

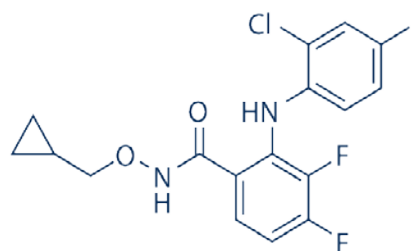
## PD184352 (MEK抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0222-10mM	PD184352 (MEK抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0222-5mg	PD184352 (MEK抑制剂)	5mg
SC0222-25mg	PD184352 (MEK抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	2-(2-chloro-4-iodoanilino)-N-(cyclopropylmethoxy)-3,4-difluorobenzamide
简称	PD184352
别名	CI-1040, CI 1040, CI1040, PD 184352, PD-184352
中文名	N/A
化学式	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
分子量	478.67
CAS号	212631-79-3
纯度	98.0%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 96mg/ml; Ethanol 14mg/ml
溶液配制	5mg加入1.04ml DMSO, 或每4.79mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0222-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	PD184352(CI-1040)是一种ATP非竞争性的MEK1/2抑制剂, 细胞试验中IC50为17nM, 对MEK1/2的选择性比MEK5高100倍。Phase 2。				
信号通路	MAPK				
靶点	MEK1	MEK2	—	—	—
IC50	17nM	17nM	—	—	—
体外研究	CI-1040治疗使多重肿瘤细胞, 包括结肠26、BX-PC3胰腺癌、A431子宫颈癌、HT-29结肠癌、ZR-25-1乳腺癌和SKOV-3卵巢癌细胞中pMAPK水平降低。CI-1040治疗不抑制Jun激酶、p38激酶或Akt的磷酸化作用, 这表明CI-1040特定作用于MEK。CI-1040对MAPK活化的抑制阻止细胞周期进程, 并诱导G1期阻滞。CI-1040抑制MEK1的IC50为0.3μM, 比抑制Swiss 3T3细胞中EGF诱导的ERK2活化所需的浓度高15倍。这些结果表明CI-1040通过抑制MKK1活化, 而不是通过阻断MKK1活性对细胞发挥作用。2nM PD184352抑制Swiss 3T3细胞中50%的MKK1活化, 而超过100倍浓度的CI-1040在体外抑制MEK1。PD184352也会抑制Raf催化的MEK1磷酸化, 而对Raf催化的髓鞘碱性蛋白磷酸化没有作用。与仅用DMSO处理的细胞相比, CI-1040抑制86%甲状腺乳头状癌(PTC)细胞生长, 10μM浓度时导致RET/PTC1重排。CI-1040对PTC细胞(BRAF突变)表现出有效的抑制作用, GI50为52nM, 但是对RET/PTC1重排型活性较低, GI50为1.1μM。一项最近的研究表明CI-1040增加CML急变期细胞系、K562和初级慢性期CD34+ CML细胞中BMS-214662的凋亡作用。				
体内研究	CI-1040口服给药减弱小鼠和人结肠肿瘤异种移植物的生长, 具有48-200mg/kg每剂的广泛剂量范围, 但是对P388白血病没有作用。CI-1040口服给药(300mg/kg/d)3周后, 抑制来自PTC细胞的肿瘤异种移植物, 与未处理的(仅载体处理)小鼠相比, 使携带BRAF突变型的移植物减少31.3%, 携带RET/PTC1重排型的移植物减少47.5%。小鼠用CI-1040处理时, 没有观察到毒性作用。乳腺肿瘤对CI-1040和UCN-01的瞬时暴露引起肿瘤细胞体内死亡, 并延长对肿瘤再生长的抑制。CI-1040(25mg/kg)和UCN-01(0.1-0.2mg/kg)的联合治疗显著减少MDA-MB-231, 并很大程度上废除植入无胸腺小鼠的MCF7肿瘤生长, 而任何单一治疗都没有显著活性。联合用药引起显著的肿瘤细胞死亡, 这与ERK1/2的磷酸化和Ki67与CD31的免疫活性降低相一致。				
临床实验	N/A				
特征	首个开始临床开发的MEK抑制剂。				

