

# 2021年度中国抗肿瘤 新药临床研究评述

中国医药创新促进会抗肿瘤药物临床研究专业委员会  
北京市希思科临床肿瘤学研究基金会

主编：李进 秦叔逵 张小田



# 2021年度中国抗肿瘤新药 临床研究评述

中国医药创新促进会抗肿瘤药物  
临床研究专业委员会  
北京市希思科临床肿瘤学研究基金会

2022年5月

主 编： 李 进 同济大学附属东方医院  
秦叔逵 南京中医药大学临床学院  
张小田 北京大学肿瘤医院

主 审： 马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所

执 笔： （以姓氏拼音为序）

陈 誉 福建医科大学附属肿瘤医院  
陈志勇 广东省人民医院  
方文峰 广州中山大学附属肿瘤医院  
康 劲 广东省人民医院  
姜战胜 天津医科大学肿瘤医院  
兰 芬 浙江大学医学院附属第二医院  
雷 蕾 中国科学院大学附属肿瘤医院  
连 斌 北京大学肿瘤医院  
林 晶 福建医科大学附属肿瘤医院  
李子明 上海交通大学附属胸科医院  
毛丽丽 北京大学肿瘤医院  
宋正波 中国科学院大学附属肿瘤医院  
王 谦 南京中医药大学附属医院  
王文娴 中国科学院大学附属肿瘤医院  
王 锋 南京大学医学院附属金陵医院  
王 栋 南京大学医学院附属金陵医院  
万 兵 南京医科大学附属江宁医院  
许春伟 南京大学附属金陵医院

余宗阳	解放军联勤保障部队九〇〇医院
杨紫烟	浙江省人民医院
张永昌	湖南省肿瘤医院
展平	南京大学医学院附属金陵医院

审校：（以姓氏拼音为序）

白鸥	吉林大学白求恩第一医院
陈彤	复旦大学附属华山医院
程颖	吉林省肿瘤医院
方文峰	中山大学附属肿瘤医院
龚继芳	北京大学肿瘤医院
龚新雷	解放军东部战区总医院
郭军	北京大学肿瘤医院
郭晔	同济大学附属东方医院
韩宝惠	上海交通大学附属胸科医院
侯健	上海交通大学医学院附属仁济医院
黄镜	中国医学科学院肿瘤医院
李薇	江苏省人民医院
李进	同济大学附属东方医院
李子明	上海交通大学附属胸科医院
梁军	北京大学国际医院
刘天舒	复旦大学附属中山医院
刘子玲	吉林大学白求恩第一医院
陆舜	上海交通大学附属胸科医院
潘宏铭	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
任胜祥	同济大学附属上海市肺科医院
沈琳	北京大学肿瘤医院
王洁	中国医学科学院肿瘤医院

魏 嘉	南京大学医学院附属鼓楼医院
宋正波	中国科学院大学附属肿瘤医院
徐瑞华	中山大学附属肿瘤医院
薛俊丽	同济大学附属东方医院
张 力	中山大学附属肿瘤医院
张 力	北京协和医院
张小田	北京大学肿瘤医院
赵洪云	中山大学附属肿瘤医院
赵 军	北京大学肿瘤医院
周彩存	同济大学附属上海市肺科医院
朱 军	北京大学肿瘤医院

**学术秘书:** 刘珈彤 毋晓宁 胡浩洋 周雪飞 张 强 江梦慧  
吕 方

**编 辑:** 杨小杰

# 序

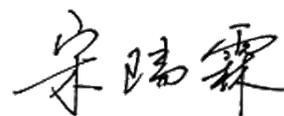
中国医药创新促进会抗肿瘤药物临床研究专业委员会(以下简称“抗肿瘤专委会”)2021年8月发布《2020年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》(以下简称“2020研究评述”),总结了25个研发热门靶点的作用机制和国内研发状态并进行学术点评,报告一经发布在业内引发极大反响。为有关投资机构、医药企业和研究者掌握抗肿瘤药物临床试验情况,促进建立“创新与资本”良性循环的市场友好型环境做出贡献。

在今年中国医药创新面临国际形势的巨大变化和药品审评标准提高以及资本市场动荡的新形势下,抗肿瘤专委会再次携手30多位肿瘤专业领域专家在2020研究评述关于热门靶点总结的基础上,对当前的潜力靶点从靶点机制、国内研发现状两个方面进行了全面梳理,并给出中肯的学术简评。这里面包括了16个近两年全球范围内首次进入临床试验的“First in class”靶点,和19个近两年中国开始追逐海外脚步展开临床探索的“Fast follow”靶点。

我们希望通过年度评述推动投资人和研发机构合理投入与研发,对热门领域避免过度投入导致“高水平重复”现象出现,同时对能够填补临床空白的创新领域给予关注,从而优化新药研发资源配置,便于中国医药创新产业可持续发展。

该报告项目撰写过程中得到了抗肿瘤专委会各位专家的大力支持,在此表示衷心感谢。此报告是推动药物研发资源合理分配,促进医药创新产业健康发展的一次有益尝试,目的在于提升我国肿瘤药物研发水平,以填补临床空白,更好地满足患者需求。

由于所收集的数据来源不同,其中可能存在统计口径不一致的情况,此报告仅作为参考资料,提供学术研究之用,如有错误和遗漏,欢迎各界批评指正。



中国医药创新促进会执行会长

2022年5月

# 目录

一、 AKT	1
二、 ALK	3
三、 BET	5
四、 BRAF	7
五、 BTK	9
六、 CCR8	11
七、 CD19	13
八、 CD20	15
九、 CD39	18
十、 CD40	19
十一、 CD47	21
十二、 CD70	24
十三、 CDC7	26
十四、 CDH17	27
十五、 CDK4/6	28
十六、 CDK8	31
十七、 Claudin18.2	32
十八、 C5AR1	35
十九、 c-KIT	37
二十、 CSF1R	39
二十一、 CSNK1A1	41

二十二、CTLA4	43
二十三、DDR1	44
二十四、DLL4	46
二十五、EGFR	48
二十六、EP4	51
二十七、EZH1	53
二十八、FCGR2B 抑制剂	55
二十九、FGFR	57
三十、FLI1	60
三十一、FRA1	61
三十二、GAS6	63
三十三、GPRC5D	64
三十四、HDAC	66
三十五、HER2	68
三十六、HIF-2 $\alpha$	72
三十七、IDH	73
三十八、IKZF1/3	75
三十九、IL-15	77
四十、IL-21	79
四十一、KAT6A	80
四十二、KIF18A	81
四十三、KRAS	83

四十四、LAG-3	86
四十五、MAGEA8	88
四十六、MET	90
四十七、MIF	92
四十八、MUC16	94
四十九、MUC17	95
五十、NAMPT	97
五十一、NTRK	98
五十二、PARP	100
五十三、PD-1/PD-L1	103
五十四、PIM3	104
五十五、PI3K	106
五十六、PRL3	108
五十七、PRMT5	109
五十八、PTPN2	111
五十九、PVRIG	112
六十、RET	113
六十一、ROR1	115
六十二、RSPO	117
六十三、SHH	118
六十四、SHP2	120
六十五、TBL1XR1	122

六十六、TIGIT·····	123
六十七、TIM-3·····	125
六十八、TLR8·····	127
六十九、TNFR2·····	129
七十、Trop2·····	130
七十一、UCK2·····	132
七十二、WEE1·····	133
七十三、化学治疗药物·····	135
七十四、抗血管生成药物·····	137

## 一、AKT

### 1. 靶点机制（图 1）

AKT 属于一类丝氨酸/苏氨酸激酶，又称蛋白激酶 B（protein kinase B, PKB），是经典信号通路 PAM 中的关键分子。PAM 即磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）- AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路，参与调控肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等过程，是抗肿瘤药物研发关注的重要信号通路之一。AKT 位于 PI3K-AKT-mTOR 通路的核心位置，有 3 种亚型：AKT1、AKT2 和 AKT3，三者具有相似的结构，均由氨基末端的 PH 结构域、中部的激酶结构域（ATP 结合域）和羧基末端的调节结构域组成。AKT 可以通过磷酸化多种激酶和转录因子等调节细胞功能，如：①磷酸化 TSC1/TSC2 复合物（tuberous sclerosis complex）后激活 mTORC（mTOR 复合物），可激活蛋白翻译，促进细胞生长；②AKT 通过下游多种途径对靶蛋白进行磷酸化而参与抗凋亡；磷酸化 BCL-2 家族成员 BAD，阻止其与 BCL-XL 结合而启动凋亡；③AKT 磷酸化转录因子 FOXO1，抑制其核转位而阻止其转录激活作用，AKT 激活导致核因子  $\kappa$ B（nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）抑制剂降解，增加核转录因子 NF- $\kappa$ B 核转位，激活其靶基因，从而促进细胞迁移和侵袭等。关于 AKT 信号通路异常激活的机制，目前认为与 PTEN 突变或缺失、AKT1/AKT2/AKT3/PIK3CA 突变或扩增等可能相关，AKT 信号通路的失调在复发性卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌等瘤种中更为普遍。

### 2. 临床研究申报概况

虽然对于 AKT 信号通路的临床研究已经进行多年，但迄今国内、外都还没有相应的药品获批上市。已经进入 III 期临床研究的有罗氏公司旗下基因泰克与 Array BioPharma 公司（已于 2019 年 7 月 30 日被辉瑞公司收购）合作研发的 pan-AKT 抑制剂帕他色替（Ipatasertib）、阿斯利康公司的卡匹色替（Capivasertib, AZD5363）和礼来公司的恩扎妥林（Enzastaurin）。

目前，AKT 抑制剂在国内开展的临床研究已有 8 项进入 III 期阶段，主要为国际多中心临床研究，包括：评估卡匹色替/安慰剂+氟维司群治疗局部晚期或转移性乳腺癌的疗效和安全性研究；在局部晚期或转移性三阴性乳腺癌中卡匹色替/安慰剂+作为一线治疗的研究；比较帕他色替/安慰剂治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的研究；评价恩扎妥林/安慰剂联合 R-CHOP 方案在携带 DGM1 的初治高危弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的有效性和安全性研究；在初治 DGM1 阳性胶质母细胞瘤中评估恩扎妥林联合替莫唑胺同步放化疗加辅助化疗方案的研究等。值得注意的是，目前帕他色替联合化疗一线用于激素受体（HR）阳性/三阴性乳腺癌的 2 项 III 期研究现已终止，终止原因与未达到预期的目标有关。

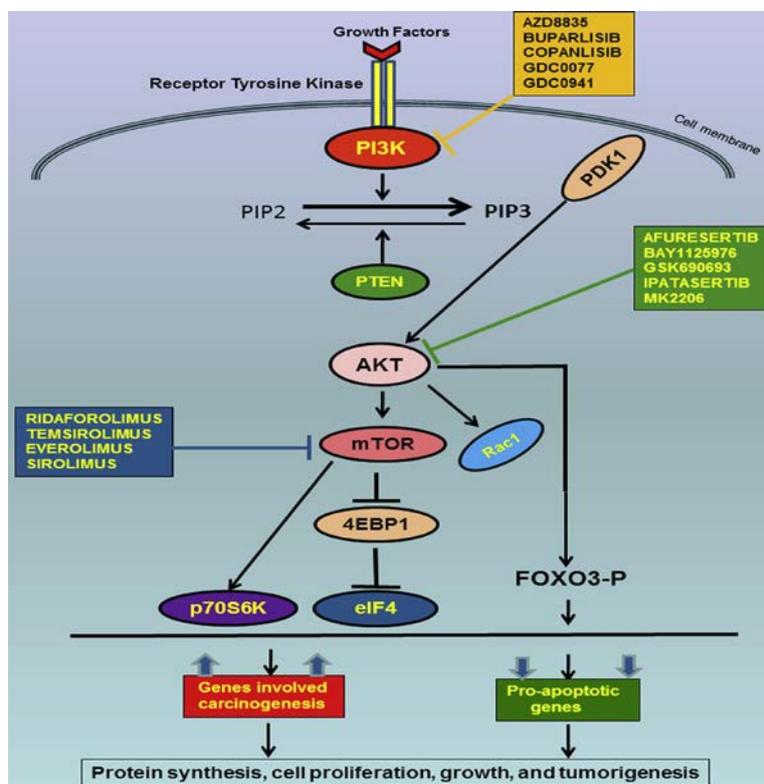


图 1

资料来源: Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: at the bench and bedside[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 125-132. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.07.009. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31323288.

除此之外，还有 5 项处于 I ~ II 期的临床研究，其中一项 I b 期研究是评价阿氟色替 (Afuresertib) + 氟维司群在标准治疗失败的局部晚期或转移性 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者中的有效性和安全性的 I b/II 期研究；其他研究包括阿氟色替联合紫杉醇对比紫杉醇单药治疗铂类耐药卵巢癌的有效性和安全性的 II 期研究；评价 LAE005 (一种 PD-L1 单抗) + 阿氟色替 + 白蛋白紫杉醇在晚期实体瘤中的 I 期剂量递增研究；LAE005 + 阿氟色替 + 白蛋白紫杉醇三联或者 LAE005 + 白蛋白紫杉醇二联或者阿氟色替 + 白蛋白紫杉醇二联方案治疗局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的安全性、有效性的 II 期研究；评价帕他色替在局部晚期或转移性实体瘤中国患者中的药代动力学研究；卡匹色替用于治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究。

### 3. 简评

AKT 是 PAM 信号通路的重要成员，对 AKT 的抑制可能发挥重要的抗肿瘤作用。现有的临床研究结果提示，存在 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因突变或缺失的患者应用

AKT 抑制剂治疗可能存在获益。鉴于 AKT 抑制剂具有广阔的研发和应用前景，有可能成为抗肿瘤治疗的一个热门靶点。

AKT 抑制剂的作用机制较为复杂，影响因素众多。因此，AKT 抑制剂在临床研究中仍然面临诸多的挑战，包括药物为多靶点抑制、缺少精准选择、生物利用度低、不良反应重、有效性不足、治疗窗口狭窄等缺点，需要探索更为合适的给药间隔和频次等问题，未来需要进一步改善和提升这类药物的效能才可能具有临床应用价值。

（审校：朱军）

## 二、ALK

### 1. 靶点机制（图 2）

间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）与众多受体酪氨酸激酶（RTKs）共享信号传导途径，异常激活后引起细胞向恶性转化并无序增殖。2007 年，日本肺癌患者中首次报道了 ALK 基因与棘皮动物微管相关蛋白样-4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4）基因融合的现象。该融合基因编码产生的嵌合蛋白，含有 EML4 氨基端和 ALK 羧基端，后者包括 ALK 的整个胞内酪氨酸激酶结构域，该结构域的异常表达通过自身磷酸化活化下游 RAS/MAPK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 等通路。ALK 融合基因存在不同变异，对 ALK 酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKI）（ALK TKI）的敏感性可能因此存在差异。

ALK 融合与数十种肿瘤的发生、发展密切相关，目前研究进展较快的是非小细胞肺癌（non small cell lung cancer, NSCLC）领域。ALK 融合是 NSCLC 的重要治疗靶点，有“钻石突变”之称。相比于 EGFR 经典突变，ALK 阳性（多表现为 ALK 重排）在晚期 NSCLC 中的发生率相对较低，占 3%~5%，属于相对罕见的靶点，但却是研究非常活跃的靶点。随着 ALK 抑制剂的研究越来越成熟，ALK 阳性晚期 NSCLC 正在逐步实现“慢病化”。第一、二、三代针对 ALK 的 TKI 上市，极大地延长了 ALK 融合晚期 NSCLC 患者的总生存期。

已在中国上市的该类药物有第一代克唑替尼（Crizotinib）、第二代塞瑞替尼（Ceritinib）、阿来替尼（Alectinib）及 2022 年 3 月刚刚获批的布格替尼（Brigatinib），适应证为 ALK 阳性晚期 NSCLC 的一线及后线治疗。首个国产的恩沙替尼（Ensartinib）已于 2020 年底获批作为二线治疗药物，近期又获得了一线治疗的适应证。美国 Turning Point Therapeutics 治疗公司研发的第四代 ALK 抑制剂洛普替尼（TPX-0005, Repotretinib）和 TPX-0131 正处于研究开发阶段，初步临床研究结果显示其效力比克唑替尼高许多

倍，还对 ROS1、NTRK 和 ALK 阳性的实体瘤显示出强大的抗癌活性，能够较好地克服多种 ALK 耐药突变，包括 ALK 复合突变，并且具有优越的脑渗透性。

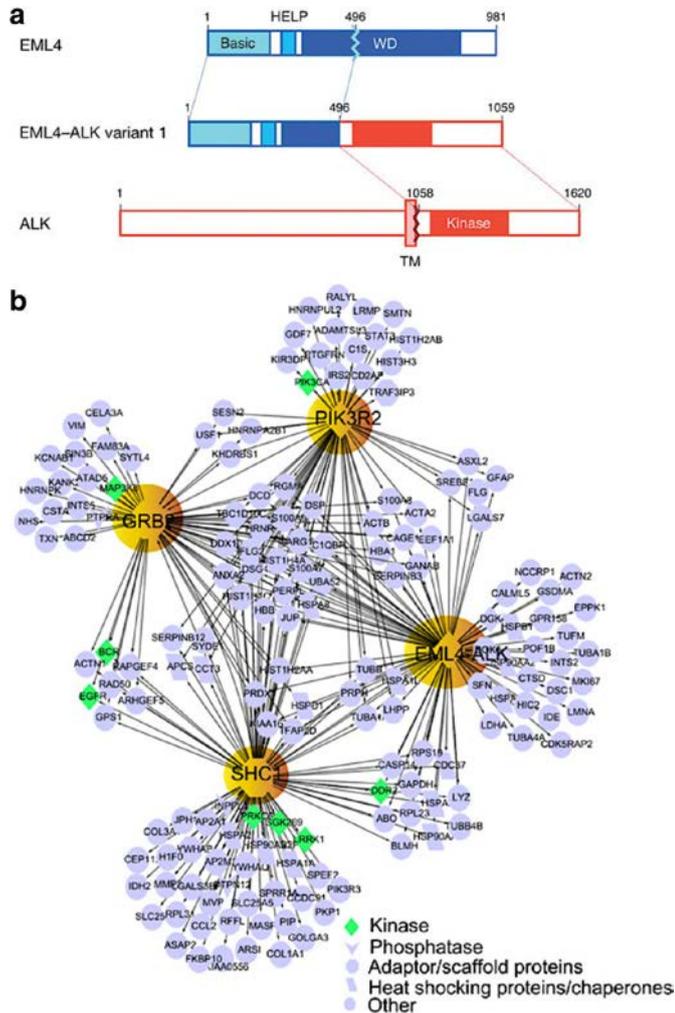


图 2

资料来源: Golding B, Luua, Jones R, Vilorio-Petit. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 52. doi: 10.1186/s12943-018-0810-4. PMID: 29455675; PMCID: PMC5817728.

## 2. 临床研究申报概况

目前，在我国正在进行的 ALK 抑制剂临床研究有 70 多项，赛道非常拥挤，其中国际多中心研究超过 17 项。值得关注的 III 期临床研究有阿来替尼辅助治疗 ALK 阳性 NSCLC (ALESIA)；劳拉替尼 (Lorlatinib) 用于晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者一线治疗 (CROWN)。国内 III 期临床研究，包括 CT-707 治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的有效性和安全性研究；TQB3139 对比克唑替尼治疗 NSCLC 的临床研究；WX-0593 片 (ALK/ROS1) 对比克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 的临床研究等。

II 期研究中有 4 项为国际多中心临床研究，如由再鼎医药与 TP Therapeutics 联合申报旨在评价洛普替尼在携带 ALK、ROS1 或 NTRK1-3 重排的 NSCLC 中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的研究，有望接替劳拉替尼作为兜底药物。此外，15 项国内 II 期研究正在进行中，如奥卡替尼治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 临床研究。同时，克唑替尼、塞瑞替尼等生物仿制药的相关生物等效性研究也在积极开展之中。

### 3. 简评

作为国内肺癌第一大融合靶点药物的研发，国内的研究已经赶上了国际研究的步伐，在第四代 ALK TKI 研究中也可以看到中国医药企业的身影。由于 ALK 融合的肿瘤患者数量较少，在晚期 NSCLC 中也仅有 5% 的患者阳性。如此多正在开发的中国产品多属于第二代 ALK TKI，有效性和安全性上的优势可能难以超越原研第二代 ALK TKI，因而进行开发并获得成功上市的难度较大，需要深刻思考，或应直接跨越到第四代产品的开发。

(审校：周彩存)

## 三、BET

### 1. 靶点机制 (图 3)

含溴结构域和额外终端域家族蛋白 (bromo and extra terminal, BET) 属于 bromodomain 蛋白家族 (溴区结构域, BRDs) 中的第二类，在多种肿瘤中 BET 蛋白表达上调，其与细胞生长、增殖分化、凋亡坏死等多种生物学过程相关，进而参与调控肿瘤发生发展的过程。BRDs 是一类进化上高度保守的蛋白质功能结构域，能够识别并结合组蛋白尾部的乙酰化赖氨酸残基，招募染色质调节相关蛋白、转录因子、染色质重塑因子等，从而在调控基因转录和染色质重塑中发挥重要作用，是重要的表观遗传“阅读器”。BRDs 包含 8 个亚家族，BET 是其中研究最多的。人体 BET 家族由 BRD2、BRD3、BRD4、BRDT 组成。BET 蛋白含有 2 个在序列上高度保守的 BRD 结构域，分别处于其 N 端和 C 端。研究显示，BET 蛋白与组蛋白的乙酰化赖氨酸结合，从而控制 C-MYC、PIM1 和 BCL-2 等促生长、抗凋亡靶基因的转录。

BET 家族在人体组织广泛表达，参与肥胖、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 及癫痫等众多疾病的发生和发展。例如，B 细胞淋巴瘤中 BRD2 过度表达，中线癌发病与 BRD3/BRD4 的 BRD 编码区和 NUT 基因染色质易位形成 BRD-NUT 融合基因相关。在造血系统肿瘤包括急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、Burkitt 淋巴瘤、多发性骨髓瘤及 B 细胞急性淋巴性白血病的模型中，通过干扰 BRD4 可以抑

制 MYC 表达等。BET 抑制剂能通过特异性抑制 BET 家族蛋白的功能，调控上述恶性肿瘤相关基因的转录表达，最终抑制肿瘤生长，BRDs 已成为抗肿瘤药物研发的可能靶点之一。除此之外，该类小分子抑制剂还具有抗炎、治疗心血管疾病等作用。

资料来源: Liu Z, Wang P, Chen H, et al. Drug discovery targeting bromodomain-containing protein 4[J]. J Med Chem, 2017,60(11):4533-4558. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01761.

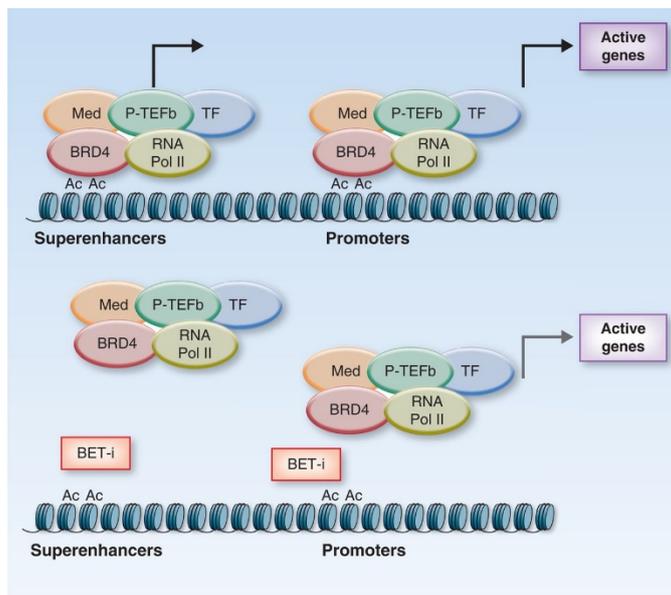


图 3

图片来源: Stathis A, Bertoni F. BET proteins as targets for anticancer treatment[J]. Cancer Discov, 2018,8(1):24-36. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0605.

## 2. 临床研究申报概况

目前，全球范围内尚无 BET 抑制剂获得批准上市，国内、外抗肿瘤 BET 抑制剂研发均处于早期临床研究阶段（I/II 期）。国内布局 BET 靶点的药企有贝达药业 BPI-23314 片，2019 年 3 月进入中国临床 I 期，是国内最早投入 BET 研发的企业。另外，还有文达医药公司（NHWD-870 HCl 片）、加科思公司（JAB-8263 片）、和恒翼生物公司（ZEN003694）也布局了该药。

目前来看，国内这四家药企的研发进展不相上下，共 4 项临床研究在国内进行中，其中 1 项为 II 期国际多中心研究，即 ZEN003694 联合恩扎卢胺对照恩扎卢胺单药治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者的随机 II b 期研究；还有 3 项为 I 期或 I/II 期研究，包括 NHWD-870 HCl 片在晚期实体瘤或淋巴瘤患者中的 I 期临床研究；评价 JAB-8263 在晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征和抗肿瘤活性

的多中心、开放、I/IIa 期临床研究；评价口服 BPI-23314 片在复发/难治性急性髓系白血病患者中单次和连续给药的安全性、耐受性和药代动力学的 I 期研究。

### 3. 简评

BET 蛋白通过调控细胞周期、增殖分化、凋亡自噬等生物学过程，在肿瘤的发生、发展中起着重要作用，其与肿瘤发生发展中的信号传导通路的关系，使以 BET 蛋白为靶点的抑制剂是当前抗肿瘤药物临床研究的探索方向之一，并且已经取得一些进展，但 BET 抑制剂临床有效率远低于临床前实验和预期数据，主要原因可能是缺乏可筛选的分子标志物。此外，小分子抑制剂的先天耐药也是个不可忽视的问题，同时缺乏靶点的高度选择性使得单药治疗的疗效未有体现。临床前研究显示，Wnt 与 Hedgehog 信号通路的激活、抗凋亡蛋白的表达、RAS-RAF-MAPK 信号通路的激活、PIK3CA 的高表达等，都是 BET 抑制剂耐药的的因素。目前，在探索与激酶抑制剂、BCL-2 家族蛋白调节剂、PARP 抑制剂和免疫治疗等药物联用，以克服耐药，相关研究已经开展。BET 抑制剂的特异性、耐药及毒副作用等问题需要努力解决，抗肿瘤的确切机制也需进一步探索。因此，BET 抑制剂的研发尚处于临床早期阶段，需要更多的临床数据支持靶向 BET 蛋白的抗肿瘤潜力。

（审校：张小田）

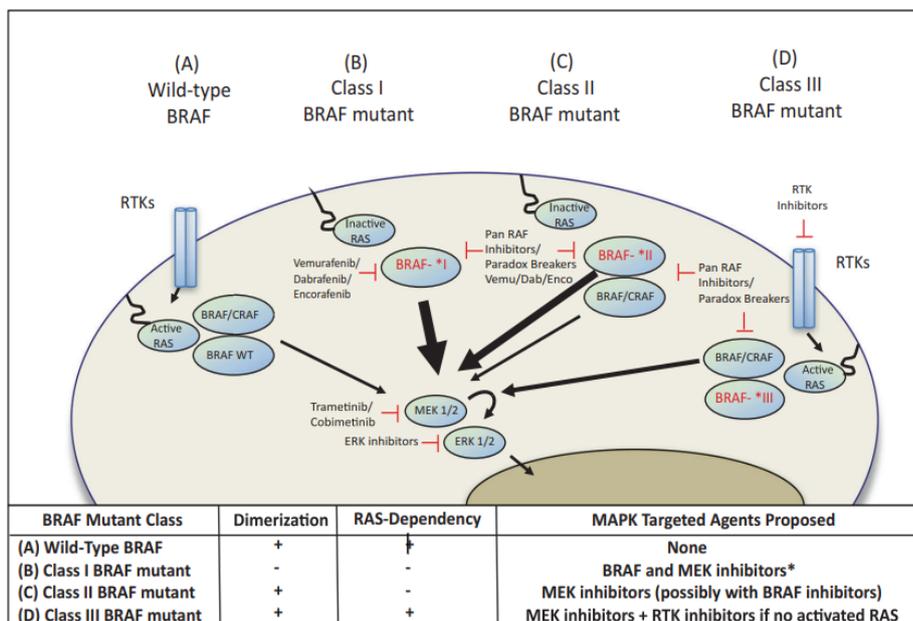
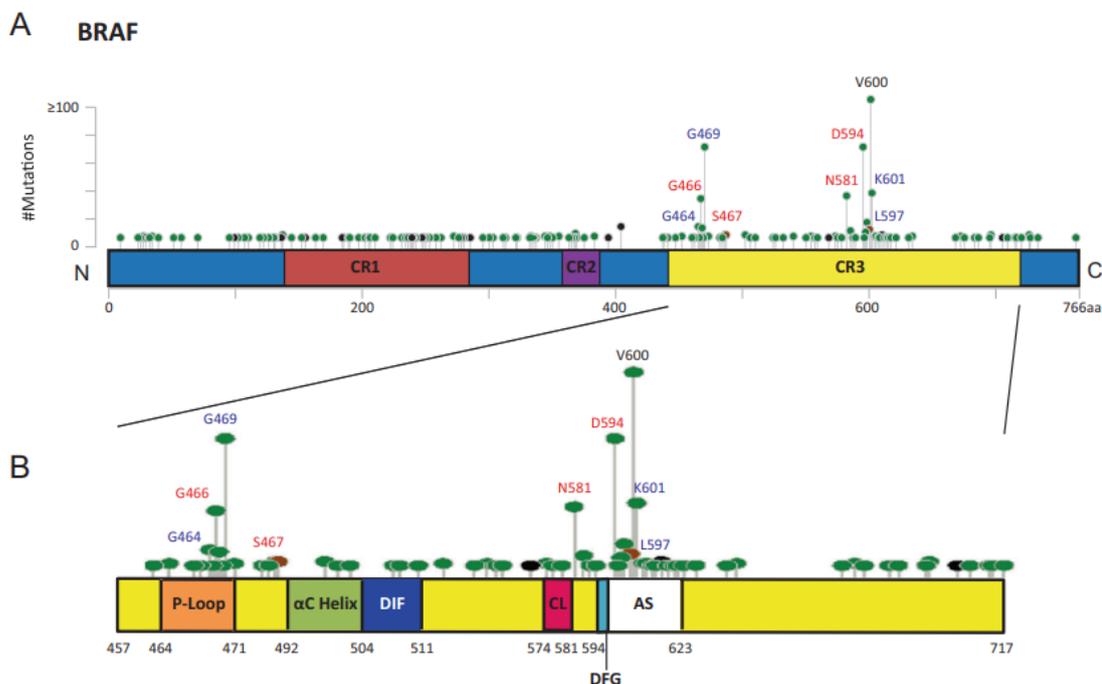
## 四、BRAF

### 1. 靶点机制（图 4）

BRAF 基因是一种原癌基因，位于染色体 7q34，编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 RAF 家族的成员之一。BRAF 蛋白与 KRAS 蛋白同为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路中上游调节因子，使 MEK、ERK 蛋白相继磷酸化，是激活参与细胞增殖和生存的相关基因。突变的 BRAF 蛋白增强了激酶的活性，其中具有致癌及治疗价值的是 BRAF V600 突变，主要包括 V600E 和 V600K 突变，引起下游信号活化而致癌。BRAF 突变一般与 EGFR、KRAS 等突变相互独立和排斥，并且不同时出现。

按照作用靶点的不同，BRAF 抑制剂可分为多靶点激酶抑制剂和 BRAF V600E（单靶点）特异性抑制剂两类。前者包括索拉非尼（Sorafenib）、瑞戈非尼（Regorafenib）、培唑帕尼（Pazopanib）、ASN-003 和 Agerafenib（CEP-32496）等（详见多靶点 TKI 部分），主要是具有广谱抗血管生成作用，同时对于包括 BRAF 在内的多种激酶存在一定抑制作用，不在此介绍。特异性 BRAF V600E（单靶点）抑制剂，如维莫非尼（Vemurafenib）、达拉非尼（Dabrafenib）、PLX-8394 和康奈非尼（Encorafenib）等，对 BRAF 尤其是 BRAF V600E 有很高的抑制活性，目前主

要获批用于治疗恶性黑色素瘤。另外，达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼 (Trametinib) 用于 BRAF V600E 突变的肺癌患者。



\*CRC is an exception due to frequent upstream activation of RAS by receptor tyrosine kinases that promotes BRAF dimerization. Class I BRAF mutant CRC are refractory to BRAF inhibitors for this reason.

图 4

资料来源: Dankner M, Rose Aan, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations [J]. *Oncogene*, 2018, 37(24): 3183-3199. doi: 10.1038/s41388-018-0171-x. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29540830.

## 2. 临床研究申报概况

目前国内进行中的 BRAF 单靶点或多靶点抑制剂的临床研究有 30 多项。I 期临床研究有 7 项，包括评价复宏汉霖 HLX208 在 BRAFV600 突变晚期未分化甲状腺癌中的有效性、安全性和 PK 的开放、多中心、Ib/II 期临床研究；润新生物 RX208 在晚期恶性实体肿瘤患者中的 I 期临床研究；评价单次和重复口服正大天晴 TQ-B3233 胶囊 I 期耐受性和药代动力学临床研究，评价单次和重复口服给药的药代动力学和安全性研究；评价达拉非尼（Dabrafenib, GSK2118436）单药和联合给药的药代动力学和安全性研究等。II 期临床研究有 9 项，如达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF 突变阳性肺癌的研究；康奈非尼联合西妥昔单抗治疗 BRAF 突变晚期肠癌的研究等。III 期研究有达拉非尼与曲美替尼在经治性甲状腺癌中的研究。

## 3. 简评

虽然第一代 BRAF 抑制剂（维莫非尼和达拉非尼）治疗 BRAF V600E 突变的恶性黑色素瘤患者上取得了良好效果，但单药用于其他 BRAF V600E 突变肿瘤患者（如结直肠肿瘤）效果却不佳。在大肠癌，BRAF V600E 抑制剂往往需要联合 EGFR 单抗或 MEK 抑制剂，才能有效改善该类患者的生存（康奈非尼与西妥昔单抗或 MEK 抑制剂比美替尼，Binimetinib 组合疗法）。新一代的 BRAF 抑制剂，如单靶点抑制剂 PLX-8394、泛 RAF 抑制剂 Agerafenib（BARF 和 CRAF）已经成为现阶段的研发重要方向之一。BRAF 作为抗肿瘤治疗中一个热门的分子靶点，尽管目前已有 20 多项临床研究正在进行中，但其中 II、III 期研究仍然较少，疗效好的也不多，真正高效者尚需进一步探索。

（审校：郭军）

# 五、 BTK

## 1. 靶点机制（图 5）

布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton tyrosine kinase, BTK）是胞质内非受体型酪氨酸激酶 TEC（tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma）家族中的一员，表达于多数的造血细胞中，如 B 细胞、肥大细胞、巨核细胞等。但在 T 细胞、NK 细胞及浆细胞中不表达，其中最主要的受体是 B 细胞抗原受体（B-cell receptor, BCR），在 B 细胞生长发育、增殖分化过程中起着重要作用，BTK 被认为是前景广阔的血液肿瘤和免疫疾病的靶点。BTK 抑制剂能够阻断异常活化的 BCR 通路，从而导致 B 细胞生长受抑和细胞死亡，目前被广泛用于治疗多种 B 细胞和/或巨噬细胞活化疾病的治疗。

2013年，强生公司和艾伯维公司共同开发的伊布替尼（Ibrutinib）作为突破性疗法药物研究成功，成为全球第一款上市的 BTK 抑制剂。截至目前全球已有 5 款 BTK 抑制剂上市，除伊布替尼外，还包括百济神州公司的泽布替尼（Zanubrutinib）、诺诚健华公司的奥布替尼（Orelabrutinib）、阿斯利康公司的阿卡替尼（Acalabrutinib）及日本小野制药会社的替拉鲁替尼（Tirabrutinib），其中前 3 款已在中国上市。泽布替尼为百济神州公司自主研发的高选择性 BTK 抑制剂，并且成为首个获得美国 FDA 批准为突破性疗法的中国原产抗肿瘤创新药，同时也是首个上市的国产 BTK 抑制剂。截至目前包括百济神州和诺诚健华公司在内，已有近 10 家药企布局 BTK 抑制剂。

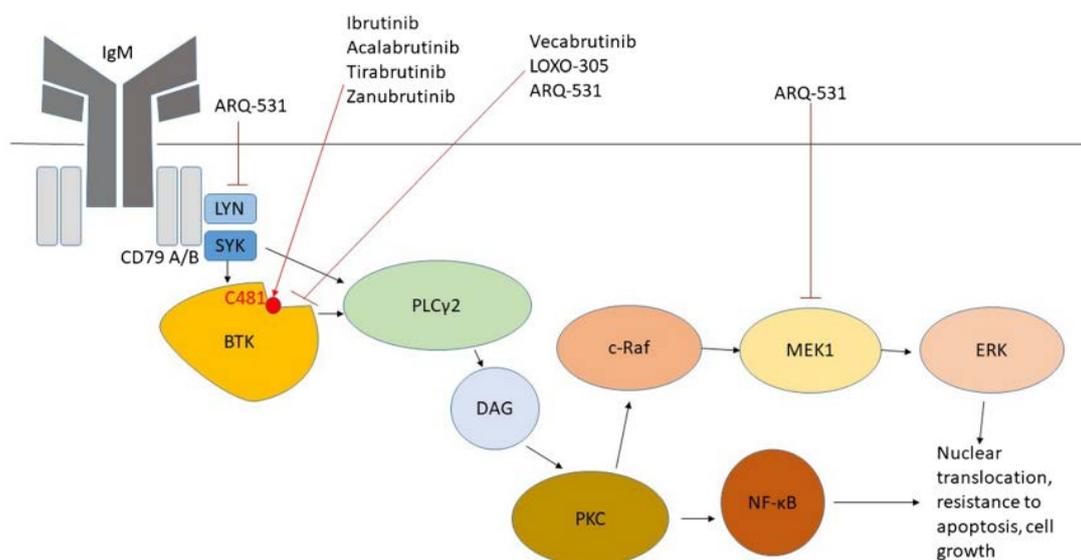


图 5

资料来源: Bond DA, Woyach JA. Targeting BTK in CLL: beyond Ibrutinib[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(3): 197-205. doi: 10.1007/s11899-019-00512-0. PMID: 31028669.

## 2. 临床研究申报概况

目前国内进行中的 BTK 抑制剂临床研究有 70 余项。其中，进入 III 期研究阶段的包括泽布替尼/苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗不适合干细胞移植的初治套细胞淋巴瘤的研究；阿卡替尼联合 R-CHOP 方案治疗既往未经治疗的非生发中心弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的研究；应用 LOXO-305 对比研究者选择的艾代拉利司+利妥昔单抗或苯达莫司汀+利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）的研究；泽布替尼比较伊布替尼治疗 CLL/SLL 的研究；泽布替尼比较苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗 CLL/SLL 的研究；非奈替尼（Fenebrutinib）比较特立氟胺治疗复发型成人多发性硬化的研究等。除了 III 期研究外，还有数十项 I 和 II 期研究正在开展，主要针对 B 细胞淋巴瘤和自身免疫性疾病领域。

值得注意的是，不同于已经上市的几款药物，在研的 BTK 抑制剂多数布局于自身免疫性疾病，研发进展最快的 Rilzabrutinib 以治疗寻常性天疱疮为主，默沙东、赛诺菲公司的同类产品主要针对非复发性继发进展型多发性硬化症。

### 3. 简评

从 2005 年到 2019 年，共有超过 80 个新的 BTK 研发项目集中在肿瘤、关节炎或其他领域，2013 年之后急剧增多。慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和其他 B 细胞相关疾病，是 BTK 抑制剂的前三个主要临床研究对象；而美国、中国和波兰是开展临床研究数量排名前三位的国家。BTK 是 B 细胞抗原受体（BCR）信号转导通路中的关键激酶，已成为治疗血液系统肿瘤的热门靶点。目前已经有许多项临床研究正在进行中，同类产品较多，竞争激烈；未来高选择性、能够克服耐药、高度透过血脑屏障的 BTK 抑制剂将成为新的研发方向。

（审校：郭晔）

## 六、CCR8

### 1. 靶点机制（图 6）

CCR8（CC chemokine receptor 8）是一种在肿瘤浸润的调节性 T 细胞（Treg）上特异性高表达的趋化因子受体，是趋化因子受体亚家族的成员，属于 A 类 G 蛋白偶联受体。CCR8 高表达于 Treg、辅助性 T 细胞（Th）2 等细胞表面，在外周血和正常组织细胞上基本不表达，但在肿瘤浸润 Treg 细胞表达上调。CCR8 也是一种免疫抑制性受体，介导肿瘤细胞的免疫逃逸。CCR8 的配体有 CCL1、CCL8、CCL16 和 CCL18，其中 CCL1 是其主要配体，且 CCR8 是目前已知 CCL1 的唯一受体。另外，CCL1 和 CCR8 在多种肿瘤及炎症中均显著高表达。CCR8 与其配体的相互作用参与了多种肿瘤的发展进程及介导了肿瘤的免疫逃逸。靶向 CCR8 可阻断 CCL1/CCR8 通路，有效调节肿瘤微环境中的免疫活性从而用于肿瘤免疫治疗。

资料来源：Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target?[J]. *Cancer Sci*,2019,110(7):2080-2089. doi:10.1111/cas.14069.

### 2. 临床研究申报概况

目前，针对 CCR8 的药物研发管线布局不多。IPG7236 是南京艾美斐生物公司研发的一种靶向 CCR8 的小分子抑制剂，评价 IPG7236 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性及药代动力学的多中心、非随机、开放、I 期临床研究正在进行中。

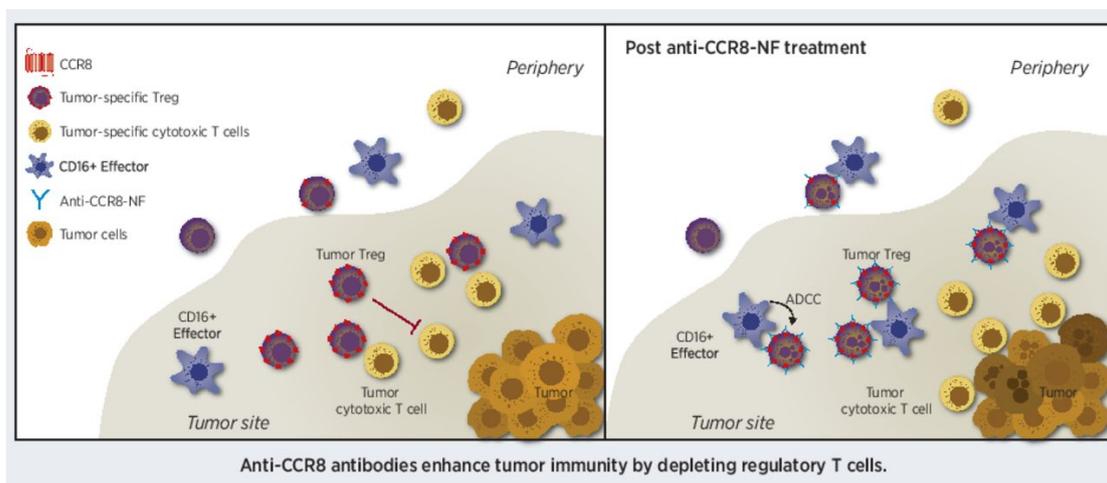


图 6

图片来源: Campbell JR, McDonald BR, Mesko PB, et al. Fc-Optimized Anti-CCR8 antibody depletes regulatory T cells in human tumor models. *Cancer Res*,2021,81(11):2983-2994. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-3585.

