

· 药咖论坛 ·

MDM2-p53 相互作用抑制剂的 研究进展和临床现状

张世界^{1,2}, 赵玉军^{1,2*}

(1. 中国科学院上海药物研究所原创新药研究全国重点实验室, 上海 2021203; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

[摘要] p53 是关键的“抑癌因子”，部分癌细胞通过高表达其负调控因子鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 并降解 p53, 获得生长优势。小分子药物阻断 MDM2-p53 相互作用, 不但稳定 p53, 而且释放 p53 的抗癌功能, 阻滞细胞周期进展, 诱导细胞凋亡。综述了 13 款靶向 MDM2-p53 相互作用的临床药物研究进展, 分析其所面临的问题和未来的机遇; 同时, 总结了与 MDM2-p53 靶点相关药物开发出现的新局面, 介绍了新技术和新方法带来的创新药物模式及品种, 以及它们如何从新颖的角度激活 p53 治疗癌症。

[关键词] p53; 鼠双微体 2; 鼠双微体 4; 蛋白质相互作用

[中图分类号] R914.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 08-0612-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250063

Recent Clinical and Preclinical Developments in Inhibitors of the MDM2-p53 Interaction

ZHANG Shijie^{1,2}, ZHAO Yujun^{1,2}

(1. 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)

[Abstract] p53 is a critical tumor suppressor, and certain cancer cells gain a growth advantage by overexpressing its negative regulator, murine double minute 2 (MDM2), which degrades p53. Small-molecule drugs blocking the MDM2-p53 interaction not only stabilize p53, but also release its anticancer functions, halting cell cycle progression and inducing cell apoptosis. This paper summarizes 13 clinical drugs targeting the MDM2-p53 interaction, and highlights their latest clinical research progress, the challenges they face, and future opportunities. Additionally, the paper reviews new developments in drug discovery related to the MDM2-p53 axis, discussing how innovative technologies and methods have introduced novel drug models and clinical candidates, and how these approaches activate p53 from new perspectives for cancer therapy.

[Key words] p53; murine double minute 2; murine double minute 4; protein-protein interaction

1 阻断 MDM2-p53 相互作用与临床疾病治疗的相关性

p53 作为核转录因子, 以四聚体形式结合 DNA 并启动靶基因转录^[1] (见图 1)。其靶基因广泛参与细胞周期调控、凋亡、血管生成、DNA 修复及蛋白质翻译等过程。激活 p53 可阻滞癌细胞周期进程、诱导凋亡并抑制肿瘤微环境血管生成^[2-5]。大量研究证实, p53 是名副其实的“抑癌因子”, 被誉为“基因守护者 (guardian of genome)”^[3-4, 6-7]。在药物治疗方面, 诱导 DNA 损伤是激活 p53 的重要途径, 例如经典的顺铂类药物通过烷基化 DNA 引发链损

伤, 进而激活 p53 介导的癌细胞增殖抑制与凋亡诱导, 这是顺铂发挥抗癌作用的关键机制之一^[8]。

癌细胞通过多种策略逃逸 p53 的调控, 其中 50% 的癌细胞通过 TP53 基因突变获得生长优势^[3-4]。在另外 50% 的癌细胞中, 部分通过高表达鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 抑制 p53 的活性^[3]。MDM2 通过其 N 端 1~120 位氨基酸与 p53 N 端 1~30 位氨基酸片段直接结合, 该物理相互作用已得到蛋白质晶体结构的证实^[9] (见图 2)。MDM2 与 p53 的结合促使 p53 出核, 并抑制其介导的基因转录 (见图 1)。此外, MDM2 作为 E3 泛素连接酶, 可泛素化 p53 并促进其蛋白酶体降解^[2, 10]。通过上述机制, MDM2 负调控 p53 功能。值得注意的是, MDM2 也是 p53 的靶基因, 活化的 p53 可上调 MDM2 的 mRNA 和蛋白表达, 形成负反馈调节环路。这一机制在正常细胞中维持 p53 低水平表达, 避免过度激活导致的细胞损伤。然而, 部分癌细胞利用这一系统, 通过高表达 MDM2 压制 p53 的抑癌

接受日期: 2025-04-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82273759);

上海市自然科学基金 (No. 22ZR1474500)

