

异柠檬酸脱氢酶突变体抑制剂在神经胶质瘤治疗中的研究进展

孔晓华, 靳 京, 杨天明, 商 倩, 徐中琦, 李兴伟, 刘 巍*

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300450

摘 要: 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 1 和 2 是细胞代谢的关键酶, 参与多个生理过程。IDH 突变 (mIDH) 在肿瘤发展中起关键或决定性作用, 是胶质瘤药物开发的重要靶点。制药企业不断开发针对 mIDH 的抑制剂, Ivosidenib 和 Enasidenib 已被 FDA 批准用于治疗复发难治性急性髓细胞性白血病 (AML), 并进一步开展针对胶质瘤的试验; Olutasidenib, Vorasidenib, NOA-16 等正在进行 I/II 期临床试验; AGI-5198, GSK-321 等止步于临床前研究。对这些小分子抑制剂和疫苗的临床试验前研究成果及临床试验进展进行总结, 以期能为胶质瘤药物开发提供参考。

关键词: 神经胶质瘤; 异柠檬酸脱氢酶突变; 小分子抑制剂; 疫苗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 10-2127-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.036

Research progress on mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors in treatment of glioma

KONG Xiaohua, JIN Jing, YANG Tianming, SHANG Qian, XU Zhongqi, LI Xingwei, LIU Wei

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300450, China

Abstract: Isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and 2 are key enzymes in cell metabolism, which participate in multiple physiological processes. Mutant IDHs (mIDH) play a key or decisive role in tumor development and have become a kind of important targets for glioma drug. Pharmaceutical companies continue to develop inhibitors against mIDH. Ivosidenib and Enasidenib have been approved by the FDA for the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML), which are continued to be studied in trials in glioma; Olutasidenib, Vorasidenib, NOA-16 and some other inhibitors are under phase I/II clinical trials; AGI-5198, GSK-321, etc. have stopped in preclinical research. In this review, we summarize the preclinical research results and clinical trial progress of some small molecule inhibitors and vaccines, hoping to provide a reference for the development of glioma drugs.

Key words: glioma; IDH mutation; small molecule inhibitor; vaccine

神经胶质瘤是脑和脊髓中最普遍的原发性肿瘤, 在世界卫生组织 (WHO) 分类标准中, 神经胶质瘤主要包括星形胶质细胞瘤, 少突胶质细胞瘤, 室管膜肿瘤以及神经元和神经胶质细胞瘤, 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 是否突变是星形细胞瘤的重要分类标准^[1-3]。在 70%~80% 的弥漫性星形细胞瘤和所有少突胶质细胞瘤中均显示出 IDH1 突变^[4], 超过 70% 的继发性胶质母细胞瘤患者中有 IDH1 突变^[5]。脑肿瘤中最常见的为 IDH1-R132H 突变, 约占所有 IDH 突变的 90%^[4]。在其他一些 IDH 突变的实体瘤

中, 神经胶质瘤发生 IDH2 突变的比例较高。

IDH 是细胞代谢关键酶, IDH1 和 IDH2 在细胞的葡萄糖感应, 谷氨酰胺代谢, 脂质合成和细胞氧化还原调节等过程中发挥重要作用^[6], IDH3 主要在三羧酸循环 (TCA) 中起关键作用^[7]。IDH 突变 (mIDH) 是一种功能获得性突变, 催化 α -酮戊二酸 (α -KG) 产生 2-羟基戊二酸 (2-HG), 同时消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADPH)^[8]。2-HG 竞争性抑制一系列 α -KG 依赖性双加氧酶活性, 包括缺氧诱导因子 (HIF) 羟化酶, 组蛋白去甲基化酶和 5-甲基

收稿日期: 2020-03-06

基金项目: 天津市科技计划项目 (17ZXXYSY00050)