其他正在研发的 CCR8 靶点药物多数为单克隆抗体，礼新（LM-108）、嘉和（GB2101）、Sound biologics（PSB114）、拜耳（BAY3375968）、高诚（HFB101110）、再鼎生物（ZL-1218）、Surface Oncology（SRF114）、安进（FPA157）等均有布局。LM-108 目前有一项 I / II 期剂量爬坡和扩展研究正在进行中，评价晚期和转移性实体瘤患者中单药使用或联合程序性死亡 [蛋白]-1 (PD-1) 单抗治疗的安全性、耐受性、药代动力学及抗肿瘤活性。BMS-986340 是另一种新型靶向 CCR8 的单克隆抗体，单药或联合纳武利尤单抗治疗晚期实体瘤的 I / II 期研究正在进行中。艾伯维 ABBV-514 单药或联合帕博利珠单抗或 PD-1 单抗 Budigalimab 治疗 NSCLC 和头颈鳞癌及和其他实体瘤的 I 期研究正在进行中。盐野义制药株式会社 S-531011 单药或联合免疫检查点抑制剂治疗局部晚期或转移性实体瘤的 I b / II 期研究正在进行。还有一项评价吉利德 JTX-1811 单药或联合帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤的安全性和耐受性的 I 期研究正在进行。

### 3. 简评

CCR8 在肿瘤浸润的 Treg 细胞呈表达高度特异性表达，其主要配体 CCL1 能与肿瘤微环境中的 Treg 细胞上的 CCR8 结合，起到免疫抑制作用。开发靶向 CCR8 的药物，有望特异性地针对肿瘤微环境中的 Treg 细胞，阻断 CCL1/CCR8 相互作用，起到上调肿瘤微环境的免疫水平的目的，展现出有效而安全的优势。因此，CCR8 因其在 Treg 中特异性表达而受到重视，靶向 CCR8 的疗法可以恢复肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中已存在免疫细胞的功能，并且与其他抗肿瘤治疗可以产生协同增强的作用。因此，无论是单药还是联合治疗都可能具有较好的潜力。除了南京

艾美斐生物公司研发 IPG7236 属于小分子靶向药物之外，其他的 CCR8 靶点药物均为大分子单克隆抗体，哪种疗效更好，尚无定论。总之，CCR8 这个靶点未来更有可能在双抗或联合用药上有更多布局，在 Treg 细胞功能逆转等方面进行切入，成为肿瘤免疫治疗领域的新靶点。

(审校：李薇)

## 七、CD19

### 1. 靶点机制 (图 7)

CD19 是表达于 B 淋巴细胞及滤泡树突状细胞的跨膜蛋白，属于免疫球蛋白(Ig)超家族成员，位于 16 号染色体短臂上 (16p11.2)，是编码 556 个氨基酸的 I 型跨膜糖蛋白，分子量为 95kD。CD19 通过 B 细胞受体依赖和非依赖方式调节 B 细胞的发育、增殖和分化，与 B 细胞活化、信号传导及生长调节密切相关，是 B 淋巴细胞表面的一种功能受体分子，在 B 细胞抗原受体识别抗原时构成 B 细胞双重抗原结合模型，参与 B 细胞内 Ca<sup>2+</sup>的转运,调节 B 细胞的活化与增殖。CD19 与 CD21、CD81 及 CD225 共同形成 BCR 复合体，该复合体减少 BCR 介导的 B 细胞激活阈值。其中，CD21 提供与表面免疫球蛋白间的桥梁，CD81 调节 CD19 的表达，CD19 则发挥主要的信号传导作用。

CD19 作为重要标记物被广泛应用于白血病、淋巴瘤及免疫系统疾病的诊断和预后判断。目前临床上以 CD19 为靶点治疗恶性肿瘤的手段主要是嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法和抗体偶联药物 (ADCs)。

### 2. 临床研究申报概况

自 2014 年贝林妥欧单抗上市以来，全球已有 220 款 CD19 靶点药物在研发进行之中，仅 1 款为化学药，即艾伯维和 California Institute for Biomedical Research 公司共同开发的 CLBR-001/SWI-019，其余都是生物药。CD19 靶点药物处于临床 I 期中的最多，超过 50%。在中国，正在申报或进行中的 CD19 靶点临床研究有 40 余项，且多款被纳入突破性疗法、优先审评审批程序，研发进度靠前的公司有药明巨诺、恒润达生、亘喜生物、科济生物、普瑞金及合源生物等。

自 CAR-T 细胞疗法发展伊始，CD19 一直是 CAR-T 策略中最受欢迎的靶点。2012 年美国 6 岁女孩 Emily 白血病第二次复发，接受 CD19 靶点的 CAR-T 疗法后获得成功，自此 CD19 靶点“一炮走红”，备受医药企业青睐。CD19-CAR-T 细胞疗法已在血液肿瘤中取得了明显的成效，但 CAR-T 疗法在实体瘤领域的表现不尽如人意，发展至今，针对实体瘤的 CAR-T 疗法研发多处于早期阶段。

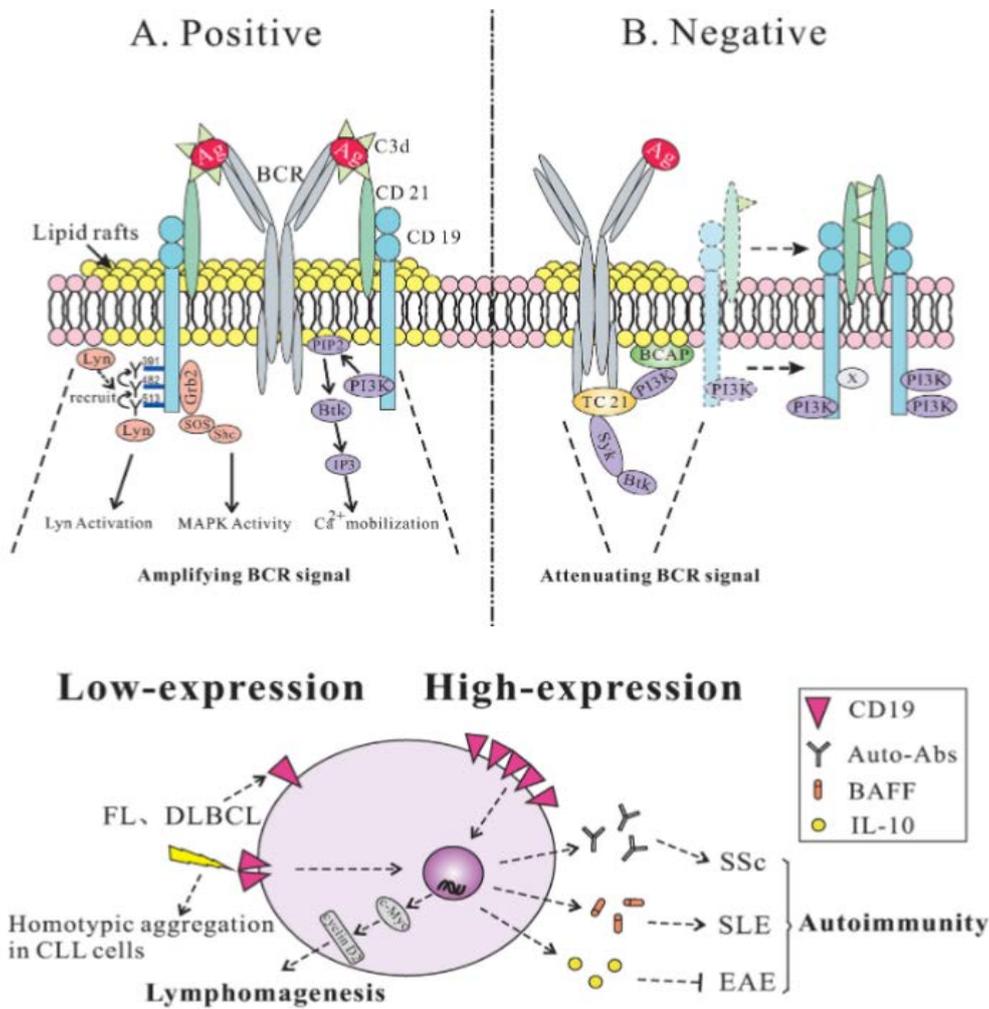


图 7

资料来源: Li X, Ding Y, Zi M, et al. CD19, from bench to bedside[J]. Immunol Lett, 2017, 183: 86-95. doi: 10.1016/j.imlet.2017.01.010. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153605.

目前已有 3 款靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法——诺华公司的 Kymriah、吉利德的 Yescarta 和吉利德子公司 Kite 的 Tecartus 先后获得美国 FDA 批准上市，另有近 5 款 CD19-CAR-T 细胞疗法正在研究中。中国在该领域的发展速度也很快，2021 年 6 月复星凯特公司 CAR-T 细胞疗法阿基仑赛注射液正式获批，成为我国首个获批的 CAR-T 细胞疗法。药明巨公司诺申报的 CD19-CAR-T 疗法 JWCAR029 的适应证为复发难治淋巴瘤，近期也已经获批上市。此外，中国还有多家企业（合源生物、艺妙神州、科济生物、银河生物、恒瑞达生和博生吉安科等）布局 CD19 CAR-T，目前多在临床早期研究阶段。

除 CAR-T 细胞疗法外，已有 CD19 单抗走进市场的大门。Viela Bio 公司的抗 CD19 单抗（Inebilizumab-cdon）已经获 FDA 批准上市，用于治疗成人视神经脊髓炎

谱系疾病（NMOSD）。MorphoSys 公司的 Tafasitamab 为靶向 CD19 的人源化 Fc 结构域优化的单克隆抗体也即将上市。

靶向 CD19 的药物开发中，双抗是最早探索的领域。早在 2014 年，首个靶向 CD19 药物 Blincyto（Blinatumomab，双特异性 CD19 导向的 CD3 T 细胞衔接分子）获得 FDA 批准上市。2020 年 12 月在中国获批用于治疗成人复发或难治性（R/R）前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病（ALL）。此外，中国还有超过 10 家企业布局 CD19 双抗，主要还是与 CD3 双靶，目前研究多数还在临床早期（I/II）阶段。此外，也有个别为抗 CD47/CD19 双特异性抗体（如 TG-1801）。

CD19 相关的抗体药物偶联物（Antibody-drug Conjugate, ADC）药物也在开发中，如 Loncastuximab Tesirine 是由靶向 CD19 的人源化单克隆抗体与细胞毒素-吡咯并苯并二氮杂卓（PBD）二聚体偶联而成的 ADC 药物，当与表达 CD19 的癌细胞结合时，Loncastuximab Tesirine 就被癌细胞内吞吸收，随后释放毒性弹头，杀死癌细胞。

### 3. 简评

近年来，靶向 CD19 的第二代 CAR-T 细胞技术成为 CAR-T 细胞免疫疗法的主流。CD19 在 B 细胞谱系起源的淋巴瘤中表达水平较高，并且少有 B 细胞谱系之外的细胞表达，因此在一定程度上具有选择性，降低了脱靶毒性，使 CD19 成为较理想的肿瘤相关抗原靶点。近两年来，该靶点的药物研发热度不减，靶向 CD19 产品的多样性越来越丰富，CAR-T 细胞、单抗、双抗和 ADC 等疗法都得到相应开发，产品和市场竞争也日趋激烈。

（审校：朱军）

## 八、CD20

### 1. 靶点机制（图 8）

CD20 抗原是一种非糖基化磷蛋白，分子量大约为 33kD，表达在人的正常 B 细胞和恶性肿瘤 B 细胞表面，在 B 细胞活化和分化中起着关键作用。以 CD20 为靶点的抗体药物，可以分为三代：第一代的利妥昔单抗、第二代的奥法木单抗（人源化）及第三代的奥妥珠单抗（Fc 片段经过糖基化修饰），治疗领域不仅有 B 细胞淋巴瘤，还包括多发性硬化症和免疫性血小板减少症等。抗 CD20 单抗杀伤 B 细胞肿瘤主要与 3 种作用机制有关，分别是抗体依赖的细胞毒作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity, CDC）及抗体与 CD20 受体结合引起的直接效应，包括抑制细胞生长、改变细胞周期及促进细胞凋亡。

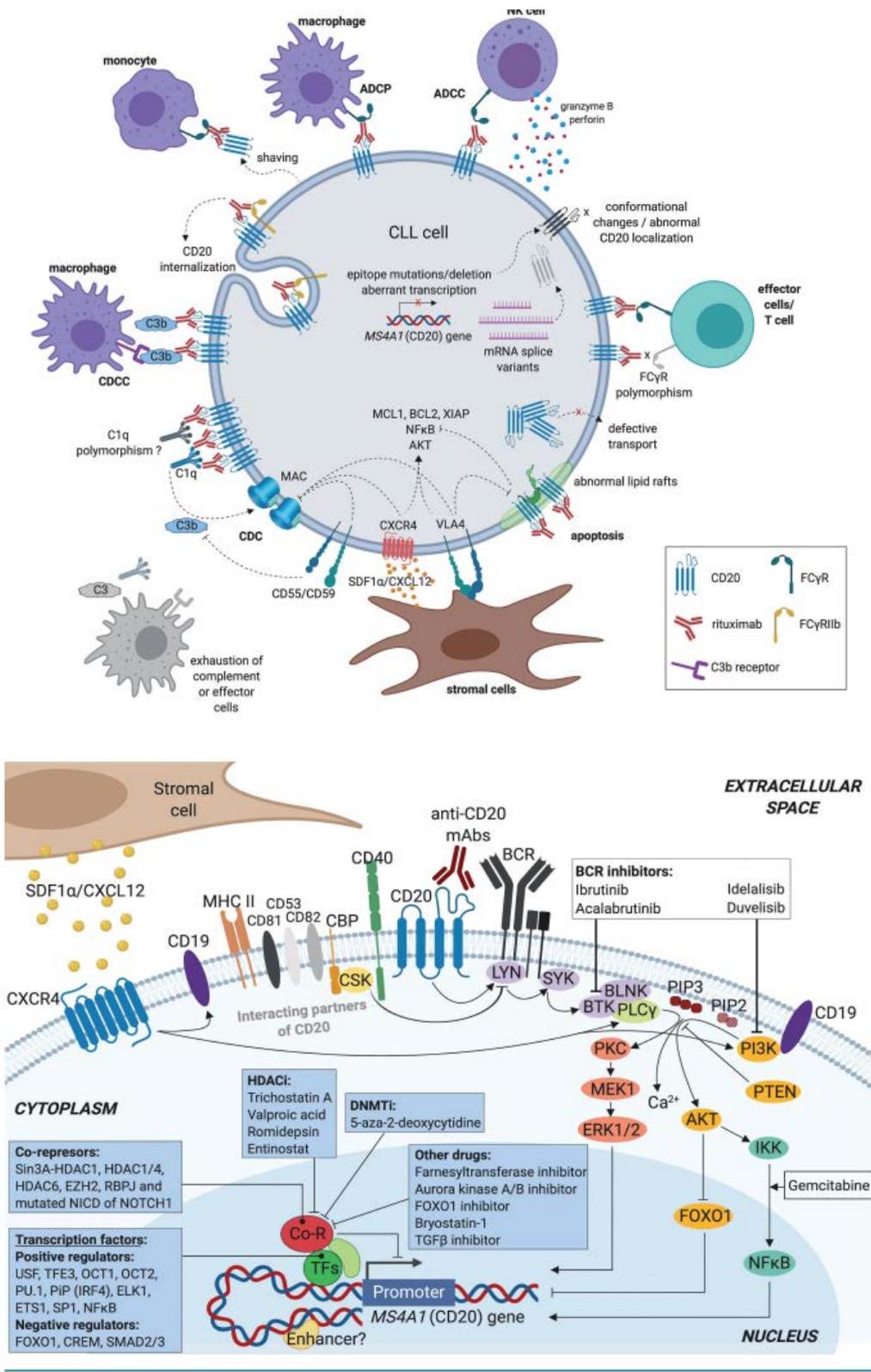


图 8

资料来源: Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6):1494-1506. doi:10.3324/haematol. 2019. 243543. PMID: 32482755; PMCID: PMC7271567.

过去 20 年，以利妥昔单抗（Rituximab）及以其为基础的方案一直是 B 细胞淋巴瘤患者一线治疗的首选，为患者带来了显著的生存获益。2021 年 6 月，奥妥珠单抗（Obinutuzumab）作为全球首个经糖基化改造的 II 型人源化抗 CD20 单克隆抗体，已获得中国药监部门的正式批准，与化疗联合用于初治广泛期滤泡性淋巴瘤，以及缓解患者随后的单药维持治疗。目前有十几家药企正在研发抗 CD20 单抗，基本都是利妥昔单抗的生物类似物。国产抗 CD20 单抗的上市不仅可以打破进口产品的垄断局面，预期也会因为其价格优势，逐渐提升抗 CD20 治疗的覆盖率。

## 2. 临床研究申报概况

目前在中国申请及进行的抗 CD20 抗体国际多中心临床研究有近 10 项，其中已进入 III 期的临床研究有 5 项，除在非霍奇金淋巴瘤中比较奥妥珠单抗联合化疗后奥妥珠单抗维持治疗与利妥昔单抗联合化疗后利妥昔单抗维持治疗的研究外，其他的研究基本都集中在同时结合 CD3 的双功能单抗，包括罗氏 CD20xCD3 双特异性抗体洛莫索珠单抗（Mosunetuzumab）联合来那度胺比较利妥昔单抗联合来那度胺治疗复发难治性滤泡性淋巴瘤的研究；格菲妥单抗 Glofitamab（CD20xCD3）联合 GEMOX 方案比较利妥昔单抗联合 GEMOX 治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的研究。此外，还有 1 项 II 期研究：评估再生元 CD3xCD20 双抗奥尼妥单抗（Odronextamab）在复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中的抗肿瘤活性和安全性的开放性研究。

在中国进行中的 CD20 单抗国内临床研究近 50 项，正在进行的 III 期临床研究有近 10 项，包括重组人源化单克隆抗体 MIL62 注射液联合来那度胺治疗利妥昔单抗难治性滤泡性淋巴瘤/边缘区淋巴瘤（FL/MZL）的 III 期临床研究；重组抗 CD20 人鼠嵌合单克隆抗体（H02）的 III 期临床研究；比较 HL03/WBP263 与利妥昔单抗治疗初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的安全性和有效性研究；HLX01 联合 MTX 治疗中重度活动性 RA 受试者的 III 期研究等。另外，还有数十项 I 和 II 期研究正在开展。

## 3. 简评

目前，我国多家药企正积极研发抗 CD20 单抗，获 NMPA 批准上市的抗 CD20 单抗包括罗氏公司的利妥昔单抗（美罗华）及其 2 款生物类似物——信达生物公司的达伯华和复宏汉霖公司的汉利康，还有罗氏的奥妥珠单抗，这是首个经糖基化工程结构改造的人源化 II 型抗 CD20 单抗。此外，罗氏公司还推出了另外一款人源化 CD20 单抗（奥瑞珠单抗，Ocrelizumab）用于治疗复发型多发性硬化症（RMS）和原发进展型多发性硬化症（PPMS）。

鉴于 CD20 的特异性，除单抗外，目前已有企业开发出 CD20 靶向的双抗、ADC、CAR-T 细胞疗法等，如 Mustang Bio 公司的 CD20 靶向自体 CAR-T 细胞疗法（MB-106）、罗氏和再生元公司等多家药企研发的抗 CD3xCD20 双抗、特瑞思药业的 CD20

靶向 ADC 药物（TRS005）、乐普生物的 CD20 靶向 ADC 药物（MRG001）。根据登记的临床研究，这些在研的 CD20 靶向药物主要被开发用于治疗血液肿瘤及多发性硬化症（MS）。因此，已有超过 20 家企业布局 CD20 的单抗或相关生物类似物的研发，同质化竞争比较严重。基于 CD20 靶点的单抗、ADC 和 CAR-T 细胞疗法，可能成为未来探研发的重要方向。

（审校：郭晔）

## 九、CD39

### 1. 靶点机制（图 9）

CD39 是一种细胞膜蛋白，是由 ENTPD1 基因编码的一种胞外核苷酸水解酶，又称膜外三磷酸腺苷二磷酸水解酶-1，属于胞外核苷酸三磷酸盐二磷酸水解酶（ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1）家族，具有 ATP 酶和二磷酸腺苷（ADP）酶活性，可将胞外 ATP 和 ADP 水解为单磷酸腺苷（AMP）。CD39 其参与催化产生的细胞外腺苷（ADO）在肿瘤微环境中具有重要的免疫抑制作用。

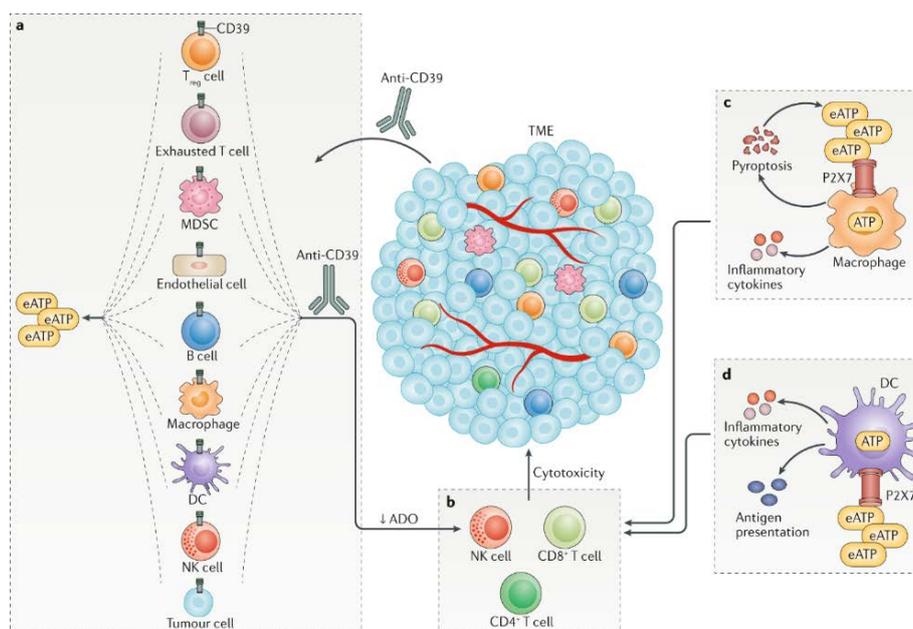


图 9

资料来源: Achim K Moesta, Xian- Yang Li, Mark J. Smyth.(2020). Targeting CD39 in cancer[J]. Nature Reviews Immunology. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0376-4>.

ATP-腺苷（ATP-adenosine）途径是 TME 中先天性和适应性免疫的关键调节剂。应激或死亡细胞释放的 ATP 可提供炎症信号，这对有效的先天和适应性免疫反应至关重要。相反，细胞外 ATP（eATP）水解成胞外腺苷则限制了免疫反应。eATP 水解

成胞外腺苷的过程主要通过 CD39 和 CD73 两种外切酶的级联反应发生，其中 CD39 是 eATP 水解中的关键限速酶。CD39 可结合 eATP 并将其转化为胞外腺苷，抑制免疫反应。

研究表明，CD39 在各种人类肿瘤中均呈现高表达现象，CD39 主要表达于内皮细胞和免疫细胞，其在淋巴瘤、肉瘤、肺癌、胰腺癌、卵巢癌等人类肿瘤微环境（TME）起着至关重要的免疫调节作用。CD39 靶向药在肿瘤治疗中扮演着重要的角色，其主要通过以下两方面达到抗肿瘤作用，一方面是阻断 CD39 ATP 酶活性，可提高 TME 中有促炎和促细胞增殖作用的 ATP 水平，另一方面是抑制下游产物 ADO 的累积，进而降低调节性 T 细胞的免疫抑制功能并长期建立免疫抑制性。

## 2. 临床研究申报概况

作为肿瘤免疫疗法的潜力靶点，近年来，CD39 靶向药市场的研发进程加快。全球范围内已有多款在研靶向 CD39 的药物正在进行临床研究，包括 TTX-030、IPH5201、SRF617 等。目前国内已有两家企业展开靶向 CD39 药物的临床探索，包括君实生物的 JS-019 及科望医药的 ES002023，均进展至临床 I 期阶段，如 JS019 注射液治疗晚期实体瘤的 I 期研究；ES002023 用于局部晚期或转移性实体肿瘤患者的开放、多中心、剂量递增、I 期研究。

## 3. 简评

CD39 靶点具有独特的作用机制，在肿瘤微环境中扮演的重要角色。作为肿瘤免疫疗法的新兴靶点，CD39 已吸引了全球多家药企积极布局，并有多款 CD39 靶向药已经进入临床研究阶段。同时，CD39 靶向药物与其他治疗，包括腺苷通路抑制剂、PD-1/PD-L1 抗体、放化疗、过继细胞转移疗法、CTLA-4 单抗等联合治疗将是研究人员关注并探索的主要治疗策略，而靶向 CD39 治疗肿瘤治疗的潜力还需要更多的临床研究数据来验证。

（审校：龚继芳）

# 十、CD40

## 1. 靶点机制（图 10）

CD40 (clusters differentiation 40) 是 TNF 受体超家族蛋白成员，又称 TNFRSF5，是一种 I 型跨膜蛋白，其前体含有 297aa，由 N 端信号肽（20aa）、胞膜外区（193aa）、跨膜区（22aa）和胞质区（62aa）组成。CD40 广泛存在于 B 细胞、树突状细胞和巨噬细胞等抗原呈递细胞中，同时也存在于内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞甚至某

些类型的肿瘤细胞。PMA、抗 IgM 抗体、抗 CD20 抗体及 IFN-g 均可刺激 B 细胞表达 CD40，IFN-g 还可刺激肿瘤细胞表达 CD40。CD40 的信号转导主要是通过调节非受体酪氨酸蛋白激酶，如 Lyn、Fyn、Syk 等的活性，还可以活化 PI3K、磷脂酶 C $\gamma$  2、活化 Rel/NF- $\kappa$ B 转录因子，诱导 BCL-xL、Cdk4 和 Cdk6 蛋白。

CD40 的天然配体是 CD40L，CD40 与之结合后可促进 DC 产生细胞因子和趋化因子，诱导共刺激分子表达，促进抗原呈递。B 细胞表面的 CD40 也可在表达 CD40L 的 T 细胞的帮助下，增加 MHC-II 和 CD80 或 CD86 等共刺激分子表达，加强抗原呈递而激活 T 细胞，CD40 活化的 B 细胞可通过分泌促进具有广泛免疫调节作用的淋巴因子、IFN- $\gamma$  等细胞因子来诱导产生抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞，CD40 还将巨噬细胞从促进肿瘤的 M2 型转变为抑制肿瘤的 M1 型，巨噬细胞激活并刺激产生具备抗肿瘤作用的 NK 细胞。综上所述，CD40L 与 CD40 的结合促进了 CD40 的聚集，并诱导了已知 TNFR 相关因子( TRAF) 的衔接蛋白聚集到 CD40 的细胞质域。如果 CD40 活性不足，导致肿瘤免疫逃逸，通过 CD40 激动剂重新激活；如果 CD40-CD40L 激活过强，则 B 细胞过度活化，打破免疫耐受，则易发生自身免疫性疾病。

资料来源: Ara A, Ahmed KA, Xiang J. Multiple effects of CD40-CD40L axis in immunity against infection and cancer[J]. Immunotargets Ther,2018,7:55-61. doi:10.2147/ITT.S163614.

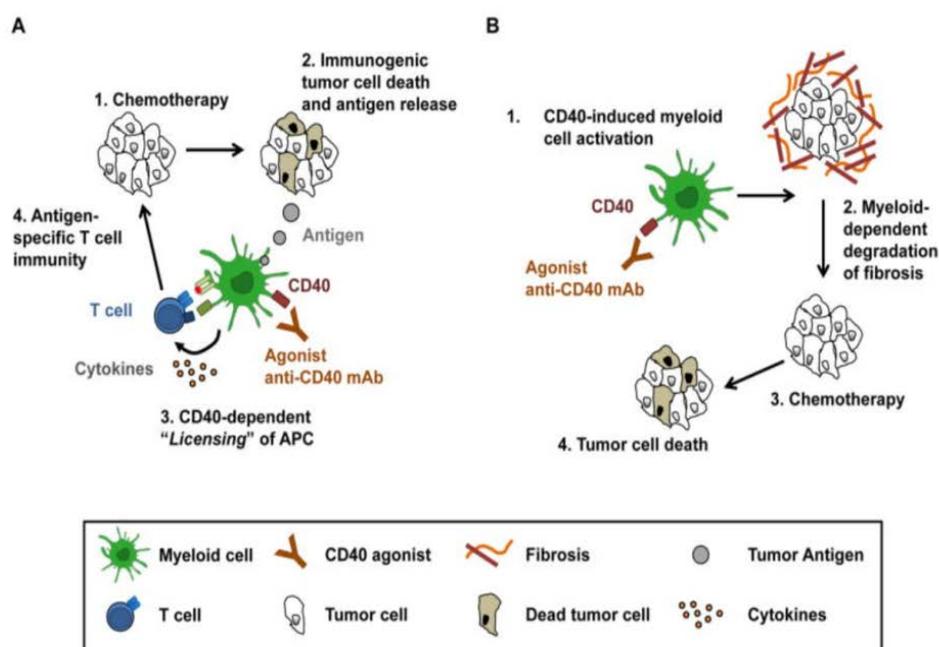


图 10

图片来源: Beatty GL, Li Y, Long KB. Cancer immunotherapy: activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists. Expert Rev Anticancer Ther,2017,17(2):175-186. doi: 10.1080/14737140.2017.1270208.

## 2. 临床研究申报概况

全球有 20 多种 CD40 抗体药物正在进行抗肿瘤临床研究，但是大多处于早期研究阶段，国内也有多家企业布局了抗 CD40 抗体，包括北京天广实生物的 MIL97、祐和医药的 YH003、正大天晴的 TQB2916 注射液及礼进生物 LVGN7409 单克隆抗体注射液。正在国内进行的临床研究共 5 项，其中 2 项为参与的国际多中心研究，包括评价注射用重组人源化单克隆抗体 MIL97 治疗局部晚期或转移性实体瘤的安全性、耐受性、药代动力学和有效性的多中心、开放、剂量递增、I 期临床研究；评价 YH003 联合特瑞普利单抗注射液治疗不可切除/转移性黑色素瘤和胰腺导管腺癌（PDAC）患者的安全性和有效性的多中心、开放、II 期研究。其他 3 项为国内研究，包括评估 TQB2916 注射液在晚期恶性肿瘤受试者中耐受性和药代动力学的 I 期临床研究；LVGN7409 单药治疗局部晚期、转移性或复发难治恶性肿瘤的开放、I 期研究；评价 YH003 治疗晚期实体瘤受试者的安全性、耐受性和药代动力学的多中心、开放、I 期剂量递增研究。

## 3. 简评

CD40 是免疫细胞共刺激分子中极具潜力的靶点之一，多项临床研究证明 CD40 激动剂极具抗肿瘤的前景。值得注意的是，CD40 广泛表达导致了剂量限制性毒副作用，如细胞因子释放综合征（CRS）和肝毒性；另外，CD40 受体在造血和非造血细胞上广泛表达造成了吸收作用（sink effect），导致血清半衰期非常短，从而限制了 CD40 抗体的疗效，因此罗氏公司已经从研发管线中剔除了非选择性的 CD40 激动剂 Selicrelumab，转而开发了 FAP-CD40 抗体 RO7300490，它仅在成纤维细胞激活蛋白  $\alpha$ （FAP）存在时诱导 CD40 的激动作用。同时，诺华宣布终止 CD40 单抗 Iscalimab（CFZ533）的 CIRRUS-1 临床研究，因其中期分析显示 Iscalimab 在预防肾移植患者的器官排斥反应方面不如基于他克莫司（Tacrolimus）的治疗，且血栓形成是研究抗 CD40 的一个主要问题，因此 CD40 抗体药物的安全性仍然仍有待提高。

（审校：张小田）

# 十一、CD47

## 1. 靶点机制（图 11）

CD47 又称整合素相关蛋白（integrin-associated protein, IAP），属于免疫球蛋白超家族，是一种具有糖基化的跨膜蛋白，由胞外可变区、跨膜区和亲水羧基端胞内区构成，胞外区可结合的配体有整合素、SIRP $\alpha$  和 TSP1。配体中的 SIRP $\alpha$  主要表达于

巨噬细胞、树突状细胞等细胞膜表面，二者结合后，通过传递“别吃我”的信号抑制巨噬细胞的吞噬作用。

CD40 可调控自身免疫和恶性肿瘤。在自身免疫疾病中，CD40 过度刺激免疫系统，导致免疫系统攻击自身健康组织。而在恶性肿瘤中，CD40 则对免疫系统刺激不足，导致肿瘤细胞逃避免疫系统杀伤，造成肿瘤免疫逃逸。在肿瘤细胞表面过表达的 CD47 可以帮助这些细胞逃避免疫细胞的监视和清除，因此 CD47 成为抗肿瘤新药开发的一个极具吸引力的靶标。

大量研究表明，CD47 在不同类型的肿瘤中过度表达，包括骨髓瘤、平滑肌肉瘤、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、骨肉瘤、头颈部鳞癌，也见于部分肿瘤的干细胞，并与不良预后相关。这些肿瘤细胞通过高表达 CD47，与肿瘤组织浸润区的巨噬细胞（TAMs）表面 SIRP $\alpha$  结合，激活“别吃我”信号，不仅逃避免疫系统攻击，直接导致 TAM 不但与肿瘤细胞和谐共处，而且还可通过促进肿瘤内血管增生、抑制效应 T 细胞等机制促进肿瘤细胞增殖和扩散。通过靶向 CD47 阻断该通路，恢复巨噬细胞的吞噬作用，杀伤肿瘤细胞已经变成近些年的研究热点。另外，由于红细胞膜蛋白 CD47 可以通过与巨噬细胞表面分子 SIRP $\alpha$  相互作用抑制吞噬。当 CD47 单抗杀死肿瘤细胞时，它们不可避免地引起红细胞凝集，继而引起红细胞裂解，贫血和血小板减少症已成为剂量限制性毒性因素。同时，CD47 单抗药物在到达肿瘤细胞之前就可能被红细胞耗尽。

虽然迄今全球范围内尚无 CD47 单抗获批上市，但据不完全统计，超过 30 家公司正在开发针对 CD47 及其配体 SIRP $\alpha$  的药物，包括单克隆抗体、双特异性抗体、融合蛋白和小分子化合物等，其中 10 款以上已进入临床研究阶段，部分已进入临床研究 II 期阶段，如吉利德公司于 2020 年 3 月收购 CD47 靶点先驱公司 Forty Seven 的 Magrolimab。CD47 单抗目前研究进展较快，但严重贫血的不良反应需要重视，并需要进一步优化。2020 年 9 月，艾伯维公司与天境生物就 CD47 单克隆抗体 Lemzoparlimab (TJC4) 达成全球战略合作，通过差异化设计，成功避免了严重贫血。2020 年 9 月，Trillium Therapeutics 的 CD47 单抗 TTI-621，采用 IgG1 亚型也可规避对红细胞的毒性。

## 2. 临床研究申报概况

目前，在中国针对 CD47 的抗肿瘤新药研发呈井喷式上涨，已成为后 PD-1 时代竞争最为激烈的赛场之一。在此领域布局的，除上述的天境生物之外，还有康方生物、信达生物、恒瑞医药、再鼎医药、金赛药业和复宏汉霖公司等多家企业。由中国企业正在开展的国际多中心临床研究共有 4 项，进度较快的 1 项为信达生物 IBI188 联合阿扎胞苷治疗初诊中高危 MDS 的 I b/III 期研究。此外，正在进行的还有 3 项 I

期研究，分别是再鼎 ZL-1201 在晚期实体瘤与血液系统肿瘤的研究、天境生物 TJ011133 单药治疗或与帕博利珠单抗/利妥昔单抗联合治疗复发/难治性晚期实体瘤和淋巴瘤患者的I期研究及迈威生物的一项 6MW3211 注射液治疗晚期恶性肿瘤患者的 I /II期临床研究。

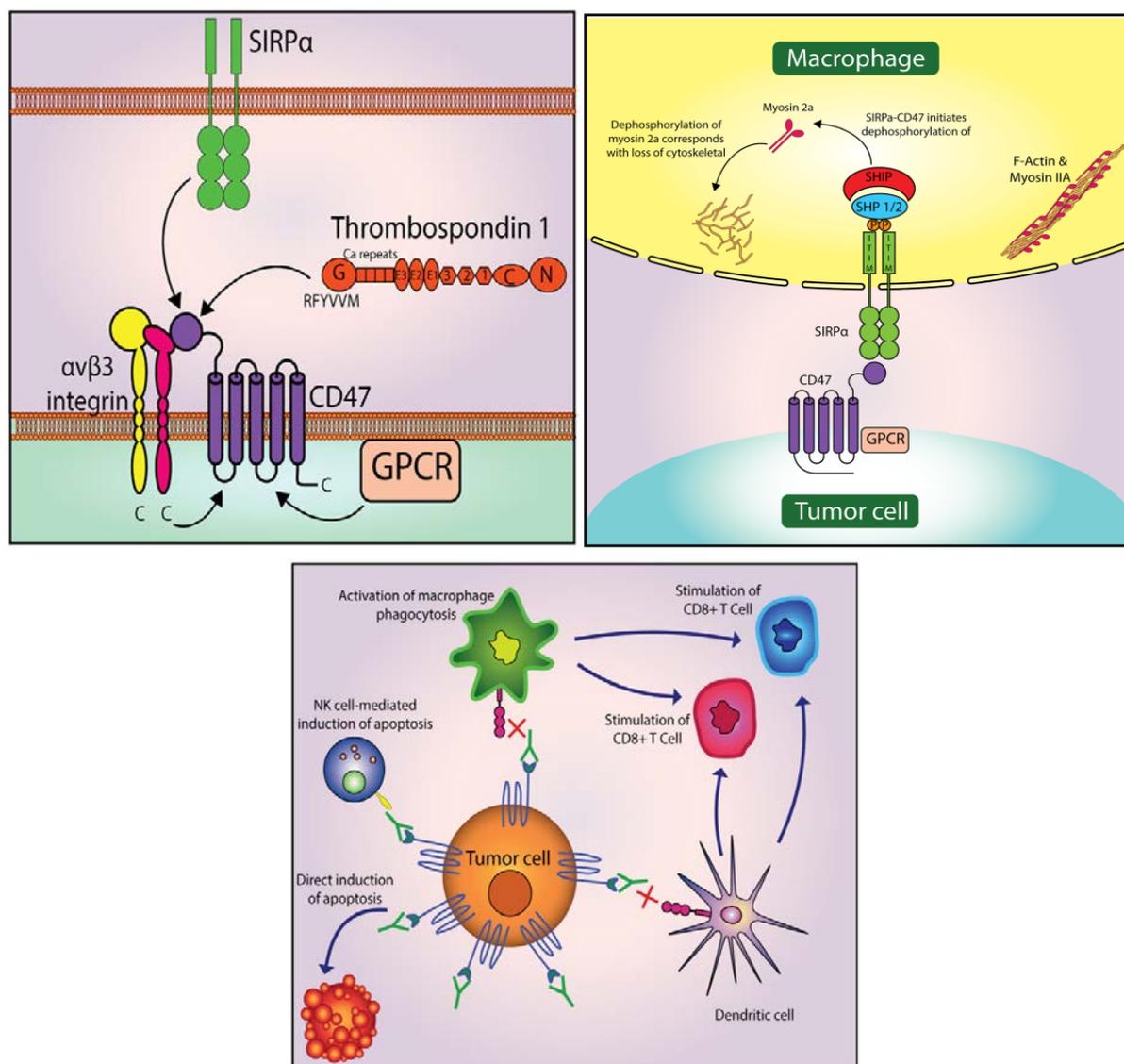


图 11

资料来源: Hayat SMG, Bianconi V, Pirro M, et al. CD47: role in the immune system and application to cancer therapy[J]. Cell Oncol(Dordr), 2020, 43(1): 19-30. doi: 10.1007/s13402-019-00469-5. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31485984.

国内进行中的 CD47 临床研究有近 30 项。进度较快者来自天境生物、翰思生物、中山康方等企业的II期研究，如重组人源化抗 CD47/PD-1 双功能抗体 HX009 注射液治疗中国复发/难治性淋巴瘤患者 I /II 期临床研究；评价 TJ011133 单药及联合阿扎

胞苷治疗急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征患者的安全性和耐受性、药代动力学、药效动力学及初步疗效的多中心、开放、I/IIa 期临床研究。其余多处于I期阶段，如 TQB2928 注射液治疗晚期恶性肿瘤患者的 I 期临床研究；IBI322 单药及联合用药治疗髓系肿瘤受试者的 Ia/Ib 期研究；注射用 IMM01 治疗血液系统恶性肿瘤的探索性研究；注射用 SG12473 在晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性和初步有效性的 I a/ I b 期临床研究；AK117 在中高危骨髓增生异常综合征中的 I /II 期临床研究等。与此同时，CD47 与 CD19、CD20 联合的双抗（如 TG-1801、IMM-0306）或与 PD-L1 联合的双抗（如 IBI322）等也都进入 I 期研发阶段。

### 3. 简评

CD47 作为天然免疫重要的“免疫检查点”分子，对细胞的迁移、粘附、增殖和凋亡都能发挥作用。靶向免疫检查点 CD47-SIRP $\alpha$  的单一疗法和联合疗法具有独特的作用机制，越来越多的新药已开展临床研究，但多数仍然徘徊在早期阶段。靶点 CD47 的赛道火热，引起群雄逐鹿，差异化竞争日趋明显。一方面显示该领域具有极大的治疗潜力，临床上对新型、安全、有效的肿瘤免疫治疗药物和技术的需求强烈；另一方面也提示其临床疗效与安全性尚处于确证和优化阶段，特别是严重贫血仍为该药物研发应用的巨大挑战。从初步的 I 期临床研究的数据看，CD47 单抗不仅仅会引起严重贫血，而且对整体骨髓造血功能都有较强烈的抑制作用。因此，其临床价值只有在骨髓造血系统与肿瘤组织之间的 CD47 分子差异化分析解决之后才能得到体现。

（审校：李进）

## 十二、CD70

### 1. 靶点机制（图 12）

正常组织中 CD70 是一种 II 型跨膜糖蛋白，仅短暂地表达在活化的 T 细胞、B 细胞及成熟的树突状细胞（dendritic cells, DC）中。CD70 受体为 CD27，CD27 作为一种协同刺激的 T 细胞受体，与 OX40、4-1BB 的共刺激还促进活化 T 细胞的存活，是 T 细胞启动和记忆分化的关键；CD70 与 CD27 的作用可以促进 T 细胞和 B 细胞的活化、增殖及分化，调节免疫应答。正常情况下 CD70 主要在活化的淋巴细胞表达，病理情况下 CD70 高表达于多种肿瘤组织，肿瘤细胞通过表达 CD70 结合 T 细胞受体 CD27，慢性的共刺激导致 T 细胞表达 PD-1、TIM-3 等免疫检查点，从而导致免疫能耗竭，可以诱导免疫逃逸。因此，CD70 可作为肿瘤治疗的潜在靶点，给肿瘤的免疫治疗带来新的方向。鉴于 CD70 在肺癌、肾细胞癌、血源性肿瘤、中枢神经系统

胶质瘤等多种恶性肿瘤中均异常表达，与肿瘤的发生发展及患者的预后密切相关，可作为恶性肿瘤早期诊断的新型生物标志物、临床诊断治疗及监测疾病预后的新靶点。

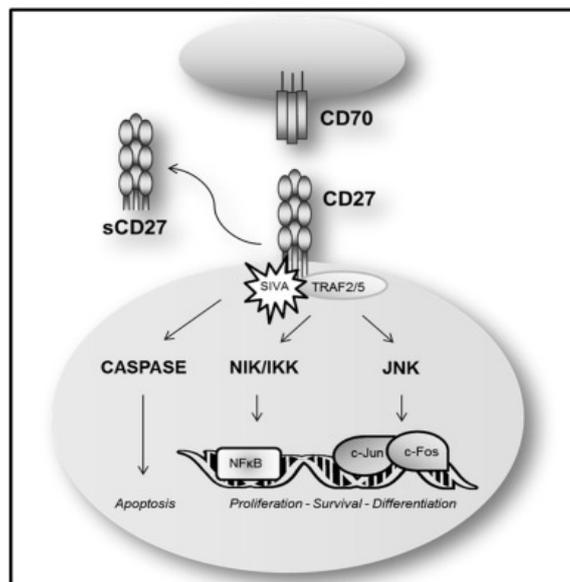


图 12

资料来源: Jacobs J, Deschoolmeester V, Zwaenepoel K, et al. CD70: An emerging target in cancer immunotherapy[J]. *Pharmacol Ther*,2015,155:1-10. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.07.007. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26213107.

## 2. 临床研究申报概况

CD27 激动剂及肿瘤细胞 CD70 信号阻断剂已经成为免疫靶向药物开发的新思路。目前，国外已有 20 项以 CD70 为靶点的新药临床研究登记，包括 11 项单克隆抗体临床研究、5 项抗体偶联药物临床研究和 4 项 CAR-T 细胞疗法临床研究，涉及的瘤种包括骨髓增生异常综合征、髓系白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤等血液肿瘤和肾透明细胞癌、鼻咽癌等实体瘤。抗 CD70 单抗 ARGX-110 (Cusatuzumab) 在血液肿瘤急性髓系白血病患者中进行的 I 期临床研究中展现出较高的血小板减少副作用。在我国，重庆精准生物技术有限公司自主研发了靶向 BCMA 和 CD70 的双靶点 CAR-T 产品，为国内首个申报注册临床并获默示许可的靶向 CD70 疗法，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者，目前此项目 I 期临床研究正在有序开展中。此外，百济神州生物技术有限公司的单克隆抗体 SEA-CD70 也已在我国获批开展临床研究，用于治疗复发/难治性骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者。

## 3. 简评

CD70 是血液肿瘤、部分实体瘤及自身免疫性疾病中的一种免疫检查点蛋白，目前临床在研管线集中在临床 I 期，正在发多种药物类型，包括单克隆抗体、ADCs、

CAR-T 等。CD70 在肿瘤治疗中具有潜在的应用前景，但仍需更多的研究数据验证靶向 CD70 的药物在临床治疗中的有效性及安全性。

(审校：黄镜)

### 十三、CDC7

#### 1. 靶点机制 (图 13)

细胞分裂周期 7 (cell division cycle 7, CDC7) 相关蛋白激酶是一种从酵母到人类的丝氨酸/苏氨酸激酶，通过与活化亚单位 Dbf4/S 期激酶激活剂 (ASK) 结合而激活，在每个复制起点的起始调节中起关键作用。越来越多的证据表明，CDC7 在肿瘤细胞中起着重要作用，可诱导细胞增殖，并可能与多种恶性肿瘤的预后有关。研究发现，CDC7 在胶质母细胞瘤 (GBM) 中高表达，与 GBM 患者的不良预后相关。此外，CDC7 诱导 GBM 细胞产生放射抵抗，CDC7 敲除与放射治疗结合时增加细胞凋亡。CDC7 通过调节 RAD54L 启动子活性来调节 DNA 修复/重组蛋白 54L (RAD54L) 的表达。在治疗上，CDC7 抑制剂在体外和体内都能抑制肿瘤细胞生长。总之，CDC7 促进 GBM 的增殖，诱导放射抵抗，并可能成为 GBM 的潜在治疗靶点。

资料来源: Li Q, Xie W, Wang N, et al. CDC7-dependent transcriptional regulation of RAD54L is essential for tumorigenicity and radio-resistance of glioblastoma[J]. *Transl Oncol*,2018,11(2):300-306. doi: 10.1016/j. tranon.2018.01.003.

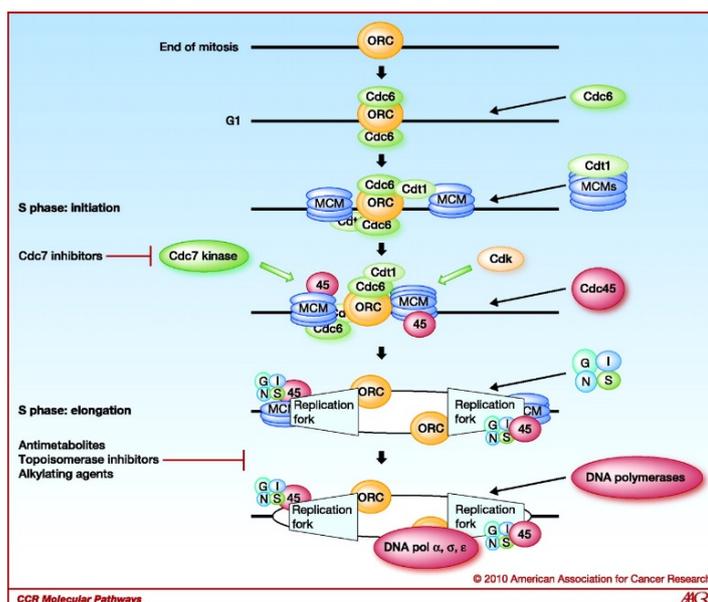


图 13

图片来源: Alessia Montagnoli, Jürgen Moll, Francesco Colotta, et al. Targeting Cell Division Cycle 7 Kinase: A New Approach for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res*,2010,16(18):4503-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0185. Epub 2010 Jul 20.

