

# 异柠檬酸脱氢酶及其突变体抑制剂在急性髓系白血病治疗领域的研究进展

黄禾<sup>1</sup>, 刘晓蓉<sup>2</sup>, 尤启冬<sup>1\*</sup>

(1. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009; 2. 南京圣和药业股份有限公司研发中心, 江苏 南京 210038)

**[摘要]** 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 是人体代谢过程中重要的酶, 参与三羧酸循环, 催化异柠檬酸转化为  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -KG)。突变的 IDH 能催化  $\alpha$ -KG 转化为 2-羟基戊二酸 (2-HG), 2-HG 不是体内正常的代谢产物, 高浓度的 2-HG 与急性髓系白血病 (AML) 及各种肿瘤的发生紧密相关。针对 IDH 突变的抑制剂能显著降低 2-HG 的水平, 成为一些肿瘤药物开发的热点。综述 IDH 突变在 AML 和肿瘤中的作用及目前在研 IDH 突变体抑制剂的研究进展。

**[关键词]** 异柠檬酸脱氢酶; 突变; 抑制剂; 急性髓系白血病

**[中图分类号]** R979.1; R918 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 03-0207-07

## Advances in Isocitrate Dehydrogenase and the Inhibitors of Its Mutants for Acute Myeloid Leukemia

HUANG He<sup>1</sup>, LIU Xiaorong<sup>2</sup>, YOU Qidong<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Nanjing Sanhome Pharmaceutical Co., Ltd., R&D Center, Nanjing 210038, China)

**[Abstract]** As an important enzyme of metabolic processes in human body, isocitrate dehydrogenase (IDH) is involved in the three carboxylic acid cycle and catalysis of isocitric acid to  $\alpha$ -ketoglutarate. IDH mutations lead to the accumulation of (R)-2-hydroxyglutarate which is not a normal metabolite in the body. High level 2-HG is closely associated with the occurrence of leukemia and other tumors. Inhibitors of IDH mutants can reduce the level of 2-HG, and therefore have become a hot spot in the development of cancer drugs. Herein, we reviewed the role of IDH mutation in tumors and the advances in the research of mutant IDH inhibitors.

**[Key words]** isocitrate dehydrogenase; mutation; inhibitor; acute myeloid leukemia

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种发病率较高的恶性血液肿瘤, 目前其治疗方案以化疗为主。对化疗耐药是 AML 预后较差的主要原因之一<sup>[1]</sup>, 大部分 AML 患者最终转化成难治性白血病。近年来相继发现的一些基因突变如核磷酸蛋白 (NPM1)、FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3-ITD)、DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A) 等, 及其调控剂对 AML 的治疗具有重要意义。2008 年 Parsons 等<sup>[2]</sup> 在对 22 名恶性胶质瘤患者进行全基因分析时发现, 12% 患者的异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 基因 R132 活性位点存在突变。2009 年 Mardis 等<sup>[3]</sup> 通过全基因组测序首次发现 AML 患者存在 IDH1 突变。随后多个研究报道了 IDH 突变对 AML 患者治疗、预后等方面的影响, 突变 IDH 作为一个全新的靶点成为该领域的研究重点<sup>[4-5]</sup>。目前一些 IDH 抑制剂取得了良好的治疗效

果, 如伊那尼布 (enasidenib) 已获美国 FDA 授予治疗 AML 的孤儿药资格<sup>[6]</sup>。本文对 IDH 及其突变体抑制剂在 AML 治疗领域的研究进展进行综述。

### 1 IDH 的生物学作用

IDH 酶家族广泛分布于原核及真核生物中, 在人体内 IDH 家族主要包括 IDH1、IDH2 和 IDH3 3 种酶。根据异柠檬酸转换成草酰琥珀酸过程中依赖的辅酶 [烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 或烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸 (NADP)] 的不同, 可将 IDH 分为 2 种亚型: NAD-依赖型 IDH 和 NADP-依赖型 IDH。其中 IDH1 和 IDH3 属于 NADP-依赖型 IDH, IDH2 属于 NAD-依赖型 IDH。IDH1 基因位于人类染色体 2q33.3 位点, 编码的 IDH1 蛋白主要存在于过氧化氢酶体及细胞质中。IDH2 基因位于染色体 15q26.1 位点, 编码的 IDH2 蛋白主要存在于线粒体中, IDH3 基因的位置尚未确定。大多数 IDH 为同源二聚体, 极少数以单体的形式存在, 对于二聚体 IDH, 每个亚基均有一个活性中心。