*** 通信作者:** 赵玉军, 研究员

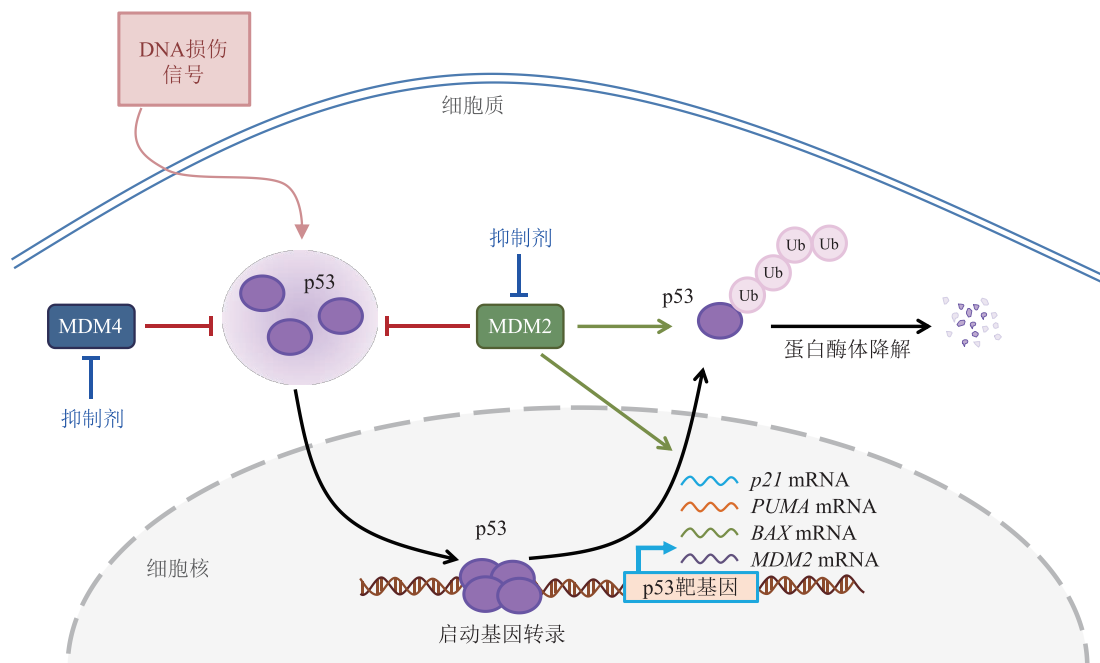
研究方向: 小分子调控疾病相关的重要蛋白相互作用

E-mail: yjzhao@simm.ac.cn

功能, 从而获得生长优势。

更为复杂的是, MDM2 的同源蛋白 MDM4 与 p53 N 端的结合模式与 MDM2 高度相似, 同样可抑

制 p53 转录活性, 但 MDM4 不具备 E3 泛素连接酶活性, 且 *MDM4* 非 p53 的靶基因^[10]。当 MDM2/4 形成异源二聚体时, MDM2 的泛素化达到峰值^[11]。



MDM2: murine double minute 2 (鼠双微体 2); MDM4: murine double minute 4 (鼠双微体 4); Ub: ubiquitin (泛素); BAX: BCL2 associated X (BCL2 相关 X 基因); PUMA: p53 up-regulated modulator of apoptosis gene (p53 上调的凋亡因子基因)

图 1 鼠双微体 2 基因负调控 p53 的模式图

Figure 1 Negative regulation of p53 by murine double minute 2 gene

鉴于 p53 的抗癌功能被 MDM2 抑制, 阻断 MDM2-p53 相互作用可激活 p53, 阻滞细胞周期并诱导凋亡。2003 年, 罗氏公司报道了首个高选择性、高活性的 MDM2-p53 相互作用小分子抑制剂 Nutlin-3a^[12]。该化合物可激活 MDM2 高表达癌细胞中野生型 *TP53* 基因的转录活性, 进而阻滞细胞周期并诱导凋亡, 在体内外模型中均展现出显著的抗癌活性。这一开创性研究为 MDM2-p53 相互作用抑制剂的药物开发奠定了理论基础。

在 Nutlin-3a 与 MDM2 的复合物晶体结构中 (见图 2C), 小分子的异丙基及 2 个对氯苯基团分别占据 MDM2 表面的 3 个疏水性口袋, 对应 p53 多肽 Phe19, Trp23 和 Leu26 残基的结合位点, 仿生模拟了 p53 α -螺旋的结合模式。这一关键结合方式在后续众多 MDM2-p53 相互作用抑制剂 (MDM2 抑制剂) 的研发中被广泛借鉴与验证^[13-15], 也是从结构层面理解 MDM2 抑制剂作用机制的切入点。值得注意的是, 由于 MDM2 与 MDM4 结合 p53 N 端结构域的高度相似性^[16], 少部分阻断 MDM2-p53 相互作用的小分子化合物同时具有较弱的抑制 MDM4-p53 相互作用的活性, 此类化合物被称为 MDM2/4 双靶点抑制剂^[10,13]。

2 进入临床的 MDM2 抑制剂及近年来的临床进展

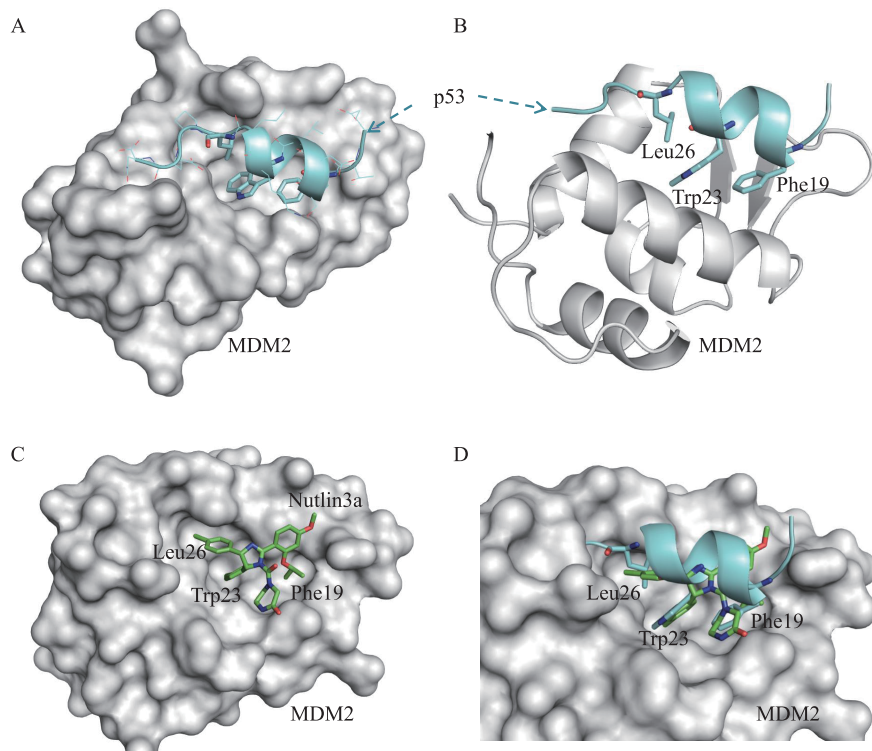
目前, 至少 13 款 MDM2-p53 相互作用抑制剂已进入临床试验阶段, 主要针对实体瘤和血液瘤等癌症适应症开展研究。其中, 小分子药物 **1~11** 及环肽药物 **12** 的化学结构见图 3^[15,17-18]。小分子抑制剂 **13** 的结构尚未公开。

首个进入临床研究的 MDM2 抑制剂是罗氏公司的 RG7112 (**1**)^[19-20], 其临床试验始于 2012 年。随后, 罗氏推出第 2 代抑制剂 RG7388 (**2**)^[21], 目前针对实体瘤的 II 期临床研究仍在进行中 (见表 1)。诺华公司先后开发了 MDM2 抑制剂 NVP-CGM097 (**3**)^[22] 和 NVP-HDM201 (**4**)^[23-24], 目前仅 NVP-HDM201 的 II 期临床研究仍在活跃进行, 主要适应症为软组织骨肉瘤和高危实体瘤。此外, 默克公司的小分子 MK-8242 (**5**)^[25] 已终止临床试验。