## 2. 临床研究申报概况

针对 CDC7 靶点，国际上正在已进行过多项临床研究，包括 Simurosertib（TAK-931）、AS-0141、XL-413 等，但多为 I 期或 I/II 期研究。目前国内仅有正大天晴的 CDC7 抑制剂在进行临床研究，为 TQB3824 在晚期恶性肿瘤受试者中的安全性和药代动力学 I 期临床研究。

## 3. 简评

目前在国内进入临床研究的 CDC7 靶向药较少，国内企业再鼎医药等已经也有布局 CDC7 抑制剂，新一代的代谢稳定的 CDC7 抑制剂仍然需更多研究探索，以满足临床上的需求。从作用机制分析，CDC7 抑制剂联合放疗有可能逆转放疗耐药，如果联合 DNA 损伤修复通路抑制剂可能协同抗肿瘤作用，可在单药 I 期研究积累初步数据的同时积极探索。

（审校：龚继芳）

# 十四、CDH17

## 1. 靶点机制（图 14）

钙黏连蛋白 17（CDH17）是一种表达于肝和小肠的钙黏连蛋白家族新成员，又称肝肠钙黏连蛋白，是钙依赖性的细胞黏附分子。钙黏连蛋白与配体结合后介导钙依赖性的细胞间连接，而细胞间黏附及运动能力失调是肿瘤发生发展和侵袭转移的重要机制之一。钙黏连蛋白的配体称为钙连环蛋白，包括  $\alpha$ -链蛋白、 $\beta$ -链蛋白、 $\gamma$ -链蛋白及 P120 蛋白等，钙黏连蛋白通过钙连环蛋白与细胞内骨架相互作用，从而调控细胞间的黏附功能，但 CDH17 直接与细胞支架相连进行细胞黏附作用。CDH17 表达是预测患者生存期较差的独立预后因素，与胃癌临床分期、浸润深度、淋巴结转移、远处转移相关，与术后总生存期及无病生存期负相关。

*资料来源：Yuan H, Stenberg J, Li G. Data on the function of CDH17 in pancreatic cancer growth[J]. Data Brief, 2019, 25: 104332. Published 2019 Aug 13. doi:10.1016/j.dib.2019.104332.*

## 2. 临床研究申报概况

BI905711 是勃林格殷格翰公司首创的双特异性、四价治疗性抗体，被设计用于同时识别促凋亡肿瘤坏死因子（TNF）相关凋亡诱导配体受体 2（TRAILR2）和肿瘤细胞锚定 CDH17，激活主要在胃肠道中发现的 TRAILR2/CDH17 共表达肿瘤细胞中的凋亡通路。BI905711 首次用于人体的治疗晚期胃肠道肿瘤患者的开放、多中心、

剂量递增、I a/ I b 期研究正在进行中。另外，评价 BI905711 联合化疗在晚期胃肠道肿瘤患者中后续扩展队列开放、多中心、剂量爬坡、I a/ I b 期研究也正在进行中。

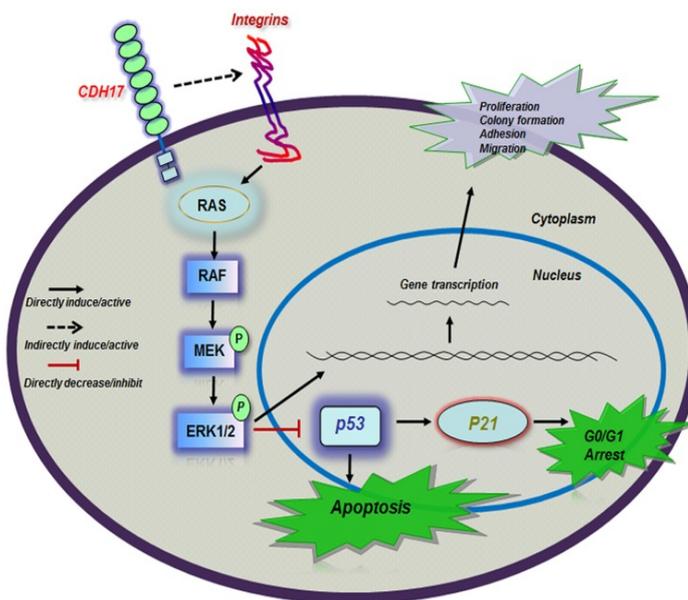


图 14

图片来源: Hai-bo Qiu, Li-yi Zhang, Chao Ren, et al. Targeting CDH17 suppresses tumor progression in gastric cancer by downregulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *PLoS One*, 2013, 8(3):e56959. doi: 10.1371/journal.pone.0056959. Epub 2013 Mar 15.

### 3. 简评

在持续开发更具有效性和安全性的创新疗法来解决高需求的疾病方面，特别是对于胃肠道肿瘤患者来说，BI905711 进入I期研究标志着一个重要的里程碑。由于避免了在其他针对 TRAILR2 的治疗方法中常见的肝毒性，BI905711 可能为胃肠道肿瘤患者提供更具耐受性和选择性的治疗方法。

(审校：龚新雷)

## 十五、CDK4/6

### 1. 靶点机制 (图 15)

正常细胞的增殖过程受到一系列细胞周期蛋白 (cyclin) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 的严密调控。肿瘤细胞一大特征是细胞周期调控紊乱，导致细胞生长不受控制，CDK 在细胞周期的启动和各个时期的转换调节中发挥重要作用。CDK4/6 是 Ras/MAPK、ER 和 PI3K/mTOR 等多条促生长信号通路

的共同下游靶点。CDK4/6 通过与细胞周期蛋白 D (cyclin D) 相结合，磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白 (RB)，包括 RB1 和 RB 样蛋白 RBL1 和 RBL2，最终激活 E2F 转录程序，促进细胞进入细胞周期的 S 阶段。CDK4/6 抑制剂通过选择性抑制 CDK4/6，恢复细胞周期控制，阻断肿瘤细胞增殖。CDK4/6 抑制剂的成功与该激酶位于细胞周期中的位置和作用密不可分。通过靶向 CDK4/6 可以有效地控制细胞周期从 G1 期到 S 期的转换。

针对 ER 阳性乳腺癌，CDK4/6 抑制剂是目前最受关注的靶向治疗药物之一。2015 年美国 FDA 批准辉瑞公司的首个 CDK4/6 抑制剂哌柏西利 (Palbociclib) 获批上市，批准用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性进展期乳腺癌的一线、二线治疗。2015 年 2 月 3 日，成为全球首个获批的 CDK4/6 抑制剂，对 CDK 抑制剂的研发具有里程碑意义。之后，利柏西利 (Ribociclib)、阿贝西利 (Abemaciclib) 相继获批上市，批准用于激素受体阳性、HER2 阴性进展期乳腺癌的一线和后线治疗；2021 年曲拉西利 (Trilaciclib) 也获得 FDA 批准上市。

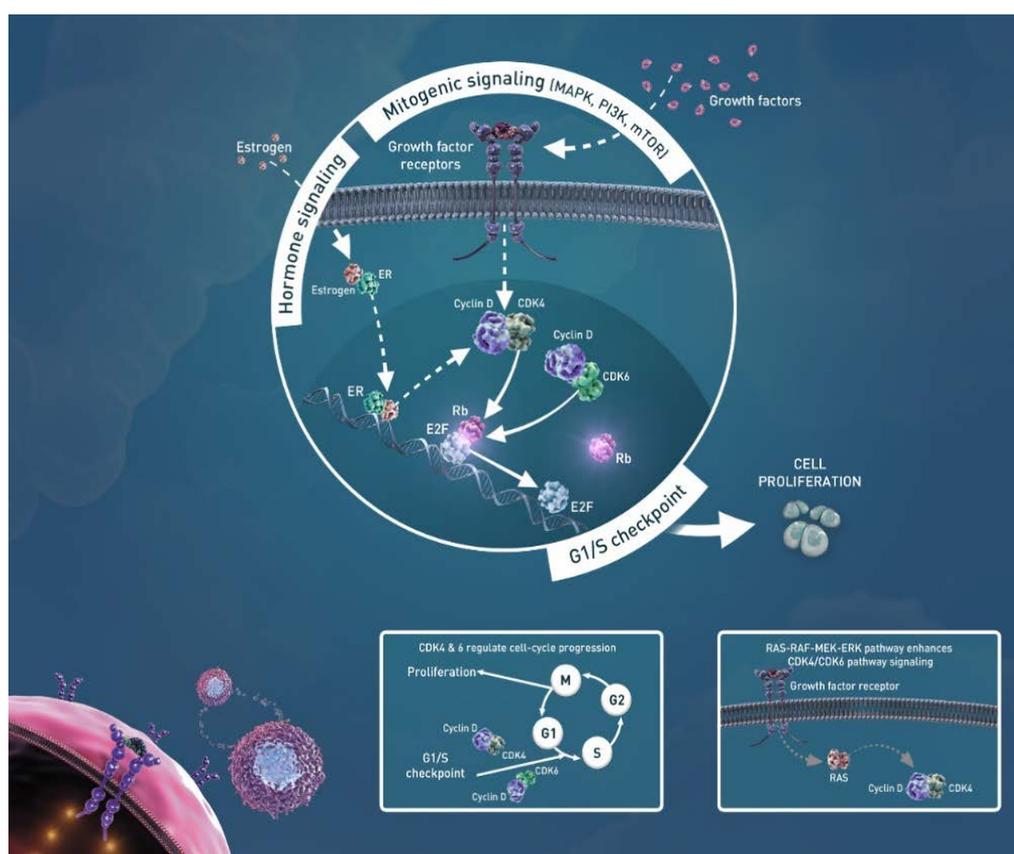


图 15

资料来源: Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(11):1770-1783.

## 2. 临床研究申报概况

目前除辉瑞和礼来公司外，国内已经有众多药企布局 CDK4/6 抑制剂。在中国申请及进行中的 CDK4/6 抑制剂国际多中心临床研究共 9 项，已经全部进入 III 期，包括一项评估曲拉西利或安慰剂在一线或二线接受吉西他滨和卡铂化疗的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者中疗效的 III 期、随机、双盲研究 (PRESERVE 2)；一项评价醋酸阿比特龙加泼尼松联合或不联合阿贝西利用于转移性去势抵抗性前列腺癌患者治疗的 II/III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究 (CYCLONE 2)；在接受 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗治疗的转移性结直肠癌患者中比较曲拉西利与安慰剂的 III 期、随机双盲临床研究等。

目前中国正在进行的 CDK4/6 抑制剂临床研究已有 60 多项，其中进入 III 期的就有 12 项，包括吡罗西尼片 (XZP-3287) 或安慰剂联合来曲唑/阿那曲唑治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌的多中心、随机、对照、双盲临床研究；评价 TQB3616 或安慰剂联合氟维司群在经治的 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌中有效性和安全性的随机、双盲、平行对照的临床研究；评价 FCN-437c 或安慰剂联合来曲唑或阿那曲唑 ± 戈舍瑞林治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌女性患者的有效性和安全性等的多中心、随机双盲、安慰剂对照临床研究。在研的 II 期临床研究有 8 项，包括评价 HS-10342 片在激素受体阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者中的有效性和安全性的开放、单臂、多中心临床研究；TQB3616 胶囊联合氟维司群治疗乳腺癌的研究；评价 FCN-437c 治疗 ER 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者的安全性和初步有效性研究；LEE011 联合内分泌治疗晚期乳腺癌的 II 期临床研究。此外，还有 35 项 I 期临床研究，有多家中国药企参与其中。

2021 年 12 月 31 日，恒瑞医药的达尔西利已经获得 NMPA 批准正式上市，用于联合氟维司群用于 HR 阳性、HER2 阴性的经内分泌治疗后进展的复发或转移性乳腺癌的治疗；作为中国首个自主原研 CDK4/6 抑制剂，达尔西利的上市将有力推动 CDK4/6 抑制剂的应用可及性。礼来的阿贝西利片也在同一天获 NMPA 批准，联合内分泌治疗（他莫昔芬或芳香化酶抑制剂）适用于 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 Ki-67 ≥ 20% 早期乳腺癌成人患者的辅助治疗，成为国内首个且唯一被批准用于早期乳腺癌患者的 CDK4/6 抑制剂。这也是阿贝西利继 2020 年 12 月获得 NMPA 批准用于治疗 HR 阳性 HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌后，再次获批新适应证。

另外，新近先声药业宣布，该公司与美国 G1 Therapeutics 合作开发的 CDK4/6 抑制剂注射用曲拉西利在中国递交的首个适应证（小细胞肺癌）新药上市申请也已经被 NMPA 纳入优先审评。

### 3. 简评

CDK4/6 抑制剂是肿瘤治疗领域的热门靶点药物。CDK4/6 抑制剂已取得极大进展，对于 ER 阳性乳腺癌患者，一线内分泌治疗可给部分患者带来较好的临床预后，且毒副作用较小，而联合 CDK4/6 抑制剂提高疗效的同时，也增加了毒性及治疗成本，因此需要利弊。目前，预测 CDK4/6 抑制剂受益患者的主要生物标志物为 ER，寻找潜在的生物标志物，将有助于实现个体化精准治疗。另外，CDK4/6 突变与 CDK4/6 抑制剂的疗效与耐药的关系有待进一步研究。

近年来，中国 CDK4/6 抑制剂生物等效性研究陆续开展，已经有多项临床研究正在进行。同时，CDK4/6 抑制剂的开发周期已经有 10 多年之久，较其他亚型抑制剂的开发时限要长许多；多款 CDK4/6 抑制剂的上市极大地夯实了该靶点药物的基础，初步解决了大部分的临床需求。故在即将迎来国产新药推广上市的同时，如何解决同靶点药物的差异性竞争，将更加值得关注。

（审校：宋正波）

## 十六、CDK8

### 1. 靶点机制（图 16）

CDK8（cyclin dependent kinase 8）也是 CDK 家族的一员，属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。CDK 成员大部分参与细胞周期调控，部分成员参与转录调控，极少数成员参与其他功能（如 DNA 损伤修复和精子发生）。几乎所有的 CDKs 都需要与相应的细胞周期蛋白形成复合物来完成生理功能。CDK8 与 cyclin C（CCNC）结合调控转录，CDK8 与 CCNC，Med12 和 Med13 形成激酶模块作为中介复合体的一部分促进基因转录。越来越多的研究强调 CDK8-介导的转录调控与肿瘤的进展密切相关。此外，CDK8 还参与调节癌细胞对放化疗的应激反应，协助肿瘤细胞侵袭、转移和耐药。

资料来源：Menzl I, Witalisz-Siepracka A, Sx1 V. CDK8-Novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*,2019,12(2):92. Published 2019 Jun 19. doi:10.3390/ph12020092.

### 2. 临床研究申报概况

RVU-120、BCD115 等靶向 CDK8 的药物已在海外进行了多项临床研究，目前在国内进行的靶向 CDK8 药物的临床研究共有 2 项，泰励生物科技研发的靶向 CDK8/19 及其他几种与肿瘤增殖和免疫逃逸密切相关激酶的多激酶抑制剂，泰励生物 TSN084 治疗晚期或转移性恶性肿瘤的 I 期临床研究；一项 RVU-120 国际多中心临床研究，

评估 RVU-120 在复发/难治性转移或晚期实体肿瘤患者中的安全性和有效性的开放、I/II 期研究。

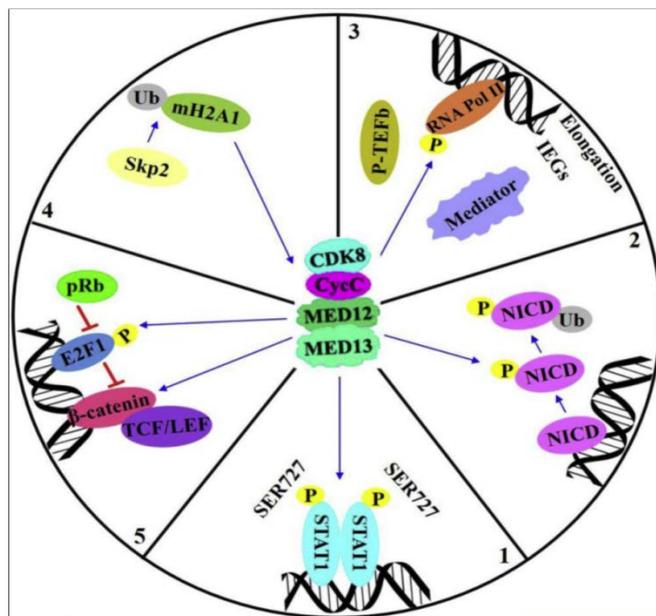


图 16

图片来源: Xi M, Chen T, Wu C, et al. CDK8 as a therapeutic target for cancers and recent developments in discovery of CDK8 inhibitors[J]. Eur J Med Chem,2019,164:77-91. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.076. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30594029.

### 3. 简评

许多证据表明, CDK8 是恶性肿瘤发生和发展的重要因素, 在大多数肿瘤中作为癌基因表达, 但在少数肿瘤如子宫内膜癌及子宫外的平滑肌肉瘤中却作为抑癌基因表达, 这可能与肿瘤所处部位及微环境不同有关。CDK8 被认为是抗肿瘤治疗较有希望的靶点, 其作用机制仍值得探索, 而治疗肿瘤的临床有效性仍需要更多的临床研究来加以探索验证。

(审校: 龚继芳)

## 十七、Claudin18.2

### 1. 靶点机制 (图 17)

紧密连接蛋白(Claudins)最早由日本京都大学的 Mikio Furuse 和 Tsukita Shoichiro 于 1998 年首先发现并命名, Claudins 来源于拉丁文 claudere (关闭), 表明这些蛋白质具有屏障作用。Claudins 是一种小分子 (20~24/27kDa) 四次跨膜蛋白, 广泛存在于从线虫到人类的许多生物中。它们都具有非常相似的结构, n 末端和 c 末端均位于

细胞质中，由一排排蛋白质颗粒组成紧密连接，这些蛋白颗粒形成连续的纤维，将相邻细胞间的空隙封闭上，只允许水分子和离子从衔接处的小孔透过，而使大分子物质难以穿过，Claudins 参与机体细胞旁通透性和电导的调节。CLDN18 是 Claudin(CLDN) 蛋白家族的成员，其有 CLDN18.1 和 CLDN18.2 两种异构体。CLDN18.2 蛋白的表达具有组织特异性，在正常生理状态下，CLDN18.2 仅在胃黏膜上已分化的上皮细胞中表达，在其他的健康组织中均无表达；但在胃癌、胰腺癌高表达，乳腺癌、结肠癌、肝癌等原发性恶性肿瘤中表达也较高。同时，Claudin18.2 基因也会出现异常激活，高度选择性、稳定地表达于特定肿瘤组织，参与肿瘤细胞的增殖分化和迁移，这使其成为潜在的抗肿瘤药物有效分子靶点。目前，全球针对 Claudin18.2 为靶点的产品类型包括单克隆抗体、双特异性抗体、CAR-T 细胞疗法和 ADC。

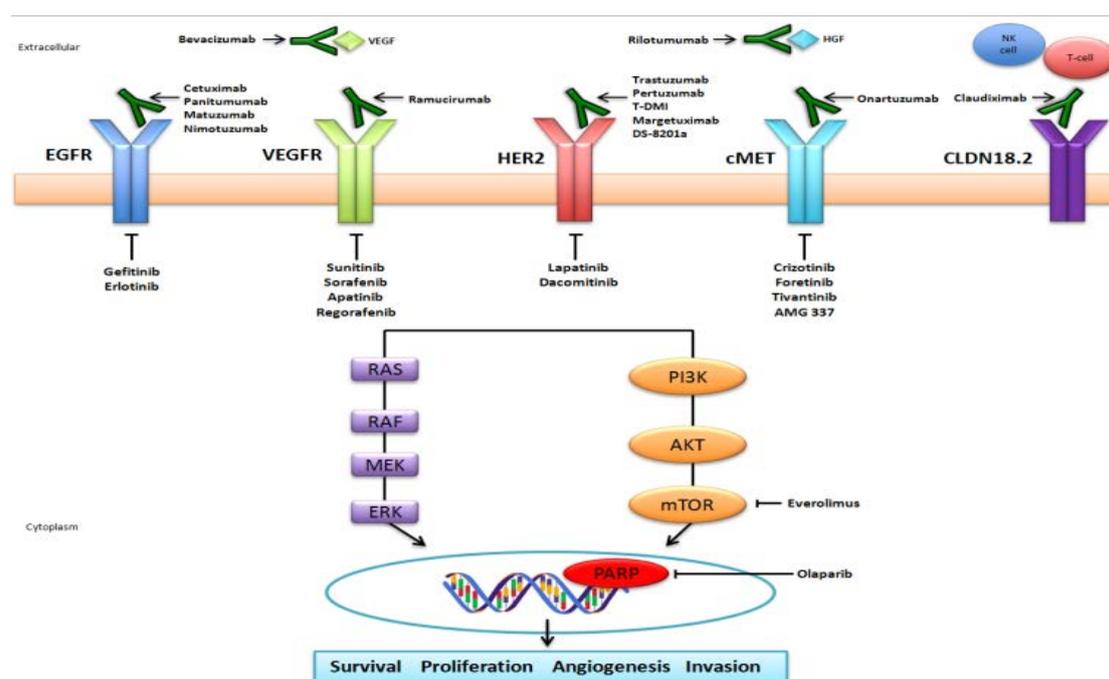


图 17

资料来源: Lyons TG, Ku GY. Systemic therapy for esophagogastric cancer: targeted therapies[J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(5): 48. doi: 10.21037/cco.2017.07.02. PMID: 29129088.

## 2. 临床研究申报概况

目前靶向 claudin18.2 的生物药在中国开展的临床研究申报已经超过 20 项，涉及 10 余款药物。

### (1) 单抗类药物

走在最前面的单克隆抗体药物是 Zolbetuximab，代表性研究为一项 II b 期研究 (NCT01630083, FAST2015)。该研究在 161 例患者中比较了 EOX (表柔比星、奥

沙利铂、卡培他滨) ±Zolbetuximab 治疗晚期 claudin18.2 阳性胃癌/胃食管交界腺癌的疗效。结果证实,与单纯化疗相比较,Zolbetuximab 将平均疾病进展时间从 4.8 个月延长至 7.9 个月,中位总生存期(mOS)从 8.4 个月延长到 13.2 个月,而不良反应发生率并未增加。该药物在胃癌中多项 III 期临床研究正在开展。与此同时,Zolbetuximab 在局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌中国受试者的 I 期药代动力学研究也在同步进行中。另外,其他以 claudin18.2 为靶点的抗体药物如 AB011 注射液、LM-102 注射液、M108 单抗注射液、MIL93 注射液、NBL-015 注射液、QL1779 注射液、TST001 注射液、ASKB589 注射液双特异性抗体 AMG910 以及 Q-1802 冻干粉针的 I 期临床研究在研或尚在审批中;ASKB589 注射液在局部晚期或转移性实体瘤患者中安全性、耐受性和有效性的 II 期临床研究正在进行

## (2) ADC 类药物

以 CLDN18.2 为靶点 ADC 类药物 ASKB589 注射液在局部晚期或转移性实体瘤患者中安全性、耐受性和有效性的 II 期临床研究正在进行;此外,康诺亚生物 CMG901、石药集团 SYSA1801 注射液均有 I 期临床研究在研或在审批中,均为 CLDN18.2 偶联 MMAE 的 ADC 药物。

## (3) CAR-T 细胞治疗

科济药业的 CT041 自体 CAR-T 细胞注射液在晚期胃/食管胃结合部腺癌和胰腺癌受试者中的 I b/II 期临床研究。此前的一项研究者发起的 I 期研究中,纳入了 28 例 claudin18.2 阳性的胃癌患者接受了 CAR-T 细胞治疗,ORR 达到 57.1%。在 18 例既往二线治疗失败的胃癌患者中,ORR 高达 61.1%,中位 PFS 和 OS 分别为 5.4 个月和 9.5 个月,较现有二线治疗获得明显改善。2022 年 3 月 3 日的公告提示,此产品已经被药监局批准进入 II 期临床研究。

鉴于目前中国针对细胞治疗申报的现状,不少生物制药企业均都是采取先与医院合作开展研究者发起的研究(IIT 研究),获得成熟的细胞制备流程和一定的临床效果之后,才会向国家药监局申请正式的临床批件。这一类的 CAR-T 细胞治疗项目涉及的企业超过 5 家,如科济生物在北京肿瘤医院开展的项目和南京传奇在上海东方医院和阿特蒙医院开展的项目。

## 3. 简评

自从在 ASCO 2016 年会上,德国 Ganymed 公司公布了其抗 CLDN18.2 嵌合抗体 Zolbetuximab 的 FAST 临床研究结果后,CLDN18.2 作为一个新的抗癌分子靶点引起业界广泛关注,在中国也已有超过 10 家企业拥有该靶点的多种专利,并且正在进行相关的研发工作。目前,中国正在开展并处于不同阶段的临床研究有近 20 项,且呈

现越来越热门的趋势。针对 CLDN18.2 的单抗、双抗和 ADC 涌现出大量的产品进入临床开发，竞争异常激烈。

CLDN18.2 单抗或双抗的开发的速度比较慢，这也说明初期产品的疗效并不令人满意，同时由于正常胃黏膜的表达对产生较大的毒副作用，也影响了该类产品的临床适用性。可以预计，未来只有个别靶点结合能力强，对正常组织影响小的产品能够通过临床验证并得到认可。

CLDN18.2 的 CAR-T 产品相对于单抗和 ADC，初步显示出了令人惊奇的效果。在中国开展的 2 项 IIT 公布的数据和非正式公布的数据均显示出良好的疗效，但是细胞治疗过程中的严重毒副作用是个不可忽视的问题。从目前来看，未来 CLDN18.2 的 CAR-T 细胞治疗不可能大规模在临床得到普及应用，只能在有受到很好训练的具有较丰富的毒副作用管理团队的医院开展。

（审校：李进）

## 十八、C5AR1

### 1. 靶点机制（图 18）

补体 C5a 受体 1（complement C5a receptor 1, C5AR1, C5a-R 或 CD88）又称 C5a 过敏毒素趋化受体，是一种经典的 G 蛋白偶联受体，主要表达于粒细胞、单核细胞、树突状细胞和多种肿瘤组织中的骨髓源性抑制细胞（MDSCs）上，在先天性免疫反应中起着关键作用。C5AR1 与 C5a 互相作用，发挥促炎作用。许多研究表明，靶向此过程可能用于治疗多种相关疾病，包括慢性肾脏疾病、心血管疾病、神经系统疾病及恶性肿瘤等。

MDSCs 是一系列固有免疫细胞，这种异质性的未成熟细胞群在抑制 T 细胞的相关反应中起重要作用。在肿瘤发病过程中，C5a 通过直接结合 MDSCs 表面的受体将 MDSCs 吸引到肿瘤部位，同时 C5a 还通过与其他类型的细胞结合，促进其释放细胞因子，从而吸引 MDSCs 迁移到肿瘤部位。肿瘤部位的 MDSCs 能促进肿瘤血管生成并提高致瘤细胞因子的浓度，还能抑制 T 细胞的活化和 NK 细胞的细胞毒性。作为补体系统的一部分，补体通路产生的补体 C5a 分子与其受体 C5AR1 结合，激活 C5a-C5AR1 轴。在肿瘤微环境中，C5a 作为一种趋化因子招募表达 C5AR1 受体的免疫抑制性细胞，如 MDSCs、调节 T 细胞和 M2 型巨噬细胞等迁移至肿瘤部位，从而改变肿瘤微环境，进一步抑制机体免疫细胞对肿瘤的攻击，促进肿瘤发生及进展。

资料来源：Pio R, Ajona D, Ortiz-Espinosa S, et al. Complementing the cancer-immunity cycle[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:774. Published 2019 Apr 12. doi:10.3389/fimmu.2019.00774.

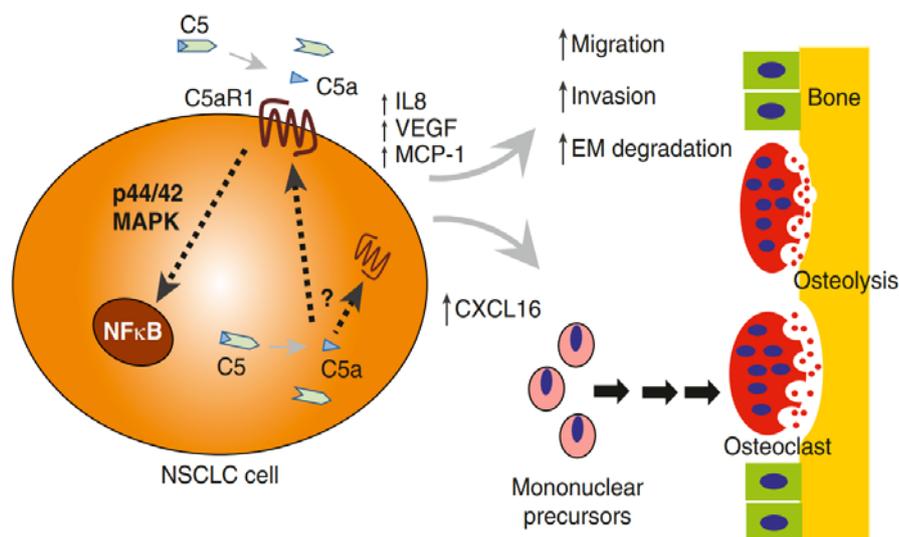


图 18

图片来源: Daniel Ajona, Carolina Zanduetta, Leticia Corrales. Blockade of the complement C5a/C5aR1 axis impairs lung cancer bone metastasis by CXCL16-mediated effects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(9): 1164–1176. Doi: 10.1164/rccm.201703-0660OC.

## 2. 临床研究申报概况

2021年10月7日,美国FDA宣布批准 ChemoCentryx 公司的口服选择性 C5aR 抑制剂 Avacopan 上市,联合标准疗法治疗严重活动性抗中性粒细胞胞质自身抗体 (ANCA) 相关血管炎,包括肉芽肿性多血管炎 (GPA) 和显微镜下多血管炎 (MPA)。全球共计有 46 款靶点为 C5/C5aR 的药物处于研发阶段,其中除此次获批但至今还未实现进行商业化销售的“已获注册批件”状态的 Avacopan 之外,此前已上市的 C5/C5aR 药物有 3 款,均是靶向补体 C5 的药物。此外,处于临床 III 期阶段的药物有 11 款,处于临床 II 期有 6 款,处于临床 I 期的有 4 款,处于临床前的有 21 款。已上市的 3 款 C5 药物中,有 2 款是创新药,剩余 1 款是生物类似药。

国内,舒泰神、北海康成、康宁杰瑞以及上海开拓者生物医药等公司已经布局 C5/C5aR 靶向药物,成为在补体系统赛道上为数不多的选手。舒泰神是目前国内少数专注补体靶向药物的生物制药企业,目前在 C5/C5aR 赛道上领先,其研发管线中包含两个 C5/C5aR 靶向药物,分别是 BDB-001 和 STSA-1002。2021年9月,舒泰神公告,STSA-1002 注射液用于治疗重型新型冠状病毒肺炎的适应证已获得国家药监局批准临床。同月,舒泰神宣布,STSA-1002 注射液已在美国完成 I 期临床研究的首例受试者给药。TJ210/MOR210 是由天境生物与 MorphoSys 公司合作的拮抗型 C5AR 单克隆抗体,用于实体瘤治疗,正在一项旨在评价 TJ210001 (一种抗 C5AR 单克隆抗体) 治疗晚期实体瘤受试者的安全性、耐受性、药代动力学、药效动力学和疗效观察

的剂量递增 I 期临床研究（NCT04947033）。另外，北海康成和药明生物共同开发的补体 C5 抑制剂 CAN106 在 2021 年 4 月已获国家药监局临床研究默示许可。

### 3. 简评

补体药物近年来备受业界关注，针对补体系统家族内的 4 个靶点 C5a、C3、C5 和 C5AR1 的药物均展开了相关研究。靶向 C5a-C5AR1 轴的药物已经在一些补体驱动的炎症性疾病、肿瘤免疫等相关领域中进行临床研究。另外 C5a-C5AR1 轴在 COVID-19 发病中的突出作用，对于新冠肺炎的治疗和药物开发提供了重要思路。基于 C5AR1 的靶点药物研发，在肿瘤属于领域刚刚起步，其真正的抗肿瘤治疗价值仍有待进一步研究证实。

（审校：赵洪云）

## 十九、c-KIT

### 1. 靶点机制（图 19）

c-Kit 是编码受体酪氨酸激酶蛋白的基因，称为酪氨酸蛋白激酶 KIT、CD117（分化簇 117）或肥大/干细胞生长因子受体（SCFR）。c-KIT 蛋白通过激活各种信号通路，对细胞的增殖、分化、存活及迁移起着重要的作用。KIT 属于 III 型受体酪氨酸激酶，它与干细胞因子（SCF）结合，当该受体与 SCF 结合时，c-KIT 会发生二聚化，二聚化的单体相互在 Y568、Y570 和/或 Y823 发生自身磷酸化激活其内在的酪氨酸激酶活性，进而磷酸化并激活信号转导分子，从而激活下游信号通路，引起细胞生长和分化。一些含有 SH2 和蛋白酪氨酸结合域的蛋白，如蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-1，细胞因子抑制剂 6（suppressor of cytokine signaling 6）等，是 c-KIT 活性的负调控蛋白。已有研究表明，c-KIT 的功能丧失突变会导致耳聋、便秘等；而获得功能的突变则与胃肠基质瘤（GIST）、套细胞淋巴瘤（MCL）、急性髓系白血病（AML）等疾病有关。临床上已广泛使用针对酪氨酸激酶的小分子抑制剂来治疗各种癌症，如伊马替尼、多选择性激酶抑制剂索拉非尼、舒尼替尼，也将 c-KIT 包含在其靶标范围内。

### 2. 临床研究申报现状

伊马替尼是全球首个小分子酪氨酸激酶抑制剂，其主要作用靶标为 c-KIT 受体及各种 ABL 受体、血小板衍生生长因子（PDGF）受体，2001 年 5 月，美国 FDA 仅用 2 个半月的时间就加速批准了伊马替尼用于治疗晚期费城染色体阳性的慢性粒细胞性白血病（CML），并随后通过加速批准途径批准伊马替尼治疗晚期或转移胃肠道间质细胞肿瘤（GIST），伊马替尼的成功上市，开创了肿瘤靶向药物治疗的先

河，揭开了小分子酪氨酸激酶抑制剂抵抗肿瘤的序幕，引领了全新的抗癌时代。伊马替尼上市后，国内超 30 家企业布局伊马替尼仿制药，2013 年，江苏豪森、正大天晴、连云港润众制药率先开启征程，通过一致性评价并获批肥大细胞增生症、纤维肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性髓系白血病、胃肠道间质瘤多项适应证，2014 年起，石药集团、齐鲁制药、国药一心制药有限公司紧随其后，通过一致性评价并获批慢性髓系白血病，胃肠道间质瘤等多项适应证。截至目前，国内已有 7 家企业上市伊马替尼仿制药，包括片剂、胶囊多种剂型。同时仍有多款伊马替尼仿制药在研或递交上市申请中。

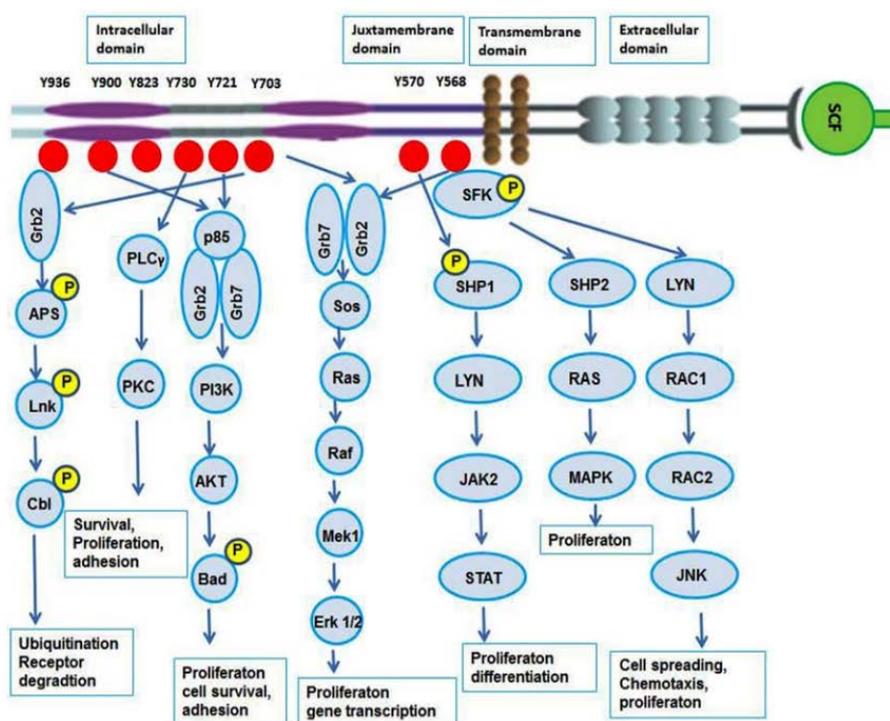


图 19

资料来源: Stankov K, Popovic S, Mikov M. C-KIT signaling in cancer treatment[J]. *Curr Pharm Des*, 2014,20(17):2849-2880. doi:10.2174/13816128113199990593.

此外，多款特异性 c-KIT 抑制剂已进入临床研究阶段，如 Bezuclastinib (PLX-9486)、KTN-0158、JSP-191、BLU-263、CDX-0159，共有 11 项临床研究在海外进行中，其中除 Bezuclastinib、BLU-263 进展较快已进入 III 期阶段外，大多为 I 期临床研究。III 期研究或 II/III 期研究如 Bezuclastinib 联合舒尼替尼对比舒尼替尼在局部晚期、不可切除或转移性胃肠道间质瘤受试者中的随机、开放、多中心、III 期临床研究；BLU-263 治疗惰性系统性肥大细胞增多症的随机、双盲、安慰剂对照 II/III 期研究。I ~ II 期研究如评估 KTN0158 在 KIT 阳性晚期实体瘤成人患者中的安全性、耐受性

和药代动力学的开放、剂量递增、扩增、I 期研究；JSP191 在接受造血细胞移植的急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征患者中的临床研究；一项随机、双盲、安慰剂对照、单次递增剂量皮下 CDX-0159 的 I 期研究，以评估健康受试者的安全性、药代动力学和药效学等。

### 3. 简评

截至目前，特异性 c-KIT 抑制剂还没有进入中国临床研究，但临床前研究已获得成果，如国内自主研发的新型 c-KIT 激酶耐药突变（c-KIT T670I）选择性小分子抑制剂 CHMFL-KIT-033 在胃肠道间质瘤小鼠模型上呈现了剂量依赖性抗肿瘤效果，这为开发 c-KIT 选择性抑制剂提供了概念性验证。

甲磺酸伊马替尼上市 10 多年来，一方面虽改善了患者的生存和预后，但另一方面也出现了部分患者不能耐受或出现耐药等反应，这就导致后续的用于对甲磺酸伊马替尼耐药或不能耐受患者治疗的达沙替尼、尼洛替尼、波舒替尼的相继获准上市，目前已上市的覆盖 c-KIT 靶点的激酶抑制剂多为 ATP 竞争抑制剂，在临床应用中，也有约 50% 的肿瘤患者会出现耐药，如何实现更多好的耐药性突破，通过变构，共价分子等等进行调控以克服耐药性，是激酶抑制剂研究领域的重要课题。此外，现有药物与火热的肿瘤免疫治疗治疗结合起来，实现多维度治疗，为癌症患者提供更多可选择治疗方案也是重要的研究方向。

（审校：张小田）

## 二十、CSF1R

### 1. 靶点机制（图 20）

集落刺激因子-1（colony-stimulating factor 1, CSF-1）是一种分泌型细胞因子，可使造血干细胞分化为巨噬细胞或其他相关细胞类型，以几种方式影响巨噬细胞和单核细胞，包括刺激吞噬和趋化活性增加，肿瘤细胞毒性增加，调节早期造血祖细胞增殖，并影响参与免疫学、代谢、生育力和妊娠的许多生理过程。集落刺激因子受体（CSF-1R）又称 CD115 和 M-CSF-R，是原癌基因 c-fms 编码的产物，与 FLT3、c-KIT、FDGFR、PDGFR 同属于第 III 类受体酪氨酸激酶家族。CSF-1R 激活需要 CSF-1 结合和受体二聚化，CSF-1R 与其配体 CSF-1 和白细胞介素 34（IL-34）结合后被激活，从而对单核-巨噬细胞的增殖分化与生长起着重要作用。此外，CSF-1R 在肿瘤细胞上的高表达与某些恶性肿瘤预后差相关。靶向 CSF-1R 有望减少 TAMs，特别是免疫抑制的 M2 型 TAMs，可能药物包括 CSF-1R 小分子抑制剂或单抗，两者均可阻止

CSF-1R 与配体结合，可促进巨噬细胞向 M1 表型复极化，降低 TAM 增殖、分化、存活，增强抗肿瘤活性。

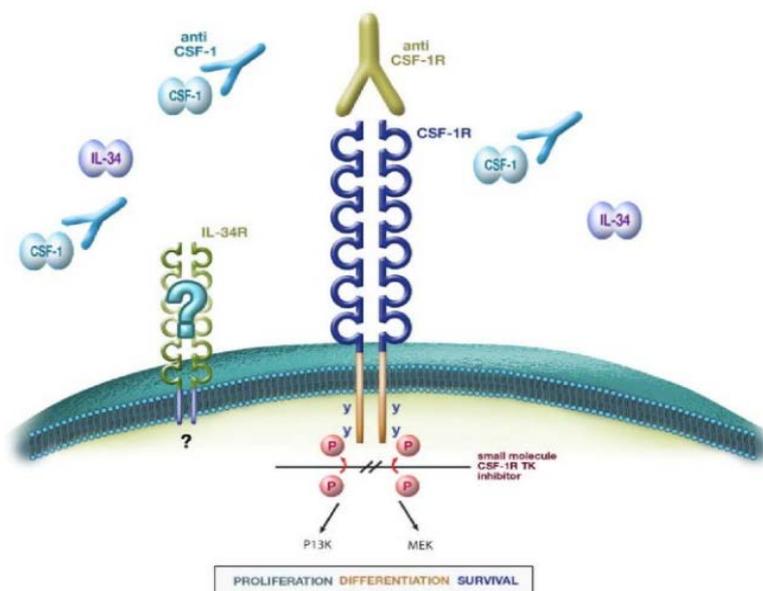


图 20

资料来源: Hume DA, MacDonald KP. Therapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling[J]. Blood, 2012, 119(8):1810-1820. doi:10.1182/blood-2011-09-379214.

## 2. 临床研究申报概况

CSF1R 抑制剂已有多款药物上市，多为覆盖 CSF-1R 靶点的小分子多靶点 TKI，国内多家药企已对其布局，包括高选择性 CSF-1R 抑制剂，如和记黄埔的 HMPL-653 胶囊、宝船生物的 BC006 单抗注射液、上海和誉生物的 ABSK021、福建海西新药的 C019199 片等，均进入临床研究。

目前在国内申报并在 CDE 登记的 CSF-1R 抑制剂相关临床研究约 40 项，其中 12 项为国际多中心临床研究，涉及药物包括 CSF-1R 选择性抑制剂如第一三共的 Pexidartinib HCl 胶囊、和誉医药的 ABSK021、凯信远达的 ENMD-2076、西安扬森的 Erdafitinib 等，4 项为 III 期研究，4 项为 II 期研究，4 项为 I 期研究。

目前国内开展的多靶点 TKI 研究多已上市，包括舒尼替尼治疗高分化胰腺神经内分泌瘤患者的安全性和有效性的多中心、前瞻性、非干预性研究；西奥罗尼联合紫杉醇治疗铂难治或铂耐药复发卵巢癌患者的随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究；评价索凡替尼联合特瑞普利单抗对比 FOLFIRI 作为晚期神经内分泌癌二线治疗的疗效和安全性的随机、开放、多中心、III 期临床研究。

目前国内开展的 CSF-1R 选择性抑制剂亦有近 20 项早期临床研究，其中 4 款来自上述国内企业，评估 ABSK021 在健康受试者单剂量空腹给药和高脂餐后给药相对生物利用度的随机、开放、两序列、两周期、交叉研究；评价 HMPL-653 治疗晚期恶性实体瘤及腱鞘巨细胞瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的多中心、开放、I 期临床研究；评价 BC006 单抗注射液在晚期实体瘤包括腱鞘巨细胞瘤患者中的耐受性、药代和药效动力学特征及初步疗效的探索性临床研究；评价 TT-00420 单药或联合治疗晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学及疗效的 Ib/II 期临床研究；评价 CM082 联合紫杉醇治疗一线标准化疗失败的晚期胃癌患者的安全性和初步疗效的 Ib 期临床研究等。

### 3. 简评

针对 CSF-1R 的多靶点的 TKI 类药物及选择性 CSF-1R 抑制剂均有多款药物在研过程中。临床前研究方面，抗人 CSF-1R 抗体及抗小鼠 PD-L1 抗体和抗人 CSF-1R 抗体联合给药都可有效控制 B-hCSF1/hCSF-1R 小鼠中的肿瘤生长，为 CSF-1R 抑制剂与免疫治疗的联合应用前景提供了有力支持，也是未来临床研究值得期待的新治疗方案。但目前该类药物研发布局较拥挤，且国内制药企业多集中于 I 期研究阶段，未来是否均可脱颖而出应谨慎对待。

(审校：张小田)

## 二十一、CSNK1A1

### 1. 靶点机制（图 21）

酪蛋白激酶（casein kinase, CK）是催化肽链中邻近酸性氨基酸残基的丝氨酸/苏氨酸磷酸化的酶，包括酪蛋白激酶 1（CK1）和酪蛋白激酶 2（CK2）。人类酪蛋白激酶 1 $\alpha$ （casein kinase 1 alpha 1, CSNK1A1 或 CK1 $\alpha$ ）是 CK1 家族 7 个亚家族成员之一。有研究显示，CSNK1A1 是急性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤等多种恶性肿瘤的潜在治疗靶点。目前研究发现，CSNK1A1 调节 Wnt / $\beta$ -catenin、p53 和其他关键信号通路，并与肿瘤进展密切相关。研究发现，敲除 CSNK1A1 基因会导致 Rps6 磷酸化降低，诱导 p53 活性增加及髓样细胞分化，表明 CSNK1A1 是治疗急性髓细胞白血病的一个潜在基因靶点。Lantermann 等研究发现，在表皮生长因子受体突变型 NSCLC 患者中，CSNK1A1 抑制 NF- $\kappa$ B 生存信号通路，从而降低患者对厄洛替尼的获得性耐药，并延长无病生存期。

资料来源：杨成义,刘峰,何雨,等.CSNK1A1 基因在脑胶质瘤患者中的表达及临床意义[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(8):721-725.