接受日期: 2017-06-23

\*通讯作者: 尤启冬, 教授;

研究方向: 创新药物分子的优化设计、生物机制研究及成药性评价;

Tel: 025-83271351; E-mail: youqidong@gmail.com

异柠檬酸脱氢酶是三羧酸循环中重要的酶, 其能将异柠檬酸转化成草酰琥珀酸再进一步氧化成 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG), 在生物体内能量代谢过程中起重要作用。

除了转化异柠檬酸成为 $\alpha$ -KG之外, IDH还具有以下作用: 1) 在三羧酸循环过程中, IDH提供的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)能够用于细胞中脂类物质的合成; 2) 过氧化氢酶体中的IDH参与不饱和脂肪酸的降解过程; 3) IDH提供的NADPH可用于体内抗氧化作用, NADPH的增加可提高生物体的抗氧化能力, 从而保护机体免受氧化损伤, 延缓衰老过程。当IDH出现突变, 细胞会出现IDH相关功能缺失, 从而引发一系列问题, 并且IDH突变和肿瘤的发生有着紧密关联。

## 2 IDH突变与急性髓系白血病和其他肿瘤

### 2.1 存在IDH突变的急性髓系白血病及其他肿瘤

AML是髓系造血干细胞恶性疾病, 其主要特征为造血干细胞恶性改变导致正常造血功能丧失, 成人预后较差<sup>[7-8]</sup>。IDH1和IDH2基因突变常见于AML患者, 其突变率为15%~30%<sup>[9]</sup>。与其他肿瘤不同, 在AML患者中IDH2突变比IDH1突变的发生率更高, 因此针对AML的IDH2突变抑制剂开发较多。

胶质瘤是常见的脑部肿瘤, Parsons等<sup>[2]</sup>从胶质瘤患者中最早发现了IDH1基因突变。人类80%的二级胶质瘤和继发性母胶质瘤患者存在IDH1突变<sup>[10-11]</sup>, 而原发性胶质瘤患者的IDH突变率为3%~16%<sup>[12-13]</sup>。同时, 存在IDH突变的胶质瘤细胞中普遍存在CpG岛甲基化的特征<sup>[14-15]</sup>。软骨肉瘤患者的IDH突变率为71%, 去分化型软骨肉瘤的IDH突变率为57%<sup>[16]</sup>。软骨肉瘤中最普遍的突变为IDH1基因R132C位点突变, 其次是IDH1基因R132H位点突变。

### 2.2 突变IDH的特征

突变的IDH具有以下几个特征: 1) IDH1和IDH2突变主要发生在癌变的体细胞和少量生殖细胞中; 2) 所有肿瘤的IDH1和IDH2突变基因均为杂合型; 3) 体内IDH突变均发生在活性位点的核心残基上<sup>[17]</sup>, 几乎所有IDH1和IDH2突变都存在一个氨基酸置换, IDH1中的Arg132、IDH2中的Arg172或Arg140被Gln或者Trp替换, 而这3个残基位于酶的活性位点上, 因而突变对酶的活性有直接影响; 4) 在大多数情况下, IDH1和IDH2突变的发生是相互排斥的, 这一现象表明它们

有共同的生化机制和生理作用。只有在很少情况下肿瘤细胞中同时出现IDH1和IDH2 2种突变; 5) 所有癌症相关的体内IDH突变, 均引起了2-羟基戊二酸(2-HG)水平提高, 同时产生的D型异构体要比L型异构体多<sup>[18]</sup>。

### 2.3 IDH突变导致急性髓系白血病及其他肿瘤发生的机制

正常生理过程中, IDH催化异柠檬酸转化成 $\alpha$ -KG, 而IDH突变会导致异柠檬酸不再转化成 $\alpha$ -KG, 而是转化成2-HG<sup>[19]</sup>。生物体内, 2-HG并没有明确的代谢功能, 体内代谢会产生低浓度的2-HG, 这部分2-HG会被迅速清除并转化成 $\alpha$ -KG。然而, 突变IDH产生的2-HG浓度水平过高, 无法快速清除并转化成 $\alpha$ -KG, 导致2-HG积累至很高浓度。细胞内高浓度水平的2-HG会抑制组蛋白去甲基酶的作用和TET2(ten-eleven translocation 2)蛋白的活性, 以及抑制调节细胞表观遗传状态的酶, 引起一系列癌基因、抑癌基因及信号传导基因的异常表达, 从而导致肿瘤的发生<sup>[20-21]</sup>。同时, IDH突变本身引起的代谢改变就会导致一些诸如氧化损伤的不良后果(见图1)。

