

第二代蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂的研究进展

胡浙棋[#], 尹春香[#], 毛慧欢, 常艺清, 朱启华, 徐云根, 龚国清^{*}, 邹毅^{**}

(中国药科大学药学院, 南京 211198)

摘要 蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 在多种癌症中高表达, 近年来已成为癌症治疗的重要靶标。然而, 第一代 PRMT5 抑制剂缺乏选择性, 导致显著的血液毒性, 严重限制了其临床应用; 第二代 PRMT5 抑制剂通过特异性靶向甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 缺失的肿瘤细胞, 而不影响正常细胞, 从而显著提高了安全性和疗效。本文总结了 PRMT5 在 MTAP 缺失肿瘤细胞中的生物学机制, 系统回顾了当前处于临床研究阶段的五款第二代 PRMT5 抑制剂的研发历程、分子的结合模式以及最新的临床试验进展, 旨在为该领域的进一步研究提供参考。

关键词 蛋白精氨酸甲基转移酶 5; 甲硫腺苷磷酸化酶; 甲硫腺苷; 合成致死

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2025)05-0548-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2025021201

引用本文 胡浙棋, 尹春香, 毛慧欢, 等. 第二代蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(5): 548 – 556.

Cite this article as: HU Zheqi, YIN Chunxiang, MAO Huihuan, *et al.* Research progress on second-generation protein arginine methyltransferase 5 inhibitors[J]. *J China Pharm Univ*, 2025, 56(5): 548 – 556.

Research progress on second-generation protein arginine methyltransferase 5 inhibitors

HU Zheqi[#], YIN Chunxiang[#], MAO Huihuan, CHANG Yiqing, ZHU Qihua, XU Yungen, GONG Guoqing^{*}, ZOU Yi^{**}
School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) exhibits elevated expression levels in a variety of cancers and has emerged as a critical target for cancer therapy in recent years. However, first-generation PRMT5 inhibitors have exhibited inadequate selectivity, leading to significant hematological toxicity, thus limiting their clinical utility. The second-generation PRMT5 inhibitors have shown marked improvement in safety and efficacy by selectively targeting MTAP-null tumor cells without impacting normal cells. This review systematically summarizes the biological and functional roles of PRMT5 in MTAP-deficient tumor cells, and comprehensively analyzes the research and development process, molecular binding mechanisms, and the latest advancements in clinical trials of the five second-generation PRMT5 inhibitors currently under investigation, aiming to provide valuable insights for further in-depth studies in this field.

Key words protein arginine methyltransferase 5; methioadenosine phosphorylase; methylthioadenosine; synthetic lethal

This study was supported by the National Innovation and Entrepreneurship Training Program for Undergraduate (202510316012Z)

[#]HU Zheqi and YIN Chunxiang contributed equally to this work

收稿日期 2025-02-12 通信作者 *Tel: 18021535796 E-mail: gonggq@hotmail.com

**Tel: 13260857396 E-mail: zouyi@cpu.edu.cn

基金项目 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202510316012Z)

[#]胡浙棋和尹春香为共同第一作者

精氨酸甲基化作为一种常见的翻译后修饰方式, 主要受蛋白精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferase, PRMTs) 家族的调控。PRMTs 通过甲基化组蛋白和非组蛋白, 广泛参与调节信号转导、mRNA 剪接和 DNA 损伤修复等多种生物过程^[1]。在哺乳动物中, PRMTs 主要分为 3 类: I 型 (PRMT1-4、PRMT6 和 PRMT8) 催化形成单甲基精氨酸 (monomethylarginines, MMA) 和非对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginines, aDMA); II 型 (PRMT5 和 PRMT9) 催化形成 MMA 和对称二甲基精氨酸 (symmetrical dimethylarginines, sDMA); III 型 (PRMT7) 仅催化形成 MMA。其中, PRMT5 是最主要的 II 型精氨酸甲基转移酶, 在细胞的生长发育过程中发挥着不可替代的作用^[2]。研究表明, PRMT5 在胚胎干细胞中高度表达, 其功能的缺失导致小鼠早期胚胎死亡。PRMT5 对于成人造血系统的稳态必不可少, 其缺失会造成骨髓再生障碍和致死性全血细胞减少症。PRMT5 也是神经干细胞存活所必需的, 其缺失会诱发小鼠中枢神经系统发育缺陷和过早死亡。此外, PRMT5 在肿瘤细胞发生发展、肿瘤细胞干性维持、DNA 损伤修复等方面均有着重要作用^[3]。因此, 以 PRMT5 为靶标的药物研究成为近年来抗肿瘤药物开发的热点之一^[4-5]。

鉴于 PRMT5 在癌症治疗领域的巨大潜力, 众多药企和科研机构致力于 PRMT5 抑制剂的研究^[6-7], 第一代 PRMT5 抑制剂的代表药物有 pemrametostat (GSK-3326595)、JNJ-64619178、PF-06939999、PRT543 和 PRT811。从作用机制上讲, 它们都属于 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 竞争性或 SAM 非竞争性 PRMT5 抑制剂。其中, GSK-3326595 目前处于 II 期临床试验阶段, 主要用于治疗乳腺癌、骨髓增生异常综合征等多种疾病^[8]。然而, 由于 PRMT5 是造血系统所必需的调节因子之一, 而第一代 PRMT5 抑制剂缺乏选择性, 会影响正常细胞的功能, 从而引起血小板减少、贫血和中性粒细胞减少症等造血系统相关的不良反应^[9], 这限制了第一代 PRMT5 抑制剂的应用。2016 年, 多个研究小组报道, 肿瘤抑制基因细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin dependent kinase

inhibitor 2A, CDKN2A) 的缺失通常伴随着甲硫腺苷磷酸化酶 (5-methylthioadenosine phosphorylase, MTAP) 的共缺失^[10], 这使得 MTAP 缺失的肿瘤细胞对 PRMT5 抑制剂的敏感性进一步提高, 而第二代 PRMT5 抑制剂对 MTAP 正常 (MTAP-WT) 细胞的作用弱, 从而提高了 PRMT5 抑制剂的治疗指数。研究显示, 约 15% 的癌症患者中存在 MTAP 与 CDKN2A 共缺失^[11], 尤其在外周神经鞘膜瘤、脑胶质瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、胰腺癌等难治肿瘤中缺失率较高。第二代 PRMT5 抑制剂能特异性靶向 MTAP 缺失 (MTAP-null) 的肿瘤细胞, 而不影响正常细胞, 可避免第一代 PRMT5 抑制剂的血液系统不良反应, 提高安全性和有效性, 近年来已成为癌症精准治疗领域的研究热点。