第一作者: 孔晓华 (1992—), 女, 硕士, 研究方向为药物筛选模型构建。E-mail: kongxh@tjipr.com

*通信作者: 刘 巍, 研究方向为新药发现与成药性评价。E-mail: liuw@tjipr.com

胞嘧啶羟化酶^[9],导致DNA超甲基化,进而导致肿瘤发生。有研究发现,2级和3级胶质瘤患者和晚期恶性肿瘤患者中的IDH突变和胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)岛基因甲基化表型密切相关^[10-11]。IDH突变引起的表观遗传学变化会抑制包括小鼠神经干细胞在内的多种细胞模型正常分化过程^[12]。IDH突变对胶质瘤的诊断、分类及治疗均有重要意义。IDH突变体抑制剂的开发成为抗肿瘤药物开发的热点。

1 IDH1突变体抑制剂

目前进行临床前研究及临床试验的靶向IDH1突变体的小分子抑制剂有8个,其中艾伏尼布(Ivosidenib)已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗复发难治性急性髓系白血病(AML),针对胶质瘤的临床I/II期试验也在进行中;IDH305、BAY-1436032、Oltusidenib进入临床I/II期试验;AGI-5198、GSK-321、HMS-101和MRK-A尚处在临床前研究阶段。

1.1 AGI-5198

AGI-5198由Agiros公司开发,是第1个小分子选择性mIDH1-R132抑制剂,半数抑制浓度(IC₅₀)为70 nmol/L,对野生型IDH1和突变型IDH2几乎无抑制作用,IC₅₀>100 μmol/L。在内源性表达mIDH1-R132H的TS603胶质瘤细胞中,AGI-5198对2-HG的抑制作用呈剂量相关性。在人神经胶质瘤细胞U87的mIDH1-R132H异种移植模型中,以150 mg/kg的剂量3次重复给药,AGI-5198可抑制89.4%的2-HG^[5]。在IDH1-R132H异种移植模型中,给予450 mg/kg的AGI-5198,明显抑制肿瘤生长,抑制率50%~60%,连续给药3周,小鼠耐受性良好,无明显毒性反应^[13]。但在一些人源mIDH1-R132H胶质瘤细胞系中,用AGI-5198作用后,虽然2-HG被耗尽,但细胞会反常地出现适度但持续的增殖。此外在小鼠复发性mIDH胶质瘤移植模型中,AGI-5198给药后,治疗组和空白组肿瘤大小相近,生存期相当^[14],因此该药并未进入临床开发阶段。

1.2 Ivosidenib

Ivosidenib(AG-120)是由Agiros公司开发的口服小分子抑制剂,该药于2018年6月被FDA批准用于治疗复发难治性AML。AG-120靶向mIDH1代谢途径,通过减少2-HG的合成代谢异常,诱导恶性细胞的分化^[15]。动物体内药理学实验发现AG-120具有口服吸收快、总体清除率低、中长效半衰期等特点。在血脑屏障完整的大鼠体内,按照50 mg/kg的

剂量单次ig给药,AG-120的脑渗透率为4.1%,胶质瘤患者的血脑屏障受损,渗透率更高。接种HT1080细胞的雌性BALB/c小鼠,分别按照50、150 mg/kg单次ig给药,12 h后检测,肿瘤中2-HG抑制率分别为92.0%和95.2%^[7]。在包括人软组织肉瘤细胞和小鼠异种移植模型细胞在内的多种细胞类型中都观察到了强有力的、剂量和时间相关性的2-HG消耗^[16-18]。此外,AG-120可诱导AML骨髓细胞分化,抑制软组织肉瘤细胞系中的细胞迁移和侵袭,这些是AG-120调节肿瘤细胞致癌特性(除了减少2-HG)的临床前证据^[17-19]。针对胶质瘤,目前该药有2项II期临床试验(NCT04056910、NCT04195555)和1项I期临床试验(NCT02073994)进行中。