研究者们建立了一些老鼠模型用以表达位于造血组织中的IDH1-R132H及IDH2-R140Q/R172K突变基因<sup>[22]</sup>。这些突变基因表达后, 小鼠模型产生恶性血液系统肿瘤, 被试验的小鼠具有IDH突变患者的特征: 脾肿大, 贫血, 组蛋白和DNA甲基化模式的改变。对这些模型进行基因敲除, 或者使用IDH突变体抑制剂, 可以减少2-HG和肿瘤细胞, 同时加强细胞分化。这些实验表明IDH突变在肿瘤抑制和发展中的重要作用。总而言之, IDH突变通过表观遗传修饰, 阻止了细胞分化, 从而诱发了肿瘤细胞的产生和发展。虽然没有根本原因能够解释IDH1、IDH2突变和不同癌症亚型的关联, 但是两种突变都产生了相同的新变体物质2-HG, 以上事实表明2-HG是功能型肿瘤代谢产物<sup>[23]</sup>。

#### 2.3.1 2-羟基戊二酸抑制脯氨酸羟化酶 IDH1和IDH2突变削弱了IDH对异柠檬酸的催化能力, 导致依赖 $\alpha$ -KG的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)的活性降低, 使其底物缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia induced factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )浓度升高。Chowdhury等<sup>[24]</sup>进行的体外研究显示, 2-HG能够抑制PHD的活性, 导致HIF-1 $\alpha$ 水平的升高。HIF-1 $\alpha$ 水平上调进一步增强其下游靶基因如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, VEGF作用于血管内皮细胞表面的血管生长因子受体(VEGFR)从而激活一系列的缺氧转导通路, 诱导肿瘤细胞中新血管的生成。

VEGF 的表达增加, 在肿瘤适应缺氧环境、能量代谢、血管新生及转移中起重要作用。

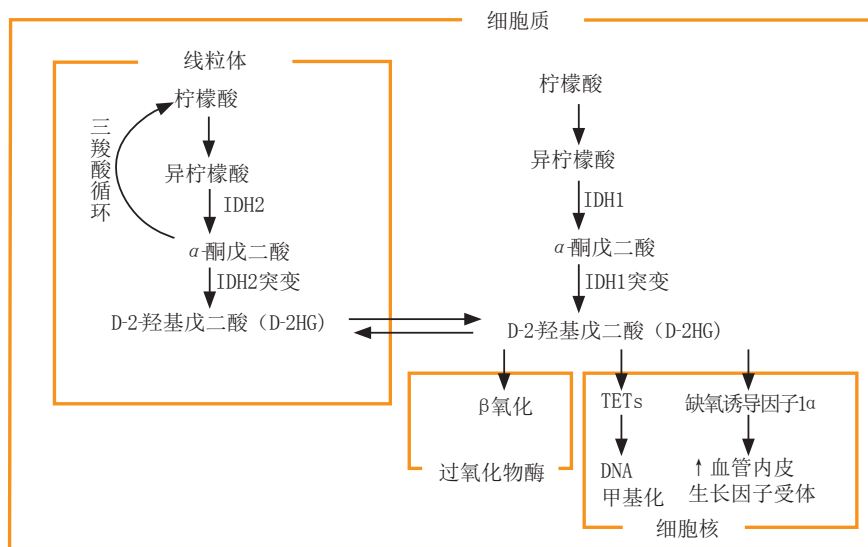


图 1 突变 IDH 的作用机制

Figure 1 Mechanism of IDH mutation

**2.3.2 2-羟基戊二酸抑制 DNA 去甲基化酶和组蛋白去甲基化酶** TET 家族是调节 DNA 去甲基化的主要酶类, 该酶能够催化 5-甲基胞嘧啶转化为 5-羟甲基胞嘧啶从而实现 DNA 的去甲基化<sup>[25]</sup>。Noushmehr 等<sup>[14]</sup>应用癌基因组图谱检测多形性胶质母细胞瘤患者发现, 存在 DNA 过甲基化的患者中有 78% 的患者存在 *IDH1* 基因突变, 而无 DNA 过甲基化的患者中未发现 *IDH1* 突变。该研究表明, *IDH1* 突变产生的 2-HG 可能通过抑制去甲基化酶来促使 DNA 甲基化, 从而导致肿瘤的发生。