1 PRMT5 与 MTAP 的“合成致死”效应

MTAP 是甲硫氨酸 (methionine, Met) 补救途径中的关键酶, MTAP 可以催化甲硫腺苷 (methylthioadenosine, MTA) 形成 Met, Met 在甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (methionine adenosyltransferase 2A, MAT2A) 的催化下转换为 SAM, 为 PRMT5 提供甲基供体^[12]。然而, MTAP 基因与 CDKN2A 在 9 号染色体上位置很接近, 在肿瘤细胞中, 两者经常共同缺失。例如, 在 40% 的胶质母细胞瘤、20% 的胰腺癌、尿路上皮癌、黑色素瘤以及 15% 的非小细胞肺癌中均观察到了 MTAP 的缺失现象^[13]。

MTAP 缺失的细胞会积累代谢物 MTA, MTA 与 SAM 的化学结构类似, 可以与 SAM 竞争性结合 PRMT5 的催化位点, 形成 PRMT5•MTA 复合物, 导致 PRMT5 活性降低^[14]。第二代 PRMT5 抑制剂能够选择性结合并稳定 PRMT5•MTA 复合物, 从而间接增强 MTA 对 PRMT5 的抑制效果。这种机制使得第二代 PRMT5 抑制剂能够在 MTAP 缺失的肿瘤细胞中特异性地抑制 PRMT5 活性, 同时保留 MTAP 正常细胞中的 PRMT5 功能, 从而提高治疗指数。此外, 通过小分子稳定 PRMT5•MTA 复合物也被视为一种“分子胶”策略, 即将 MTA 和 PRMT5 紧密结合, 形成稳定的三元复合物 (小分子-MTA-PRMT5)。由此可见, MTAP 缺失的细胞对第二代 PRMT5 抑制剂更加敏感, 即 MTAP 与 PRMT5 之间存在一种“合成致死”关系^[15-16] (图 1)。

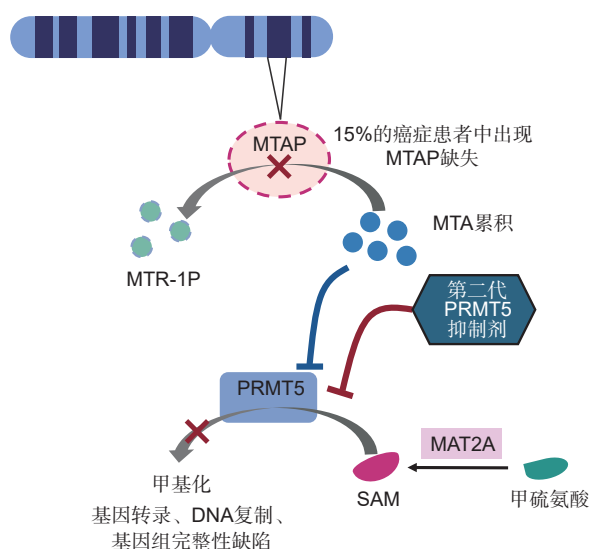


图 1 正常细胞和 MTAP 敲除的肿瘤细胞之间甲硫氨酸途径的区别
PRMT5: 蛋白质精氨酸甲基转移酶 5; MTAP: 甲硫腺苷磷酸化酶;
MTA: 甲硫腺苷; MAT2A: 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A; MTR-1P: 5-甲
基硫腺苷-1-磷酸; SAM: S-腺苷甲硫氨酸

2 PRMT5•MTA 复合物的结构基础

以 PRMT5•SAM-H4 多肽和 PRMT5•MTA-F1

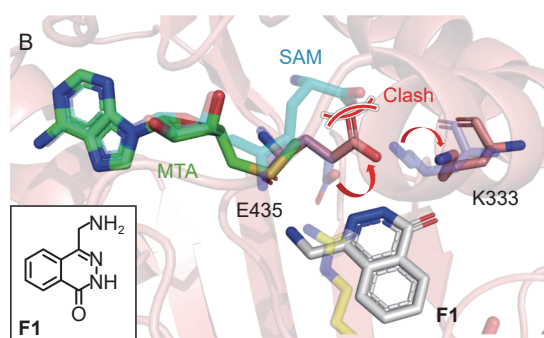
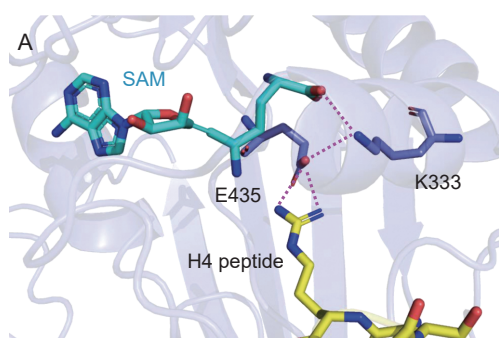


图 2 PRMT5•SAM 与 PRMT5•MTA 复合物的结构差异

A: PRMT5•SAM-H4 多肽复合物晶体结构 (PDB ID: 4GQB, H4 多肽显示为黄色, 紫红色虚线表示盐桥); B: PRMT5•MTA-F1 复合物晶体结构 (PDB ID: 7S0U) 与 PRMT5•SAM-H4 多肽复合物晶体结构的叠合图 (蓝绿色棍状模型为 SAM, 绿色棍状模型为 MTA, 黄色棍状模型为 H4 多肽, 灰白色棍状模型为片段分子 F1)

3 第二代 PRMT5 抑制剂的研究进展

能够特异性结合 PRMT5•MTA 复合物的化合物 (即第二代 PRMT5 抑制剂, 也称为 MTA 协同型 PRMT5 抑制剂) 可以选择性地抑制 MTAP 缺失肿瘤细胞的生长, 而不影响 MTAP 野生型细胞中的 PRMT5 活性, 这不仅避免了对造血系统和其他正常细胞的潜在毒性, 还显著提高了治疗的安全性。因此, 靶向 MTAP 缺失的肿瘤细胞是“合成致死”策略的重要应用之一, 为实现肿瘤精准治疗提供了一种有效的途径^[17]。