密西根大学王少萌团队开发的 MDM2 抑制剂 SAR405838 (**6**)^[26] 和 APG-115 (**7**)^[27], 分别转让给赛诺菲和亚盛医药。其中, SAR405838 的临床研究已终止, 而 APG-115 目前有 8 项处于活跃状态的临床试验, 包括间皮瘤、I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1)、恶性/交界

性周围神经鞘瘤、急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、慢性粒单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML)、骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)、T 细胞

幼淋巴细胞白血病 (T-cell prolymphocytic leukemia, T-PLL) 及非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的 II 期临床研究。



注: 灰色为 MDM2 (鼠双微粒体 2, murine double minute 2), 青色为 p53 α -螺旋, 绿色为 Nutlin-3a; (A, B, D) p53 α -螺旋中对于蛋白相互作用极其重要的疏水性氨基酸残基 Phe19, Trp23, Leu26, 分别标注予以突出强调; C: Nutlin-3a 和 MDM2 的复合物结构, 其中异丙基、2 个对氯苯基团分别占据 p53 多肽 Phe19, Trp23, Leu26 残基所结合的 MDM2 表面的疏水性口袋; D: 重叠 4HG7 和 1YCR 的结构, 1YCR 的 MDM2 未显示

图 2 Nutlin-3a/MDM2 复合物以及 p53 N 端 /MDM2 复合物的晶体结构 (PDB: 4HG7 和 1YCR)

Figure 2 The cocrystal structures of Nutlin-3a/MDM2 and MDM2 bound to the N-terminus of p53 (PDB: 4HG7 and 1YCR)

从化学结构来看, 化合物 **6** 和 **7** 具有独特的螺环氧化吡啶骨架。类似结构也存在于第一三共株式公司的 DS-3032b (**8**)^[28] 和勃林格殷格翰公司的 BI-907828 (**9**)^[29] 中。目前, DS-3032b 的临床试验已终止, 而 BI-907828 的 9 项临床研究处于活跃状态, 其中针对去分化骨肉瘤的 III 期临床试验 Brightline-3 和 Brightline-4 进展最快, 有望成为首个获批的 MDM2 抑制剂适应证。此外, BI-907828 还在胶质母细胞瘤、三级淋巴结构肿瘤、胆道癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌及其他实体瘤中开展研究。

Amgen 公司开发的 AMG-232 (**10**)^[30] 目前由 Kartos Therapeutics 以 KRT-232 代号继续推进临床试验。其与鲁索替尼 (ruxolitinib) 联合治疗未接受两面神激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂的骨髓纤维化患者, 以及单药治疗携带野生型 TP53 基因的晚期/复发性子宫内膜癌患者的研究均已进入 III 期临床。此外, KRT-232 在 AML、慢性髓细胞白血病

(chronic myeloid leukemia, CML)、默克尔细胞癌、软组织肉瘤中的 I / II 期临床研究也在进行中。值得注意的是, KRT-232 是唯一进入骨髓纤维化临床试验的 MDM2 抑制剂。

Taiho Oncology 公司的 MDM2 抑制剂 ASTX295 (**11**) 正在开展针对携带野生型 TP53 基因的晚期实体瘤患者的 II 期临床试验。2024 年, Lamassu Bio 公司的 SA53-OS (**13**) 获批开展晚期/转移性实体瘤的 I 期临床试验。

除小分子抑制剂外, 基于烯炔复分解环合反应的环状“订书肽” (staple peptide) ALRN-6924 (**12**)^[31] 作为 MDM2/4 双靶点抑制剂也进入临床研究。该分子对 MDM4 具有较高结合活性 ($IC_{50}=57 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 其体内代谢产物 ALRN-8714 对 MDM2/4 的解离常数 (K_d) 分别为 1.4 和 6.9 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[31], 可同时阻断 MDM2/4 与 p53 的结合。遗憾的是, ALRN-6924 的临床试验已全部“完成”或终止。