组蛋白去甲基化酶是一种肿瘤抑制剂, 与许多肿瘤的发生相关。有研究表明, 2-HG 可通过竞争性抑制组蛋白去甲基化酶, 导致一些癌基因和抑癌基因异常表达, 从而影响基因的分化、增殖、转录调节等。

**2.3.3 IDH 突变导致氧化损伤** NADPH 是谷胱甘肽的转录因子的电子供体, 在避免细胞氧化损伤上起重要作用。

用。IDH 参与了细胞内氧化损伤的防御机制, 而在癌变细胞中突变 IDH 降低或失去了此功能, *IDH* 突变导致 NADPH 的消耗增加, 使细胞更容易受到活性氧的损伤, 引起细胞膜破坏、酶活性改变, 同时 DNA 受损伤导致基因组不稳定, 由此导致肿瘤的产生和发展。

### 3 IDH 突变体抑制剂

临床前研究显示, IDH1/2 抑制剂对于胶质瘤细胞有延缓生长和促进分化的作用。AGI-5198 是首个被报道的针对脑胶质瘤细胞 *IDH1* 突变的抑制剂, 其具有降低 2-HG 水平及去甲基化的作用<sup>[26]</sup>。IDH 突变体抑制剂在治疗血液肿瘤过程中表现出较高的安全性、选择性以及较好的治疗效果, 这些进展推动了 IDH 突变体抑制剂在实体瘤等其他肿瘤治疗领域的进一步开发<sup>[27]</sup>, 其中很多化合物目前已经进入临床试验 (见表 1)。

表 1 部分进入临床阶段的 IDH 抑制剂

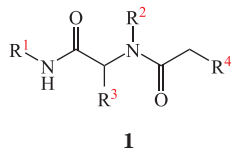
Table 1 IDH inhibitors in clinical trials

药物	靶点	研究状态	开发公司	适应证
艾伏尼布 (ivosidenib, AG-120)	IDH1	III 期临床	Agios	胆管癌、脑胶质瘤、软骨肉瘤、AML
IDH305	IDH1	II 期临床	Novartis	脑胶质瘤、AML
AG-881	IDH1/2	I 期临床	Agios	脑胶质瘤
BAY1436032	IDH1	I 期临床	Bayer	实体瘤
伊那尼布 (enasidenib, AG-221)	IDH2	III 期临床	Agios	AML、脑胶质瘤、肝内胆管癌、软骨肉瘤

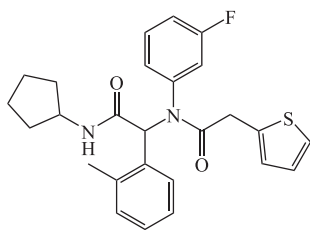


### 3.1 苯甘氨酸类

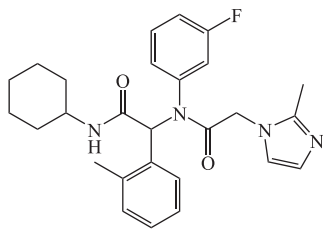
为了得到 IDH1 小分子抑制剂, Popovici-Muller 等<sup>[28]</sup> 针对 *IDH1/R132H* 突变进行高通量筛选并发现, 苯甘氨酸结构 (1) 的化合物 2 对 *IDH1* 突变具有抑制作用。在构效关系研究中, 研究者们还对化合物 2 ( $IC_{50} = 0.09 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 进行了一系列结构优化, 分别用哌啶环、环丙基、苄基及环己基替代化合物 2 的五元环 ( $R^1$ ), 结果显示用环己基替换的化合物的  $IC_{50}$  降到  $0.05 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 但其他环替换的化合物  $IC_{50}$  均升至微摩尔水平; 手性拆分后发现, *S* 构型的化合物具有更高的活性。苯甘氨酸类化合物  $R^2$  和  $R^3$  部分的研究结果并未公布,  $R^4$  部分用一系列杂环进行替换后得到的化合物, 均有较高的活性, 其中用咪唑环替换噻吩环得到的化合物 3, 即为 AGI-5198。AGI-5198 由 Agios 公司开发, 是高效、具有选择性的首个 *IDH1-R132H* 突变抑制剂。AGI-5198 对 *R132H*、*R132C* 及野生型 *IDH1* 的  $IC_{50}$  分别为 0.07、0.16、大于  $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 研究结果显示 AGI-5198 具有良好的选择性。实体瘤小鼠动物模型研究结果显示, AGI-5198 能明显缩小 *IDH1-R132H* 突变小鼠的肿瘤体积<sup>[29]</sup>。AGI-5198 能够有效降低 R-2-HG 的水平, 诱导组蛋白的去甲基化<sup>[26]</sup>。



