

# 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 在肿瘤发生中的作用及其抑制剂研发现状

王鹏飞<sup>1,2</sup>, 陈奕<sup>1,3\*</sup>

(1. 国家新药重点实验室肿瘤药理组, 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2. 中国科学院大学, 北京 100049; 3. 烟台新药创制山东省实验室, 中科环渤海(烟台)药物高等研究院, 山东 烟台 264000)

**[摘要]** 在哺乳动物中通常以甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)催化甲硫氨酸和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生成的S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)作为主要甲基供体。MAT家族包括MAT1A, MAT2A和MAT2B。其中MAT2A负责肝外正常组织和癌组织的SAM合成, MAT1A只负责正常肝组织和胆管上皮细胞的SAM合成, MAT2B则不具有催化活性。研究表明MAT2A在肿瘤发生发展中具有重要作用, 不仅通过介导癌症代谢以促进肿瘤发展, 还能作为转录辅助因子等直接促进癌症发生发展。因此, MAT2A被视为癌症治疗的潜在靶点, 尤其是近年发现MAT2A抑制和甲硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)缺失具有合成致死的效应后, 更是进一步推动了MAT2A抑制剂的研发。目前该类抑制剂主要包括底物竞争性抑制剂和变构抑制剂, 用于治疗MTAP缺失的肿瘤患者, 同时也有大量研究致力于探索联用策略。综述重点总结了MAT2A的致癌机制、MAT2A抑制剂的发展进程及其潜在应用策略的相关研究, 以期对癌症的精准治疗提供新的靶点以及为联合用药提供新的策略。

**[关键词]** 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A; 癌症; 致癌机制; 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂

**[中图分类号]** R979.1; R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 12-0884-14

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.12.002

## The Role of Methionine Adenosyltransferase 2A in Tumorigenesis and the Development of Its Inhibitors

WANG Pengfei<sup>1,2</sup>, CHEN Yi<sup>1,3</sup>

(1. Division of Anti-Tumor Pharmacology, State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Shandong Provincial Laboratory of Drug Discovery (Yantai), Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Yantai 264000, China)

**[Abstract]** Methionine adenosyltransferase (MAT) catalyzes the formation of S-adenosylmethionine (SAM), serving as the primary methyl group donor in mammalian cells, from methionine and adenosine triphosphate (ATP). MAT family consists of MAT1A, MAT2A and MAT2B. MAT2A is responsible for the synthesis of SAM in extrahepatic normal tissues and cancer tissues, MAT1A is solely responsible for SAM synthesis in normal liver tissue and bile duct epithelial cells, while MAT2B has no catalytic activity. Accumulated evidence illuminates that MAT2A has a cancerogenic role by mediating cancer metabolism, functioning as a transcriptional cofactor. MAT2A, therefore, has been known as a site of therapeutic vulnerability for cancer. Particularly, after finding that MAT2A inhibition and methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) loss are synergistically lethal, more attention has been paid to the promising discovery of diverse kinds of MAT2A inhibitors, which mainly include substrate-competitive inhibitors and allosteric inhibitors, in an attempt to treat MTAP-deleted tumors and explore the strategy of combined therapy. This review summarizes the oncogenic mechanisms of MAT2A and the development of MAT2A inhibitors, with a focus on the potential strategies of applying MAT2A inhibitors, hoping to identify a novel target for precise cancer treatment and new strategies for drug combination.

**[Key words]** MAT2A; cancer; oncogenic mechanism; MAT2A inhibitor

**接受日期:** 2022-09-16

**项目资助:** 中科院上海药物研究所新药研究国家重点实验室开发课题 (No. SIMM2205KF-04)

**\* 通信作者:** 陈奕, 研究员, 博士生导师;

**研究方向:** 抗肿瘤药理;

**Tel:** 021-50801339; **E-mail:** ychen@simm.ac.cn

在人体中有 3 个甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)蛋白参与了S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)的合成, 它们分别是MAT1A, MAT2A和MAT2B。MAT1A和MAT2A是催化亚基而MAT2B是调节亚基<sup>[1]</sup>, 分布于机体不同位置, 调控合成SAM, 为DNA, RNA

和蛋白质的甲基化修饰提供甲基, 影响它们的表达和作用, 最终发挥不同生物学功能。MAT1A 主要位于肝细胞和胆管上皮细胞, 形成 MAT I (MAT1A 二聚体) 和 MAT III (MAT1A 四聚体)<sup>[1]</sup>。MAT2A 则主要位于肝外细胞, 与 MAT2B 形成 MAT II<sup>[2]</sup>。MAT1A 是肝脏中的主要 MAT 亚型并在正常肝组织中负责合成 SAM, 是肝脏正常生命活动维持所必需。但在肝癌中该亚型表达下调, MAT2A 则表达上调, 因此 MAT1A/MAT2A 的表达比例被视为肝癌发生的生物标志物<sup>[3]</sup>。此外, 在其他多种肿瘤中也发现 MAT2A 发挥着重要作用<sup>[4]</sup>, 由此认为在肿瘤组织中, 更依赖于 MAT2A 主导的 SAM 合成, 而不是 MAT1A, 故 MAT2A 在抗肿瘤研究中受到更多关注。

MAT2A 的主要功能是催化甲硫氨酸和腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 生成 SAM<sup>[5]</sup>。虽然 SAM 可选择性地促进肝癌和结直肠癌细胞的凋亡而不影响正常肝细胞和肠上皮细胞的凋亡<sup>[6]</sup>, 但其可以作为甲基供体, 影响下游底物的甲基化水平, 改变基因表达从而促进癌症发展。比如, 在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 驱动的癌症中, mTORC1 可以升高 SAM 的水平, 为 RNA 甲基转移酶提供底物, 从而促进 mRNA 甲基化和癌细胞增殖<sup>[7]</sup>。在提供甲基之后, SAM 转变为 S-腺苷同型半胱氨酸 (S-adenosyl homocysteine, SAH), 进而被 SAH 水解酶切割成同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 和腺苷 (见图 1)<sup>[8]</sup>。Hcy 被甲硫氨酸合成酶和甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶重新甲基化为甲硫氨酸<sup>[9-10]</sup>, 或通过转硫通路转化为半胱氨酸 (见图 1)<sup>[11]</sup>。在外源半胱氨酸缺乏的条件下, 转硫通路维持细胞内半胱氨酸的水平, 从而防止癌细胞受到过氧化物的损伤<sup>[12]</sup>。另外, SAM 在多胺合成中转化为 5-甲基硫代腺苷 (5-methylthioadenosine, MTA) 并通过甲硫氨酸补救途径生成甲硫氨酸。在该过程中 SAM 提供丙氨基参与合成亚精胺和精胺, 这两物质也被证实能促进癌细胞生长, 被认为是癌症的标志物和潜在治疗靶点<sup>[13]</sup>。越来越多的证据表明 MAT2A 通过影响 SAM 的生成, 从而促进肿瘤发生发展, 由此该蛋白在抗肿瘤研究, 尤其是相应抑

制剂的研发中备受关注。本综述对 MAT2A 在肿瘤发生发展中所扮演的角色及其相应抑制剂研发和应用的现状予以介绍, 以期该类抑制剂的开发能为癌症干预治疗提供新的选择。

## 1 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 与 S-腺苷甲硫氨酸的相互调控作用

如前所述, MAT2A 最根本的生物学功能是产生 SAM。研究者通过 MAT2A 与 ATP 类似物腺苷 5'-( $\beta, \gamma$ -酰亚胺) 三磷酸 [adenosine 5'-( $\beta, \gamma$ -imido) triphosphate, AMP-PNP] 和甲硫氨酸一起共结晶<sup>[14-15]</sup>。AMP-PNP 作为 ATP 的类似物, 可以水解为腺苷和亚氨基三磷酸 (imido-triphosphate, PPNP)。但 PPNP 无法进一步水解 (见图 2A)。在 AMP-PNP 参与的反应中, SAM 与 MAT2A 解离速度比 ATP 参与时慢 3 个数量级, 这有利于获得与 SAM 结合的 MAT2A 晶体<sup>[16]</sup>。甲硫氨酸首先与 MAT2A 结合, 它的氮原子与 MAT2A 的天冬氨酸和谷氨酸相互作用。然后 AMP-PNP 与 MAT2A 结合, 由 1 个钾离子和 2 个镁离子固定位置 (见图 2B)。甲硫氨酸富含电子的硫原子发生亲核反应, 使 AMP-PNP 分裂成腺苷和 PPNP, 然后产生 SAM (见图 2C)。反应完成后 SAM 离开 MAT2A<sup>[14]</sup>。在生理条件下, ATP 裂解成腺苷和三磷酸。三磷酸再被 MAT2A 水解, 其  $\beta, \gamma$ -三磷酸盐键发生断裂, 生成磷酸和焦磷酸<sup>[17-18]</sup>, 且水解后, 磷酸盐和焦磷酸盐则离开 MAT2A 的活性部位<sup>[14]</sup>。