1.3 BAY-1436032

BAY-1436032是Bayer公司研发的小分子抑制剂,通过与mIDH二聚体的变构位点结合,特异性抑制mIDH1-R132,对人源AML细胞和实体瘤细胞中几乎所有已知的mIDH-R132突变体有相近的抑制作用,IC₅₀分别为3~14 nmol/L和13~135 nmol/L。在所有表达mIDH1的AML和胶质瘤细胞系中,BAY-1436032可以抑制2-HG产生,减少细胞增殖,诱导细胞分化,在AML细胞系中,BAY-1436032可有效减少组蛋白甲基化,但在胶质瘤细胞模型中未发现对组蛋白和DNA甲基化的作用^[4,20]。用大鼠进行的药理学实验中发现BAY-1436032表现出清除率低,口服生物利用度高的特点,但由于溶解度的限制,无法得到最大耐受量。在小鼠异种移植模型中,BAY-1436032的血脑屏障透过率最大为38%。研究表明,BAY-1436032可延长人mIDH1胶质瘤移植小鼠的生存期^[4]。2016—2017年,Bayer发起2项剂量递增和扩展I期临床试验(NCT03127735、NCT02746081),研究BAY-1436032对AML和晚期实体瘤(包括胶质瘤)的作用,目前初期研究成果还未披露。

1.4 IDH-305

IDH-305是1个特异性mIDH1抑制剂,由Novartis公司在IDH-889的基础上架构改造而来。IDH-889是1个选择性mIDH1-R132H变构抑制剂,表达mIDH1-R132H的HCT116结肠癌细胞小鼠异种移植模型中,IDH-889可有效抑制2-HG,在不同种属中,它的体外固有清除率较高,血浆蛋白结合率较高,溶解度较差,因此预期需要很高的人体有效剂量,增加了其临床开发难度。IDH-305与mIDH1-R132H二聚体的变构结合口袋结合,使酶稳

定在失活构象。IDH-305清除率相对较低,血浆蛋白结合率较低,溶解度较高。在临床前测试中,IDH-305可降低mIDH1-R132H大肠癌细胞中2-HG水平,IC₅₀为24 nmol/L。在模型鼠中,IDH-305表现出较低肝微粒体清除率和可观的血脑屏障透过率^[21]。2015年3月,Novartis公司发起1项I期临床研究(NCT02381886),主要适应症为骨髓异常增生综合征(MDS),AML和晚期实体瘤,针对21位AML患者的初步临床结果已公布,其中完全缓解率为9.5%,不完全缓解率为4.8%,部分缓解率为19%,在3名恶性肿瘤患者中检测到肝毒性^[22]。有3项针对胶质瘤或恶性肿瘤的I/II期临床试验(NCT02987010、NCT02977689、NCT02826642),由于安全性或公司原因先后被撤销。

1.5 Olutasidenib

Olutasidenib(FT-2102)由FORMA公司开发,是通过高通量筛选优化得到的针对mIDH1肿瘤小分子抑制剂。在mIDH1-R132突变细胞实验和异种移植实验中,FT-2102可有效抑制2-HG产生,并呈现时间和剂量相关性。在雄性CD-1小鼠中研究了FT-2102的血脑屏障渗透性,证明该化合物在一定程度上可透过血脑屏障,并且在较高剂量下FT-2102具有达到脑内治疗水平的潜力^[23]。FT-2102单独用药和与阿扎胞苷联合用药治疗AML和骨髓增生异常综合征(MDS)正在进行I/II期临床试验(NCT02719574),具有良好的安全性和有效性数据^[24]。

1.6 HMS-101

HMS-101是汉诺威医学院通过计算机筛选得到的早期候选化合物,对HMS-101、BAY-1436032、AG-881、IDH1-305、IDH1-125和IDH1-146等抑制剂与mIDH1进行晶体结构分析发现,HMS-101与其他几个抑制剂和mIDH1结合位点不同。HMS-101直接抑制酶活性位点,而其他几个抑制剂与酶变构位点相结合,诱导构象变化,从而抑制酶活性^[25]。HMS-101体外实验中,HMS-101可抑制mIDH1细胞并降低2-HG水平,并有效阻断表达mIDH1的AML细胞集落形成,但对正常CD341骨髓细胞无作用^[26]。在HoxA9永生化的鼠骨髓细胞中转导mIDH1-R132C,移植至小鼠体内,用HMS-101腹膜给药治疗后,可延长小鼠中位生存期^[27]。