1



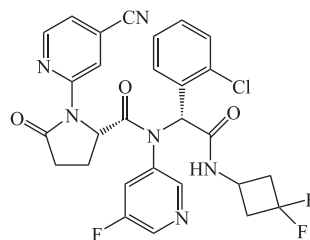
2



3

艾伏尼布 (ivosidenib, AG-120, 4) 由 Agios 公司开发, 是一种口服有效、具有选择性的 IDH1 突变体抑制剂<sup>[30]</sup>。艾伏尼布能有效减少 *IDH1* 突变患者体内 2-HG

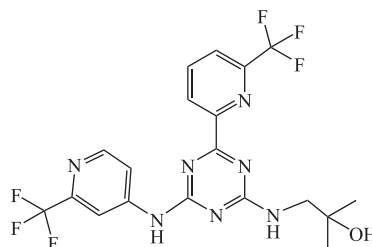
水平, 抑制生长因子依赖的促红细胞生成素 (EPO) 增殖, 诱导人红系白血病细胞 (TF-1) 分化。临床前试验显示, 艾伏尼布可阻碍 *IDH1* 突变引起的功能异常, 恢复正常发育, 导致白血病细胞的有序死亡。关于艾伏尼布的剂量递增临床试验正在继续, 用于复发/难治性 AML 患者的剂量递增临床试已启动。艾伏尼布目前正在进行血液系统恶性肿瘤 (NCT02074839) 以及晚期实体肿瘤 (包括胶质瘤、胆管癌和软骨肉瘤) (NCT02073994) 相关临床试验。临床数据显示, 艾伏尼布治疗耐受性良好, 尚未达到最大耐受剂量。



4

### 3.2 三嗪类

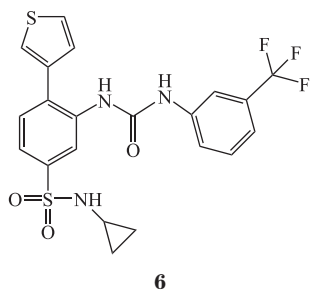
伊那尼布 (enasidenib, AG-221, 5) 由 Agios 公司开发, 是一种口服有效、具有选择性的 IDH2 抑制剂<sup>[31-32]</sup>。伊那尼布对具有 *IDH2R140Q* 的白血病细胞株的  $IC_{50}$  为 100 nm。存在 *IDH2* 突变的 AML 患者中有 80% 是 *R140Q* 位点突变, 仅有 20% 是 *R172K* 位点突变。伊那尼布能够降低胞内 2-HG 水平, 逆转 DNA 和组蛋白超甲基化, 对 AML 有较好的疗效。伊那尼布 I 期临床试验 (NCT01915498) 的数据已公布, 其结果和临床前模型结果相符, 受试者血浆和骨髓中 2-HG 均迅速下降到正常水平, 复发难治性白血病患者的完全缓解率为 28.6%。伊那尼布和艾伏尼布联合用于治疗 AML 的临床试验 (NCT02632708) 目前正处在 II 期临床阶段, 伊那尼布针对 AML 的治疗已进入 III 期临床阶段 (NCT02577406)。伊那尼布于 2014 年 6 月获得治疗 AML 的孤儿药资格, 2014 年 8 月份获得治疗 AML 的绿色通道资格, 2017 年 8 月在美国获批上市。



