**目录**

[2.6.1 前言 3](#_Toc101777005)

[2.6.1.1 药品名称 7](#_Toc101777006)

[2.6.1.2 分子结构、分子量 7](#_Toc101777007)

[2.6.1.3 制剂的剂型、规格及给药途径 7](#_Toc101777008)

[2.6.1.4 适应症 7](#_Toc101777009)

[2.6.1.5 药物的药理作用及作用机制 7](#_Toc101777010)

[2.6.1.6 注册分类及注册阶段 8](#_Toc101777011)

[2.6.1.7 参考文献 9](#_Toc101777012)

表目录

表1- 1 国内外ENPP1抑制剂研究进展 6

2.6.1 前言

ENPP1 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1)属于外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶（ENPP）家族成员，该家族由7个成员（ENPP1-7）组成，参与了关键的生物学和病理生理过程，包括核苷酸和磷脂信号传导、骨矿化、纤维化疾病和肿瘤相关免疫细胞浸润。ENPPs 家族成员中，除了ENPP2（自身轴蛋白）和ENNP6，其余均是单次跨膜胞外酶。所有ENPP成员均包含一个同源的催化核心，即磷酸二酯酶（PDE）结构域。根据其底物的性质、细胞外定位和发现时间对其进行分组和命名。从进化的角度来看，家族成员分为两个亚群，ENPP1-3和ENPP4-7，这也反映了它们不同的的结构和结构域构成[1]。ENPP家族成员通过对不同底物的偏好识别，以及他们的组织特异性表达水平，发挥不同的生理功能。在7个家族成员中， ENPP1和ENPP2是被研究功能最多的两个家族成员。

ENPP1在50年前被发现，曾被称为浆细胞膜糖蛋白（PC1），它水解ATP产生AMP和无机焦磷酸（PPi），通过调节Pi-PPi平衡，在调节骨矿化和组织钙化过程中发挥重要作用。它同样水解cGAMP，负调控先天免疫系统中的cGAS-STING通路，与免疫细胞浸润密切相关，在癌症发生中发挥重要作用。也有研究表明ENPP1表达减少与动脉粥样硬化斑块中的钙化相关，并与科尔病有关[1]。

根据2022年发表在Nature的单细胞测序数据分析研究发现，ENPP1在梗死的人类心脏组织的非肌细胞群中表达[2]。2022年另外一篇Nature的单细胞核测序数据研究发现，心肌病患者的终末期心脏肌成纤维细胞中ENPP1表达[2]。

最新机制研究表明，ENPP1在心脏损伤后修复中发挥重要作用。一方面，心脏损伤诱导损伤区域ENPP1的特异性且持续的高表达，该酶可特异性水解细胞外ATP产生AMP。作为对AMP的反应，心肌细胞释放腺嘌呤和特异性核糖核酸，在一磷酸乳清蛋白（OMP）合成步骤破坏嘧啶生物合成，并诱导DNA损伤和p53介导的循环非肌细胞的细胞死亡。由于非心肌细胞对心脏修复至关重要，研究发现通过靶向ENPP1/AMP途径来拯救嘧啶生物合成，可以增强心脏损伤后的修复和梗死后的心脏功能[3]。小鼠心梗致心衰模型体内研究发现，ENPP1基因敲除会促进心脏伤口愈合，改善心室功能，降低心肌纤维化程度和心脏肥大。同时对100个不同遗传背景的近交小鼠品系，由异丙肾上腺素诱导的心肌损伤模型中发现，ENPP1的表达量与不良心脏损伤发展显著相关，如左心室肥大、心室大小增加、心脏收缩力下降和心脏纤维化程度[3]。另一方面，ENPP1是一种在损伤后诱导并调节骨矿化的酶，其在损伤后钙化的心脏成纤维细胞中高表达。给予抑制ENPP1的小分子抑制剂可显著减少异位心脏钙化并保护损伤后的心脏功能[4]。