复合物晶体结构为例来说明第二代 PRMT5 抑制剂结合 PRMT5•MTA 复合物的结构基础。如图 2-A 所示, 在 PRMT5•SAM 复合物中, Lys333 通过盐桥与 SAM 的羧基和 Glu435 形成较强的极性相互作用, 其中 Glu435 与底物 H4 蛋白的胍基形成盐桥。当第二代 PRMT5 抑制剂结合到蛋白活性口袋中则引起了部分氨基酸侧链发生偏转, 通过分析两个复合物的叠合图 (图 2-B) 可以发现, F1 导致 Glu435 侧链向 SAM 口袋移动, 从而导致 SAM 与 Glu435 之间的空间冲突。此外, F1 还促使 Lys333 远离 SAM 结合位点, 破坏了 SAM 与 Lys333 之间的关键盐桥相互作用。因此, F1 虽然无法结合 PRMT5•SAM 复合物, 却能结合 PRMT5•MTA 复合物, 这就可以解释 F1 对 PRMT5•MTA 复合物的选择性。另一方面, F1 与 MTA 中的二价硫原子形成了有利的极性相互作用; 相比之下, F1 中质子化的伯胺很可能与 SAM 中带正电荷的等效三价硫原子之间存在排斥作用, 这就进一步解释了 F1 对 PRMT5•MTA 的选择性结合。

3.1 MRTX-1719 (BMS-986504)

MRTX-1719 是由 Mirati 公司 (已被百时美施贵宝公司收购) 最早公开的第二代 PRMT5 抑制剂, 该化合物通过片段筛选和片段优化策略获得。研究团队最初采用表面等离子共振技术, 将 PRMT5 蛋白固定在传感器芯片表面, 并通过向缓冲液中添加 20 $\mu\text{mol/L}$ MTA 以形成 PRMT5•MTA 复合物, 从而筛选市售片段库, 最终确定了 24 个 $K_d \leq 500 \mu\text{mol/L}$ 的命中化合物。在构建片段库时, 研究团队特别考虑了化合物的弱碱性 ($\text{p}K_a \leq 7$), 因为 PRMT5 口袋中存在酸性的“双 E 环”。最后通过 X 射线晶

体衍射获得了 5 个复合物结构^[18]。其中, 片段 1(F1) 被选为苗头分子用于后续优化(图 3, PRMT5•MTA

$K_d = 10 \mu\text{mol/L}$; PRMT5•SAM $K_d = 51 \mu\text{mol/L}$; LE/LLE = 0.54/4.9)。

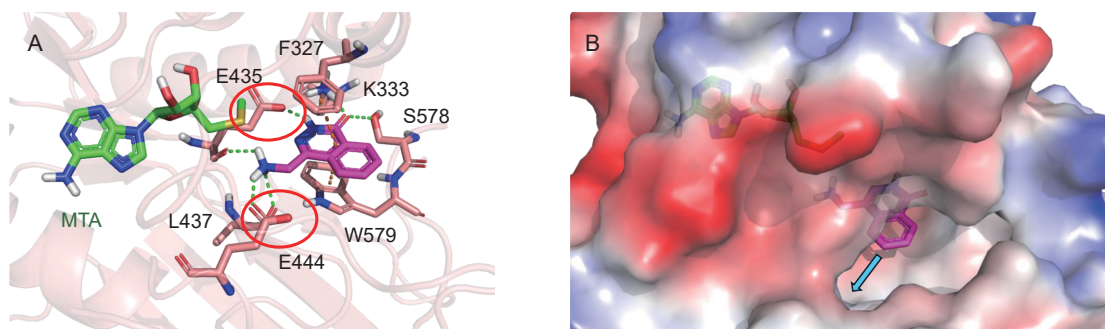


图 3 片段 F1 与 PRMT5•MTA 的复合物晶体结构(PDB: 7S0U)

A: 片段 F1 在 PRMT5•MTA 中的结合模式, 红色圆圈表示活性口袋中的酸性“双 E 环”, 即 Glu435 和 Glu444, 图中绿色棍状模型为 MTA, 紫色棍状模型为片段 F1, 橙色条带模型为 PRMT5 蛋白, 绿色虚线表示氢键, 橙色虚线表示在 π - π 堆积作用; B: 蛋白表面静电势图, 红色表示静电势为负值的区域, 蓝色表示静电势为正值的区域, 蓝色箭头表示片段的优化方向

由晶体结构可知, F1 分别与 PRMT5 的 Glu435 侧链与 Lys333 侧链形成氢键。此外, F1 中质子化的伯胺分别与 Glu444 侧链形成离子键, 与 Glu435 主链羰基形成氢键, 同时与 MTA 的硫原子形成紧密的范德华相互作用。观察 F1 的共晶结构发现 F1 中咪唑环的 6 位附近存在较大的空腔, 适合作为片段生长点, 随后他们探索了一系列五元、六元芳环和芳杂环, 活性都有不同程度的提高, 其中甲基吡唑(1)的活性相比 F1 提高了 330 倍。通过化合物 1 的复合物晶体结构发现, 甲基吡唑的 5 位是另一个片段生长的位点, 通过探索不同取代的芳环得到了 MRTX-9768 和 MRTX-1719。细胞实验表明, MRTX-9768 和 MRTX-1719 对于 HCT-116^{MTAP-null}

细胞的增殖 ($IC_{50}=10, 12 \text{ nmol/L}$) 和 sDMA 生成 ($IC_{50}=3, 8 \text{ nmol/L}$) 均有较强的抑制活性, 而对 MTAP 野生型细胞的活性较弱(图 4)。在 CD-1 小鼠、比格犬和食蟹猴中进一步评估了 MRTX-9768 和 MRTX-1719 的药代动力学性质, 显示 MRTX-1719 具有更好的口服生物利用度, 因此研究团队最终选择 MRTX-1719 做进一步的药效实验。在 MTAP/CDKN2A 缺失的 Lu-99 小鼠肺癌异种移植瘤模型中, MRTX-1719 剂量依赖性地抑制了小鼠体内肿瘤的生长, 在 50 和 100 mg/kg 的给药剂量下 (*po*, *qd*), 肿瘤生长抑制率分别达到了 86% 和 88%。与体内药效结果一致, MRTX-1719 也显著降低了肿瘤组织内的 sDMA 水平^[19-20]。