5

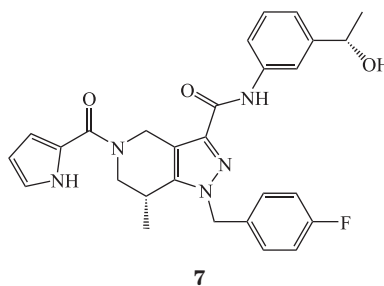
### 3.3 杂环磺酰胺类

AGI-6780 (**6**) 是高效、选择性的首个 IDH2 突变体小分子抑制剂<sup>[33]</sup>。晶体结构分析显示, AGI-6780 以变构方式通过氢键结合在突变 IDH2/R140Q 二聚体口袋, AGI-6780 与谷氨酸残基的酰胺形成的氢键作用使 IDH2/R140Q 二聚体处于一种不适合催化的开放模式<sup>[34]</sup>。在 IDH1 和 IDH2 酶中, 该二聚体结合位点由 4 个螺旋构成, 其中 2 个螺旋来自链 A, 另外 2 个螺旋来自链 B。因 IDH1/R132H 口径小, AGI-6780 无法进入因而对 IDH1 的作用效果差, AGI-6780 对 IDH2/R140Q 的  $IC_{50}$  为  $23 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。AGI-6780 能够有效降低细胞系中 IDH2/R140Q 产生的 2-HG 水平, 其  $EC_{50}$  为  $20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 具有良好的选择性。AGI-6780 能够逆转 TF-1 细胞中 IDH2/R140Q 诱导的分化阻滞, 其针对特定突变亚型产生特异性抑制活性, 既不会抑制野生型酶, 也不抑制其他的突变形式, 表现出较高的选择性。



### 3.4 哌啶吡唑类

GSK321 (**7**) 是另一个通过高通量筛选得到的 IDH1 抑制剂, 对 IDH1/R132H、IDH1/R132C、IDH1/R132G 的  $IC_{50}$  分别是 4.6、3.8 和  $2.9 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对野生型 IDH1 不敏感。目前尚无 GSK321 抑制突变 IDH2 的相关报道。晶体和生化研究结果表明, GSK321 结合在 IDH1 的变构位点, 使酶处于一种无催化活性的构象。GSK321 没有直接接触  $\text{NADP}^+$  或突变 132 位点的残基, 因此其能抑制不同类型的突变 IDH1。在体内和体外试验中, 对 AML 细胞给予 GSK321 抑制剂的结果显示, 2-HG 水平迅速降低, 髓细胞分化阻滞被消除, GSK321 诱导了粒细胞的分化, 能够逆转 DNA 胞嘧啶的甲基化。



### 3.5 未公布结构的化合物

诺华公司研发的 IDH1 抑制剂 IDH305 (NCT02381886) 已进入 II 期临床阶段<sup>[29]</sup>, 拜耳公司开发的 IDH1 抑制剂 BAY1436032 (NCT02746081) 也进入了临床 I 期研究<sup>[35]</sup>。AG-881 是一个口服的 IDH1 和 IDH2 双重抑制剂, 临床前研究显示其可突破血脑屏障, 有潜力成为脑胶质瘤患者治疗的新选择<sup>[36]</sup>。目前 AG-881 有 2 项针对实体瘤和血液肿瘤的治疗研究 (NCT02492737、NCT02481154) 处于 I 期临床阶段。

## 4 结语

IDH1/2 突变与人类 AML、胶质瘤及其他一些肿瘤的发生密切相关, 目前这些疾病的治疗仍面临巨大挑战。近几年, IDH 突变体抑制剂针对存在 IDH 突变的血液肿瘤和实体瘤表现出较好的疗效。作为突变 IDH1 和 IDH2 的底物  $\alpha\text{-KG}$  成为 IDH 突变体抑制剂研究的重点之一, 作为  $\alpha\text{-KG}$  竞争性抑制剂苯甘氨酸类化合物则表现出较高的选择性。野生型 IDH 和突变型 IDH 在变构位点存在显著差异, GSK321、AGI-6780 作为变构抑制剂同样表现出较高的选择性。目前 AG-221、AG-881 和 AG-120 等 IDH 突变体抑制剂已进入临床阶段, 其在促进细胞分化及抑制肿瘤发生方面表现出令人期待的效果。除 AG-881 以外, 目前 IDH 突变体抑制剂均只针对 IDH1 或 IDH2 中一种突变进行治疗, 而在一些肿瘤细胞中, 突变 IDH1 和 IDH2 可同时将  $\alpha\text{-KG}$  转化成 2-HG, 因此开发更多可同时针对这 2 个位点突变的抑制剂, 以及联合其他靶点开发出更安全、更高效、具有选择性的药物将会是未来该领域的研究重点。

## 【参考文献】

- [1] Goodman A, Ball E D. What are the latest advancements in acute myeloid leukemia therapy?[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(10): 867-871.
- [2] Parsons D W, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [3] Mardis E R, Ding L, Dooling D J, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1058-1066.