MAT2A 在合成 SAM 的同时也受到 SAM 的调控。高浓度的 SAM 会抑制 MAT2A 利用甲硫氨酸和 ATP<sup>[18]</sup>。另外, SAM 的浓度与 MAT2A mRNA 转录后修饰和 MAT2A 的表达相关。MAT2A 基因编码 2 种 RNA 亚型: 其一是位于细胞质的 MAT2A mRNA, 其二是滞留于细胞核的内含子保留的 MAT2A mRNA<sup>[19-20]</sup>。在缺乏甲硫氨酸或 SAM 的情况下, 位于细胞质的 MAT2A mRNA 的含量会升高, 内含子保留的 MAT2A mRNA 含量则降低<sup>[21]</sup>。深入研究发现在 SAM 不足的情况下, 甲基转移酶样蛋白 16 (methyltransferase-like protein 16, METTL16) 可以剪接内含子保留的 MAT2A mRNA, 去除内含子<sup>[21]</sup>。进一步研究发现剪切因子

I<sub>m</sub>25 (cleavage factor I<sub>m</sub> 25, CFI<sub>m</sub> 25) 是 METTL16 的下游, 可与 CFI<sub>m</sub> 68 和 CFI<sub>m</sub> 59 形成复合物, 切割内含子保留的 MAT2A mRNA<sup>[22]</sup>。另外, 在 SAM 充足的情况下, METTL16 可以甲基化位于细胞质的 MAT2A mRNA, 促进其降解; 但在 SAM 不足的情况下, 位于细胞质的 MAT2A mRNA 的稳定性因为没有被甲基化而提高<sup>[23]</sup>。所以 SAM 不足促进了内含子保

留的 MAT2A mRNA 的剪接和位于细胞质的 MAT2A mRNA 的稳定性, 进而促进了 MAT2A 蛋白的表达。此外, 当 SAM 浓度高时, MAT2B 会抑制 MAT2A 的活性; 但在 SAM 缺乏的条件下, MAT2B 会促进 MAT2A 的活性<sup>[24]</sup>。所以当 MAT2A 被抑制而使 SAM 浓度下降时, MAT2A 蛋白的水平又会被代偿性地升高<sup>[24-25]</sup>, 从而刺激 SAM 合成维持相应平衡。

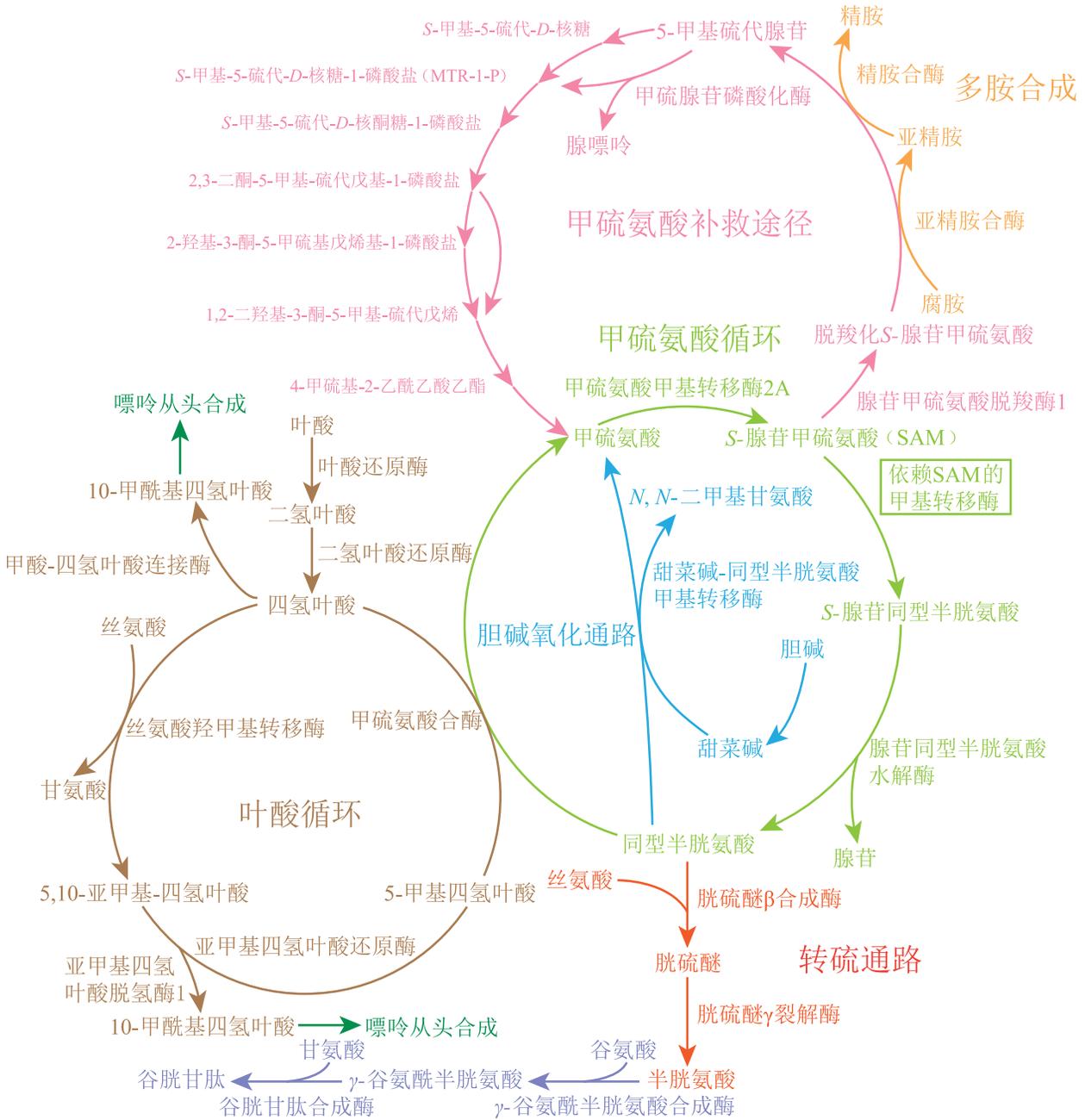
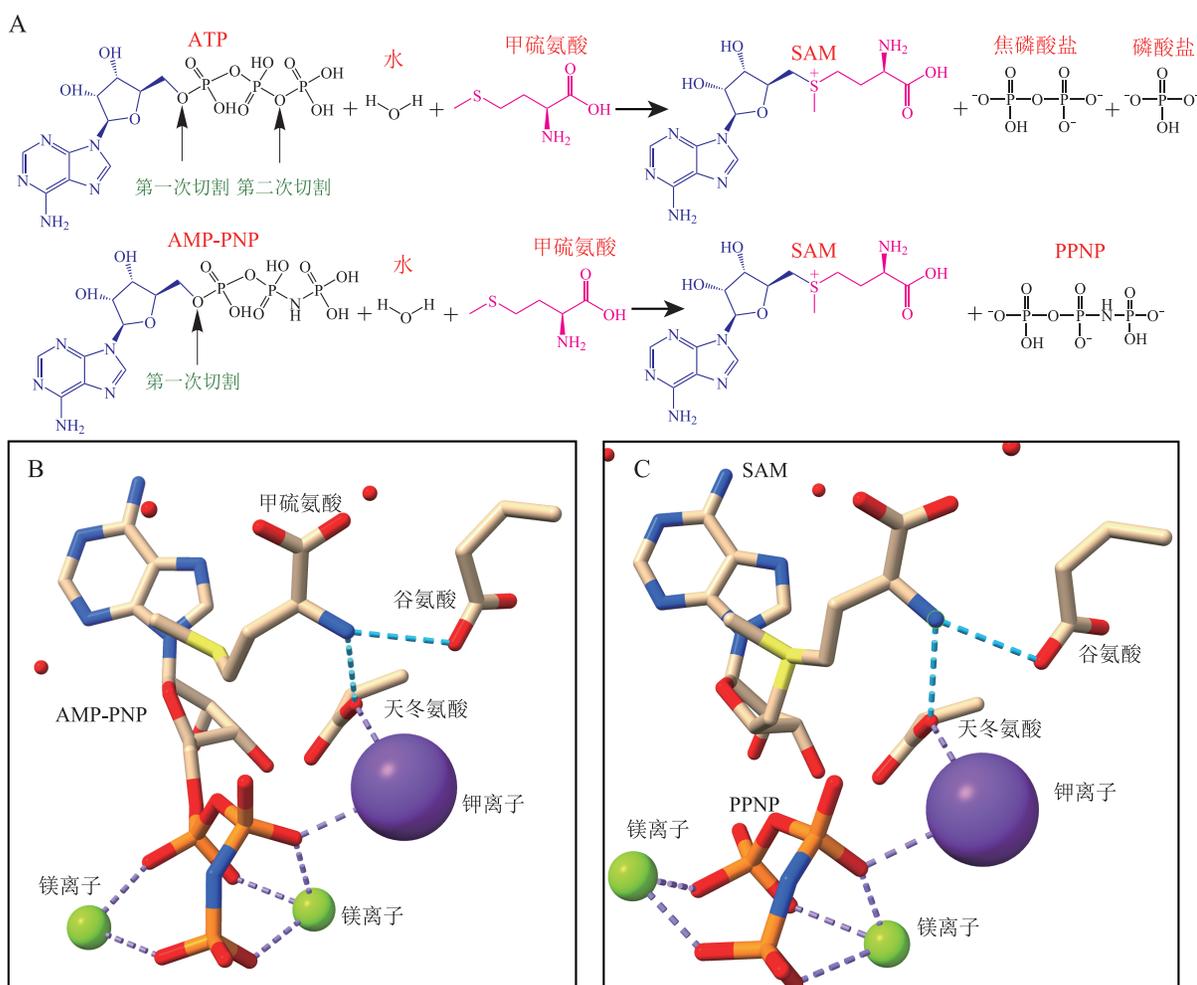