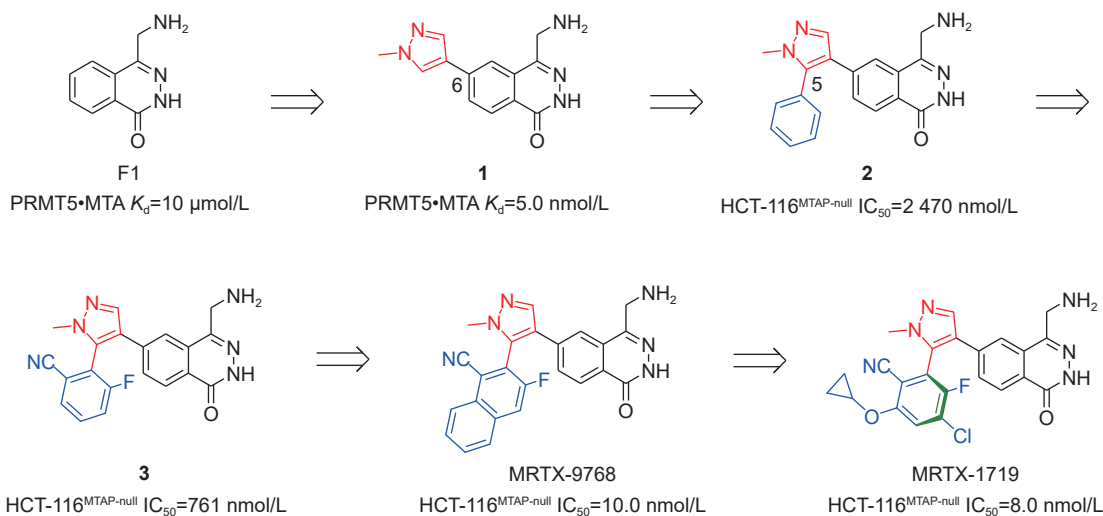


图 4 MRTX-1719 的结构衍变过程

HCT-116^{MTAP-null}: MTAP 缺失的 HCT-116 细胞

2023 年 4 月 20 日, MRTX-1719 被美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予孤儿药称号, 用于治疗间皮瘤。在 2024 年结束的美国癌症研究协会分子靶标与癌症治疗学研讨会中, 百时美施贵宝公司旗下的 Mirati 公司公布了 MRTX-1719 首次人体试验的临床数据, 这是一项在晚期实体瘤纯合子 MTAP 缺失患者中的 I / II 期多重扩展队列研究结果, 终点是安全性、药代动力学和临床活性 (NCT05245500)。在入组的 107 名患者中, 整体客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 19.6% (21/107), 其中非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 患者 ORR 为 30% (6/20)、胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 患者 ORR 为 10% (3/30)、间皮瘤患者 ORR 为 42.9% (3/7), 胆管癌 (biliary tract carcinoma, BTC) 患者 ORR 为 22% (2/9)。总体来说, MRTX-1719 在首次人体研究中表现出了良好的耐受性, 并且在多种肿瘤中观察到抗肿瘤活性。目前, 一项评价纯合子 MTAP 缺失晚期实体瘤患

者的 [¹⁴C]-MRTX-1719 物质平衡实验已于 2024 年 11 月登记临床试验 (NCT06672523)。

3.2 AMG193

AMG193 是由安进公司开发的具有脑部渗透性的第二代 PRMT5 抑制剂^[21]。该公司基于 DNA 编码库技术发现了苗头化合物 **Hit 1**, 在细胞抗增殖实验中, **Hit 1** 对于 MTAP 敲除的 HCT-116 细胞具有显著抑制作用 ($IC_{50} = 9.23 \mu\text{mol/L}$), 而对野生型 HCT-116 的抑制作用较小, 选择性达到 3.6 倍。通过在喹啉环的 3 位置引入甲基, 并将酰胺 N 上的双取代苄基进行生物电子等排替换, 得到了 AM-9747, 其对 MTAP 缺失细胞的 IC_{50} 达到 $0.040 \mu\text{mol/L}$, 选择性提高到 21 倍^[22]。进一步通过基于结构和性质的药物设计开展先导化合物优化, 获得了三环类化合物 AMG193 (图 5)。该化合物对 MTAP 缺失细胞的 IC_{50} 为 $0.107 \mu\text{mol/L}$, 选择性进一步提高到 40 倍, 在多个物种中表现出良好的口服生物利用度。

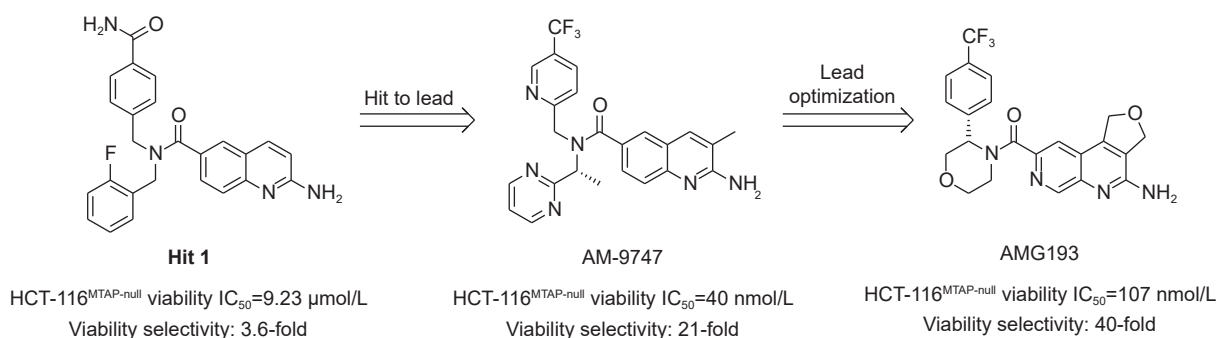


图 5 AMG193 的结构衍变过程

由晶体结构可知 (图 6), AMG193 中的氨基-二氢咪唑并 [1,7] 萘啶母核占据了 PRMT5 的底物结合位点, 分别与 Glu444 侧链形成较强的极性相互作用, 与 Glu435 的主链羰基形成氢键。MTA 中的

