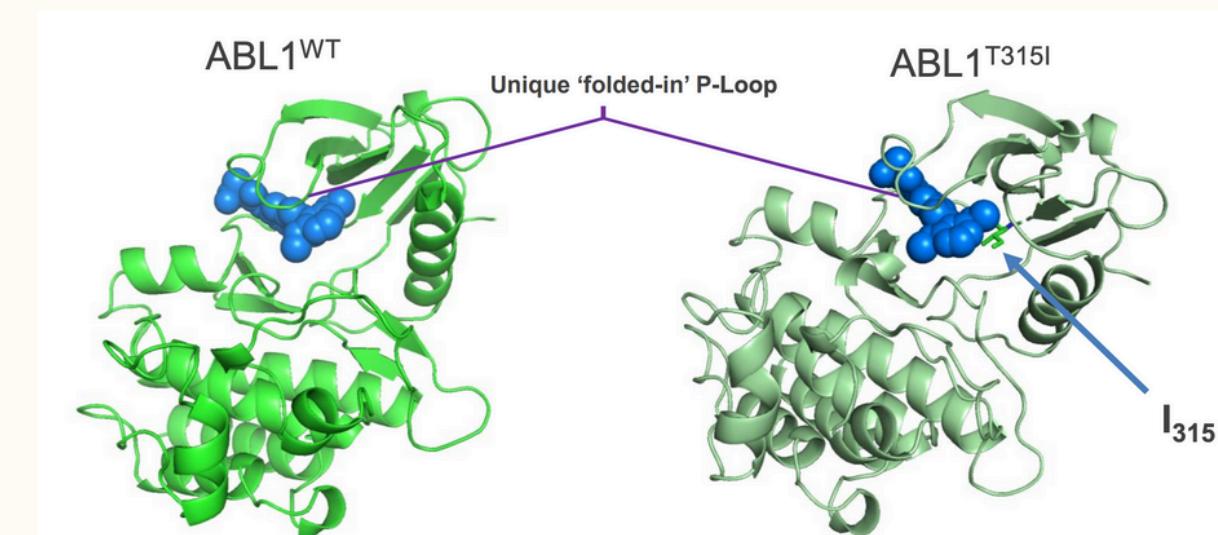
Сейчас проходит фазы Phase 1a/1b (исследование ENABLE) только с целью оценки безопасности и эффективности, особенно в группе пациентов, где другие TKIs уже не работают или плохо переносятся.



Как действует?

ELVN-001 действует как актив-сайт (active-site), ATP-конкурентный ингибитор BCR-ABL, но с уникальной особенностью: связывается с «P-loop folded-in» конформацией, образует узкий туннель селективности (то есть меньше взаимодействий с другими киназами). Enliven Therapeutics+1 Предназначен быть эффективным против мутации T315I, которая часто вызывает резистентность к большинству имеющихся TKIs. Enliven Therapeutics+2BioSpace+2 В клинических данных Phase 1:

- Среди пациентов без мутации T315I к 24 неделям ~44–47 % достигли MMR (major molecular response). BioSpace+2PR Newswire+2
- Хорошая переносимость: небольшое число снижения доз и прекращения из-за побочных эффектов.



Что это и зачем нужно?

ELVN-001 – экспериментальный препарат компании Enliven Therapeutics.

Он разработан для лечения хронического миелоидного лейкоза (CML) с патологическим геном BCR-ABL, включая случаи с мутацией T315I и устойчивостью к предыдущим ингибиторам. Enliven Therapeutics+2Bioworld+2