总体而言, APG-115 (**7**), BI-907828 (**8**) 和 KRT-232 (**10**) 是目前临床进展最为活跃的 MDM2

抑制剂, 而 2024 年新启动的 SA53-OS (**13**) 也值得关注。

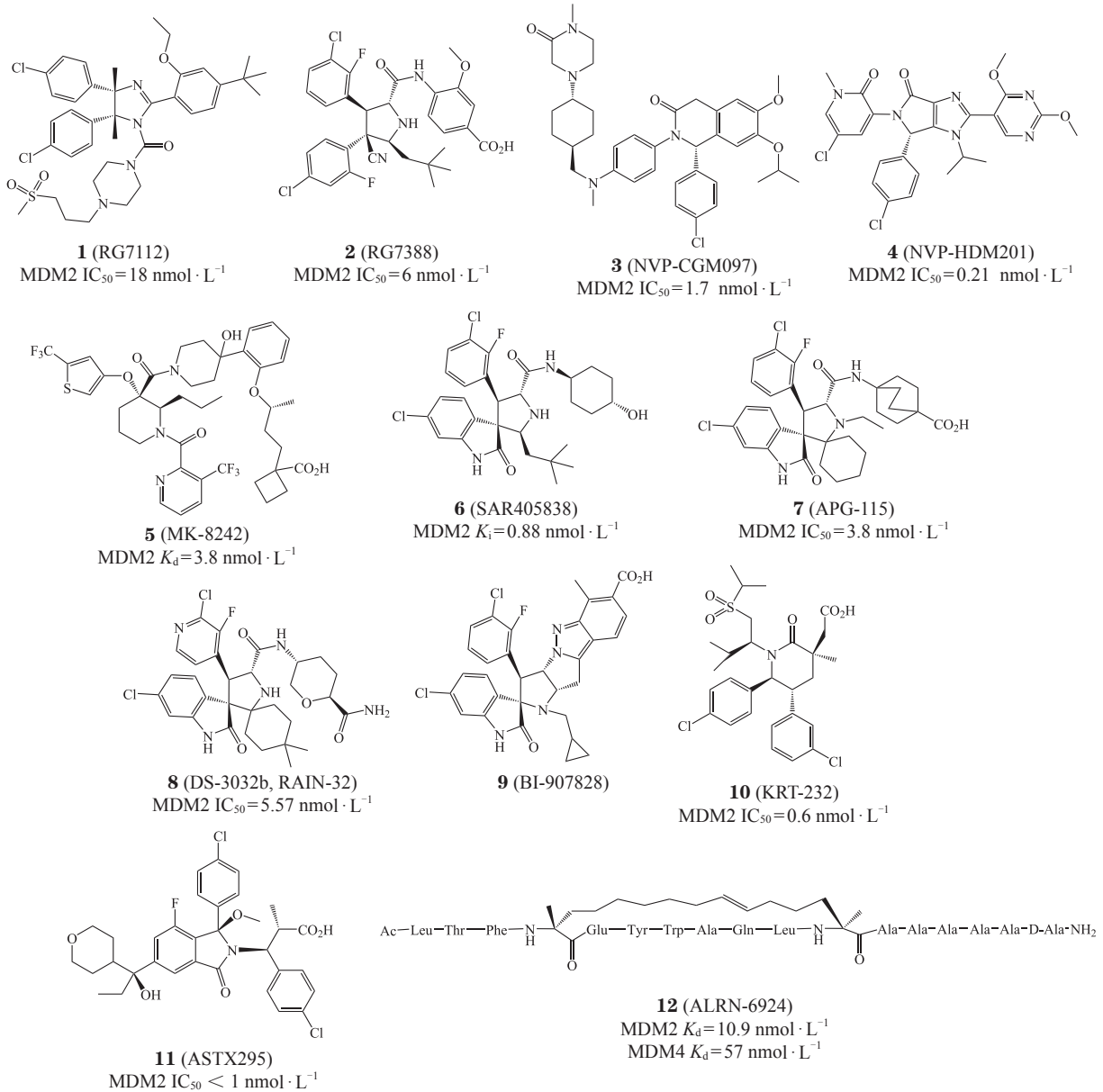


图 3 进入临床研究的 MDM2-p53 相互作用抑制剂的化学结构式

Figure 3 Chemical structures of MDM2-p53 interaction inhibitors under clinical investigation

表 1 处于活跃状态的 MDM2-p53 抑制剂的人体临床试验

Table 1 Human clinical trials of currently active MDM2-p53 inhibitors

化合物	最高临床阶段	临床试验登记号	适应症
RG7388	II 期	NCT04589845	实体瘤
NVP-HDM201	II 期	NCT04116541	软组织肉瘤
		NCT05180695	晚期/转移性肿瘤
APG-115	II 期	NCT03611868	复发/难治性 T 细胞幼淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤
		NCT03781986	脂肪肉瘤或晚期实体瘤
		NCT04275518	复发性或难治性神经母细胞瘤或实体瘤
		NCT04358393	唾液腺癌
		NCT04496349	I 型神经纤维瘤病、准恶性及恶性周围神经鞘肿瘤
		NCT05701306	复发/难治性急性髓系白血病、慢性粒单核细胞白血病或高危骨髓增生异常综合征
		NCT06654050	转移性黑色素瘤或晚期实体瘤
		NCT06735820	早期间皮瘤

续表 1

化合物	最高临床阶段	临床试验登记号	适应证
BI-907828	III 期	NCT03449381	具有三级淋巴结构的肿瘤
		NCT03964233	胶质母细胞瘤
		NCT05218499	实体瘤
		NCT05372367	去分化性脂肪肉瘤 (III 期临床)
		NCT05376800	胆道、胰腺、肺或膀胱癌
		NCT05512377	
		NCT05613036	
		NCT06058793	
		NCT06619509	
		NCT06084689	
KRT-232	III 期	NCT03041688	急性髓系白血病
		NCT03217266	慢性髓性白血病
		NCT03662126	软组织肉瘤
		NCT03787602	TP53 野生型晚期或复发性子宫内膜癌 (III 期临床)
		NCT04190550	默克尔细胞癌
		NCT04640532	JAK 抑制剂不耐受性骨髓纤维化
		NCT04669067	未接受 JAK 抑制剂治疗的骨髓纤维化
		NCT04835584	与鲁索替尼联合治疗未接受 JAK 抑制剂治疗的骨髓纤维化患者 (III 期临床)
		NCT04878003	
		NCT05797831	
NCT06479135			
ASTX295	II 期	NCT03975387	TP53 野生型晚期实体瘤
SA53-OS	II 期	NCT06578624	晚期或者转移的实体瘤

注: 数据来源于美国临床试验数据库 (<https://clinicaltrials.gov/>), 截至 2025-01-05; JAK: Janus kinase (两面神激酶)

3 2020 年以来文献报道的 MDM2 抑制剂

近年来, MDM2 抑制剂研究受到持续关注, 多种结构新颖的抑制剂陆续被报道^[10,15]。以下简要介绍 2020 年后新分子的体内活性研究进展。

2021 年, Astex Pharmaceuticals 公司与纽卡斯尔大学团队联合报道了 MDM2 抑制剂 **14**^[32] (见图 4)。该化合物阻断 MDM2-p53 相互作用的 IC₅₀ 为 3.8 nmol·L⁻¹, 在 SJSA-1 细胞中的 GI₅₀ 为 200 nmol·L⁻¹, 且在 CD-1 小鼠中具有良好的经口吸收特性; 在 SJSA-1 小鼠移植瘤模型中, 以 50 mg·kg⁻¹ 剂量连续给药 7 天, 肿瘤生长抑制率为 21%。同年, 默克公司 Reutershan 等^[25] 报道了 MDM2 抑制剂 MK-4688 (**15**), 其抑制 MDM2-p53 相互作用的 IC₅₀ 为 0.65 nmol·L⁻¹, 抑制 HCT-116 细胞增殖的 IC₅₀ 为 122 nmol·L⁻¹, 在狗和大鼠体内的经口生物利用度分别为 86% 和 24%。在 SJSA-1 肿瘤的 CD-1 小鼠移植瘤模型中, 连续 7 天经口给予 50 和 100 mg·kg⁻¹ 的 MK-4688, 可使肿瘤体积分别缩小 11% 和 82%。