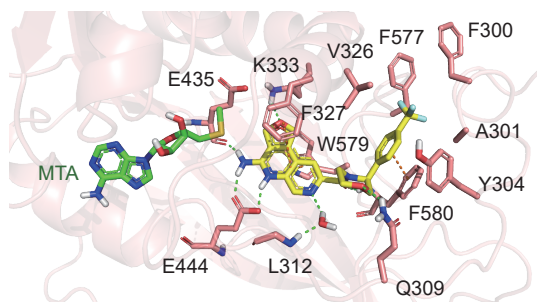


图 6 AMG193 与 PRMT5 的结合模式 (PDB: 9C10), 其中绿色棍状模型表示 MTA, 黄色棍状模型表示 AMG193, 绿色虚线表示氢键; 橙色虚线表示 $\pi-\pi$ 堆积作用

二价硫原子则同时与 AMG193 中二氢咪唑的亚甲基和氨基形成范德华相互作用。此外, 二氢咪唑并 [1,7] 萘啶与 Trp579 和 Phe327 的侧链之间存在 $\pi-\pi$ 堆积作用, 同时二氢咪唑的氧原子与 Lys333 的氨基侧链形成了氢键。与 **F1** 一样, AMG193 的结合使得 Lys333 远离了 SAM 结合位点, 稳定了其 PRMT5·MTA 复合物的相互作用, 这就解释了 AMG193 具有较好活性与选择性的原因。

在人类细胞系和患者来源的异种移植模型中, AMG193 显示出显著的抗肿瘤活性和良好的耐受性, 且对正常造血细胞谱系无明显影响。目前 AMG193 处于多项 I / II 期临床试验, 包括评估其单独使用以及与多西他赛联用时在 MTAP 缺失

的实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学、药效学和疗效(NCT05094336)。在 2024 年的欧洲肿瘤医学学会会上, 安进公布了该实验的初步结果。在 NSCLC、PDAC、BTC 中的 ORR 分别为 18.2%、12.5%、18.2%。与疾病进展的患者相比, 达到部分缓解或疾病稳定的患者血清 sDMA 水平的降低幅度更大, 体现了疗效与 PRMT5 靶点抑制之间的高度相关性。最常见的不良事件为恶心、呕吐和疲劳, 不会引起严重的中性粒细胞减少症和血小板减少症等。此外, AMG193 还有多项临床试验正在进行, 包括 AMG193 与化疗药物联合用于非小细胞肺癌患者(NCT06333951)^[23] 和胰腺癌患者(NCT06360354)^[24], 以及与 MAT2A 抑制剂 IDE397 联合用于 MTAP 缺失的实体瘤患者(NCT05975073)^[25] 的治疗。

基于 AMG193 及其类似物的结构, 多家制药企业纷纷布局第二代 PRMT5 抑制剂的研发, 如湃隆生物(GTA182)^[26] 和上海和誉生物(ABSK131)^[27] 等。其中, GTA182 是一种可穿透血脑屏障的第二代 PRMT5 抑制剂, 已于 2024 年 10 月 14 日获得中国国家药品监督管理局批准开展 I 期临床试验, 以评价 GTA182 的安全性和耐受性, 并确定其最佳治疗剂量。ABSK131 也属于第二代 PRMT5 抑制剂,

已于 2024 年 12 月 3 日获美国 FDA 批准开展其单药在晚期恶性肿瘤患者中的 I 期临床试验。

3.3 TNG908 与 TNG462

TNG908、TNG456 与 TNG462 为 Tango Therapeutics 公司开发的第二代 PRMT5 抑制剂, 其中 TNG908 和 TNG456 可透过血脑屏障。目前 TNG908 和 TNG462 正处于 I/II 期临床阶段, 而 TNG456 则计划于 2025 年第一季度开展临床试验^[28-29]。

通过 DEL 和片段筛选技术, 研究人员获得了对 PRMT5 具有一定抑制活性的片段分子 **Hit 2** (PRMT5•MTA IC_{50} = 4 μ mol/L), 并以此为起点开展后续的结构优化(图 7)。首先, 考察了哌啶 2 位取代基对活性的影响, 发现 R 构型的苯环取代活性最高(**4**, PRMT5•MTA IC_{50} = 1 μ mol/L), 接着对该化合物 **4** 的 a-h 位置进行了甲基取代扫描, 发现化合物 **5** 的活性提高了 20 倍, 同时通过两种 HAP1 细胞的 ICW(In-Cell Western)实验对比发现该化合物具有一定选择性(MTAP-null sDMA IC_{50} = 3.5 μ mol/L, MTAP WT sDMA IC_{50} > 10 μ mol/L)。接着在吡啶 6 位引入氨基, 增加化合物与 Glu435 和 Glu444 的氢键, 得到了化合物 **6**, 该化合物相比化合物 **5** 的细胞活性提高了 200 倍(MTAP-null sDMA IC_{50} = 17 nmol/L, MTAP-null viability IC_{50} =