- [4] Medeiros B C, Fathi A T, DiNardo C D, *et al.* Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2017, 31(2): 272-281.
- [5] Thol F, Schlenk R F, Heuser M, *et al.* How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(3): 319-327.
- [6] Stein E M. IDH2 inhibition in AML: finally progress?[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2015, 28(2/3): 112-115.
- [7] Rowe J M. AML in 2016: where we are now?[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016, 29(4): 315-319.
- [8] DiNardo C D, Ravandi F, Agresta S, *et al.* Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(8): 732-736.
- [9] Yen K E, Schenkein D P. Cancer-associated isocitrate dehydrogenase mutations[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 5-8.
- [10] Ellison D W. Multiple molecular data sets and the classification of adult diffuse gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2555-2557.
- [11] Miller J J, Wen P Y. Emerging targeted therapies for glioma[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2016, 21(4): 441-452.
- [12] Yan H, Parsons D W, Jin G, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773.
- [13] Choi C, Raisanen J M, Ganji S K. Prospective longitudinal analysis of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy identifies broad clinical utility for the management of patients with IDH-mutant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(33): 4030-4039.
- [14] Noushmehr H, Weisenberger D J, Diefes K, *et al.* Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(5): 510-522.
- [15] Kelly A D, Kroeger H, Yamazaki J, *et al.* A CpG island methylator phenotype in acute myeloid leukemia independent of IDH mutations and associated with a favorable outcome[J]. *Leukemia*, 2017, 31(14Suppl): 2779-2779.
- [16] Amary M F, Bacsi K, Maggiani F, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours[J]. *J Pathol*, 2011, 224(3): 334-343.
- [17] Losman J A, Kaelin W J. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(8): 836-852.
- [18] Dang L, White D W, Gross S, *et al.* Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-744.
- [19] Garrett-Bakelman F E, Melnick A M. Mutant IDH: a targetable driver of leukemic phenotypes linking metabolism, epigenetics and transcriptional regulation[J]. *Epigenomics*, 2016, 8(7): 945-957.
- [20] Semukunzi H, Roy D, Li H, *et al.* IDH mutations associated impact on related cancer epidemiology and subsequent effect toward HIF-1 $\alpha$ [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 805-811.
- [21] Molenaar R J, Radivoyevitch T, Maciejewski J P, *et al.* The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 326-341.
- [22] Sasaki M, Knobbe C B, Munger J C, *et al.* IDH1(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 656-659.
- [23] Chaturvedi A, Araujo Cruz M M, Jyotsana N, *et al.* Enantiomer-specific and paracrine leukemogenicity of mutant IDH metabolite 2-hydroxyglutarate[J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1708-1715.
- [24] Chowdhury R, Yeoh K K, Tian Y M, *et al.* The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(5): 463-469.
- [25] Losman J A, Kaelin W J. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(8): 836-852.
- [26] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, *et al.* An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630.
- [27] Dang L, Yen K, Attar E C. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 599-608.
- [28] Popovici-Muller J, Saunders J O, Salituro F G, *et al.* Discovery of the first potent inhibitors of mutant IDH1 that lower tumor 2-HG *in vivo*[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3(10): 850-855.
- [29] Fujii T, Khawaja M R, DiNardo C D, *et al.* Targeting isocitrate dehydrogenase (IDH) in cancer[J]. *Discov Med*, 2016, 21(117): 373-380.
- [30] Birendra K C, DiNardo C D. Evidence for clinical differentiation and differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukemia and IDH1 mutations treated with the targeted mutant IDH1 inhibitor, AG-120[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(8): 460-465.
- [31] Sulkowski P L, Corso C D, Robinson N D, *et al.* 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(375): eaal2463.
- [32] Kats L M, Vervoort S J, Cole R, *et al.* A pharmacogenomic approach

- validates AG-221 as an effective and on-target therapy in IDH2 mutant AML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1466-1470.
- [33] Kernysky A, Wang F, Hansen E, *et al*. IDH2 mutation-induced histone and DNA hypermethylation is progressively reversed by small-molecule inhibition[J]. *Blood*, 2015, 125(2): 296-303.
- [34] Wang F, Travins J, DeLaBarre B, *et al*. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 622-626.
- [35] Pusch S, Krausert S, Fischer V, *et al*. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma *in vivo*[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(4): 629-644.
- [36] Chen J, Yang J, Cao P. The evolving landscape in the development of isocitrate dehydrogenase mutant inhibitors[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(16): 1344-1358.



