



УДК 547.83+615.277.3

ИНГИБИТОРЫ BCR-ABL В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

© 2025 г. С. Г. Кострюков*,[#], О. А. Белякова*, Д. В. Мишкин*,
Д. В. Стульников*, А. В. Дектярев*

* Национальный исследовательский Мордовский государственный университет,
Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68

Поступила в редакцию 15.01.2025 г.

После доработки 28.01.2025 г.

Принята к публикации 29.01.2025 г.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) представляет собой злокачественное заболевание кроветворной системы с ключевым патогенным белком BCR-ABL, которое серьезно угрожает жизни пациентов. Первым препаратом, действие которого основано на ингибировании гибридной тирозинкиназы BCR-ABL, ген которой находится на “филадельфийской хромосоме”, стал иматиниб. Терапия иматинибом оказалась довольно успешной: пациенты с ХМЛ достигали полного цитогенного ответа через два года после начала лечения и состояния стойкой ремиссии на протяжении длительного времени. Тем не менее неизбежная устойчивость к иматинибу, которая возникает в клинических условиях из-за мутаций киназы BCR-ABL, дала толчок к разработке новых специфических препаратов, таких как дазатиниб, нилотиниб, босутиниб и понатиниб. В настоящее время на рынке фармацевтических препаратов представлены второе и третье поколения ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL, разработанных для борьбы с мутантными BCR-ABL и обладающие лучшей селективностью. Примечательно, что на рынке появился первый аллостерический ингибитор, который может эффективно преодолевать мутации в сайте связывания АТФ. В последние годы стали использоваться химеры, направленные на протеолиз (PROTAC), основанные на другом лиганде Е3-лигазы, вследствие чего они способны преодолеть лекарственную устойчивость за счет избирательной деградации белков-мишеней. Приведены данные по ингибиторам, получившим статус одобренных препаратов для лечения ХМЛ. Указаны перспективные направления разработки новых ингибиторов BCR-ABL. Актуальность данного направления исследований подтверждается появлением значительного числа научных работ в этой области, начиная с первой публикации 1996 г.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, филадельфийская хромосома, мутация T315I, конкурентные ингибиторы АТФ, аллостерические ингибиторы, конъюгированные ингибиторы

DOI: 10.31857/S0132342325040013, **EDN:** LMMHTF

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	548
2. ИМАТИНИБ И ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НЕМУ	548
3. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ	549
4. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ	551
5. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЙ САЙТ	552
6. КОНЪЮГИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ BCR-ABL, ОСНОВАННЫЕ НА ТЕХНОЛОГИИ PROTAC	554
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	559
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	559

Сокращения: BCR-ABL – белок с повышенной тирозинкиназной активностью, продукт гена *BCR-ABL*; ВСЕ – острая лимфобластная лейкемия; ССуR – полный цитогенетический ответ; FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; IAP – ингибитор апоптоза IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования; MMR – большой молекулярный ответ; PDB – база данных белков; Ph – филадельфийская хромосома; Ph⁺ – клетки, содержащие филадельфийскую хромосому; PROTAC – комбинированная молекула выборочного протеолиза белка (англ. a proteolysis targeting chimera); VHL – лигаза Е3 фон Хиппеля–Линдау; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы; РСА – рентгеноструктурный анализ; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз.

[#] Автор для связи: (тел.: +7 (951) 053-34-54; эл. почта: kostryukov_sg@mail.ru).

1. ВВЕДЕНИЕ

BCR-ABL представляет собой гибридный белок, который выступает продуктом гибридного гена *BCR-ABL*, образовавшегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 (филадельфийская хромосома) [1]. BCR-ABL – конститутивно активная тирозинкиназа, ответственная за онкогенную трансформацию клеток. Постоянная активность этой тирозинкиназы делает клетку способной делиться без воздействия факторов роста, что вызывает ее избыточную пролиферацию [2, 3]. Тирозинкиназа BCR-ABL – ключевой патогенетический фактор развития подавляющего количества случаев хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) и 20–50% случаев острого В-лимфобластного лейкоза взрослых [4]. В России заболеваемость онкологическими заболеваниями кроветворной и лимфатической системы составляет ~21 человек на 100 тыс. взрослого населения на 2023 г. [5].

BCR-ABL – мишень для нескольких специально разработанных ингибиторов, успешно применяющихся для лечения ХМЛ. Первым из этих ингибиторов был иматиниб [6]. Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), таких как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб и понатиниб, значительно улучшает результаты лечения и позволяет увеличить продолжительность жизни больных ХМЛ [7]. Однако со временем у пациентов развивается устойчивость к данным препаратам [8, 9]. Причиной этой проблемы служит появление точечных мутаций, среди которых наиболее частая – мутация T315I. Данная мутация нарушает ключевые водородные связи между белком и ингибитором, что обуславливает необходимость поиска новых соединений, способных эффективно ингибировать мутантную форму T315I. Данная мутация приводит к потере ключевых водородных связей между белком и ингибитором, поэтому поиск новых ингибиторов, способных эффективно ингибировать мутантную форму BCR-ABL, остается актуальным в настоящее время.

Кристаллографическое исследование показало, что *N*-конец BCR-ABL образует антипараллельные гомотетрамеры, и, напротив, *C*-конец содержит домен связывания F-актина [10]. Белок состоит из двух субъединиц. Примечательно, что меньший *N*-конец состоит из пятицепочечного β -листа и одной заметной α -спирали, называемой

α -C. Одна полипептидная цепь, которая действует как шарнир, вокруг которого два домена могут вращаться относительно друг друга при связывании субстрата АТФ, расположена между *N*- и *C*-концом [11]. Примечательно, что АТФ-связывающий сайт представляет собой глубокую щель и находится под гибкой р-петлей. Кроме того, белок BCR-ABL может иметь активную форму (DFG-in motif) и неактивную форму (DFG-out motif), которые отличаются сайтами связывания. В структуре BCR-ABL кроме АТФ-связывающего сайта имеется еще и аллостерический сайт, который служит миристоильным карманом. В последние годы появилась тенденция в разработке ингибиторов, нацеленных на аллостерический сайт, поскольку в этом случае может быть эффективно преодолена лекарственная устойчивость, вызванная мутацией в АТФ-связывающем кармане [12, 13].

2. ИМАТИНИБ И ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НЕМУ

В 2001 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило мезилат иматиниба (Novartis) для лечения ХМЛ. Данный препарат – первый низкомолекулярный таргетный ингибитор BCR-ABL. Иматиниб конкурентно блокирует АТФ-связывающий сайт BCR-ABL и специфически ингибирует аномальную активацию путей передачи сигнала, связанных с лейкемией [14]. Доклинические исследования показали, что иматиниб может эффективно подавлять аутофосфорилирование различных рецепторов BCR-ABL, фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецепторов *C-kit* и тирозинкиназ ARG в микромолярных концентрациях [14, 15]. Высокая селективность иматиниба значительно снижает токсичность и побочные эффекты [16, 17]. Иматиниб значительно улучшил терапию ХМЛ, но он не идеален для лечения бластной фазы ХМЛ (ХМЛ-ВР) и острого лимфолейкоза (ОЛЛ) [18].

В дальнейшем была расшифрована сокристаллическая форма иматиниба с BCR-ABL (PDB: 2HYY) [19]. Как показано на рис. 1, иматиниб способен занимать АТФ-связывающий карман BCR-ABL, стабилизируя неактивную DFG-out-конформацию белка. В этом состоянии DFG-мотив подвергается структурной перестройке, что приводит к образованию специфического

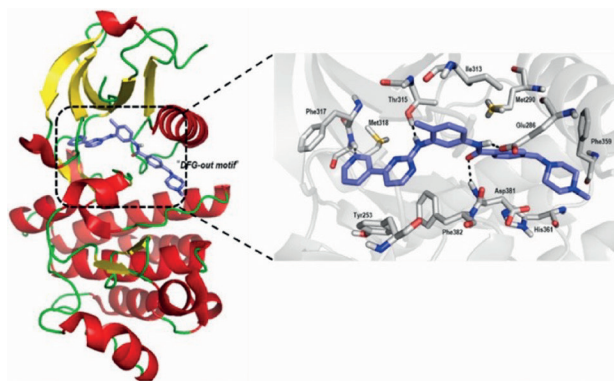


Рис. 1. Сокристаллическая структура иматиниба с BCR-ABL [19].

кармана за остатком Thr315, необходимого для связывания ингибитора. Иматиниб образует водородные связи с различными аминокислотными остатками, включая Glu286, Thr315, Met318 и Asp381, а также гидрофобные взаимодействия с боковой цепью Tyr253, Phe317 и Phe382. Сильные взаимодействия гарантируют, что иматиниб проявляет высокую эффективность и селективность в отношении BCR-ABL.

Иматиниб ингибирует каталитическую активность BCR-ABL, предотвращая конформационные изменения, необходимые для ее активации, включая перемещение “активационной петли” (А-петли) [20].

Таким образом, хотя иматиниб произвел революцию в лечении ХМЛ, лекарственная устойчивость и непереносимость иматиниба не позволяют достичь хороших результатов у ~30% пациентов. Данные ограничения требовали дальнейших разработок и усовершенствований, включая создание более селективных ингибиторов.

3. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

ИТК второго поколения могут преодолевать большинство мутаций в р-петле домена ABL, что клинически проявляется высокой частотой достижения полного цитогенетического ответа, а также большого и полного молекулярного ответов. Ниже подробно описаны пять одобренных препаратов: дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, радотиниб и флуматиниб (табл. 1).

Дазатиниб (Bristol-Myers Squibb) одобрен в 2006 г. для лечения пациентов с ХМЛ, устойчивых к иматинибу или не переносящих его. Это много-

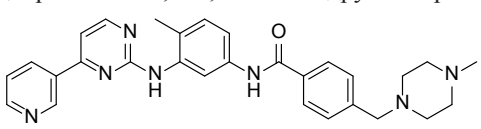
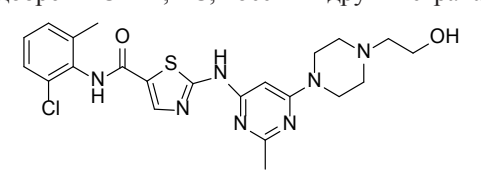
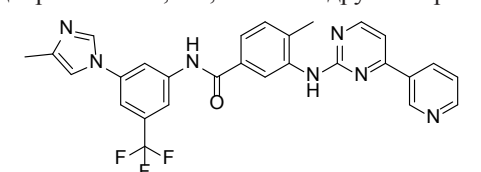
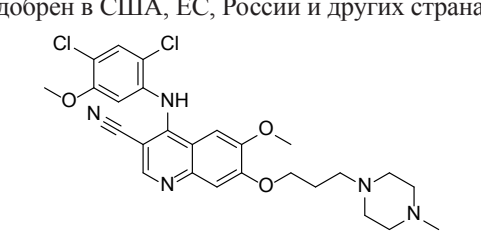
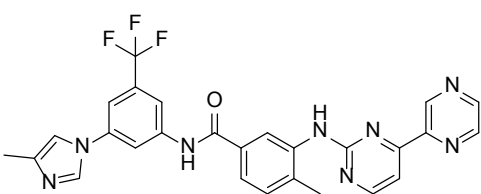
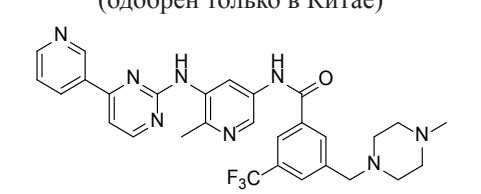
целевой пероральный ингибитор с высокой селективностью в отношении киназы ABL/Src, нацеленный на сайт связывания АТФ в активной форме (мотив DFG-in). По сравнению с иматинибом, ингибирование им клеточных линий с положительными генами слияния BCR-ABL в 100–300 раз сильнее ($IC_{50} < 1.0$ нМ), а ингибирование активности фосфорилирования киназы BCR-ABL – в 1000 раз сильнее. Преимущество дазатиниба состоит в том, что он может ингибировать большинство мутаций BCR-ABL в наномолярной концентрации, за исключением мутации T315I [11, 20, 21]. Однако несмотря на то, что дазатиниб – более мощный ингибитор, он имеет более серьезные побочные эффекты, что ограничивает его клиническое применение.

Нилотиниб (Novartis) был одобрен в 2007 г. в качестве препарата первой линии для лечения ХМЛ. Нилотиниб – производное иматиниба, и он может достигать большей эффективности за счет улучшенной липофильности и растворимости [22]. Ингибирующая активность нилотиниба в ~10 тыс. раз сильнее иматиниба.

Дазатиниб и нилотиниб демонстрируют активность в отношении большинства мутаций BCR-ABL, ассоциированных с резистентностью к иматинибу (включая E281K, E292K, E225V, F317L, M351T и F486S), однако неэффективны против мутации T315I. Клинически значимое преимущество нилотиниба – достоверное снижение частоты рецидивов ХМЛ и повышение общей выживаемости пациентов как на фоне терапии, так и после ее прекращения [23–25]. Кристаллическая структура комплекса нилотиниба с BCR-ABL также была получена (PDB: 3CS9) [26]. Как показано на рис. 2, помимо водородных связей с Glu286, Thr315, Met318 и Asp381, CF_3 -группа в нилотинибе встраивается в гидрофобный карман, окруженный Ile293, Leu298 и Phe359. Это дополнительное взаимодействие, вероятно, объясняет повышенную эффективность нилотиниба и его способность преодолевать резистентность, обусловленную рядом мутаций BCR-ABL, по сравнению с иматинибом.

Бозутиниб (Pfizer, 2012) применяется для лечения взрослых пациентов с ХМЛ с устойчивостью или непереносимостью других ИТК. Бозутиниб ингибирует трансфосфорилирование и клеточную пролиферацию BCR-ABL и Lyn (отпочковывающийся фолдинг-белок). В тех же эксперимен-

Таблица 1. Перечень одобренных препаратов, нацеленных на BCR-ABL

Соединение	Мишень	Активность BCR-ABL (IC ₅₀), нМ	Побочные эффекты
<p>Иматиниб (одобрен в США, ЕС, России и других странах)</p> 	BCR-ABL, v-ABL, PDGFR и c-kit	25	Гематологическая токсичность, снижение уровня фосфатов, мышечные спазмы, периферические отеки, нарушения пищеварительной системы и сыпь
<p>Дазатиниб (одобрен в США, ЕС, России и других странах)</p> 	Src/ABL	<1.0	Гематологическая токсичность, мышечные спазмы, кровоизлияния, плевральный выпот и легочная артериальная гипертензия
<p>Нилотиниб (одобрен в США, ЕС, России и других странах)</p> 	BCR-ABL	<30	Гематологическая токсичность, биохимические нарушения, сыпь, головная боль, утомляемость, нарушения пищеварительной системы и сердечно-сосудистые побочные эффекты
<p>Бозутиниб (одобрен в США, ЕС, России и других странах)</p> 	Src/ABL	1.0	Гематологическая токсичность, диарея, биохимические нарушения и сыпь
<p>Радотиниб (одобрен только в Южной Корее)</p> 	BCR-ABL	34	Гипербилирубинемия и гематологическая токсичность
<p>Флуматиниб (одобрен только в Китае)</p> 	c-ABL, PDGFRβ и c-kit	1.2	Гематологическая токсичность, повышенный уровень печеночных ферментов и диарея

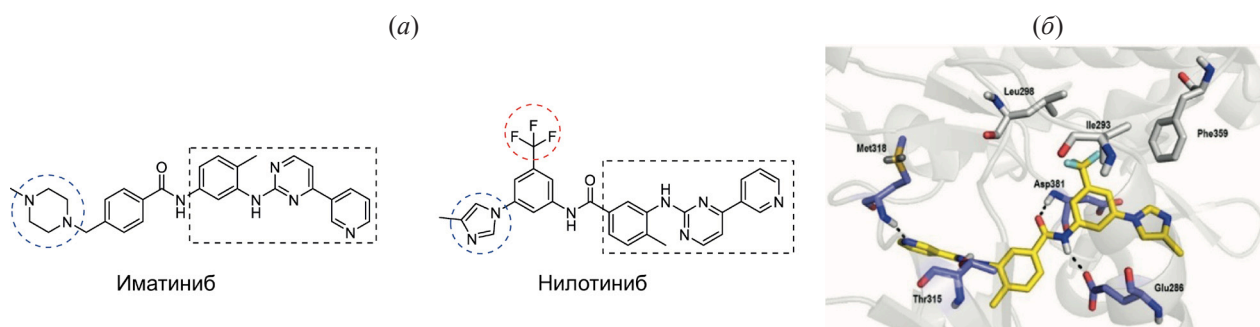


Рис. 2. (а) – Структурные формулы nilотиниба из иматиниба; (б) – взаимодействие nilотиниба с BCR-ABL [26].

тальных условиях ингибирование BCR-ABL идет несколько сильнее, чем Src ($IC_{50} = 1.4$ нМ против 3.5 нМ) [27]. Кристаллическая структура (PDB: 3UE4) демонстрирует образование двух Н-связей с Thr315 и Met318 соответственно. Кроме того, 2,4-дихлор-5-метоксифенильный фрагмент также может генерировать гидрофобное взаимодействие с остатками Ile313 и Phe382 [28].

Радотиниб (Pi-Yang Pharm. Co., 2014) демонстрирует сильное структурное сходство с nilотинибом. Радотиниб может эффективно блокировать тирозинкиназную активность нативного BCR-ABL1 ($IC_{50} = 30.6$ нМ) и других распространенных мутантных клонов BCR-ABL1 за исключением T315I [29]. Основное преимущество радотиниба – его более низкая цена по сравнению с другими ИТК. Он одобрен к применению в Южной Корее и ряде других азиатских стран. В России радотиниб не зарегистрирован и недоступен для клинического применения.

Флуматиниб мезилат (Hansoh, 2019) используется для лечения взрослых пациентов с ХМЛ. Он также выступает производным иматиниба с более высокой селективностью и меньшими побочными эффектами, что обеспечивает ранние клинические преимущества и более высокие шансы на глубокую ремиссию. Флуматиниб может ингибировать активность BCR-ABL (1.2 нМ), PDGFR β (307.6 нМ) и c-Kit (665.5 нМ) [30]. По сравнению с иматинибом, флуматиниб демонстрирует более высокие показатели MMR, CCyR, а также меньшую частоту нежелательных явлений [31, 32]. По вышеуказанным причинам флуматиниб – лучший выбор для лечения первой линии у пациентов с ХМЛ, однако в России он не зарегистрирован.

