

组蛋白去甲基化酶LSD1抑制剂临床研究进展

史宇婷, 杨欣语, 余 斌*, 宋宜辉*

(郑州大学药学院, 河南 郑州 450001)

摘要: 赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 在细胞干性、分化、细胞运动、代谢控制和上皮-间充质转化等过程中发挥着重要作用, 与肿瘤的增殖、侵袭转移和不良预后等过程密切相关, 同时也是其他疾病如神经退行性疾病和病毒感染等的潜在治疗靶标。自 2013 年开始, 不可逆抑制剂 tranylcypromine、ORY-1001、ORY-2001、GSK-2879552、IMG-7289、INCB059872、TAK-418、LH-1802 及可逆抑制剂 CC-90011 和 SP-2577 先后获批开展临床试验。本综述全面阐述了 LSD1 候选药物的临床研究现状, 并对 LSD1 靶向药物研发的前景、存在的机遇与挑战进行了概述, 旨在为相关药物研发提供参考。

关键词: 表观遗传; 组蛋白去甲基化酶; 赖氨酸特异性去甲基化酶 1 抑制剂; 临床试验; 药物研发

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)10-2949-11

Advances on clinical research of histone demethylase LSD1 inhibitors

SHI Yu-ting, YANG Xin-yu, YU Bin*, SONG Yi-hui*

(School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) plays vital roles in cell stemness, differentiation, cell motility, metabolic control and epithelial-mesenchymal transition, which is closely associated with tumorigenesis processes including cell proliferation, invasive, metastasis and poor prognosis. Besides, LSD1 also contributes to the occurrence of other diseases such as neurodegenerative diseases and viral infections. Since 2013, the irreversible inhibitors including tranylcypromine, ORY-1001, ORY-2001, GSK-2879552, IMG-7289, INCB059872, TAK-418, LH-1802 and reversible inhibitors including CC-90011 and SP-2577 have been approved for clinical assessment. This review comprehensively summarizes the clinical research of LSD1 drug candidates and briefly discusses the prospects, opportunities and challenges of LSD1-targeted drug discovery, aiming to provide a landscape for the related drug development.

Key words: epigenetics; histone demethylase; lysine-specific demethylase 1 inhibitor; clinical trial; drug discovery

赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 是首个被发现的组蛋白去甲基化

酶, 属于 FAD 依赖性单胺氧化酶家族 (FAD-dependent monoamine oxidases, FAO) 的一员^[1,2]。自 2004 年 LSD1 被发现以来, 目前已对 LSD1 的结构、生物学功能和小分子抑制剂等方面进行了深入研究 (图 1A)。LSD1 由 852 个氨基酸组成, 由 N 端 SWIRM (Swi3p/Rsc8p/Moira) 结构域、中心突出的 Tower 结构域和 C 端的胺基氧化酶 (amine oxidase-like, AOL) 结构域 3 部分组成^[3] (图 1B)。SWIRM 结构域通过与一些伴侣蛋白如核小体重

收稿日期: 2022-06-02; 修回日期: 2022-07-04.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31900875, 81973177); 河南省自然科学基金优秀青年基金项目 (222300420069); 河南省高校科技创新人才支持计划 (21HASTIT045).

*通讯作者 Tel: 86-371-67781908,

E-mail: yubin@zzu.edu.cn; songyihui@zzu.edu.cn

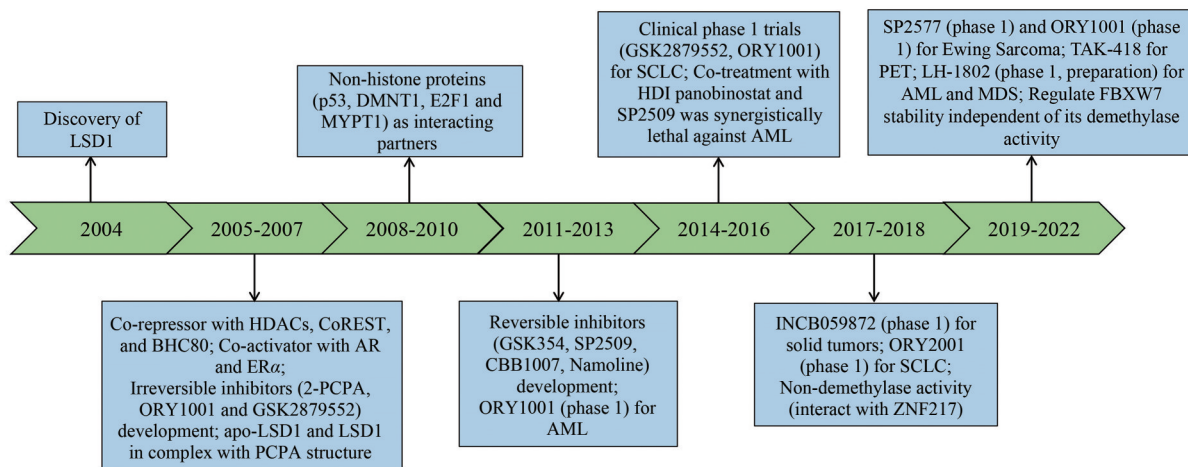
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0688

塑及去乙酰化酶复合体 (nucleosome remodeling and deacetylase, NuRD) 发生相互作用, 维持蛋白结构的稳定性。酶催化活性中心 AOL 包含两个亚结构域即黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD) 结合域和底物结合域, 两者构成的敞开空腔为去甲基化酶反应的发生提供了空间^[4]。LSD1 的 Tower 结构域与伴侣蛋白如 REST 辅助抑制因子 (RE1-silencing transcription factor corepressor, CoREST)、组蛋白去乙酰化酶 1/2 (histone deacetylase 1/2, HDAC1/2)、SNAIL 等形成的相互作用界面是 LSD1 发挥去甲基化酶功能所必需的^[5-10]。LSD1 可通过转录共激活或抑制而调节组蛋白 3 赖氨酸 4 和 9 (histone H3 lysine 4/9, H3K4/9) 的甲基化^[3]。LSD1 具有不同的底物特异性, 催化活性受相互作用伴侣蛋白的影响^[11] (图 1C)。通过与辅因子 CoREST 和 HDAC1/2 形成转录阻遏复合物, LSD1 可特异性去甲基化组蛋白 H3K4me1/2 上的单双甲基从而抑制转录。LSD1 也可通过调控 H3K9 的去甲基化调节染色质状态, 促进前列腺素受体等介导的转录激活^[11]。