**【专家介绍】** 尤启冬: 教授, 博士生导师, 国家“万人计划”教学名师, 国家教学名师。现任中国药科大学校学术委员会副主任、校学位委员会委员; 江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室主任, 天然药物活性组分与药效国家重点实验室天然活性物质成药性研究方向负责人, 江苏省“青蓝工程”科技创新团队负责人。社会兼职包括: 担任国家药典委员会执行委员; 中国药学会理事、药物化学专业委员会委员; 江苏省药学会副秘书长、常务理事、药物化学专业委员会主任委员; 教育部实验教学指导委员会委员; 国际药学联合会规划委员会委员, 亚洲药学院校理事会理事。此外, 还担任《中国药科大学学报》副主编, 《药学报》、《中国药物化学杂志》等13本杂志的编委等职务; *Journal of Medicinal Chemistry*、*Chinese Journal of Pharmaceutical Sciences*、*International Journal of Medicinal Chemistry*、*Orphan Drugs: Research and Reviews*等国际杂志的编委; *Journal of Medicinal Chemistry*、*PLoS One*、*Current Medicinal Chemistry*、*European Journal of Medicinal Chemistry*、*Bioorganic Medicinal Chemistry*、*Bioorganic Medicinal Chemistry Letter*等著名国际学术杂志特约审稿人。先后获教育部霍英东优秀青年教师奖、江苏省“五一劳动奖章”、“礼来亚洲杰出研究生论文导师奖”、第十一届吴阶平·保罗·杨森奖; 享受国家政府特殊津贴, 被评为教育部高等学校优秀骨干教师、江苏省有突出贡献的中青年专家等; 获国家科技进步二等奖1项, 省部级科技进步一等奖、二等奖等8项, 国家教学成果二等奖3项、江苏省教学成果特等奖2项, 获得江苏省优秀课程、教学成果奖多项。著有《药物化学》、*Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*、《手性药物》、《手性药物研究与评价》等著作、教材20余本。

主要从事药物分子设计与合成、药物作用的分子机制和新药研究等方面的工作, 在活性天然产物的结构改造与优化、“蛋白-蛋白”相互作用调控剂、重大疾病关键调控节点的评价及药物设计等方面开展了多年研究。作为课题负责人主持了包括国家“863”项目、国家自然科学基金重点项目及重大研究计划项目、国家科技重大科技专项等在内的多项研究项目。目前已有4个候选化合物进入临床前评价, 1个国家一类创新药物申报临床研究, 2个国家一类创新药物正在进行临床研究。发表SCI收录论文260余篇, 申请美、英、德、中等国家发明专利50余项, 其中授权专利28项。

## 《中国天然药物》2018年征订启事

《中国天然药物》(*Chinese Journal of Natural Medicines*, CJNM)是由中国药科大学与中国药学会共同主办、科学出版社出版的国家级药学学术期刊, 刊物以报道来自天然产物活性化合物的发现与研究, 其药效与药理作用机制为重点, 内容包括中药与天然药物的分离鉴定/活性筛选、药理学机制研究、生化与微生物药学、药物分析与药代动力学、天然药物资源等, 是具有我国独特优势的中药、草药、海洋药物、微生物药物、生化药物、民族药物进行国际交流的重要窗口。

《中国天然药物》被 SCIE、MEDLINE 等 26 个国际数据库收录, 影响因子 1.667。连续两届荣获中国百强科技期刊(100/5 000), 蝉联六届中国最具国际影响力学术期刊(175/5 000), 荣获首届中国高校杰出科技期刊(20/2 000), 教育部“中国高校精品科技期刊”(40/2 000), 蝉联“中国精品科技期刊”(300/5 000), 首届江苏新闻出版政府奖(10/300), “江苏省十强报刊”。

《中国天然药物》国际标准连续出版物号为 ISSN 2095-6975(原 1672-3651), 国内统一连续出版物号为 CN 32-1845/R(原 32-1708/R), 月刊, 全年 960 页。铜版纸全彩印刷, 国内外公开发售, 每期定价 50 元, 全年定价 600 元, 国内邮发代号: 28-306。欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷 24 号中国药科大学《中国天然药物》编辑部; 邮编: 210009  
电话: 025-83271565; 025-83271568; 传真: 025-83271229; E-mail: epucjnm@163.com