Основываясь на кристаллических структурах иматиниба, nilотиниба и бозутиниба, можно сде-

лать вывод, что ключевой фактор связывания ИТК, нацеленных на активный сайт с тирозинкиназой BCR-ABL, – это образование водородных связей (особенно Thr315, Met318) и гидрофобное взаимодействие, что позволяет обеспечить правильную ориентацию молекулы в пространстве и эффективное ингибирование.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, наименьшие значения IC_{50} в отношении BCR-ABL имеют флуматиниб, бозутиниб и дазатиниб. В России доступны бозутиниб и дазатиниб, однако эти препараты имеют серьезные побочные эффекты и неэффективны при мутации T315I.

4. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Хотя ИТК первого и второго поколений значительно усилили терапевтический эффект при лечении ХМЛ, они оказались неэффективными при мутации T315I. Мутация T315I характеризуется заменой Thr на Ile, что приводит к отсутствию ключевых водородных связей ингибитора с мишенью, кроме того, большой объем изолейцина создает значительные стерические препятствия, мешающие связыванию.

Понатиниб (Ariad Pharm. Inc., 2012) применяется для лечения ХМЛ, а также филадельфийского хромосомно-положительного (Ph⁺) острого лимфобластного лейкоза. Так, у пациентов с ускоренным ХМЛ, острым ХМЛ и острым Ph⁺-лимфолейкозом основные показатели гематологического ответа на понатиниб составляют 55, 31 и 41% соответственно. Таким образом, понатиниб – высокоэффективный пероральный ИТК для пациентов со сложными формами ХМЛ, особенно с мутацией T315I [33]. Кроме того, понатиниб в низких концентрациях также ингибирует PDGFR α (1.1 нМ), VEGFR2 (1.5 нМ), FGFR1 (2.2 нМ) и Src

(5.4 нМ) [34]. Однако у 9% пациентов, получавших понатиниб, наблюдался тяжелый артериальный тромбоз, что служит серьезным ограничением в его применении.

Сокристаллическая структура понатиниба с мутантной киназой T315I (PDB: 3OY3) [35] показана на рис. 3. Понатиниб может образовывать водородные связи с Glu286, Met318 и Asp381. В частности, уникальная конформация понатиниба делает данное соединение пригодным для взаимодействия с измененным мутацией T315I карманом связывания. Высокая эффективность понатиниба в отношении T315I обеспечивается его специфической структурой – наличием тройной связи в месте предполагаемого контакта с изолейциновым фрагментом. В этом случае вследствие меньшего объема тройной связи стерического затруднения не возникает (рис. 3) [35]. Именно по этой причине понатиниб может проявлять высокую эффективность в отношении мутации T315I. Кроме того, фенильный фрагмент понатиниба формирует стабильное гидрофобное взаимодействие с гидрофобной боковой цепью Ile315, что способствует его прочному связыванию с мутантной формой BCR-ABL.

Строение, подобное понатинибу, имеет олверембатиниб (GZD824) (Ascentage Pharma, 2021) [36], который применяется в Китае для лечения взрослых пациентов с хронической фазой ХМЛ и ускоренной фазой ХМЛ, имеющих мутацию T315I. Олверембатиниб – мощный и перорально активный ингибитор BCR-ABL, причем он эффективно ингибирует широкий спектр мутантов BCR-ABL, в том числе мутацию T315I ($IC_{50} = 0.68$ нМ). Олверембатиниб проявляет высокоаффинное взаимо-

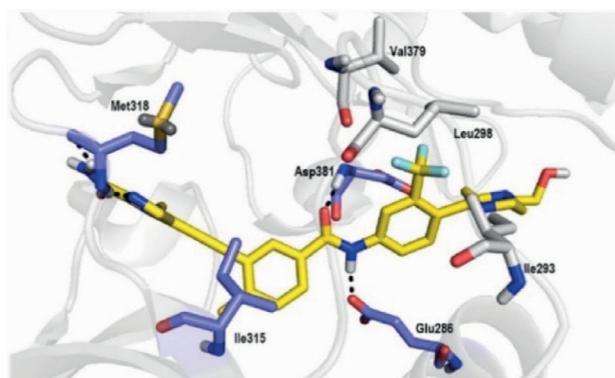


Рис. 3. Взаимодействие понатиниба с мутантной BCR-ABL T315 [35].

действие с АТФ-связывающим сайтом как нативной формы BCR-ABL, так и клинически значимых мутантных вариантов, включая резистентные к другим ингибиторам мутации: Q252H, E255K, F317L, F317I, M351T, H396P и, что особенно важно, T315I. Аналогичное строение имеет ингибитор GZD856 [37, 38]. На рис. 4 приведено строение некоторых ИТК третьего поколения.

В ингибиторе HG-7-85-01 (рис. 4) ацетиленовая связь была заменена на тиазолпиридиновый фрагмент [39, 40]. Было обнаружено, что HG-7-85-01 может эффективно ингибировать активность киназы BCR-ABL с мутацией T315I ($IC_{50} = 3.0$ нМ), имеет более узкий спектр протеиновых мишеней, чем понатиниб, что указывает на меньшее количество побочных эффектов на клиническом уровне.

В дальнейшем были синтезированы новые производные понатиниба [41] (рис. 5). Исследования показали, что производные, содержащие этилпропионамидный и этилакриламидный фрагменты, демонстрируют ингибирующую активность, сопоставимую с понатинибом, и при этом имеют более низкую цитотоксичность.

Таким образом, с разработкой ингибиторов тирозинкиназы третьего поколения удалось в значительной степени решить проблему развития устойчивости к иматинибу у больных ХМЛ, связанную с мутациями тирозинкиназы BCR-ABL. Однако следует отметить, что из всех ИТК третьего поколения в России разрешен только понатиниб (торговая марка Айклусиг), но его высокая стоимость делает этот препарат малодоступным для пациентов.

5. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ BCR-ABL, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЙ САЙТ

В данном разделе представлены ингибиторы, нацеленные на аллостерический миристоильный карман, удаленный от сайта связывания АТФ [12, 13, 42]. Главный недостаток АТФ-конкурентных ИТК заключается в появлении лекарственной устойчивости при клиническом применении, обусловленной неизбежными мутациями протеинкиназы. Поэтому разработка ингибиторов, нацеленных на аллостерический сайт, может решить данную проблему.

Первый неконкурентный ингибитор АТФ – соединение GNF-2, обнаруженное в процессе поиска

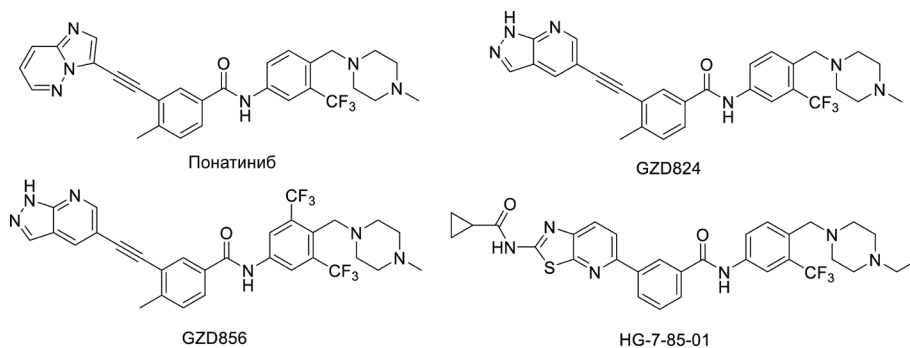


Рис. 4. Ингибиторы BCR-ABL третьего поколения.

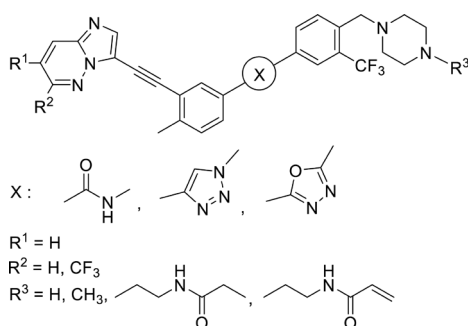


Рис. 5. Производные понатиниба [41].

целевой точки за пределами АТФ-связывающих сайтов киназы BCR-ABL [43]. GNF-2 обладает определенной ингибирующей активностью в отношении киназы BCR-ABL ($\text{IC}_{50} = 0.14 \text{ мкМ}$), однако ингибирование мутантной киназы BCR-ABL T315I в 2 раза ниже.

GNF-5 – *N*-гидроксиэтилзамещенный аналог GNF-2, который обладает более высокой ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы BCR-ABL и имеет лучшие фармакокинетические свойства [44]. На рис. 6 приведено строение ингибиторов GNF-2 и GNF-5.

Ингибитор ABL001 (асциминиб) [45] получен в результате модификации GNF-2. Асциминиб – первый аллостерический ингибитор BCR-ABL, одобренный FDA в качестве перорального препарата для лечения взрослых пациентов с Ph^+ CML-

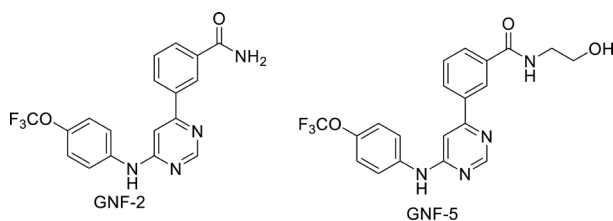


Рис. 6. Первые неконкурентные ингибиторы АТФ [44].