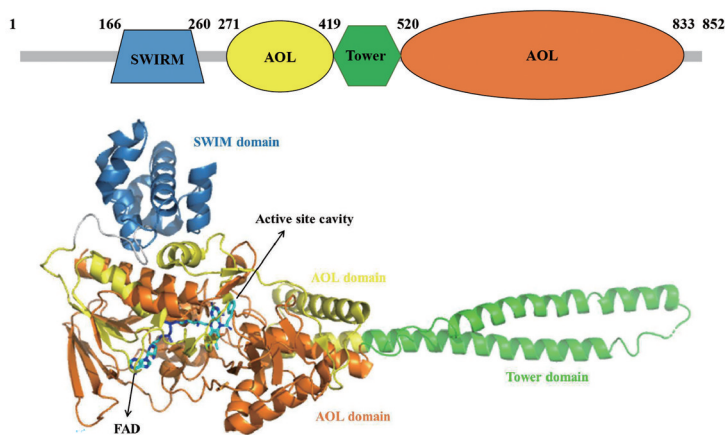
此外, LSD1 也可以通过调节非组蛋白底物如 p53、DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 和 E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 的功能而抑制基因表达^[12-16]。近几年, LSD1 通过去甲基化非依赖性途径调控转录因子锌指蛋白 217 (zinc finger protein 217, ZNF217) 和抑癌因子含 F 框及 WD 重复域蛋白 7 (F-box and WD repeat domain-containing 7, FBXW7) 的稳定性, 其非催化功能也逐渐受到研究者的广泛关注^[17]。

临床研究表明: LSD1 在不同类型的癌症如前列腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、神经母细胞瘤和急性髓细胞性白血病中高表达, 促进肿瘤的增殖、侵袭和转移, 与肿瘤的不良预后密切相关, 是各种癌症的潜在治疗靶标^[18-21]。此外, LSD1 抑制剂也是研究 LSD1 与抑癌基因 p53 在细胞周期中功能的有效工具^[22]。开发高效、低毒且高选择性的 LSD1 抑制剂一直是表观遗传领域的研究热点^[23]。LSD1 小分子抑制剂按照作用机

A



B



C

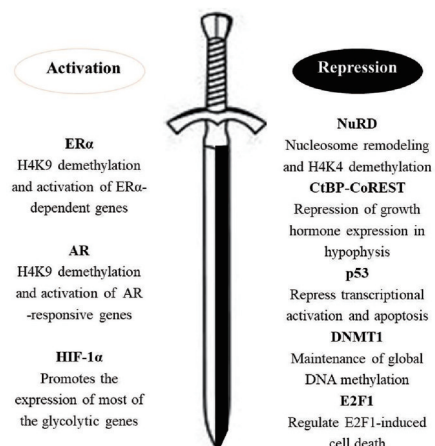


Figure 1 Research progress of lysine-specific demethylase 1 (LSD1). A: LSD1 research timeline; B: Secondary and tertiary structures of LSD1; C: Biological functions of LSD1

制可分为两大类: 不可逆抑制剂和可逆抑制剂^[24,25]。目前报道的LSD1不可逆抑制剂可分为3大类: 苯环丙胺类、炔丙基胺类和苯乙肼类。这些不可逆抑制剂均可通过与LSD1中的辅因子FAD形成共价加合物而不可逆地抑制LSD1的去甲基化酶活性^[26]。自2013年以来, 7种苯环丙胺类LSD1不可逆抑制剂tranylcypromine、ORY-1001、ORY-2001、GSK-2879552、IMG-7289、INCB059872和TAK-418已获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准开展针对多种癌症如急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)等或神经退行性疾病的临床试验(图2)^[23]。柳红课题组开发的LSD1不可逆抑制剂LH-1802亦获批开展临床研究^[27]。此外, 以CC-90011和SP-2577为代表的LSD1可逆抑制剂亦进入临床评估阶段。尽管LSD1抑制剂的单用或联用在体外均呈现良好的抗肿瘤效果, 但针对GSK-2879552、INCB059872和TAK-418的多项临床试验却因为安全性、脱靶效应等原因而被迫中止, 使得LSD1小分子抑制剂的开发面临新的挑战^[28,29]。因此, 本文针对LSD1小分子抑制剂的临床研究现状进行了系统总结, 以期靶向LSD1药物的临床应用提供参考。

1 不可逆抑制剂

1.1 Tranylcypromine Tranylcypromine (TCP), 也被称为 *trans*-2-phenylcyclopropylamine, 对FAO超家族的

单胺氧化酶A(MAO-A, $K_i = 102 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和B(MAO-B, $K_i = 16 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)呈现出一定的抑制活性, 可通过抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的分解而提高大脑中神经递质的水平。作为抗抑郁症药物, TCP于1961年被FDA批准用于治疗深度抑郁症。此外, TCP也通过靶向MAOs的同源物LSD1($K_i = 271 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $\text{IC}_{50} = 4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)抑制癌细胞的增殖和侵袭, 从而发挥抗肿瘤作用^[30]。TCP对FAO超家族的选择性较差, 是一种非特异性的LSD1抑制剂。由于其对MAO-A的抑制, 单独使用TCP易与食物中的酪胺产生相互作用, 引发低血压、嗜睡等不良反应^[24]。目前共有3项针对TCP的临床试验, 用于评估其单用或联用对AML或MDS患者的治疗效果^[23,30](图3)。

分化诱导剂全反式维甲酸(all-*trans*-retinoic acid, ATRA)是治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的传统药物, 但单用ATRA对非APL型AML患者无效。药理学研究表明: 抑制LSD1可以增强ATRA对AML治疗的敏感性^[31]。2014年9月, 马丁路德·哈勒维腾贝格大学发起了一项ATRA与TCP联合用药的I/II期临床研究。在该研究中, TCP以片剂形式按剂量为每天10 mg口服给药, ATRA以软胶囊剂型按 $45 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的剂量从第7天开始口服给药, 给药周期为1年, 旨在探讨分析TCP与视黄酸受体抑制剂ATRA联合用药对复发或难治性AML患者的可行性、安全性、有效性^[31](NCT02261779; EudraCT 2012-