图 1 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 和 S-腺苷甲硫氨酸代谢相关的通路

Figure 1 The pathways related to methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine metabolism



A: MAT2A 将甲硫氨酸和 ATP 或 AMP-PNP 转化为 SAM; B: 甲硫氨酸和 AMP-PNP 结合 MAT2A (PDB ID: 1P7L); C: AMP-PNP 在结合甲硫氨酸后裂解, 从而产生 SAM 和 PPNP (PDB ID: 1P7L)  
 MAT2A: methionine adenosyltransferase 2A (甲硫氨酸腺苷转移酶 2A); ATP: adenosine triphosphate (腺苷三磷酸); AMP-PNP: adenosine 5'-( $\beta$ ,  $\gamma$ -imido)triphosphate [腺苷 5'-( $\beta$ ,  $\gamma$ -酰亚胺)三磷酸]; SAM: S-adenosylmethionine (S-腺苷甲硫氨酸); PPNP: imidodiphosphate (亚氨基三磷酸)

图 2 S-腺苷甲硫氨酸合成的过程

Figure 2 The process of S-adenosylmethionine biosynthesis

## 2 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 在癌症发生发展中的作用

有证据表明 MAT2A 可以驱动多种癌症发生发展, 包括肝细胞癌、结直肠癌、胃癌和胶质瘤等<sup>[4]</sup>。MAT2A 所催化的甲硫氨酸到 SAM 的转化过程是细胞代谢中的一个重要环节, 因此 MAT2A 与一些代谢途径, 如叶酸循环、多胺合成和转硫途径有密切联系 (见图 1), MAT2A 也通过这些途径参与影响癌症发生发展的进程。另外, MAT2A 还可以作为转录辅助因子调控基因表达, 参与肿瘤进展。例如, MAT2A 通过与组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移

酶 SET 结构域分叉蛋白结合, 并催化环氧酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 基因座上的组蛋白 H3 上的第 9 个赖氨酸三甲基化来抑制 COX-2 的表达<sup>[26]</sup>。还有研究表明 MAT2A 的促癌作用与非编码 RNA 相关<sup>[27-28]</sup>。因此, 深入了解 MAT2A 介导肿瘤代谢、作为转录辅助因子和参与非编码 RNA 网络调控的相关分子机制对于理解 MAT2A 的致癌作用非常必要。

### 2.1 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 介导肿瘤代谢

甲硫氨酸是一种必需氨基酸, 在肿瘤代谢中发挥着关键作用, 为蛋白质和 SAM 合成所必需。肿

瘤起始细胞或肿瘤干细胞被认为是肿瘤发生所必需,也是肿瘤耐药和复发的关键细胞群,所以也被认为是癌症治疗中必须关注的细胞群<sup>[29]</sup>。代谢组学显示,相比于其他肺部肿瘤细胞,肺癌干细胞展现出更依赖于甲硫氨酸和 SAM 的特点。甲硫氨酸饥饿或 *MAT2A* 敲减能显著抑制肺癌干细胞在体内增殖和甲基化修饰,补充 SAM 可以逆转这一现象<sup>[30]</sup>。而在甲硫氨酸缺乏的情况下,补充 SAM 会促进肿瘤干细胞增殖<sup>[30-31]</sup>,提示 *MAT2A* 介导 SAM 的合成在肺癌干细胞增殖中发挥重要作用。另外,有研究证实组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸突变为甲硫氨酸能促进弥漫性中线胶质瘤 (diffuse midline glioma, DMG) 的进展,而且 DMG 细胞的生长非常依赖甲硫氨酸和 SAM<sup>[32]</sup>。组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸突变为甲硫氨酸通过刺激腺苷甲硫氨酸脱羧酶 1 的表达而下调 *MAT2A* 水平,但这些剩余的 *MAT2A* 对维持 DMG 的生存必不可少。因此,甲硫氨酸缺乏、*MAT2A* 敲减或用抑制剂抑制 *MAT2A* 都可以抑制 DMG 的发展<sup>[32]</sup>。综上所述,*MAT2A* 可能是依赖甲硫氨酸的相关癌症的有效治疗靶点。

*MAT2A* 的功能与叶酸循环、多胺合成和转硫通路密切相关 (见图 1)。在肝细胞癌中,叶酸通过提高 *MAT2A* 的含量促进癌症进展,敲除 *MAT2A* 则可抑制肝癌细胞的体内生长<sup>[33-34]</sup>。限制叶酸能上调 *MAT2A* 第 81 位赖氨酸的乙酰化,导致 *MAT2A* 被泛素蛋白连接酶 E3 成员 N-recogin 4 识别并通过蛋白酶体系统降解<sup>[34]</sup>。在叶酸充足的条件下,去泛素化蛋白含缬酪肽蛋白 P97/P47 复合物相互作用蛋白 135 表达升高,与 *MAT2A* 结合并抑制 *MAT2A* 被泛素化降解<sup>[33]</sup>,从而促进细胞增殖。腐胺是多胺的一种,也能通过上调 *MAT2A* 促进肝癌和结直肠癌细胞的增殖<sup>[35]</sup>。虽然没有直接证据表明 *MAT2A* 可以调节转硫通路,但是 *MAT2A* 抑制剂 AGI-24512 会降低 Hcy 的水平<sup>[25]</sup>,而 Hcy 是转硫通路的起点,提示 *MAT2A* 可能可以调节转硫通路。*MAT2A* 在肿瘤代谢中的这些关键作用强烈提示了其作为肿瘤治疗靶点的可能。