1.7 MRK-A

MRK-A由Merck公司开发,可选择性抑制mIDH1,可透过血脑屏障。在体外生化实验中,

MRK-A抑制2-HG产生,IC₅₀为5 nmol/L。在表达外源mIDH1-R132H的胶质瘤细胞系MOG-R132H和表达内源mIDH1-R132C的HT1080细胞系中,MRK-A表现出较强的对2-HG的抑制作用,IC₅₀均为纳摩尔级,MRK-A浓度增加到1 μmol/L,基本完全抑制2-HG产生,但对细胞生存能力无明显抑制作用。在BT142和GB10颅内异种移植模型中,给予30 mg/kg的MRK-A可较长时间抑制颅内2-HG产生,抑制BT142模型胶质瘤生长,延长BT142模型生存期,对GB10无明显作用^[28]。

1.8 GSK-321

GSK-321由GSK公司研发,与mIDH1变构位点结合抑制其活性,具有可逆性。GSK-321对HT-1080人纤维肉瘤细胞的2-HG有较强抑制作用,IC₅₀为85 nmol/L。GSK-321抑制HT-1080细胞中组蛋白甲基化。GSK-321对表达mIDH1-R132G的AML细胞中2-HG水平有剂量依赖性抑制作用,在浓度为1.7 μmol/L时,抑制率为78%。GSK-321作用于表达mIDH1的AML细胞后,导致全基因组DNA胞嘧啶低甲基化,约70%与CpG相关的基因低甲基化,但细胞数量会有暂时性的增长,在作用约9 d后,细胞数量下降^[29]。GSK-321的不良药物动力学特性(尤其是生物利用度)限制了其临床应用,但该化合物的修饰版本(例如GSK-864)已经在进行临床前开发^[30]。

2 IDH2突变体抑制剂

目前在研的2个靶向IDH2突变体的小分子抑制剂,其中AGI-6780由于体内实验数据的缺乏及Enasidenib的开发而止步于临床前,Enasidenib已被FDA批准用于复发或难治性AML。

2.1 AGI-6780

AGI-6780是第1个mIDH2-R140Q特异性小分子抑制剂,由Celgene和Agiros合作开发。晶体结构分析发现,AGI-6780与IDH2-R140Q二聚体界面的变构位点结合,稳态酶学分析的结果与AGI-6780的变构作用和缓慢紧密结合相一致,对底物表现出非竞争性抑制作用。生化分析可得,AGI-6780对表达mIDH2-R140Q细胞中2-HG有较强抑制作用,IC₅₀≤20 nmol/L,对野生型IDH2和mIDH1无明显抑制作用^[31]。AGI-6780可诱导TF-1红白血病和原代人急性髓性白血病细胞的分化。TF-1细胞中mIDH2-R140Q的表达可以诱导DNA和组蛋白高甲基化,这与人mIDH2 AML类似,AGI-6780作用后,高甲基化作用可以逆转^[32]。但由于缺乏体内实验证据,以