在 RG7388 的基础上, 为提高对 MDM4 的结合活性, 笔者团队报道了化合物 **16**^[33], 其阻断 MDM2-p53 和 MDM4-p53 相互作用的 K_i 分别为 1.1 和 640 nmol·L⁻¹, 抑制 HCT-116 和 U2-OS 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 50.7 和 370 nmol·L⁻¹。进一步结构优化获得化合物 **17** (JN122)^[34], 其阻断 MDM2-p53 和 MDM4-p53 的 K_i 分别为 0.7 和 527 nmol·L⁻¹, 抑制 HCT-116 和 U2-OS 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 1.0 nmol·L⁻¹ 以下和 10.8 nmol·L⁻¹。在小

鼠体内, 化合物 **17** 具有较好的经口吸收特性, 经口生物利用度为 30.3%; 15 mg·kg⁻¹ 剂量下, 经口给药后 C_{max} 为 4 151 μg·L⁻¹, AUC_{0-t} 为 58 429 μg·h·L⁻¹。在 MOLM-13 小鼠弥散性模型中, 化合物 **17** 显著延长小鼠生存期; 50 mg·kg⁻¹ 经口剂量下, 药效与 RG7388 相当, 100 mg·kg⁻¹ 经口剂量下展现更高疗效。

4 2020 年以来文献报道的 MDM2 蛋白降解靶向嵌合体降解剂

图 3~4 中的多数化合物 (无论多肽或小分子) 均通过占据 p53 N 端 α-螺旋在 MDM2 蛋白表面的结合口袋, 阻断 MDM2-p53 相互作用。近年来, 随着蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimeras, PROTAC) 技术的发展^[35-36], 依赖于 E3 泛素连接酶、具有降解细胞内 MDM2 蛋白功能的 MDM2 PROTAC 研究逐渐受到关注 (见图 5)。

2024 年, 密西根大学王少萌团队^[37] 报道了高活性 MDM2 PROTAC 分子 MD-265 (**18**)。化合物 **18** 抑制 RS4;11 和 MV4-11 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 0.7 和 2 nmol·L⁻¹。在 3 nmol·L⁻¹ 浓度下孵育 2 小时即可完全降解 RS4;11 和 MV4-11 细胞中的 MDM2。在 RS4;11 小鼠移植瘤模型中, 静脉注射 25 mg·kg⁻¹ 的化合物 **18** 可使肿瘤体积缩小至初始体积的 70%; 在 RS4;11 小鼠弥散性模型中, 该剂量可使生存期较空白组延长 31 天, 显示出显著的抗肿瘤活性。

2021 年, 威斯康辛大学麦迪逊分校唐维平团队^[38] 报道了 MDM2 PROTAC 分子 **19**。其在 100 nmol·L⁻¹

浓度下孵育 4 小时可完全降解 RS4;11 细胞中的 MDM2。

Kymera Therapeutics 公司开发的高选择性 MDM2 PROTAC 分子 KT-253 (**20**)^[39], 其生物学功能依赖于 p53, 抑制 RS4;11 细胞增殖的 IC_{50} 为 $0.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结构类似物 KTX-049 在 $1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下孵育 0.5~1 小时即可显著降解 WaGa 细胞 (Merkel 细胞癌) 中的 MDM2, 24 小时内可降解 MDM4, 并激活 p53 和 p21。在 RS4;11 和 MV4;11 小鼠移植瘤模型中, 静脉注射 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 KT-253 可使肿瘤完全消退; 在弥散性模型中, 该剂量显著延长小鼠生存期。与阳性对照药物 DS-3032 相

比, KT-253 在上述模型中展现出显著药效优势。在 Merkel 细胞癌患者来源的肿瘤异种移植 (patient-derived xenograft, PDX) 小鼠模型中, 静脉注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 KT-253(Q3W × 3), 可使肿瘤完全消退, 而 DS-3032 仅能有限抑制肿瘤生长, 提示 MDM2 PROTAC 较传统 MDM2 抑制剂具有根本性药效学优势。2023 年, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 授予 KT-253 针对急性髓性白血病的孤儿药资格, 其目前正在开展复发/难治性晚期实体瘤及高级别髓系恶性肿瘤 (包括急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤) 的临床试验 (NCT05775406)。

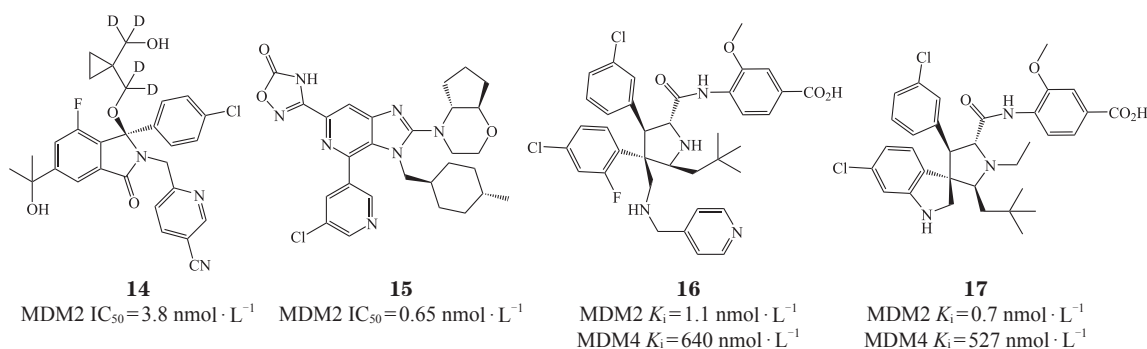


图 4 2020 年以来文献报道的小分子 MDM2-p53 相互作用抑制剂的化学结构式

Figure 4 Chemical structures of small-molecule inhibitors of MDM2-p53 interaction reported in the literature since 2020