2024年10月美国加州大学洛杉矶分校最新发表的文章研究表明，靶向外核苷酸酶ENPP1的人源化单克隆抗体可挽救心肌梗死后的心脏代谢和心脏功能。心肌梗死（Myocardial infarction, MI）会导致心脏代谢异常，在表达人ENPP1的小鼠中，全身施用人源hENPP1mAb会代谢地重新编程肌细胞和非肌细胞，从而通过代谢组学、单核转录组学和细胞呼吸，诱导心脏的全器官代谢和转录重编程，从而增强心肌细胞呼吸，减少梗死心脏的细胞死亡和纤维化，而且心肌梗死后单次给与hENPP1mAb就足以挽救心脏功能障碍[2]。综上，ENPP1-AMP轴相关的代谢通路和ENPP1-PPi-Pi轴相关的病理钙化是治疗心脏损伤病理状况的潜在药理学靶点。

靶向ENPP1的治疗方法，可能成为第一种直接增强心脏病发作后心脏组织修复的方法，相较于目前侧重于预防进一步损伤但不积极促进愈合的疗法，这是ENPP1抑制剂的一个优势。这归因于ENPP1抑制剂针对细胞串扰的设计方式，使心脏中的多种细胞类型受益，包括心肌细胞、形成血管的内皮细胞和成纤维细胞[2]，可以在发生心梗后关键的最初几天进行自我修复。ENPP1在治疗急性心梗心衰适应症领域是First in class抑制剂，作为急性心梗心衰相关靶点的药物开发具有巨大的潜力。开发选择性ENPP1抑制剂，挽救心肌梗死后的心脏功能障碍，有望为心梗后心衰治疗提供更多的治疗策略，对于推动我国临床的药物发展、提高国民健康具有重要意义。

总的来说，ENPP1在心肌损伤中的作用提示其作为临床生物标志物及治疗靶点的潜在价值。目前ENPP1抑制剂的研发大多处于临床及临床前研究阶段，尚未有药物批准上市。据不完全统计，目前在研的ENPP1小分子抑制剂共12个，大分子抑制剂共1个，多数处于临床早期，其中II期临床1个，I期临床3个，申报临床1个，临床前8个, 且针对ENPP1的大分子抑制剂适应症为急性心梗、心梗后心衰，其他小分子抑制剂适应症均为肿瘤。美国加州大学洛杉矶分校（UCLA）开发的针对ENPP1单克隆抗体抑制剂，用于挽救急性心梗后心脏功能和减缓心衰，此研究已获得CIRM 600万美元的奖金资助，用于这种新型治疗策略的转化研究，并预计2024年底提交FDA用于IND申请，并计划于2025年启动临床试验。以Stingray Therapeutics开发的SR8541A作为该靶点的小分子代表，目前最高的研发阶段为临床研究II期。二期与Botensilimab和Balstilimab联合，用于微卫星稳定型复发转移的结肠癌，其一期爬坡剂量5mg 、10 mg、20 mg、40 mg, BID。Riboscience开发的RBS2418入组适应症包括晚期不可切除、复发或转移性肿瘤，I期爬坡剂量为100 mg、200 mg、400 mg 和800 mg BID单药或联合pembrolizuma，所有剂量患者安全耐受。Txinno Bioscience开发的TXN-10128，入组适应症包括晚期不可切除、复发或转移性肿瘤。I期爬坡剂量75、150、300、500、700、900mg QD单药。英矽智能科技（上海）有限公司开发的ISM5939已经拿到FDA临床批件，临床I期处于not yet recruiting。南京征祥医药有限公司开发的ZXP8177已经拿到CDE临床批件。

ENPP1抑制剂的临床研究均未发现治疗相关的副作用，没有SAEs和 DLTs。目前尚未有以ENPP1为靶点的药物批准上市。国内外靶向ENPP1抑制剂研究进展，参见表1-1。

DRUG001通过优化设计获得的具有知识产权的新型小分子抑制剂。DRUG001可以显著抑制ENPP1的活性（以ATP为底物时，IC50平均值为3.65 nM；以TMP-pNP为底物时，IC50平均值为0.18 nM），并且对ENPP2无明显抑制活性（IC50＞10 μM），对ENPP3的 IC50平均值为2.89nM（以TMP-pNP为底物），选择性是16倍。对于同样含有PDE 结构域家族的21个靶点的IC50均大于10 μM。对于利用ATP为底物的激酶家族217个靶点在1 μM的浓度下无明显抑制。对于Safety Panel 44个靶点在10 μM浓度下均无明显结合、抑制或激动。在大、小鼠冠状动脉永久结扎诱导的心肌梗死致心衰模型试验中，DRUG001无论是在早期心肌缺血损伤或后期心力衰竭过程均具有一定程度的改善作用，可以剂量依赖的改善心脏功能，提高左心室射血分数、短轴缩短率；改善心脏不良重构，降低心肌纤维化、降低心脏肥大；改善心衰相关生化指标，降低NT-proBNP水平；尤其的，DRUG001的高剂量组对于心脏功能的改善显示出比心衰标准治疗的药物LCZ696（诺欣妥）效果更优趋势。