及广泛mIDH2抑制剂AG-221的开发,阻碍了AGI-6780的进一步临床开发。

2.2 Enasidenib

Enasidenib (AG-221)也是由AgiOS公司和Celgene公司开发的口服小分子抑制剂,主要针对mIDH2肿瘤患者,该药于2017年8月被FDA批准用于治疗复发或难治性AML。AG-221与mIDH2缓慢紧密结合,对mIDH2-R140Q同源二聚体表现出非竞争性抑制作用。AG-221对mIDH2-R140Q同源二聚体和mIDH2-R140Q/WT及mIDH2-R172K/WT异源二聚体均表现出时间相关性抑制作用,IC₅₀分别为100、3、1 nmol/L。X射线晶体学分析表明AG-221在异二聚体界面上变构位点处结合mIDH2,这种结合迫使mIDH2接受非催化的开放构象,这种抑制机制与构象功能变化相一致,与文献报道的对mIDH1-R132H的抑制模式一致^[33-34]。在临床前实验中发现,AG-221抑制mIDH2,使得总血清2-HG被抑制90%以上,减少异常组蛋白高甲基化,并恢复骨髓分化^[35]。AG-221在大鼠中表现出对2-HG极强的抑制作用,并且清除率低,口服生物利用度较好。AG-221治疗患者来源的表达mIDH2-R140Q的AML模型小鼠中,在10~20 d,会产生分化细胞,这些细胞表达CD11b、CD14、CD15和CD24等标记,而未成熟的CD117标记表达减少。在这些模型中,AG-221治疗还可显著延长生存期^[33]。

3 IDH 1/2 抑制剂

Vorasidenib (AG-881)是由Celgene和AgiOS公司共同研发的三嗪类mIDH 1/2双重抑制剂,相较于AG-120和AG-221,AG-881对mIDH 1/2都具有较强的抑制能力,更重要的是有卓越的血脑屏障透过性。在带有mIDH-R132H的3级胶质瘤患者的TS603细胞中,AG-881显示出对mIDH1和mIDH2的优异生化抑制作用,并抑制了2-HG产生。在小鼠原位异种移植TS603胶质瘤模型中,AG-881抑制>97%的2-HG。AG-881已经入临床开发阶段(NCT02481154, NCT03343197),用于治疗低级别mIDH胶质瘤,并且在早期临床试验中显示出有前景的临床活性^[16]。有研究报道AG-881可抑制mIDH胶质瘤患者中>90%的2-HG,对围手术期切除的经过AG-881治疗后的肿瘤样品进行分析,也得到同样结果^[36]。这些临床结果佐证了临床前研究。

4 疫苗

从免疫学的角度来看,mIDH1-R132H是免疫疗

法的潜在靶标,因为它是在所有肿瘤细胞中均表现出很高均一性和渗透性的肿瘤特异性潜在新抗原,含有适合突变特异性疫苗接种的免疫原性表位^[37]。包含突变区域的多肽在II类主要组织相容性复合物(MHC)上递呈,并诱导突变特异性CD4⁺ T-helper-1(TH1)反应。在mIDH1-R132H神经胶质瘤患者中自发出现的CD4⁺ TH1细胞和抗体可以特异性识别mIDH1-R132H。

对不含小鼠MHC但转染人mIDH1-R132H p123-142的I类和II类MHC的小鼠进行肽疫苗接种,可产生有效的突变特异性抗肿瘤免疫反应,并抑制了神经胶质瘤的生长。这些神经胶质瘤的所有细胞中都存在mIDH1-R132H,因此特异性抗mIDH1-R132H疫苗可能代表了mIDH1-R132H突变肿瘤的可行的新治疗策略^[22,38]。

2015年5月,德国海德堡国家癌症中心发起1项NOA-16对mIDH1-R132H突变的3~4级胶质瘤患者的I期临床试验,这是第1个针对胶质瘤疫苗的多中心试验,该试验说明在新诊断的mIDH1-R132H恶性星形细胞瘤患者中,NOA-16达到安全性和免疫原性临床终点^[39]。美国杜克大学发起I期临床试验(NCT02193347),研究肿瘤特异性肽疫苗和替莫唑胺联用对IDH1突变复发性2级脑胶质瘤患者的安全性和免疫原性。此外,还有1项II期临床试验(NCT02771301)和1项I期临床试验(NCT03893903)正在中。