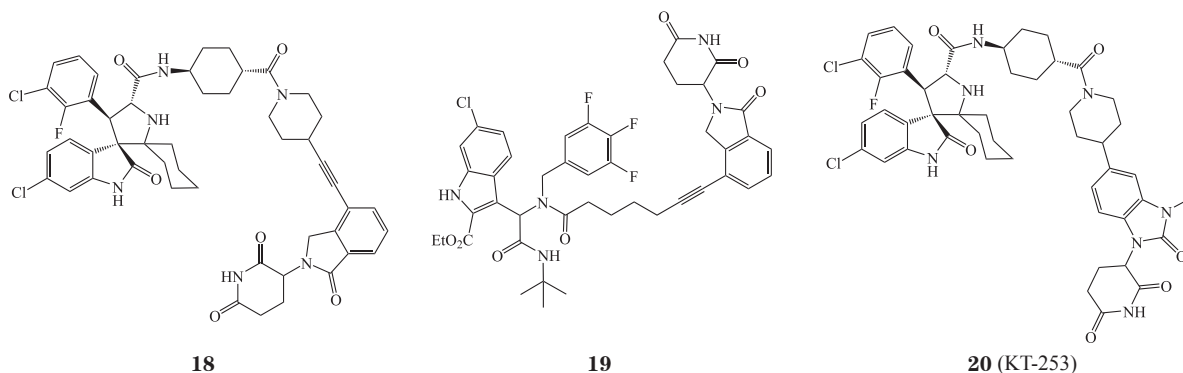


图 5 2020 年以来文献报道的 MDM2 PROTAC 降解剂的化学结构式

Figure 5 Chemical structures of MDM2 PROTAC degraders reported in the literature since 2020

5 恢复突变 p53 蛋白功能: 小分子疗法

MDM2 抑制剂的抗癌活性严格依赖野生型 *TP53* 基因, 因此对 *TP53* 基因突变癌细胞无效。近年来, 学术界和工业界探索了多种恢复 p53 功能的策略, 其中利用小分子恢复突变 p53 功能和通过基因疗法诱导癌细胞表达野生型 *TP53* 的策略已进入人体临床试验阶段。由于这两类策略与 MDM2 抑制剂均依赖 p53 发挥抗癌作用, 以下简要介绍其临床进展。

PMV Pharmaceutical 公司开发的 rezatapopt^[40] (**21**, 见图 6), 在 NUGC3 细胞中, $0.3 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

浓度即可激活 Y220C 突变的 p53 蛋白, 抑制细胞增殖的 IC_{50} 为 $0.59 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在 NUGC3 小鼠移植瘤模型中, 以 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量连续经口给药 20 天, 可使肿瘤完全消退。加科思公司的 JAB30355^[41] (**22**, 结构未公开) 具有类似作用, $0.3 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度可激活 BxPC-3 细胞中的 Y220C 突变 p53, 抑制 BxPC-3 和 NUGC3 细胞增殖的 IC_{50} 分别为 0.17 和 $0.25 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 在 NUGC3 小鼠移植瘤模型中, $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量连续经口给药 24 天, 肿瘤生长抑制率达 80%。目前, 化合物 **21** 针对 *TP53* Y220C 突

变实体瘤的 II 期临床试验 (NCT04585750) 已开展, 化合物 **22** 也在同类适应证中进入临床。

Aprea 公司开发的化合物 **23** (eprenetapopt) 可激活突变 p53 功能。早期研究显示, 化合物 **23** (见图 6) 能促进多种 TP53 基因突变癌细胞中的 p53 蛋白结合 DNA, 增强其转录活性以杀伤癌细胞^[42]。进一步研究表明, 化合物 **23** 通过共价修饰 p53 的 Cys277 残基, 稳定 R175H 和 R273H 突变的 p53 蛋白。其与阿扎胞苷联合治疗 TP53 突变骨髓增生异常综合征的 III 期临床试验 (NCT03745716) 已完成。

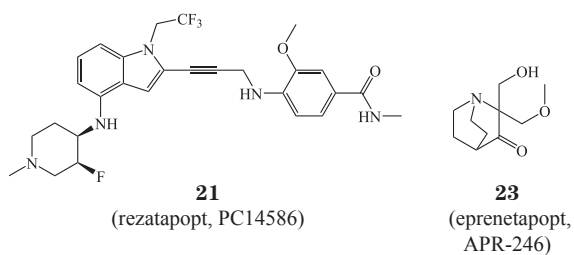


图 6 可激活突变 p53 的小分子化合物的结构式

Figure 6 Structures of small molecules that activate mutant p53

6 MDM2-p53 抑制剂药物开发的机遇和挑战

MDM2 抑制剂在体外和动物模型中均显示出极高抗癌活性, 人体临床研究也观察到积极疗效, 但 RG7388 和 DS3032b 等药物的 III 期临床试验遭遇重大挫折。临床研究中暴露的以下问题值得关注:

1) 剂量依赖性骨髓抑制毒性。MDM2 抑制剂最主要的副作用为骨髓抑制, 尤其是血小板减少症^[43-45]。体外研究表明, 其对各类造血干细胞均有不利影响, 抑制红细胞和巨核细胞分化^[46], 阻断巨核细胞生成的早期和晚期阶段 (包括多倍体化和前血小板形成)。这种对造血功能的全面抑制可能解释了临床观察到的血小板减少症。尽管该副作用通常可逆且部分可控, 但显著限制了药物的治疗窗。

2) 潜在的 TP53 基因突变风险。MDM2 抑制剂在体外模型中可诱导 TP53 基因突变^[47], 长期临床应用可能导致体内 TP53 基因突变积累, 进而降低药效。

3) p53 通路负反馈限制。由于 MDM2 是 p53 的靶基因, 稳定癌细胞内野生型 TP53 基因必然伴

随 MDM2 表达上调, 这一内在负反馈机制可能部分抵消药物疗效。

4) 免疫微环境复杂性。现有药效学研究多基于免疫缺陷小鼠, 而免疫健全小鼠模型显示, MDM2 抑制剂升高 MDM2 可增强免疫 T 细胞功能, 协同抗癌^[48]。但在人体复杂免疫网络中, MDM2 抑制剂系统激活 p53 是否会触发抑制性免疫通路? 正常组织 (如肿瘤内免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞) 如何响应 p53 激活? 其负反馈或补偿机制尚不明确, 需深入研究。