СР [46], в России асциминиб (торговая марка Сцембликс) был зарегистрирован в начале 2023 г.

Нежелательные явления любой степени тяжести отмечались у всех больных. Наиболее частыми побочными эффектами при применении любых доз асциминиба были гематологические, включая тромбоцитопению, нейтропению и анемию. Однако тяжесть побочных эффектов была значительно меньше, чем при использовании АТФ-конкурентных ингибиторов [46].

Устойчивость к асциминибу может возникать из-за мутаций миристоильного сайта, однако комбинация асциминиба с АТФ-конкурентными ИТК способна эффективно подавлять возникновение устойчивости [12, 47, 48]. Как показано на рис. 7, асциминиб может связываться с аллостерическим сайтом и генерировать водородные связи (PDB: 5MO4).

Примечательно, что группа $-\text{CF}_2\text{Cl}$ может встраиваться в уникальный гидрофобный карман, окруженный Leu448, Ala452, Val487 и Phe512, что необходимо для активности и селективности этого соединения [45].

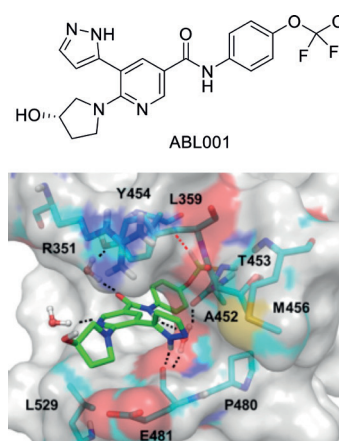


Рис. 7. Структурная формула асциминиба и область связывания с мутантной BCR-ABL T315I [45].

Большая группа подобных асциминибу соединений, общая формула которых приведена на рис. 8, запатентована китайскими исследователями [49]. Ключевым для всех этих соединений выступает 4-(дифторхлорметокси)фенильный фрагмент.

В последние годы активно продолжают исследования по разработке аллостерических ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL. Примером новых аллостерических ингибиторов могут служить производные 6-*R-N*-(4-(трифторметокси)фенил)-пиримидин-4-амин [50]. Всестороннее исследование лигандов для миристоильного кармана мишени BCR-ABL показало, что 4-трифторметокси-анилиновый фрагмент – обязательная структурная единица для достижения эффективной ингибирующей активности в отношении BCR-ABL. В то же время пиримидиновое кольцо может быть использовано для включения других гетероциклических систем.

Несмотря на отсутствие связывания в АТФ-сайте, антипролиферативная активность асциминиба в отношении клона с мутацией T315I в гене *BCR-ABL1* снижена в 10–12 раз по сравнению с воздействием на клетки дикого типа [51]. Обнаружен синергетический эффект, так, комбинация асциминиба с АТФ-конкурентными ИКТ восстанавливает их эффективность против неизлечимых мутантных BCR-ABL в клинически достижимых концентрациях [51]. Сочетание асциминиба с АТФ-конкурентными ИТК усиливает целевое ингибирование и подавляет резистентный рост в клинических изолятах и клеточных линиях Ph⁺ [52].

Обобщенные данные по специфичности асциминиба как ингибитора BCR-ABL и анализ его взаимодействия с мутантными формами киназы BCR-ABL представлены в обзорах [47, 53].

Таким образом, ингибиторы, нацеленные на аллостерический миристоильный карман киназы BCR-ABL, представляют собой новый вариант для лечения пациентов с ХМЛ, для которых терапия традиционными ИТК была неэффективной, в том числе из-за мутации T315I. Благоприятный профиль безопасности асциминиба при различных режимах

дозирования – дополнительное преимущество при выборе терапии для таких пациентов, а доступность асциминиба в клинической практике позволит улучшить результаты лечения у больных ХМЛ с ограниченными терапевтическими возможностями.

6. КОНЪЮГИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ BCR-ABL, ОСНОВАННЫЕ НА ТЕХНОЛОГИИ PROTAC

В последнее время была разработана технология химеры, нацеленной на протеолиз (Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC)) [54], которая представляет собой быстро развивающуюся терапевтическую стратегию, способную решить многие проблемы, с которыми в настоящее время сталкиваются ученые при разработке лекарств. В технологии PROTAC используются небольшие молекулы, которые связываются с белками-мишенями для убиквитинирования и последующего удаления протеасомой. В последнее время активно стали разрабатываться CRBN-рекрутирующие соединения, нацеленные на протеолиз (PROTAC), представляющие бифункциональные молекулы, которые привлекают лигазу E3 к белку-мишени, что приводит к убиквитинированию и последующей деградации мишени.

Впервые о синтезе соединений PROTAC, которые опосредуют деградацию c-ABL и BCR-ABL путем привлечения лигазы E3 фон Хиппеля–Линдау (VHL), сообщается в работе [55]. В данном исследовании была разработана серия сильнодействующих BCR-ABL PROTAC на основе дазатиниба с привлечением лигазы VHL. Схематичное строение BCR-ABL PROTAC приведено на рис. 9.

В качестве лиганда BCR-ABL был выбран дазатиниб, который обладает высокой активностью против киназы BCR-ABL и достигает гематологического и цитогенетического ответов у значительной части пациентов с ХМЛ с устойчивостью к иматинибу в хронической фазе и у пациентов с прогрессирующей фазой заболевания. Лигазы VHL были присоединены к фрагменту пиперазина, который, как известно из кристаллической структуры комплекса BCR-ABL с дазатинибом [56], выступает за пределы сайта связывания. Таким образом, фрагмент пиперазина – подходящее место для присоединения лигандов VHL. Была синтезирована серия PROTAC с различной длиной линкеров между дазатинибом и лигандом опухолевого супрессора VHL.

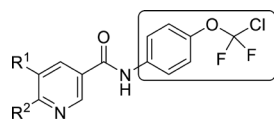


Рис. 8. Общая формула аналогов асциминиба [48].

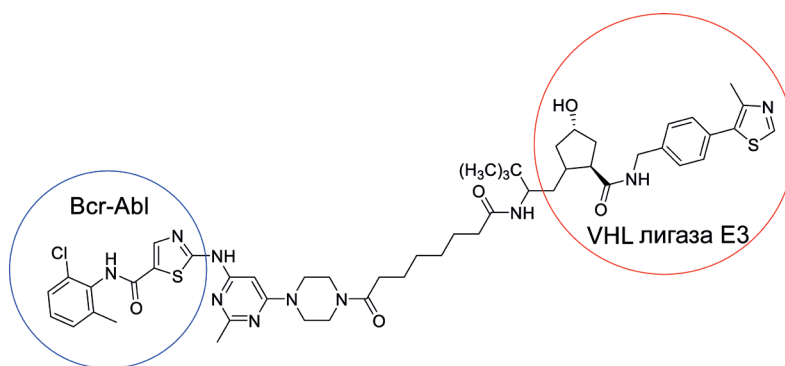


Рис. 9. Строение бифункциональной молекулы PROTAC на основе дазатиниба и лиганда лигазы E3 фон Хиппеля–Линдау [55].

В дальнейшем была получена и изучена серия новых PROTAC на основе дазатиниба и лигандов CRBN, включая помалидомид и леналидомид [57]. Акцент в исследованиях был сделан на изучение соотношения структура–активность с учетом параметров линкера. В результате было выявлено соединение, содержащее фрагмент помалидомида SIAIS056 (рис. 10), которое проявляет наиболее мощную деградирующую активность *in vitro* и благоприятную фармакокинетику *in vivo*.

Недавно были разработаны PROTAC, полученные на основе ингибиторов, нацеленных на аллостерический сайт BCR-ABL (рис. 11). Данные соединения проявляют умеренную деградирующую активность против нативной BCR-ABL – соединения SNIPER(ABL)-62, GMB-475, GMB-805 [58–61] и мутантной T315I – соединение P19As [61].

На рис. 12 приведена схема действия деградаторов SNIPER (**5–7**), созданных на основе аллостерических ингибиторов BCR-ABL (**1–3**), лиганда IAP (ингибитора апоптоза) (**4**).

Аналогичным образом была разработана [59] серия конъюгатов, нацеленных на аллостерический сайт белка BCR-ABL1 и действующих лигазу E3 фон Хиппеля–Линдау. Так, в клетках ХМЛ K562 человека, как и в клетках Ba/F3 мыши, экспрессирующих BCR-ABL, ведущее соединение

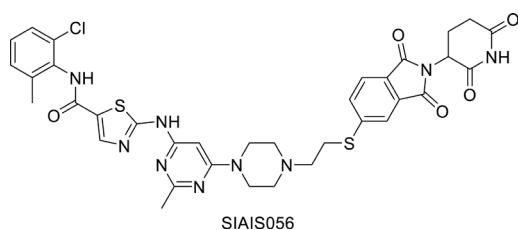


Рис. 10. Строение деградатора BCR-ABL SIAIS056.

GMB-475 индуцировало быструю протеасомную деградацию и ингибирование нижестоящих биомаркеров, таких как STAT5. Примечательно, что GMB-475 ингибировал пролиферацию некоторых клинически значимых точечных мутантов киназного домена BCR-ABL и дополнительно повышал чувствительность клеток Ba/F3 BCR-ABL к ингибированию иматинибом, при этом не проявляя токсичности по отношению к родительским клеткам Ba/F3.