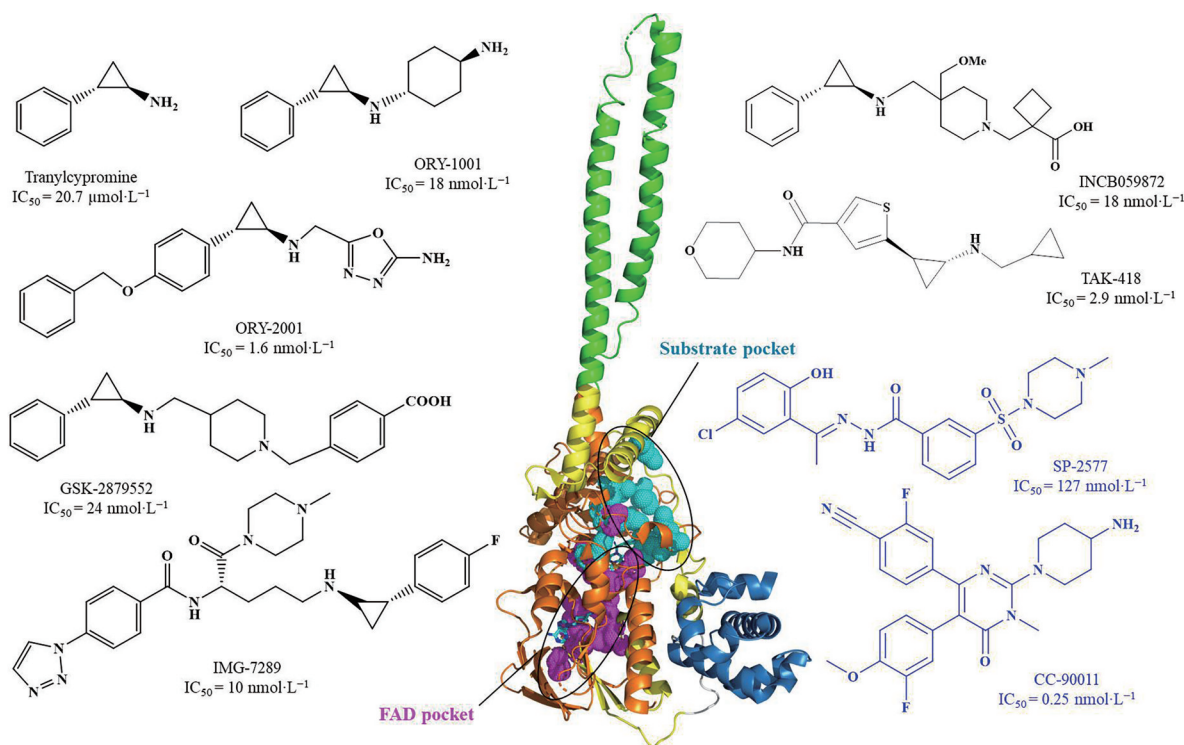


Figure 2 Potential binding pocket and clinical candidates of LSD1. Black: Irreversible inhibitors; Blue: Reversible inhibitors

Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
Tranlycypromine	ATRA	Acute myeloid leukemia	Phase I/II Unknown	NCT02261779 EudraCT 2012-002154-23	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
	ATRA and AraC		Phase I/II Unknown	NCT02717884	University Hospital Freiburg
	ATRA	Myelodysplastic syndromes	Phase I Completed	NCT02273102	University of Miami UNIVERSITY OF MIAMI
	ATRA and AraC		Phase I/II Unknown	NCT02717884	University Hospital Freiburg

Figure 3 The clinical status of tranlycypromine

002154-23)。2015年5月, Michael Luebbert博士与弗莱堡大学附属医院联合启动了一项研究TCP对非M3型AML或MDS患者对ATRA致敏性的临床I/II期研究(NCT02717884)。其I期试验的目的是研究4个剂量水平的TCP(20、40、60和80 mg)与胞嘧啶核苷类似物阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)(第1~10天服用,剂量为40 mg·m⁻²)和ATRA(第10~28天服用,剂量为45 mg·m⁻²)联合用药的最大耐受剂量,以确定II期试验研究的使用剂量;II期试验旨在评估TCP在推荐剂量下对AML或MDS患者的疗效。2020年7月1日,迈阿密大学赞助完成了一项评估TCP与ATRA联合治疗复发或难治性AML和MDS患者的安全性和耐受性的临床I期研究(NCT02273102)。结果显示:LSD1抑制可使AML细胞对ATRA敏感,并可能恢复MDS和AML患者对ATRA的药物敏感性。两药联用的耐用性良好,具有可接受的安全性,最常见的不良反应是口干、发热性中性粒细胞减少、肌酐增加等。

1.2 ORY-1001 ORY-1001 (Iadademstat, RG6016和RO7051790)由生物制药公司Oryzon Genomics研发,被FDA授予“孤儿药”称号。ORY-1001是一种高效、高选择性的共价LSD1抑制剂(IC₅₀ = 18 nmol·L⁻¹),可诱导KDM1A靶基因上H3K4me2的积累,降低白血病细胞的增殖和克隆形成能力,诱导原始细胞的分化。单用ORY-1001不仅可重新激活SCLC中的Notch通路,还可减少白血病细胞在体内外的增殖,诱导白血病原始细胞髓系的分化并降低AML中的白血病干细胞

活性^[23,32]。ORY-1001与Ara-C联用具有协同作用,可减少AML异种移植模型的生长,显著延长小鼠生存期^[33]。目前正在开展针对AML和实体瘤患者的临床研究^[23,33](图4)。

2013年8月,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准了Oryzon Genomics公司提交的ORY-1001临床试验申请,其中一项针对ORY-1001在复发或难治性AML中安全性、药效学和药物代谢动力学I期研究已于2016年顺利完成(EudraCT 2013-002447-29)。ORY-1001在28天的周期内以每日一次的频率口服给药。结果表明:ORY-1001在推荐剂量下耐受性良好,表现出良好的安全性,可促进64%AML患者中原始细胞的分化^[34,35]。一项评估ORY-1001联合化疗药物铂-依托泊苷对复发性进展期小细胞肺癌患者的安全性、耐受性、剂量发现和疗效的II期研究目前正在进行中(EudraCT 2018-000469-35)。结果表明:ORY-1001与铂-依托泊苷联合给药将产生较好的临床效益,无进展生存期可长达15个月。另一项针对ORY-1001的IIa期临床试验在西班牙进行,旨在评估ORY-1001与DNA甲基化抑制剂阿扎胞苷(azacitidine)联用对成人AML患者的安全性、耐受性和疗效(EudraCT 2018-000482-36)。该临床试验的周期为28天,每周第1至5天接受ORY-1001治疗,推荐剂量为140 μg·m⁻²·d⁻¹。结果显示,联合用药使AML患者的缓解率达到了73%,最常见的不良反应是血小板减少症。2017年10月24日,罗氏完成了一项经FDA批准的针对ORY-1001在

Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
ORY-1001	Alone	Small cell lung carcinoma	Phase I Completed	NCT02913443	Hoffmann-La Roche Roche
	Alone	Relapsed / refractory acute myeloid leukemia	Phase I Completed	EudraCT 2013-002447-29	Oryzon Genomics
	Azacitidine		Phase IIa Ongoing	EudraCT 2018-000482-36	
	Platinum-etoposide	Relapsed, extensive-stage disease small cell lung cancer	Phase II Ongoing	EudraCT 2018-000469-35	ORYZON