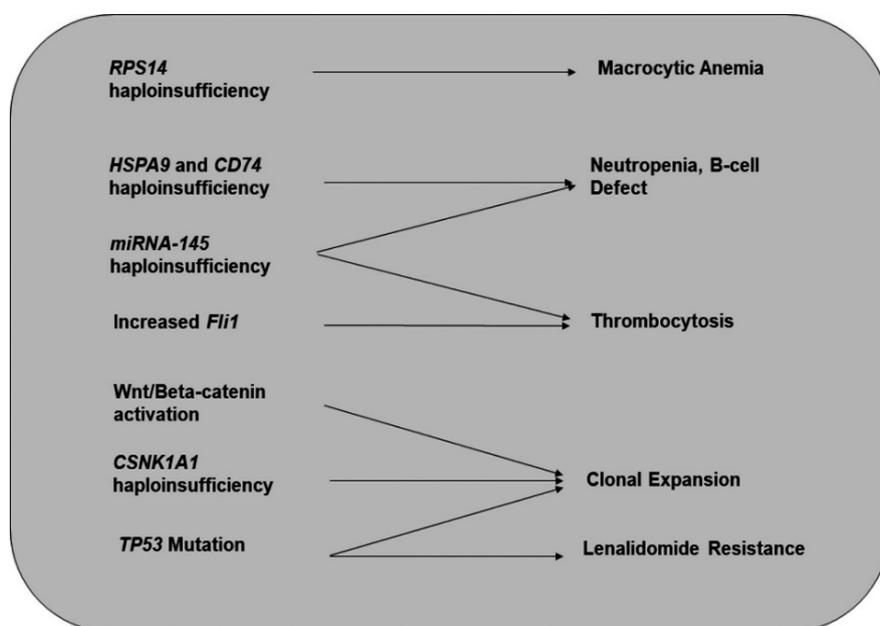


图 21

图片来源: Lee JH, List A, Sallman DA. *Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes with deletion 5q[J]. Eur J Haematol, 2019, 102(3):203-209. doi: 10.1111/ejh.13207. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30578738.*

## 2. 临床研究申报概况

HZ-H08905 是杭州和正医药有限公司开发的一种抗肿瘤口服小分子 PI3K 和 CSNK1A1 双靶点抑制剂, 这项在复发或难治性非霍奇金淋巴瘤患者中评价安全性、耐受性及药代动力学的 I 期临床研究正在进行中。由 BioTheryX 研发的 BTX-A51 是一种多激酶抑制剂, 靶向 CDK7/CSNK1A1/CDK9, 在复发/难治性急性骨髓瘤或高危骨髓增生异常综合征的患者中评价安全性、耐受性、药代动力学的 I 期剂量递增研究正在进行中。另有一项评价 BTX-A51 在晚期实体瘤和非霍奇金淋巴瘤患者中安全性、耐受性、药代动力学的剂量爬坡的 I 期研究正在进行。

## 3. 简评

CSNK1A1 的活性增加有助于恶性浆细胞增殖和存活, 可以调节细胞因子的分泌, 而细胞因子可能在化疗增敏中起到抑制作用, 进而可能影响患者的预后生存。CSNK1A1 抑制剂有可能是放化疗的增敏剂, 进而可以改善患者的临床预后, 但具体机制还需要进一步探索和研究。虽然有少数临床研究正在开展, 其真正的临床价值目前尚不清楚。

(审校: 刘子玲)

## 二十二、CTLA4

### 1. 靶点机制（图 22）

通过抑制免疫检查点活性，释放肿瘤微环境中的免疫“刹车”，激活抗肿瘤免疫反应是近几年肿瘤免疫治疗的热点。目前，研究较成熟的免疫检查点是 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4。在正常的免疫反应过程中，T 细胞活化需要 2 个信号：抗原呈递细胞（antigen presenting cell, APC）通过抗原-MHC 分子复合物特异性识别、结合 T 细胞表面的 TCR-CD3 分子，向 T 细胞传递活化的第一信号，APC 表面的 B7 与静止 T 细胞表面的协同刺激分子受体 CD28 结合，为 T 细胞活化提供第二信号。

CTLA-4 与协同刺激分子受体 CD28 高度同源，二者均可与 APC 表面配体 CD86（B7-2）/CD80（B7-1）结合，且 CTLA-4 对 B7 的亲和力明显高于 CD28。但与 CD28 不同，CTLA-4 与 APC 表面配体结合后向 T 细胞传导抑制信号，阻断 CD28 对 T 细胞的协同刺激作用，抑制 T 细胞活化。此外，CTLA-4 还可抑制 CD25 的表达发挥免疫抑制作用。因此，应用抗 CTLA-4 单抗可解除 CTLA-4 对 T 细胞的抑制作用，上调 T 细胞的活化增殖，诱导细胞毒 T 细胞（CTL）恢复其杀伤肿瘤细胞的功能。全球首个获批的抗 CTLA-4 单抗是百时美施贵宝的伊匹木单抗，于 2011 年由美国 FDA 批准上市。目前，全球共有 32 款涉及 CTLA-4 靶点的在研药物，其中阿斯利康的替西利姆单抗（Tremelimumab）是市场认为最有可能上市的第二款 CTLA-4 产品。目前国内唯一上市的 CTLA-4 是于 2021 年 6 月获批的伊匹木单抗。

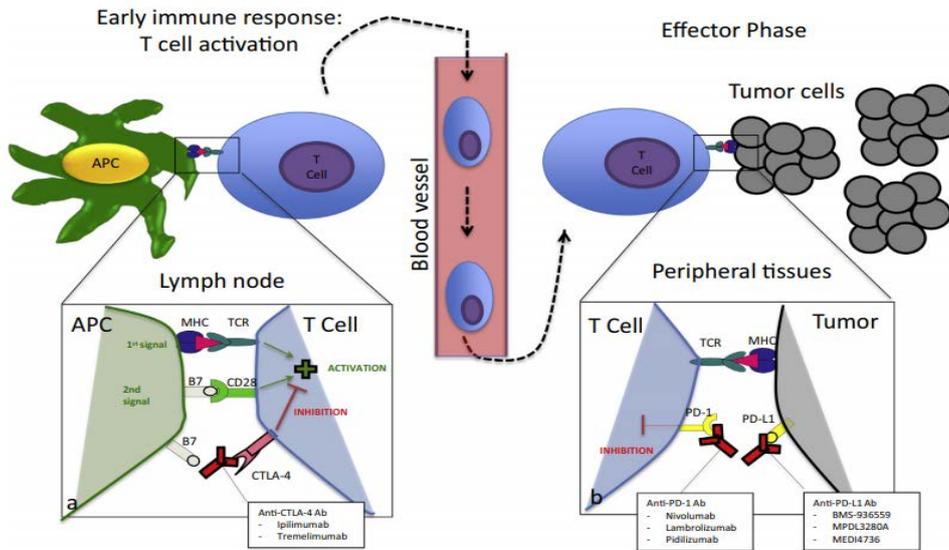


图 22

资料来源：Chrisann Kyi, Michael A Postow. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy[J]. FEBS Lett, 2014, 588(2):368-376. doi: 10.1016/j. febslet. 2013. 10.015. Epub 2013Oct23. PMID:24161671.

## 2. 临床研究申报概况

在 CTLA-4 方面，全球目前共有超过 30 款以 CTLA-4 为靶点的药品在研，包括 29 款抗体类药物和 3 款 CAR-T 细胞疗法药物。但除已获批的伊匹木单抗和已进入 III 期临床的替西利姆单抗外，其均处在早期研发阶段。在国内，目前有超过 10 款涉及 CTLA-4 靶点的在研药品，包括 4 款抗体类药物、3 款双抗和 4 款融合蛋白产品。目前仅有康宁杰瑞的 KN-046 和信达生物的伊匹木单抗类似药 IBI-310 进入 III 期临床，其余近 20 家中国企业产品仍处于临床 II 期、I 期或者更早期研发阶段，开发的适应证主要集中在实体瘤、NSCLC、黑色素瘤、食管癌、鼻咽癌、淋巴瘤等。

## 3. 简评

国内现今已布局 CTLA-4 单抗的企业有 20 余家。CTLA-4 单抗在单药治疗实体瘤时，仍存在应答率有限、毒性较大等问题，未来 CTLA-4 抑制剂的研究方向可能在于增效减毒并与 PD-1/PD-L1 单抗、化疗、靶向治疗、局部治疗等手段的联合。虽然目前仅有跨国企业的产品在中国上市，但是预计未来数年将会有大量的中国企业展开后期临床研究，竞争激烈，作为单药临床价值有限，其真正的临床价值需要在联合用药中进一步探索。

（审校：王洁）

## 二十三、DDR1

### 1. 靶点机制（图 23）

盘状结构域受体（discoidin domain receptor, DDR）是一种胶原激活的受体酪氨酸激酶，在调节细胞的形态发生、分化、增殖、黏附、迁移、侵袭和基质重塑等重要过程中发挥重要作用，主要在人体多种组织的表皮细胞中表达。DDR1 和 DDR2 的高表达或者突变与多种恶性肿瘤有关，而且 DDR 过表达与肿瘤淋巴结转移显著相关。DDR1 是阻止免疫细胞靠近肿瘤的关键蛋白；抑制 DDR1 的表达可以降低肿瘤微环境（TME）中的免疫抑制作用，有望成为肿瘤免疫治疗的新靶标。研究发现，在肿瘤发展过程中，DDR1 可以使细胞外基质（ECM）变为高度有序的状态，就像在肿瘤周围包裹上一层“铁丝网”，阻碍免疫细胞浸润及其杀伤肿瘤细胞的作用。在 TNBC 小鼠模型中敲除 DDR1，可以促进肿瘤内 T 细胞的浸润，并能抑制肿瘤的生长。因此，敲除 DDR1 基因或通过抑制 DDR1，有可能阻断肿瘤的抗免疫监控的能力，让免疫细胞成功进入肿瘤杀伤肿瘤细胞。

临床前研究提示，DDR1 抑制剂在肝癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、食管癌和 NSCLC 患者来源的肿瘤移植小鼠模型（PDX）中表现出广泛且很强的抗肿瘤活性。

资料来源: Elkamhawey A, Lu Q, Nada H, et al. The Journey of DDR1 and DDR2 kinase inhibitors as rising stars in the fight against cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(12):6535. Published 2021 Jun 18. doi:10.3390/ijms22126535.

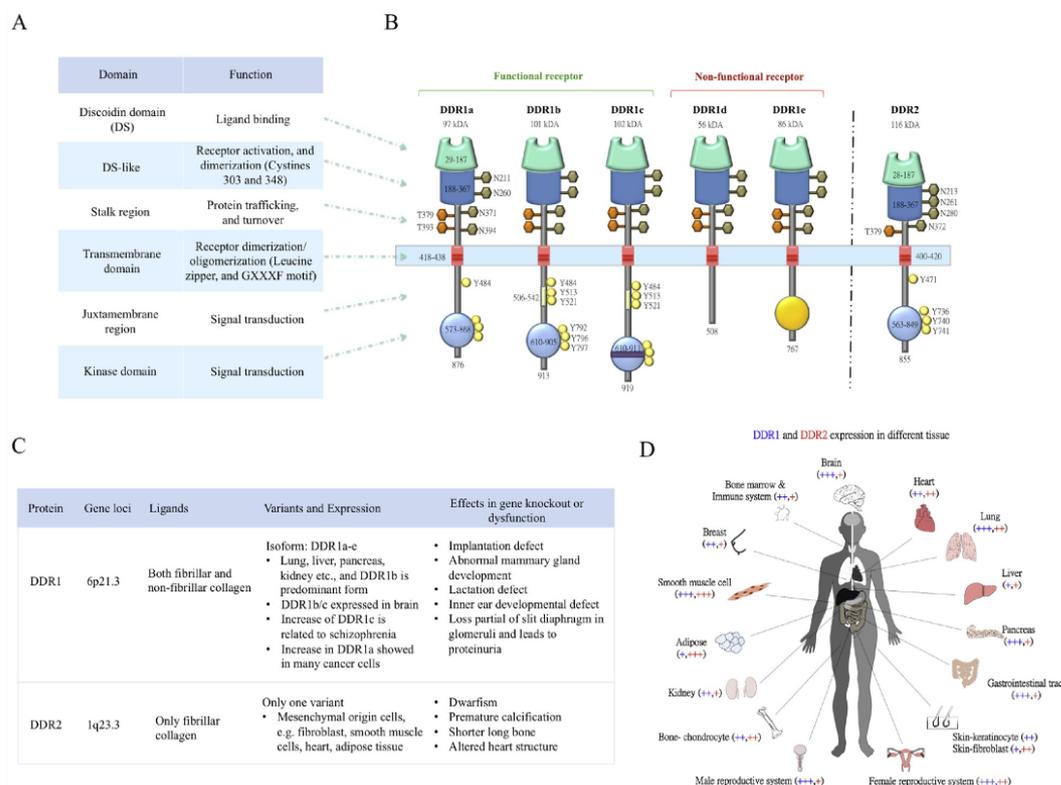


图 23

图片来源: Yeh YC, Lin HH, Tang MJ. Dichotomy of the function of DDR1 in cells and disease progression[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019,1866(11):118473. doi:10.1016/j.bbamcr.2019.04.003. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30954568.

## 2. 临床研究申报概况

国内外已有多个团队早期布局 DDR1 小分子抑制剂的研究工作，如浙江冠科博创公司的 APL-102 是一种包括抑制 DDR1 靶点的口服多激酶抑制剂，临床前研究提示，APL-102 不仅有可能作为单一药物治疗患者，也具有和免疫治疗等进行联合治疗的巨大潜力。目前 APL-102 正在开展针对晚期实体瘤患者的安全性、耐受性及药代动力学的 I 期临床研究。ICP-033 是北京诺诚健华公司研发的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，作用于 DDR1/2、血管内皮生长因子受体 2/3 (VEGFR 2/3) 及血小板衍生生长因子受体 (PDGFR- $\alpha/\beta$ ) 等受体酪氨酸激酶。临床前研究提示，ICP-033 可抑制肿瘤血管形成，改善肿瘤微环境，抑制肿瘤生长、侵袭和转移，从而发挥靶点特异性抗肿瘤作用。目前正在进行 ICP-033 在实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学的 I 期临床研究。

### 3. 简评

肿瘤免疫治疗的疗效往往受到 TME 中免疫抑制作用的影响。TME 中不仅存在多种免疫抑制细胞和细胞因子，还有一层细胞外基质（ECM）组成的“物理屏障”，严重影响免疫细胞对肿瘤的浸润，大大降低了对肿瘤细胞的杀伤效果。从目前免疫治疗的开发过程可以看出，单一免疫检查点抑制剂的作用已经到了顶峰。如果希望进一步提高疗效，需要采取联合的方式，不管是联合其他免疫检查点抑制剂，或者双功能单抗，或者小分子靶向药物。DDR1/2 这个靶点药物的开发，不仅仅可以单药治疗某些敏感肿瘤，还可以通过抑制 DDR1 表达，降低 TME 中的免疫抑制作用，从而增强肿瘤免疫治疗效用。因此，DDR1/2 抑制剂联合免疫检查点抑制剂具有较大成功的可能性，但目前尚处于临床研究的初步阶段，临床价值需要等待研究结果的公布，以及后续的联合治疗可能的机制、最佳配伍等进一步的探索。

（审校：李薇）

## 二十四、DLL4

### 1. 靶点机制（图 24）

DLL4（delta like canonical notch ligand 4）在人体中特异性表达于脉管系统，通常位于发育中的胚胎、成年组织血管新生过程中的动脉、小动脉及毛细血管的内皮细胞上，主要在新生血管的尖端细胞中表达，而处于静止的血管、静脉内皮细胞和血管平滑肌细胞并不表达 DLL4。DLL1 单倍体不足会由于血管生成缺陷导致胚胎致死，显示 DLL4 在血管生成中起到重要作用。病理情况下，多种实体肿瘤血管如乳腺癌等可见 DLL4 上调。DLL4 是 Notch 的配体，Notch 基因编码一类高度保守的细胞表面受体，Notch 信号在干细胞生物学中极具重要性，条件性基因破坏研究证明 DLL4 在肿瘤干细胞（cancer stem cell, CSC）的维持和增殖中具有重要作用。此外，包括巨噬细胞和树突状细胞在内的骨髓细胞亦表达 DLL4，因此在调节适应性免疫反应中发挥作用。由于抗 VEGF 药物单药治疗容易产生耐药性，临床上迫切需要新一代血管生成抑制剂来克服这种耐药性。DLL4/Notch 作为 VEGF 的下游通路，对 VEGF 引起的血管生长起着负反馈调节，并可降低内皮细胞 VEGF 的敏感性。因此，同时阻断 VEGF 和 DLL4 理论上可以更有效地抑制肿瘤的生长。从安全性角度分析，虽然 DLL4 是对胃肠道上皮细胞内的谱系定型很重要的配体之一，但选择性抑制 DLL4 对胃肠道功能的影响很小。

资料来源：Gurney A, Hoey T. Anti-DLL4, a cancer therapeutic with multiple mechanisms of action[J]. *Vasc Cell*, 2011,3:18. doi:10.1186/2045-824X-3-18.



## 二十五、EGFR

### 1. 靶点机制

表皮生长因子受体（EGFR）是一种跨膜糖蛋白，为酪氨酸蛋白激酶 ErbB 受体家族的成员，该家族还包括 HER2/neu、HER3 和 HER4。EGFR 受体的激活发生在特异性表皮生长因子（EGF）配体，如与 EGF 或转化生长因子  $\alpha$ （TGF $\alpha$ ）结合后，这些配体会引起结构改变导致两种受体二聚化。在这一过程中，激酶结构域诱导酪氨酸磷酸化，通过下游信号传导通路导致细胞增殖的增强和凋亡障碍。

EGFR 家族成员通过特定的驱动突变或基因扩增参与多种恶性肿瘤的发生和发展，特别是 NSCLC、胶质母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌和卵巢肿瘤。大多数突变的 EGFR 可发生自体二聚体化，而不依赖于配体的结合，从而结构性激活了激酶的活性。值得注意的是，EGFR 突变发生于激酶结构域，即 EGFR 外显子 18 到外显子 21，以东亚裔 NSCLC 患者为常见；其中，EGFR L858R 点突变和 19 外显子缺失突变是最为常见的突变类型，约占 EGFR 突变的 90%。此外，EGFR 基因扩增也很常见，研究表明，高达 50% 的 CRC 和 NSCLC 存在 EGFR 基因拷贝数显著增加。因此，这些突变可引发信号转导通路下游抗凋亡 Ras 信号传导级联的异常激活，进而导致细胞增殖不受控制和细胞凋亡发生障碍。

目前抗 EGFR 药物主要包括小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）和抗 EGFR 的单克隆抗体（mAb）。小分子 EGFR TKI 与 ATP 竞争结合 EGFR 酪氨酸激酶的细胞内催化结构域，从而抑制 EGFR 自身磷酸化和下游信号传导。相反，抗 EGFR 单克隆抗体通过与 EGFR 的细胞外结构域结合，来阻断配体诱导的 EGFR 酪氨酸激酶活化。近年来，双抗与 ADC 的研发使这个经典靶点越来越受关注。

### 2. 抗 EGFR 药物分类

#### （1）EGFR TKI 药物

##### 1) 临床研究申报概况

目前国内 EGFR TKI 在研的临床研究超 150 项，可谓是遍地开花，其中，III 期临床研究 30 余项，生物药等效性研究约 15 项，国际多中心临床研究超过 15 项。吉非替尼（Gefitinib）是首个上市的一代 EGFR TKI，适用于单药治疗铂类和多西他赛化疗失败的局部晚期或转移性 NSCLC，2002 年 7 月获 PMDA 批准上市，2003 年 5 月获 FDA 批准上市，2005 年 2 月获批在中国上市，开启了肺癌靶向治疗的新时代。现今在中国进行中的吉非替尼仿制药临床研究有 6 项。另一款一代 EGFR TKI 厄洛替尼（Erlotinib）已于 2005 年 2 月在中国获批上市，现有 4 项厄洛替尼的临床研究

在中国进行。国产第一个自主创新的第一代 EGFR TKI 药物是埃克替尼 (Icotinib)，于 2011 年 6 月获 NMPA 批准上市，目前也有 2 项临床研究在进行中。另外，还需提及一个可逆性的新一代 EGFR TKI 药物 Zorifertinib (AZD3759)，具备强效的血脑屏障穿透能力，在脑脊液、脑组织中可达到与血浆中相近的药物浓度。

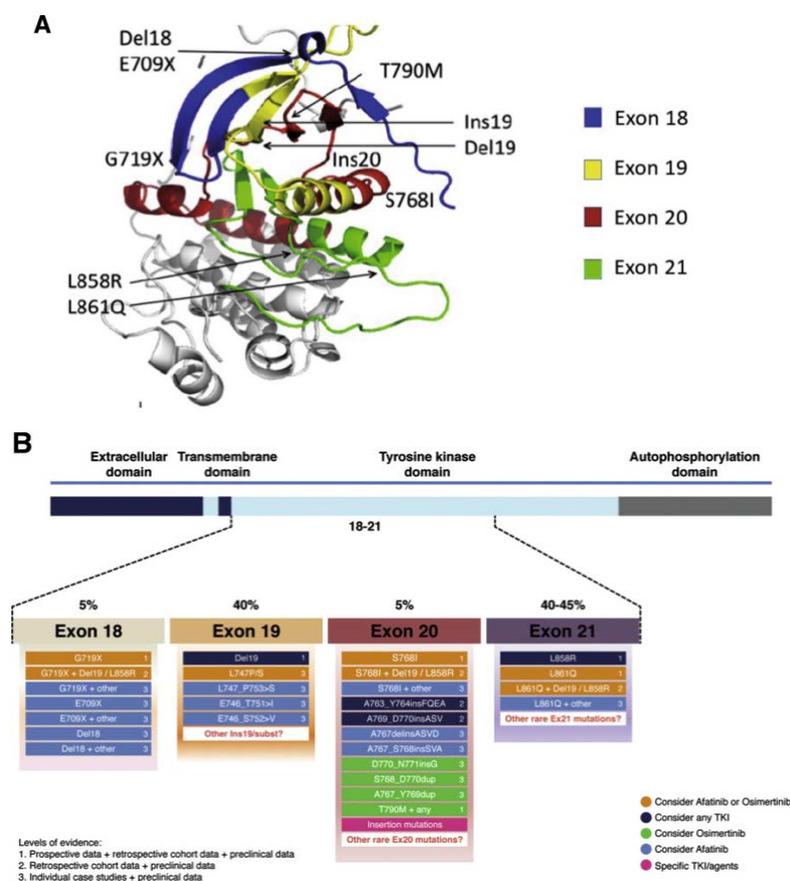


图 25

资料来源: Passaro A, Mok T, Peters S, et al. Recent advances on the role of EGFR Tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5): 764-773. doi: 10.1016/j.jtho. 2020.12.002. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333327.

首个获得 FDA 批准的二代 EGFR 抑制剂为阿法替尼 (Afatinib)，使 pan-HER 酪氨酸激酶强效、不可逆地与 EGFR 结合，从而达到关闭癌细胞信号通路、抑制肿瘤生长的目的，于 2017 年 2 月在中国获批上市，为晚期 EGFR 突变肺癌患者提供了新的选择，目前阿法替尼及其仿制药约 7 项临床研究在进行中。阿法替尼的疗效并没有优于一代 EGFR TKI，且毒副作用大于一代，在这种情况下，第二个二代 EGFR TKI 达可替尼 (Dacomitinib) 于 2018 年 9 月获得 FDA 批准上市，2019 年 5 月获批准在中国上市，目前在中国有 1 项达可替尼及仿制药的临床研究在进行中。在研的

国产药迈华替尼和苏特替尼 2 个二代 EGFR TKI，也分别有 8 项及 4 项不同阶段的临床研究正在进行中

随着肺癌靶向治疗的迅速进展，EGFR TKI 在临床上广泛应用，耐药问题日益突出。其中，EGFR-T790M 获得性突变见于约 60% 一代与二代 EGFR TKI 耐药患者。三代 EGFR TKI 对 EGFR T790M 突变肿瘤有效，奥希替尼作为全球第一个三代 EGFR TKI 于 2015 年 11 月 13 日获得 FDA 加速审批上市，目前有超过 5 项国际多中心临床研究正在进行。阿美替尼和伏美替尼属于国产的第三代 EGFR TKI，均为奥希替尼骨架基础上进行结构修饰而获得的药物；目前阿美替尼有超过 10 项、伏美替尼有约 6 项临床研究正在进行中。此外，国产第三代 EGFR TKI 药物艾维替尼和贝福替尼已在申请上市中，艾力替尼、奥瑞替尼、克耐替尼、莱洛替尼和瑞泽替尼等均有不同阶段的临床研究正在进行中。

对于抗肿瘤药物来说，防止耐药是个永恒的话题。第三代 EGFR TKI 同样不能幸免，其耐药机制一直都备受关注，可能克服第三代耐药后突变的第四代 EGFR TKI 药物正大天晴 TQB3804 和贝达药业 BPI-361175 均已在中国进行 I 期临床研究的探索，期待其结果。

另外，中国目前还有超过 10 款除靶向 EGFR 外的多靶点激酶抑制剂也处在不同阶段的临床研发中。

## 2) 简评

近年来，抗肿瘤药物研发取得了长足进展，在 NSCLC 的赛道上，EGFR TKI 一直是各大药企关注的热门领域，而 EGFR TKI 在经过三代的进步更替，特别是第三代 EGFR TKI 在临床上的成功吸引着中国诸多药企的加入，对 EGFR TKI 创新药进行了全面布局，已经呈现出扎堆研发、扎堆上市的白热化现象。

### (2) 抗 EGFR 抗体

#### 1) 临床研究申报概况

全球范围内批准上市的 EGFR 单抗共 4 款：西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗和尼妥珠单抗，在中国仅西妥昔单抗和尼妥珠单抗已上市。目前中国进行中的 EGFR 单抗临床研究超过 30 项，其中西妥昔单抗的临床研究超过 10 项，尼妥珠单抗有 6 项临床研究。另外，神州细胞工程有限公司的 SCT 200 及强生公司的埃万妥单抗、帕尼单抗及安美木单抗等近 10 款 EGFR 单克隆抗体均有不同阶段的临床研究在进行。

新型抗体药物形式，尤其是双抗与 ADC 成为新一代 EGFR 靶向药物研发的重要工具。众所周知，旁路 MET、AXL、FGFR 突变也可以导致 EGFR 靶向治疗的耐药。因此，一些针对多条途径的双抗药物 EGFR/HER3、EGFR/cMET 双抗陆续走到前台。2021 年 5 月 21 日，FDA 批准强生 EGFR/cMET 双抗 Amivantamab 上市，用于治疗 EGFR 外显子 20 插入突变的 NSCLC，目前在中国有 4 项国际多中心临床研究正在进行，其中有 3 项 III 期研究为评价晚期不可切除肺癌的安全性和有效性研究及评价联合化疗治疗晚期不可切除肺癌的安全性及有效性研究。另外还有一款百利天恒的 SI-B001（EGFR/HER3 双抗）正在进行 7 项临床研究，评价 SI-B001 联合紫杉醇治疗复发转移性头颈部鳞状细胞癌的有效性和安全性的 II 期临床研究；评价 SI-B001 单药或联合化疗治疗不可切除或转移性消化系统恶性肿瘤（结直肠癌、胃癌）的有效性和安全性的 II 期临床研究；评价 SI-B001 治疗局部晚期或转移性上皮肿瘤的 I 期临床研究等。

EGFR ADC 在中国的研发方面，乐普生物（MRG003）、昭华生物、恒瑞医药（SHR-A1307）和荣昌生物（RC68）等多家生物技术公司均有布局，但在当前仅乐普生物的 MRG003 进入临床研究阶段，探索在晚期实体瘤的 I 期研究和在复发转移性鼻咽癌、EGFR 阳性局部晚期或转移性胆道腺癌、复发或转移性头颈部鳞状细胞癌、晚期 NSCLC 患者的有效性和安全性的 II 期研究。

## 2) 简评

随着中国第一款获批上市的抗 EGFR 单抗药物西妥昔单抗的专利保护到期，越来越多的国产抗 EGFR 单抗药物将在未来获批上市，临床研究已经超过 30 项，同质化竞争严重。针对 EGFR 的双功能单抗和 ADC 的开发是个创造的突破，这是成熟靶点的新机会，也是患者的新希望，但目前进入临床研究的仍不多，且多处于早期研发阶段，需要进一步探索。

（审校：韩宝惠）

## 二十六、EP4

### 1. 靶点机制（图 26）

前列腺素 E2 受体 4 亚型（prostaglandin E2 receptor 4, EP4）表达于肿瘤基质中的肿瘤细胞、成纤维细胞和免疫细胞表面。动物实验表明，免疫细胞上的 EP4 受体参与肿瘤生长，其机制与 PGE2 的功能直接相关。PGE2 的经典功能包括能通过 PI3K/AKT 和 Ras-MAPK、ERK 信号转导途径增强肿瘤细胞的存活能力。近年来研究发现，PGE2 还可通过抑制自然杀伤细胞（NK 细胞）功能来减缓恶性肿瘤免疫循环（cancer-

immunity cycle, C-IC), 抑制树突状细胞前体对 TME 的作用。这对于 CD8<sup>+</sup> T 细胞的肿瘤相关抗原启动及其从肿瘤引流淋巴结转移到肿瘤组织至关重要。此外, PGE<sub>2</sub> 可激活肿瘤组织中存在的几个关键免疫抑制细胞, 并抵消效应 CD8<sup>+</sup> T 细胞的杀肿瘤特性。在上述作用的驱使下, 肿瘤发展为非 T 细胞敏感的肿瘤, 并导致对免疫治疗耐药。选择性抑制 EP<sub>4</sub>, 可激活 cAMP-ERK 和 PI3K 的信号传导, 抑制肿瘤生长, 能够恢复肿瘤的免疫反应性。因此, 普遍认为 EP<sub>4</sub> 拮抗剂治疗可通过抑制 PGE<sub>2</sub> 在肿瘤中的免疫抑制和致瘤作用, 并可能使免疫检查点抑制剂在非炎症和 C-IC 缺陷型肿瘤患者中的治疗更加敏感。

资料来源: Take Y, Koizumi S, Nagahisa A. Prostaglandin E receptor 4 antagonist in cancer immunotherapy: mechanisms of action[J]. Front Immunol,2020,11:324. doi:10.3389/fimmu.2020.00324.

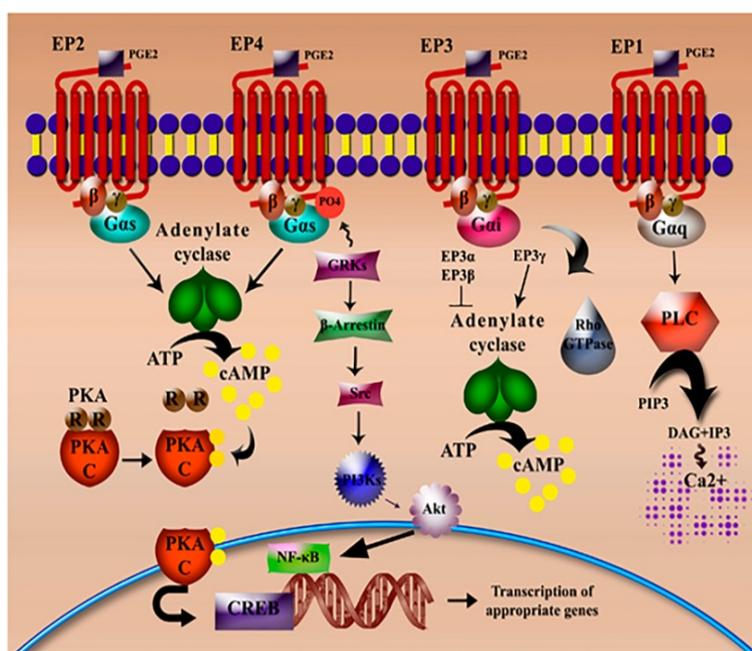


图 26

图片来源: Sreeramkumar V, Fresno M, Cuesta N. Prostaglandin E2 and T cells: friends or foes. Immunol Cell Biol,2012,90(6):579-586. doi:10.1038/icb.2011.75.

## 2. 临床研究申报概况

目前全球范围内暂无 EP<sub>4</sub> 抑制剂上市, 约 20 个 EP<sub>4</sub> 靶向药在研, 最新研发进度为临床 II 期研究阶段, 如爱尔兰罗达制药的 CR6086、MCE 的 grapiprant 等。国内 5 家企业布局了 EP<sub>4</sub> 抑制剂, 包括宇耀生物的 YY001、徐州思路迪的 3D1002、杭州阿诺生物的 AN0025、原力生物的 INV-1120 胶囊及新湾医药的 RMX1002 片。共 5 项临床研究在国内进行中, 其中 1 项为 II 期研究, 3D1002 联合盐酸羟考酮缓释片治疗

中-重度癌痛患者的多中心、随机的 II a/II b 期临床研究；4 项为 I 期研究，包括 AN0025 联合放化疗治疗局部晚期或局部复发食管癌的开放、多中心、Ib 期临床研究；INV-1120 在局部晚期/转移性实体瘤患者中的首次人体、开放、I 期（剂量递增）临床研究；RMX1002 单药及联合 PD-1 单抗治疗晚期实体瘤患者的剂量递增及扩展的药代动力学、耐受性、初步有效性评估的 I 期临床；RMX1002 治疗晚期实体瘤患者的单臂、开放、剂量递增及扩展的药代动力学、耐受性、初步有效性评估的 I 期临床研究。

### 3. 简评

目前临床前研究表明，EP4 拮抗剂与 PD1 抑制剂的联用可以发挥强大的协同作用，一项在美国和欧洲开展的开放、多中心、临床 Ib 期研究，在评估 AN0025 与帕博利珠单抗联合治疗多种局部晚期/转移性实体瘤的安全性及初步疗效，EP4 是极具潜力的 PD-1 治疗联合用药之一，将有望为许多恶性肿瘤患者，包括经一线或二线治疗后病情进展及对 PD-1 免疫疗法无应答或耐药的患者，带来新的治疗方案。但目前国内外该药布局略有拥挤，已经获批临床的和准备申报临床的产品超过了十家。该产品未来应以联合治疗为主要开发策略，并在转化研究的基础上筛选有效人群，提高特定人群的治疗效果。

（审校：张小田）

## 二十七、EZH1

### 1. 靶点机制（图 27）

表观遗传学是生命科学研究中的新兴领域，其研究对象是除基因组本身序列发生变化之外、整个染色质所发生的可遗传特性的动态变化及其调控机制。近年来，对组蛋白的甲基化修饰是表观遗传学领域的热门研究方向，组蛋白的甲基化在调节基因表达方面发挥着重要作用。组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1（enhancer of zeste homolog 1, EZH1，又称增强子 zeste 同源物 1）、增强子 zeste 同源物 2（又称组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2, EZH2）是表观遗传调控因子多梳蛋白抑制性复合体 2（PRC2）的催化亚基，负责 H3K27 甲基化过程，造成相应基因的表达沉默。

EZH2 靶点是近年表观遗传抗肿瘤领域研究的热门靶点。多项研究表明，EZH2 在一些实体瘤上均有表达异常。目前，全球范围内靶向 PRC2 复合体的小分子并不多，且大多数为 EZH2 选择性抑制剂，通常这些分子均具有药代动力学性质较差的特点。2020 年 1 月，FDA 批准了 Epizyme 公司研发的全球首个 EZH2 抑制剂 Tazemetostat 上市，适应症为不适用于手术切除的转移性或晚期的上皮样肉瘤（Epithelioid sarcoma, ES）。

多项研究证据表明，EZH1 和 EZH2 在多种肿瘤中互相代偿，EZH1 异常发生多见于肺腺癌、结肠腺癌、皮肤恶性黑色素瘤、子宫内膜样腺癌和常规多形性胶质母细胞瘤等。临床前研究表明，同时靶向 EZH1/2 具有治疗多种恶性肿瘤的潜能，有可能提高抗肿瘤的治疗效果。

资料来源: Jung CK, Kim Y, Jeon S, et al. Clinical utility of EZH1 mutations in the diagnosis of follicular-patterned thyroid tumors[J]. Hum Pathol, 2018, 81:9-17. doi: 10.1016/j. humpath. 2018. 04.018.

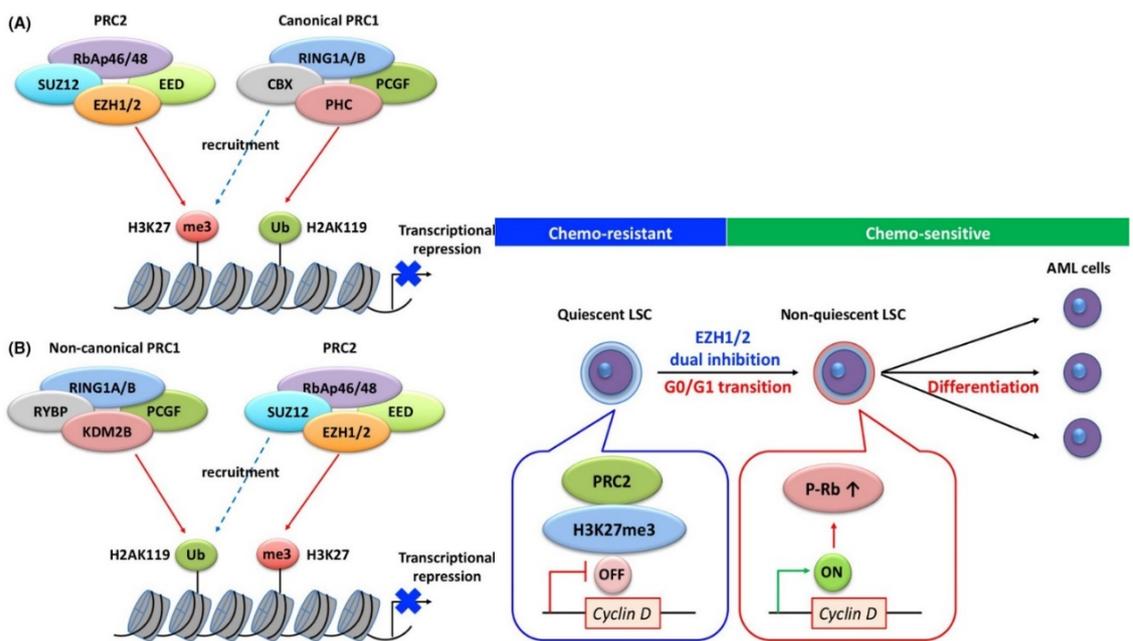


图 27

图片来源: Nakagawa M, Kitabayashi I. Oncogenic roles of enhancer of zeste homolog 1/2 in hematological malignancies[J]. Cancer Sci, 2018, 109(8):2342-2348. doi: 10.1111/cas.13655. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29845708; PMCID: PMC6113435.

## 2. 临床研究申报概况

EZH2 靶点是非常有前景的抗肿瘤药物靶点之一，但由于表观调控机制的复杂性和不确定性，也充满巨大风险和挑战。作为首创药的 Tazemetostat 已经重磅上市，必将激发医药工业界和学术界对表观遗传靶点的研发热情。已知国内恒瑞公司的 EZH2 抑制剂在临床 I / II 期研究阶段，尚未形成同质化恶性竞争；但未来 EZH2 抑制剂的适应证有多少？市场份额有多大？哪一款 EZH2 抑制剂能成为最强（Bestinclass）？需要深刻思考。

Valemetostat（DS-3201, DS-3201b）是一款潜在的首创（first-in-class）EZH1 和 EZH2 双重抑制剂，也是一种强效、选择性、小分子抑制剂，旨在通过靶向 EZH1 和

EZH2 酶对抗表观遗传失调，2022 年 01 月，第一三共制药（Daiichi Sankyo）宣布，已向日本厚生劳动省（MHLW）提交了 Valemetostat 的新药上市申请（NDA），用于治疗复发/难治性成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATL）患者。Valemetostat 有潜力成为全球第一个获得监管批准的 EZH1 和 EZH2 双重抑制剂，将为复发或难治性 ATL 患者提供一种新型的靶向治疗选择。

第一三共的 Valemetostat 已有多项海外或国际多中心临床研究，目前仅一项国际多中心临床研究在中国开展，是 DS-3201（伐美妥司他，Valemetostat）药治疗复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤受试者的单臂 II 期研究（VALENTINE-PTCL01）。此外，HH2853 是海和生物与中国科学院上海药物所共同研究开发的一种新型、高效、特异性的 EZH1/2 双重抑制剂，目前是国内唯一在中国申报临床研究的 EZH 抑制剂，评估 HH2853 用于治疗复发性/难治性非霍奇金淋巴瘤或晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和临床活性的首次人体、开放、I 期研究正在进行之中。

### 3. 简评

研究发现，EZH1/2 双抑制剂可能比 EZH2 选择性抑制剂具有更高的抗肿瘤功效，并且发现了对 EZH1/2 双抑制剂敏感的血液肿瘤亚型，进一步提示 EZH1/2 双重抑制剂的临床应用潜力。2020 年，全球首个 EZH2 抑制剂 Tazemetostat 获批上市为 EZH 靶向治疗提振了重要信心，EZH2 作为近年来表观遗传抗肿瘤领域研究的热门靶点也已有多款产品进入临床。表观遗传调控因子靶点药物的临床价值曾经受到质疑，其真正临床的潜力还需要更多强有力的证据。目前，全球范围内超 70 项临床研究正在进行，由于对 EZH 靶点的基础研究的深入，带动了双靶点的探索，同时靶向 EZH1 与 EZH2 的药物仅有 Valemetostat 和 HH2853 两款，Valemetostat 有可能成为首个 EZH1/2 双重抑制剂。EZH1 与 EZH2 双重抑制剂将成为未来的开发重点，而且联合治疗的进一步探索有可能在其他肿瘤适应证方面出现突破。

（审校：陈彤）

## 二十八、FCGR2B 抑制剂

### 1. 靶点机制（图 28）

FCGR2B（Fc fragment of IgG receptor II b，Fc  $\gamma$  R II B）属于 Fc $\gamma$  受体家族，是典型的抑制性 Fc $\gamma$  受体，该基因编码的蛋白是免疫球蛋白  $\gamma$  复合物 Fc 区的低亲和力受体。其编码蛋白参与免疫复合物的吞噬作用和 B 细胞产生抗体的调节，可以抑制附近的免疫受体酪氨酸激活基序 ITAM 通路，降低抗体免疫治疗效果。正是由于其表达异常的情况，以及与肿瘤发展之间的关系，被定位于可能用于治疗肿瘤的新靶

点。研究发现，FCGR2B 在多种类型的非霍奇金淋巴瘤中过度表达，且其过度表达与难治性非霍奇金淋巴瘤的不良预后相关。

资料来源: <https://bioinvent.com/>.

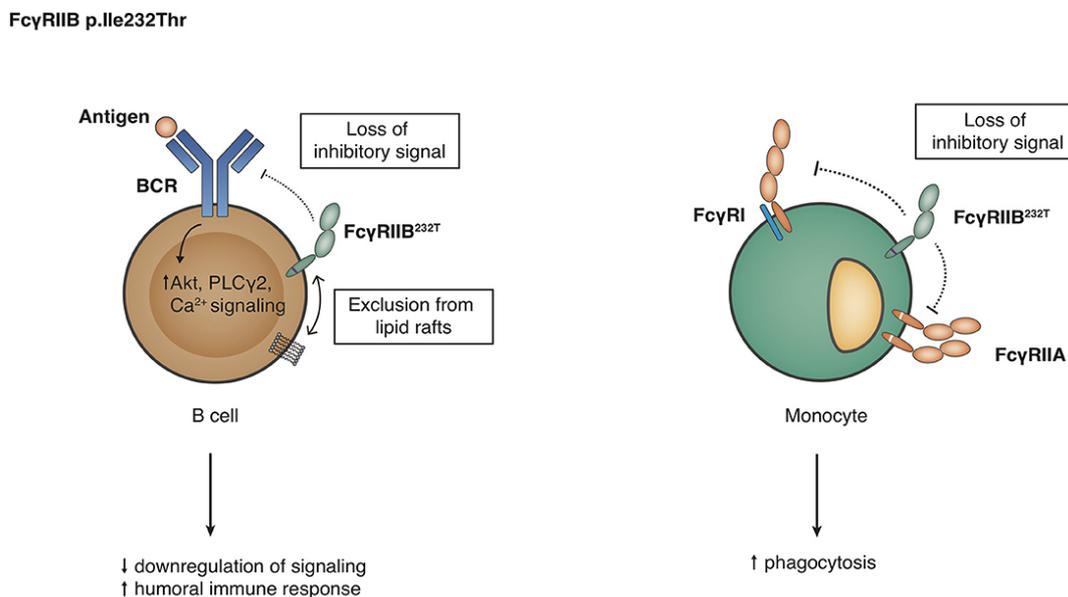


图 28

图片来源: Nagelkerke SQ, Schmidt DE, de Haas M, et al. Genetic variation in low-to-medium-affinity fcγ receptors: functional consequences, disease associations, and opportunities for personalized medicine[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2237. doi: 10.3389/fimmu.2019.02237. PMID: 31632391; PMCID: PMC6786274.

## 2. 临床研究申报概况

由 BIOINVENT 公司研发的 FCGR2B 单抗 BI-1206 于 2022 年 1 月获得 FDA 授予的孤儿药资格。同时，凯信远达公司将 BI-1206 引进，使其成为了目前唯一获批在中国进行临床研究的 FCGR2B 靶向药，正在进行 BI-1206 治疗非霍奇金淋巴瘤的 I 期研究。

## 3. 简评

BIOINVENT 公司已经公布了 BI-1206 联合利妥昔单抗治疗复发难治性惰性 B 细胞 iNHL 患者的 I / II a 期研究的积极成果，通过阻断 FCGR2B 蛋白，BI-1206 有望能恢复或提高利妥昔单抗或其他 CD20 单抗在治疗 iNHL 中的药物活性，这两类药物的联用为 iNHL 患者提供了新的治疗选择。但尚未有中国的公司开展该靶点的临床研究。

FCGR2B 蛋白在非霍奇金淋巴瘤中过度表达，且其过度表达与难治性非霍奇金淋巴瘤的不良预后相关，因此针对这一靶点的药物选择了非霍奇金淋巴瘤作为主要

的适应证正在进行探索。如果不能在其他肿瘤的适应证方面有新的考虑，如在基础研究中新的发现，其临床应用范围比较小，即使是探索一下联合治疗的方案，也难以有大的突破，因为非霍奇金淋巴瘤的标准治疗的疗效较好，可选择的药物也多，不属于未被满足的急需治疗的适应证范围。

（审校：侯健）

## 二十九、FGFR

### 1. 靶点机制（图 29）

肿瘤微环境重要的组成之一，即肿瘤相关成纤维细胞；其与正常纤维细胞相比，是体积较大的纺锤形间充质细胞；活性受肿瘤细胞分泌的生长因子调控；同时，其自身还可以分泌成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）。FGF 作为 FGFR（fibroblast growth factor receptor）的配体家族，由 22 个功能不同的配体组成，其中 18 个配体通过 4 个高度保守的跨膜酪氨酸激酶受体 FGFR1-4 发挥作用，配体与受体结合可促进受体二聚化，激活下游信号传导通路，如 PLC- $\gamma$ /Ca<sup>2+</sup>、RAS/MAPK、FRS2/PI3K/AKT 及 PLC- $\gamma$ /PKC 等通路。这些信号传导途径在多种生理过程如细胞增殖、分化、迁移和凋亡中均起着至关重要的作用。FGFR 在多种细胞类型上表达。当 FGFR 发生突变或过表达时，会引起 FGFR 信号通路过度激活，并进一步诱发正常细胞癌变。

研究发现，多种肿瘤的发生中伴随着肿瘤组织的 FGFR 过表达和激活，它们可促进肿瘤血管形成和肿瘤细胞分裂增殖等。FGFR 作为受体酪氨酸激酶（RTKs）超家族的一员，几乎在各种恶性肿瘤中均存在不同程度的异常，发生率较高的恶性肿瘤有尿路上皮癌、胆管癌、乳腺癌、子宫内膜癌和鳞状上皮癌等；同时，在肺癌、肝癌及乳腺癌等肿瘤中也发现了 FGFR 的异常激活。因此，FGFR 已经成为全球制药公司开发新型抗肿瘤药物的重要靶标之一，引起各国药物学家广泛关注。

### 2. 临床研究申报概况

目前已有不少靶向 FGFR 的候选药进入临床研究阶段。这些产品大致可以分为 2 大类，一类是泛 FGFR 抑制剂，可以抑制 FGFR 家族的多种亚型；另一类是选择性 FGFR 抑制剂。目前全球泛 FGFR 药物上市的有 3 款，进入 III 期临床研究的药物有 2 款，进入 II 期临床研究的药物 5 款，进入 I 期临床研究的药物 3 款，进入临床前研究的药物 6 款。选择性抑制 FGFR 亚型的研究药物较多，其中抑制 FGFR1 的药物 15 款，抑制 FGFR2 的药物 14 款，抑制 FGFR3 的药物 13 款，抑制 FGFR4 的药物 7 款。

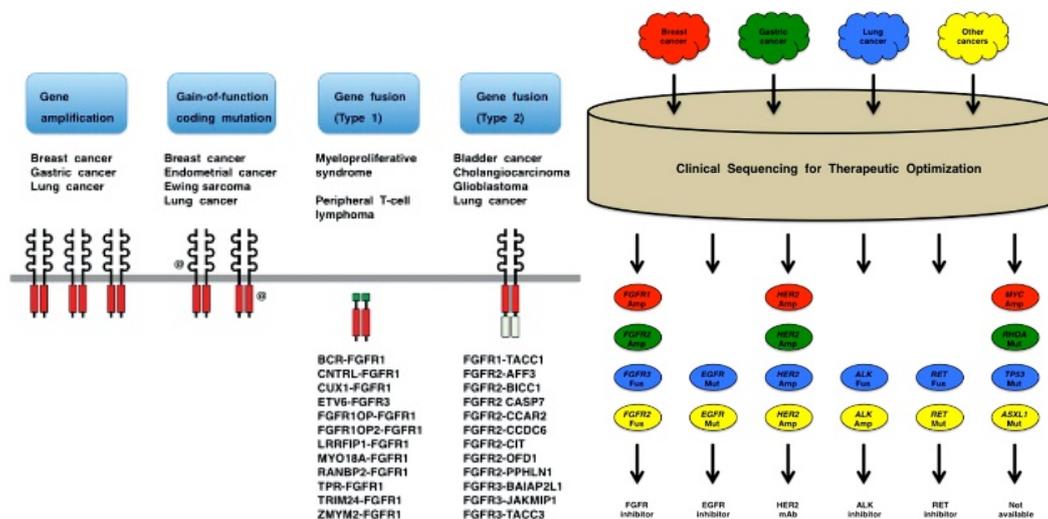


图 29

资料来源: Kato M. *FGFR inhibitors: effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis* (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1):3-15. doi: 10.3892/ijmm.2016.2620. Epub 2016 May 31. PMID: 27245147; PMCID: PMC4899036.