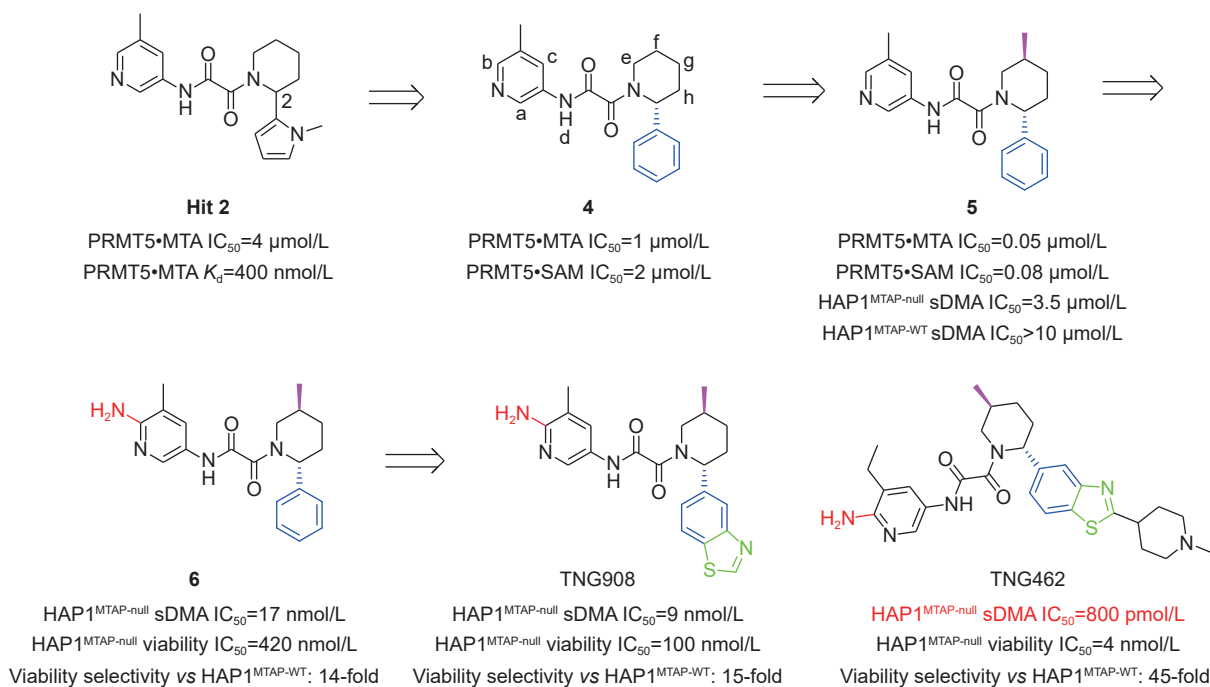


图 7 TNG908 和 TNG462 的结构衍变过程

HAP1^{MTAP-null}: MTAP 缺失的 HAP1 细胞; HAP1^{MTAP-WT}: MTAP 野生型的 HAP1 细胞; sDMA: 对称二甲基精氨酸(symmetrical dimethylarginines)

420 nmol/L, 相比 MTAP 野生型的选择性: 14 倍)。另外, 通过 X 射线晶体衍射实验发现化合物 **6** 的反式-2-苯基和 5-甲基哌啶环在结合口袋中相对于 **Hit 2** 几乎旋转了 180°, 使得苯环朝向溶剂区域, 并且在后续的研究过程中发现化合物 **6** 的衍生物中 5-甲基哌啶环的构象都与其保持了一致。最后将苯环替换为双环结构, 发现苯并噻唑(TNG908)的活性有了进一步提高 (MTAP-null sDMA IC₅₀ = 9 nmol/L, MTAP-null viability IC₅₀=100 nmol/L, 相比 MTAP 野生型的选择性: 15 倍)^[30-31]。在不同物种的体内药代动力学实验中, TNG908 表现出低至中等的清除率和中等至较高的生物利用度。在包括 GBM 和 NSCLC 模型在内的异种移植瘤模型中, TNG908 均显示出显著的抗肿瘤活性, 并在结直肠癌模型中表现出较好的疗效^[32]。

基于优异的临床前研究结果, TNG908 被选为候选药物进行 I / II 期临床试验, 以评估其在 MTAP 缺失型的晚期或转移性实体瘤患者上的安全性、耐受性和初步疗效 (NCT05275478、NCT05732831)。2022 年 5 月 12 日, FDA 授予 TNG908 孤儿药称号用于治疗 MTAP 缺失的恶性神经胶质瘤。据 2024 年 11 月披露的临床数据显示, 尽管 TNG908 在非中枢神经系统实体瘤 (包括 NSCLC 和胰腺癌) 中具有一定的临床抗肿瘤活性且耐受性良好, 但在 GBM 临床试验中, 药物缺乏足够的脑内暴露阈值使得疗效不佳。因此, 该公司停止了 TNG908 的临床开发, 转而开发 TNG456 (结构未公开)。TNG456 是一种新一代脑渗透 MTA 协同型 PRMT5 抑制剂, 对 GBM、NSCLC 和其他实体瘤具有更好的疗效和选择性 (GI₅₀ = 20 nmol/L, MTAP 缺失选择性:

55 倍), 在灵长类动物脑脊液中的药物暴露量为血浆水平的 50% ~ 110%, 并且与 TNG908 (GI₅₀ = 120 nmol/L, 与 MTAP 缺失选择性: 15 倍) 相比, TNG456 的活性和选择性显著增加。近期, Tango Therapeutics 详细披露了另一个候选化合物 TNG462 的发现过程^[33]。相较于 TNG908, TNG462 在体外活性方面表现出显著提升 (MTAP-null sDMA IC₅₀ = 800 pmol/L, MTAP-null viability IC₅₀=4 nmol/L, 相对于 MTAP 野生型的选择性提升了 45 倍)。此外, 其类似物与 PRMT5•MTA 复合物的晶体结构显示 (PDB: 9N3Q), *N*-甲基哌啶片段中质子化的氮原子与 Glu320 之间形成了盐桥相互作用, 这一特征可能是导致活性显著增强的关键因素之一。TNG462 的 I / II 期临床数据 (NCT05732831) 显示, TNG462 在多种癌症中表现出显著而持久的疗效, 并具有良好的安全性和耐受性, 显示出潜在的同类最佳特征。基于这些积极结果, 公司正加速推进至下一阶段的发展。

3.4 AZD3470

AZD3470 是阿斯利康公司开发的一款特异性靶向 PRMT5•MTA 复合物的二代 PRMT5 抑制剂, 可减少一代 PRMT5 抑制剂的血液毒性等不良作用, 提高治疗指数^[34-35]。据研究团队公开报道的文献披露 (图 8)^[36], 公司首先通过高通量筛选技术获得了对 PRMT5•MTA 复合物具有一定抑制活性的苗头化合物 **Hit 3**, 经过多轮的结构优化获得了 AZ-PRMT5i-1, 该化合物对 HCT-116^{MTAP-null} 细胞的 sDMA 抑制活性 IC₅₀ 高达 5.5 nmol/L, 是野生型细胞 IC₅₀ 的 55 倍。阿斯利康公司最终推进临床的化

