

产品说明书

26 版

基本信息

产品编号:	L10016
产品名称:	Lenalidomide

产品简介:

一种沙利度胺类似物,抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 的产生,刺激 T 细胞,降低血清细胞因子、血管内皮生长因子 (VEGF) 和基础成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的水平,并抑制血管生成。还能促进 G1 细胞周期阻滞和恶性细胞凋亡。

靶点:	Cereblon	IKZF1	IKZF3
-----	----------	-------	-------

体外研究:

Anti-cancer

Lenalidomide (1-10 μM ; 4-24 h) 可诱导人 del (5q) 髓系 KG-1 细胞中 $\text{CK1}\alpha$ 的泛素化与降解。

Lenalidomide (0.01-10 μM ; 0-24 h) 可在多种人造血细胞系中诱导 CRBN 依赖的 $\text{CK1}\alpha$ 翻译后降解。

Lenalidomide (1-10 μM ; 90 min-4 h) 可介导 $\text{CK1}\alpha$ 与 CRBN 之间的物理相互作用,从而在人造血细胞和无细胞系统中实现依赖 CRL4CRBN 的 $\text{CK1}\alpha$ 泛素化修饰。

Lenalidomide (1 μM ; 5-25 天) 可特异性耗竭 del (5q) 骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者来源的 CD34^+ 细胞,该效应可被 CSNK1A1 过表达逆转;而 CSNK1A1 下调则使人原代 CD34^+ 造血干/祖细胞对 Lenalidomide 敏感。

Lenalidomide (0.01-10 μM ; 4-24 h) 可诱导携带小鼠 Crbn I391V 突变的小鼠 Ba/F3 细胞和人 293T 细胞中 $\text{CK1}\alpha$ 、IKZF1 和 IKZF3 的降解。

Lenalidomide (0.3-10 μM ; 6-72 h) 可选择性诱导人 MDS-L 和 KG-1 髓系细胞中 $\text{CK1}\alpha$ 的降解,且该效应会因与 cereblon 调节剂 CC-122 的竞争作用而被阻断。

Lenalidomide 可在 293FT 胚胎肾细胞中以蛋白酶体依赖和 cullin 依赖的方式选择性地使外源性 IKZF1 和 IKZF3 (而非其他 Ikaros 家族成员或 IRF4) 失稳。

Lenalidomide 可通过转录后、cullin 依赖的机制诱导内源性 IKZF1 (在 U937 白血病细胞中) 以及内源性 IKZF1 和 IKZF3 (在 MM1S 和 L363 骨髓瘤细胞中) 发生蛋白酶体降解。

Lenalidomide 在 293FT 胚胎肾细胞、U937 白血病细胞及 MM1S、L363 和 KMS34 骨髓瘤细胞中诱导的 IKZF1 和 IKZF3 降解,严格依赖于具有功能的 cereblon。

Lenalidomide 可介导 cereblon 与 IKZF1/IKZF3 之间发生直接且特异性的相互作用,进而引发依赖于 cereblon 的 IKZF1 泛素化修饰。

Lenalidomide 可通过 cereblon 依赖的 IKZF1 和 IKZF3 降解,对 MM1S、KMS34 和 L363 骨髓瘤细胞发挥抗增殖作用,这一机制对于其抗骨髓瘤活性而言既是必需的,也是充分的。

Innate Immunity	Cytokines & Chemokines	Inflammasome	Pyroptosis
-----------------	------------------------	--------------	------------

Lenalidomide 可抑制 $\text{TNF-}\alpha$ /HMGB1 通路,并降低经 PMA 分化、LPS 诱导的 THP-1 M1 巨噬细胞的焦亡水平。

体内研究:

Anti-cancer	Adaptive Immunity	Cytokines & Chemokines
-------------	-------------------	------------------------

Lenalidomide (50 mg/kg; 口服; 每日一次; 移植后第14 天起连续 21 天) 可与抗 TIGIT 协同作用,在接受自体干细胞移植的多发性骨髓瘤荷瘤小鼠骨髓中诱导 CD8^+ T 细胞依赖性抗骨髓瘤活性、减轻 T 细胞耗竭并扩增记忆 T 细胞;而在 T 细胞使用剂量不足的情况下,Lenalidomide 单独使用无抗骨髓瘤活性。

Innate Immunity	Cytokines & Chemokines	Inflammasome	Pyroptosis	Renal Regulation
-----------------	------------------------	--------------	------------	------------------

Lenalidomide (3 mg/kg; 腹腔注射; 单次) 可减轻 LPS/D-半乳糖诱导的急性肝功能衰竭 (ALF) 和急性肾损伤 (AKI)



小鼠的病理性损伤, 改善器官功能, 抑制 TNF- α /HMGB1 通路激活, 抑制细胞焦亡, 并减少 M1 型巨噬细胞的激活。

Others

Lenalidomide (10 mg/kg; 腹腔注射; 每日; 连续 14 天) 不会降低野生型 C57BL/6 小鼠骨髓中的 CK1 α 蛋白水平。
Lenalidomide (0.5-45 mg/kg; 静脉注射、腹腔注射、口服; 单次推注) 在健康 ICR 小鼠中, 具有良好的耐受性, 优先分布于肺、肝、心脏和脾脏, 且脑渗透受限。

使用方法 (供参考):

一: 体外实验

DMSO: 100 mg/mL (385.71 mM; 超声助溶)

浓度	质量 溶液体积	1mg	5mg	10mg
1 mM		3.8571 mL	19.2857 mL	38.5713 mL
5 mM		0.7714 mL	3.8571 mL	7.7143 mL
10 mM		0.3857 mL	1.9286 mL	3.8571 mL

储备液的保存方式: -80° C, 1 year; -20° C, 6 months.

