
“合成致死”新靶点，中国首个PARG抑制剂在美获批临床

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27795.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“合成致死”新靶点，中国首个PARG抑制剂在美获批临床。·合成致死（Synthetic lethality）是一种遗传原理，即两种基因干扰的组合是致命的，而单独的每一种都不是。当一个基因被抑制时，另一个基因可以在功能上补偿或替代它，信号传递中的这种补偿保证了细胞能够存活。抑制这些代偿基因可能会在第一个基因突变时特异性地诱导细胞死亡，而不会影响缺乏这种突变的细胞的生长。同样，当一个信号通路的抑制导致介导生存的第二个通路的激活时，同时抑制这两个通路可由于合成致死相互作用而导致细胞死亡。

2024年6月24日，丹擎医药（Danatlas Pharmaceuticals）宣布其PARG抑制剂DAT-2645片的新药临床试验申请（IND）于6月22日获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准。该公司称，这是中国首个、全球前两名获得FDA批准进入临床的PARG抑制剂。迄今为止，全球尚无PARG抑制剂上市。

丹擎医药将在中国和美国开展多中心，开放标签、剂量递增和剂量扩展的I期临床试验，于2024年下半年启动患者入组，用于评估DAT-2645单药治疗携带BRCA1/2功能缺失性突变和/或同源重组缺陷（HRD）的晚期或转移性实体瘤患者的安全性和有效性。

据该公司介绍，DAT-2645是丹擎医药自主研发的一种全新结构的、高选择性的口服小分子聚ADP核糖水解酶（PARG）抑制剂。PARG与多聚ADP核糖聚合酶（PARP）作用于相同的信号通路，在DNA损伤修复应答和DNA复制过程中起关键作用。DAT-2645通过“合成致死”的机制特异性地杀伤携带特定DNA损伤修复缺陷的肿瘤细胞，其适应症包括乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫癌、胃癌、结直肠癌等多种常见癌症，具有潜在的“广谱治疗性”。

公开资料显示，DNA是一种相对稳定的有机分子，但仍然会受到来自各种内外源性损伤的不断攻击。因此，细胞进化出了一个复杂的生化途径系统来处理这种威胁，统称为“DNA损伤反应”（DNA-damage response，DDR），以防止有害突变被继续传递。DNA损伤应答机制主要通过DNA损伤修复和细胞凋亡来保护其正常的生理功能和稳定的遗传性状。在伴有DNA损伤修复某条通路缺陷的肿瘤细胞中，DNA损伤修复将高度依赖于其他旁路途径，若此时这些通路被药物再次抑制，会产生“合成致死”效应。

合成致死（Synthetic lethality）是一种遗传原理，即两种基因干扰的组合是致命的，而单独的每一种都不是。当一个基因被抑制时，另一个基因可以在功能上补偿或替代它，信号传递中的这种补偿保证了细胞能够存活。抑制这些代偿基因可能会在第一个基因突变时特异性地诱导细胞死亡，

而不会影响缺乏这种突变的细胞的生长。同样，当一个信号通路的抑制导致介导生存的第二个通路的激活时，同时抑制这两个通路可由于合成致死相互作用而导致细胞死亡。

1997年，美国福瑞德·哈金森癌症研究中心（Fred Hutchinson Cancer Center）的斯蒂芬·弗兰德（Stephen Friend）教授在《科学》杂志上提出“合成致死”理念可用于抗癌药物开发。肿瘤细胞内存在大量单个基因的突变，利用合成致死机制定位肿瘤中已突变的基因A后，对肿瘤细胞内的代偿基因B所在通路进行抑制，可特异性杀死具有某些突变（如DNA损伤修复缺陷）的癌细胞。而正常细胞中因为基因A未发生突变，抑制B通路后细胞仍然可以通过A所在通路维持正常生命活动，从而形成了对肿瘤细胞的间接靶向杀伤。

2014年，跨国药企阿斯利康（AZN.US）开发的PARP抑制剂奥拉帕利获FDA批准用于治疗携带BRCA突变的晚期卵巢癌，成为首款利用“合成致死”机制开发的抗癌药物。目前全球已有6款PARP抑制剂上市。合成致死的靶点还包括PRMT5、ATR、WEE1、WRN等，PARG是一个新的靶点。

中国在合成致死领域有布局的企业不少，靶点各异。英矽智能、先声药业、勤浩医药、浦合医药等企业正在开发WRN制剂，来凯医药、亚虹医药、海思科等布局了USP制剂，丹擎医药、再鼎医药、圣域生物布局了Pol 药物，先声药业、长春金赛、英矽智能布局KIF18A等。

丹擎医药成立于2021年，总部位于北京，在美国波士顿设有子公司。该公司致力于DNA损伤修复机制研究，为患者开辟新型精准肿瘤靶向疗法。除进度最快的PARG抑制剂外，该公司还在开发以Pol 、WRN、UD为靶点的“合成致死”新药。

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发