➤ 相关实验数据(此数据来自于公开文献, 碧云天并不保证其有效性):

酶活性检测实验	
方法	MAP激酶被MEK磷酸化后活化, 活化的MAP激酶随后使髓鞘碱性蛋白(MBP)磷酸化。32P整合到髓鞘碱性蛋白(MBP)的测定在包含44kDa MAPK(GST-MAPK)或45kDa MEK(GST-MEK1)的谷胱甘肽S-转移酶(GST)融合蛋白存在下进行。试验在包含10μg GST-MEK1、0.5μg GST-MAPK和40μg MBP的50μl 50mM Tris(pH7.4)、10mM MgCl <sub>2</sub> 、2mM EGTA、10μM [γ-32P]ATP中进行。30°C下培养15分钟后, 加入Laemmli SDS样品缓冲液停止反应。磷酸化的MBP通过SDS/10% PAGE溶解。这种筛选作用使几种小分子MEK抑制剂被发现, 例如CI-1040。评估加入顺序的实验表明CI-1040直接抑制MEK1, 50%抑制浓度(IC <sub>50</sub> )为17nM, 而不影响MAPK活性。

细胞实验	
细胞系	Colon 26肿瘤细胞
浓度	0.1-10μM
处理时间	24小时
方法	将细胞接种在T-75cm <sup>2</sup> 烧瓶, 第二天用DMSO或CI-1040处理24小时。收集单细胞悬浮液, 并且将沉淀在冰乙醇(70%)中固定30分钟。样品离心后, 将碘化丙啶(50μg/ml)和RNase(30units/ml)加入沉淀物中, 37°C下培养20分钟。过滤后, 样品通过流式细胞仪分析。

动物实验	
动物模型	无胸腺小鼠的PTC细胞
配制	聚氧乙烯蓖麻油-95%乙醇(50:50), 在水中稀释
剂量	150mg/kg
给药方式	口服, 一天两次

参考文献:

1. Sebolt-Leopold JS, et al. Nat Med. 1999; 5(7):810-816.
2. Davies SP, et al. Biochem J. 2000; 135(1):95-105.
3. Hawkins W, et al. Cancer Biol Ther. 2005; 4(11):1275-1284.
4. Jimeno A, et al. Mol Cancer Ther. 2007; 6(3):1079-1088.
5. Legrier ME, et al, Cancer Res. 2007; 67(23):11300-11308.
6. Henderson YC, et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 135(4):347-354.
7. Ou DL, et al, Clin Cancer Res. 2009; 15(18):5820-5828.
8. Pellicano F, et al. Leukemia. 2011; 25(7):1159-1167.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0222-10mM	PD184352 (MEK抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0222-5mg	PD184352 (MEK抑制剂)	5mg
SC0222-25mg	PD184352 (MEK抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存, 至少一年有效。5mg和25mg包装也可以室温保存, 至少6个月有效。如果溶于非DMSO溶剂, 建议分装后-80°C保存, 预计6个月有效。

注意事项:

- 本产品对人体有毒, 操作时请特别小心, 并注意有效防护以避免直接接触人体或吸入体内。
- 本产品仅限于专业人员的科学研究用, 不得用于临床诊断或治疗, 不得用于食品或药品, 不得存放于普通住宅内。
- 为了您的安全和健康, 请穿实验服并戴一次性手套操作。

使用说明:

1. 收到产品后请立即按照说明书推荐的条件保存。使用前可以在2,000-10,000g离心数秒, 以使液体或粉末充分沉降于管底后再开盖使用。
2. 对于10mM溶液, 可直接稀释使用。对于固体, 请根据本产品的溶解性及实验目的选择相应溶剂配制成高浓度的储备液(母液)后使用。
3. 具体的最佳工作浓度请参考本说明书中的体外、体内研究结果或其它相关文献, 或者根据实验目的, 以及所培养的特定细胞和组

织，通过实验进行摸索和优化。

4. 不同实验动物依据体表面积等效剂量转换表请参考如下网页：  
<http://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2017.02.09