## 2.2 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 作为转录辅助因子

*MAT2A* 可以作为转录辅助因子直接参与调控其

他蛋白的表达。在结直肠癌中, *MAT2A* 被小分子泛素相关修饰物蛋白 1 (small ubiquitin-related modifier protein 1, SUMO1) SUMO 化修饰后与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的启动子结合从而促进 Bcl-2 的表达,同时 *MAT2A* 还能直接结合 Bcl-2 蛋白提高该蛋白的稳定性<sup>[36]</sup>。过表达的 Bcl-2 则导致细胞对 5-氟尿嘧啶耐药<sup>[36]</sup>。从 *MAT1A* 到 *MAT2A* 的转换对于肝细胞癌的发生发展至关重要<sup>[3]</sup>。在肝细胞癌中, *MAT1A* 下调导致骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 启动子甲基化水平降低,进而促进 OPN 的表达。*MAT2A* 通过结合整合素  $\beta 3$  (integrin  $\beta 3$ , ITGB3) 的启动子促进 ITGB3 的表达<sup>[37]</sup>。ITGB3 和 OPN 可通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2), 促进癌症转移<sup>[37]</sup>。在胃癌中, *MAT2A* 通过提供 SAM, 促进长链酰基辅酶 A 合成酶 3 (acyl-CoA synthetase long chain family member 3, ACSL3) 启动子上组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化,从而促进 ACSL3 的表达,使胃癌细胞对铁死亡诱导剂耐药<sup>[38]</sup>。此外, *MAT2A* 也可以影响肿瘤微环境。肿瘤微环境中 M1 型巨噬细胞可以选择性地杀伤肿瘤细胞而 M2 型巨噬细胞可以促进癌症增殖和转移<sup>[39]</sup>。在胃癌组织中, *MAT2A* 通过提高受体相互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 启动子上组蛋白 H3 上的第 4 个赖氨酸三甲基化的水平促进 RIP1 的表达,进而促进巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞,从而使肿瘤微环境有利于肿瘤生长<sup>[40]</sup>。因此,靶向 *MAT2A* 不仅可以直接作用于肿瘤细胞,还可通过调节肿瘤微环境而影响肿瘤的发展。

## 2.3 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 受非编码 RNA 调节

非编码 RNA 通常是指无法翻译的 RNA,主要分为管家型非编码 RNA 和调节型非编码 RNA。管家型非编码 RNA 包括转运 RNA 和核糖体 RNA,存在于所有细胞中,且具备重要生物学功能如参与蛋白质的翻译<sup>[41]</sup>。调节型非编码 RNA 包括小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA),它们通过与 DNA, RNA 和蛋白结合,调节蛋白的表达和功能<sup>[41]</sup>。有研究结果证实多种非编码 RNA 可影响 *MAT2A* 的表达。例

如在肺癌中, miR-203 可抑制 MAT2A 的表达<sup>[27]</sup>。在人乳头瘤病毒 16 阳性的宫颈癌中, lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MATLAT1) 通过结合 miR-485-5 促进 MAT2A 的表达, 进而可以促进宫颈癌细胞增殖<sup>[42]</sup>。在肝细胞癌中, lncRNA 核仁小 RNA 宿主基因 6 (small nucleolar RNA host gene 6, SNHG6) 阻断 miR-1297 介导的 MAT2A mRNA 的降解, 从而导致 MAT2A 过表达<sup>[43]</sup>。circRNA 是一类具有环状结构的 RNA, 与癌症密切相关<sup>[44]</sup>, 同时也参与了 MAT2A 在癌症中的过表达机制。circ\_0000337, circ\_0007364 和 circ\_00446516 发挥 miRNA 海绵的作用, 从而促进 MAT2A 的表达, 最终促进癌症进展<sup>[28, 45-46]</sup>。所以 MAT2A 是非编码 RNA 调控癌症的一个重要节点。

### 3 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂研发进展

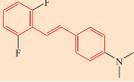
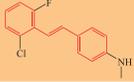
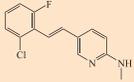
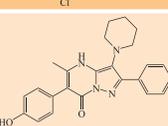
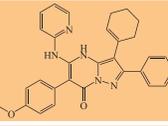
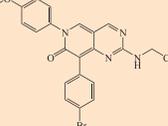
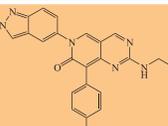
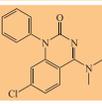
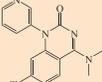
早在上世纪, 研究者已开启 MAT2A 抑制剂的研发, 但迄今被报道具有 MAT2A 抑制活性的化合物并不多, 目前仅有 2 个化合物进入临床研究, 还有 10 个化合物处于临床前研究, 暂未有相应抑制剂成功上市。早期 MAT2A 抑制剂主要为甲硫氨酸类似物, 代表是环亮氨酸 (见表 1), 其通过竞争甲硫氨酸结合位点从而抑制 MAT2A<sup>[47]</sup>。随后, (*E*)-二苯乙烯 (见表 1 中红色标记) 类似物, 如 FIDAS-3 和 FIDAS-5 被发现具有 MAT2A 抑制活性, 能抑制结直肠癌细胞生长<sup>[48-49]</sup>。2014 年又发现 FIDAS-3 类似物 (见表 1), 其抑制结肠癌细胞增殖的半数最大抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>) 低于 FIDAS-3。该化合物易形成水溶性的盐酸盐, 不易产生心脏毒性<sup>[50]</sup>。但是二苯乙烯的碳碳双键容易发生氧化还原反应, 可能会产生脱靶效应<sup>[50]</sup>。

2017 年, 首个 MAT2A 变构抑制剂 PF-9366 被报道 (见表 1)。该化合物可以抑制人肝癌 Huh-7 细胞系中 SAM 的生成和细胞增殖。PF-9366 不与神经转运体、磷酸二酯酶和离子通道结合, 表现出较高的特异性<sup>[24]</sup>。但是 PF-9366 会增加 MAT2A mRNA 和蛋白质的表达, 影响其抗肿瘤效果<sup>[24]</sup>。

AGI-24512 是 2018 年发现的又一个 MAT2A 选择性抑制剂, 体外分子水平检测该化合物对 MAT2A 的抑制活性较好, IC<sub>50</sub> 在纳摩尔水平 (见表 1)。该化合物可选择性地抑制甲硫腺苷磷酸化酶 (methionine adenosine phosphorylase, MTAP) 缺失的 HCT116 细胞系生长而对亲本 HCT116 细胞系影响很弱<sup>[51]</sup>。AGI-24512 也会升高 MAT2A 蛋白的水平, 但似乎并未影响其抗癌活性<sup>[51]</sup>, 但该化合物较高的血浆蛋白结合率和细胞外排率阻碍其应用<sup>[51]</sup>, 这也推动了 AG-270 (也被称为 S-095033) 的发现 (见表 1)。AG-270 是目前研究进展较快的 MAT2A 抑制剂, 在临床前该化合物能显著抑制 MTAP 缺失的 HCT116 细胞内 SAM 的生成和细胞的体内外生长, 并具有良好的口服生物利用度、耐受性和选择性<sup>[51]</sup>。AG-270 正开展 I 期临床研究, 在 MTAP 缺失的淋巴瘤或实体瘤患者中评价其药动学性质、安全性、最大耐受剂量和初步疗效 (临床试验编号: NCT03435250), 同时也作为二线或三线药物联合紫杉醇类药物针对晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者开展 I/II 期临床研究, 进行耐受性、安全性、药动学和早期的抗肿瘤效果评价 (临床试验编号: NCT05312372)。AGI-41998 和 AGI-43192 是另 2 个被开发的活性较好的 MAT2A 抑制剂 (见表 1)。其中 AGI-41998 最大的特点在于能透过血脑屏障, 但由于其会激活细胞色素 P450 酶的活性, 存在与其他药物相互作用的风险。AGI-43192 具有很好的抗肿瘤活性, 而且避免了对细胞色素 P450 的激活作用, 但无法有效地穿透血脑屏障<sup>[52]</sup>。另一个目前进展良好的 MAT2A 抑制剂是 IDE-397 (结构未公开), 由 Ideaya Biosciences 报道于 2021 年。已披露的临床前研究结果显示该化合物在 MTAP 缺失的非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、头颈癌、食管癌和胃癌中均具有良好的抗肿瘤作用<sup>[53]</sup>, 目前正开展临床研究, 用于治疗对标准疗法没有反应或没有可用的辅助疗法的晚期或转移性 MTAP 缺失的实体瘤患者 (临床试验编号: NCT04794699)。此外, 有研究团队通过合并三嗪酮和喹啉的结构, 开发了具有 MAT2A 抑制活性的喹啉酮类似物 **28** 和喹啉酮类似物 **31** (见表 1)<sup>[54]</sup>。喹啉酮类似物 **28** 表现出高溶解度、高渗

透性、口服生物利用度大、药动学特性好及没有潜在的药物间相互作用等特点。然而, 经喹啉酮类似物 **28** 治疗的小鼠出现体质量下降<sup>[54]</sup>, 提示其治疗窗口较小, 有待进一步研究。

表 1 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂  
Table 1 Methionine adenosyltransferase 2A inhibitors