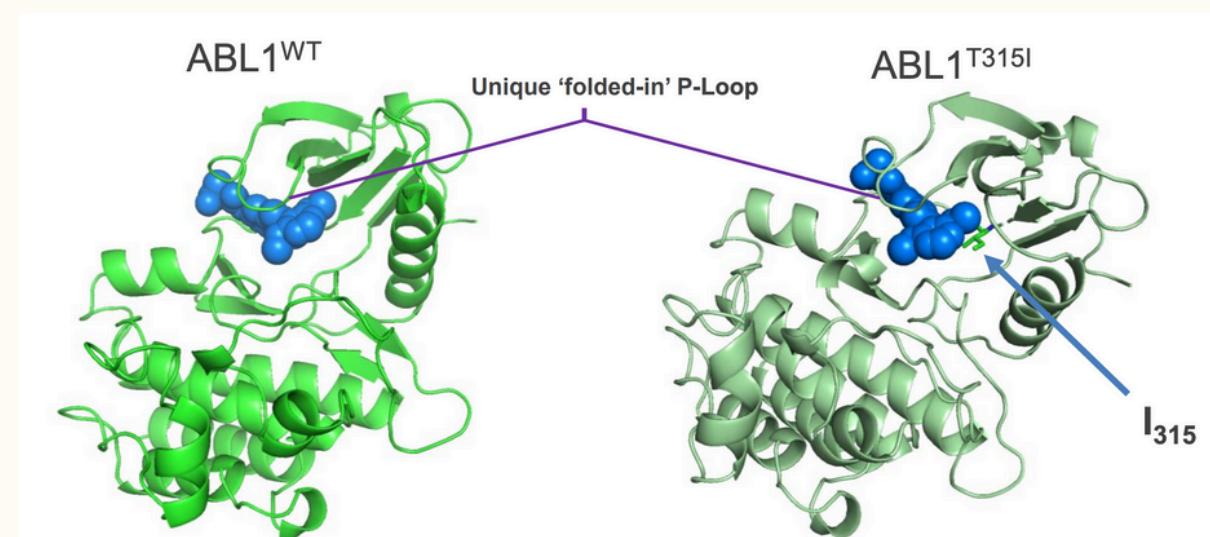
Сейчас проходит фазы Phase 1a/1b (исследование ENABLE) только с целью оценки безопасности и эффективности, особенно в группе пациентов, где другие TKIs уже не работают или плохо переносятся.



Как действует?

ELVN-001 действует как актив-сайт (active-site), ATP-конкурентный ингибитор BCR-ABL, но с уникальной особенностью: связывается с «P-loop folded-in» конформацией, образует узкий туннель селективности (то есть меньше взаимодействий с другими киназами). Enliven Therapeutics+1 Предназначен быть эффективным против мутации T315I, которая часто вызывает резистентность к большинству имеющихся TKIs. Enliven Therapeutics+2BioSpace+2 В клинических данных Phase 1:

- Среди пациентов без мутации T315I к 24 неделям ~44–47 % достигли MMR (major molecular response). BioSpace+2PR Newswire+2
- Хорошая переносимость: небольшое число снижения доз и прекращения из-за побочных эффектов.



Какие сильные стороны и ограничения?

Плюсы: Узкая селективность → потенциально меньше побочных эффектов. Enliven Therapeutics+1 Активность в случаях, где другие TKIs уже не работают, в том числе после asciminib и ponatinib. PR Newswire+2Enliven Therapeutics+2 Удобство дозировки (один раз в день, гибкость по приёму пищи и др.) и потенциал низкого взаимодействия с другими лекарствами. Enliven Therapeutics+1

Минусы:

Пока нет больших фазовых III данных. Enliven Therapeutics+1 Некоторые группы пациентов ещё не полностью оценены (например, с T315I и др.). PMC+1 Длительный эффект и безопасность при длительном приёме пока не до конца известны. PR Newswire+1

Вывод:

ELVN-001 – очень многообещающий кандидат в области лечения резистентного CML, особенно там, где существующие ингибиторы уже неэффективны или плохо переносятся. Но нужны более крупные клинические испытания, чтобы подтвердить его преимущество и профиль безопасности.

8. ВЫВОДЫ

**Спасибо за
внимание!**