Соединение GMB-805 по сравнению с GMB-475 обладает более чем 10-кратной активностью и улучшенными фармакокинетическими свойствами [59].

В дальнейшем были разработаны уникальные PROTAC на основе различных ИТК и производного талидомида [61]. В качестве ИТК были взяты иматиниб, дазатиниб, асциминиб и понатиниб. На рис. 13 показана схема взаимодействия PROTACs и BCR-ABL.

На основе каждого из ингибиторов BCR-ABL было получено по пять соединений, различающихся длиной спейсера (рис. 14): на основе иматиниба (**8–12**), дазатиниба (**13–17**), асциминиба (**18–22**) и понатиниба (**23–27**) [61].

На данный момент можно утверждать, что PROTACs обеспечивают новую стратегию для атаки на белки-мишени путем легкого связывания лигандов, нацеленных на BCR-ABL, с лигандами E3-лигаз, но их рациональное проектирование представляет собой трудную задачу из-за сложности деградирующего комплекса. Убиквитин лизина на поверхности белка-мишени требует точно подобранных компонентов в деградирующем комплексе, поэтому деградация обычно наблюдается от случая к случаю.

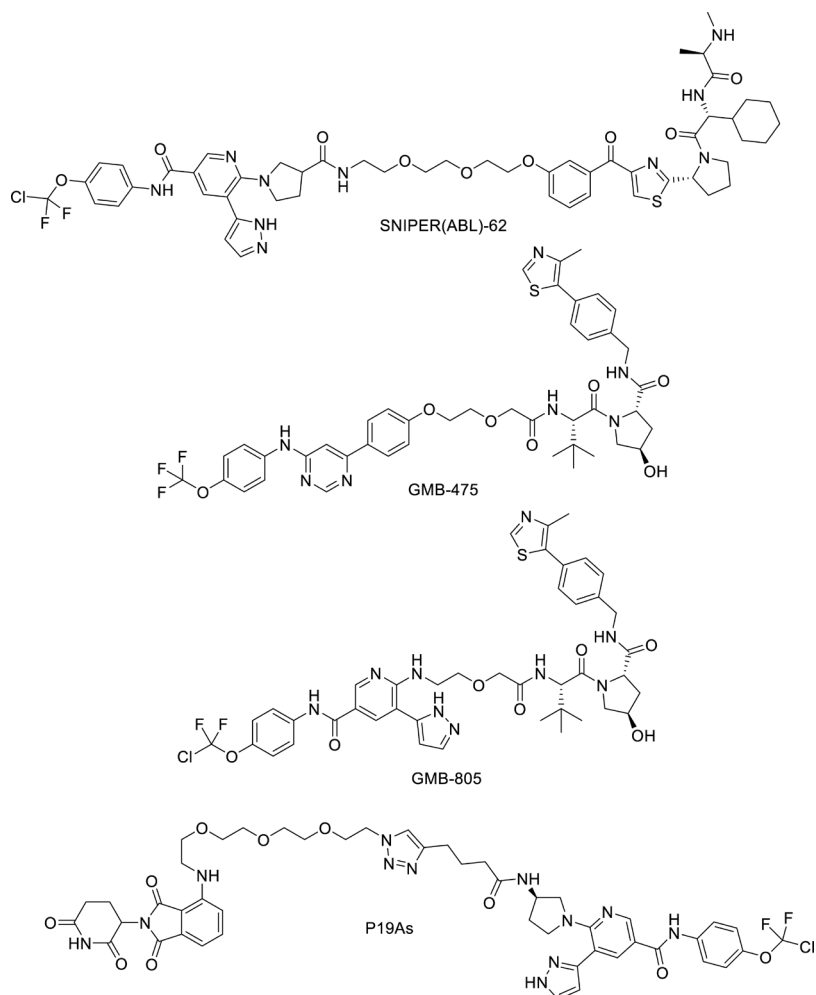


Рис. 11. Эффективные PROTACs на основе аллостерических ингибиторов.

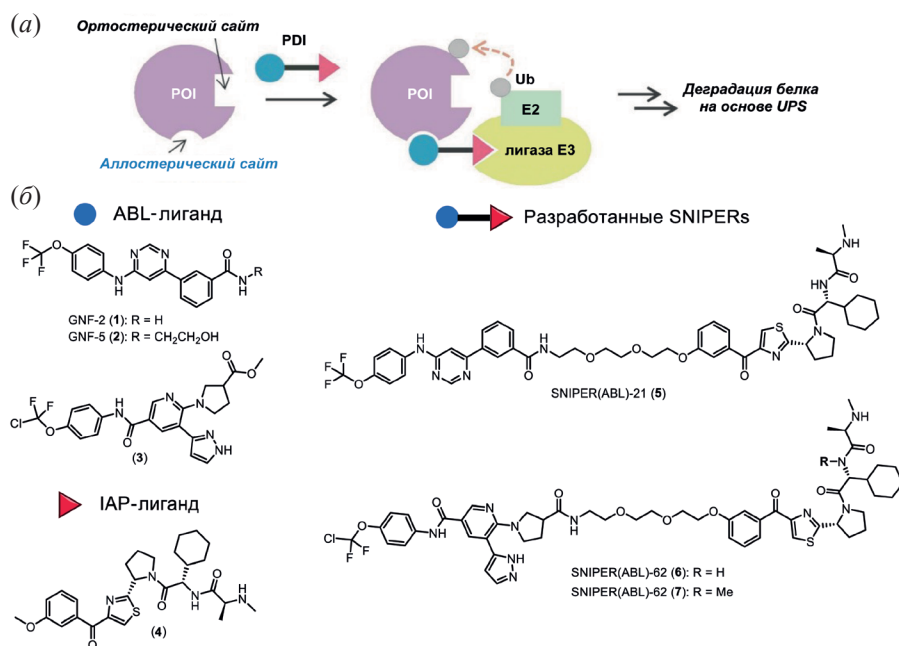


Рис. 12. (а) – Схема деградации белка с использованием аллостерического сайта; (б) – химические структуры лигандов ABL (1–3), лиганда IAP (4) и разработанных конъюгатов (5–7) [58].

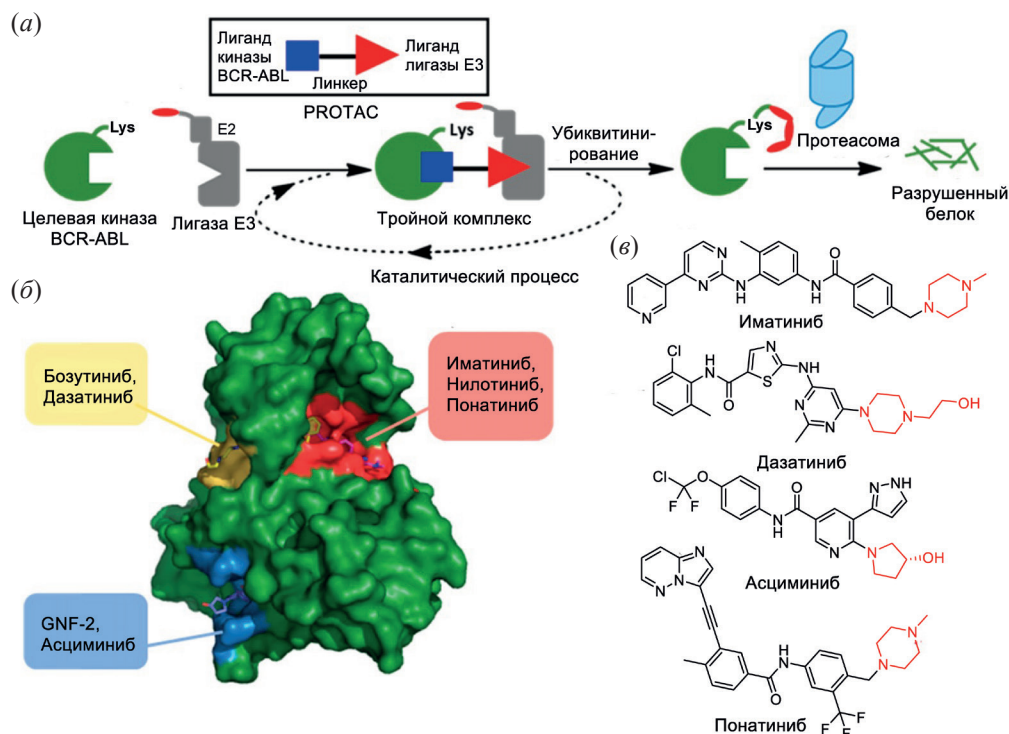


Рис. 13. Взаимодействие PROTACs и BCR-ABL: (а) – схематическое представление PROTAC-опосредованной деградации белка; (б) – различные типы ингибиторов в соответствии с их карманами связывания на BCR-ABL (PDB: 2GQG, 2HYU, 3IK3 и 5M04); (в) – химические структуры ингибиторов BCR-ABL. Функциональные группы, выходящие за пределы сайта связывания окрашены в красный цвет [61].