Figure 4 The clinical status of ORY-1001

SCLC患者中的安全性和有效性的I期临床研究,每三周以口服方式服用1 000、1 300、1 900 μg ORY-1001,旨在根据ORY-1001安全性、耐受性、PK和药效学特征确定最大耐受剂量(NCT02913443)。

1.3 ORY-2001 ORY-2001 (vafidemstat)是由Oryzon Genomics开发的另一款LSD1/MAO-B双靶点抑制剂($\text{IC}_{50} = 1.6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),具有良好的口服性和血脑屏障渗透性。相比于染色质调节剂和其他FAD依赖的单胺氧化酶,ORY-2001对LSD1及其同源蛋白MAO-B显示出高选择性。ORY-2001在健康人群和阿尔茨海默症患者的首次临床试验中也呈现良好的耐受性^[36]。此外,ORY-2001也可有效预防小鼠认知障碍,对于亨廷顿病呈现出潜在的治疗效果^[37,38]。目前已开展了以下3项针对ORY-2001在不同神经系统适应症中的临床研究^[23](图5)。

一项名为“basket”的IIa期临床试验已于2019年10月22日完成(EudraCT 2018-002140-88)。在该研究中,患者每天口服ORY-2001胶囊,每7天为一个周期,持续给药5天,停药2天,旨在研究ORY-2001在边缘型人格障碍(BPD)、自闭症谱系障碍(ASD)和成人注意力缺陷多动障碍(ADHD)受试者的耐受性和有效性。一项双盲、随机的IIa期临床试验用于评估ORY-2001在轻度至中度阿尔茨海默病患者中的安全性、耐受性和初步疗效,患者分别服用0.6、1.2 mg ORY-2001胶囊或者安慰剂对照,该研究已于2020年11月12日完成(NCT03867253; EudraCT 2017-004893-32)。2019年6月5日,Oryzon Genomics SA开展了一项为期13周的单中心、非盲IIa期临床研究,旨在评估ORY-2001在中度至重度阿尔茨海默症人群中的安全性、耐受性和有效性(EudraCT 2019-001436-54)。2020年4月24日,一项旨在研究ORY-2001与标准护理疗法相结合对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的重症COVID-19患者的耐受性和有效性的II期研究正式启动(EudraCT 2020-

001618-39)。2021年3月26日,一项名为“PORTICO”的双盲、随机、安慰剂对照的IIb期试验正式启动,参与者分别服用胶囊形式的1.2 mg ORY-2001和安慰剂对照,旨在评估ORY-2001在边缘型人格障碍中的有效性和安全性(NCT04932291; EudraCT 2021-000350-26)。此外,ORY-2001首次开展了针对多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的IIa期临床试验,以评估其对复发缓解型或继发进展型MS的治疗效果(EudraCT 2017-002838-23)。

1.4 GSK2879552 由GlaxoSmithKline开发的选择性不可逆抑制剂GSK2879552具有良好的PK特性,可以诱导LSD1靶基因表达($\text{IC}_{50} = 24 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),在一系列肿瘤细胞尤其是SCLC和AML中显示出较高的生长抑制效力^[39]。在一些AML细胞系中,GSK2879552显示出有效的抗增殖作用,可抑制AML原始细胞的集落形成^[40,41]。此外,GSK2879552与ATRA在AML细胞增殖、分化标志物和细胞毒性方面呈现出协同促进作用^[42]。此外,具有DNA低甲基化的SCLC细胞系也对GSK2879552具有敏感性^[23]。但由于GSK2879552具有潜在毒副作用、疾病控制较差且不良反应发生率高,因而其风险收益概况不佳,三项评估GSK2879552在复发或难治性SCLC(NCT02034123)、AML(NCT02177812)和MDS(NCT02929498; EudraCT 2016-002294-35)患者中安全性、药动学和药效学的临床试验已分别于2017至2018年期间先后被终止^[23](图6)。

1.5 INCB059872 在2016年美国癌症研究协会的年会上, Lee等^[43]首次报道称INCB059872是一种新型LSD1抑制剂($\text{IC}_{50} = 18 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),通过与FAD形成共价加合物而使LSD1选择性失活,进而抑制SCLC的细胞增殖($\text{EC}_{50}: 47\sim 377 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。INCB059872可显著抑制人AML异种移植模型的肿瘤生长,但其对大体积肿瘤细胞的细胞增殖和活力的影响有限^[23]。目前, Incyte Corporation公司在美国和欧洲共开展了6项针对

Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
ORY-2001	Alone	Alzheimer's disease	Phase IIa Completed	NCT03867253 EudraCT 2017-004893-32	Oryzon Genomics S.A. ORYZON
	Alone	Borderline personality disorder	Phase IIb Recruiting	NCT04932291 EudraCT 2021-000350-26	
	Alone	Multiple sclerosis	Phase IIa Ongoing	EudraCT 2017-002838-23	
	Alone	Attention deficit hyperactivity disorder	Phase IIa Completed	EudraCT 2018-002140-88	
	Alone	Alzheimer's disease	Phase IIa Ongoing	EudraCT 2019-001436-54	
	Standard of care treatment	Acute respiratory distress syndrome	Phase II Ongoing	EudraCT 2020-001618-39	

Figure 5 The clinical status of ORY-2001


Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
GSK2879552	Alone or Azacitidine	Myelodysplastic syndromes	Phase I/II Terminated	NCT02929498; EudraCT 2016-002294-35	GlaxoSmith Kline 
	Alone	Relapsed/refractory small cell lung carcinoma	Phase I Terminated	NCT02034123	
	Alone or ATRA	Acute myeloid leukemia	Phase I Terminated	NCT02177812	