我们选择ENPP1相关的急性心梗后心衰作为DRUG001的开发目标，通过生化试验、细胞试验和体内试验来评估DRUG001体内外的活性，为DRUG001临床用于治疗与ENPP1靶点相关的急性心梗后心衰提供科学依据。

表1- 1 国内外ENPP1抑制剂研究进展

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 药物名称 | 公司 | 适应症 | 给药方案 | 最高研发阶段 | 首次披露时间 | 当前状态 |
| SR8541A | Stingray Therapeutics LLC | 难治性转移微卫星稳定结直肠癌 | 口服 | Phase II | 2020.6 | Not yet Recruiting |
| RBS2418 | Riboscience, LLC | 晚期肿瘤 | 口服 | Phase 1a/1b | 2022.3.8 | Recruiting |
| TXN-10128 | Txinno Bioscience Co Ltd | 局部晚期（不可切除）或转移性实体瘤 | 口服 | Phase I | 2021.10.18 | Recruiting |
| ISM5939 | 英矽智能科技（上海）有限公司 | 实体瘤 | 口服 | Phase I | 2023.05 | Not yet Recruiting |
| ZX-8177片 | 南京征祥医药有限公司 | 晚期实体瘤 |  | 申报临床 | 2021.4.26 | CDE临床试验默示许可 （2024.06.19） |
| huENPP1 mAb | 加州大学洛杉矶分校 | 急性心梗/预防心衰、扩张性心肌病 |  | 临床前 | 2021年 | 计划2024年底进行美国IND申请，2025年启动临床试验 |

2.6.1.1 药品名称

通用名：DRUG001

英文名称：DRUG001

汉语拼音：暂无

研发代码：DRUG001

化学名称：

中文化学名：3,5-二氟-4-((8-甲氧基-2-氧代-2H-[1,3]恶嗪[5,4-c][1,8]萘啶-1(4H)-基)甲基)苯磺酰胺

英文化学名：3,5-difluoro-4-((8-methoxy-2-oxo-2H-[1,3]oxazino[5,4-c][1,8] naphthyridin-1(4H)-yl)methyl) benzenesulfonamide

2.6.1.2 分子结构、分子量

本品主要活性药物DRUG001的结构式：

分子式 ： C18H14F2N4O5S

分子量 ：436.39

2.6.1.3 制剂的剂型、规格及给药途径

剂型： 片剂

规格为：50 mg划痕片，200 mg

给药途径：口服

2.6.1.4 适应症

本品适用于急性心肌梗死后心衰患者

2.6.1.5 药物的药理作用及作用机制

药理作用：DRUG001能强效的抑制ENPP1的酶活性，体外酶学水平活性抑制（对酶活性产生最大抑制作用的50%时对应的药物浓度），以ATP为底物时，IC50为3.65 nM；以TMP-pNP为底物时，IC50为0.18 nM；并且对ENPP2无明显抑制活性（IC50＞10 μM），选择性大于2741倍；对ENPP3的 IC50为2.89 nM（以TMP-pNP为底物时），选择性是16倍。在同样含有PDE结构域的PDE家族的21个靶点的抑制活性测试中，DRUG001在10 μM对这些酶靶点没有明显抑制作用。在同样以ATP为底物的Kinase家族的217个酶靶点的抑制活性测试中，DRUG001在1 μM对这些酶靶点没有明显抑制作用。在44个药物靶点的safety panel测试中，DRUG001在10 μM对这些靶点没有结合、激活或抑制作用。在细胞水平，DRUG001可以显著抑制内源性高表达ENPP1细胞的酶活，IC50为0.12 nM。体内药效研究中，DRUG001可剂量依赖的改善大鼠急性心肌梗死致心衰模型及小鼠心肌梗死致心衰模型的心脏功能和不良心脏重构，包括提高左心室射血分数，降低心肌纤维化，降低心体比，降低心衰生化指标NT-proBNP水平。其中大、小鼠急性心肌梗死致心衰模型的起效剂量最低可到3 mg/kg。药效伴随PK-PD研究显示，DRUG001灌胃给药后可以在体内较快的吸收，血浆的暴露量随剂量增加而增加。给药后血浆中乳清酸水平降低程度具有一定的剂量相关性。