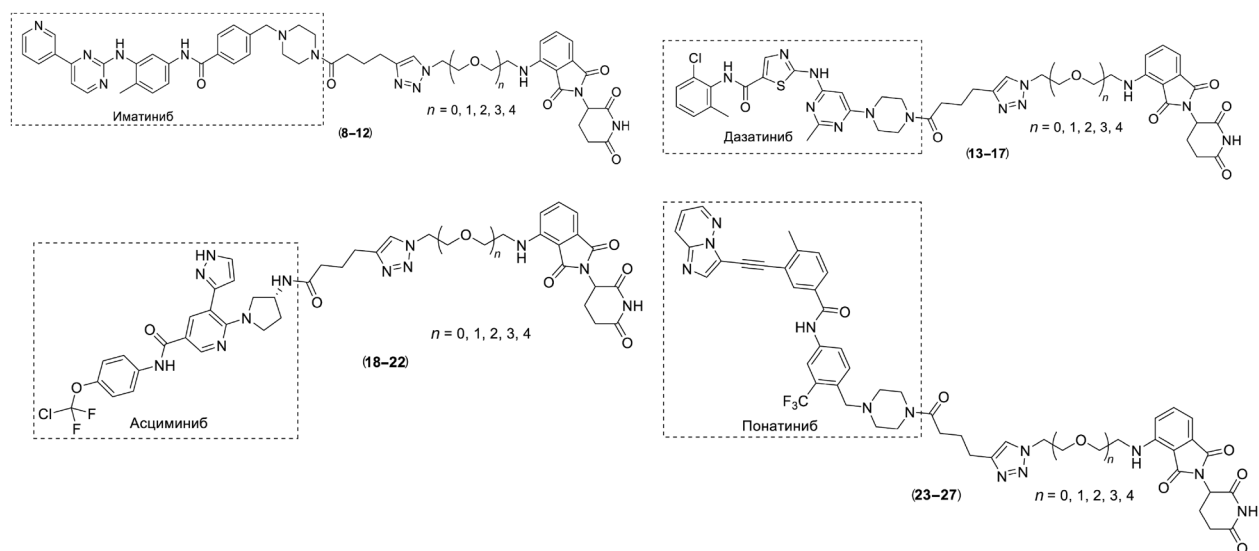


Рис. 14. Серия PROTACs на основе иматиниба, дазатиниба, асциминиба и понатиниба [61].

Высокую деструктивную активность в отношении BCR-ABL проявляет соединение SIAIS100 [62] (рис. 15). Отмечено, что SIAIS100 демонстрирует деградирующую активность в отношении ряда клинически значимых мутаций BCR-ABL, в том числе мутации T315I.

Китайскими исследователями получена серия селективных деградаторов мутантной BCR-ABL (T315I) на основе олверембатиниба (GZD824) [63] (рис. 16). Фрагмент метилпиперазина олверембатиниба, как показывают результаты докинга, находится в области воздействия растворителя

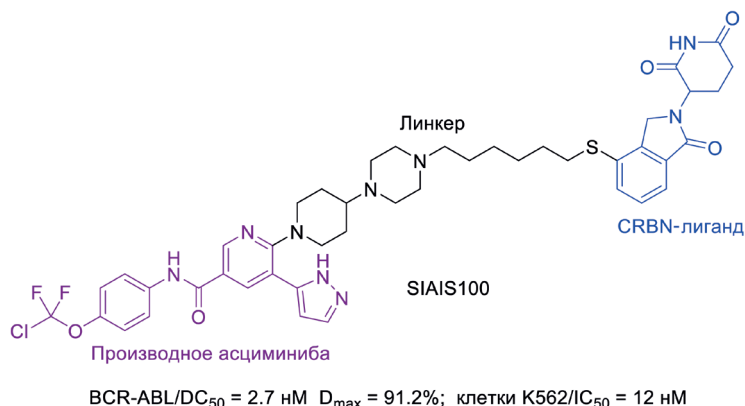


Рис. 15. Строение деградатора BCR-ABL SIAIS100 и параметры его активности [62].

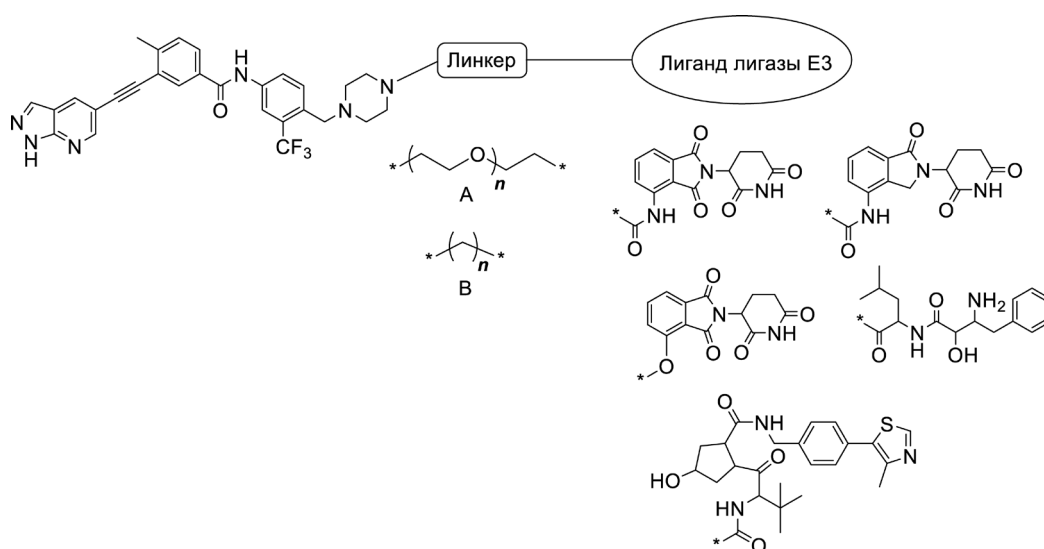


Рис. 16. Серия PROTACs на основе GZD824 [63].

и поэтому подходит для связывания с лигандом лигазы E3 для конструкции PROTAC. Для конструирования PROTAC были выбраны три лигазы: E3, VHL и клеточный ингибитор апоптоза белка 1 (сIAP1), а также два типа линкеров, т.е. этилендиокси- и углеводородные цепи. Таким образом, были разработаны бифункциональные соединения PROTAC, представляющие собой

“связку” GZD824 с вышеупомянутыми лигандами лигазы линкерами различной длины.

Из всех полученных структур наибольшую эффективность демонстрирует соединение, приведенное на рис. 17. Изучение механизма дегградации показало, что данный эффект был опосредован убиквитиновым путем CRBN E3.

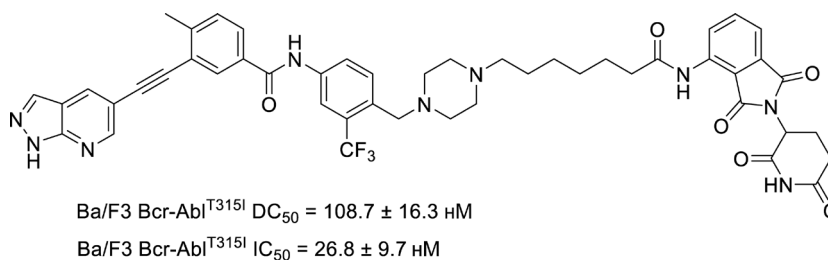


Рис. 17. Строение деградатора BCR-ABL на основе GZD824 и помалидомида и его активность [63].

Ожидается, что деградаторы BCR-ABL будут следующим рубежом в терапии ХМЛ [64]. На основе имеющихся в настоящее время данных можно предположить, что дегградация BCR-ABL с помощью PROTAC будет превосходить ингибирование активности киназы стандартными препаратами. Однако пока имеется ряд ограничений, например, нецелевые эффекты, из-за которых сложно определить наиболее перспективные соединения среди разработанных ингибиторов.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка селективных ингибиторов киназы BCR-ABL – важная задача для поиска новых лекарств для лечения ХМЛ. Одобренные в настоящее время препараты первого и второго поколений, такие как иматиниб, бозутиниб, нилотиниб и дазатиниб, часто оказываются малоэффективными при лечении ХМЛ из-за возникающих мутаций в киназе BCR-ABL. Наиболее активны в отношении BCR-ABL с мутацией T315I ингибиторы третьего поколения, такие как понатиниб и олверембатиниб, однако их высокая сердечно-сосудистая токсичность, а также вызываемый ими тромбоз периферических артерий нижних конечностей требуют обязательного учета данных рисков. Аллостерические ингибиторы – новая альтернатива для лечения ХМЛ, причем асциминиб может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с АТФ-конкурентными ИКТ. Находящиеся в стадии разработки конъюгированные ингибиторы BCR-ABL, основанные на протеолизе (Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC)), представляют собой привлекательное решение в связи с каталитическим способом действия и способностью полностью разрушать мутантные белки.