2019年, 强生旗下杨森(Janssen)开发的口服泛FGFR抑制剂厄达替尼Balversa(Erdafitinib)获得美国FDA的批准上市。该药因此成为首款针对转移性膀胱癌的靶向疗法, 也是全球首款获批上市的FGFR靶向药。在中国, 厄达替尼已获批开展4项临床研究, 针对人群为接受卡介苗治疗后复发且携带FGFR突变或融合的高危非肌层浸润性膀胱癌。2020年4月, 第二款FGFR抑制剂在美国上市, 为Incyte公司开发的泛FGFR抑制剂佩米替尼(Pemigatinib), 适应证为携带FGFR2基因融合或其他重排类型的经治晚期胆管癌成年患者, 它成为全球首款晚期胆管癌的靶向疗法。此外, QED Therapeutics的Infigratinib用于治疗符合特定标准的成年胆管癌患者也已获得FDA批准。

目前进行中的FGFR抑制剂国际多中心临床研究共32项, 其中进入III期的临床研究共14项, 如口服Infigratinib对比吉西他滨联合顺铂治疗伴有FGFR2基因融合/易位的胆管癌的III期研究; 佩米替尼一线治疗胆管癌III期临床研究; 评价厄达替尼在FGFR基因异常晚期尿路上皮癌患者中疗效及安全性研究; 对比马赛替尼(masitinib)与达卡巴嗪在目标患者的疗效和安全性研究等。此外, 还有6项I期临床研究, 如评价ABSK-011(针对FGFR4)在晚期肿瘤患者中的安全性、耐受性与药代动力学的开放临床研究; BLU-554(针对FGFR4)治疗肝细胞癌患者的临床研究。

2020年12月来自和誉生物和贝达药业的2款FGFR靶向新药均以化学药品第1类获得中国NMPA批准开展临床研究。其中, 和誉生物的ABSK091(AZD4547)获批临床拟开发的适应证为晚期实体瘤和存在FGFR-2/3基因突变的局部晚期或转移

性尿路上皮癌；贝达药业的 BPI-43487 胶囊获批临床拟开发的适应证为晚期实体瘤及 FGF19 扩增恶性肿瘤。2020 年 12 月初刚在美国获得 FDA 优先审评资格的口服 FGFR1-3 选择性抑制剂 Infigratinib，也已在中国获批多项临床研究，拟开发的适应证包括胆管癌、胃癌或胃食管结合部腺癌、伴有 FGFR 基因突变的其他晚期实体瘤患者等。

针对 FGFR 的靶点药物还有一部分属于包含有 FGFR 靶点的多靶点药物，如索凡替尼、尼达尼布、仑伐替尼、安罗替尼等，目前中国进行中的临床研究共 91 项，理论上来说不是真正的抗 FGFR 靶点药物。

除以上小分子的 FGFR 抑制剂外，FDFR 单抗也特别引人注目。进入 II 期临床研究的有针对 FGFR2b 的 FPA144（贝马妥珠单抗）联合改良 FOLFOX6 治疗晚期胃癌和胃食管结合部癌患者的研究，已经完成，疗效极佳。目前在中国展开的 III 期临床研究即将启动。

### 3. 简评

Incyte 公司已经成功地研发出佩米替尼，一种针对 FGFR 亚型 1/2/3 的强效选择性口服抑制剂。2020 年 4 月，美国 FDA 批准了佩米替尼上市，用于治疗 FGFR2 基因融合或其他重排类型的经治晚期胆管癌患者。2022 年 4 月，中国 NMPA 也已批准佩米替尼的上市申请，用于既往至少接受过一种系统性治疗，且经检测确认存在有 FGFR2 融合或重排的晚期、转移性或不可手术切除的胆管癌成人患者。信达生物与 Incyte 公司达成了战略合作协议，信达生物拥有佩米替尼在中国大陆、香港特区、澳门特区和台湾地区的开发和商业化权利。

鉴于 FGFR 在不同肿瘤中广泛存在异常激活，FGFR 作为“不限癌种”疗法聚集的靶点，当下已经成为医药行业热门研究领域。除在全球范围内已获批上市的多款 FGFR 抑制剂外，国内已有不少靶向 FGFR 的候选药进入临床研究阶段。尽管近年来其相关研究有了较快的发展，但与表皮生长因子受体（EGFR）、VEGFR 家族、血小板衍生生长因子受体（PDGFR）家族等其他 RTKs 相比，FGFR 相关药物研发相对滞后，未来更高选择性的 FGFRs 抑制剂或成为研究方向。

目前，不仅有强生（Johnson&Johnson）、辉瑞（Pfizer）等国际大型医药公司涉足这一领域，不少中国公司也正在涉足这一领域。除进度较快的和誉医药、贝达药业和联拓生物，还有诺诚健华、信达生物、基石药业及再鼎医药等制药公司。在研产品中，大部分为口服小分子靶向药，快的已经进入 III 期临床研究，为 FGFRs 驱动的肿瘤患者带来了靶向治疗的希望。然而，FGFR 抑制剂的研发也面临许多挑战，如泛靶

点的毒性、耐药性的产生、较多医药研发公司对于 FGFR 抑制剂布局，赛道已经火热；未来细化亚型，增强抑制剂的选择性将是重要的开发方向。

（审校：郭军）

## 三十、FLI1

### 1. 靶点机制（图 30）

Friend 白血病病毒插入位点 1（Friend leukemia virus integration 1, FLI1）是 E26 转化特异性因子转录因子家族的成员，主要在造血干细胞和血管内皮细胞中表达，作为转录因子，与多种基因启动子或增强子结合，参与多种基因与蛋白的转录与激活，如激活原癌基因 BCL-2，抑制抑癌基因 p53 活性。此外，FLI1 还具有抑制造血细胞向红系分化的作用，降低红系相关转录因子 GATA-1/2 和 TAL-1 的表达。FLI1 最初是在 Friend 病毒诱导的小鼠红白血病细胞中发现的，近年来，越来越多研究显示 FLI1 在许多恶性肿瘤表达，如尤文肉瘤、小细胞肺癌、嗅神经母细胞瘤、恶性血管瘤、膀胱癌、白血病及淋巴瘤等恶性肿瘤，参与其病理生理过程。

*资料来源：Selvanathan SP, Graham GT, Erkizan HV, et al. Oncogenic fusion protein EWS-FLI1 is a network hub that regulates alternative splicing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(11): E1307-E1316. doi:10.1073/pnas.1500536112.*

### 2. 临床研究申报概况

目前全球仅一款 FLI1 抑制剂即上海医药集团的 ONCT-216（TK216）进入临床研究阶段。TK216 是一种口服有效的 E26 转录因子（ETS）抑制剂。TK216 直接结合 EWS-FLI1，并抑制 EWS-FLI1 蛋白质相互作用，可以阻止 EWS-FLI1 与 RNA 解旋酶 A 的结合，因此具有抗癌活性。TK216 曾在美国开展 I 期及 I/II 期研究，目前国内有一项 II 期临床研究：观察 TK216 在中国复发或难治性尤文肉瘤受试者疗效和安全性的 II 期临床研究（CTR20211685）。

### 3. 简评

多项的研究证实 FLI1 在人类多种恶性肿瘤中高表达，不仅在血细胞和血管生成中至关重要，还具有促进肿瘤发生和发展的作用，可以作为判断肿瘤发生、发展、转移、疗效及预后等生物学标志物，也是肿瘤诊断及治疗的新靶点。FLI1 在多种肿瘤中的作用及其机制仍有待阐明，目前也仅有一款 FLI1 抑制剂进入临床研究，仍需更多的实验研究和临床数据证实 FLI1 抑制剂在抗肿瘤方面的作用和潜力。FLI1 靶点的

基础研究的突破，明确在肿瘤发生发展中具体的作用和上下游靶点之间的关系，才能显示出其优势，特别是治疗更多瘤种方面是否存在开发可能性。

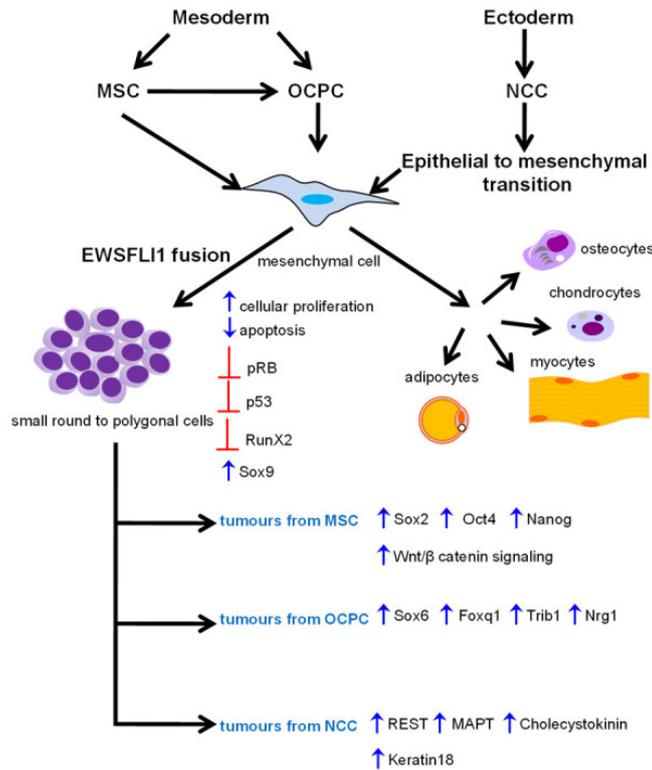


图 30

图片来源: Ramachandran B, Rajkumar T, Gopisetty G. Challenges in modeling EWS-FLI1-driven transgenic mouse model for Ewing sarcoma[J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (11) :12181-12194. PMID: 34956445; PMCID: PMC8661172.

(审校: 赵洪云)

## 三十一、FRA1

### 1. 靶点机制 (图 31)

FOS 相关抗原 1 (FRA1) 属于 FOS 蛋白家族，主要与 JUN 家族蛋白形成 AP-1 复合物，从而发挥作用。转录因子复合物 AP-1 是在生物过程中调节基因转录的关键因素，多种肿瘤相关基因表达受 AP-1 调控；作为转录因子 AP-1 家族成员之一，原癌基因 FRA1 在肿瘤的发生和发展方面逐渐受到关注。FRA1 的调节发生在转录和翻译后修饰的水平，主要修饰方式是磷酸化。FRA1 主要受有丝分裂原激活的蛋白激酶信号转导途径调控，并且由不依赖泛素的蛋白酶体降解。研究表明，FRA1 在许多肿瘤中异常表达并发挥相关作用，因靶器官而异；可以影响细胞的多种生物学功能，如

肿瘤增殖、分化、侵袭和凋亡。**FRA1** 在乳腺癌、肺癌、大肠癌、前列腺癌、鼻咽癌、甲状腺癌和其他肿瘤中过表达，但其在肿瘤发生、发展等过程中的具体作用，以及与其他信号通路之间的关系仍不清楚。

资料来源: Jiang X, Xie H, Dou Y, et al. Expression and function of FRA1 protein in tumors[J]. Mol Biol Rep,2020,47(1):737-752. doi:10.1007/s11033-019-05123-9.

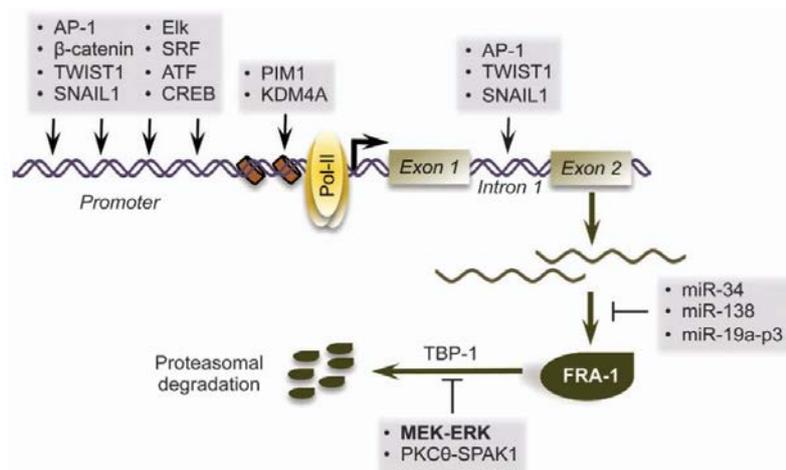


图 31

图片来源: Dhillon AS, Tulchinsky E. FRA-1 as a driver of tumour heterogeneity: a nexus between oncogenes and embryonic signalling pathways in cancer[J]. Oncogene,2015,34(34):4421-4428. doi:10.1038/onc.2014.374.

## 2. 临床研究申报概况

FNX006 是由成都凡诺西生物公司与四川大学共同研发的一款作用于 Src/RAF/KDR/FRA-1 等多靶点的肿瘤靶向激酶抑制剂，希望能够成为一种新型的原创三阴乳腺癌（TNB）靶向性药物，用于其他晚期恶性实体瘤，全球尚无同靶点组合药品上市。临床前研究数据显示，FNX006 在体内和体外都表现出非常明显的抗 TNBC 活性，且抗肿瘤效果优于已上市药物；此外，FNX006 片对治疗转移性恶性黑色素瘤也表现出了较好效果，在临床前的动物模型及细胞水平上，效果均优于维罗非尼（Vemurafenib）。FNX006 在晚期实体瘤患者中安全性、耐受性和药代动力学的 I a/ I b 期临床研究正在进行中。

## 3. 简评

实验研究表明，FRA-1 和 Fra-2 这两种基因对肿瘤的发生、发展具有一定的促进作用。对 FRA-1 和 FRA-2 表达水平的检测可以为肿瘤的诊断、进展及预后提供重要参考价值，同时也可能作为治疗的新靶点。需要更多的研究进一步揭示该靶点信号

通路中的相互作用机制，以及在多种肿瘤中的作用研究。临床研究中单药应用的效果及探索联合用药的可能性，将决定未来该靶点抑制剂的临床价值。考虑到多靶点抑制剂的脱靶效应有可能增加了毒性，需要在特异性抑制剂方面开展相应的研究。

（审校：龚新雷）

## 三十二、GAS6

### 1. 靶点机制（图 32）

GAS6（growth arrest-specific protein 6）是一个 75kDa 的可溶性糖蛋白，其下游受体被称为 TAM 受体，属于受体酪氨酸激酶家族，目前已经确定的 GAS6 受体包括 TYRO3、AXL 和 MER。GAS6 与其受体结合后，激活受体酪氨酸激酶活性，通过下游信号转导途径，在细胞增殖、存活、黏附、迁移、自噬、侵袭、血管生成、血小板聚集和 NK 细胞分化等方面发挥重要作用。在肿瘤细胞上，GAS6 与 TAM 受体结合激活 Akt、Grb2、ERK 及 PI3K 等下游信号通路，从而发挥其生物学效应，促进肿瘤细胞的存活、增殖和迁移。肿瘤微环境中，GAS6/TAM 被持续激活，导致一系列免疫抑制信号的产生，如诱导肿瘤细胞表面的 MHC- I 表达水平下降，引起肿瘤细胞中免疫检查点 PD-L1 表达升高，诱导分泌一些免疫抑制的细胞因子和趋化因子，如 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-3、CCL-3 及 CXCL2 等，抑制宿主的抗肿瘤免疫应答，从而介导肿瘤的免疫逃逸。

资料来源: 1. Guiling Wu,Zhiqiang Ma,Wei Hu,et al. *Molecular insights of Gas6/TAM in cancer development and therapy*[J]. *Cell Death Dis*,2017,8(3): e2700.doi:10.1038/cddis. 2.Di Stasi R, De Rosa L,D'Andrea L D. *Therapeutic aspects of the Axl/Gas6 molecular system*[J]. *Drug Discov Today*, 2020,25(12):2130-2148. doi: 10.1016/j.drudis.2020.09.022. Epub 2020 Sep 28.

### 2. 临床研究申报概况

针对 GAS6/TAM 信号通路中的上下游靶点正在进行一系列的新药研发，包括小分子抑制剂、单抗、ADC 及诱饵蛋白等多种药物类型，目前均已有项目进入临床药效验证阶段，但尚无获批上市药物。在国内，仅思路迪的单靶点选择性 AXL 抑制剂 3D-229（AVB-500）申报临床，成为进展最快的 GAS6/TAM 靶向药物。3D-229 是对 GAS6 有高亲和力的 Fc 融合诱饵中和蛋白，是目前唯一可以同时阻断 GAS6 与三个受体结合的生物大分子类药物。国内共有 2 项临床研究正在进行中，包括 3D-229 联合紫杉醇对比安慰剂联合紫杉醇治疗铂类耐药复发性卵巢癌的有效性与安全性的随机、双盲、对照、适应性 III 期研究；评价 3D229 静脉单次给药剂量递增和重复给药在健康受试者中安全性和耐受性的单盲、随机和安慰剂对照的 I 期研究。

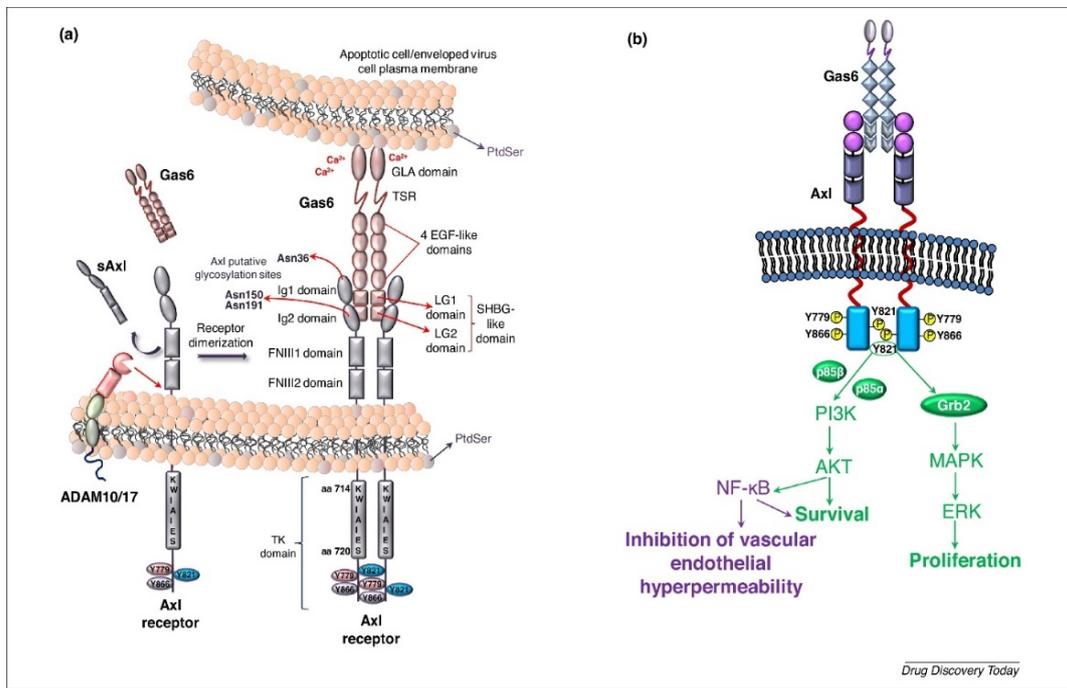


图 32

图片来源: Di Stasi R, De Rosa L, D'Andrea LD. Therapeutic aspects of the Axl/Gas6 molecular system[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(12): 2130-2148. doi:10.1016/j.drudis.2020.09.022.

### 3. 简评

GAS6/TAM 信号通路在多种肿瘤中的过量表达和活化, 与肿瘤预后密切相关。该信号通路不仅在肿瘤细胞本身表达, 在产生免疫抑制的肿瘤微环境中也起到重要作用。因此, 构成该信号通路的上游配体 GAS6 和下游受体 TAM (包括 AXL、MER 和 TYRO3) 均是极有潜力的下一代肿瘤新药开发靶点。鉴于 GAS6 在肿瘤发生发展过程中的重要作用, 该靶点可能成为未来开发的热点。当然, 其临床价值尚需等待临床研究结果, 特别是在不同的肿瘤中进行的有效性探索, 将决定未来的应用前景。

(审校: 赵军)

## 三十三、GPCR5D

### 1. 靶点机制 (图 33)

GPCR5D (G protein-coupled receptor class C group 5 member D) 是 G 蛋白偶联受体 C5 家族亚型 D, 属于一种孤儿受体, 为 7 次跨膜蛋白。孤儿受体 (orphan receptor) 是指与其他已确认的受体结构明显相似, 但其内源配体还未发现的受体。GPCR5D 在多发性骨髓瘤细胞表面高表达, 而在正常组织的表达仅限于毛囊区域。研究表明, 65%

的多发性骨髓瘤患者 GPRC5D 有超过 50% 的表达阈值，凭借这一特点，GPRC5D 成为治疗多发性骨髓瘤的潜在靶标。

资料来源: Smith EL, Harrington K, Staehr M, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(485): eaau7746. doi:10.1126/scitranslmed.aau7746.

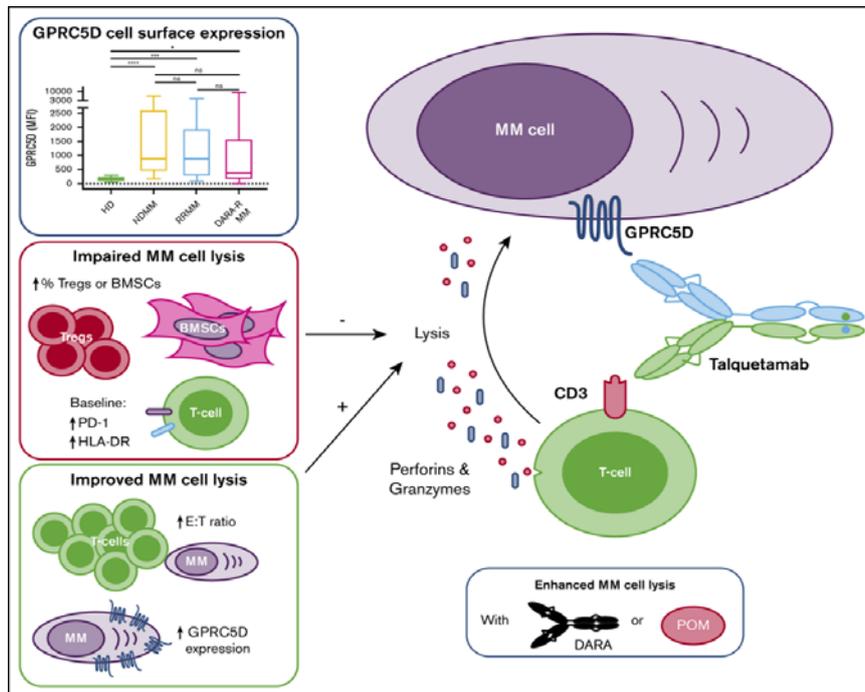


图 33

图片来源: Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, et al. Preclinical activity and determinants of response of the GPRC5DxCD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma[J]. Blood Adv, 2021,5(8):2196-2215. doi:10.1182/bloodadvances.2020003805.

## 2. 临床研究申报概况

作为一个全新靶点，布局 GPRC5D 的企业较少。强生公司布局了 CD3×GPRC5D 双抗，纪念斯隆凯瑟琳癌症中心和优瑞科正在开发 GPRC5D CAR-T。此外，优瑞科正在开发 BCMA×GPRC5D 双靶向 CAR-T 疗法。

强生公司开发的 Talquetamab (JNJ-64407564) 是一款 First-in-class 产品，是可同时靶向 CD3 和 GPRC5D 的双特异性抗体。Talquetamab 通过招募和激活 CD3<sup>+</sup>T 细胞，诱导 T 细胞介导的 GPRC5D 阳性多发性骨髓瘤细胞的杀伤，并抑制肿瘤的形成和生长。在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中，正在开展一项 I/II 期、首次用于人体的、开放、剂量爬坡研究，这个产品同时也在日本开展对复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的 I 期研究。其他正在进行的的研究包括一项在多队列中探索 Talquetamab 与其他

抗肿瘤药物治疗多发性骨髓瘤的 I b 期研究；Talquetamab 分别联合 Teclistamab 和 Daratumumab 治疗多发性骨髓瘤的 I b 期研究。

除双功能单抗外，CART 治疗技术也是一个重要的方向。Ori-CAR-004 是一种靶向 GPRC5D 的 CART 药物，一项单臂治疗多发性骨髓瘤的 II 期研究正在进行中。ET-150 是一种新型靶向 GPRC5D 的 CART 药物，一项治疗多发性骨髓瘤的 I 期研究正在进行中。百时美施贵宝（BMS）研发的靶向 GPRC5D 的 CART 药物 MCarH 109，在复发/难治性多发性骨髓瘤的 I 期也正在进行中。

### 3. 简评

临床前数据显示，GPRC5D 抗体相比 BCMA 具有更好的特异性，在即使发生了 BCMA 逃逸的模型中，也能很好地清除肿瘤并延长生存期。由于其表达的特异性，使靶向 GPRC5D 有潜力可以提升，并且有可能超过目前仅靶向 BCMA 的双特异抗体及 T 细胞疗法的反应持久性。期待未来开发出更安全、更有效的双功能单抗及新型 CAR-T 细胞疗法，提高多发性骨髓瘤的临床获益。GPRC5D 的治疗适应证目前仅限于多发性骨髓瘤，在其他肿瘤方面的探索取决于 GPRC5D 是否存在某些肿瘤高表达的研究结果。

（审校：李薇）

## 三十四、HDAC

### 1. 靶点机制（图 34）

组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）是一类蛋白酶，对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。一般情况下，组蛋白的乙酰化有利于 DNA 与组蛋白八聚体的解离、核小体结构松弛，从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合，激活基因的转录。在细胞核内，组蛋白乙酰化与去乙酰化过程处于动态平衡，分别由组蛋白乙酰化转移酶（histone acetyltransferase, HAT）和组蛋白去乙酰化酶（HDAC）共同调控。HAT 将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上，HDAC 使组蛋白去乙酰化，与带负电荷的 DNA 紧密结合，染色质致密卷曲，基因的转录受到抑制。

### 2. 临床研究申报概况

目前共有 5 款 HDAC 药物上市。4 款 HDAC 抑制剂被美国 FDA 批准上市用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤，1 款被中国国家药品监督管理局批准用于外周 T 细胞淋巴瘤和乳腺癌。

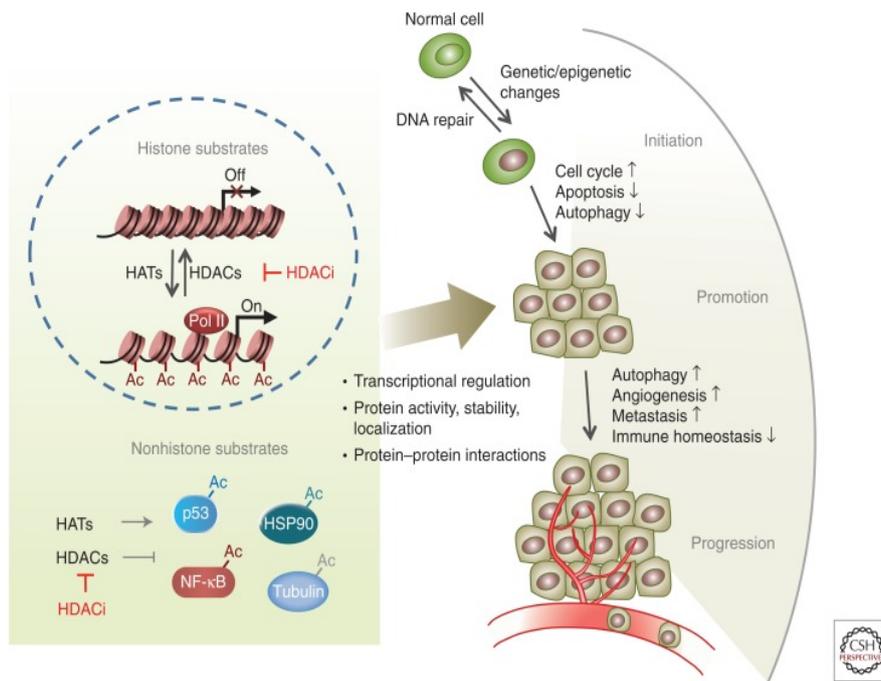


图 34

资料来源: Li Y, Seto E.HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy[J].Cold Spring Harb Perspect Med,2016,6(10):a026831.doi:10.1101/cshperspect.a026831.PMID:27599530; PMID: PMC5046688.

已上市的 HDAC 抑制剂可分为 2 类，第一类是非选择性泛 HDAC 抑制剂，包括罗米地辛（Romidepsin）、伏立诺他（Vorinostat）和贝利司他（Belinostat），适应症主要为外周 T 细胞淋巴瘤和复发多发性骨髓瘤等血液瘤；第二类为特异 HDAC 亚型选择性抑制剂，如西达本胺，对 HDAC1、2、3 和 10 具有选择性。这 5 款成功上市的 HDAC 药物在多种亚型血液肿瘤的临床治疗取得了突破，但研究结果也显示 HDAC 抑制剂针对实体肿瘤的效果有待进一步研究。联合用药则成为目前 HDAC 抑制剂在实体瘤等其他适应症拓展上的重要方向，包括与内分泌治疗、放化疗、蛋白酶、激酶等抑制剂、免疫检查点 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等抑制剂药物的联用，在不同适应症拓展上或许可以起到机制上的互补而取得疗效突破。已上市的 5 款 HDAC 抑制剂都在联合不同药物进行新适应症探索的临床研究。

处于临床中的药物既有属于泛 HDAC 抑制剂，也有部分选择性 HDAC 抑制剂，其中选择性最高的是恩替诺特（Entinostat），其对 HDAC1、2 和 3 具有最高的选择性和抑制活性，目前处于临床 III 期研究过程中。双靶点 HDAC 抑制剂也是重要的研究方向之一。目前已有多个开启临床研究的双靶点 HDAC 抑制剂，如 Curis 公司的 CUDC-101（HDAC/EGFR/HER-2）和 CUDC-907（HDAC/PI3K）。德国制药公司 4SC 的 4SC-202（HDAC/LSD1）及 Imbrium 公司的 Tinostamustine（HDAC/DNA）等已经完成临床 I 期研究，部分已进入临床 II 期。中国的仿制药企业早已开始行动，伏

立诺他目前已有多家公司进行过 3.1 类申报，最近获批临床的包括贝达药业、恒瑞康达医药、科汇医药和海纳医药等。罗米地辛已有 3 家公司获批临床验证，包括海正药业、正大天晴和润众制药。罗米地辛用于 2 个适应证，未来如果其仿药获批，预计 2~3 年后整个 HDAC 抑制剂在 T 细胞淋巴瘤市场将面临较大竞争压力。但随着西达本胺联合用药治疗乳腺癌获得批准上市，预期 HDAC 抑制剂的适应证将得到拓展，未来市场有可能扩大。

目前进行中的 HDAC 抑制剂国际多中心临床研究有 1 项：帕唑帕尼联合艾贝司他对晚期或转移性肾细胞癌疗效的 III 期研究。中国正在进行的临床研究 20 余项，其中进入 III 期的有 3 项，包括西达本胺联合 R-CHOP 治疗初治研究；MYC/BCL2 双表达 DLBCL 的多中心研究；恩替诺特联合内分泌治疗晚期乳腺癌临床研究。处于 II 期的临床研究有 7 项，包括西达本胺联合恩沃利单抗治疗经 PD-1 抑制剂治疗耐药的 NSCLC 的临床研究；NL-101 治疗复发/难治性滤泡性淋巴瘤/套细胞淋巴瘤患者的 II 期临床研究；评价 BEBT-908 有效性和安全性的临床研究；甲苯磺酸艾贝司他片治疗滤泡性淋巴瘤患者的临床研究；甲苯磺酸艾贝司他片治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床研究。其余还有 10 余项处于 I 期及临床前研究过程中。

### 3. 简评

具有良好活性和亚型选择性的 HDAC 抑制剂是开发的重要方向，可提高活性增强疗效，同时避免其他靶点带来的毒性。但由于 HDAC 的亚型较多，分亚型中的活性结构域、催化位点等存在较多的相似性，且 HDAC 在体内多以复合物形式存在，因此开发高亚型选择性的 HDAC 抑制剂在实际研究中面临很大的挑战。基于表观遗传修饰在联合免疫治疗中的协同作用，联合治疗可能是未来扩大适应证的主要方向。

(审校：侯健)

## 三十五、HER2

### 1. 靶点机制 (图 35)

原癌基因人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), 即 C-erbB-2 基因, 定位于染色体 17q12-21.32 上, 编码相对分子质量为 185kD 的跨膜受体样蛋白。HER2 同其他 ERBB 家族成员均为具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白, 由胞外配体结合区、单链跨膜区及胞内蛋白酪氨酸激酶区三部分组成。HER2 蛋白主要通过与其他家族成员, 包括 HER1 (EGFR)、HER3 和 HER4 形成异二聚体而与各自的配体结合。HER2 蛋白常为异二聚体首选伴侣, 且活性常强于其他异二聚体。当 HER2 与配体结合后, 主要通过引起受体二聚化及胞质内酪氨酸激酶区的自

身磷酸化,激活酪氨酸激酶的活性。HER2 蛋白介导的信号转导途径主要有 RAS/RAF/分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 途径、磷脂酰肌醇 3 羟基激酶 (PI3K) /AKT 途径、信号转导及转录激活 (STAT) 途径和磷酸酯酶 C (phospholipase C, PLC) 通路等。HER2 的变异形式包括过表达、突变及扩增。HER2 过表达的发生率在乳腺癌中比例最高,在胃癌、结肠癌中阳性率依次降低。

目前,获得国内外药监部门批准的针对 HER2 的靶向药主要有 3 大类:第一类是小分子酪氨酸激酶抑制剂,包括来那替尼 (Neratinib)、吡咯替尼 (Pyrotinib)、拉帕替尼 (Lapatinib) 和图卡替尼 (Tucatinib);第二类是大分子单克隆抗体,包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和伊尼妥单抗;第三类是抗体药物偶联物,如恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)、Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201) 和维迪西妥单抗。这些靶向药的主要适应证为 HER2 阳性的乳腺癌和胃癌。抗 HER2 突变的其他药物及适应证的临床研究也在进行之中。

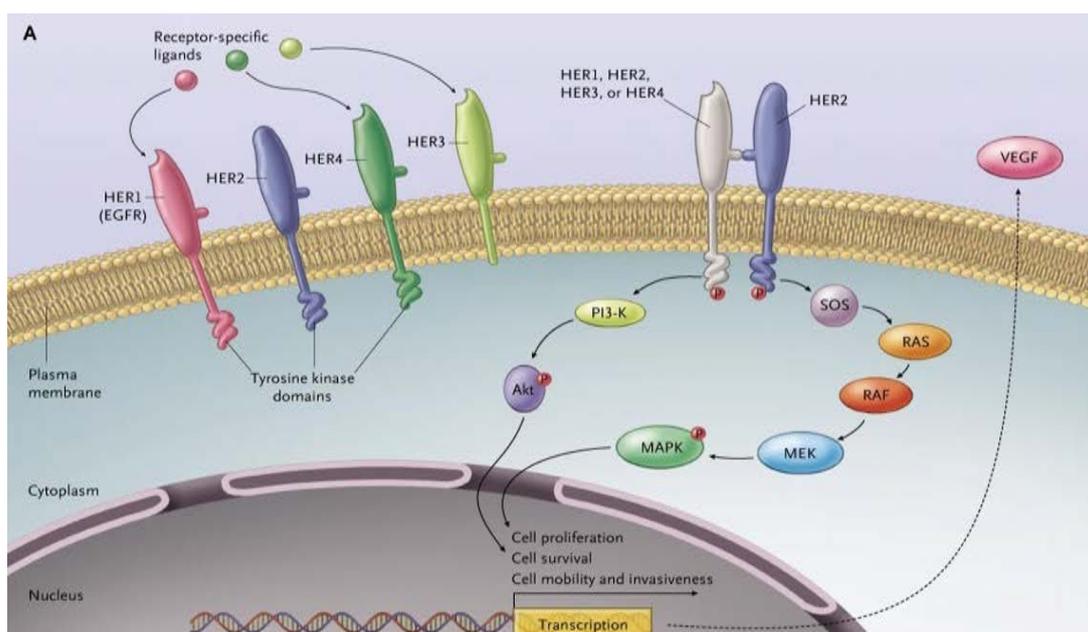


图 35

资料来源: Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(1): 39-51. doi: 10.1056/NEJMra043186. PMID: 17611206.

## 2. 抗 HER2 TKI 药物

### (1) 临床研究申报概况

目前中国正在申请或进行中的针对 HER2 靶点的酪氨酸蛋白激酶抑制剂 (TKI) 临床研究近 50 项, 其中已进入 III 期的研究有 10 余项, 包括吡咯替尼、拉帕替尼 (GW572016) 单药或联合治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的临床研究等。在中国进行

的抗 HER2 TKI 的国际多中心临床研究共 8 项，包括应用来那替尼（Neratinib, HKI-272）单药或与其他药物联合治疗乳腺癌或实体瘤的临床研究 7 项，ASLAN Pharmaceuticals 的泛 HER 抑制剂 Varlitinib 治疗转移性胆管癌的临床研究 1 项；此外，泛 HER2 抑制剂 Epertinib、JRF-103 等药物在 HER2 阳性的胃癌中的探索也已经进入了 II 期临床研究阶段。

## （2）简评

HER2 是多种实体瘤重要的细胞增殖驱动基因。小分子 HER2 TKI 与其胞内段胞内激酶区 ATP 结合位点共价结合，可抑制自身磷酸化，以及下游信号 ERK1/2 和 AKT 的活化。目前抗 HER2 TKI 在早期乳腺癌新辅助及乳腺癌脑转移患者中的应用仍在探索，在胃癌中的疗效也在研究过程中。同时，常用的大分子单抗与小分子 TKI 的联合使用，有可能为患者带来新的治疗选择。

## 3. 抗 HER2 单抗

### （1）临床研究申报概况

目前中国正在申报或进行中的抗 HER2 单抗临床研究超过 50 项。帕妥珠单抗注射液 I 期临床研究已经完成；帕妥珠单抗单药/联合其他抗癌治疗的开放、III 期临床研究正在进行中。比较曲妥珠单抗类似药（HL02/WBP257）与曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的有效性 III 期临床研究，帕妥珠单抗注射液（TQB2440）治疗 HER2 阳性乳腺癌的 III 期临床研究，以及乳腺癌患者中比较曲妥珠单抗（三星制药，Ontruzant, SB3）和曲妥珠单抗安全性和有效性的 III 期研究都正在进行之中。目前在中国进行的抗 HER2 单抗的国际多中心临床研究共 4 项，如 Margetuximab 在 HER2 阳性胃癌/胃食管交界（GEJ）癌患者中开展的随机、开放、II / III 期临床研究和评估 Margetuximab 在 HER2 阳性的 MBC 患者的有效性和安全性 II 期临床研究。2020 年 8 月，复宏汉霖的曲妥珠单抗生物类似药（HLX02, Zercepac®）获批上市，用于治疗 HER2 阳性早期或转移性乳腺癌，以及未经治疗的 HER2 阳性转移性胃癌或胃/食管交界处腺癌。三生国健（三生制药）研发的伊尼妥单抗已于 2020 年 6 月获得国家药品监督管理局批准上市，用于治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌。此外，中国还有 6 个正在申请或已进入临床研发阶段的 HER2 双特异性抗体，如康宁杰瑞的 KN026、北京天广实的 MBS301 现处于临床 I 期研究阶段。

### （2）简评

HER2 分子的膜外靶区包括 I、II、III、IV 四个结构域，与抗 HER2 小分子 TKI 不同，抗 HER2 单抗与 HER2 分子的细胞外结构域 II 区或 IV 区结合，可阻断配体非

依赖的 HER2:HER3 异源二聚体形成，以及阻断配体依赖的 HER2:HER3 异源二聚体形成。HER2 大分子单抗如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等，已是被证实其抗肿瘤效能的经典产品，但是目前国际上研发热点已转移到 ADC 或特异性双抗方面。2021 年，曲妥珠单抗+帕博利珠单抗+XELOX 化疗于 FDA 获批 HER2 阳性胃癌一线治疗的适应证，抗 HER2 单抗在胃癌的一线治疗中竞争更加激烈，再鼎已于 2022 年初终止了其 II/III 期临床研究，未来的抗 HER2 单抗已趋于成熟，应挖掘新机制药物或联合治疗策略。

#### 4. HER2 ADC

##### (1) 临床研究申报概况

目前，全球已经有 3 款 HER2 ADC 药物获批上市，第一款是由罗氏研发的恩美曲妥珠单抗（T-DM1）；第二款是阿斯利康/第一三共研发的 Trastuzumab Deruxtecan，于 2019 年获 FDA 批准上市；第三款是国产荣昌制药的维迪西妥单抗（RC48），目前适应证包括 HER2 阳性乳腺癌和/或 HER2 阳性胃或胃食管交界癌（GEJ 腺癌）（包括中低水平表达的 HER2 阳性胃癌适应证）。近期在中国进行的 HER2 靶向 ADC 的国际多中心临床研究为 Trastuzumab Deruxtecan 治疗在接受内分泌治疗转移性疾病后出现疾病进展的 HER2 低表达、激素受体阳性的乳腺癌的 III 期临床研究。

从中国的在研管线看，布局研发 HER2 靶点大分子药物的药企已经超过 20 家，其中超过 10 款为 ADC 药物，进度较快的是第一三共/阿斯利康（Trastuzumab Deruxtecan, DS-8201）、百奥泰（注射用重组人源化抗 HER-2 单克隆抗体-美登素偶联物，BAT8001）、浙江医药（抗 HER2 单抗-AS269 偶联物，ARX788）、东曜药业（TAA013）及恒瑞的 SHR-A1811 等。其中，百奥泰的 BAT8001 停止研究，而东曜药业的 TAA013 已经进入 III 期研究。

##### (2) 简评

抗 HER2 的 ADCs 以抗体作为载体，通过偶联剂与细胞毒性药物连接，利用抗体特异性地识别靶细胞，投递细胞毒药物靶向抑杀，从而发挥强效抗肿瘤作用。ADC 药物的作用机制是当抗体与肿瘤靶点结合后，ADC 进入肿瘤细胞，在细胞内裂解释放效应分子，引起肿瘤细胞的死亡或凋亡。荣昌的维迪西妥研究结果显示其对 HER2 弱阳性的患者也有效，因此这类药物适应的人群范围较抗 HER2 单抗更为广泛。由于已有超过 10 项临床研究在进行之中，面临着开发过热的局面。

（审校：程颖）

## 三十六、HIF-2 $\alpha$

### 1. 靶点机制（图 36）

缺氧诱导因子-2 $\alpha$ （hypoxia inducible factor-2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ ）是 HIF 转录因子家族的成员之一，其活性异常是肾透明细胞癌等恶性肿瘤的关键致癌驱动因素。它是一种参与对氧浓度生理反应的转录因子，HIF-2 $\alpha$  的活性受氧依赖的缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶（PHDs）的控制。当氧的利用率高（正常氧）时，这些酶会羟化氧依赖域上特定脯氨酸的残基，形成 VHL（von Hippel-Lindau）的底物识别位点。VHL 识别 HIF-2 $\alpha$  的羟基化修饰构象形式，与之结合，并将其通过蛋白酶快速降解。在缺氧条件下，PHDs 没有足够的氧气底物来催化 HIF-2 $\alpha$  羟基化，而 VHL 无法结合未经修饰的 HIF-2 $\alpha$ 。结果，HIF-2 $\alpha$  积累并转移到细胞核中，与组成型表达的芳烃受体核转运子（ARNT，又称 HIF-1 $\beta$ ）异二聚化形成活性转录因子复合物。该复合物识别 DNA 上的缺氧反应元件（HRE），导致数种蛋白表达增加，如促红细胞生成素、VEGF 等，调节血管生成、增殖、迁移和免疫逃逸。

资料来源: Hyejin Cho, Xinlin Du, James P Rizzi, et al. On-target efficacy of a HIF-2 $\alpha$  antagonist in preclinical kidney cancer models[J]. Nature,2016,539:107-111.

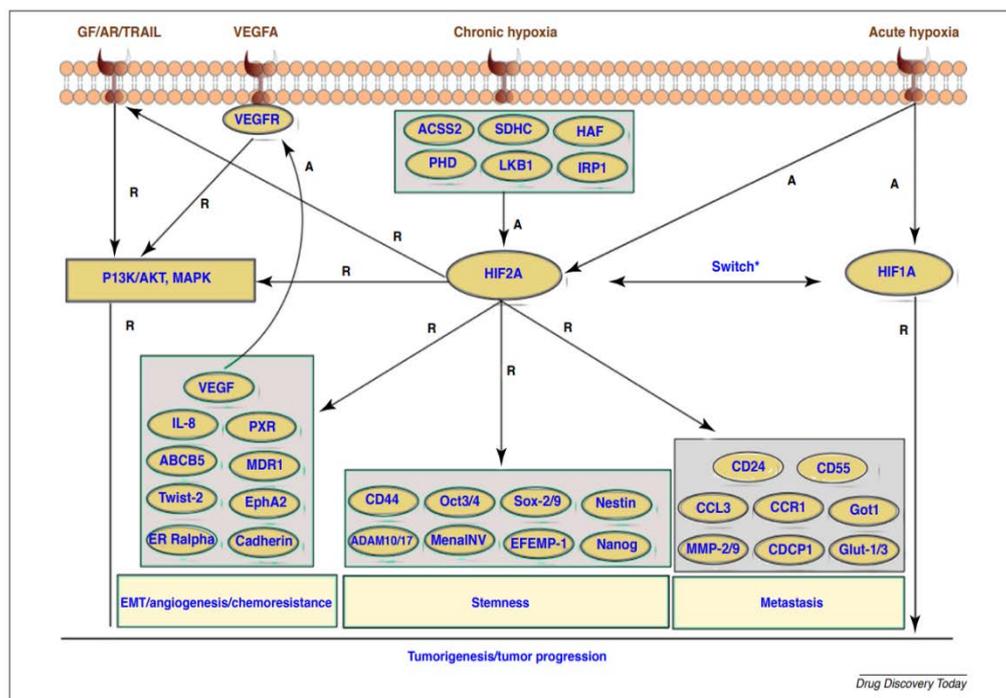


图 36

图片来源: Thanabal Murugesan, Gurukumari Rajajeyabalachandran, Swetha Kumar, et al. Targeting HIF-2 $\alpha$  as therapy for advanced cancers[J]. Drug Discovery Today,2018,23(7): 444-1451. doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.003. Epub 2018 May 16.