尽管存在上述挑战, 临床组学分析显示, 部分癌症的 MDM2 表达量极高, 高度依赖 MDM2-p53 轴抑制, 其敏感型癌症有待临床试验进一步探索。例如, Kartos Therapeutics 公司正开展 MDM2 抑制剂 KRT-232 治疗骨髓纤维化的临床研究, 这一创新性适应证的研究数据尚未报道。

从药物开发角度, 以下策略可能突破现有局限:

1) MDM2 PROTAC 技术。针对 MDM2-p53 负反馈导致的 MDM2 高表达, PROTAC 技术可选择性降解 MDM2。Kymera 公司的 KT-253 已进入 I 期临床, 有望验证该策略的可行性。2) MDM2/4 双靶点抑制。MDM4 代偿性高表达是 MDM2 抑制剂耐药的重要机制之一^[47], 但现有药物对 MDM4-p53 相互作用的抑制活性仅达微摩尔级。多肽类药物 ALRN-6924 (**12**) 虽能同时结合 MDM2/4, 但受限于膜渗透性和细胞活性^[31]。开发高活性 MDM4 小分子或 MDM2/4 双靶点抑制剂是关键突破方向, 然而该领域研究因技术门槛高及 MDM2 抑制剂至今未能上市的“寒蝉”效应而进展缓慢^[10], 需更多生物学论证和转化医学投入。

纵观 MDM2-p53 轴相关疗法 (包括增强野生型 p53 蛋白的活性、恢复突变 p53 蛋白的功能及基因疗法)^[49], 临床研究已面临诸多瓶颈, 多数试验处于终止或“完成”状态。未来需通过基础研究和创新临床设计突破理论与技术瓶颈。相对而言, MDM2-p53 相互作用抑制剂在技术上比较成熟, 多个 III 期临床试验正在进行, 有望在匹配的适应证中实现上市突破^[50], 值得持续关注。

[参考文献]

- Nagaich A K, Zhurkin V B, Durell S R, et al. p53-induced DNA bending and twisting: p53 tetramer binds on the outer side of a DNA loop and increases DNA twisting[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5): 1875-1880.
- Khoo K H, Verma C S, Lane D P. Drugging the p53 pathway: understanding the route to clinical efficacy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(3): 217-236.
- Wade M, Li Y C, Wahl G M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 83-96.
- Brown C J, Lain S, Verma C S, et al. Awakening guardian angels: drugging the p53 pathway[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(12): 862-873.
- 黄敏. 靶向肿瘤代谢的新药研发: 挑战与机遇[J]. *药学进展*, 2025, 49(8): 618-625.

- 2024, 48(12): 881–886.
- [6] Oren M, Prives C. p53: a tale of complexity and context[J]. *Cell*, 2024, 187(7): 1569–1573.
- [7] Liu Y, Su Z, Tavara O, *et al.* Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 946–967.
- [8] Dasari S, Tchounwou P B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364–378.
- [9] Kussie P H, Gorina S, Marechal V, *et al.* Structure of the MDM2 oncoprotein bound to the p53 tumor suppressor transactivation domain[J]. *Science*, 1996, 274(5289): 948–953.
- [10] Zhang S, Lou J, Li Y, *et al.* Recent progress and clinical development of inhibitors that block MDM4/p53 protein-protein interactions[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 10621–10640.
- [11] Linke K, Mace P D, Smith C A, *et al.* Structure of the MDM2/MDMX RING domain heterodimer reveals dimerization is required for their ubiquitylation in trans[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(5): 841–848.
- [12] Vassilev L T, Vu B T, Graves B, *et al.* *In vivo* activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2[J]. *Science*, 2004, 303(5659): 844–848.
- [13] Fang Y, Liao G, Yu B. Small-molecule MDM2/X inhibitors and PROTAC degraders for cancer therapy: advances and perspectives[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(7): 1253–1278.
- [14] Liu Y, Wang X, Wang G, *et al.* The past, present and future of potential small-molecule drugs targeting p53-MDM2/MDMX for cancer therapy[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 92–104.
- [15] Peugeot S, Zhou X, Selivanova G. Translating p53-based therapies for cancer into the clinic[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(3): 192–215.
- [16] Francoz S, Froment P, Bogaerts S, *et al.* Mdm4 and Mdm2 cooperate to inhibit p53 activity in proliferating and quiescent cells *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(9): 3232–3237.
- [17] Aguilar A, Wang S. Therapeutic strategies to activate p53[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 16(1): 24.
- [18] Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 127–144.
- [19] Vu B, Wovkulich P, Pizzolato G, *et al.* Discovery of RG7112: a small-molecule MDM2 inhibitor in clinical development[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(5): 466–469.
- [20] Andreeff M, Kelly K R, Yee K, *et al.* Results of the phase I trial of RG7112, a small-molecule MDM2 antagonist in leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 868–876.
- [21] Ding Q, Zhang Z, Liu J J, *et al.* Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(14): 5979–5983.
- [22] Holzer P, Masuya K, Furet P, *et al.* Discovery of a dihydroisoquinolinone derivative (NVP-CGM097): a highly potent and selective MDM2 inhibitor undergoing phase I clinical trials in p53wt tumors[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(16): 6348–6358.
- [23] Guerreiro N, Jullion A, Ferretti S, *et al.* Translational modeling of anticancer efficacy to predict clinical outcomes in a first-in-human phase I study of MDM2 inhibitor HDM201[J]. *AAPS J*, 2021, 23(2): 28.
- [24] Kallen J, Izaac A, Chau S, *et al.* Structural states of Hdm2 and HdmX: X-ray elucidation of adaptations and binding interactions for different chemical compound classes[J]. *ChemMedChem*, 2019, 14(14): 1305–1314.
- [25] Reutershan M H, Machacek M R, Altman M D, *et al.* Discovery of MK-4688: an efficient inhibitor of the HDM2-p53 protein-protein interaction[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(21): 16213–16241.
- [26] Wang S, Sun W, Zhao Y, *et al.* SAR405838: an optimized inhibitor of MDM2-p53 interaction that induces complete and durable tumor regression[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5855–5865.
- [27] Aguilar A, Lu J, Liu L, *et al.* Discovery of 4-(3',4',5',6''-chloro-4'-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1'-ethyl-2''-oxodispiro[cyclohexane-1, 2'-pyrrolidine-3',3''-indoline]-5'-carboxamido)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid (AA-115/APG-115): a potent and orally active murine double minute 2 (MDM2) inhibitor in clinical development [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(7): 2819–2839.
- [28] Ishizawa J, Nakamaru K, Seki T, *et al.* Predictive gene signatures determine tumor sensitivity to MDM2 inhibition[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2721–2731.
- [29] Gollner A, Rudolph D, Weyer-Czernilofsky U, *et al.* Discovery and characterization of brigimadlin, a novel and highly potent MDM2-p53 antagonist suitable for intermittent dose schedules[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(12): 1689–1702.
- [30] Rew Y, Sun D. Discovery of a small molecule MDM2 inhibitor (AMG 232) for treating cancer[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(15): 6332–6341.
- [31] Guerlavais V, Sawyer T K, Carvajal L, *et al.* Discovery of sulanemadlin (ALRN-6924), the first cell-permeating, stabilized α -helical peptide in clinical development[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(14): 9401–9417.
- [32] Chessari G, Hardcastle I R, Ahn J S, *et al.* Structure-based design of potent and orally active isoindolinone inhibitors of MDM2-p53 protein-protein interaction[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(7): 4071–4088.
- [33] Zhang S, Yan Z, Li Y, *et al.* Structure-based discovery of MDM2/4 dual inhibitors that exert antitumor activities against MDM4-overexpressing cancer cells[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(8): 6207–6230.
- [34] Cheng J, Yan Z, Jiang K, *et al.* Discovery of JN122, a spiroindoline-containing molecule that inhibits MDM2/p53 protein-protein interaction and exerts robust *in vivo* antitumor efficacy[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(24): 16991–17025.