5 结语

IDH突变在胶质瘤中普遍存在,为阐明肿瘤发生的关键途径并建立有效的靶向分子疗法,研究人员筛选出大量mIDH抑制剂,进行药动力学和药效学优化,已有一些小分子抑制剂和疫苗进入临床开发阶段。AgiOS公司在该领域表现突出,已上市的AG-120向胶质瘤领域拓展适应症,双靶点抑制剂AG-881临床试验进展良好,AG881表现出良好的血脑屏障渗透性,这是胶质瘤药物开发的难点之一。AGI-5198反常地促进人源IDH1-R312H细胞系增殖,同时对小鼠复发性mIDH1胶质瘤移植模型无作用,这导致其止步于临床前,但同时也提示了胶质瘤与血液肿瘤的不同,mIDH在某些胶质瘤的发生发展中并不起决定作用,仅抑制mIDH活性,消耗其产物2-HG,并不影响肿瘤细胞增殖。Novartis公司开发的IDH-305在临床前实验中对2-HG产生具有较强的抑制作用,同时具有较高的血脑屏障透过率,开展多项临床试验,有些由于安全性原因撤回,

这提示制药企业在临床前开发中应进行充分的毒理实验,同时应注意动物模型与人的差异,这可能导致临床前试验结果与临床结果相去甚远。通过疫苗治疗胶质瘤已获FDA突破性药物认证,可使机体产生与胶质瘤有关的多种抗原,是胶质瘤免疫治疗的研究热点之一,但疫苗的免疫原性和血脑屏障渗透率仍是巨大挑战。随着基因组学、免疫组学的迅速发展,可能会给包括疫苗在内的免疫疗法带来新的机遇。

目前,治疗胶质瘤的药物主要集中在I/II期临床试验中,以评估各种IDH突变体抑制剂在神经胶质瘤患者中的安全性和有效性。随着临床研究的继续,对于临床前研究来说,重要的是要根据代谢缺失,化疗敏感性和(或)端粒维持机制(例如端粒的替代性延长)研究靶向IDH突变型神经胶质瘤治疗的替代策略。重视对于突变IDH依赖性敏感剂(例如使用多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂)的开发可能会提供使患者受益的替代治疗方法。此外,未来mIDH抑制剂开发可考虑联合治疗,如脱甲基剂,甲基化转移酶(DNMT)抑制剂或组蛋白修饰剂,可能会提高抑制剂在IDH突变肿瘤中的缓解率和持续时间。

参考文献

- [1] Chen R, Smith-Cohn M, Cohen A L, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2): 284-297.
- [2] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
- [3] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [4] Cho Y S, Levell J R, Liu G, et al. Discovery and evaluation of clinical candidate IDH305, a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(10): 1116-1121.
- [5] 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.
- [6] Waitkus M S, Diplas B H, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas [J]. *Neuro-oncology*, 2015, 18(1): 16-26.
- [7] Reitman Z J, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism [J]. *J National Cancer Inst*, 2010, 102(13): 932-941.
- [8] Popovici-Muller J, Lemieux R M, Artin E, et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): a first-in-class mutant IDH1 inhibitor for the treatment of IDH1 mutant cancers [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4): 300-305.
- [9] Tateishi K, Wakimoto H, Iafrate A J, et al. Extreme vulnerability of IDH1 mutant cancers to NAD⁺ depletion [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 773-784.
- [10] Lai A, Kharbanda S, Pope W B, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(34): 4482.
- [11] Brennan C W, Verhaak R G W, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma [J]. *Cell*, 2013, 155(2): 462-477.
- [12] Lu C, Ward P S, Kapoor G S, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation [J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 474-478.
- [13] 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.
- [14] Johannessen T C A, Mukherjee J, Viswanath P, et al. Rapid conversion of mutant IDH1 from driver to passenger in a model of human gliomagenesis [J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(10): 976-983.
- [15] FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. (2004-12-31) [2018-07-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-treatment-patients-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia-who>.
- [16] Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, et al. Vorasidenib (AG-881): A first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(2): 101-107.
- [17] Heredia V, Mendiola M, Ortiz E, et al. 1524P-AG-120, a novel IDH1 targeted molecule, inhibits invasion and migration of chondrosarcoma cells *in vitro* [J]. *Annals Oncol*, 2017, 28(Suppl 5): 521-538.
- [18] Brandon N, Rohini N, Elia, Aguado E, et al. The IDH1 mutant inhibitor AG-120 shows strong inhibition of 2-HG production in an orthotopic IDH1 mutant glioma model *in vivo* [J]. *Neuro-oncology*, 2017, DOI: 10.1093/neuonc/nox168.351.
- [19] Yen K, Chopra V S, Tobin E, et al. Functional characterization of the ivosidenib (AG-120) and

