

---

# 研究发现DNA糖苷酶TDG可作为p53缺失肿瘤的合成致死靶点

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37996.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！*

## 研究发现DNA糖苷酶TDG可作为p53缺失肿瘤的合成致死靶点

。DNA胸腺嘧啶糖苷酶（TDG）参与DNA碱基切除修复、DNA主动去甲基化及基因的转录调控等生物学过程。

近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心等，揭示TDG可以通过创新性的合成致死机制抑制p53缺失肿瘤的生长，并特异性增强抗肿瘤免疫反应，同时基于特异性靶向TDG的共价小分子抑制剂C-271，阐明了TDG的抗肿瘤合成致死和免疫激活机理。

研究发现，TDG是p53缺失肿瘤中的新型合成致死靶点，敲除TDG可抑制p53缺失肿瘤细胞的增殖，而对p53野生型的肿瘤细胞没有任何影响

。该现象在Kras<sup>G12D</sup>驱动的小鼠肺腺癌模型以及多种人肿瘤细胞系中均获验证。机制上，TDG与p53功能互补，共同激活RNA解旋酶DHX9的转录；p53缺失时，TDG增强DHX9激活以弥补功能，抑制TDG则导致DHX9下调、异常dsRNA积累，激活RIG-I/MDA5 – MAVS通路，从而抑制肿瘤并增强免疫。

研究通过构建DNA结合能力减弱的突变体，证实干预其DNA结合可抑制p53缺失肿瘤生长。针对TDG作为核苷酸修饰酶的DNA结合口袋特性挑战，团队开发出高通量筛选方法，首次获得了特异性阻断TDG与DNA结合的共价小分子抑制剂C-271。

研究进一步通过TDG与小分子的共晶结构，高分辨率地解析了该工具化合物C-271靶向TDG的分子基础。实验证明，该工具化合物小分子具有优异的生化活性，对多种TP53突变的肿瘤均有抑制细胞增殖的效果，并能够增强抗免疫检查点抑制剂的治疗效果。C-271的单药治疗以及联合免疫治疗，对三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤等实体瘤的疗效尤为出色。

TDG抑制剂与ICB的联合使用，有望成为p53缺乏型癌症治疗的有效策略。此外，以该工具化合物为代表的TDG的小分子抑制剂，在临床前研究中已显示出良好的安全性、治疗窗口和成药性，为后续的临床开发奠定了基础。

相关研究成果在线发表在《自然-化学生物学》（Nature Chemical

---

Biology) 上。《自然-化学生物学》同期配发了评述。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)

靶向TDG抑制p53缺失肿瘤的工作模型

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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](http://www.iikx.com)转发