Figure 6 The clinical status of GSK2879552

INCB059872 在不同癌症患者中的临床试验^[23] (图 7)。

自 2016 年 5 月 5 日起, 一项非盲、剂量递增/剂量扩增型、I/II 期临床研究启动, 用于评估 INCB059872 在晚期恶性肿瘤患者中的安全性、耐受性和疗效 (NCT02712905)。该研究分为 4 个部分: ① 单一治疗剂量递增确定 INCB059872 的推荐剂量; ② 剂量扩增进一步确定所选单药剂量在 AML、MDS、SCLC、骨髓纤维化、尤文氏肉瘤和低分化神经内分泌肿瘤等不同类型肿瘤中的安全性、耐受性、疗效、PK 和 PD; ③ 确定 INCB059872 联合核苷代谢抑制剂 azacitadine 和 ATRA 治疗 AML, 以及联合程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 抗体纳武单抗 (nivolumab) 推荐剂量; ④ 进一步确定组合剂量的安全性、耐受性、疗效、PK 和 PD。随后, 一项评估 INCB059872 在晚期恶性肿瘤患者中安全性的剂量递增/扩增型的 I/II 期临床研究 (EudraCT 2017-001710-28) 已终止。另一项评估 INCB059872 在镰状细胞病受试者中安全性、药动学的 I 期临床研究也于 2018 年 10 月 3 日终止 (NCT03132324)。2018 年 6 月 27 日, 一项评估 INCB059872 对复发或难治性尤文肉瘤患者安全性、耐受性和有效性的 Ib 期临床研究分别在美国和欧洲启动, 但均已终止 (NCT03514407; EudraCT 2018-000062-11)。此外, 一项评估 INCB059872 与 PD-1 抗体派姆单抗 (pembrolizumab)、吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO-1) 抑制剂 INCB024360 (epacadostat)、含溴结构域和额外终端域蛋白 (bromodomain and extra-

terminal, BET) 抑制剂 INCB057643 联合治疗晚期或转移性实体瘤患者的安全性和耐受性的 I/II 期临床研究已于 2020 年 3 月 2 日终止 (NCT02959437)。

1.6 IMG-7289 IMG-7289 (bomedemstat) 是由 Imago BioSciences 研发的选择性 LSD1 抑制剂 ($IC_{50} = 10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 可通过增强 H3K4 和 H3K9 甲基化而改变基因的表达。此外, IMG-7289 可干扰炎症细胞因子的产生, 抑制肿瘤干细胞的自我更新和增殖。在多种骨髓纤维化 (myelofibrosis, MF) 和髓系恶性肿瘤模型中, 单独使用 IMG-7289 或与其他抗肿瘤药物联用均显现出显著的疾病改善效果^[44]。自 2018 年以来, IMG-7289 已开展多项针对 MF、髓系恶性肿瘤和 SCLC 等的临床研究^[23] (图 8)。

2018 年 12 月 12 日, Imago BioSciences 公司完成了一项评估 IMG-7289 单用或与 ATRA 联用治疗 AML 和 MDS 患者的安全性、稳态药代动力学和药效学的 I 期临床试验 (NCT02842827)。2020 年 4 月 9 日, 一项由德克萨斯大学健康科学中心支持的 II 期临床试验启动。该研究旨在评估 IMG-7289 口服给药对原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 患者的治疗效果 (NCT04081220)。2020 年 9 月 20 日, 由 Imago BioSciences 公司发起了一项评估 IMG-7289 在原发性血小板增多症患者中的安全性、有效性和药效学的 IIb 期多中心临床研究, 在初始治疗期中, ET 患者每天口服 IMG-7289/次, 连续服用 169 天。符合条件的患者可继续接受 IMG-7289 治疗。2020 年 10 月 2 日, Terrence


Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
INCB059872	Azacitadine; ATRA; Nivolumab	Advanced malignancies	Phase I/II Active, not recruiting	NCT02712905	Incyte Corporation 
	Alone	Sickle cell disease	Phase I Terminated	NCT03132324	
	Alone	Relapsed or refractory ewing sarcoma	Phase Ib Terminated	NCT03514407; EudraCT 2018-000062-11	
	Pembrolizumab; Epacadostat; INCB057643	Advanced solid tumors	Phase I/II Terminated	NCT02959437	
	Alone	Advanced malignancies	Phase I/II Terminated	EudraCT 2017-001710-28	

Figure 7 The clinical status of INCB059872

Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
IMG-7289	Alone	Essential thrombocythemia	Phase II Recruiting	NCT04081220	The University of Texas Health Science Center at San Antonio UT Health San Antonio
	Alone		Phase IIb Active, not recruiting	NCT04254978; EudraCT 2019-003659-13	
	Alone	Polycythemia vera	Phase II Recruiting	NCT04262141	Imago BioSciences
	Alone		Phase II Recruiting	NCT05223920; EudraCT 2021-002452-37	
	Alone or ATRA	Myeloproliferative neoplasms	Phase I Completed	NCT02842827	University of Washington
	Alone or ATRA	Acute myeloid leukemia	Phase I Completed	NCT03136185; EudraCT 2018-003811-23	
	Alone	Myelodysplastic syndromes	Phase IIb Completed	NCT05191797	
	Alone	Myelofibrosis	Phase I/II Recruiting		

Figure 8 The clinical status of IMG-7289

J. Bradley 博士与 Imago BioSciences 合作发起了一项评估 IMG-7289 用于标准治疗失败的 ET 或真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 患者疗效的 II 期临床研究, 患者以胶囊剂型口服给药, 服药频率为每天 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (NCT04262141)。2021 年 12 月 16 日, Imago BioSciences 公司发起了一项评估 IMG-7289 针对骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPNs) 患者的安全性和有效性的 II 期临床研究, 目前正在招募受试者 (NCT05223920; EudraCT 2021-002452-37)。所有患者在前期的 169 天将每天口服 IMG-7289 胶囊, 临床获益的患者再继续进行后期治疗。2022 年 3 月 8 日, 一项评估 IMG-7289 在 MF 患者中的安全性、药代动力学和药效学的 IIb 期研究已分别在美国和澳大利亚等地顺利完成 (NCT03136185; EudraCT 2018-003811-23)。在该研究中, 患者单次起始剂量 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 全程进行个体化剂量滴定。LSD1 抑制可增强肿瘤免疫原性并增加 T 细胞浸润, 与 PD-1 阻断在控制肿瘤生长方面具有有效的协同作用^[45]。2022 年 4 月 11 日, 华盛顿大学发起一项 IMG-7289 联合免疫治疗药物 PD-L1 抑制剂阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗小细胞肺癌患者的 I/II 期临床研究 (NCT05191797), 目前也正处于招募中。参与该研究的患者将在第 1 天接受 atezolizumab 静脉注射, 第 1~21 天每日口服 IMG-7289 一次, 在没有疾病进展或不可接受的毒性的情况下, 每 21 天重复一次周期。

1.7 TAK-418 由日本 Takeda 公司研发的 LSD1 小分子抑制剂 TAK-418 ($\text{LSD1 IC}_{50} = 2.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 最初被作为中枢神经系统疾病, 如自闭症、歌舞伎综合征等的

潜在治疗药物而开发^[46]。TAK-418 通过与 FAD 区域结合形成加合物而不可逆地抑制 LSD1 的活性, 但不影响 LSD1 与 GFI1B (growth factor independent 1B) 之间的相互作用^[47]。此外, TAK-418 可迅速穿过血脑屏障, 且耐受性良好^[48], 除抑制 LSD1 酶活性, 还可能通过表观遗传调控稳定异常基因表达, 为神经发育障碍提供潜在的治疗策略^[47]。