作用机制：心脏损伤诱导损伤区域ENPP1的特异性且持续的高表达，该酶可特异性水解细胞外ATP产生AMP。作为对AMP的反应，心肌细胞释放腺嘌呤和特异性核糖核酸，在一磷酸乳清蛋白（OMP）合成步骤破坏嘧啶生物合成，并诱导DNA损伤和p53介导的循环非肌细胞的细胞死亡。由于非心肌细胞对心脏修复至关重要，研究发现通过靶向ENPP1/AMP途径来拯救嘧啶生物合成，可以增强心脏损伤后的修复和梗死后的心脏功能[3]。由于ENPP1抑制剂是针对细胞串扰的设计方式，可以使心脏中的多种细胞类型受益，包括心肌细胞、形成血管的内皮细胞和成纤维细胞，在发生心梗后关键的最初几天便可进行自我修复，增强心肌细胞呼吸，减少梗死心脏的细胞死亡和纤维化，挽救心脏功能障碍[2]。另一方面，ENPP1是一种在损伤后诱导并调节骨矿化的酶，其在损伤后钙化的心脏成纤维细胞中高表达。给予抑制ENPP1的小分子抑制剂可显著减少异位心脏钙化并保护损伤后的心脏功能[4]。总之，通过抑制ENPP1，代谢地重新编程肌细胞和非肌细胞，通过代谢组学、单核转录组学和细胞呼吸，诱导心脏的全器官代谢和转录重编程，从而增强心肌细胞呼吸，减少梗死心脏的细胞死亡和纤维化，从而促进心脏功能的修复作用，改善心脏功能。

2.6.1.6 注册分类及注册阶段

DRUG001为含有全新结构活性成分的创新药。按照药品注册管理办法，属注册分类1类。

2.6.1.7 参考文献

[1] Borza R, Salgado-Polo F, Moolenaar WH, Perrakis A. Structure and function of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP) family: Tidying up diversity. J Biol Chem. 2022 Feb;298(2):101526. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101526. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34958798; PMCID: PMC8808174.

[2] Li S, Tao B, Wan J, Montecino-Rodriguez E, Wang P, Ma F, Sun B, Gu Y, Ramadoss S, Su L, Sun Q, Hoeve JT, Stiles L, Collins J, van Dam RM, Tamboline M, Taschereau R, Shirihai O, Kitchen DB, Pellegrini M, Graeber T, Dorshkind K, Xu S, Deb A. A humanized monoclonal antibody targeting an ectonucleotidase rescues cardiac metabolism and heart function after myocardial infarction. Cell Rep Med. 2024 Oct 17:101795. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101795. Epub ahead of print. PMID: 39454569.

[3] Li S, Yokota T, Wang P, Ten Hoeve J, Ma F, Le TM, Abt ER, Zhou Y, Wu R, Nanthavongdouangsy M, Rodriguez A, Wang Y, Lin YJ, Muranaka H, Sharpley M, Braddock DT, MacRae VE, Banerjee U, Chiou PY, Seldin M, Huang D, Teitell M, Gertsman I, Jung M, Bensinger SJ, Damoiseaux R, Faull K, Pellegrini M, Lusis AJ, Graeber TG, Radu CG, Deb A. Cardiomyocytes disrupt pyrimidine biosynthesis in nonmyocytes to regulate heart repair. J Clin Invest. 2022 Jan 18;132(2):e149711. doi: 10.1172/JCI149711. PMID: 34813507; PMCID: PMC8759793.

[4] Pillai ICL, Li S, Romay M, Lam L, Lu Y, Huang J, Dillard N, Zemanova M, Rubbi L, Wang Y, Lee J, Xia M, Liang O, Xie YH, Pellegrini M, Lusis AJ, Deb A. Cardiac Fibroblasts Adopt Osteogenic Fates and Can Be Targeted to Attenuate Pathological Heart Calcification. Cell Stem Cell. 2017 Feb 2;20(2):218-232.e5. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.005. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27867037; PMCID: PMC5291784.