Таким образом, проанализированные в обзоре данные представляют собой фундаментальную основу для разработки инновационных лекарственных средств, направленных на лечение хронического миелоидного лейкоза.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа не имеет финансовой поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – ААС, КСГ, БОА; написание статьи – КСГ, БОА, МДВ, СДВ; анализ данных – ДАВ; администрирование проекта – КСГ, ДАВ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Deininger M.W.N., Goldman J.M., Melo J.V. // Blood. 2000. V. 96. P. 3343–3356.*
<https://doi.org/10.1182/blood.V96.10.3343>
2. *Greuber E.K., Smith-Pearson P., Wang J., Pendergast A.M. // Nat. Rev. Cancer. 2013. V. 13. P. 559–571.*
<https://doi.org/10.1038/nrc3563>
3. *Kantarjian H., Cortes J. // Abeloff's clinical oncology (5th Ed.), Churchill Livingstone, 2014. P. 1944–1957.*
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00101-6>
4. *Wong S., Witte O.N. // Annu. Rev. Immunol. 2004. V. 22. P. 247–306.*
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104753>
5. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” МЗ РФ, 2024. 276 с.
6. *Yao J.C., Zhang J.X., Rashid A., Yeung S.C., Szklaruk J., Hess K., Xie K., Ellis L., Abbruzzese J.L., Ajani J.A. // Clin. Cancer Res. 2007. V. 13. P. 234–240.*
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1618>
7. *Liu J., Zhang Y., Huang H., Lei X., Tang G., Cao X., Peng J. // Chem. Biol. Drug. Des. 2021. V. 97. P. 649–664.*
<https://doi.org/10.1111/cbdd.13801>
8. *Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S., La Rosee P., Muller M.C., Lahaye T., Hanfstein B., Schoch C., Cross N., Berger U., Gschaidmeier H., Druker B.J., Hehlmann R. // Leukemia. 2002. V. 16. P. 2190–2196.*
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402741>
9. *Sun J., Hu R., Han M., Tan Y., Xie M., Gao S., Hu J.F. // Int. J. Biol. Sci. 2024. V. 20. P. 175–181.*
<https://doi.org/10.7150/ijbs.86305>

10. Hantschel O., Wiesner S., Güttler T., Mackereth C.D., Rix L.L.R., Mikes Z., Dehne J., Görlich D., Sattler M., Superti-Furga G. // *Mol. Cell*. 2005. V. 19. P. 461–473. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.06.030>
11. Tokarski J.S., Newitt J.A., Chang C.Y., Cheng J.D., Wittekind M., Kiefer S.E., Kish K.F., Lee F.Y.F., Borzilleri R., Lombardo L.J., Xie D., Zhang Y., Klei H. // *Cancer Res*. 2006. V. 66. P. 5790–5797. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4187>
12. Schoepfer J., Jahnke W., Berellini G., Buonomici S., Cotesta S., Cowan-Jacob S.W., Dodd S., Drueckes P., Fabbro D., Gabriel T., Groell J.-M., Grotzfeld R.M., Hassan A.Q., Henry C., Iyer V., Jones D., Lombardo F., Loo A., Manley P.W., Pellé X., Rummel G., Salem B., Warmuth M., Wylie A.A., Zoller T., Marzinzik A.L., Furet P. // *J. Med. Chem*. 2018. V. 61. P. 8120–8135. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01040>
13. Qiang W., Antelope O., Zabriskie M.S., Pomicter A.D., Vellore N.A., Szankasi P., Rea D., Cayuela J.M., Kelley T.W., Deininger M.W., O'Hare T. // *Leukemia*. 2017. V. 31. P. 2844–2847. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.264>
14. Okuda K., Weisberg E., Gilliland D.G., Griffin J.D. // *Blood*. 2001. V. 97. P. 2440–2448. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.8.2440>
15. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R., Duan J., Gobburu J., Rahman A., Benson K., Leighton J., Kim S.K., Wood R., Rothmann M., Chen G., U K.M., Staten A.M., Pazdur R. // *Clin. Cancer Res*. 2002. V. 8. P. 935–942.
16. Deininger M.W., Goldman J.M., Lydon N., Melo J.V. // *Blood*. 1997. V. 90. P. 3691–3698.
17. Gambacorti-Passerini C., le Coutre P., Mologni L., Fanelli M., Bertazzoli C., Marchesi E., Di Nicola M., Biondi A., Corneo G.M., Belotti D., Pogliani E., Lydon N.B. // *Blood Cells Mol. Dis*. 1997. V. 23. P. 380–394. <https://doi.org/10.1006/bcmd.1997.0155>
18. Nardi V., Azam M., Daley G.Q. // *Curr. Opin. Hematol*. 2004. V. 11. P. 35–43. <https://doi.org/10.1097/00062752-200401000-00006>
19. Cowan-Jacob S.W., Fendrich G., Floersheimer A., Furet P., Liebetanz J., Rummel G., Rheinberger P., Centeleghe M., Fabbro D., Manley P.W. // *Acta Crystallogr. D*. 2007. V. 63. P. 80–93. <https://doi.org/10.1107/S0907444906047287>
20. Schindler T., Bornmann W., Pellicena P., Miller W.T., Clarkson B., Kuriyan J. // *Science*. 2000. V. 289. P. 1938–1942. <https://doi.org/10.1126/science.289.5486.1938>
21. Lombardo L.J., Lee F.Y., Chen P., Norris D., Barish J.C., Behnia K., Castaneda S., Cornelius L.A.M., Das J., Doweiko A.M., Fairchild C., Hunt J.T., Inigo I., Johnston K., Kamath A., Kan D., Klei H., Marathe P., Pang S.H., Peterson R., Pitt S., Schieven G.L., Schmidt R.J., Tokarski J., Wen M.L., Wityak J., Borzilleri R.M. // *J. Med. Chem*. 2004. V. 47. P. 6658–6661. <https://doi.org/10.1021/jm049486a>
22. Shah N.P., Tran C., Lee F.Y., Chen P., Norris D., Sawyers C.L. // *Science*. 2004. V. 305. P. 399–401. <https://doi.org/10.1126/science.1099480>
23. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., Bhalla K., Alimena G., Palandri F., Ossenkoppele G.J., Nicolini F.E., O'Brien S.G., Litzow M., Bhatia R., Cervantes F., Haque A., Shou Y., Resta D.J., Weitzman A., Hochhaus A., le Coutre P. // *Blood*. 2007. V. 110. P. 3540–3546. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-080689>
24. Weisberg E., Catley L., Wright R.D., Moreno D., Banerji L., Ray A., Manley P.W., Mestan J., Fabbro D., Jiang J., Hall-Meyers E., Callahan L., Della-Gatta J.L., Kung A.L., Griffin J.D. // *Blood*. 2007. V. 109. P. 2112–2120. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-026377>
25. Kwarcinski F.E., Brandvold K.R., Phadke S., Beleh O.M., Johnson T.K., Meagher J.L., Seeliger M.A., Stuckey J.A., Soellner M.B. // *ACS Chem. Biol*. 2016. V. 11. P. 1296–1304. <https://doi.org/10.1021/acschembio.5b01018>
26. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W., Brueggen J., Cowan-Jacob S.W., Ray A., Huntly B., Fabbro D., Fendrich G., Hall-Meyers E., Kung A.L., Mestan J., Daley G.Q., Callahan L., Catley L., Cavazza C., Azam M., Neuberg D., Wright R.D., Gilliland D.G., Griffin J.D. // *Cancer Cell*. 2005. V. 7. P. 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.01.007>
27. Boschelli F., Arndt K., Gambacorti-Passerini C. // *Eur. J. Cancer*. 2010. V. 46. P. 1781–1789. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.032>
28. Levinson N.M., Boxer S.G. // *PLoS One*. 2012. № 7. P. e29828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029828>
29. Zabriskie M.S., Vellore N.A., Gantz K.C., Deininger M.W., O'Hare T. // *Leukemia*. 2015. V. 29. P. 1939–1942. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.42>
30. Luo H., Quan H., Xie C., Xu Y., Fu L., Lou L. // *Leukemia*. 2010. V. 24. P. 1807–1809. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.169>