2018 年 5 月 12 日, 一项旨在评估 TAK-418 在健康受试者中的安全性、耐受性和药代动力学的随机、双盲、安慰剂对照、口服单剂量递增的 I 期试验已经完成 (NCT03228433)。本试验分为单次上升剂量研究 (120~160 mg) 和多次上升剂量研究 (20~160 mg, 每日一次, 持续 10 天)。结果显示: TAK-418 具有良好的耐受性和近乎线性的药代动力学特征, 平均半衰期 ($t_{1/2}$) 为 4.35~5.36 h, 常见的不良反应是上呼吸道感染和恶心^[47]。另一项评估 TAK-418 在健康受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的 I 期试验由于毒性等原因于 2018 年 12 月终止 (NCT03501069)。2020 年 3 月 19 日, 一项使用 [¹⁸F]MNI-1054 正电子发射断层扫描成像评估健康受试者单次口服 TAK-418 后, 脑中 LSD1 酶的含量及其含量与 TAK-418 剂量和血浆暴露关系的 I 期临床研究也已提前终止 (NCT04202497)^[46] (图 9)。

1.8 LH-1802 柳红和李佳课题组报道了一系列新型苯环丙胺类 LSD1 抑制剂^[27], 其中候选药物 LH-1802 具有优异的 LSD1 抑制活性、选择性、良好的成药性和安全性。2021 年 11 月 05 日, LH-1802 获批临床试验许可。目前, 已与相关公司达成合作协议, 开展 LH-1802 用于治疗复发或难治性 AML 和 MDS 的临床 I 期研究。

Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
TAK-418	Alone	Normal healthy subject	Phase I Completed	NCT03228433	Takeda
	Alone		Phase I Terminated	NCT04202497	Takeda
	Alone	Healthy female participants	Phase I Terminated	NCT03501069	Millennium Pharmaceuticals MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Figure 9 The clinical status of TAK-418

2 可逆抑制剂

与不可逆抑制剂相比, LSD1 可逆抑制剂通过靶向底物 H3 结合口袋抑制 LSD1 的去甲基化酶活性^[49]。鉴于可逆抑制剂在安全性方面的优势, LSD1 可逆抑制剂受到广泛关注, 目前已有两种可逆 LSD1 抑制剂 CC-90011 和 SP-2577 进入临床评估阶段 (图 2)^[25]。

2.1 CC-90011 CC-90011 是第一个进入临床评估阶段的可逆 LSD1 抑制剂 ($IC_{50} = 0.25 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。2020 年, Kanouni 等^[50]首次报道 CC-90011 在 AML 和 SCLC 模型中均呈现较好的抗肿瘤作用。2021 年 10 月 14 日, 由 Celgene Corporation 支持的一项 I/II 期研究正式启动, 旨在评估 CC-90011 与 BCL-2 抑制剂维奈托克 (venetoclax) 和胞嘧啶核苷类似物 DNMT 抑制剂阿扎胞苷 (azacitidine) 联合治疗 AML 受试者的安全性、耐受性和初步疗效, 该试验已于 2022 年 3 月 9 日完成 (NCT04748848)。维奈托克和阿扎胞苷联用是治疗老年 AML 患者的传统方法。CC-90011 与这两种药物联用可抑制与 AML 发病机制相关的异常 LSD1 活性, 增加对维奈托克和阿扎胞苷的敏感性, 并产生较标准疗法更高、更持久的治疗反应。一项评估 CC-90011 与广谱抗菌药物利福平 (rifampicin) 或伊曲康唑 (itraconazole) 用于复发或难治性实体瘤和非霍奇金淋巴瘤患者的安全性和有效性的 I 期临床试验也正在进行中 (NCT02875223)。结果显示: CC-90011 表现出良好的耐受性, 推荐的 II 期剂量为每次 60 mg, 最大耐受剂量为每次 80 mg, 服药频率均为每周一次。在第 1 天和第

22 天, 血浆中 CC-90011 的平均 $t_{1/2}$ 分别约为 66 和 61 h。2019 年 3 月 12 日, 一项 Ib 期研究正式启动, 用于评估 CC-90011 与化疗药顺铂 (cisplatin) 和依托泊苷 (etoposide) 联用对 SCLC 患者的安全性、耐受性和初步疗效 (NCT03850067)。结果显示: CC-90011 具有良好的靶向体外活性和药代动力学特性, 其在体内研究的有效剂量为 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。2020 年 7 月 14 日, Celgene Corporation 发起了一项 II 期临床研究, CC-90011 以 40 mg 的剂量每周口服一次, 共连续 28 天, Nivolumab 以 $480 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的剂量每 4 周静脉注射一次, 旨在评估 CC-90011 与 nivolumab 联用对 SCLC 或鳞状非小细胞肺癌 (squamous non-small cell lung cancer, SQ-NSCLC) 受试者的安全性和有效性 (NCT04350463; EudraCT 2019-004194-95)。2021 年 7 月 28 日, 一项非盲的正电子发射断层扫描成像 I 期临床研究正式启动, 患者每周口服 60 mg CC-90011 一次, 共持续 4 周。从第 2 周期开始, 所有参与者将每天口服 100 mg 阿比特龙 (abiraterone) 及每 12 h 口服 5 mg 泼尼松 (prednisone)。该研究旨在评估 CC-90011 单药或与雄激素生物合成酶抑制剂阿比特龙及抗炎或免疫抑制剂泼尼松联用, 对雄激素受体表达的变化 (NCT04628988) (图 10)。

2.2 SP-2577 Salarius Pharmaceuticals 公司开发的 SP-2577 (seclidemstat) 已进行 I/II 期临床试验 (图 11)。SP-2577 对 LSD1 具有较好的抑制活性 ($K_i = 31 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $IC_{50} = 13 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和选择性 (对 MAO-A/B 没有抑制作用)^[51]。此外, SP-2577 对细胞色素 P450 (cytochrome

Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
CC-90011	Venetoclax; Azacitidine	Acute myeloid leukemia	Phase I/II Completed	NCT04748848	Celgene Corporation Celgene
	Rifampicin or Itraconazole	Relapsed/refractory non-hodgkin lymphoma	Phase I Recruiting	NCT02875223	
	Cisplatin; Etoposide	Extensive stage small cell lung cancer	Phase I Recruiting	NCT03850067	
	Nivolumab	Advanced cancers	Phase II Recruiting	NCT04350463 EudraCT 2019-004194-95	
	Abiraterone and Prednisone	Metastatic castration-resistant prostate cancer	Phase I Recruiting	NCT04628988	