抑制剂类型	抑制剂名称	化学结构式	研发阶段	参考文献
底物竞争性抑制剂	环亮氨酸		临床前研究	[47]
	FIDAS-3		临床前研究	[48]
	FIDAS-5		临床前研究	[48]
	FIDAS-3 类似物		临床前研究	[50]
变构抑制剂	PF-9366		临床前研究	[24]
	AGI-24512		临床前研究	[51]
	AG-270/S-095033		I 期临床, I/II 期临床	[51]
	AGI-41998		临床前研究	[52]
	AGI-43192		临床前研究	[52]
	IDE-397	未公开	I 期临床	[53]
	喹啉酮类似物 <b>28</b>		临床前研究	[54]
	喹啉酮类似物 <b>31</b>		临床前研究	[54]

临床研究数据来源: <https://clinicaltrials.gov/>; 临床前研究数据来源: <https://www.cortellis.com/drugdiscovery/home>

#### 4 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂潜在应用前景及潜在的药物联用策略

早在 1970 年就发现了具有 MAT2A 抑制活性的化合物<sup>[47]</sup>, 但该类抑制剂由于敏感人群不清、疗效欠佳、靶向性差, 所以一直进展缓慢<sup>[4]</sup>。直到研究

发现 MTAP 缺失的肿瘤细胞对 MAT2A、蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5) 和 RIO 激酶 1 (RIO kinase 1, RIOK1) 敏感, 以及 MAT2A 和 PRMT5 在 MTAP 缺失的肿瘤中具有合成致死的作用等<sup>[55]</sup>, MAT2A 抑制剂的研发才

获得了突破。这也提示人们在聚焦该类抑制剂研发的同时,更应关注该类抑制剂合理用药方案的寻找。

#### 4.1 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂和甲硫腺苷磷酸化酶缺失结合: 基于蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制

*MTAP* 基因位于第 9 号染色体短臂 21 染色区,与抑癌基因细胞周期依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, *CDKN2A*) 基因相邻 100 000 bp<sup>[56]</sup>。*CDKN2A* 基因编码 *CDKN2A* 和 P14,前者抑制细胞周期依赖性激酶 4 和 6,后者则激活 P53<sup>[57-58]</sup>,均是抑制癌症的重要蛋白,所以 *CDKN2A* 基因经常在癌症中发生缺失。在 80%~90% 的 *CDKN2A* 缺失的肿瘤中,*MTAP* 基因也会缺失<sup>[59]</sup>。*MTAP* 的功能是分解 MTA 从而促进甲硫氨酸和腺苷的再生(见图 1),其缺失导致 MTA 堆积。MTA 的结构与 SAM 类似,会特异性地损伤 *PRMT5* 的活性而不影响其他甲基转移酶<sup>[60]</sup>。*PRMT5* 的主要功能是催化精氨酸对称二甲基化,从而调节蛋白的功能,如 *PRMT5* 催化蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) 1 中第 391 位精氨酸对称二甲基化,进而使 AKT1 磷酸化<sup>[61]</sup>。*MTAP* 缺失损伤了 *PRMT5* 的功能,进而导致精氨酸对称二甲基化水平降低<sup>[62]</sup>。在表达 *MTAP* 的癌细胞中,*PRMT5* 单基因敲除虽具有致死性,但敲减 *PRMT5* 不会对细胞增殖产生影响,剩余的 *PRMT5* 仍能发挥作用,维持细胞正常生存<sup>[60]</sup>。但在 *MTAP* 缺失的癌细胞中,剩余的 *PRMT5* 的活性被升高的 MTA 所抑制,无法正常发挥功能,所以敲减 *PRMT5* 可抑制 *MTAP* 缺失的细胞增殖<sup>[60]</sup>。同时 *MAT2A* 产生的 SAM 是 *PRMT5* 发挥活性所必需,所以抑制 *MAT2A* 也会阻抑 *PRMT5* 部分活性,在 *MTAP* 缺失的细胞中,*MAT2A* 抑制剂抑制细胞增殖的效果类似于敲减 *PRMT5*<sup>[25,55]</sup>(见图 3)。

除了催化精氨酸对称二甲基化修饰外,*PRMT5* 的功能还包括调节 mRNA 剪接、调控细胞周期和参与 DNA 损伤反应<sup>[63]</sup>。这些都可以在 *MTAP* 缺失的 HCT116 细胞中被 *MAT2A* 抑制剂 AGI-24512 所抑制<sup>[25]</sup>。在 *MTAP* 缺失的 HCT116 细胞中,*MAT2A* 抑制剂 AGI-24512 通过阻断 *PRMT5* 调控的 mRNA 剪接,降低范科尼贫血互补组 A (Fanconi anemia complementation group A, FANCA) 和 FANCL mRNA

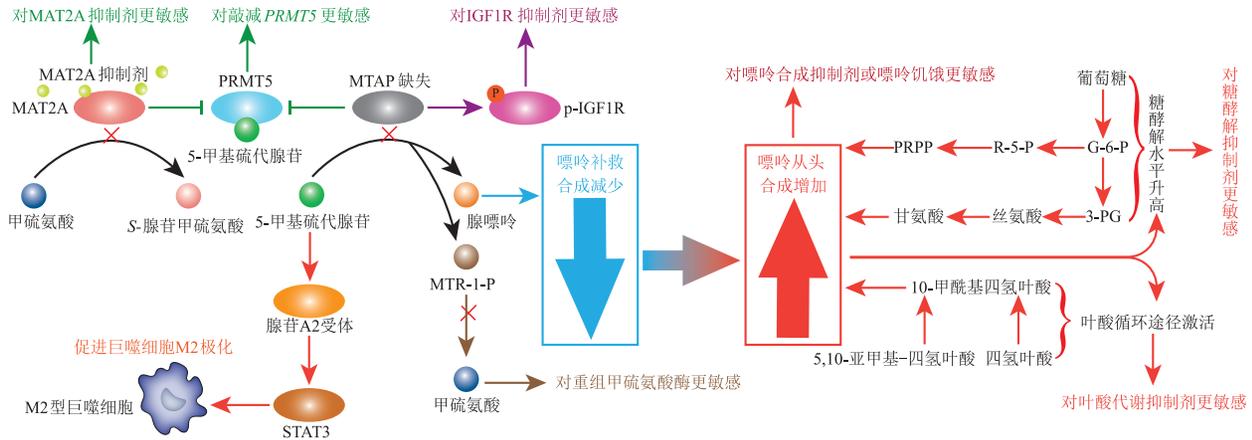
的表达,最终改善癌细胞对多西他赛的敏感性<sup>[25]</sup>。基于此,临床也正在开展 *MAT2A* 抑制剂和紫杉烷类药物在 *MTAP* 缺失的癌症中联用的临床试验(临床试验编号: NCT03435250, NCT05312372 和 NCT04794699)。

#### 4.2 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂和甲硫腺苷磷酸化酶缺失结合: 基于其他特征

*MTAP* 缺失直接导致 MTA 的堆积和腺苷的缺失。为了补偿缺失的腺苷,*MTAP* 缺失的肿瘤细胞只能依赖于从头嘌呤合成途径<sup>[64]</sup>。嘌呤饥饿或嘌呤从头合成抑制剂 L-丙氨酸可以抑制 *MTAP* 缺失的神经髓母细胞瘤的干性<sup>[65-66]</sup>(见图 3)。另外,嘌呤从头合成异常激活会导致糖酵解水平升高,从而使 *MTAP* 缺失的细胞对糖酵解抑制剂 2-脱氧-D-葡萄糖更敏感<sup>[67]</sup>(见图 3)。此外,一碳单位的代谢产物 10-甲酰基-四氢叶酸也是嘌呤合成的原料之一<sup>[68]</sup>(见图 3)。在 *MTAP* 缺失的泌尿上皮癌细胞中,叶酸代谢抑制剂培美曲塞可以诱发 DNA 损伤<sup>[69]</sup>。这些结果提示 *MAT2A* 抑制剂和嘌呤合成抑制剂、糖酵解抑制剂或叶酸代谢抑制剂的联合应用可能会有助于提高肿瘤治疗效果。例如 *MAT2A* 口服抑制剂 IDE-397 联合静脉注射培美曲塞正开展临床试验(临床试验编号: NCT04794699)。*MTAP* 缺失还会使细胞产生其他变化。如 *MTAP* 缺失阻断了甲硫氨酸补救途径,导致细胞缺乏甲硫氨酸,所以 *MTAP* 缺失的肿瘤细胞对重组甲硫氨酸酶更敏感<sup>[70]</sup>(见图 3)。研究发现蛋白激酶的甲基化和磷酸化之间存在相互联系<sup>[61]</sup>。例如 *MTAP* 在调控精氨酸对称二甲基化的同时也可以抑制肾细胞癌中蛋白酪氨酸磷酸化,因此 *MTAP* 缺失会激活胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R),促进肿瘤细胞的转移和侵袭,但同时也使癌细胞对 IGF1R 抑制剂更敏感<sup>[62]</sup>(见图 3)。*MTAP* 缺失还影响免疫检查点抑制剂抗程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 在非小细胞肺癌中的治疗效果<sup>[56,71]</sup>。此外,*MTAP* 缺失所导致的 MTA 堆积会促进巨噬细胞 M2 型极化,进一步恶化肿瘤的免疫微环境<sup>[72]</sup>(见图 3)。在肝细胞癌组织中,高水平的 SAM 和 MTA 会导致 T 细胞功能紊乱和耗竭,敲减 *MAT2A*