- [35] 曾申昕, 黄文海, 沈正荣. 蛋白降解靶向嵌合体在小分子药物研发中的机遇与挑战 [J]. *药学进展*, 2020, 44(11): 801-816.
- [36] Dong Y, Ma T, Xu T, *et al.* Characteristic roadmap of linker governs the rational design of PROTACs[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(10): 4266-4295.
- [37] Aguilar A, Yang J, Li Y, *et al.* Discovery of MD-265: a potent MDM2 degrader that achieves complete tumor regression and improves long-term survival of mice with leukemia[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(21): 19503-19518.
- [38] Wang B, Liu J, Tandon I, *et al.* Development of MDM2 degraders based on ligands derived from Ugi reactions: lessons and discoveries[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 219: 113425.
- [39] Chutake Y K, Mayo M F, Dumont N, *et al.* KT-253, a novel MDM2 degrader and p53 stabilizer, has superior potency and efficacy than MDM2 small molecule inhibitors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(4): 497-510.
- [40] Puzio-Kuter A M, Xu L, McBrayer M K, *et al.* Restoration of the tumor suppressor function of Y220C-mutant p53 by rezatapopt, a small-molecule reactivator[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(6): 1159-1179.
- [41] Zheng Q, Wang P, Liang C, *et al.* Abstract 5940: jab-30355: a highly potent, orally bioavailable p53-Y220C reactivator[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(6_Supplement): 5940.
- [42] Zhang Q, Bykov V J N, Wiman K G, *et al.* APR-246 reactivates mutant p53 by targeting cysteines 124 and 277[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 439.
- [43] Ray-Coquard I, Blay J Y, Italiano A, *et al.* Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11): 1133-1140.
- [44] LoRusso P, Yamamoto N, Patel M R, *et al.* The MDM2-p53 antagonist brigimadlin (BI 907828) in patients with advanced or metastatic solid tumors: results of a phase Ia, first-in-human, dose-escalation study[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(8): 1802-1813.
- [45] Gounder M M, Bauer T M, Schwartz G K, *et al.* A first-in-human phase I study of milademetan, an MDM2 inhibitor, in patients with advanced liposarcoma, solid tumors, or lymphomas[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9): 1714-1724.
- [46] Mahfoudhi E, Lordier L, Marty C, *et al.* P53 activation inhibits all types of hematopoietic progenitors and all stages of megakaryopoiesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 31980-31992.
- [47] Chapeau E A, Gembarska A, Durand E Y, *et al.* Resistance mechanisms to TP53-MDM2 inhibition identified by *in vivo* piggyBac transposon mutagenesis screen in an Ar⁺ mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12): 3151-3156.
- [48] Zhou J, Kryczek I, Li S, *et al.* The ubiquitin ligase MDM2 sustains STAT5 stability to control T cell-mediated antitumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(4): 460-470.
- [49] 张从一, 牧原, 李振海, 等. siRNA 药物在肿瘤靶向治疗中的研究进展 [J]. *药学进展*, 2024, 48(7): 548-560.
- [50] 戈乾玮, 孔令辉, 邵黎明. 展望 2024: 提振信心, 推动中国生物医药产业高质量平衡发展 [J]. *药学进展*, 2024, 48(3): 237-240, 附页 1-2.



【专家介绍】赵玉军: 中国科学院上海药物研究所研究员、课题组长、博士生导师。2003 年本科毕业于苏州大学化学师范专业, 2009 年博士毕业于新加坡南洋理工大学有机化学专业。2009—2015 年在美国密西根大学医学院癌症中心王少萌课题组从事博士后研究, 2015 年至今就职于中国科学院上海药物研究所。兼任全国卫生产业企业管理协会精准医疗分会常务理事 (2024), *Molecules* 和 *Sci Rep* 杂志编委和客座编辑。主要研究小分子调控疾病相关的重要蛋白相互作用, 开发癌症治疗的创新性小分子药物。主持“重大新药创制”科技重大专项和中国科学院“先导科技专项”等多项国家重大课题。在 *Br J Pharmacol*, *J Med Chem* 等国际期刊上发表 SCI 收录论文 50 余篇, 引用超过 3 000 余次。授权中国发明专利 8 项, 部分成果已成功实现转化。入选国家青年人才计划 (2015), 获上海市浦东新区“明珠工程师” (2023)、中国抗癌协会科技奖二等奖 (2023)、第 35 届上海市优秀发明选拔赛优秀发明铜奖 (2024) 等称号和奖项。