## 2. 临床研究申报概况

全球范围内已有多款 HIF-2 $\alpha$  抑制剂进入临床研究阶段，其中 Merck 公司的 Belzutifan (MK-6482, 已获 FDA 批准治疗 VHL) 及诺华公司的 DFF-332 进入中国临床，共 5 项临床研究正在进行中，其中 3 项为 III 期临床研究。其中一项为多中心、双盲、随机、III 期研究，用于比较 Belzutifan (MK-6482) 联合帕博利珠单抗与安慰剂联合帕博利珠单抗在肾透明细胞切除术后 (ccRCC) 辅助治疗的疗效和安全性研究 (MK-6482-022)；另一项为开放、随机 III 期研究，旨在评估帕博利珠单抗与 Belzutifan 和仑伐替尼联合使用或 MK-1308A 与仑伐替尼联合使用的疗效和安全性，对照帕博利珠单抗和仑伐替尼，作为晚期肾透明细胞癌 (ccRCC) 的一线治疗；第三项研究为 Belzutifan 与依维莫司在先前 PD-1/L1 和 VEGF 靶向治疗后进展的晚期肾细胞癌患者中的开放、随机、III 期研究。除此之外，2 项为 I 期研究，包括 DFF332 作为单一药物并与依维莫司或 IO 药物联合用于晚期/复发性 ccRCC 和其他具有 HIF-2 $\alpha$  稳定突变的恶性肿瘤患者的 I / I b 期、开放、多中心研究；Belzutifan 作为单药治疗并与仑伐替尼联合或联合帕博利珠单抗在中国晚期肾细胞癌受试者中的开放、I 期研究。

## 3. 简评

HIF-2 $\alpha$  控制着参与不同肿瘤进展的多个基因。此外，缺氧对肿瘤的免疫反应有显著的调节作用，反之其又可以驱动 HIF 积累，在缺氧诱导通路阻断 HIF-2 $\alpha$  可能是肿瘤学中除 VHL 相关肿瘤治疗之外的另一个重要步骤。HIF-2 $\alpha$  在肿瘤治疗中，尤其是在多瘤种的探索应用前景仍然非常广阔。目前正在开展的是 Belzutifan 作为单一药物或与酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂联用的有效性和安全性。国内药企尚未有获批进入临床研究的产品。

(审校：赵军)

## 三十七、IDH

### 1. 靶点机制 (图 37)

异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 是参与细胞能量代谢三羧酸循环中的限速酶，可以催化异柠檬酸氧化脱羧生成  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -ketoglutarate,  $\alpha$ -KG)。机体中有 3 种 IDH 酶，分别是细胞质中的 IDH1、线粒体中的 IDH2 和 IDH3。IDH 突变与某些组织的癌变相关，在 AML、神经胶质瘤和胆管癌等多种肿瘤中均发现 IDH1 和 IDH2 突变。肿瘤细胞中 IDH1 和 IDH2 突变导致其正常功能缺失，可将  $\alpha$ -KG 转化为致癌代谢物 2-羟基戊二酸 (2HG)，2HG 在肿瘤细胞中累积后导致 DNA 或组蛋白过甲基化，引起表观遗传异常修饰而影响某些相关基因的转录表达，进而导

致肿瘤的发生。IDH 抑制剂作用于肿瘤细胞的 IDH 突变位点，降低致癌代谢物 2HG 过量产生，导致组蛋白去甲基化，从而抑制肿瘤恶性生长。根据作用的靶点，可以将 IDH 抑制剂分为 IDH1 抑制剂、IDH2 抑制剂和 IDH1/IDH2 抑制剂三种。

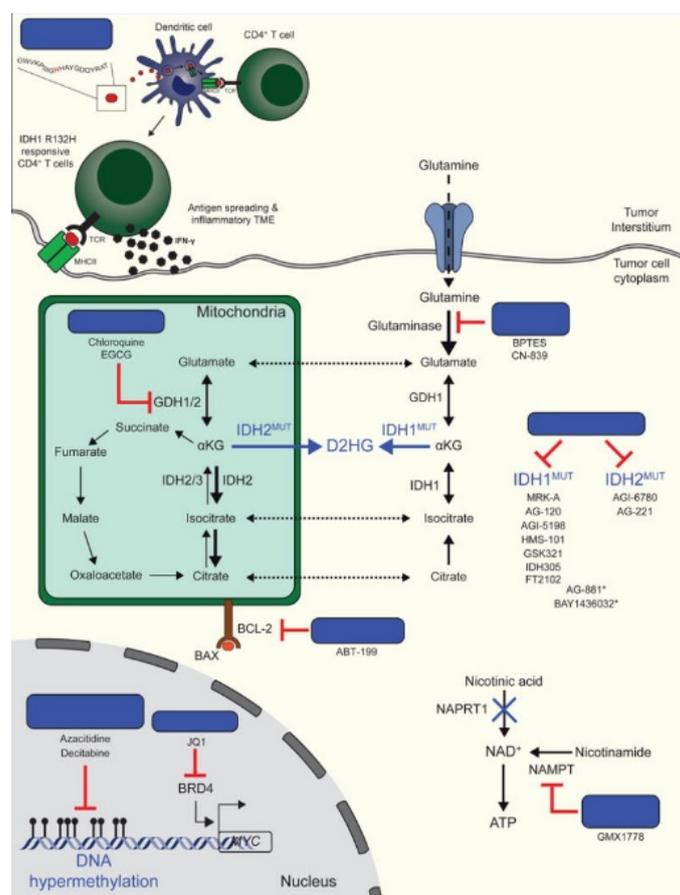


图 37

资料来源: Waitkus MS, Diplal BH, Yan H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 186-195. doi: 10.1016/j.ccell.2018.04.011. Epub 2018 May 24. PMID: 29805076; PMCID: PMC6092238.

## 2. 临床研究申报概况

2017年8月，美国FDA批准IDH2抑制剂AG-221 (Enasidenib) 用于治疗IDH2突变的复发/难治性AML；2018年7月，FDA批准IDH1抑制剂AG-120 (Ivosidenib) 治疗存在IDH1突变的复发/难治性AML；2019年12月，FDA授予Ivosidenib突破性疗法认定，用于治疗IDH1突变的复发/难治性骨髓增生异常综合征 (MDS)；2021年5月FDA授予Ivosidenib治疗IDH1突变经治胆管癌的优先审评资格。

2021年8月，NMPA受理艾伏尼布 (Ivosidenib) 新药上市申请，并纳入拟优先审评，用于治疗携带IDH1突变的成人复发/难治性AML。目前，在国内申请或正在

进行中的针对 IDH1 或 IDH2 靶点的临床研究共 9 项，其中国际多中心研究 2 项，是 AG-120 或安慰剂联合阿扎胞苷治疗 IDH1 突变的急性髓性白血病 III 期临床研究；其余 7 项还在 I 期阶段，包括 IDH1 抑制剂 AG-120、KY00001 及 IDH1/IDH2 抑制剂 HMPL 在血液肿瘤和实体瘤中的疗效和安全性评估。

### 3. 简评

IDH 抑制剂具有独特作用机制，通过抑制 DNA 和组蛋白甲基化调节表观遗传学来发挥抗肿瘤作用，已经成为一种创新的分子靶点药物，开辟一条肿瘤精准医疗的全新道路。IDH 抑制剂治疗血液肿瘤、胆管癌等瘤种中的疗效值得关注，为 IDH 突变的肿瘤治疗提供了新的思路。国外已有 IDH 抑制剂获得 FDA 批准上市，中国的临床研究结果备受期待。如果在药物的抑制效能和安全性上有创新性的突破，未来将开启表观遗传学药物治疗肿瘤的新篇章。

（审校：沈琳）

## 三十八、IKZF1/3

### 1. 靶点机制（图 38）

Ikaros (IKZF1) 和 Aiolos (IKZF3) 是造血转录因子。IKZF1 基因编码一种具有锌指结构的转录因子蛋白，在淋巴细胞的分化和发育过程中起着重要的调控作用，约 30% 的急性淋巴细胞白血病患者中可检测到 IKZF1 突变，多表现为部分外显子缺失，导致 IKZF1 蛋白功能异常。IKZF1 功能缺陷患者具有更高的复发率和更差的存活率。IKZF3 热点突变 (IKZF3-L162R) 被认为是慢性淋巴细胞白血病的驱动基因，突变体 Ikaros 改变了 DNA 结合特异性和靶点选择，导致 B 细胞抗原受体 (BCR) 信号通路的过度激活、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的过度表达；人类携带 IKZF3 突变或 IKZF3 高表达的 CLL 显示 BCR 过度表达，且对 BCR 信号通路抑制剂 ibrutinib 敏感性降低。临床前研究表明，表达 IKZF1 的肿瘤对抗 PD-1 治疗和抗 CTLA-4 疗效更好。

近年来的研究表明，IKZF1 和 IKZF3 可能成为抗肿瘤治疗的靶点，得益于近年来“分子胶降解剂” (glue degrader) 的问世。分子胶降解剂是一类可诱导 E3 泛素连接酶底物受体与靶蛋白之间相互作用，从而导致靶蛋白降解的小分子。小分子免疫调节剂沙利度胺类抗癌药物是分子胶降解剂的一个典型代表，可重定向 E3 泛素连接酶 cereblon 蛋白 (CRBN)，从而使转录因子 IKZF1 和 IKZF3 多聚泛素化并被蛋白酶体降解。

资料来源: Costacurta M, He J, Thompson PE, et al. Molecular mechanisms of cereblon-interacting small molecules in multiple myeloma therapy[J]. J Pers Med, 2021,11(11):1185. Published 2021 Nov 11. doi:10.3390/jpm11111185.

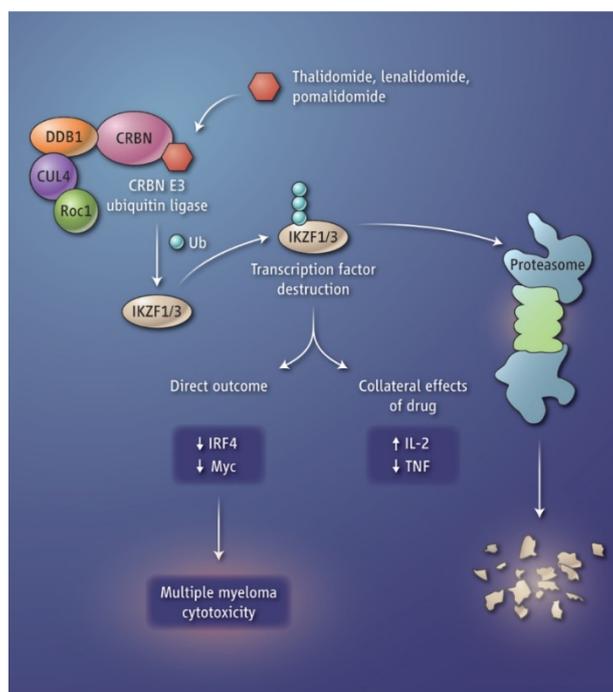


图 38

图片来源: Stewart AK. *Medicine. How thalidomide works against cancer*[J]. *Science*, 2014, 343(6168): 256-257. doi:10.1126/science.1249543.

## 2. 临床研究申报概况

BTX-1188 是由 BioTheryX 研发的一种 cereblon 调节剂，可促进 GSPT1 (G1 to S phase transition 1) 和 IKZF1/3 降解，目前正在进行一项探索在晚期恶性肿瘤患者中安全性、耐受性、药代动力学及初步活性的开放、剂量爬坡、I 期临床研究。TQB-3820 为正大天晴研发的口服新型 cereblon 调节剂，促进 IKZF1/3 蛋白酶体降解，这项在血液肿瘤中的 I 期研究正在进行中。CFT7455 是一款口服生物可利用的小分子 cereblon 调节剂，靶向 IKZF1/3，正在被开发用于治疗包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤在内的多种血液系统恶性肿瘤。临床前研究提示，与其他 IKZF1/3 降解剂相比，CFT7455 的功效有所提高。2021 年 4 月 10 日，C4 Therapeutics 公布了 CFT7455 的临床前数据，显示 CFT7455 在小分子免疫调节剂耐药模型在内的多个骨髓瘤细胞系中，与 cereblon 具有高亲和力，并能够快速、深度地降解 IKZF1/3。CFT7455 在复发/难治性非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤患者中安全性、耐受性的 I/II 期、开放、多中心研究正在进行中。

## 3. 简评

分子胶降解剂是一类可诱导 E3 泛素连接酶底物受体与靶蛋白之间发生相互作用，经泛素化被蛋白酶体降解的小分子。与 PROTAC 不同的是，分子胶对 E3 泛素

连接酶和靶蛋白具有双配体结果特征，兼具两个蛋白结合的功能，促进两个蛋白发生泛素化，对非“成药性靶标”及蛋白-蛋白相互作用也可因之而降解。IKZF1/3 作为对 B 细胞存活至关重要的转录因子，是多发性骨髓瘤和急性淋巴细胞白血病患者重要的不良预后因素，这样极具潜力的治疗靶点此前一度被认为“不可成药”，随着多款基于分子胶水技术靶向并降解 IKZF1/3 蛋白的分子胶降解剂产品进入临床研究，为针对 IKZF1/3 的治疗打开了新的大门。目前临床研究多处于早期阶段，适应证包括恶性血液肿瘤或实体瘤，也有其他分子胶降解剂如 GT919，处于临床前研究阶段，应用分子胶水技术靶向 IKZF1/3 的治疗方案能否为患者带来获益仍需更多临床前临床研究数据支持。

(审校：白鸥)

## 三十九、IL-15

### 1. 靶点机制（图 39）

白细胞介素 15（interleukin 15, IL-15）是一种 T 细胞生长因子。IL-15 对 T 细胞具有化学趋化作用，循环的淋巴细胞归巢至外周淋巴结，抑制淋巴细胞发生凋亡，并促进 T 细胞的活化增殖，诱导产生细胞毒性 T 细胞（CTL）；IL-15 除能够促进记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的产生，而且在维持体内记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的数目上也起着至关重要的作用；IL-15 在 NK 细胞的活化与增殖中也起着重要作用，在过表达 IL-15 的小鼠体内，NK 细胞的数目则明显增加，并能增强免疫反应。此外，IL-15 在 DC 细胞及巨噬细胞的功能成熟中也扮演重要角色。IL-15 能够促进 DC 细胞表达共刺激因子及 IFN- $\gamma$ ，提高 DC 细胞活化 CD8<sup>+</sup>T 细胞及 NK 细胞的能力，IL-15 的抗肿瘤效应主要是通过促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞的增殖及活化。在多种实验动物肿瘤模型，包括 LA795 肺腺癌、黑素瘤（B16, B78-H1）、MC38 结肠癌、肝癌和淋巴瘤中，利用 IL-15 治疗均可以促进肿瘤消退，减少肿瘤转移，提高存活率。

资料来源：Mishra A, Sullivan L, Caligiuri M A, et al. *Molecular pathways: interleukin-15 signaling in health and in cancer*[J]. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(8): 2044-2050.

### 2. 临床研究申报概况

靶向 IL-15 或 IL-15RA 的临床研究在国际上开展有数年时间，2019 年 12 月，美国 FDA 授予 ImmunityBio 的 IL-15 超级激动剂 Anktiva（N-803/ALT803）突破性疗法认定。国内暂无相关药物上市，但有较多企业布局了这个靶点药物，并已经开展临床研究，包括恒瑞医药的 IL-15 融合蛋白 SHR-1501、博际生物的 BJ-001 处于临床早期研究阶段。

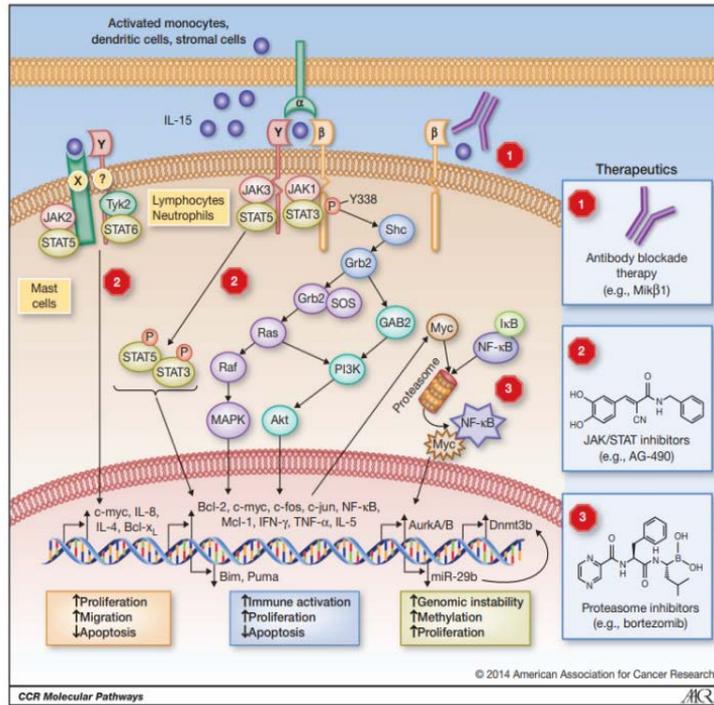


图 39

图片来源: Mishra A, Sullivan L, Caligiuri MA. Molecular pathways: interleukin-15 signaling in health and in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(8):2044-2050. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3603.

目前，国内正在进行的 IL-15 或 IL-15RA 靶向药临床研究约 7 项，1 项 II 期研究为膀胱内滴注 SHR-1501 和 BCG 治疗非肌层浸润性膀胱癌的剂量和安全性临床研究正在进行。此外，6 项为 I 期研究，如恒瑞公司 SHR-1501 在晚期恶性肿瘤患者中耐受性、安全性和药代动力学的 I 期临床研究；博际生物 BJ-001 在中国局部晚期或转移性实体瘤患者中的 I 期临床研究；另有三家国内药企也已开展单剂量 rhIL-15 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和免疫原性研究和联合治疗的探索。

### 3. 简评

从发现 IL-15 至今已有 20 余年，靶向 IL-15 潜在抑制剂均处在研发当中，当前 IL-15 药物主攻实体瘤和感染性疾病，部分海外研发团队已取得突破性进展，国内头部药企也在迎头赶上，探索 IL-15 抑制的治疗潜力之旅还远未结束。从科学机制上来说，虽然单药 IL-15 在动物实验上有一定的疗效，可是在临床上，单独应用疗效有限。未来 IL-15 的真正价值应该是联合其他的免疫检查点抑制剂或细胞治疗技术。首先需要在动物实验中探索联合的方式和靶点，然后需要进一步临床验证。

(审校：张小田)

## 四十、IL-21

### 1. 靶点机制（图 40）

IL-21 是一种具有四螺旋束结构的 I 型细胞因子，为 IL-2 细胞因子家族成员，由活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 NKT 细胞产生。IL-21 可启动先天性和适应性免疫应答，随后导致免疫应答进一步放大，对免疫细胞具有强烈的调节作用，包括可破坏病毒感染或肿瘤细胞的 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞。IL-21 在小鼠肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性，由 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞介导。此外，IL-21 对 B 细胞的增殖、分化、抗体产生和同族型转换具有重要作用，在 IL-21 基因治疗小鼠中，能够促进肿瘤特异性抗体产生。2020 年研究显示，IL-21 在皮肤黑色素瘤中高表达，并与其预后呈正相关。

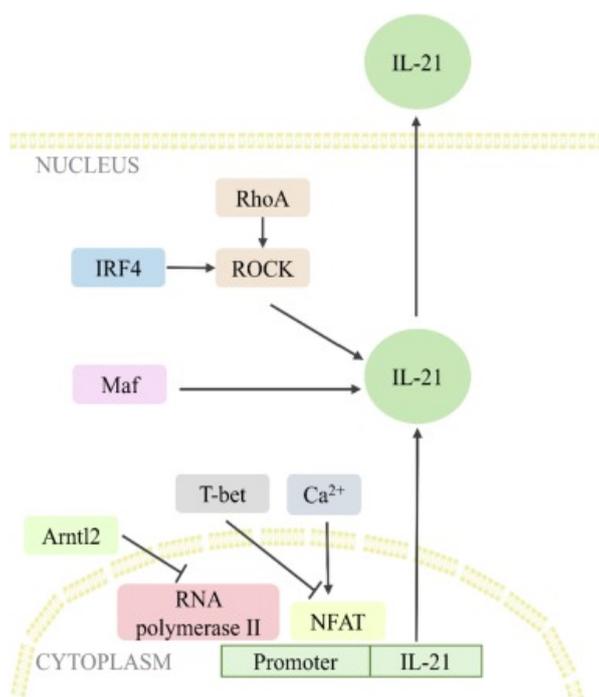


图 40

图片来源：Long D, Chen Y, Wu H, et al. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2019, 99: 1-14. doi:10.1016/j.jaut.2019.01.013.

### 2. 临床研究申报概况

全球该靶点药物有 4 款，ATR-107 和 avizakimab 分别处于临床 I 期和 II 期阶段，安进的 AMG256 为 PD-1/IL-21 双功能融合蛋白，已启动一项 I 期临床。君实生物的 IL-21 融合蛋白属于重组白介素 21-抗人血清白蛋白纳米抗体融合蛋白（JS014），是国内唯一获批临床研究的靶向 IL-21 新药，其特异性结合 IL-21R 从而激活淋巴细胞，增强肿瘤环境中浸润淋巴细胞活性，进而增强杀伤肿瘤能力。JS014 单药及联合特瑞

普利单抗在晚期肿瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的 I 期临床研究正在进行中。

### 3. 简评

IL-21 于 2000 年首次发现，目前针对该靶点缺乏临床研究数据，其免疫作用机制的结论也缺乏足够的人体实验数据支撑。期待 IL-21 靶点的先行者探索出其临床应用的可行道路。由于 IL-21 与其他白介素类似，能够刺激特定类型的淋巴细胞的增值，但单药应用时抗肿瘤效果有限，真正的临床价值应该体现在跟其他的免疫靶向药物联合，特别是免疫检查点抑制剂的联合。未来其价值我们期待临床研究的数据来证实。

(审校：任胜祥)

## 四十一、KAT6A

### 1. 靶点机制 (图 41)

KAT6A/B 属于组氨酸赖氨酸乙酰转移酶 (KATs) 蛋白家族，其催化组蛋白的乙酰化反应在癌细胞的基因转录过程中发挥重大作用。KATs 由 KAT6A/B 编码。KAT6A/B 抑制剂是乙酰辅酶 A 的可逆竞争剂，并抑制 KATs 催化的组蛋白乙酰化过程，从而达到诱导细胞周期的终止和细胞的衰老而不引起 DNA 损伤。早前的研究指出，KAT6A 是复发性染色体易位的靶点，是引起急性髓性白血病的主要原因，而 KAT6B 染色体易位也在多种肿瘤中发现。

资料来源: Liu W, Zhan Z, Zhang M, et al. KAT6A, a novel regulator of  $\beta$ -catenin, promotes tumorigenicity and chemoresistance in ovarian cancer by acetylating COPI[J]. *Theranostics*, 2021,11(13): 6278-6292. Published 2021 Apr 15. doi:10.7150/thno.57455.

### 2. 临床研究申报概况

辉瑞公司的 PF-07248144 是一种新型 KAT6A 抑制剂，目前已进入 I 期研究阶段，一项在晚期和转移性实体瘤患者中评价安全性、耐受性、药代动力学及抗肿瘤活性的剂量爬坡和扩增研究正在进行 (NCT04606446)。目前，中国药企尚未有针对该靶点的药物进入临床研究。

### 3. 简评

传统的放化疗会造成不可逆的 DNA 损伤，这种“无差别攻击”在杀死癌细胞的同时，也对健康细胞造成严重损伤，形成一些严重的毒副作用，如恶心、脱发、无力、免疫力下降、生殖能力受损及患癌风险增高等。而抑制 KAT6A 和 KAT6B 蛋白，促

使癌细胞陷入永久的睡眠状态，从而也就失去了复制和分裂的能力，不会像化疗和放疗那样造成潜在的风险，对人体的副作用也能降低到最小。

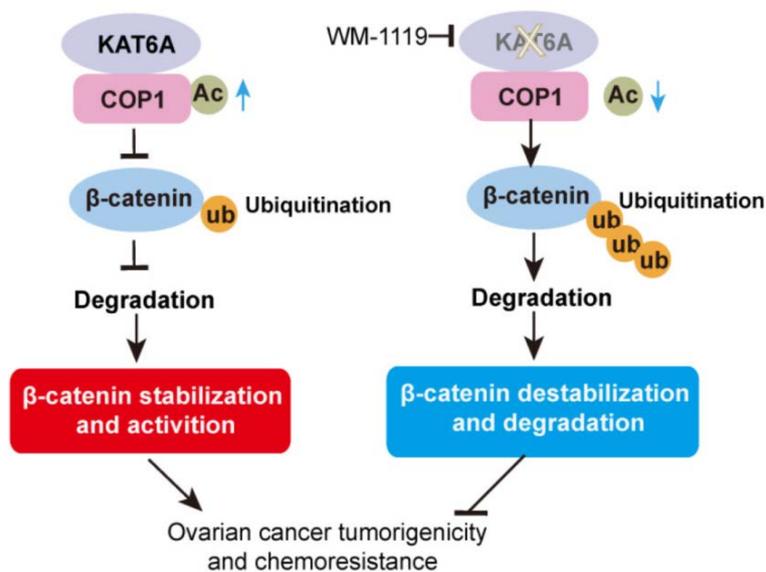


图 41

图片来源: Liu W, Zhan Z, Zhang M, et al. KAT6A, a novel regulator of β-catenin, promotes tumorigenicity and chemoresistance in ovarian cancer by acetylating COP1[J]. *Theranostics*,2021,11(13):6278-6292. doi: 10.7150/thno.57455.

(审校: 薛俊丽)

## 四十二、KIF18A

### 1. 靶点机制 (图 42)

驱动蛋白超家族 18A (kinesin family 18A, **KIF18A**) 由 894 个氨基酸组成, 是驱动蛋白超家族的一个成员, 属于微管解聚酶 Kip3 家族。近年来研究发现, 驱动蛋白的异常表达可影响细胞在有丝分裂过程中遗传物质的分配, 导致子代细胞缺陷, 从而引起肿瘤发生。KIF18A 是以微管 (纺锤丝由微管蛋白组成) 为轨道的驱动蛋白, 在细胞内能够依靠水解 ATP 释放的能量, 以微管为轨道向正极方向运动; 同时, KIF18A 定位在微管正极末端, 可调控微管的动态不稳定性, 发挥类似于微管解聚酶的活性。在有丝分裂过程中, KIF18A 能够调控纺锤体微管动力学和染色体振幅, 对有丝分裂期染色体及时完成整列、维持基因组稳定和顺利完成有丝分裂具有关键作用。KIF18A 在大多数人类正常组织中低表达, 而在多种恶性肿瘤组织中异常高表达。KIF18A 与肿瘤患者的恶性病理特征和不良预后相关, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭与转移, 很可能会成为肿瘤治疗的一个新型分子靶点。

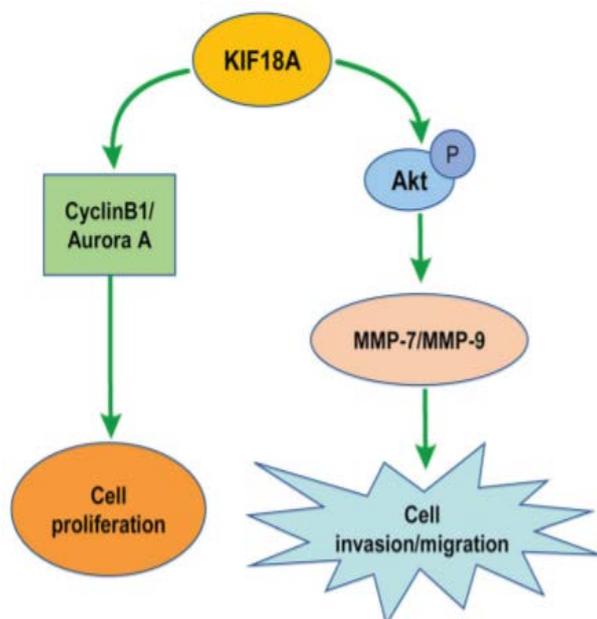


图 42

图片来源: Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine[J]. Nat Rev Rheumatol,2019,15(7):427-437. doi: 10.1038/s41584-019-0238-2.

## 2. 临床研究申报概况

安进公司的 AMG650 是一种靶向 KIF18A 的口服小分子抑制剂, 在国外已经采用 AMG 650 对有 TP53 突变的局部晚期或转移性实体瘤、三阴性乳腺癌 (TNBC)、高级别浆液性卵巢癌 (HGSOC) 或浆液样子宫内膜癌和其他实体瘤的成年受试者进行了 I 期研究。百济神州公司已与安进公司合作引进其 KIF18A 抑制剂, 一项评价 AMG650 在晚期实体瘤患者中安全性、耐受性、药代动力学和疗效的 I 期多中心、开放、剂量探索和爬坡研究正在进行之中。

## 3. 简评

KIF18A 在多种类型的恶性肿瘤组织中呈过表达, 包括结肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、头癌、颈癌、子宫颈癌和卵巢癌。此外, 在相关的癌细胞系中, 如果 KIF18A 基因缺失或敲除, 或者抑制 KIF18A, 可以影响有丝分裂纺锤体装置, 诱导细胞有丝分裂停滞, 促进细胞死亡。因此, KIF18A 抑制剂是一种在多种恶性肿瘤治疗领域都可能前景的抗肿瘤药物。同时, 从作用机制看, KIF18A 与微管聚合相关, 下游为细胞增殖及细胞外基质信号途径, 合理的联合策略亦可以探索。目前布局该类药物药企较少, 未来可能有较大的潜力。

(审校: 龚新雷)

## 四十三、KRAS

### 1. 靶点机制（图 43-44）

RAS（rat sarcoma）基因是最早被发现的一种重要的致癌基因，其突变存在于约 30% 的人类肿瘤中，是人类肿瘤最常见的致癌基因突变。在 RAS 家族中，KRAS（kirsten rat sarcoma viral oncogene）是 RAS 的三个亚型之一，且相比于其他两种 RAS 亚型更易出现突变，在实体瘤中尤为常见，长期以来 KRAS 一直是精准治疗努力攻克的靶点，包括靶向 KRAS 蛋白本身、或其翻译后修饰、膜定位、蛋白质-蛋白质相互作用及 RAS 下游信号通路。但针对 RAS 基因策略中的大多数化合物研发都失败了，直到 KRASG12C 抑制剂问世。近年来，研究的不断深入为靶向 KRAS 治疗肿瘤提供了新的可能性，KRAS 抑制剂的研发也因此取得了显著的进展。

研究发现，KRAS 蛋白作为分子开关发挥作用：它响应上游 EGFR 激活并调节下游 MAPK 和 PI3K/mTOR 通路，最终控制细胞增殖、分化和存活。SOS1 是 KRAS 的关键鸟嘌呤交换因子（GEF），它在其催化结合位点结合并激活 GDP 结合的 RAS 家族蛋白，从而促进 GDP 与 GTP 交换。除催化位点外，SOS1 还可以在变构位点与 GTP 结合的 KRAS 结合，从而增强其 GEF 功能，构成正反馈调节机制。SOS1 的消耗或其 GEF 功能的特定遗传失活已被证明会降低携带 KRAS 突变的肿瘤细胞的存活率。

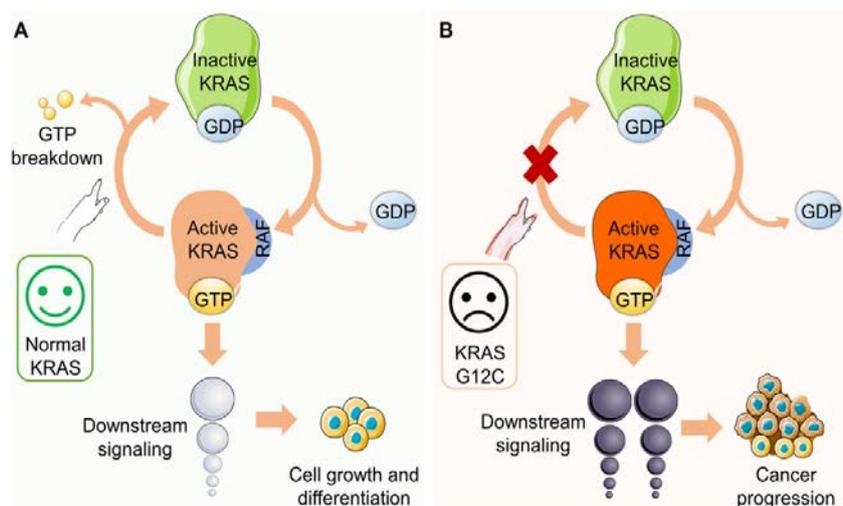


图 43 KRAS 生理作用及 KRAS（G12C）诱导肿瘤机制简图

KRAS 基因在肿瘤中突变有几种主要的亚型，除 G12C 外，还有 G12V、G13V、G12D、G13D，也就是蛋白的第 12 个或第 13 个氨基酸发生了特殊突变，从而产生一个强致癌基因。KRAS-G12C 突变指 KRAS 蛋白序列的第 12 个氨基酸，从正常的甘氨酸（代号为 G）突变成了半胱氨酸（代号为 C）。如此一个小小的变化，就让这个基因功能完全失控，导致细胞癌变。G12C 突变亚型占 RAS 总突变比例在非小细胞

肺癌为 13%，结直肠癌为 3%~5%，其他众多实体瘤为 1%~2%。KRAS 是完美的抗癌靶点，曾被称为“肿瘤靶向药的圣杯”。靶向 KRAS G12C 抑制剂可以通过抑制核苷酸交换的重新激活，将癌蛋白捕获在非活性状态，达到显著抑制肿瘤的效果。基础科研人员和临床医务人员正在共同努力，希望开辟针对其他 KRAS 突变体的靶向治疗。继 G12C 之后，G12D 有望成为下一个被突破的 KRAS 突变亚型，其中结直肠癌占 12%，胰腺癌占 36%，非小细胞肺癌占 4%。

资料来源: Christensen JG, Olson P, Briere T, et al. Targeting Krasg12c -mutant cancer with a mutation-specific inhibitor[J]. J Intern Med,2020,288(2):183-191. doi:10.1111/joim.13057 ; https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108050.

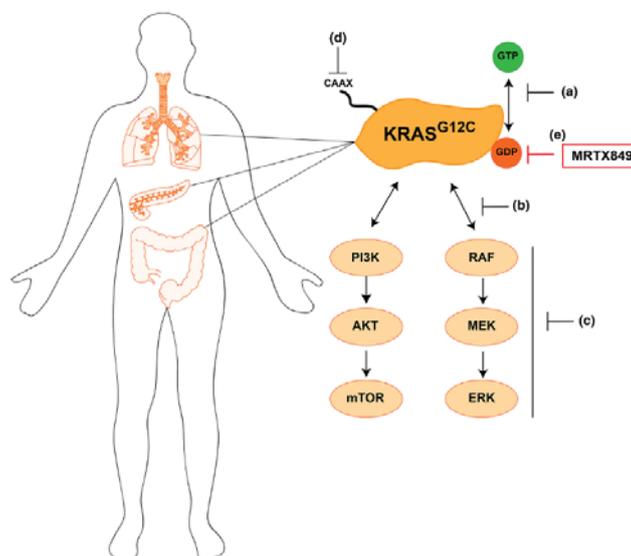


图 44

图片来源: Christensen JG, Olson P, Briere T, et al. Targeting Krasg12c -mutant cancer with a mutation-specific inhibitor[J]. J Intern Med,2020,288(2):183-191. doi:10.1111/joim.13057.

## 2. 临床研究申报概况

安进公司的索托拉西布（AMG510, Sotorasib）是目前全球范围内首个也是唯一获批的高选择性、不可逆转的 KRAS G12C 突变抑制剂。2021 年 5 月 29 日，FDA 批准其上市，用于治疗携带 KRAS-G12C 突变且一线治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者，这是抗癌药领域一个重要的里程碑事件。除索托拉西布已进入中国进行临床外，已研究外，有 9 家药企的 KRAS G12C 抑制剂在中国获批开展临床研究，包括益方生物科技、贝达药业、再鼎医药、劲方药业、勤浩医药、诺华制药、加科思药业、瓊黎药业和泽璟制药等，药物包括 D-1553 片、BPI-421286 胶囊、GEC255 片、MRTX849 片、GFH925 片、GH35 片、JAB-21822 片、JDQ443、YL-15293 片及 ZG19018 等。

这些企业的 KRAS 抑制剂有 20 多项临床研究在进行中，其中 3 项为 III 期临床研究，其他均处于 I 期或 II 期阶段，如索托拉西布联合帕尼单抗对比研究者的选择（曲氟尿苷复方片 Lonsurf，或瑞戈非尼）三线治疗 KRAS p.G12C 突变的转移性结直肠癌的 III 期多中心、随机、开放、主动对照研究；评估索托拉西布单药和联合其他治疗对 KRAS p.G12C 突变晚期实体瘤受试者的安全性、耐受性、药代动力学和疗效的 Ib/II 期研究等。其他 16 项均为 I 期临床研究，如 GEC255、MRTX849、D-1553、GFH925、GH35 片、BPI-421286 胶囊、JAB-21822 和 JDQ443。这些探索主要集中在 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌和结直肠癌，也有在其他的晚期实体瘤患者中安全性、耐受性、药代动力学特征及初步抗肿瘤活性的 I 期剂量递增和剂量扩展研究。

继 KRASG12C 突变取得进展后，Mirati Therapeutics 公司的 MRTX1133 是首个公布临床前数据的 KRAS G12D 抑制剂，在体外研究中展现出剂量依赖性抑制 KRAS 信号通路的活性。目前国内对于 KRAS G12D 的专利布局则主要是检测和模型领域，暂无国内企业或个人公开小分子 KRAS G12D 抑制剂专利。

SOS1 作为 KRAS 通路负反馈调节的重要节点被认识到可能成为 KRAS 突变的肿瘤治疗的新靶点，因此勃林格开发了 BI 1701963，作为 first-in-class 的小分子泛 KRAS SOS1 抑制剂；据称可防止 KRAS 与关键调节因子 SOS1 结合。初步研究发现，BI 1701963 显示出拮抗 G12、G13 突变 KRAS 等位基因的广泛活性，包括最普遍的 G12C 和 G12V 致癌变体。其机制可能是 pan-KRAS SOS1 抑制剂与 SOS1 结合并抑制 KRAS 和 SOS1 蛋白之间的相互作用，减少负载 GTP 的 KRAS 的形成。SOS1 抑制剂还拮抗由 RAF/MEK/ERK 通路抑制剂诱导的负反馈缓解。但 BI 1701963 联合伊立替康治疗不可切除的局部晚期或转移性结直肠癌 KRAS 突变阳性患者的 I 期、开放、剂量递增研究进展缓慢，可能与其未达到预期目标有关。

### 3. 简评

从 1982 年，KRAS 被确定是人类肿瘤的致癌基因，到 2021 年有新药上市，花了整整 40 年，才成功开发出了针对该基因的分子靶向药物。KRAS 基因具备三个重要的特质：①在肿瘤中突变比例高，针对性抑制受益患者多。②携带 KRAS 突变的肿瘤细胞，生长强烈依赖这个基因。一旦被抑制，肿瘤细胞就会停止生长或者死亡。③正常细胞无 KRAS 突变，也不依赖这该基因。因此，理论上，靶向 KRAS 的药物选择性高，毒副作用较小。因此，从 KRAS 突变被发现开始，科学家就一直在尝试各种各样的办法来抑制 KRAS 的功能。无数科学家和药企前仆后继做出了许多努力，但由于复杂的生物学原因，接踵失败，无数金钱和时间付之东流。直到 2013 年，美国科学家 Kevan Shokat 找到了一种新的抑制 KRAS 突变的方法，并且在《自然》杂志上发表，才为开发 KRAS 靶向药物带来全新的思路。2021 年上市的索托拉西布就

是由此而优化出来的新药。此后的 MRTX849、ARS-3248 等药物，都是借鉴了类似的思路和方法。

继索托拉西布打破了 KRAS 突变无药可医的局面后，国内多家制药企业深耕于 KRAS G12C 领域，临床前研究不断精进，临床研究也正在加速开展，多种 KRAS G12C 抑制剂将打开新的肿瘤治疗市场，为更多 KRAS 突变患者提供新的用药选择。但有关新药布局较为拥挤，为目前 KRASG12C 肿瘤的治疗带来机遇的同时，需要谨慎评估市场风险。由于不同瘤种中 KRAS 突变亚型分布频率差异较大，开发靶向其他 KRAS 突变亚型药物也是临床的迫切需求，而 G12D 抑制剂有望成为下一个突破点。

（审校：张小田）

## 四十四、LAG-3

### 1. 靶点机制（图 45）

淋巴细胞激活基因-3（lymphocyte-activationgene3, LAG-3）定位于人 12 号染色体 20p13.3，包括 8 个外显子，相对应的 cDNA 编码含有 498 个氨基酸的膜蛋白，它是一种在效应 T 细胞和调节性 T 细胞（Tregs）表面表达的免疫检查点蛋白，能够调控 T 淋巴细胞和抗原呈递细胞（antigen-presenting cells, APCs）的信号通路，在适应性免疫反应中起到重要作用。与 PD-1 和 CTLA-4 一样，LAG-3 在原始 T 细胞上不表达，但在抗原刺激下可在 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞上诱导表达。LAG-3 的抑制功能与其在细胞表面的表达水平密切相关，长期感染病毒、细菌和寄生虫引起抗原的持续暴露，会导致 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞上 LAG-3 及其他抑制性共受体的高水平持续表达。这些 T 细胞失去了强大的效应器功能，称为衰竭性 T 细胞，导致肿瘤杀伤力下降，增强 Treg 的活性，使 Tregs 免疫抑制功能上调。研究表明，抑制 LAG-3 能够让 T 细胞重新获得细胞毒活性，降低 Tregs 抑制免疫反应的功能，从而增强对肿瘤的杀伤效果；而同时阻断 LAG-3 及 PD-1 或 PD-L1，有双重抑制效果，包括抑制 Tregs 活性、促进 DC 成熟及挽救功能异常的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞。LAG-3 的高表达与多种肿瘤的预后不良相关。LAG-3 已成为继 CTLA-4/PD-1/PD-L1 之后新型的肿瘤免疫治疗靶点。

### 2. 临床研究申报概况

据不完全统计，目前全球总共有 65 款开发阶段的靶向 LAG-3 药物，目前仅有 BMS 的 Relatlimab、默沙东的 Favezelimab 和 MacroGenics 的双抗 Tebotelimab 三款抗体进入 III 期临床，余下多款在研产品尚处于早期临床或临床前研究阶段。

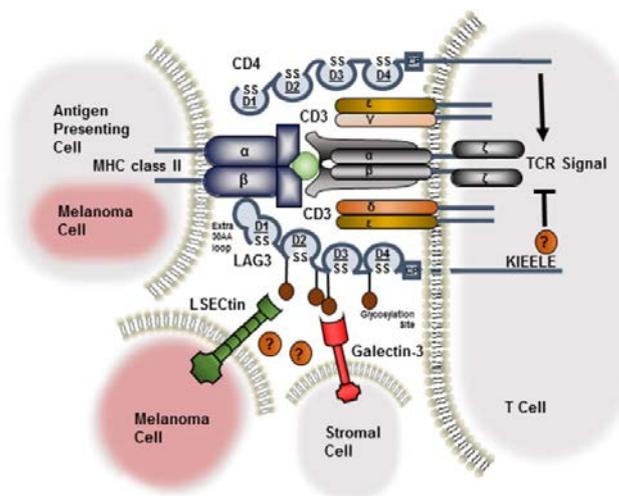


图 45

资料来源: Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 80-96. doi: 10.1111/imr.12519. PMID: 28258692; PMCID: PMC5338468.

