广州健康院等开发出抗实体肿瘤的DNA甲基转移酶组蛋白去乙酰化酶的双效抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29544.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！

广州健康院等开发出抗实体肿瘤的DNA甲基转移酶组蛋白去乙酰化酶的双效抑制剂。

表观遗传修饰异常是恶性肿瘤发生发展的关键驱动力。其中，启动子区DNA过度甲基化和组蛋白乙酰化缺失在癌症中广泛存在，是导致肿瘤转录失调和异常谱系分化的因素之一。目前，已有多种DNA甲基转移酶（DNMTs）和组蛋白去乙酰化酶（HDACs）抑制剂获批用于血液系统肿瘤治疗。然而，这些药物的代谢稳定性差、治疗窗口窄、实体瘤治疗效果不足，因此，临床治疗亟需发现新型表观遗传药物或探索联用方案。

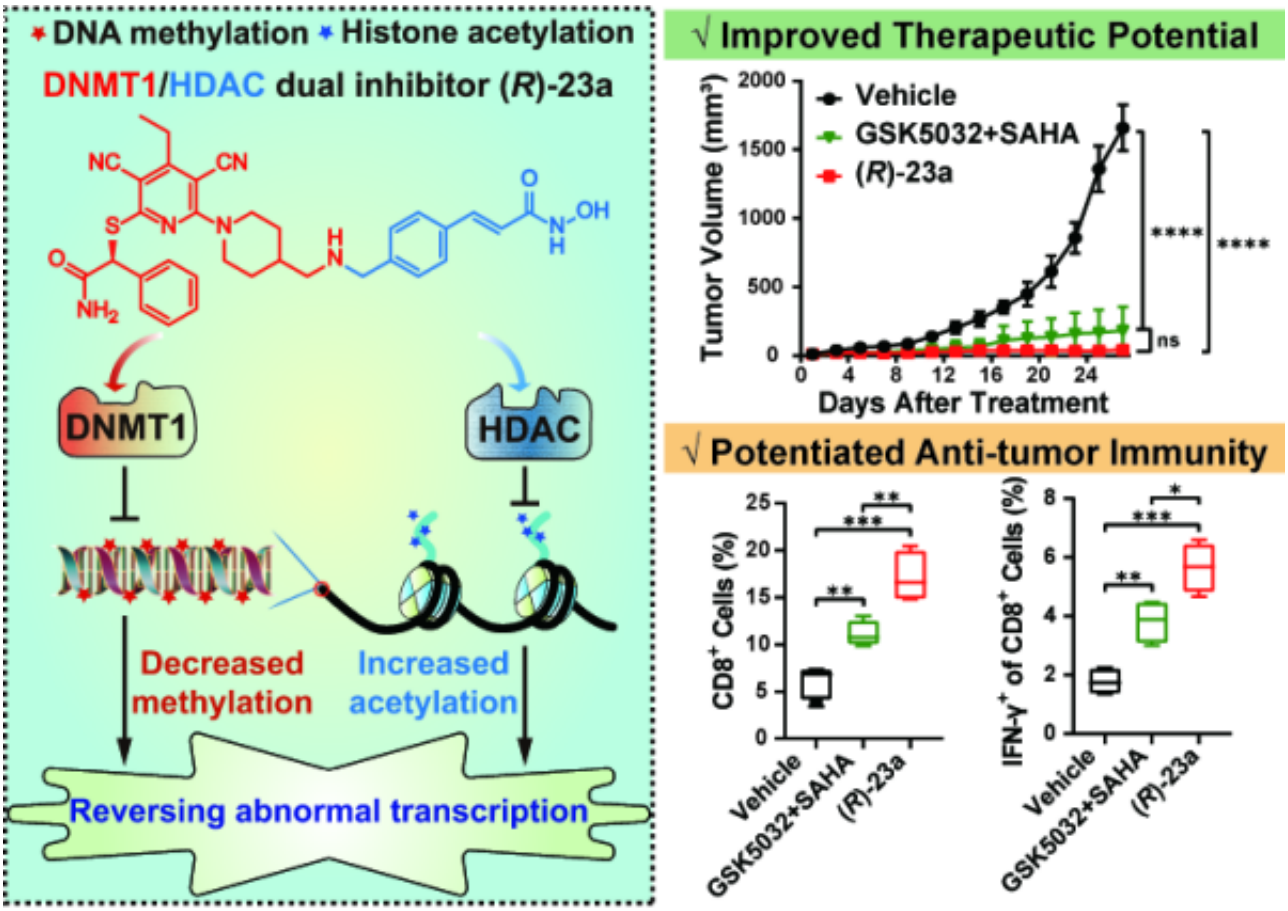
近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员孔祥谦与山东大学药学院副教授侯旭奔合作，在《药理化学杂志》（*Journal of Medicinal Chemistry*）上，发表了题为*Development of a First-in-Class DNMT1/HDAC Inhibitor with Improved Therapeutic Potential and Potentiated Antitumor Immunity*的论文。该研究报道了一系列新型、高效的DNMT1/HDAC双效抑制剂。

该团队通过融合DNMT1和HDAC抑制剂的关键药效基团，获得了一系列DNMT1/HDAC双效抑制剂。其中，化合物(*R*)-23a在体外和细胞中对DNMT1和Class-I HDAC表现出有效的“在靶”抑制活性，从而逆转肿瘤特异性DNA高甲基化和组蛋白低乙酰化。与DNMT1或HDAC单靶点抑制剂相比，化合物(*R*
)-23a引起更显著的转录组变化，包括激活多个表观遗传沉默的抑癌基因和下调关键致癌基因。在抗肿瘤活性和安全性方面，DNMT1/
HDAC双效抑制剂(*R*
)-23a可直接杀伤肿瘤细胞，或重编程肿瘤免疫微环境，并诱导实体肿瘤的消退。同时，该抑制剂的抗肿瘤活性和安全性优于单一靶点药物联用。

这一新型DNMT1/HDAC双效抑制剂能够有效逆转表观遗传修饰异常，发挥抗实体瘤活性，为新型抗肿瘤药物的研发工作以及基于异常谱系重塑的肿瘤治疗新策略提供药物先导化合物。

研究工作得到国家自然科学基金、中国科学院相关项目、山东省泰山学者攀登计划、广东省珠江人才计划等的支持。

论文链接



DNMT1/HDAC双效抑制剂(*R*)-23a设计策略及活性数据

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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转发