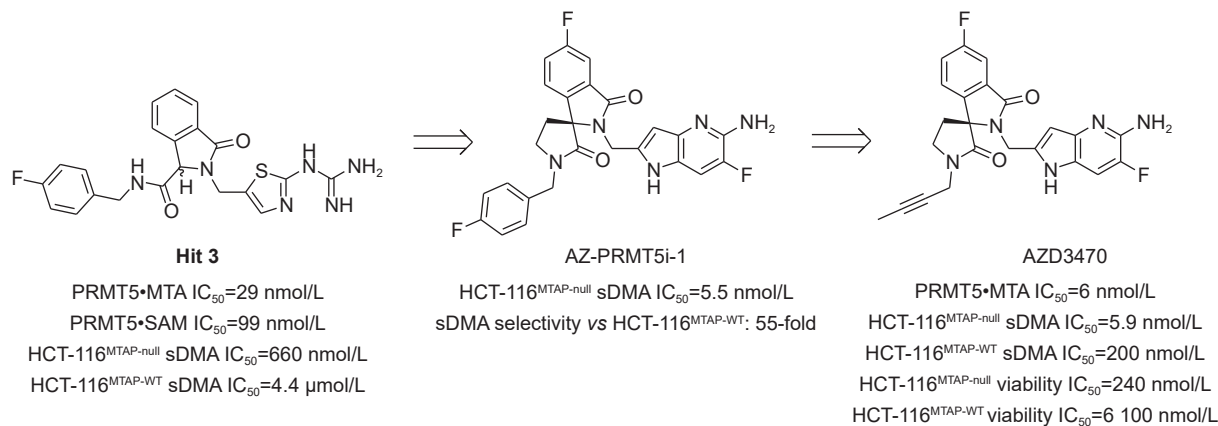


图 8 AZD3470 的结构衍变过程
HCT-116^{MTAP-WT}: MTAP 野生型的 HCT-116 细胞

合物是其类似物 AZD3470, 体外细胞实验发现, AZD3470 在 225 种 MTAP 缺失的肿瘤细胞中展现了较好的抗肿瘤活性。在 MTAP 缺失的异种移植模型中, AZD3470 展示了剂量依赖性的肿瘤生长抑制效果, sDMA 水平降低超过 90%, 并且未观察到显著的体重减轻。此外, 在 93 个 MTAP 缺失患者来源的异种移植 (patient-derived xenografts, PDX) 模型中, AZD3470 在 59% 的模型中表现出了显著的抗肿瘤效果。针对肿瘤完全消退的 PDX 模型, 当 AZD3470 停止给药后并未出现肿瘤反弹, 保持了持久的治疗效果。

基于上述临床前试验结果, AZD3470 已被 FDA 批准针对 MTAP 缺陷型实体瘤患者 (NCT06130553) 和复发/难治性霍奇金淋巴瘤患者 (NCT06137144) 进行 I / II 期临床试验^[37-38]。2024 年 4 月 10 日, 据中国国家药监局药品审评中心官网公示 (CTR20241176), 阿斯利康申报的 I 类新药 AZD3470 薄膜衣片已在中国获批临床试验, 拟开发治疗 MTAP 缺陷型晚期/转移性实体瘤。

4 结论与展望

近年来, 国内外已有多款第二代 PRMT5 抑制剂进入临床研究阶段, 不仅在单一药物的疗效上有所提升, 更在联合治疗策略中展现出巨大的应用潜力。例如, 第二代 PRMT5 抑制剂 MRTX-1719 与免疫治疗 (如抗 PD-1 单抗) 联合用药, 有望在 MTAP 缺失的肿瘤中激活抗肿瘤免疫反应, 从而改善 MTAP 缺失患者的预后^[39]。

然而, 部分化合物对于脑部肿瘤的治疗缺乏足够的疗效, 因此仍需进一步研究以优化疗效和安全性, 如在设计分子的时候应用人工智能驱动的化合物透脑预测模型, 提高透脑化合物的设计效率。此外, 第二代 PRMT5 抑制剂也可能面临着一些耐药性问题, 例如, 肿瘤细胞内 PRMT5 基因突变或表达水平的改变, 会降低其对 PRMT5 抑制剂的敏感性; 肿瘤细胞通过改变代谢途径增加 SAM 的合成, 从而减弱 MTAP 缺失对 PRMT5 的影响; 肿瘤细胞还可能通过激活 PRMT1、PRMT9 等其他的 PRMTs 来代偿 PRMT5 的功能。需要开发全新作用模式的 PRMT5 抑制剂或基于代偿通路设计药物分子来克服耐药性。

综上, 第二代 PRMT5 抑制剂是一类新兴的

抗肿瘤药物, 其研究处于临床前或早期临床研究阶段, 尚无相关药物获批上市。同时, 第二代 PRMT5 抑制剂也是继 PARP 抑制剂之后有希望的“合成致死”疗法药物, 在 MTAP 缺失的实体瘤和血液瘤中表现出广阔的治疗前景, 有望为癌症患者提供新的治疗选择。

References

- [1] Fong JY, Pignata L, Goy PA, *et al.* Therapeutic targeting of RNA splicing catalysis through inhibition of protein arginine methylation[J]. *Cancer Cell*, 2019, **36**(2): 194-209. e9.
- [2] Liang ZZ, Wen CW, Jiang HY, *et al.* Protein arginine methyltransferase 5 functions via interacting proteins[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 725301.
- [3] Kim H, Ronai ZA. PRMT5 function and targeting in cancer[J]. *Cell Stress*, 2020, **4**(8): 199-215.
- [4] Wu Q, Schapira M, Arrowsmith CH, *et al.* Protein arginine methylation: from enigmatic functions to therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(7): 509-530.
- [5] Feustel K, Falchook GS. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibitors in oncology clinical trials: a review[J]. *J Immunother Precis Oncol*, 2022, **5**(3): 58-67.
- [6] Tang YX, Huang SH, Chen XX, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel and potent protein arginine methyltransferases 5 inhibitors for cancer therapy[J]. *Molecules*, 2022, **27**(19): 6637.
- [7] Li H, Zou Y, Song L, *et al.* Research progress in small molecular inhibitors of PRMT5[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2022, **57**(7): 517-523.
- [8] Siu LL, Rasco DW, Vinay SP, *et al.* 4380 METEOR-1: a phase I study of GSK3326595, a first-in-class protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibitor, in advanced solid tumours[J]. *Ann Oncol*, 2019, **30**: v159.
- [9] Engstrom LD, Aranda R, Waters L, *et al.* MRTX1719 is an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor that exhibits synthetic lethality in preclinical models and patients with MTAP-deleted cancer[J]. *Cancer Discov*, 2023, **13**(11): 2412-2431.
- [10] Kryukov GV, Wilson FH, Ruth JR, *et al.* MTAP deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells[J]. *Science*, 2016, **351**(6278): 1214-1218.
- [11] Fan N, Zhang Y, Zou SY. Methylthioadenosine phosphorylase deficiency in tumors: a compelling therapeutic target[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, **11**: 1173356.
- [12] Menezes WP, Silva VAO, Gomes INF, *et al.* Loss of 5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) is frequent in high-grade gliomas; nevertheless, it is not associated with higher tumor aggressiveness[J]. *Cells*, 2020, **9**(2): 492.
- [13] Bertino JR, Waud WR, Parker WB, *et al.* Targeting tumors that lack methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) activity: current strategies[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, **11**(7): 627-632.
- [14] Bray C, Balcells C, McNeish IA, *et al.* The potential and challenges of targeting MTAP-negative cancers beyond synthetic