LAG-3 抗体不但其自身具有免疫性抗肿瘤活性，甚至有望与 PD-1/ PD-L1 单抗形成免疫协同效应，提高免疫治疗疗效、降低复发率及延长缓解期和患者的生存期。目前，以 LAG-3 为靶点的在研项目有近 20 个，包括双抗药物、单抗药物及融合蛋白。其中，国外的产品进展较快。2022 年 3 月，美国 FDA 批准了 BMS 研发的新药 Opdualag (Nivolumab+Relatlimab-rmbw)，用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤患者。该款新药由固定剂量的抗 LAG-3 抗体药物 Relatlimab-rmbw 与抗 PD-1 抗体纳武利尤单抗 (Nivolumab) 组合而成。因此，Relatlimab-rmbw 成为全球首款 LAG-3 抗体，也是过去的十年里继 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 之后获批的第三种免疫检查点抑制剂。其他的产品如 GSK2831781、LAG525、IMP321、BI-754111 和 RENG3767 等 5 款药物也已经进入 II 期临床研究。

当前国内 LAG-3 在研产品大多处于 I 期或 I / II 期临床研究阶段，另外还有 5 款临床前研究的抗体，信达生物、再鼎医药、恒瑞医药和百济神州/维立志博等近 10 家公司已经进行布局。国内正在进行的临床研究近 20 项，国际多中心临床研究 3 项，均处于 I 期阶段，产品的布局热点主要在 LAG-3/PD-1/ PD-L1 双抗领域，适应证主要集中于恶性黑色素瘤、淋巴瘤、肺癌等晚期恶性肿瘤。其中，再鼎医药引进 MacroGenics LAG-3/PD-1 双抗 Tebotelimab (MGD013)，在临床上具有一定领先优势；康方生物的产品也已进入 II 期临床研究阶段。另有多项 I 期研究正在进行，如再鼎医药的 MGD013 (PD-1/LAG-3 双抗) 治疗不能切除或转移性肿瘤患者 I 期研究；MGD013 治疗复发性或转移性黑色素瘤患者的 I 期研究；MGD013 单药/联合布立尼布的肝癌 I / II 期研究；评估 IBI323 治疗晚期恶性肿瘤临床研究等。

根据已有的临床数据来看，对于在研的 LAG-3 药物，患者的安全性与依从性较好，因此积极探索联合用药。从联合的方式分析，单抗类药物治疗方案主要联合 PD-1/PD-L1 单抗，如再鼎医药已在国内开展了 MGD013 单药，以及联合 HER2 抗体（HER2+ GC/GEJ，II/III 期）、PARP 抑制剂（晚期 GC、TNBC、胆管/胆囊癌等）以及 VEGFR2 抑制剂（肝细胞癌）等多项临床研究；其他还有评估 IBI110 单药及联合信迪利单抗治疗晚期恶性肿瘤的研究；MK-4280 单药及与帕博利珠单抗联合治疗伴随或不伴化疗或仑伐替尼在晚期实体瘤中的 I 期临床研究等；其他类型联合方式有与化疗或其他靶向药物的联合的探索，如科伦药业 KL-A289 注射液在晚期实体瘤患者中单药治疗或联合治疗的 I a/ I b 期临床研究；亿腾景昂药业的重组人源淋巴细胞激活基因-3（hLAG-3）融合蛋白 EOC202 联合紫杉醇治疗转移性乳腺癌的 I 期临床研究。此外，中国还有 6 款 LAG-3 抑制剂均处于临床前研究阶段，适应证除肿瘤外包括自身免疫性疾病、炎性疾病等。

### 3. 简评

LAG-3 作为免疫抑制性检查点，也是继 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 之后新一代肿瘤免疫治疗靶点，靶向 LAG-3 药物正在逐步走向成熟，未来市场拥有广阔的前景。LAG-3 蛋白的作用机制尚未完全探究清楚，单药应用的疗效不确定，如此前默沙东公布的 LAG-3 单抗 MK-4280 I 期临床数据，在 18 例其他治疗失败实体瘤患者中客观缓解率只有 6%，疾病控制率也只有 17%。从临床前研究的数据和近期已经获批的 LAG-3 靶点抑制剂的来看，靶向 LAG-3 药物联合其他免疫检查点抑制剂可以明显提高疗效。因此，目前主要是探索联合的方式进行开发，特别是对 LAG-3 与 PD-1/PD-L1 单抗联用，与其他靶点的联合也令人期待。另外，双功能单抗也是值得关注与探索的重要方向。

（审校：刘天舒）

## 四十五、MAGEA8

### 1. 靶点机制（图 46）

黑素瘤相关抗原（melanoma-associated antigen, MAGE）-A 基因亚家族属于癌睾丸抗原家族，包括 MAGE-A1~MAGE-A12，共 12 个成员，在正常组织中几乎不表达，而在多种肿瘤组织中均有较高水平的表达，并且往往表达一种以上的 MAGE-A 亚型。正常情况下，由于 CpG 岛高度甲基化，MAGE-A 基因沉默表达。受辐射等因素影响时，基因组易发生去甲基化，促使 MAGE-A 基因表达。组蛋白的乙酰化也与 MAGE-A 的表达有关。MAGE-A 作为肿瘤相关抗原，与肿瘤的发生、发展、耐药及

较差的预后密切相关。由于 MAGE-A 特异性地表达于多种肿瘤，对 MAGE-A 亚型的检测尤其是多种亚型的联合检测有助于 MAGE-A 阳性肿瘤的诊断。此外，MAGE-A 基因编码的抗原肽由 MHC I 分子提呈至细胞毒性 T 细胞，从而发挥抗肿瘤活性。应用 MAGE-A 抗原肽的肿瘤疫苗已经投入临床研究，并取得了良好的治疗效果。

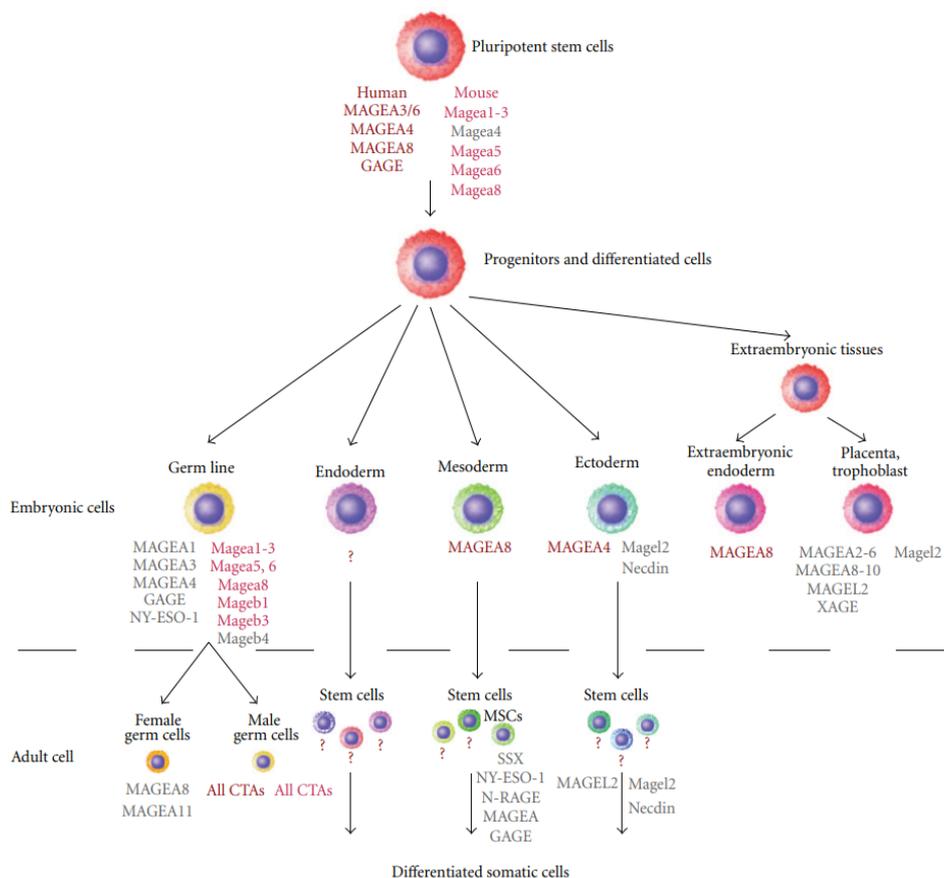


图 46

图片来源: Lifantseva N, Koltsova A, Krylova T, et al. Expression patterns of cancer-testis antigens in human embryonic stem cells and their cell derivatives indicate lineage tracks[J]. Stem Cells Int, 2011, 2011: 795239. doi:10.4061/2011/795239.

## 2. 临床研究申报概况

IMA401 是 Immatics 公司 TCR 双特异性管线中最先进的候选产品，这是一种半衰期延长的 T 细胞结合受体 (T Cell Engaging Receptors, TCER) 分子，其中一个结合区靶向 MAGEA4/8，另一个结合区结合并激活 T 细胞。在临床前概念验证研究中，IMA401 在多种体内肿瘤模型 (包括患者来源的异种移植模型) 中显示出完全缓解的抗肿瘤活性。目前计划进行一项在实体瘤中的 I 期研究。2021 年 11 月，Immatics 向德国联邦监管机构保罗埃利希研究所提交了一项临床试验申请，用于开发 IMA401。该临床试验计划于 2022 年上半年启动，将入组各种实体瘤类型的患者。目前中国尚未有该靶点的药物获批开展临床研究。

### 3. 简评

TCER 是一种重要的新兴实体瘤治疗方法，有潜力通过即用型（off-the-shelf）平台提供类似细胞治疗的疗效，扩大患者可及性。我们期待着将 IMA401 推向临床，进一步评估其作为一种创新药物的潜力，在肿瘤治疗中获得好的结果。该靶点的药物开发还处于早期阶段，其机制以及临床疗效均不明确，期待未来临床试验结果的公布，特别是 III 期临床研究的进一步验证。

（审校：薛俊丽）

## 四十六、MET

### 1. 靶点机制（图 47）

间质上皮转化因子（mesenchymal to epithelial transition factor, MET）编码合成的蛋白 c-MET，是一种可以与肝细胞生长因子（HGF）结合的受体酪氨酸激酶。c-MET 通路正常表达时可促进组织的分化与修复，当表达或调节异常时则可促进肿瘤细胞的增殖与转移。MET 通路异常激活存在于诸多实体瘤中，包括脑瘤、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、头颈癌、肺癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌及软组织肉瘤等。MET 通路的异常激活可以通过非 HGF 依赖性机制发生，主要包括 MET 14 外显子跳跃突变、MET 扩增、重排和 MET 蛋白过表达等。目前认为，MET 高水平扩增和 14 外显子跳跃突变是 2 种可治疗的变异，在非小细胞肺癌患者中发生率约 5%。临床上的 MET 抑制剂分为 2 大类：小分子激酶抑制剂和单克隆抗体。小分子酪氨酸激酶抑制剂包括卡博替尼、克唑替尼和赛沃替尼等，以及部分多靶点激酶抑制剂。

高度选择性的 MET 激酶抑制剂已经上市的有美国 FDA 批准默克公司的特泊替尼（Tepotinib）和诺华公司的卡马替尼（Capmatinib），用于治疗 MET 14 外显子跳跃突变的非小细胞肺癌。另外，强生旗下杨森公司开发针对 c-MET/HGFR 和 EGFR 的双特异性抗体 Amivantamab，被证实在 MET 扩增亚组患者中比 TKI 耐药 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者中活性更强；除用于治疗 MET 扩增，Amivantamab 也用于治疗 EGFR 20 外显子插入突变的非小细胞肺癌。

### 2. 临床研究申报概况

目前国际大型药企在中国进行的围绕抗 MET 单靶点或多靶点抑制剂的国际多中心临床研究共 20 余项，其中 7 项进入 III 期研究。这包括评价埃万妥单抗（Amivantamab）单药治疗晚期不可切除肺癌的安全性和有效性研究；评价埃万妥单抗联合化疗治疗晚期不可切除肺癌的安全性及有效性研究；卡博替尼与阿特珠单抗联合用于晚期肝细胞癌的研究。海和药物公司的谷美替尼也获得美国 FDA 的临床研究默示许可，在美国开展评估谷美替尼对具有 MET 扩增的晚期非小细胞肺癌患者有效性和安全性的国际多中心、开放、Ib/II 期临床研究。

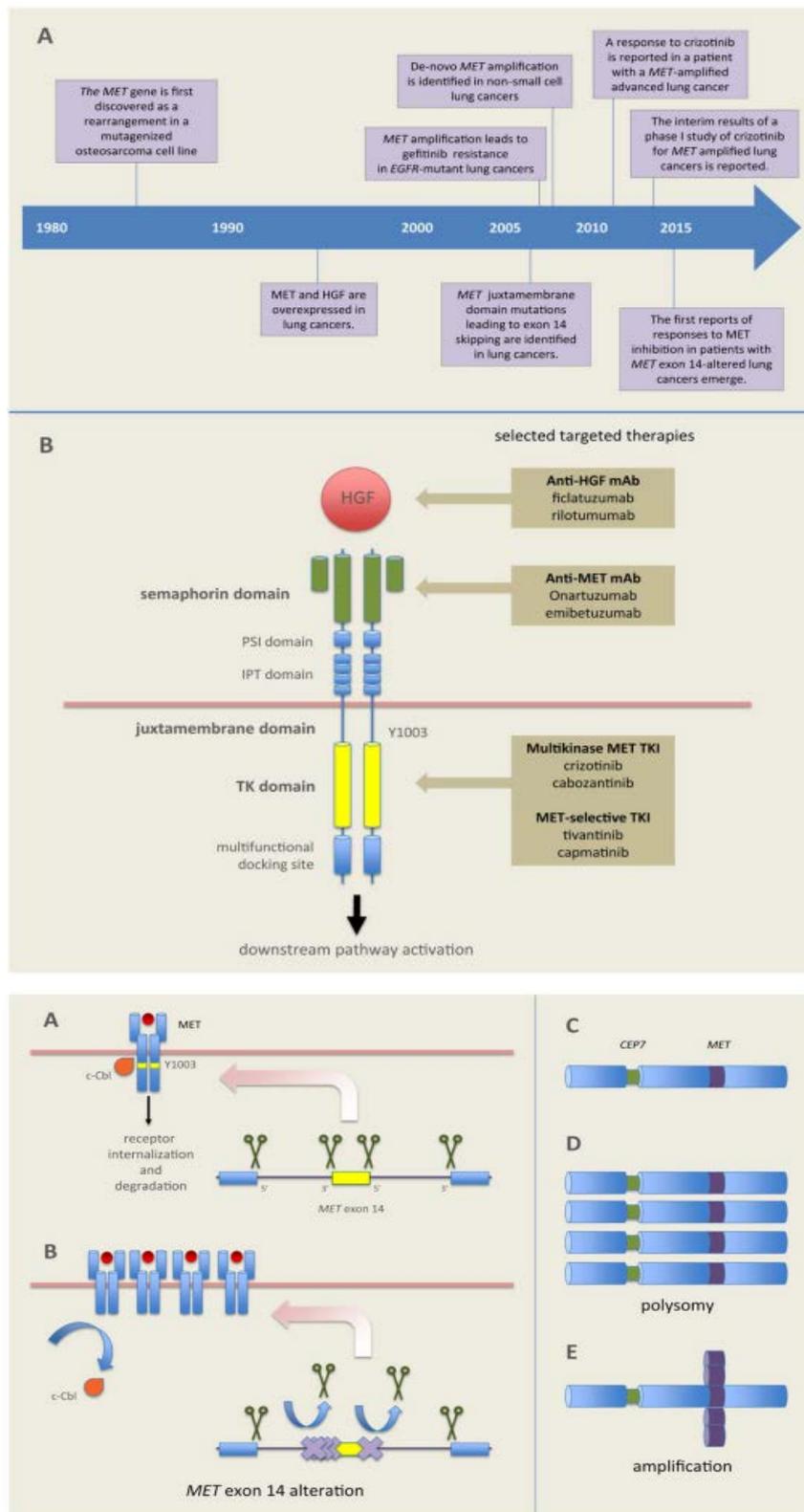


图 47

资料来源: Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 15-26. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.014. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794501; PMCID: PMC5603268.

目前中国布局围绕 MET 靶点药物研发的药企已超过 20 家，和记黄埔公司的赛沃替尼已于 2020 年 6 月获批上市，成为中国首个 MET 抑制剂。其他进度较快的有百济神州的泛靶点药物 Sitravatinib 及贝达药业的恩沙替尼（Ensartinib），处于 III 期临床研究阶段。

其他早期临床方面，中国药企正在申请或进行中的 MET 抑制剂临床研究近 50 项，主要包括：TQ-B3101 胶囊治疗晚期恶性肿瘤受试者的安全性和有效性研究（包括 MET 扩增和 MET 14 外显子跳读突变）；南京爱德程宁欣药物有限公司的 AL2846 胶囊联合吉西他滨治疗胰腺癌 I 期临床研究；AL2846 联合标准化疗治疗晚期结直肠癌 I 期临床研究；AL2846 对比唑来膦酸用于非小细胞肺癌骨转移 II 期临床研究；浦润奥生物的伯瑞替尼对 c-MET 异常晚期 NSCLC 患者的有效性和安全性 II 期研究；伯瑞替尼治疗 PTPRZ1-MET 融合基因（ZM 融合基因）阳性的胶质母细胞瘤的 II/III 期临床研究等。

### 3. 简评

MET 抑制剂对于 MET 各种类型变化形式均展现出一定的疗效，但与针对 EGFR、ALK 等不断迭代的靶向药物一样，包括针对 MET 抗体在内的各种 MET 抑制剂的作用位点、相关机制和特点都不尽相同，因此在疗效上存在差异，不良反应的特点也轻重不一。目前，国内外已经有超过 80 项的 MET 抑制剂相关临床研究正在进行，如火如荼，竞争异常激烈，而最终疗效和安全性将决定哪种产品能够胜出。考虑到 MET 突变的人群并不占 肿瘤的多数，因此未来的众多产品都要开展临床研究和上市必将出现一定的困难。

（审校：潘宏铭）

## 四十七、MIF

### 1. 靶点机制（图 48）

巨噬细胞迁移抑制因子（macrophage migration inhibitory factor, MIF）是一种酶活性的炎症性细胞因子，通过作用于抑癌基因 p53 而促进肿瘤细胞增殖，以及通过肿瘤外泌体促进髓源抑制性细胞（MDSC）形成，抑制了 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖及其抗肿瘤功能，参与先天和适应性免疫反应。MIF 发挥其生物学功能，一方面可以通过非受体介导的内吞作用，实现 MIF 与 c-Jun 激活结构域结合蛋白-1（JAB1）的相互作用；另一方面，受体依赖型的 MIF 能够激活包括 PI3K/AKT、MAPK 和 G 蛋白偶联受体相关的信号传导途径等。此外，MIF 还能够通过直接或间接方式调节肿瘤抑制基因 p53 的功能。MIF 在黑色素瘤、神经母细胞瘤和肺癌等多种肿瘤中过度表达。

通过基因敲除或下调 MIF 表达不仅可以减少肿瘤进展和转移，还可以诱导抗肿瘤免疫反应。

MIF 抑制剂不仅能直接抑制肿瘤细胞生长，同时还能通过抑制 MDSC 生成，逆转肿瘤免疫抑制性微环境，具有双重抗肿瘤功能。另外，在自身免疫性疾病发展过程中，MIF 通过增强促炎性 M1 型巨噬细胞活性而加重自身免疫性疾病，MIF 抑制剂可促进 M1 型巨噬细胞（炎症性）向 M2 型（抗炎性）的转变，重塑免疫平衡。

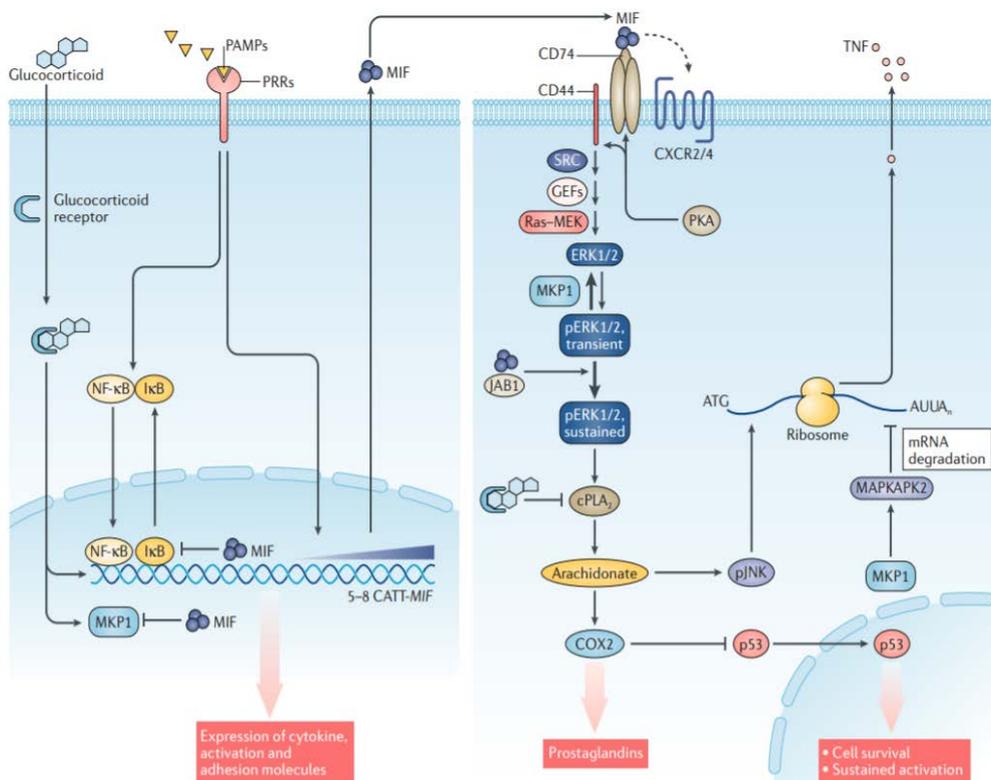


图 48

图片来源: Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine[J]. Nat Rev Rheumatol,2019,15(7):427-437. doi: 10.1038/s41584-019-0238-2.

## 2. 临床研究申报概况

目前，全球尚无 MIF 靶点药物上市。IPG1094 是艾美斐公司自主研发和首次临床申报的 MIF 小分子抑制剂，拥有全球专利权与开发权益。美国 FDA 已于 2021 年 8 月批准 IPG094 的临床试验申请，将在美国启动临床试验，适应证为实体瘤、血液瘤、银屑病和多发性硬化症。另外，艾美斐公司已在澳大利亚开展针对 IPG1094 的 I 期临床研究。在国内获批进入临床研究阶段的 MIF 靶向药物只有 IPG1094，共有 2 项临床研究进行中，包括 IPG1094 治疗多发性骨髓瘤的 I 期临床研究及 IPG1094 治疗实体瘤的 I 期临床研究。

### 3. 简评

靶向 MIF 可能是开发新型癌症疗法的一种有前景的策略。此外，MIF 的高表达与多发性骨髓瘤的不良预后相关，是克服多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂耐药的生物标志物和靶点，靶向 MIF 或可成使多发性骨髓瘤对 PI 治疗敏感有希望的治疗策略。MIF 靶点的成药性探索属于比较创新的设计，但其机制尚不完全明了，虽然临床前研究提示较好的抗肿瘤作用，但最终需要临床试验加以验证。除单药应用外，考虑到其免疫调节作用，未来有可能在联合免疫检查点抑制剂方面能够体现出更好的临床效能。

（审校：李子明）

## 四十八、MUC16

### 1. 靶点机制（图 49）

黏蛋白（MUC）家族是一组高度糖基化的大分子，在哺乳动物上皮细胞中大量表达。黏蛋白有助于黏液屏障的形成，因此对感染具有保护作用。值得注意的是，一些 MUC 在癌细胞中异常表达，并参与肿瘤的发生和发展，包括细胞生长、增殖、凋亡抑制、化疗耐药、代谢重编程和免疫逃避。多项研究表明，鉴于其独特的生物学和结构特征，MUC 被认为是某些癌症的重要生物标志物及非常具有前景的治疗靶点；同时，由于其在肿瘤信号转导途径中的作用，跨膜黏蛋白的信号通路可能在抗肿瘤治疗研究中具有特殊的潜力。

MUC16（CA125）是最大的跨膜黏蛋白，在癌细胞中起抗凋亡的作用。由于已知 MUC16 在卵巢癌细胞表面过表达并分裂/脱落到血液中，因此它是卵巢癌一种公认的血清生物标志物。MUC16 c 端结构域的异位表达诱导卵巢癌细胞对顺铂产生耐药性，该作用是通过抑制 p53 介导的。此外，MUC16 也是胰腺癌中 EMT 的介质，其敲除导致癌细胞在体外迁移减少，在体内转移减少，MUC16 和 FAK 之间的相互作用被认为是胰腺癌转移的一种机制。

资料来源：Dong-Hee Lee, Seunghyun Choi, Yoon Park. *Mucin1 and Mucin16: therapeutic targets for cancer therapy*[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(10): 1053.

### 2. 临床研究申报概况

多家国外公司正在积极研发抗 MUC16 药物。海普瑞公司的抗 MUC16 单抗 Oregovomab 是目前唯一进入中国临床的 MUC16 抑制剂，该项国际多中心 III 期、双盲、安慰剂对照研究，比较联合化疗（紫杉醇-卡铂-Oregovomab）与化疗（紫杉醇-卡铂-安慰剂）在晚期卵巢上皮性癌、输卵管癌或腹膜癌患者中的疗效和安全性。

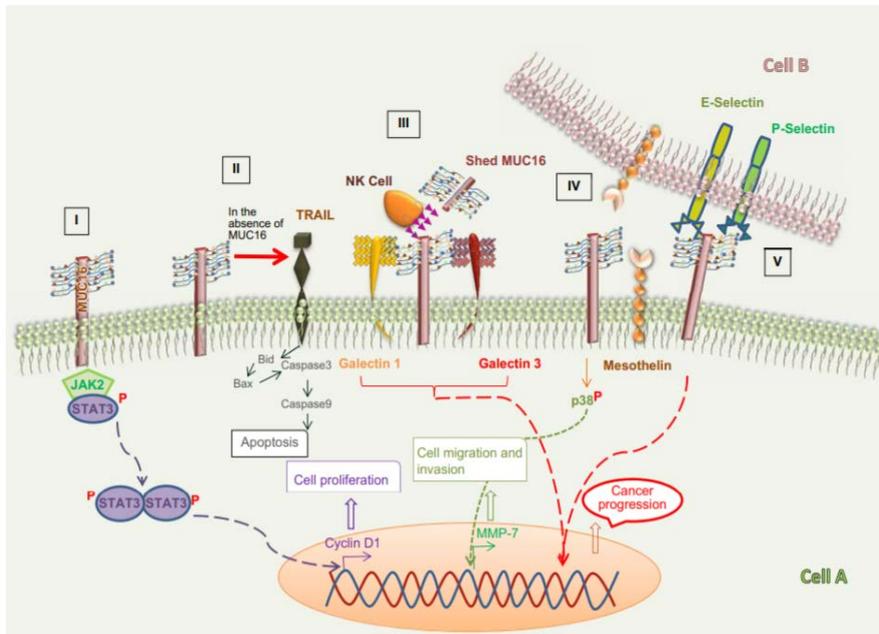


图 49

图片来源: Haridas D, Ponnusamy MP, Chugh S, et al. MUC16: molecular analysis and its functional implications in benign and malignant conditions[J]. *FASEB J*, 2014, 28(10):4183-99. doi: 10.1096/fj.14-257352.

### 3. 简评

跨膜黏蛋白在维持黏膜结构和生理稳态方面具有重要作用。黏蛋白是高度糖基化的蛋白质,在不同类型的癌症中过表达。许多以黏蛋白为靶点的治疗药物正在对几种癌症进行不同阶段的临床试验,这些药物包括基于抗体的疗法、小分子抑制剂、疫苗和细胞疗法。MUC16 是常见的癌症突变基因,但从临床探索角度来看,是个新靶点。研究表明,应用免疫检查点抑制剂治疗实体瘤时, MUC16 突变似乎与疗效、预后相关。MUC16 过表达与肿瘤的发生、发展有一定的相关性,针对这一靶点的设计是有一定的理论基础的,有望成为肿瘤治疗中的新兴靶点。但 MUC16 在肿瘤中的多方面机制尚不完全明了,仍需进一步探索,包括作为对指导免疫治疗的生物标志物的探索。未来期待更多临床试验的数据证实其临床价值。

(审校: 李子明)

## 四十九、MUC17

### 1. 靶点机制 (图 50)

MUC17 (Mucin-17) 是一种跨膜黏蛋白,在上皮来源的多种肿瘤细胞中过表达,属于肿瘤相关抗原。MUC17 在上皮细胞中发挥作用,提供细胞保护、维持管腔结构、

信号转导，并赋予失去顶端/基底极化的癌细胞抗黏附特性。现有数据表明，跨膜黏蛋白可通过其糖基化的细胞外结构域（可在有害条件下保护癌细胞）和与调节细胞分化、凋亡和炎症的途径相关的细胞内结构域促进致癌作用。此外，癌细胞似乎利用跨膜黏蛋白来调节转移过程中的脱离和重新附着。在健康的上皮细胞中，跨膜黏蛋白在顶膜上表达，而在癌细胞中，跨膜黏蛋白的极化表达丢失，导致紧密连接的破坏和癌细胞与相邻细胞的解离。跨膜黏蛋白过表达对紧密连接的破坏可能直接由糖基化胞外结构域的存在引起。

资料来源: van Putten JPM, Strijbis K. Transmembrane mucins: signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer[J]. *J Innate Immun*,2017,9(3):281-299. doi:10.1159/000453594.

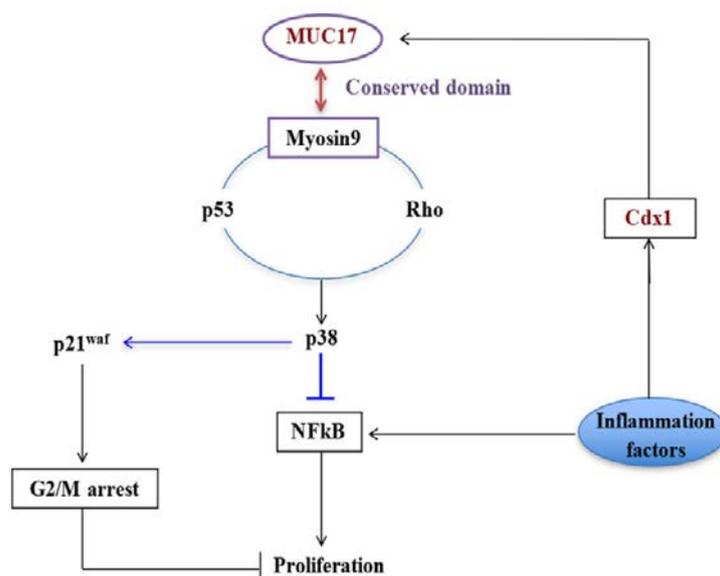


图 50

图片来源: Bing Yang, Aiwen Wu, Yingqi Hu, et al. Mucin 17 inhibits the progression of human gastric cancer by limiting inflammatory responses through a MYH9-p53-RhoA regulatory feedback loop[J]. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 2019,38(1):283. doi: 10.1186/s13046-019-1279-8.

## 2. 临床研究申报概况

目前，全球范围内仅有一款以 MUC17 为靶点的抗肿瘤新药进入临床研究阶段，安进公司的 AMG199 是一款靶向 MUC17/CD3 的双特异性抗体，通过同时与 T 细胞上的 CD3 和肿瘤细胞上的 MUC17 结合，促使 T 细胞与肿瘤细胞交联，并诱导 T 细胞活化和增殖，产生针对表达 MUC17 肿瘤细胞的细胞毒作用。目前国内安进/百济神州 AMG199 仍在 I 期研究阶段，这是一项包括中国在内的国际多中心 I 期研究，评估 AMG-199 在 MUC17 阳性的实体肿瘤（包括胃、胃食管交界处、结直肠和胰腺癌）的安全性、耐受性、药代动力学和疗效。



大量研究表明，NAMPT 控制了 NAD 的生物合成及下游分子 NAD 依赖的组蛋白去乙酰化酶沉默信息调节因子 1 (sirtuin-1, SIRT1) 的活性，在细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤、衰老和代谢中均有重要作用。已有研究表明，NAMPT 在多种恶性肿瘤中表达增高，并且与患者的不良预后相关。

## 2. 临床研究申报现状

目前仅有一款 NAMPT 抑制剂进入中国临床，即德琪医药的 ATG-019。ATG-019 是一款具有口服生物利用度的 PAK4/NAMPT 双靶点抑制剂，目前正在开展在晚期实体瘤和非霍奇金淋巴瘤受试者中评价 ATG-019 (单药或联合烟酸) 安全性和耐受性的 I 期、开放研究。

## 3. 简评

研究表明 NAMPT 有促血管生成活性，支持着一些肿瘤细胞的生长，抑制 NAMPT 酶活性可能起到抗肿瘤作用。多款 NAMPT 抑制剂在临床试验中由于细胞毒性而受到明显的剂量限制，这些问题仍待解决。相信随着 NAMPT 作用机制进一步明确，以及更多其他功能的发现，NAMPT 与恶性肿瘤的关系进一步阐明及分子标准物的研发，能够帮助寻找合适的人群，并通过更具选择性的 NAMPT 抑制剂的发现，在恶性肿瘤的诊断及治疗中将可能展现出良好的前景。

(审校：魏嘉)

# 五十一、NTRK

## 1. 靶点机制 (图 52)

原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 是可调节哺乳动物神经系统突触的强度与可塑性的受体酪氨酸激酶家族，包括 TRKA、TRKB 和 TRKC 三个亚型，分别由神经营养因子受体酪氨酸激酶 (neurotrophin receptor kinase, NTRK) 基因中的 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 编码。TRK 蛋白细胞外域结构类似，但配体不同：TRKA 与神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 结合；TRKB 与脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经营养因子 4 (Neurotrophin-4, NT-4) 结合；而 TRKC 与神经营养因子 3 (NT-3) 结合。这些蛋白通常在神经系统中表达，但当受到过度诱导激活后，TRK 发生磷酸化并激活下游的信号通道，包括 SHC、FRS2、PLC $\gamma$ 、MAPK、PI3K 和 PKC 等，最终导致肿瘤的发生。

NTRK 融合是目前首个被发现并被认可的全癌种共发的可用药突变基因，由 NTRK 基因家族与其他基因融合所致，是一种罕见的靶点，在高加索人种的非小细胞肺癌患者中检出率仅约 0.2%，在所有癌症中的检出率也仅有约 0.5%；尚无中国人群的流行病学统计数据，但整体检出率也非常低，是名副其实的“罕见靶点”。常见肿瘤如肺癌、乳腺癌、结直肠癌、类似乳腺分泌性癌 (mammary analogue secretory carcinoma,

MASC)、甲状腺癌、胰腺癌及各种肉瘤等均可能发生，其发生率 $<1\%$ ；但在部分罕见肿瘤，如婴儿纤维肉瘤和分泌型乳腺癌，NTRK融合发生率高达 $90\% \sim 100\%$ 。

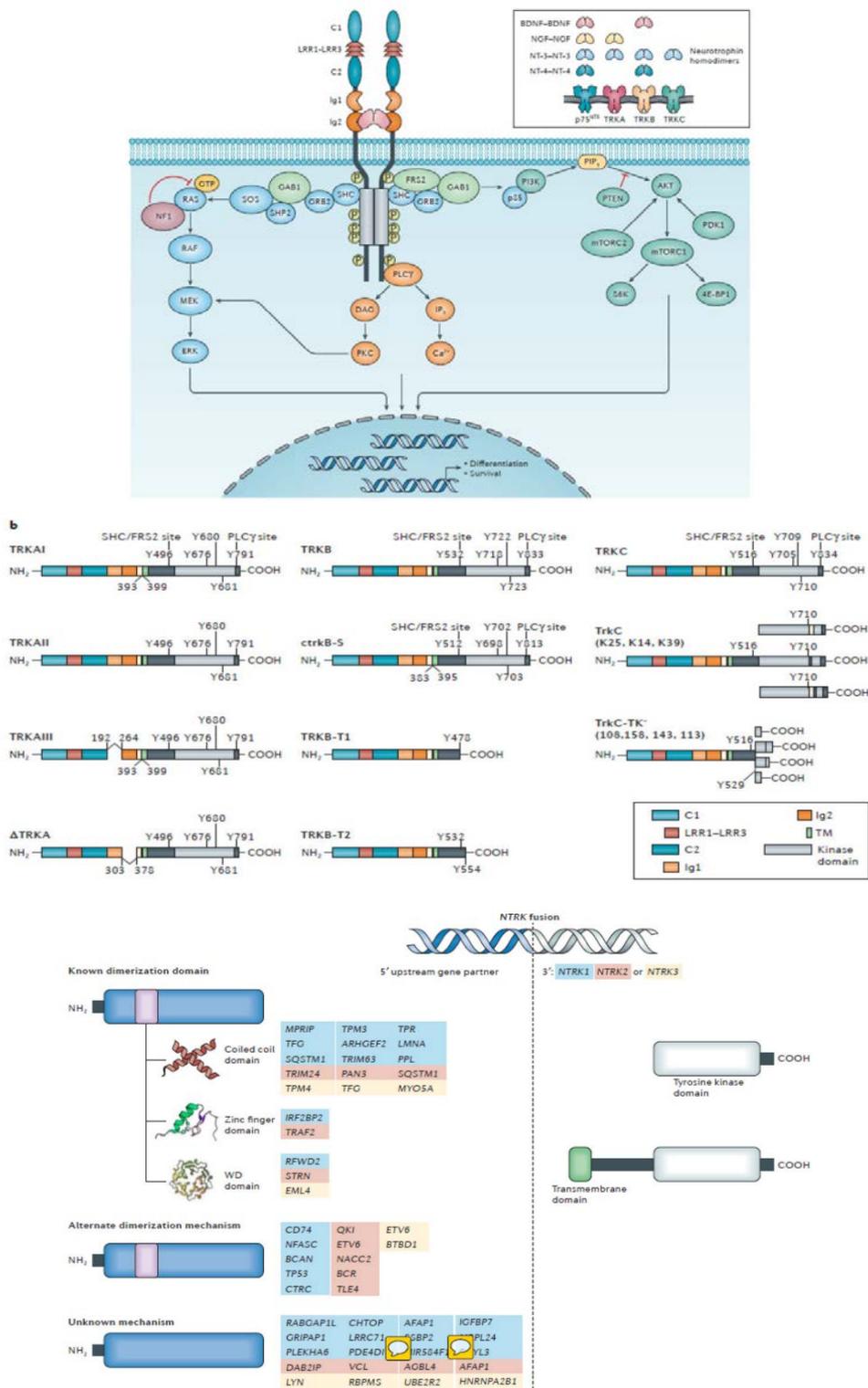


图 52

资料来源: Emiliano Cocco, Maurizio Scaltriti, Alexander Drilon.. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol,2018,15(12):731- 747.

目前，全球已经上市的第一代 NTRK 融合抑制剂为拜耳/LOXO 的拉罗替尼（Larotrectinib）和罗氏的恩曲替尼（Entrectinib），曾被誉为“治愈系神药”，受到广泛关注。尽管有着超高的缓解率与缓解持续时间，但这两款第一代 NTRK 抑制剂仍面临耐药的风险。已经明确的耐药突变包括 G595R（TRKA）、G623R（TRKC）和 G667C（TRKA）等，拉罗替尼和恩曲替尼对这些突变的抑制效果均不理想。在这样的前提之下，多款第二代 NTRK 抑制剂，包括 Selitrectinib（LOXO-195）、Repotrectinib（TPX-0005）和 ICP-723 已经走出了实验室，震撼亮相，使耐药患者缓解率高至 34%。

## 2. 临床研究申报概况

目前，研发 NTRK 抑制剂的跨国药企有罗氏公司、拜耳公司、礼来公司和第一三共等，同时中国企业诺诚健华、先声药业、绿叶、贝达及正大天晴公司等也已经布局该赛道。国内正在进行中的 NTRK 抑制剂临床研究有近 40 项，其中国际多中心临床研究近 10 项，多项处于 II~III 期临床研究阶段，如评价 Repotrectinib 治疗 ALK、ROS1 或 NTRK1-3 重排非小细胞肺癌的抗肿瘤活性和安全性临床研究；恩曲替尼治疗 NTRK 融合局部晚期/转移性实体瘤、原发性 CNS 肿瘤或未获得有效治疗儿童肿瘤的临床研究；恩曲替尼治疗 NTRK、ROS1 或 ALK 基因突变的局晚期实体瘤患者的研究；AB-106 治疗携带 NTRK 融合基因实体瘤受试者的安全性和有效性研究等。国内开展的临床研究主要为中国药企，大部分处于早期临床研究阶段。新近，再鼎医药-SB（09688）宣布新一代酪氨酸激酶抑制剂 Repotrectinib 在中国被纳入突破性治疗品种，用于未接受过 ROS1 TKI 治疗的 ROS1 阳性转移性非小细胞肺癌患者。

## 3. 简评

虽然 NTRK 抑制剂在 NTRK 基因融合肿瘤中取得了优异疗效，但作为一个发生率小于 1% 的罕见靶点，目前已有约 40 项临床研究正在国内开展，竞争赤热化。因此，不推荐单纯仿制药物或 Me Too 药物的研发或临床研究。由于 NTRK 抑制剂治疗后往往因为 NTRK 突变而发生继发耐药，未来 NTRK 抑制剂药物研发应着力于克服耐药和药物优化，如能够克服拉罗替尼耐药的二代 NTRK 抑制剂 LOXO-195 等已经进入临床研究阶段。

（审校：任胜祥）

## 五十二、PARP

### 1. 靶点机制（图 53）

聚二磷酸腺苷核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP），定位在细胞核内，是负责修复 DNA 断裂单链、保持染色体完整的关键酶。同时，PARP 是胱天蛋白酶 3（caspase3）的主要剪切底物，在细胞凋亡中也发挥重要作用。PARP 有 18 种亚型，不同亚型间具有高度的同源性，结构相似，且能对包括组蛋白、RNA 聚合

酶、DNA 聚合酶、DNA 连接酶等多种核蛋白进行聚腺苷二磷酸核糖基 (PAR) 修饰。PARP 的酶活性对细胞稳定和存活至关重要，PARP 失活会导致 DNA 断裂增多，加速细胞不稳定。因此，PARP 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复，使 DNA 复制停滞，促进肿瘤细胞凋亡。PARP 抑制剂多与细胞杀伤性疗法 (如放疗、化疗) 联合使用，通过削弱肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力以增强抗肿瘤作用。此外，PARP 抑制剂还可单药用于携带 BRCA 突变的恶性肿瘤 (如卵巢癌、乳腺癌) 时，通过“协同致死”作用实现肿瘤杀伤。其协同致死的原理为：PARP 蛋白通过与 DNA 损伤位点结合，募集 DNA 修复蛋白修复 DNA 损伤；PARP 抑制剂可结合 PARP 催化位点，使 PARP 蛋白无法从 DNA 损伤位点脱落，导致 DNA 复制叉停滞，复制中断；此时，细胞会激活同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 以应对这一错误，但在携带 BRCA 基因突变的细胞中，HRR 无法正常启动，从而导致 DNA 损伤扩大、细胞死亡。

目前研究最广泛的是 PARP1、PARP2、PARP3 及其抑制剂。2014 年，首个 PARP 抑制剂奥拉帕利获批用于治疗 BRCA 突变的卵巢癌患者，首次实现了 BRCA 和 PARP 这一对合成致死靶点的临床应用。除奥拉帕利 (Olaparib) 外，目前中国获批上市的 PARP 抑制剂还有 3 款，包括再鼎公司的尼拉帕利 (Niraparib)、恒瑞公司的氟唑帕利 (Fluzoparib) 以及百济神州公司的帕米帕利 (Pamiparib)。其中，尼拉帕利于 2017 年 3 月经过美国 FDA 批准上市，用于复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌的成年患者的维持治疗，也是目前获批的首个无须 BRCA 突变或其他生物标志物检测即可在临床应用的 PARP 抑制剂，适用人群更为广泛。

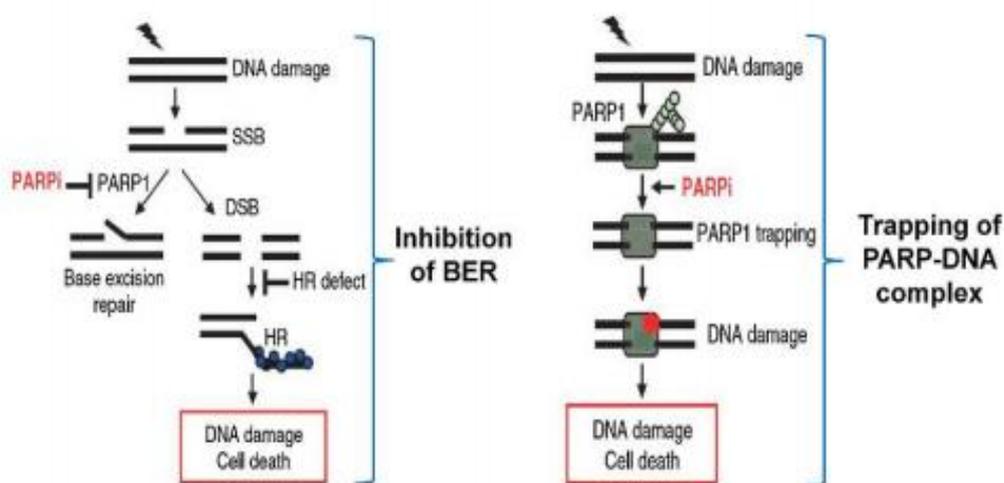


图 53

资料来源: D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance [J]. DNA Repair (Amst), 2018, 71: 172-176. doi: 10.1016/j.dnarep.2018.08.021. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30177437.

## 2. 临床研究申报概况

全球已上市的 PARP 抑制剂共 5 个,分别为阿斯利康/默沙东的奥拉帕利、Clovis 公司的芦卡帕利 (Rucaparib, Rubraca)、Tesarro/GSK/再鼎医药的尼拉帕利、辉瑞的他拉唑帕利 (Talazoparib, Talzenna) 和恒瑞医药的氟唑帕利,其中奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利已在国内获批。

由跨国公司开发的 PARP 抑制剂目前在国内进行的国际多中心临床研究包括:他拉唑帕利单药用于晚期实体瘤患者的药代动力学、安全性和抗肿瘤活性的开放、单臂、I 期研究;评价尼拉帕利联合 MGD013 在既往治疗失败的晚期实体瘤患者中的安全性和抗肿瘤活性的 I 期临床研究;尼拉帕利用于复发性卵巢癌的 II 期临床研究。2021 年 7 月 6 日,阿斯利康公司在中国申报了继奥拉帕利之后的第二款 PARP 抑制剂 AZD5305。相较于 PARP1/2 抑制剂奥拉帕利,AZD5305 是一款选择性 PARP1 抑制剂,有望提高 PARP 抑制剂的选择性,减少副作用。AZD5305 已于 2020 年 10 月在国外启动首个 I 期临床 PETRA 研究 (NCT04644068),本次申报属于其在中国的首次申报。

目前,中国进入 III 期临床研究的 PARP 抑制剂为上海英派药业的 Senaparib (IMP4297)。Senaparib 最早由君实生物研发,后转入英派药业继续临床开发,拟用于治疗乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、原发性腹膜癌等。2019 年 4 月,英派药业启动了 Senaparib 胶囊用于治疗携带胚系和/或体细胞 BRCA1/2 突变阳性,既往接受过至少二线标准治疗的晚期卵巢癌受试者的 II 期临床研究 (CTR20190652),并于 2019 年 12 月启动了 III 期临床研究 (CTR20192330),评价一线含铂化疗后 Senaparib 单药维持治疗 FIGO III~IV 期卵巢癌受试者的有效性和安全性的研究。

还处于 I 期临床研究的国内 PARP 抑制剂共 5 个,分别为上海药物所联合辰欣药业共同开发的美吡哌瑞 CVL218、江苏天士力帝益的 TSL-1502、上海药物研究所开发的希明哌瑞、湖北生物医药联合武汉珂美立德开发的 HWH-340 和上海迪诺医药科技和青峰医药集团共同开发的 SC-10914。这些 PARP 抑制剂的适应证探索主要集中在卵巢癌、乳腺癌、神经胶质瘤和结肠癌等恶性肿瘤。

## 3. 简评

PARP 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、促进肿瘤细胞凋亡,从而增强放疗及烷化剂和铂类药物化疗的疗效。在 BRCA 突变的患者中,肿瘤细胞的同源重组修复功能已经缺失,PARP 抑制剂再通过抑制 DNA 损伤修复,中断复制,则可以通过协同作用杀死肿瘤细胞。因此,PARP 抑制剂可单药用于 BRCA 突变的恶性肿瘤患者。PARP 抑制剂与其他基因变异是否存在协同致死作用有待进一步探索。目前,

国内已有 4 款获批上市的药物，并有超过 8 款的 PARP 抑制剂正处于开发和申报临床阶段，竞争异常激烈。

[审校：张力（中山大学附属肿瘤医院）]

## 五十三、PD-1/PD-L1

### 1. 靶点机制（图 54）

肿瘤细胞表面表达 PD-1 的配体，即 PD-L1（B7-H1/CD274）或 PD-L2（B7-DC/CD273），该配体与 PD-1 结合后，可抑制 T 细胞的活化并诱导其凋亡，是肿瘤细胞逃避免疫攻击的重要途径之一。PD-1/PD-L1 除抑制效应 T 细胞的功能外，还可诱导 Tregs 的免疫抑制功能。目前全球共有超过 10 个 PD-1/PD-L1 单抗药物获批上市。自 2014 年 PD-1 单抗药物纳武利尤单抗和帕博利珠单抗上市以来，PD-1 单抗药物在全球销售额快速增长。其中，帕博利珠单抗已经获批上市 21 个适应证，几乎囊括了美国所有高发的肿瘤类型。纳武利尤单抗也获批上市 13 个适应证。在国内，获批的国产 PD-1/PD-L1 单抗包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、恩沃利单抗、赛帕利单抗及舒格利单抗等。其中获批适应证最多的是卡瑞利珠单抗，覆盖了非小细胞肺癌、肝癌和食管鳞癌等高发肿瘤。

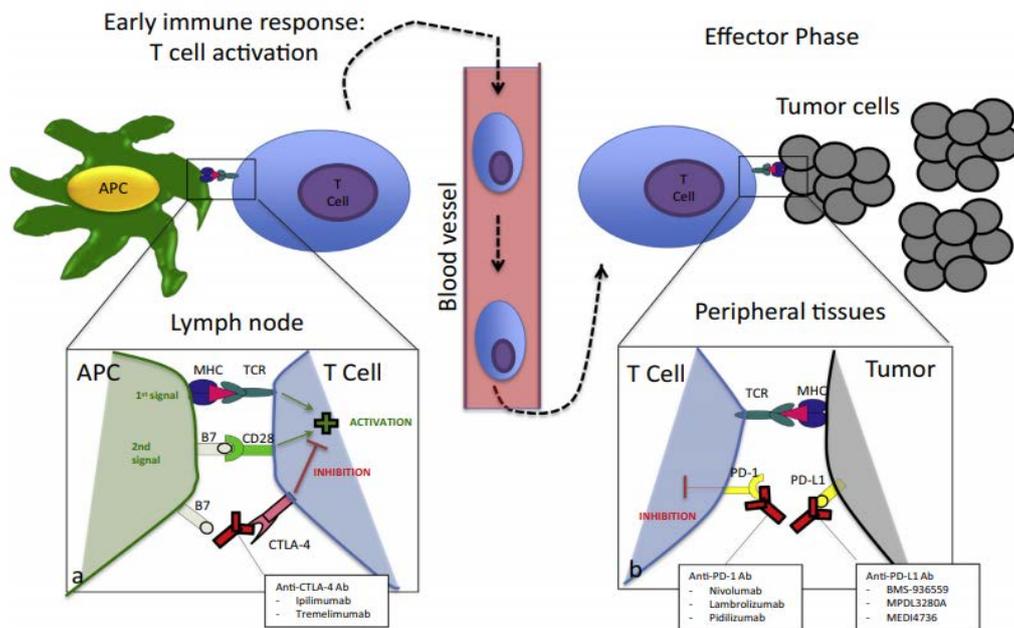


图 54

资料来源：Chrisann Kyi, Michael A Postow. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy [J]. FEBS Lett, 2014, 588(2): 368-376. doi:10.1016/j.febslet. 2013.10.015. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161671.