能恢复 T 细胞的功能<sup>[73]</sup>。由此 MAT2A 抑制剂具有逆转 MTAP 缺失所造成的免疫抑制微环境, 且与免

疫检查点抑制剂有协同抑制肿瘤生长的可能, 但仍有待进一步临床研究证实。



MAT2A: methionine adenosyltransferase 2A (甲硫氨酸腺苷转移酶 2A); PRMT5: protein arginine methyltransferase 5 (蛋白精氨酸甲基转移酶 5); MTAP: methylthioadenosine phosphorylase (甲硫腺苷磷酸化酶); IGF1R: insulin like growth factor 1 receptor (胰岛素样生长因子 1 受体); p-IGF1R: phosphorylated insulin like growth factor 1 receptor (磷酸化的胰岛素样生长因子 1 受体); STAT3: signal transducer and activator of transcription 3 (信号传导与转录激活因子 3); MTR-1-P: S-methyl-5-thio-D-ribose-1-phosphate (S-甲基-5-硫代-D-核糖-1-磷酸盐); G-6-P: glucose 6-phosphate (6-磷酸葡萄糖); R-5-P: ribose-5-phosphate (核糖-5-磷酸); PRPP: phosphoribosyl pyrophosphate (5-磷酸核糖-1 $\alpha$ -焦磷酸); 3-PG: 3-phosphoglycerate (3-磷酸甘油酸)

图 3 甲硫腺苷磷酸化酶缺失所带来的治疗靶点

Figure 3 The therapeutic targets caused by methylthioadenosine phosphorylase loss

### 4.3 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 抑制剂与传统化疗药物联合应用

除了嘌呤合成抑制剂外, MAT2A 抑制剂还与胞苷衍生物联合应用于 MTAP 缺失或未缺失的癌症治疗。临床前研究表明环亮氨酸、重组甲硫氨酸酶和地西他滨在未分化的软组织肉瘤中具有协同作用<sup>[74]</sup>。也有临床试验研究 IDE-397 和胞苷衍生物吉西他滨联用对 MTAP 缺失肿瘤的疗效 (临床试验编号: NCT04794699)。实验模型也证实 PF-9366 和阿糖胞苷可以发挥协同作用, 促进白血病细胞的凋亡<sup>[75]</sup>。此外, 甲氨蝶呤会降低肝癌细胞中 MAT2A 的表达<sup>[33,76]</sup>, 存在与 MAT2A 抑制剂合用的可能。此外, MAT2A 抑制剂 FIDAS-5 与顺铂可协同抑制胃癌, 而且不会产生严重的不良反应<sup>[38]</sup>。在对顺铂耐药的肺癌患者中抑制 MAT2A 可以恢复顺铂的疗效<sup>[77]</sup>。综上所述, MAT2A 抑制剂与化疗药物的联用主要集中在抗代谢药物上, 特别是嘌呤和嘧啶类药物, 同时其他研究方向也在探索之中, 但绝大多数的研究尚局限在临床前阶段。

### 4.4 其他用药策略

MAT2A 的用药策略还可以与饮食相结合。甲

硫氨酸饥饿导致乳腺癌干细胞和黑色素瘤对 MAT2A 抑制剂更敏感<sup>[31,40]</sup>; 另外, 叶酸限制会使 MAT2A 蛋白稳定性降低<sup>[33]</sup>。综上可以考虑在给予 MAT2A 抑制剂治疗的时候限制甲硫氨酸和叶酸饮食摄入。

此外, 寻找合适的癌症类型也可以减少 MAT2A 抑制剂给药量。组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸突变为甲硫氨酸的 DMG 对 MAT2A 抑制剂更敏感, 其 IC<sub>50</sub> 甚至要低于 MTAP 缺失的胶质瘤<sup>[32]</sup>。在 mTORC1 激活的癌细胞中, mTORC1 通过促进 MAT2A 的表达, 来维持 SAM 的丰度, 所以 mTORC1 激活的癌细胞对 MAT2A 抑制剂更敏感<sup>[7]</sup>。

## 5 讨论

MAT2A 通过影响 SAM 的合成, 参与细胞代谢, 还能作为转录辅助因子以及参与非编码 RNA 调控, 最终影响肿瘤细胞的多种生物学功能, 促进肿瘤的发生发展。MAT2A 可以通过改变内皮细胞的表现遗传状态促进血管生成<sup>[78]</sup>。此外, MAT2A 还通过促进巨噬细胞 M2 型极化, 恶化肿瘤微环境<sup>[40,73]</sup>, 但目前这方面依然缺乏深入研究。

基于 MAT2A 在肿瘤中的重要地位, MAT2A 抑

制剂的研发成为关注的热点,特别是发现 MTAP 缺失的肿瘤对 MAT2A 抑制剂尤为敏感后,更是迅速推动其发展,目前已有 2 个抑制剂(AG-270/S-095033 和 IDE-397)进入临床试验阶段。不过, MAT2A 抑制剂的研发仍面临多方挑战。其一,发现更为合理和有效的联合用药方案,提高该类抑制剂的临床治疗效果显得极为迫切。其二,目前已发现 AG-270 多次给药后会引发肿瘤细胞中 MAT2A 第 276 位丙氨酸突变为缬氨酸,从而引发 AG-270 获得性耐药<sup>[25]</sup>。因此需研发变构抑制剂或针对该突变位点的相应抑制剂来克服这种耐药性。其三,虽然 MAT2A 具有促进癌症的功能,但其可以抑制其他疾病的进展,比如 MAT2A 可以减少蛛网膜下腔出血对脑部的损伤<sup>[79]</sup>。敲除 MAT2A 或表达功能缺失的 MAT2A 突变体抑制 MAT2A 的活性,会刺激胸主动脉瘤的形成<sup>[80]</sup>。

另外, MAT2A 抑制剂环亮氨酸会显著降低囊胚的发育潜能<sup>[81]</sup>。这些均是该类抑制剂临床应用的潜在隐患。当前研究发现喹诺酮类化合物 SCR0915 与 MAT2A 直接结合后,与前述的抑制剂不同,在 SAM 不足时其能增强 MAT2A 的活性,在 SAM 充足时则抑制 MAT2A 的活性,将 SAM 的水平维持在一个稳定的状态<sup>[82]</sup>,发挥了一种调节剂的功能。在 SCR0915 的基础上研发 MAT2A 调节剂,可能是该类抑制剂的一个新的研究方向。

综上, MAT2A 是癌症治疗中一个潜在重要靶点,探索发掘 MAT2A 调节肿瘤发生发展的分子机制,寻找相应敏感人群及更为高效的用药方案,将为 MAT2A 抑制剂的研发应用提供理论基础,有望使更多肿瘤患者获益。