二: 体内实验

1、请依序添加每种溶剂: 10% DMSO→40% PEG300→5% Tween-80→45% Saline

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (9.64 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μ L 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 400 μ L PEG300 中, 混合均匀; 再向上述体系中加入 50 μ L Tween-80, 混合均匀; 然后再继续加入 450 μ L 生理盐水 定容至 1 mL。

2、请依序添加每种溶剂: 10% DMSO→90% (20% SBE- β -CD in Saline)

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (9.64 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μ L 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μ L 20% 的 SBE- β -CD 生理盐水水溶液中, 混合均匀。

2 g SBE- β -CD (磺丁基醚 β -环糊精) 粉末定容于 10 mL 的生理盐水中, 完全溶解至澄清透明。

3、请依序添加每种溶剂: 10% DMSO→90% Corn Oil

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (9.64 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液, 此方案实验周期在半个月以上的动物实验酌情使用。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μ L 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μ L 玉米油中, 混合均匀。

注: 工作液建议您现用现配, 当天使用。

<1mg/ml 表示微溶或不溶。

普西唐提供的所有化合物浓度为内部测试所得, 实际溶液度可能与公布值有所偏差, 属于正常的批间细微差异现象。

请根据产品在不同溶剂中的溶解度选择合适的溶剂配制储备液; 一旦配成溶液, 请分装保存, 避免反复冻融造成的产品失效。

三: 细胞实验

Western Blot Analysis

Cell Line:	human del(5q) myeloid KG-1 cells, human multiple myeloma MM1S cells, human chronic myelogenous leukemia K562 cells, human T-cell leukemia Jurkat cells, human embryonic kidney 293T cells
------------	---



Concentration:	1 μ M (KG-1 cells); 0.01, 0.1, 1 and 10 μ M (MM1S, K562, Jurkat cells); 10 μ M (293T cells)
Incubation Time:	0, 1, 2, 3, 5, 8, 24 h (KG-1 cells); 24 h (MM1S, K562, Jurkat cells); 5 h (293T cells)
Result:	Caused time-dependent decreases in CK1 α protein levels in KG-1 cells, with visible reduction by 2 hours and near-complete loss by 24 hours at 1 μ M. Decreased CK1 α levels in MM1S, K562, and Jurkat cells, with no effect on CSNK1A1 mRNA expression at 0.01-10 μ M for 24 h. Eliminated lenalidomide-dependent CK1 α degradation in 293T cells with homozygous CRBN inactivation at 10 μ M for 5 h.

四、动物实验

Animal Model:	C57BL/6 (female)
Dosage:	10 mg/kg
Administration:	i.p.; daily; 14 days
Result:	Did not alter CK1 α protein levels in mouse bone marrow cells.

Animal Model:	C57BL/6J; CRBN (female, 8-12 weeks of age, multiple myeloma model via Vk12653 myeloma cell injection 2 weeks prior to autologous stem cell transplantation with suboptimal donor T cell dose)
Dosage:	50 mg/kg
Administration:	p.o.; daily; 21 days starting on day +14 after transplantation
Result:	Showed no antimyeloma activity as monotherapy with suboptimal T cell dose. Drove synergistic antimyeloma efficacy in combination with anti-TIGIT. Reduced serum M-band progression in combination with anti-TIGIT. Improved survival in combination with anti-TIGIT. Reduced the frequency of exhausted CD8 ⁺ T cells in combination with anti-TIGIT. Expanded central memory CD8 ⁺ T cell subsets in combination with anti-TIGIT. Enhanced IFN- γ production from PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T cells in combination with anti-TIGIT. Increased expression of Il7r and Ikzf2 genes associated with memory T cell maintenance in bone marrow CD8 ⁺ T cells in combination with anti-TIGIT. Fully protected long-term survivors against myeloma rechallenge in combination with anti-TIGIT.

Animal Model:	C57/BL6 (male, 8-10 weeks old, 20-25 g, LPS and D-Gal induced)
Dosage:	3 mg/kg
Administration:	i.p.; single dose (2 hours before LPS/D-Gal exposure)
Result:	Reduced liver lobular structural damage, hepatocyte necrosis, and inflammatory cell infiltration in liver tissue. Ameliorated renal tubular epithelial swelling, brush border loss, and vacuolar degeneration in kidney tissue. Decreased serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total



	bilirubin, blood urea nitrogen, creatinine, TNF- α , HMGB1, IL-1 β , and IL-18 compared to the model group. Decreased protein levels of IL-1 β , IL-18, NLRP3, caspase-1 p10+p12, and GSDMD in liver and kidney tissues. Reduced expression of M1 macrophage markers CD68 and iNOS in liver and kidney tissues.
--	--

Animal Model:	ICR mice (8-10 weeks of age)
Dosage:	0.5、1.5、5、10、15 mg/kg (i.v.); 0.5、10、22.5 mg/kg (i.p.); 45 mg/kg (p.o.)
Administration:	i.v.; single bolus; i.p.; single bolus; p.o.; single bolus
Result:	Caused no observable toxicity up to 24 hours post-dose at 15 mg/kg i.v., 22.5 mg/kg i.p., and 45 mg/kg p.o., with one fatal event occurring immediately after 15 mg/kg i.v. administration. Reached highest tissue concentrations at 2 minutes post-10 mg/kg i.v. dose in lung (15 μ g/g), followed by liver (5 μ g/g), heart (2.4 μ g/g), and spleen (1.3 μ g/g). Decreased to less than 15 ng/g in all tissues by 8 hours post-10 mg/kg i.v. dose. Was detectable in brain tissue only after i.v. doses of 5 and 10 mg/kg.

注意事项:

1、为了您的安全和健康，请穿实验服并戴一次性手套操作。
2、以上信息仅做参考交流之用。

储存: -20℃