- lethality[J]. *Front Oncol*, 2023, **13**: 1264785.
- [15] Mavrakis KJ, Robert McDonald E 3rd, Schlabach MR, *et al.* Disordered methionine metabolism in MTAP/CDKN2A-deleted cancers leads to dependence on PRMT5[J]. *Science*, 2016, **351**(6278): 1208-1213.
- [16] Marjon K, Cameron MJ, 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.
- [17] Hu M, Chen X. A review of the known MTA-cooperative PRMT5 inhibitors[J]. *RSC Adv*, 2024, **14**(53): 39653-39691.
- [18] Smith CR, Kulyk S, Ahmad MUD, *et al.* Fragment optimization and elaboration strategies—the discovery of two lead series of PRMT5/MTA inhibitors from five fragment hits[J]. *RSC Med Chem*, 2022, **13**(12): 1549-1564.
- [19] Smith CR, Aranda R, Bobinski TP, *et al.* Fragment-based discovery of MRTX1719, a synthetic lethal inhibitor of the PRMT5•MTA complex for the treatment of MTAP-deleted cancers[J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(3): 1749-1766.
- [20] Smith CR, Aranda R, Christensen JG, *et al.* Design and evaluation of achiral, non-atropisomeric 4-(aminomethyl)phthalazin-1(2H)-one derivatives as novel PRMT5/MTA inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, **71**: 116947.
- [21] Belmontes B, Slemmons KK, Su C, *et al.* AMG 193, a clinical stage MTA-cooperative PRMT5 inhibitor, drives antitumor activity preclinically and in patients with MTAP-deleted cancers[J]. *Cancer Discov*, 2025, **15**(1): 139-161.
- [22] Sarvary I, Vestergaard M, Moretti L, *et al.* From DNA-encoded library screening to **AM-9747**: an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor with potent oral *in vivo* efficacy[J]. *J Med Chem*, 2025, **68**(6): 6534-6557.
- [23] Amgen Inc. AMG 193 alone or in combination with other therapies in subjects with advanced thoracic tumors with homozygous MTAP-deletion (master protocol)[EB/OL]. (2025-04-04)[2025-04-07]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333951>.
- [24] Amgen Inc. A study evaluating AMG 193 in combination with other therapies in participants with advanced gastrointestinal, biliary tract, or pancreatic cancers with homozygous methylthioadenosine phosphorylase (MTAP)-deletion[EB/OL]. (2025-04-04)[2025-04-07]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360354>.
- [25] Amgen Inc. A phase 1/2 study of AMG 193 in combination with IDE397 in participants with advanced methylthioadenosine phosphorylase (MTAP)-null solid tumors[EB/OL]. (2025-02-27)[2025-04-07]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05975073>.
- [26] Shanghai apeiron therapeutics company Ltd. Novel PRMT5 inhibitor and use Thereof: WO2024032572A1[P]. 2024-02-15[2025-01-28].
- [27] Abbisko therapeutics co Ltd. Nitrogen-containing fused three ring PRMT5 inhibitor, and preparation method therefor and pharmaceutical use thereof: WO2024027370A1[P]. 2024-02-08[2025-01-28].
- [28] Tango Therapeutics Inc. Piperidin-1-yl-N-pyridin-3-yl-2-oxoacetamide derivatives useful for the treatment of MTAP-deficient and/or MTA-accumulating cancers: WO2022026892A1[P]. 2022-02-03[2025-01-28].
- [29] Briggs KJ, Tsai A, Zhang MJ, *et al.* Abstract 4970: TNG462 is a potential best-in-class MTA-cooperative PRMT5 inhibitor for the treatment of MTAP-deleted solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2023, **83**(Suppl 7): 4970.
- [30] Cottrell KM, Briggs KJ, Whittington DA, *et al.* Discovery of TNG908: a selective, brain penetrant, MTA-cooperative PRMT5 inhibitor that is synthetically lethal with MTAP-deleted cancers[J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(8): 6064-6080.
- [31] Briggs KJ, Cottrell KM, Tonini MR, *et al.* TNG908 is a brain-penetrant, MTA-cooperative PRMT5 inhibitor developed for the treatment of MTAP-deleted cancers[J]. *Transl Oncol*, 2025, **52**: 102264.
- [32] Zhang MJ, Tsai A, Cottrell K, *et al.* DDDR-33. TNG908, a brain-penetrant mta-cooperative PRMT5 inhibitor, is efficacious in preclinical MTAP-deleted models including glioblastoma[J]. *Neuro-Oncology*, 2023, **25**(Suppl 5): v113.
- [33] Cottrell KM, Briggs KJ, Tsai A, *et al.* Discovery of TNG462: a highly potent and selective MTA-cooperative PRMT5 inhibitor to target cancers with MTAP deletion[J]. *J Med Chem*, 2025, **68**(5): 5097-5119.
- [34] AstraZeneca AB. MTA-cooperative PRMT5 inhibitors for use in the treatment of cancer: WO2024038004A1[P]. 2024-02-22[2025-01-28].
- [35] AstraZeneca AB. Spirocyclic compounds: WO2023036974A1 [P]. 2023-03-16[2025-01-28].
- [36] Smith JM, Barlaam B, Beattie D, *et al.* Discovery and *in vivo* efficacy of AZ-PRMT5i-1, a novel PRMT5 inhibitor with high MTA cooperativity[J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(16): 13604-13638.
- [37] Spira AI, Lau J, Hattersley MM, *et al.* PRIMROSE: a modular phase 1/2a study of AZD3470, an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor, in patients with MTAP deficient advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(Suppl 16): TPS3179.
- [38] Smith J, Urošević J, Moore S, *et al.* First disclosure of AZD3470, a highly potent MTA-cooperative PRMT5 inhibitor in PRIMROSE and PRIMAVERA clinical studies[J]. *Eur J Cancer*, 2024, **211**: 114668.
- [39] Gjuka D, Adib E, Garrison K, *et al.* Enzyme-mediated depletion of methylthioadenosine restores T cell function in MTAP-deficient tumors and reverses immunotherapy resistance[J]. *Cancer Cell*, 2023, **41**(10): 1774-1787. e9.