31. Zhao J., Quan H., Xu Y., Kong X., Jin L., Lou L. // *Cancer Sci.* 2014. V. 105. P. 117–125. <https://doi.org/10.1111/cas.12320>
32. Gong A., Chen X., Deng P., Zhong D. // *Drug Metab. Dispos.* 2010. V. 38. P. 1328–1340. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.032326>
33. O'Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X.T., Eide C.A., Rivera V.M., Wang F., Adrian L.T., Zhou T.J., Huang W.S., Xu Q.H., Metcalf C.A., Tyner J.W., Loriaux M.M., Corbin A.S., Wardwell S., Ning Y.Y., Keats J.A., Wang Y.H., Sundaramoorthi R., Thomas M., Zhou D., Snodgrass J., Commodore L., Sawyer T.K., Dalgarno D.C., Deininger M.W.N., Druker B.J., Clackson T. // *Cancer Cell.* 2009. V. 16. P. 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
34. Gozgit J.M., Wong M.J., Moran L., Wardwell S., Mohammed Q.K., Narasimhan N.I., Shakespeare W.C., Wang F., Clackson T., Rivera V.M. // *Mol. Cancer Therapeut.* 2012. V. 11. P. 690–699. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-11-0450>
35. Zhou T., Commodore L., Huang W.-S., Wang Y., Thomas M., Keats J., Xu Q., Rivera V.M., Shakespeare W.C., Clackson T., Dalgarno D.C., Zhu X. // *Chem. Bio. Drug. Des.* 2010. V. 77. P. 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2010.01054.x>
36. Ren X., Pan X., Zhang Z., Wang D., Lu X., Li Y., Wen D., Long H., Luo J., Feng Y., Zhuang X., Zhang F., Liu J., Leng F., Lang X., Bai Y., She M., Tu Z., Pan J., Ding K. // *J. Med. Chem.* 2013. V. 56. P. 879–894. <https://doi.org/10.1021/jm301581y>
37. Zhang Z., Ren X., Lu X., Wang D., Hu X., Zheng Y., Song L., Pang H., Yu R., Ding K. // *Cancer Lett.* 2016. V. 375. P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.017>
38. Lu X., Zhang Z., Ren X., Wang D., Ding K. // *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.* 2017. V. 32. P. 331–336. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1250757>
39. Weisberg E., Choi H.G., Ray A., Barrett R., Zhang J., Sim T., Zhou W., Seeliger M., Cameron M., Azam M., Fletcher J.A., Debiec-Rychter M., Mayeda M., Moreno D., Kung A.L., Janne P.A., Khosravi-Far R., Melo J.V., Manley P.W., Adamia S., Wu C., Gray N., Griffin J.D. // *Blood.* 2010. V. 115. P. 4206–4216. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-251751>
40. Choi H.G., Zhang J., Weisberg E., Griffin J.D., Sim T., Gray N.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. V. 22. P. 5297–5302. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.036>
41. Wang L., Zhao X.-J., Hua C., Wu H.-X., Bai C.-G., Chen Y. // *Future Med. Chem.* 2022. V. 14. P. 623–645. <https://doi.org/10.4155/fmc-2022-0038>
42. De S.K. // *Med. Chem. Res.* 2023. V. 32. P. 424–433. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-03011-9>
43. Adrian F.J., Ding Q., Sim T., Velentza A., Sloan C., Liu Y., Zhang G., Hur W., Ding S., Manley P., Mestan J., Fabbro D., Gray N.S. // *Nat. Chem. Biol.* 2006. V. 2. P. 95–102. <https://doi.org/10.1038/nchembio760>
44. Zhang J., Adrian F.J., Jahnke W., Cowan-Jacob S.W., Li A.G., Iacob R.E., Sim T., Powers J., Dierks C., Sun F., Guo G.R., Ding Q., Okram B., Choi Y., Wojciechowski A., Deng X., Liu G., Fendrich G., Strauss A., Vajpai N., Grzesiek S., Tuntland T., Liu Y., Bursulaya B., Azam M., Manley P.W., Engen J.R., Daley G.Q., Warmuth M., Gray N.S. // *Nature.* 2010. V. 463. P. 501–506. <https://doi.org/10.1038/nature08675>
45. Wylie A.A., Schoepfer J., Jahnke W., Cowan-Jacob S.W., Loo A., Furet P., Marzinzik A.L., Pelle X., Donovan J., Zhu W., Buonamici S., Hassan A.Q., Lombardo F., Iyer V., Palmer M., Berellini G., Dodd S., Thohan S., Bitter H., Branford S., Ross D.M., Hughes T.P., Petruzzelli L., Vanasse K.G., Warmuth M., Hofmann F., Keen N.J., Sellers W.R. // *Nature.* 2017. V. 543. P. 733–737. <https://doi.org/10.1038/nature21702>
46. Deeks E.D. // *Drugs.* 2022. V. 82. P. 219–226. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01662-3>
47. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W. // *Leuk. Res.* 2020. V. 98. P. 106458. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106458>
48. Hughes T.P., Mauro M.J., Cortes J.E., Minami H., Rea D., DeAngelo D.J., Breccia M., Goh Y.T., Talpaz M., Hochhaus A., le Coutre P., Ottmann O., Heinrich M.C., Steegmann J.L., Deininger M.W.N., Janssen J., Mahon F.X., Minami Y., Yeung D., Ross D.M., Tallman M.S., Park J.H., Druker B.J., Hynds D., Duan Y., Meille C., Hourcade-Potelleret F., Vanasse K.G., Lang F., Kim D.W. // *N. Engl. J. Med.* 2019. V. 381. P. 2315–2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902328>
49. Zhang Y., Lu P., Li J., Yang J., Qin H., Ye J., Zhu L., Wang J., Shi W., Wang X. // *Int. Appl. WO2021143927A1*, 2021.
50. Deng X., Okram B., Ding Q., Zhang J., Choi Y., Adrian F.J., Wojciechowski A., Zhang G., Che J., Bursulaya B. // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. P. 6934–6946. <https://doi.org/10.1021/jm100555f>
51. Eide C.A., Zabriskie M.S., Stevens S.L., Antelope O., Vellore N.A., Than H., Schultz P., Clair A.R., Bowler A.D., Pomicter A.D., Yan D., Senina A.V., Qiang W.,

- Kelley T.W., Szankasi P., Heinrich M.C., Tyner J.W., Rea D., Cayuela J.M., Kim D.W., Tognon C.E., O'Hare T., Druker B.J., Deininger M.W.* // *Cancer Cell*. 2019. V. 36. P. 431–443.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.08.004>
52. *Eide C.A., Brewer D., Xie T., Schultz A.R., Savage S.L., Muratcioglu S., Merz N., Press R.D., O'Hare T., Jacob T., Vu T.Q., Tognon C.E., Macey T.A., Kuriyan J., Kalodimos C.G., Druker B.J.* // *Cancer Cell*. 2024. V. 49. P. 1486–1488.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.08.004>
53. *Teng M., Luskin M.R., Cowan-Jacob S.W., Ding Q., Fabbro D., Gray N.S.* // *J. Med. Chem.* 2022. V. 65. P. 7581–7594.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00373>
54. *Zou Y., Ma D., Wang Y.* // *Cell. Biochem. Funct.* 2019. V. 37. P. 21–30.
<https://doi.org/10.1002/cbf.3369>
55. *Lai A.C., Toure M., Hellerschmied D., Salami J., Jaime-Figueroa S., Ko E., Hines J., Crews C.M.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2016. V. 55. P. 807–810.
<https://doi.org/10.1002/anie.201507634>
56. *Eide C.A., Adrian L.T., Tyner J.W., Mac Partlin M., Anderson D.J., Wise S.C.* // *Cancer Res.* 2011. V. 71. P. 3189–3195.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3224>
57. *Liu H., Ding X., Liu L., Mi Q., Zhao Q., Shao Y., Ren C., Chen J., Kong Y., Qiu X., Elvassore N., Yang X., Yin Q., Jiang B.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. V. 223. P. 113645.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113645>
58. *Shimokawa K., Shibata N., Sameshima T., Miyamoto N., Ujikawa O., Nara H., Ohoka N., Hattori T., Cho N., Naito M.* // *ACS Med. Chem. Lett.* 2017. V. 8. P. 1042–1047.
<https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.7b00247>
59. *Burslem G.M., Schultz A.R., Bondeson D.P., Eide C.A., Stevens S.L., Druker B.J., Crews C.M.* // *Cancer Res.* 2019. V. 79. P. 4744–4753.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1236>
60. *Burslem G.M., Bondeson D.P., Crews C.M.* // *Chem. Commun.* 2020. V. 56. P. 6890–6892.
<https://doi.org/10.1039/d0cc02201b>
61. *Yang Y., Gao H., Sun X., Sun Y., Qiu Y., Weng Q., Rao Y.* // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. P. 8567–8583.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00967>
62. *Liu H., Mi Q., Ding X., Lin C., Liu L., Ren C., Shen S., Shao Y., Chen J., Zhou Y., Ji L., Zhang H., Bai F., Yang X., Yin Q., Jiang B.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. V. 244. P. 114810.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114810>
63. *Jiang L., Wang Y., Li Q., Tu Z., Zhu S., Tu S., Zhang Z., Ding K., Lu X.* // *Acta Pharm. Sin. B.* 2021. V. 11. P. 1315–1328.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.11.009>
64. *Cruz-Rodriguez N., Tang H., Bateman B., Tang W., Deininger M.* // *Leukemia*. 2024. V. 38. P. 1885–1893.
<https://doi.org/10.1038/s41375-024-02365-w>

BCR-ABL Inhibitors in Targeted Therapy of Chronic Myeloid Leukemia

S. G. Kostryukov^{*,#}, O. A. Belyakova^{*}, D. V. Mishkin^{*},
D. V. Stulnikov^{*}, and A. V. Dektyarev^{*}

[#] Phone: +7 (951) 053-34-54; e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

^{*} National Research Ogarev Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, 430005 Russia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant disease of the hematopoietic system with a key pathogenic protein BCR-ABL, which seriously threatens the lives of patients. The first drug based on the inhibition of the hybrid tyrosine kinase BCR-ABL, the gene of which is located on the “Philadelphia chromosome”, was imatinib. Imatinib therapy turned out to be quite successful: patients with CML achieved a complete cytogenic response 2 years after the start of treatment and a state of stable remission for a long time. However, the inevitable resistance to imatinib, which occurs in clinical settings due to mutations in the BCR-ABL kinase, gave impetus to the development of new specific drugs, such as dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib. Currently, the pharmaceutical market offers the second and third generations of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors designed to combat mutant BCR-ABL and possessing better selectivity. It is noteworthy that the first allosteric inhibitor that can effectively overcome mutations in the ATP binding site has appeared on the market. In recent years, chimeras aimed at proteolysis (PROTAC) based on another E3 ligand have come into use, as a result of which they are able to overcome drug resistance due to selective degradation of target proteins. Data on inhibitors that have received the status of approved drugs for the treatment of CML are presented. Promising areas for the development of new BCR-ABL inhibitors are indicated. The relevance of this area of research is confirmed by the emergence of a significant number of new publications on this topic.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, Philadelphia chromosome, T315I mutation, ATP competitive inhibitors, allosteric inhibitors, conjugated inhibitors