Figure 10 The clinical status of CC-90011


Drug name	Combined therapy	Indications	Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Sponsor
SP-2577	Alone	Advanced solid tumors	Phase I Completed	NCT03895684	Salaris Pharmaceuticals
	Cyclophosphamide; Topotecan	Relapsed or refractory ewing or ewing-related sarcomas	Phase I Recruiting	NCT03600649	
	Pembrolizumab	Select gynecologic cancers	Phase I Withdrawn	NCT04611139	HonorHealth Research Institute HONORHEALTH
	Azacitidine	Myelodysplastic syndrome	Phase I/II Recruiting	NCT04734990	M.D. Anderson Cancer Center
	Azacitidine	Chronic myelomonocytic leukemia	Phase I/II Recruiting	NCT04734990	THE UNIVERSITY OF TEXAS MDAnderson Cancer Center

Figure 11 The clinical status of SP-2577

P450, CYP450) 和 hERG (human ether-a-go-go-related gene) 亦具有较弱的抑制活性^[24]。

SP-2577 针对晚期实体瘤患者中的非盲、非随机剂量的 I 期临床研究已于 2021 年 4 月 13 日完成 (NCT03895684)。SP-2577 以口服片剂的形式每日 2 次给予晚期实体瘤患者, 给药周期为 28 天。2018 年 6 月 4 日, SP-2577 单用或与化疗药拓扑替康 (topotecan) 和环磷酰胺 (cyclophosphamide) 联用治疗复发性或难治性尤文氏肉瘤和选择性肉瘤的 I 期临床试验正式启动 (NCT03600649)。在单药治疗中, 参与者每日口服两次 900 mg SP-2577; 在三药联用治疗中, 参与者需在 21 天周期的第 1~5 天每天服用 250 mg·m⁻² 环磷酰胺和 0.75 mg·m⁻² 拓扑替康。此外, 一项评估 SP-2577 与 PD-1 抗体派姆单抗 (pembrolizumab) 联用治疗晚期或复发性小细胞卵巢癌的 I 期试验已终止 (NCT04611139)。2021 年 7 月 7 日, 由 MD Anderson Cancer Center 发起的 SP-2577 联合 azacitidine 治疗骨髓增生异常综合征和慢性粒单核细胞白血病的 I/II 期临床研究正式启动 (NCT04734990)。患者首先通过静脉或皮下注射 SP-2577 (300~1 500 mg), 没有疾病进展或不可接受毒性的合格患者将继续接受 SP-2577 与阿扎胞苷的联合治疗, 每 28 天重复一次, 直到确定 II 期推荐剂量或最大耐受剂量。

3 结论与展望

LSD1 是癌症、神经退行性疾病和病毒感染等多种疾病治疗的重要靶标, 临床研究表明苯环丙胺类不可逆 LSD1 小分子抑制剂对上述疾病表现出治疗潜力, 但这些抑制剂的安全性等问题对相关疾病的治疗提出了新的挑战。LSD1 不可逆抑制剂通过与 FAD 共价结合而不同程度地抑制高度保守的 FAO 超家族, 增加了脱靶效应和潜在毒性。苯环丙胺类衍生物也可作用于药物代谢酶 CYP450 而引起不必要的药物-药物相互作用, 造成潜在毒性。相对来讲, 可逆抑制剂具有更高的安全性。因此, 开发高活性、高选择性和成药性好的

LSD1 可逆抑制剂是当前研究的重要方向, 其中 CC-90011 和 SP-2577 已进入临床开发阶段。但仍需要更深入的临床研究。LSD1 在肿瘤等多种疾病中的调控机制复杂, 其中 LSD1 的非酶活功能在疾病的发生发展过程中亦发挥着重要的生物学功能, 单独调控 LSD1 的去甲基酶活性或难以达到理想的临床治疗效果。因此, 通过蛋白降解策略开发 LSD1 降解剂或设计干扰 LSD1 与其复合物 (如 FBXW7、GFI1 和 ZNF217 等) 的蛋白-蛋白相互作用的小分子抑制剂或可实现 LSD1 非酶活功能的有效调控, 具有良好的临床应用前景。最后, 除 LSD1 抑制剂单用外, 药物联用亦是重要的研究方向, 相关临床试验也正在开展。

作者贡献: 史宇婷负责文献检索和初稿撰写; 杨欣语参与修改; 宋宜辉和余斌负责思路设计、文章修改和审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13: 343-357.
- [2] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119: 941-953.
- [3] Stavropoulos P, Blobel G, Hoelz A. Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13: 626-632.
- [4] Amente S, Lania L, Majello B. The histone LSD1 demethylase in stemness and cancer transcription programs [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1829: 981-986.
- [5] Chen Y, Yang Y, Wang F, et al. Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 13956-13961.
- [6] Ferrari-Amorotti G, Fragiasso V, Esteki R, et al. Inhibiting interactions of lysine demethylase LSD1 with snail/slug blocks cancer cell invasion [J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 235-245.
- [7] Metzger E, Wissmann M, Yin N, et al. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent

- transcription [J]. *Nature*, 2005, 437: 436-439.
- [8] Ouyang J, Shi Y, Valin A, et al. Direct binding of CoREST1 to SUMO-2/3 contributes to gene-specific repression by the LSD1/CoREST1/HDAC complex [J]. *Mol Cell*, 2009, 34: 145-154.
- [9] Saleque S, Kim J, Rooke HM, et al. Epigenetic regulation of hematopoietic differentiation by Gfi-1 and Gfi-1b is mediated by the cofactors CoREST and LSD1 [J]. *Mol Cell*, 2007, 27: 562-572.
- [10] Shi YJ, Matson C, Lan F, et al. Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors [J]. *Mol Cell*, 2005, 19: 857-864.
- [11] Kim D, Kim KI, Baek SH. Roles of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) in homeostasis and diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 64: 28-41.
- [12] Perillo B, Tramontano A, Pezone A, et al. LSD1: more than demethylation of histone lysine residues [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 1936-1947.
- [13] Kontaki H, Talianidis I. Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death [J]. *Mol Cell*, 2010, 39: 152-160.
- [14] Wang J, Hevi S, Kurash JK, et al. The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation [J]. *Nat Genet*, 2009, 41: 125-129.
- [15] Yang GJ, Lei PM, Wong SY, et al. Pharmacological inhibition of LSD1 for cancer treatment [J]. *Molecules*, 2018, 23: 3194.
- [16] Yang J, Huang J, Dasgupta M, et al. Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 21499-21504.
- [17] Gu F, Lin Y, Wang Z, et al. Biological roles of LSD1 beyond its demethylase activity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 3341-3350.
- [18] Karakaidos P, Verigos J, Magklara A. LSD1/KDM1A, a gatekeeper of cancer stemness and a promising therapeutic target [J]. *Cancers*, 2019, 11: 1821.
- [19] Luo ML, Chen YT, Liu TC, et al. Research advances of small molecule inhibitors in the treatment of mixed lineage leukemia [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 2292-2312.
- [20] Fiskus W, Sharma S, Shah B, et al. Highly effective combination of LSD1 (KDM1A) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells [J]. *Leukemia*, 2017, 31: 1658.
- [21] Yang ZN, Wang F, Zhang TT, et al. Advances in understanding leukemia bone marrow microenvironments [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 2601-2611.
- [22] Huang J, Sengupta R, Espejo AB, et al. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1 [J]. *Nature*, 2007, 449: 105-108.
- [23] Fang Y, Liao G, Yu B. LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances and prospects [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12: 129.
- [24] Dai XJ, Liu Y, Xiong XP, et al. Tranylcypromine based lysine-specific demethylase 1 inhibitor: summary and perspective [J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 14197-14215.
- [25] Dai XJ, Liu Y, Xue LP, et al. Reversible lysine specific demethylase 1 (LSD1) inhibitors: a promising wrench to impair LSD1 [J]. *J Med Chem*, 2021, 64: 2466-2488.
- [26] Fu X, Zhang P, Yu B. Advances toward LSD1 inhibitors for cancer therapy [J]. *Future Med Chem*, 2017, 9: 1227-1242.
- [27] Li C, Su M, Zhu W, et al. Structure-activity relationship study of indolin-5-yl-cyclopropanamine derivatives as selective lysine specific demethylase 1 (LSD1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2022, 65: 4335-4349.
- [28] Sonnemann J, Zimmermann M, Marx C, et al. LSD1 (KDM1A)-independent effects of the LSD1 inhibitor SP2509 in cancer cells [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183: 494-497.
- [29] Romo-Morales A, Aladowicz E, Blagg J, et al. Catalytic inhibition of KDM1A in Ewing sarcoma is insufficient as a therapeutic strategy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66: e27888.
- [30] Song YH, Yang XK, Yu B. Repurposing antidepressants for anti-cancer drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 27: 1924-1935.
- [31] Wass M, Göllner S, Besenbeck B, et al. A proof of concept phase I/II pilot trial of LSD1 inhibition by tranylcypromine combined with ATRA in refractory/relapsed AML patients not eligible for intensive therapy [J]. *Leukemia*, 2021, 35: 701-711.
- [32] Prithviraj B, Marina YK. ORY-1001: overcoming the differentiation block in AML [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33: 342-343.
- [33] Maes T, Mascaró C, Tirapu I, et al. ORY-1001, a potent and selective covalent KDM1A inhibitor, for the treatment of acute leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33: 495-511.e12.
- [34] Salamero O, Montesinos P, Willekens C, et al. First-in-human phase I study of Iadademstat (ORY-1001): a first-in-class lysine-specific histone demethylase 1A inhibitor, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 4260-4273.
- [35] Somerville T, Salamero O, Montesinos P, et al. Safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and preliminary activity in acute leukemia of ORY-1001, a first-in-class inhibitor of lysine-specific histone demethylase 1A (LSD1/KDM1A): initial results from a first-in-human phase 1 study [J]. *Blood*, 2016, 128: 4060.
- [36] Maes T, Molinero C, Antonijoan RM, et al. [P4-576]: first-in-human phase I results show safety, tolerability and brain penetrance of ORY-2001, an epigenetic drug targeting LSD1 and MAO-B [J]. *Alzheimer's Dement*, 2017, 13: P1573-P1574.
- [37] Maes T, Mascaró C, Ortega A, et al. KDM1 histone lysine demethylases as targets for treatments of oncological and neurodegenerative disease [J]. *Epigenomics*, 2015, 7: 609-626.
- [38] Maes T, Mascaró C, Rotllant D, et al. Modulation of KDM1A with vafidemstat rescues memory deficit and behavioral alterations [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0233468.
- [39] Mohammad HP, Smitheman KN, Kamat CD, et al. A DNA hypomethylation signature predicts antitumor activity of LSD1 inhibitors in SCLC [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28: 57-69.
- [40] Bauer TM, Besse B, Martinez-Marti A, et al. Phase I, open-label,

- dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of GSK2879552 in relapsed/refractory SCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: 1828-1838.
- [41] Mohammad HP, Kruger RG. Antitumor activity of LSD1 inhibitors in lung cancer [J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3: e1117700.
- [42] Smitheman KN, Severson TM, Rajapurkar SR, et al. Lysine specific demethylase 1 inactivation enhances differentiation and promotes cytotoxic response when combined with all-*trans* retinoic acid in acute myeloid leukemia across subtypes [J]. *Haematologica*, 2019, 104: 1156-1167.
- [43] Lee S, Liu X, Diamond M, et al. The evaluation of INCB059872, an FAD-directed inhibitor of LSD1, in preclinical models of human small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76: 4704.
- [44] Zhang S, Liu M, Yao Y, et al. Targeting LSD1 for acute myeloid leukemia (AML) treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105335.
- [45] Sheng W, LaFleur MW, Nguyen TH, et al. LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2018, 174: 549-563.e19.
- [46] Song YH, Zhang HQ, Yang XK, et al. Annual review of lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) inhibitors in 2021 [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 228: 114042.
- [47] Baba R, Matsuda S, Arakawa Y, et al. LSD1 enzyme inhibitor TAK-418 unlocks aberrant epigenetic machinery and improves autism symptoms in neurodevelopmental disorder models [J]. *Sci Adv*, 2021, 7: eaba1187.
- [48] Yin W, Arkilo D, Khudyakov P, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAK-418, a novel inhibitor of the epigenetic modulator lysine-specific demethylase 1A [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87: 4756-4768.
- [49] Mould DP, McGonagle AE, Wiseman DH, et al. Reversible inhibitors of LSD1 as therapeutic agents in acute myeloid leukemia: clinical significance and progress to date [J]. *Med Res Rev*, 2015, 35: 586-618.
- [50] Kanouni T, Severin C, Cho RW, et al. Discovery of CC-90011: a potent and selective reversible inhibitor of lysine specific demethylase 1 (LSD1) [J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 14522-14529.
- [51] Sorna V, Theisen ER, Stephens B, et al. High-throughput virtual screening identifies novel *N*-(1-phenylethylidene)-benzohydrazides as potent, specific, and reversible LSD1 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 9496-9508.