## 【参考文献】

- [1] Kotb M, Mudd S H, Mato J M, et al. Consensus nomenclature for the mammalian methionine adenosyltransferase genes and gene products[J]. *Trends Genet*, 1997, 13(2): 51-52.
- [2] Murray B, Antonyuk S V, Marina A, et al. Structure and function study of the complex that synthesizes S-adenosylmethionine[J]. *IUCrJ*, 2014, 1 (Pt 4): 240-249.
- [3] Frau M, Tomasi M L, Simile M M, et al. Role of transcriptional and posttranscriptional regulation of methionine adenosyltransferases in liver cancer progression[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 165-175.
- [4] Li C, Gui G, Zhang L, et al. Overview of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) as an anticancer target: structure, function, and inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14): 9531-9547.
- [5] Chiang P K, Gordon R K, Tal J, et al. S-Adenosylmethionine and methylation[J]. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*, 1996, 10(4): 471-480.
- [6] Lu S C, Mato J M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1515-1542.
- [7] Villa E, Sahu U, O'Hara B P, et al. mTORC1 stimulates cell growth through SAM synthesis and m6A mRNA-dependent control of protein synthesis[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(10): 2076-2093. e9.
- [8] Vizán P, Di Croce L, Aranda S. Functional and pathological roles of AHCY[J/OL]. *Front cell Dev Biol*, 2021, 9654344[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33869213/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.654344.
- [9] Pajares M A, Pérez-Sala D. Betaine homocysteine S-methyltransferase: just a regulator of homocysteine metabolism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(23): 2792-2803.
- [10] Froese D S, Fowler B, Baumgartner M R. Vitamin B<sub>12</sub>, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(4): 673-685.
- [11] Stipanuk M H. Metabolism of sulfur-containing amino acids[J/OL]. *Annu Rev Nutr*, 1986, 6: 179-209[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524616/>. DOI: 10.1146/annurev.nu.06.070186.001143.
- [12] Zhu J, Berisa M, Schwörer S, et al. Transsulfuration activity can support cell growth upon extracellular cysteine limitation[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 865-876. e5.
- [13] Casero R A J, Murray Stewart T, Pegg A E. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 681-695.
- [14] Murray B, Antonyuk S V, Marina A, et al. Crystallography captures

- catalytic steps in human methionine adenosyltransferase enzymes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): 2104–2109.
- [15] Komoto J, Yamada T, Takata Y, *et al.* Crystal structure of the S-adenosylmethionine synthetase ternary complex: a novel catalytic mechanism of S-adenosylmethionine synthesis from ATP and Met[J]. *Biochemistry*, 2004, 43(7): 1821–1831.
- [16] Markham G D, Hafner E W, Tabor C W, *et al.* S-Adenosylmethionine synthetase from *Escherichia coli*[J]. *J Biol Chem*, 1980, 255(19): 9082–9092.
- [17] Ghosh A, Niland C N, Cahill S M, *et al.* Mechanism of triphosphate hydrolysis by human MAT2A at 1.07 Å resolution[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(43): 18325–18330.
- [18] Niland C N, Ghosh A, Cahill S M, *et al.* Mechanism and inhibition of human methionine adenosyltransferase 2A[J]. *Biochemistry*, 2021, 60(10): 791–801.
- [19] Bresson S M, Hunter O V, Hunter A C, *et al.* Canonical poly(A) polymerase activity promotes the decay of a wide variety of mammalian nuclear RNAs[J/OL]. *PLoS Genet*, 2015, 11(10): e1005610[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484760/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005610.
- [20] Parker B J, Moltke I, Roth A, *et al.* New families of human regulatory RNA structures identified by comparative analysis of vertebrate genomes[J]. *Genome Res*, 2011, 21(11): 1929–1943.
- [21] Pendleton K E, Chen B, Liu K, *et al.* The U6 snRNA m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 824–835. e14.
- [22] Scarborough A M, Flaherty J N, Hunter O V, *et al.* SAM homeostasis is regulated by CFI<sub>m</sub>-mediated splicing of MAT2A[J/OL]. *Elife*, 2021, 10: e64930[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949310/>. DOI: 10.7554/eLife.64930.
- [23] Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, *et al.* S-Adenosylmethionine synthesis is regulated by selective N<sup>6</sup>-adenosine methylation and mRNA degradation involving METTL16 and YTHDC1[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3354–3363.
- [24] Quinlan C L, Kaiser S E, Bolaños B, *et al.* Targeting S-adenosylmethionine biosynthesis with a novel allosteric inhibitor of MAT2A[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(7): 785–792.
- [25] Kalev P, Hyer M L, Gross S, *et al.* MAT2A inhibition blocks the growth of MTAP-deleted cancer cells by reducing PRMT5-dependent mRNA splicing and inducing DNA damage[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 209–224. e11.
- [26] Kera Y, Katoh Y, Ohta M, *et al.* Methionine adenosyltransferase II-dependent histone H3K9 methylation at the COX-2 gene locus[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(19): 13592–13601.
- [27] Simile M M, Peitta G, Tomasi M L, *et al.* MicroRNA-203 impacts on the growth, aggressiveness and prognosis of hepatocellular carcinoma by targeting *MAT2A* and *MAT2B* genes[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(29): 2835–2854.
- [28] Chen H, Gu B, Zhao X, *et al.* Circular RNA hsa\_circ\_0007364 increases cervical cancer progression through activating methionine adenosyltransferase II alpha (MAT2A) expression by restraining microRNA-101-5p[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1): 1269–1279.
- [29] Zhou B B S, Zhang H, Damelin M, *et al.* Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(10): 806–823.
- [30] Wang Z, Yip L Y, Lee J H J, *et al.* Methionine is a metabolic dependency of tumor-initiating cells[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 825–837.
- [31] Strelakova E, Malin D, Weisenhorn E M M, *et al.* S-adenosylmethionine biosynthesis is a targetable metabolic vulnerability of cancer stem cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(1): 39–50.
- [32] Golbourn B J, Halbert M E, Halligan K, *et al.* Loss of MAT2A compromises methionine metabolism and represents a vulnerability in H3K27M mutant glioma by modulating the epigenome[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5): 629–648.
- [33] Li J T, Yang H, Lei M Z, *et al.* Dietary folate drives methionine metabolism to promote cancer development by stabilizing MAT2A[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 192[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35729157/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01017-8.

- [34] Yang H B, Xu Y Y, Zhao X N, *et al.* Acetylation of MAT2A represses tumour cell growth and is decreased in human hepatocellular cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6973[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925782/>. DOI: 10.1038/ncomms7973.
- [35] Tomasi M L, Ryoo M, Skay A, *et al.* Polyamine and methionine adenosyltransferase 2A crosstalk in human colon and liver cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(12): 1902–1911.
- [36] Tomasi M L, Ryoo M, Ramani K, *et al.* Methionine adenosyltransferase  $\alpha 2$  sumoylation positively regulate Bcl-2 expression in human colon and liver cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37706–37723.
- [37] Wang R, Jin Y, Yao X H, *et al.* A novel mechanism of the M1-M2 methionine adenosyltransferase switch-mediated hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(9): 1201–1212.
- [38] Ma M, Kong P, Huang Y, *et al.* Activation of MAT2A-ACSL3 pathway protects cells from ferroptosis in gastric cancer[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 288–299[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182729/>. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.015.
- [39] Pan Y, Yu Y, Wang X, *et al.* Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33365025/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084.
- [40] Zhang Y, Yang H, Zhao J, *et al.* Activation of MAT2A-RIP1 signaling axis reprograms monocytes in gastric cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001364[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33593829/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001364.
- [41] Zhang P, Wu W, Chen Q, *et al.* Non-coding RNAs and their integrated networks[J/OL]. *J Integr Bioinform*, 2019, 16(3): 20190027[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301674/>. DOI: 10.1515/jib-2019-0027.
- [42] Tie W, Ge F. MALAT1 inhibits proliferation of HPV16-positive cervical cancer by sponging miR-485-5p to promote expression of MAT2A[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(11): 1407–1417.
- [43] Guo T, Wang H, Liu P, *et al.* SNHG6 acts as a genome-wide hypomethylation trigger via coupling of miR-1297-mediated *S*-adenosylmethionine-dependent positive feedback loops[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(14): 3849–3864.
- [44] Goodall G J, Wickramasinghe V O. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 22–36.
- [45] Chen Y W, Du Q R, He Y J, *et al.* Circ\_0044516 regulates miR-136/MAT2A pathway to facilitate lung cancer development[J/OL]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 5510869[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258296/>. DOI: 10.1155/2021/5510869.
- [46] Liu N Z, Li T, Liu C M, *et al.* Hsa\_circ\_0000337 promotes proliferation, migration and invasion in glioma by competitively binding miRNA-942-5p and thus upregulates MAT2A[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(23): 12251–12257.
- [47] Lombardini J B, Talalay P. Formation, functions and regulatory importance of *S*-adenosyl-*L*-methionine[J/OL]. *Adv Enzyme Regul*, 1970, 9: 349–384[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4938680/>. DOI: 10.1016/s0065-2571(71)80054-7.
- [48] Zhang W, Sviripa V, Kril L M, *et al.* Fluorinated *N*, *N*-dialkyl-aminostilbenes for Wnt pathway inhibition and colon cancer repression[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(5): 1288–1297.
- [49] Zhang W, Sviripa V, Chen X, *et al.* Fluorinated *N*, *N*-dialkyl-aminostilbenes repress colon cancer by targeting methionine *S*-adenosyltransferase 2A[J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8(4): 796–803.
- [50] Sviripa V M, Zhang W, Balia A G, *et al.* 2', 6'-Dihalostyrylanilines, pyridines, and pyrimidines for the inhibition of the catalytic subunit of methionine *S*-adenosyltransferase-2[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(14): 6083–6091.
- [51] Konteatis Z, Travins J, Gross S, *et al.* Discovery of AG-270, a first-in-class oral MAT2A inhibitor for the treatment of tumors with homozygous MTAP deletion[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(8): 4430–4449.
- [52] Li M, Konteatis Z, Nagaraja N, *et al.* Leveraging structure-based drug design to identify next-generation MAT2A inhibitors, including brain-penetrant and peripherally efficacious leads[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(6): 4600–4615.