- azacitidine combination in a mutant IDH1 AML cell model [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(suppl 13): 4956.
- [20] Chaturvedi A, Herbst L, Pusch S, et al. Pan-mutant-IDH1 inhibitor BAY1436032 is highly effective against human IDH1 mutant acute myeloid leukemia *in vivo* [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10): 2020-2028.
- [21] Cho Y S, Levell J R, Liu G, et al. Discovery and evaluation of clinical candidate IDH305, a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(10): 1116-1121.
- [22] Megías-Vericat J E, Ballesta-López O, Barragán E, et al. IDH1-mutated relapsed or refractory AML: current challenges and future prospects [J]. *Blood Lymph Cancer Targ Ther*, 2019, 9: 19-32.
- [23] Caravella J A, Lin J, Diebold R B, et al. Structure-based design and identification of FT-2102 (olutasidenib), a potent mutant-selective IDH1 inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(4): 1612-1623.
- [24] Watts J M, Baer M R, Lee S, et al. A phase 1 dose escalation study of the IDH1 m inhibitor, FT-2102, in patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl 15): 7009.
- [25] Chaturvedi A, Goparaju R, Gupta C, et al. *In vivo* efficacy of mutant IDH1 inhibitor HMS-101 and structural resolution of distinct binding site [J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 416-426.
- [26] Chaturvedi A, Araujo C M M, Jyotsana N, et al. Mutant IDH1 promotes leukemogenesis *in vivo* and can be specifically targeted in human AML [J]. *Blood*, 2013, 122(16): 2877-2887.
- [27] Chaturvedi A, Araujo C M M, Goparaju R, et al. A novel inhibitor of mutant IDH1 induces differentiation *in vivo* and prolongs survival in a mouse model of leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 3598.
- [28] Kopinja J, Sevilla R S, Levitan D, et al. A brain penetrant mutant IDH1 inhibitor provides *in vivo* survival benefit [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-14.
- [29] Okoye-Okafor U C, Bartholdy B, Cartier J, et al. New IDH1 mutant inhibitors for treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(11): 878.
- [30] Calvert A E, Chalastanis A, Wu Y, et al. Cancer-associated IDH1 promotes growth and resistance to targeted therapies in the absence of mutation [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(9): 1858-1873.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Yen K, Travins J, Wang F, et al. AG-221, a first-in-class therapy targeting acute myeloid leukemia harboring oncogenic IDH2 mutations [J]. *Cancer Dis*, 2017, 7(5): 478-493.
- [34] Yang B, Zhong C, Peng Y, et al. Molecular mechanisms of "off-on switch" of activities of human IDH1 by tumor-associated mutation R132H [J]. *Cell Res*, 2010, 20(11): 1188-1200.
- [35] Stein E M, DiNardo C D, Pollyea D A, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [36] Mellinghoff I, Wen P, Taylor J, et al. PL3.1 A phase 1, open-label, perioperative study of ivosidenib (AG-120) and vorasidenib (AG-881) in recurrent, IDH1-mutant, low-grade glioma: results from cohort 1 [J]. *Neuro-oncology*, 2019, 21(Suppl_6): 28-29.
- [37] Capper D, Weißert S, Balss J, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(1): 245-254.
- [38] Schumacher T, Bunse L, Pusch S, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity [J]. *Nature*, 2014, 512(7514): 324-327.
- [39] Platten M, Schilling D, Bunse L, et al. NOA-16: A first-in-man multicenter phase I clinical trial of the German Neurooncology Working Group evaluating a mutation-specific peptide vaccine targeting IDH1R132H in patients with newly diagnosed malignant astrocytomas [J]. *Neuro-Oncology*, 2018, 20(Suppl_6): 8-9.