- [53] Fischer M M, Bhola N, Faulhaber J, *et al.* Abstract 1278: MAT2A inhibitor, IDE397, displays broad anti-tumor activity across a panel of MTAP-deleted patient-derived xenografts[J/OL]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13\_Supplement): 1278[2022-09-16]. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/13\\_Supplement/1278/667113/Abstract-1278-MAT2A-inhibitor-IDE397-displays](https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/13_Supplement/1278/667113/Abstract-1278-MAT2A-inhibitor-IDE397-displays). DOI:10.1158/1538-7445.AM2021-1278.
- [54] De Fusco C, Schimpl M, Börjesson U, *et al.* Fragment-based design of a potent MAT2A inhibitor and *in vivo* evaluation in an MTAP null xenograft model[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(10): 6814–6826.
- [55] Marjon K, Cameron M J, Quang P, *et al.* MTAP deletions in cancer create vulnerability to targeting of the MAT2A/PRMT5/RIOK1 axis[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3): 574–587.
- [56] Han G, Yang G, Hao D, *et al.* 9p21 loss confers a cold tumor immune microenvironment and primary resistance to immune checkpoint therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5606[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556668/>. DOI: 10.1038/s41467-021-25894-9.
- [57] Foulkes W D, Flanders T Y, Pollock P M, *et al.* The *CDKN2A* (*p16*) gene and human cancer[J]. *Mol Med*, 1997, 3(1): 5–20.
- [58] Kamijo T, Zindy F, Roussel M F, *et al.* Tumor suppression at the mouse *INK4a* locus mediated by the alternative reading frame product *p19ARF*[J]. *Cell*, 1997, 91(5): 649–659.
- [59] Zhang H, Chen Z H, Savarese T M. Codeletion of the genes for *p16INK4*, methylthioadenosine phosphorylase, interferon- $\alpha$ 1, interferon- $\beta$ 1, and other 9p21 markers in human malignant cell lines[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1996, 86(1): 22–28.
- [60] Mavrakis K J, McDonald E R 3rd, Schlabach M R, *et al.* Disordered methionine metabolism in MTAP/CDKN2A-deleted cancers leads to dependence on PRMT5[J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1208–1213.
- [61] Yin S, Liu L, Brobbey C, *et al.* PRMT5-mediated arginine methylation activates AKT kinase to govern tumorigenesis[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3444[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34103528/>. DOI: 10.1038/s41467-021-23833-2.
- [62] Xu J, Chang W H, Fong L W R, *et al.* Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor in MTAP-deficient renal cell carcinoma[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 2[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701095/>. DOI: 10.1038/s41392-019-0035-z.
- [63] Kim H, Ronai Z A. PRMT5 function and targeting in cancer[J]. *Cell Stress*, 2020, 4(8): 199–215.
- [64] Kamatani N, Nelson-Rees W A, Carson D A. Selective killing of human malignant cell lines deficient in methylthioadenosine phosphorylase, a purine metabolic enzyme[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(2): 1219–1223.
- [65] Hansen L J, Sun R, Yang R, *et al.* MTAP loss promotes stemness in glioblastoma and confers unique susceptibility to purine starvation[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3383–3394.
- [66] Singh S X, Yang R, Roso K, *et al.* Purine synthesis inhibitor *L*-alanosine impairs mitochondrial function and stemness of brain tumor initiating cells[J/OL]. *Biomedicine*, 2022, 10(4): 751[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453502/>. DOI: 10.3390/biomedicine10040751.
- [67] Hu Q, Qin Y, Ji S, *et al.* MTAP deficiency-induced metabolic reprogramming creates a vulnerability to cotargeting *de novo* purine synthesis and glycolysis in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(19): 4964–4980.
- [68] Ducker G S, Rabinowitz J D. One-carbon metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 27–42.
- [69] Alhalabi O, Chen J, Zhang Y, *et al.* MTAP deficiency creates an exploitable target for antifolate therapy in 9p21-loss cancers[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1797[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379845/>. DOI: 10.1038/s41467-022-29397-z.
- [70] Aoki Y, Tome Y, Han Q, *et al.* Deletion of MTAP highly sensitizes osteosarcoma cells to methionine restriction with recombinant methioninase[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2022, 19(3): 299–304.
- [71] Ebot E M, Duncan D L, Tolba K, *et al.* Deletions on 9p21 are associated with worse outcomes after anti-PD-1/PD-L1 monotherapy but not chemioimmunotherapy[J/OL]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1):

- 44[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739333/>. DOI: 10.1038/s41698-022-00286-4.
- [72] Hansen L J, Yang R, Roso K, *et al.* MTAP loss correlates with an immunosuppressive profile in GBM and its substrate MTA stimulates alternative macrophage polarization[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35264604/>. DOI: 10.1038/s41598-022-07697-0.
- [73] Hung M H, Lee J S, Ma C, *et al.* Tumor methionine metabolism drives T-cell exhaustion in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1455[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674593/>. DOI: 10.1038/s41467-021-21804-1.
- [74] Higuchi T, Han Q, Sugisawa N, *et al.* Combination methionine-methylation-axis blockade: a novel approach to target the methionine addiction of cancer[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2021, 18(2): 113–120.
- [75] Secker K A, Bloechl B, Keppeler H, *et al.* MAT2A as key regulator and therapeutic target in MLLr leukemogenesis[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1342[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456310/>. DOI: 10.3390/cancers12051342.
- [76] Wang Y C, Chiang E P I. Low-dose methotrexate inhibits methionine S-adenosyltransferase *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 423–432.
- [77] Zhao X, Wang L, Lin H, *et al.* Inhibition of MAT2A-related methionine metabolism enhances the efficacy of cisplatin-resistant cells in lung cancer[J]. *Cell J*, 2022, 24(4): 204–211.
- [78] Chen L, Liu X, Zhou H, *et al.* Activating transcription factor 4 regulates angiogenesis under lipid overload via methionine adenosyltransferase 2A-mediated endothelial epigenetic alteration[J/OL]. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*, 2021, 35(6): e21612[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948996/>. DOI:10.1096/fj.202100233R.
- [79] Liu Z, Wang B, Guo Q. MiR-26b-5p-modified hUB-MSCs derived exosomes attenuate early brain injury during subarachnoid hemorrhage via MAT2A-mediated the p38 MAPK/STAT3 signaling pathway[J/OL]. *Brain Res Bull*, 2021, 175: 107–115[2022-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284075/>. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.07.014.
- [80] Guo D, Gong L, Regalado E S, *et al.* MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(1): 170–177.
- [81] Sun H, Kang J, Su J, *et al.* Methionine adenosyltransferase 2A regulates mouse zygotic genome activation and morula to blastocyst transition†[J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(3): 601–617.
- [82] Panmanee J, Bradley-Clarke J, Mato J M, *et al.* Control and regulation of S-adenosylmethionine biosynthesis by the regulatory  $\beta$  subunit and quinolone-based compounds[J]. *FEBS J*, 2019, 286(11): 2135–22154.



**【专家介绍】**陈奕：中国科学院上海药物研究所研究员、课题组长、博士生导师、上海市优秀学术带头人、中国抗癌协会抗癌药物专业委员会委员、中国药理学会肿瘤药理专业委员会委员。陈奕研究员一直聚焦分子靶向抗肿瘤药物，从抑制剂发现和个性化探索两方面开展研究，已建立完善的抗肿瘤药物发现和评价平台，作为主要发明人发现 1 个具有自主知识产权的原创新药正在中美开展临床试验。在 *Hepatology*, *Nat Commun*, *Haematologica* 等国际学术期刊发表论文 80 余篇，获授权国际国内发明专利多项。获上海药学科技奖（基础研究类）一等奖（2017 年，第五完成人），全国 Servier 青年药理学工作者奖（2005 年）等学术奖励。