## 2. 临床研究申报概况

免疫检查点抑制剂可以说是当前抗肿瘤药物研发中赛道最拥挤的产品。全球有超过 4000 个 PD-1/PD-L1 单抗临床研究在研。目前，国内已有近 50 家企业布局免疫检查点抑制剂的赛道，有超过 70 个 PD-1/PD-L1 相关品种在中国处于研发/获批阶段。目前开展的 PD-1/PD-L1 单抗相关 III 期研究超过 50 项，其中联合用药项目占据在研项目的 70% 以上。常见的联合治疗策略包括：PD-1/PD-L1 单抗与化疗（铂类、紫杉醇、依托泊苷等）、靶向治疗（谷美替尼、阿帕替尼、呋喹替尼）、免疫治疗（伊匹木单抗、CAR-T 细胞治疗）、局部治疗（放疗、射频消融）等的联合。除已获批的 PD-1/PD-L1 抑制剂外，中国在研 PD-1/PD-L1 单抗超过 20 款，包括 Penpulimab（康方生物）、HLX-10（复宏汉霖）、CS1003（基石药业）、Cemiplimab（赛诺菲）、SCT-I10A（神州细胞）、AMG404（Amgen）、TY101（大有生物）、Sasanlimab（辉瑞）、Genolimzumab（嘉和生物）、LZM009（丽珠）、HX008（乐普医疗）、LVHN6051（礼进生物）、F520（鲁南制药）、Spartalizumab（诺华）、QL1604（齐鲁制药）、609A（三生国建）、SG001（尚健生物）、STW204mAb（思坦维）、Zimberelimab（药明生物）、Retifanlimab（再鼎医药）及重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体（昀怡健康）。其开发的适应证主要集中于非小细胞肺癌、淋巴瘤、鼻咽癌、膀胱癌、肝癌、宫颈癌、食管癌、头颈癌、胃癌等常见瘤种。

## 3. 简评

2014 年纳武利尤单抗和帕博利珠单抗最早获得 FDA 批准上市，用于治疗晚期黑色素瘤，此后在非小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌及霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤上均观察到 PD-1/PD-L1 单抗的临床疗效。目前中国已上市的 PD-1/PD-L1 单抗已覆盖了肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、鼻咽癌等中国主要高发癌种及其他癌种。近期研究发现，基于 PD-1/PD-L1 的联合治疗远近期疗效优于单药。因此，探索以 PD-1/PD-L1 单抗为基础的多种联合治疗模式是最具前景的研发策略之一。目前，国内已有近 50 款在研的 PD-1/PD-L1 单抗及其大量临床研究正在进行之中，同质化竞争非常严重。

（审校：王洁）

## 五十四、PIM3

### 1. 靶点机制（图 55）

PIM 基因（MINERAL SPRINGS）发挥多方面的生物学功能，包括肿瘤的发生发展、细胞周期、细胞凋亡、细胞代谢、细胞自噬及胚胎干细胞干性维持等多个方面。PIM 激酶家族包括 PIM1、PIM2 和 PIM3 三个成员，该家族蛋白氨基酸序列同源性很高，功能

相近，但其分布具有组织特异性。PIM 激酶家族的表达和活性在正常组织中受到严格调控，但在多种肿瘤中高表达，并在肿瘤形成和转移中发挥重要功能，起着重要的调节作用。因此 PIM 激酶有望成为抗癌药物的新靶点，可能具有良好的应用前景。

原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PIM3 在肿瘤发生、发展过程中起到重要作用，作为一个新的拟开发的靶点，尚未被广泛用作药物靶点的探索。研究表明，PIM3 可以协调多种细胞过程，如信号转导、细胞周期、细胞凋亡等。PIM 激酶均可在 Thr157 和 Thr198 处磷酸化 p27 kip1，最终导致 p27 核输出和蛋白酶体依赖性降解。PIM 激酶还通过直接磷酸化和激活 CDC25A 和 CDC25C 磷酸酶及抑制 CDC25A 抑制性激酶 c-Tak1 来促进细胞周期进程。PIM 激酶发挥其抗凋亡作用的主要机制之一是通过调节 BCL-2 家族成员。PIM 激酶在 Ser2152 磷酸化 Notch1 (N1ICD) 的细胞内结构域，从而刺激 N1ICD 的核定位和转录活性。

资料来源: Dang Y, Jiang N, Wang H, et al. Proto-Oncogene serine/threonine kinase pim3 promotes cell migration via modulating rho gtpase signaling[J]. J Proteome Res,2020,19 (3) :1298-1309. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00821. Epub 2020 Feb 7. PMID: 31994402.

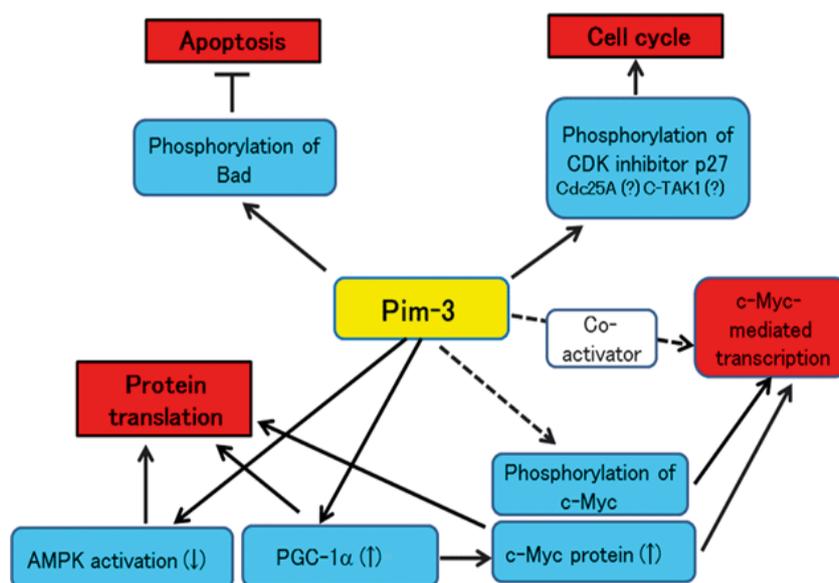


图 55

图片来源: Naofumi Mukaida, Ying-Ying Wang, Ying-Yi Li . Roles of Pim-3, a novel survival kinase, in tumorigenesis[J]. Cancer science,2011,102(8): 1437-1442. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.01966.x

## 2. 临床研究申报概况

生科医药的 ETH-155008 是唯一已进入国内临床的 PIM3 抑制剂，其同时靶向 CDK4/6，发挥双重靶向抗肿瘤作用。ETH-155008 在复发/难治性 B 细胞 NHL、

CLL/SLL 和 AML 受试者中的剂量递增和剂量扩展的开放、I a/I b 期研究已经在国内获批进行。

### 3. 简评

PIM 激酶参与范围广泛的生物活动，包括细胞生长、细胞凋亡、耐药性和免疫反应。对骨髓瘤肿瘤发生至关重要的各种分子和途径已被认为是 PIM 激酶的下游靶标。PIM 激酶的抑制的探索需要进一步加强，特别是在成药性上目前尚缺乏临床证据。除多靶点抑制剂外，其特异性的抑制剂的探索也可能成为治疗肿瘤的新兴热点。

(审校：李子明)

## 五十五、PI3K

### 1. 靶点机制 (图 56)

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3Ks) 作为脂质激酶家族，可根据其结构和底物特异性分为 3 个主要类别 (I、II 和 III 类)。I 类 PI3K (p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ 、p110 $\gamma$ ) 是与人类癌症最相关的类型，II 类 PI3K 有助于调节膜运输，III 类 PI3K 主要在内吞、吞噬和胞内运输中起作用。PIK3CA 定位于 3q26.3，长 34kb，包含 21 个外显子，编码 I 类 PI3Ks 的 p110 催化亚单位，即 PI3Kp110a。约 4/5 的 PIK3CA 突变发生在螺旋区 (exon9) 和激酶区 (exon20) 这两个热点区域，二者分别通过与 PI3Ks 的调节亚单位 p85 和 RAS-GTP 相互作用的不同机制导致 PI3Ks 活化，提高其下游激酶 PI3Ks 的活性，不仅可以减少细胞凋亡，还可以促进肿瘤浸润。PI3K-AKT-mTOR 通路在众多血液瘤或实体瘤中起到了促进细胞增殖、存活和血管生成的关键作用。在肿瘤治疗之外，PI3K 信号通路也常与葡萄糖代谢、炎症发生和免疫等多个疾病领域相关。

### 2. 临床研究申报概况

PI3K 的研究始于 20 世纪 80 年代，并在 1994 年就发现了首个 PI3K 抑制剂。不过，直到 2014 年才迎来首个 PI3K 抑制剂艾代拉利司 (Idelalisib, Zydelig®) 的上市。2014 年后，随着拜耳的库潘尼西 (Copanlisib)、石药集团的度恩西布等药物的相继上市，全球上市的 PI3K 抑制剂达到 5 款。2022 年，中国 PI3K 抑制剂或将进入收获阶段。随着瓊黎药业 (恒瑞) 提交上市申请，阿诺医药的 Buparlisib 也进展至 III 期临床。目前，上市的 PI3K 抑制剂以治疗血液肿瘤为主，中国的 3 款 PI3K 抑制剂也提交了滤泡性淋巴瘤 (FL) 的上市申请。不过，在该适应证中，已上市的 PI3K 抑制剂均为三线及以上用药。

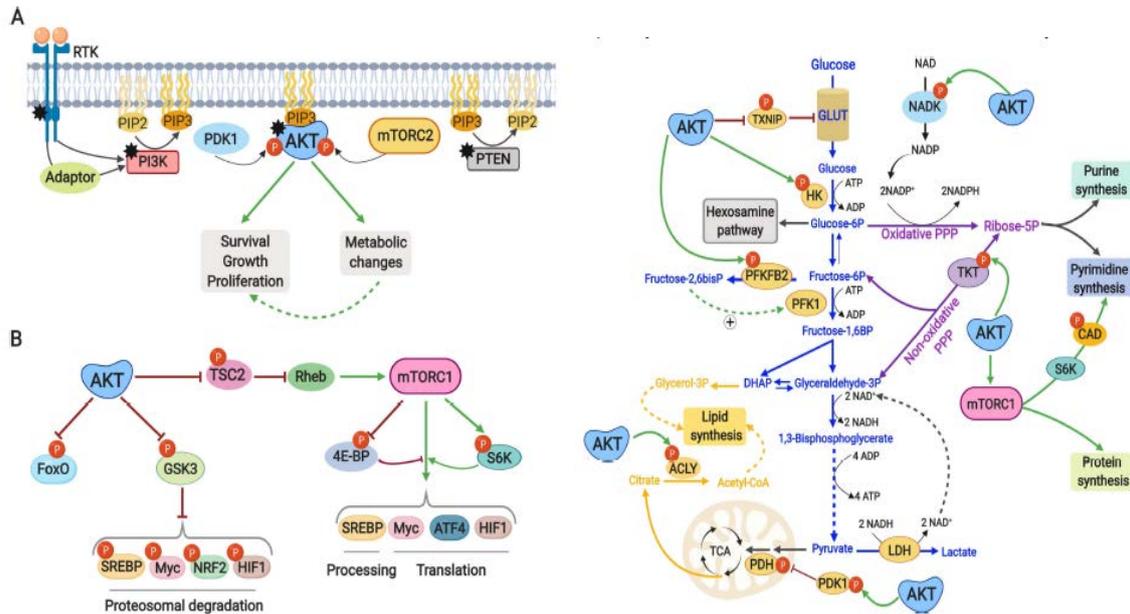


图 56

资料来源: Hoxhaj G, Manning Bd. *The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism*[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20 ( 2 ) :74-88. doi:10.1038/s41568-019-0216-7. Epub 2019 Nov 4. PMID:31686003; PMCID:PMC7314312.

目前进行中的 PI3K 抑制剂国际多中心临床研究 10 余项，多数已进入 III 期，如一项评估阿培利司片（Alpelisib, BYL719）联合奥拉帕利对比单药细胞毒性化疗在未检出胚系 BRCA 突变的铂类耐药性或铂类难治性高级别浆液性卵巢癌受试者中的疗效和安全性的 III 期、多中心、随机、开放、活性药物对照研究；新诊断为胶质母细胞瘤并且生物标志物 DGM1 阳性患者中评估 Enzastaurin 联合替莫唑胺同步放疗加辅助化疗方案的随机双盲安慰剂对照 III 期临床研究；Buparlisib（AN2025）联合紫杉醇治疗复发性或转移性头颈癌的多中心 III 期研究；评估三阴性乳腺癌患者中 BYL719+nab-紫杉醇有效性和安全性的研究；评估 GDC-0077 或安慰剂联合哌柏西利和氟维司群治疗局部晚期或转移性乳腺癌的随机双盲研究；评价 Enzastaurin 联合 R-CHOP 在携带 DGM1 的初治高危 DLBCL 受试者中的有效性和安全性研究；Copanlisib 在复发惰性淋巴瘤的 III 期研究；评价 TASELISIB 联合氟维司群治疗乳腺癌的研究；BKM120 联合氟维司群治疗难治晚期乳腺癌的研究等。此外，还有 2 项 I 期临床研究，如评价 CYH33 联合内分泌治疗伴或不伴哌柏西利在 PIK3CA 突变、HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的研究；CYH33 联合奥拉帕利治疗晚期实体瘤的研究。

目前中国正在申请或进行中的 PI3K 抑制剂临床研究近 50 项，但多数还是 I / II 期研究，如评价 WXFL10030390 片对晚期实体瘤的初步疗效；YY-20394 在复发/难治

性外周 T/NK 细胞淋巴瘤患者中的 II 期临床研究；WX390 II 期临床研究；HMPL-689 治疗复发/难治性边缘区淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤的临床研究；评价注射用 BEBT-908 治疗复发/难治性滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤的有效性和安全性的 II 期临床研究等。

### 3. 简评

作为首个上市的 PI3K 抑制剂艾代拉利司在血液瘤领域的销售额逐年下降，2020 年更是下降 30%。2022 年 3 月 18 日，据国家药品监督管理局（NMPA）官网公示，石药集团的 PI3K $\delta/\gamma$  抑制剂度维利塞胶囊获批上市，用于滤泡性淋巴瘤。这是全球首个获批的磷脂酰肌醇-3-激酶 PI3K- $\delta$  和 PI3K- $\gamma$  口服双重抑制剂，也是在中国首家获批的 PI3K 选择性抑制剂。

未来，中国 PI3K 抑制剂可能面临激烈的研发和市场竞争。首先，多款同类药物之间必然存在竞争，末线用药中更是存在多个非专利期药物，PI3K 抑制剂的定价将备受挑战；其次，一线药物来那度胺、利妥昔单抗、苯达莫司汀及替伊莫单抗等药物在滤泡性淋巴瘤中显示了良好的临床获益，也就相应地推迟或减少了接受 PI3K 抑制剂等后线用药的时间与患者人数。伴随中国同质化竞争日益激烈，产品的差异化潜质和适应证选择或将成为制胜的一个关键因素。

（审校：宋正波）

## 五十六、PRL3

### 1. 靶点机制（图 57）

肝再生磷酸酶（phosphatase of regenerating liver, PRLs）属非跨膜型酪氨酸磷酸酶家族，其成员包括 PRL-1、PRL-2、PRL-3。研究发现，PRL-3 在肿瘤中表达比 PRL-1 和 PRL-2 高，PRL-3 的异常表达通过对多种信号通路的正/负调节，在肿瘤中发挥促进细胞增殖、迁移、侵袭的作用。如在 AML 中，PRL-3 通过上调 FLT3-STAT5 信号通路，下调 p21、CDK1/2 及 AKT 的活性，促进肿瘤细胞周期进程，提高 AML 细胞对细胞毒性药物的抗凋亡能力；在胃癌细胞中，PRL-3 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路，调控 p65 磷酸化促进 HIF-1 $\alpha$  的表达，诱导肿瘤的迁移和侵袭。

资料来源：宋秀军,刘建红,吕进等. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(6), 566-569.

### 2. 临床研究申报概况

PRL3-ZUMAB 是精鼎医药开发的 PRL3 抑制剂，在新加坡完成实体瘤 I 期研究后，首次进入中国开展临床试验，也是目前国内唯一进入临床阶段的 PRL-3 抑制剂，正在国内针对实体瘤、评估其安全性和有效性开展开放、多中心 II 期研究。

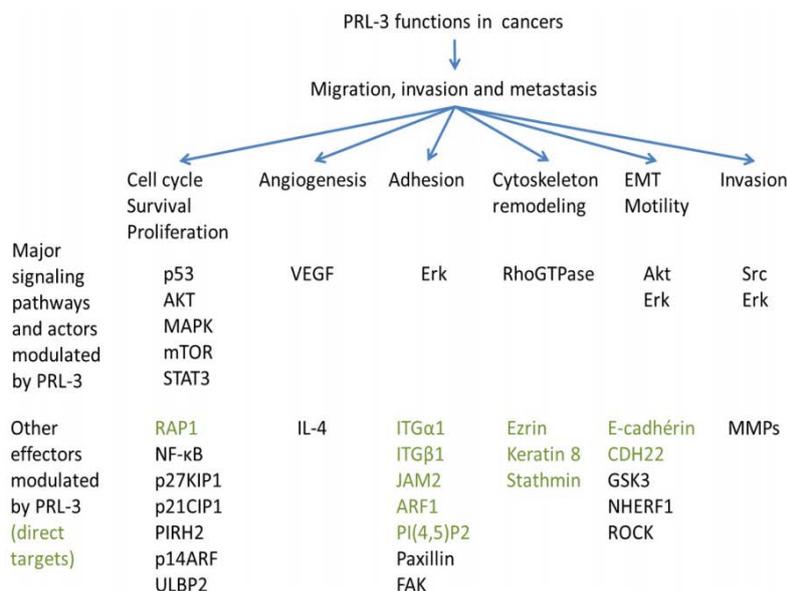


图 57

图片来源: Duciel, Laura et al. "The Phosphatase PRL-3 Is Involved in Key Steps of Cancer Metastasis." *Journal of molecular biology* vol. 431,17 (2019):3056-3067. doi: 10.1016/j. jmb. 2019.06.008

### 3. 简评

近年来 PRL-3 在多种肿瘤中的作用机制被挖掘, 进一步探索其在肿瘤发生发展中的机制, 为研发特异性靶向药物及个体化治疗方案提供理论依据。是否能成为未来的热点研究, 需要进一步对其与肿瘤相关的基础研究的开展。PRL-3 靶点在肿瘤治疗中是否具有广阔的应用前景, 有待于临床研究初步的报告。

(审校: 魏嘉)

## 五十七、PRMT5

### 1. 靶点机制 (图 58)

蛋白质精氨酸酶甲基转移酶 5 (protein arginase methyltransferase 5, PRMT5) 是一种具有临床潜力的表观遗传靶点, 它作为主要的 II 型精氨酸甲基转移酶, 在哺乳动物的细胞核和细胞质中均有表达, 可以甲基化组蛋白和多种非组蛋白。PRMT5 可与染色质重塑复合体 SWI/SNF 及核小体重构和组蛋白脱乙酰酶形成染色质重塑复合体, 并甲基化修饰多种癌症相关基因和转录因子, 进而调控特定靶基因的表达。研究发现, PRMT5 在许多类型的癌症中上调, 包括淋巴瘤、肺癌、乳腺癌和结直肠癌等。此外, PRMT5 也可以抑制一些抑癌基因的转录, 包括致瘤性抑制因子、非转移性基

因、视网膜母细胞瘤家族和程序性细胞死亡。因此，PRMT5 有可能是一个治疗癌症的潜在靶点。

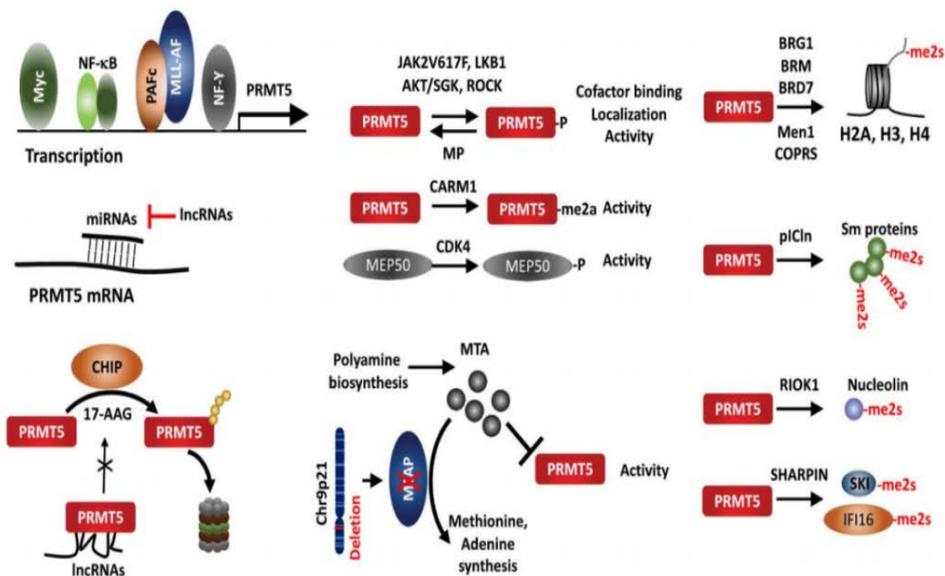


图 58

资料来源: Kim H, Ronai ZA. PRMT5 function and targeting in cancer[J]. Cell Stress, 2020,4(8):199-215. Published 2020 Jul 13. doi:10.15698/cst2020.08.228.

## 2. 临床研究申报概况

全球范围内研究较为广泛和早期的 PRMT5 抑制剂包括 SAM 类似物 (DS-437)、CMP 衍生物等, 进入临床阶段的品种还有 JNJ-64619178、PF-06939999 等。目前国内已进入临床研究阶段的 PRMT5 抑制剂共 3 款, 包括先声药业的 SCR-6920、石药集团的 SYHX-2001 及君实生物的 SH-3765, 均处于临床 I 期研究阶段, 如 SH3765 片在晚期恶性肿瘤患者中单、多次剂量递增的安全性、耐受性及药代动力学的 I 期临床研究; SCR-6920 在晚期恶性肿瘤患者中的 I 期研究; SYHX-2001 治疗晚期恶性实体瘤和复发/难治性血液肿瘤的 I 期研究。

## 3. 简评

目前, 已有的临床研究结果提示, PRMT5 可能是治疗恶性肿瘤极具潜力的靶点。但鉴于当前对于 PRMT5 的作用机制尚未完全明确, 多种针对 PRMT5 的小分子抑制剂大多处于临床前阶段或临床 I 期阶段, 因此靶点成效性仍有待确认。需要发现更多活性更好的化合物同时通过临床研究证明其有效性和安全性。

(审校: 魏嘉)

## 五十八、PTPN2

### 1. 靶点机制（图 59）

PTPN2（tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2）是蛋白酪氨酸磷酸酶（PTP）家族的一员，该家族成员作为信号分子，参与调节多种细胞进程，包括细胞生长、分化、有丝分裂周期和致癌转化。借助基于 CRISPR-Cas9 的筛选方法证实，PTPN2 是一个有望增强 PD-1 检查点抑制剂有效性的新靶点。此外，有研究显示，从小鼠免疫系统中删除 PTPN2 会在感染病毒的动物体内引发强烈的免疫反应，提供了证明“删除 PTPN2 可有效促进杀伤性 T 细胞产生，以及可能有助于帮助克服 T 细胞耗竭”的重要证据。

资料来源：1. Robert T Manguso, Hans W Pope, Margaret D Zimmer, et al. *In vivo CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target*[J]. *Nature*, 2017, 547(7664):413-418. doi: 10.1038/nature23270.

2. Martin W LaFleur, Thao H Nguyen, Matthew A Coxe, et al. *A CRISPR-Cas9 delivery system for in vivo screening of genes in the immune system*[J]. *NAT Commun*, 2019, 10(1):1668. doi: 10.1038/s41467-019-09656-2.

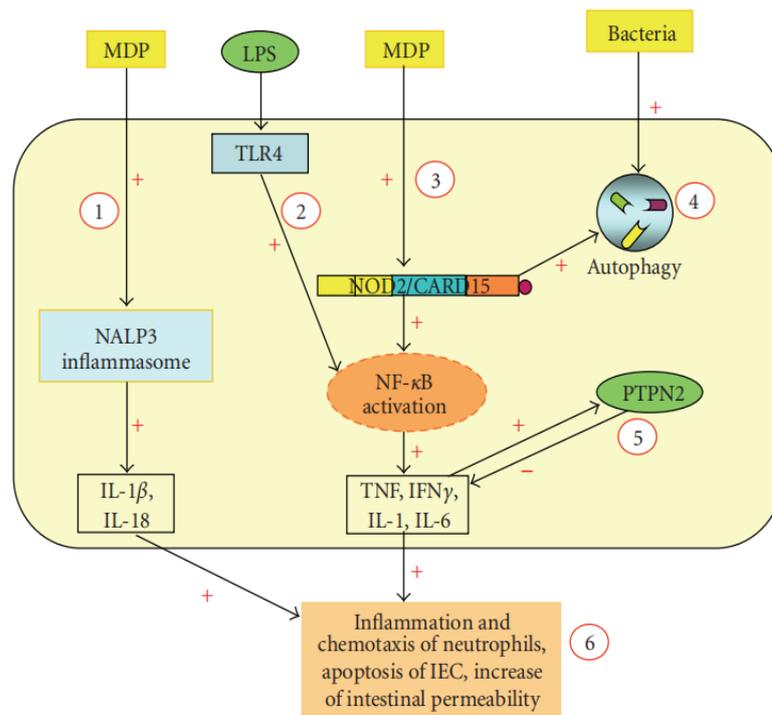


图 59

图片来源：Scharl, Michael, Gerhard Rogler. *Microbial sensing by the intestinal epithelium in the pathogenesis of inflammatory bowel disease*[J]. *International journal of inflammation*, 2010, 2010:671258. doi:10.4061/2010/671258.

## 2. 临床研究申报概况

Calico Life Sciences 的 ABBV-CLS-484 和 ABBV-CLS-579 是最新的靶向 PTPN2 的口服抑制剂，目前 ABBV-CLS-484 和 ABBV-CLS-579 这两款药物已经入 I 期临床研究阶段，各有一项单药和联合其他治疗在晚期或转移性肿瘤中的开放、多中心研究正在进行（NCT04777994, NCT04417465）。中国尚未有该靶点的药物开展临床研究。

## 3. 简评

以 PD-1 为靶点的免疫疗法仅在部分癌症患者中有效，因此需要探究新靶点以开发出有效治疗手段。PTPN2 靶点的开发对于进一步免疫检查点抑制剂是一个可能的契机，通过联合用药，有可能得到更高的疗效。除免疫检查点抑制剂外，联合其他的靶向药物甚至基于基因工程改造的免疫细胞的细胞治疗也可能是一个探索的方向。目前虽然尚未有成熟的产品问世，临床研究的进一步深入，有可能揭示 PTPN2 小分子抑制剂的广泛应用前景。

（审校：薛俊丽）

## 五十九、PVRIG

### 1. 靶点机制（图 60）

跨膜蛋白 PVRIG（poliovirus receptor related immunoglobulin domain containing）又称 CD112R，属于脊髓灰质炎病毒受体（PVR）家族的共抑制受体，2016 年首次发现。PVRIG 作为新型抑制性肿瘤免疫检查点，可表达在 T 细胞和 NK 细胞表面，具有与 CD112 结合的活性，但不与 CD155 结合。PVRIG 与肿瘤细胞表面的配体 CD112 具有高亲和力，结合后可以抑制淋巴细胞的杀伤作用。PVRIG 作为抑制性受体，可与 DNAM-1 竞争与 CD112 的结合。阻断 PVRIG 与 CD112 结合可增强 T 细胞杀伤作用。同时，阻断 PVRIG 和 TIGIT 可增强 Trastuzumab 介导 NK 细胞对乳腺癌的杀伤效果。当前研究结果确定了 PVRIG 对 NK 细胞的抑制作用，因此可考虑将该蛋白作为治疗靶点，通过阻断 PVRIG 和 CD112 的结合，提高现有免疫治疗疗效。

### 2. 临床研究申报概况

PVRIG 是一个较新的靶点，其与肿瘤及免疫系统的关系尚在研究的初级阶段，因此产品及其临床研究较少。Surface Oncology 研发了国际上首个 SRF813 单抗，系靶向 PVRIG（CD112R）的全人源 IgG1 抗体，其全球开发和商业化权利已为 GSK 公司花巨资引进和持有。除 SRF813 外，已公布的 PVRIG 抑制剂只有 Compugen 公司开发的 COM701，目前正在开展联合 PD-1 抗体纳武利尤单抗及 TIGIT 抗体 BMS-

986207 治疗晚期实体瘤的 I/II 期临床研究。君实生物公司的 JS-009 是目前唯一进入临床试验的国产 PVRIG 抑制剂，正在实体瘤患者中进行 I 期临床试验。

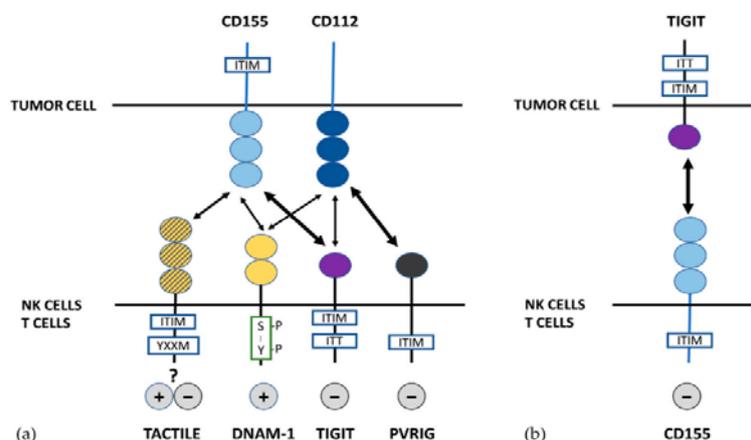


图 60

资料来源: Sanchez-Correa B, Valhondo I, Hassouneh F, et al. DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE axis: novel immune checkpoints for natural killer cell-based cancer immunotherapy[J]. Cancers, 2019, 11(6):877.

### 3. 简评

PVRIG 是一种在 NK 细胞和 T 细胞上都表达的抑制性免疫检查点。PVRIG 作为新靶点，全球仅少数公司涉足该领域，有关数据很少。从其作用机制上来看，PVRIG 抑制剂单药的成药性可能性不大，但联合其他免疫检查点抑制剂，特别是具有辅助 PD-1/PD-L1 抗体免疫治疗的潜力，有望成为新的高效协同药物。期待临床研究的数据，为后续进一步开发奠定基础。

(审校：任胜祥)

## 六十、RET

### 1. 靶点机制 (图 61)

RET 基因位于 10 号染色体的长臂上，编码 RET 蛋白。它属于受体酪氨酸激酶，在正常神经元、交感神经和副交感神经节、甲状腺 C 细胞、肾上腺髓细胞、睾丸生殖细胞都有表达。RET 蛋白活化后会激活下游的信号通路 (包含 RAS、ERK、PI3K、AKT 等)，导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因异常可表现为融合和突变两种重要方式，在多种肿瘤中都有发生，但在不同的肿瘤中，RET 突变或融合的发生率不同。1%~2% 的非小细胞肺癌患者发生 RET 基因融合，超过 50% 的甲状腺髓样癌患

者发生 **RET** 基因点突变，10%~20%的乳头状甲状腺癌患者发生 **RET** 基因融合。此外，在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和其他癌症中也观察到 **RET** 基因突变，而在发生耐药的 **EGFR** 突变非小细胞肺癌患者中也观察到 **RET** 融合。目前 **FDA** 批准礼来公司的塞普替尼（**Selpercatinib**, **LOXO-292**）和基石药业的普拉替尼（**BLU-667**）两款选择性 **RET** 抑制剂用于治疗成人转移性 **RET** 融合阳性非小细胞肺癌。2021年3月普拉替尼获得中国 **NMPA** 批准，作为国家一类新药用于接受过含铂化疗的 **RET** 融合非小细胞肺癌患者的治疗，成为中国第一个获批的高选择性 **RET** 抑制剂。**Turning Point Therapeutics** 公司发布了其研发的第二代 **RET** 靶向药 **TPX-0046** 的初步临床研究数据，数据显示 **TPX-0046** 对曾接受过 **RET** 靶向治疗的患者有一定疗效。

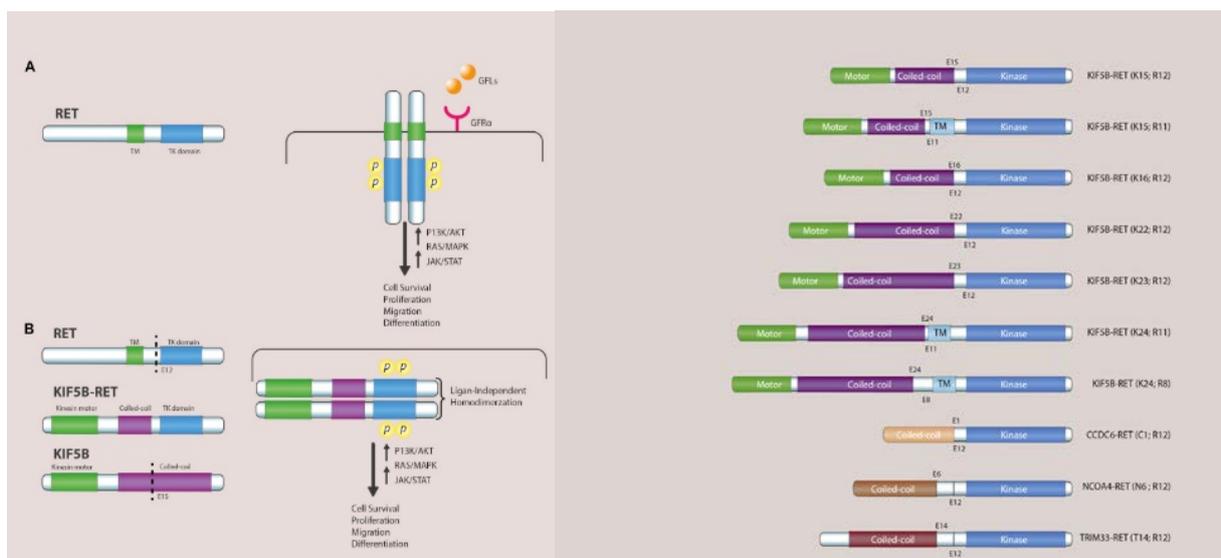


图 61

资料来源：Ferrara, Augern, Aucline, et al. *Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer*[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1):27-45. doi: 10.1016/j.jtho. 2017. 10.021. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29128428.

## 2. 临床研究申报现状

目前中国正在开展的高选择性 **RET** 抑制剂临床研究共 9 项，其中 5 项为国际多中心临床研究，4 项已进入 III 期，如 **LIBRETTO-432** 在根治性局部治疗后使用塞普替尼辅助治疗 I b~IIIa 期 **RET** 融合阳性 **NSCLC** 受试者的 III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究；比较塞普替尼与卡博替尼或凡德他尼治疗进展性、晚期、未经 **RET** 激酶抑制剂治疗、**RET** 突变型甲状腺髓样癌患者的 III 期临床研究；比较塞普替尼与培美曲塞+铂类化疗联合或不联合帕博利珠单抗的 III 期临床研究。此外，塞普替尼治疗晚期实体瘤患者（包括 **RET** 融合阳性的实体瘤、**RET** 突变的甲状腺髓样癌和其他存在 **RET** 激活的肿瘤）的 II 期临床研究；普拉替尼治疗甲状腺癌和非小细胞肺癌和其

他晚期实体瘤患者的 I 期研究也正在进行。我国药企在 RET 高选择性抑制剂研究方面相对较慢，其中首药控股的 SY-5007 已经获批临床，适应证为 RET 阳性非小细胞肺癌及甲状腺癌的临床研究，其余大多仍处在临床前研究阶段。

在高选择性 RET 抑制剂出现前，已有多靶点激酶抑制剂治疗 RET 的研究结果发布，其中 MKIs 可有效抑制非 RET 靶点，如 VEGFR1-3、KIT、BRAF 和 FGFR1，使患者“脱靶效应”风险增加，同时由于 MKIs 非选择性而产生的药物相关毒性，也极大地限制了 MKIs 在 RET 改变肿瘤中的疗效。多靶点激酶抑制剂治疗 RET 融合 NSCLC 患者的客观缓解率和无进展生存期明显低于 ALK、ROS1 和 EGFR 突变非小细胞肺癌靶向治疗，患者获益有限。多靶点激酶抑制剂如卡博替尼、凡德他尼和仑伐替尼正在进行的靶点涵盖 RET 的临床研究近 20 项，除 4 项已进入 III 期外，其他多为 BE 或新药的 I 期临床探索研究，适应证主要集中于肝细胞癌和甲状腺癌等。

### 3. 简评

RET 靶向治疗即将进入一个新的时代，对驱动基因的探索及临床转化在一个新靶点上取得了进步，现在的普拉替尼和塞普替尼的疗效相较于之前的治疗手段有了明显提高，使 RET 基因的靶向治疗有望成为继 EGFR、ALK 和 ROS1 之后，即将开启的靶向治疗新篇章。目前需要研发新一代针对 RET 耐药突变的 RET 抑制剂，或通过联合用药有效克服患者耐药。尽管其前景很好，但由于整体人群中 RET 突变或融合的发生率很低，商业化价值有限，一定程度上影响了药企对这一靶点药物开发的热情。

（审校：陆舜）

## 六十一、ROR1

### 1. 靶点机制（图 62）

I 型受体酪氨酸激酶样孤儿受体（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1）是 ROR 受体家族中的跨膜蛋白，参与细胞间信号交流、胞内信号转导等过程，调节细胞增殖、分化和转移。在胚胎发育时，它通过介导 Wnt 信号通路的信号传递，在多种生理过程中发挥重要作用，包括调节细胞分裂、增殖、迁移和细胞趋化性。ROR1 在胚胎和婴儿发育阶段高度表达，在儿童和成人阶段显著下降，但在多种血液肿瘤和实体瘤中却显著提高。高度表达 ROR1 的血液肿瘤包括 B 细胞慢性淋巴细胞白血病（CLL）、急性淋巴细胞白血病（ALL）、非霍奇金淋巴瘤（NHL）和髓系血液肿瘤。在实体瘤中，表达 ROR1 的癌症类型包括结肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌等多种癌症。ROR1 主要通过两种途径与肿瘤发生发展相关，促进肿瘤干细胞发育和上皮间充质转化（EMT）。肿瘤干细胞是肿瘤中更具有干细胞特征的癌细胞，它们

通常对化疗药物具有更高的耐药性。而 EMT 过程让细胞的形态从上皮细胞的形态转化为间质细胞的形态，让它们更具侵袭性，促进癌症的转移。

ROR1 被认为是在血液肿瘤和实体瘤治疗领域非常有潜力的靶点，在胚胎发育过程中以高水平表达而在成人组织中被抑制，参与宫内发育过程中的分化、增殖、迁移和存活，在调节胚胎肌肉和骨骼发育中具有重要意义；在多种恶性肿瘤中过表达，它通过激活细胞存活信号通路，特别是 Wnt 信号通路，在肿瘤发生中发挥重要作用。

资料来源: Ashwini Balakrishnan, Tracy Goodpaster, Randolph-Habecker J, et al. Analysis of ROR1 protein expression in human cancer and normal tissues[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(12):3061-3071. doi:10.1158/1078-0432.

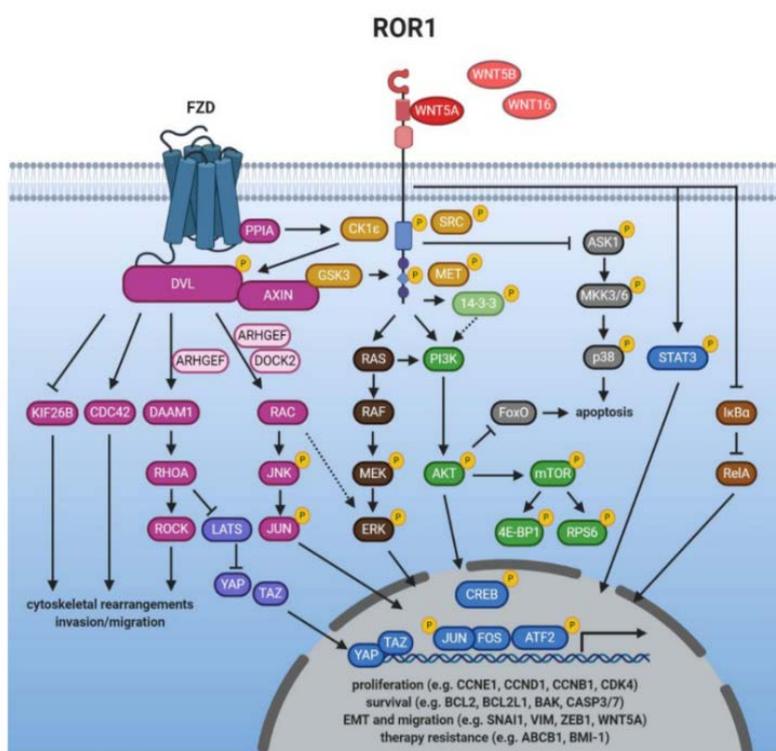


图 62

图片来源: Menck K, Heinrichs S, Baden C, et al. The Wnt/ROR Pathway in cancer: from signaling to therapeutic intervention[J]. Cells, 2021, 10(1):142. Published 2021 Jan 12.

## 2. 临床研究申报概况

因为 ROR1 在肿瘤细胞中高度表达，而在成人健康组织中表达量很低，因此它成为药物开发人员关注的肿瘤特异性靶点。目前在全球范围内，已有包括单克隆抗体、双特异性抗体或多特异性抗体、ADCs 及 CAR-T 疗法等多种以 ROR1 为靶点的药物获批开展临床试验，所涉及的瘤种包括慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤等血液肿瘤和非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌及去势抵抗性前列腺癌等实体瘤。已在国内获

批进行临床研究的靶向 ROR1 药物包括四川百利药业的四特异性抗体 GNC-035 和默沙东公司的 ADCZilovetamab Vedotin (ZV)。GNC-035 是一种靶向 PD-L1/4-1BB/CD3/ROR1 的四特异性抗体，目前已有 3 项 I 期临床研究正在进行，评估该药在局部晚期或转移性乳腺癌、复发/难治性血液系统恶性肿瘤和局部晚期或转移性实体瘤中的安全性和初步疗效。ZV 是含有 MMAE 的 ADC，已在美国开展了 I 期临床研究，入组套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等血液系统肿瘤患者。研究结果显示，ZV 毒性符合预期且可控，同时在套细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中观察到客观有效病例。ZV 现已获批在中国开展临床研究，评价其在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的安全性和有效性。

### 3. 简评

已有多家公司在开发靶向 ROR1 的抗癌疗法，其中包括单克隆抗体、ADCs、双特异性或多特异性抗体及 CAR-T 疗法等多种治疗模式。从各制药公司的早期临床研究的数据看，靶向 ROR1 的药物可能在不久的将来会有所突破，从而积极推动更高效、可耐受、易获得的肿瘤免疫疗法的诞生，以解决临床上迫切的需求。

(审校：黄镜)

## 六十二、RSPO

### 1. 靶点机制 (图 63)

特异性顶部盘状底板反应蛋白 (roof plate-specific spondin, RSPO) 是一组新型分泌型蛋白，该家族由 4 种典型的人类分泌型蛋白组成，参与激活体内外经典的 Wnt- $\beta$ -连锁蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路。Wnt 信号通路是一种古老的、进化保守的通路和复杂的蛋白质作用网络，Wnt 途径突变往往与人类胚胎发育、癌症及其他疾病有关。Wnt 与细胞膜上 Frizzled (FZD) 受体结合后使下游基因开始转录，产物包括 c-MYC、c-Jun、Fra-1 (fos-like antigen 1)、cycD、WISP1 等，与细胞周期相关。多个环节可调节 Wnt 信号通路，如 RSPO 蛋白家族的成员通过稳定膜上 FZD 受体来增强细胞对 Wnt 配体的反应能力，这一机制依赖于富含亮氨酸、包含重复的 G 蛋白偶联受体，如脂蛋白受体相关蛋白 (lipoprotein receptor-related protein-1, LRP)-5/6 受体。RSPO 基因融合或过表达可见于肺癌、结肠癌、头颈癌、卵巢癌和食管癌中。

资料来源: Babita Madan, David M Virshup. Targeting Wnts at the source—new mechanisms, new biomarkers[J]. Mol Cancer Ther, 2015,14(5): 1087–1094.

### 2. 临床研究申报概况

在 Wnt 通路中，国内外药企都开始尝试以 RSPO2/3 基因重排为靶点的新药临床试验，包括诺华的 LGK974 及信诺维的 XNW7201。目前国内以信诺维公司的

XNW7201 为先行者在国内进行临床研究，开启了晚期实体瘤患者的安全性和药代动力学 I 期临床试验。

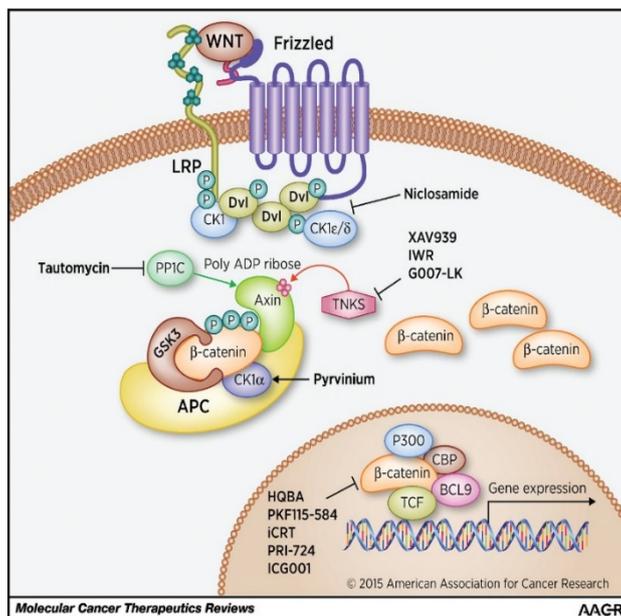


图 63

图片来源: Madan B, Virshup DM. Targeting Wnts at the source--new mechanisms, new biomarkers, new drugs[J]. Mol Cancer Ther,2015,14(5):1087-1094. doi:10.1158/1535-7163. MCT-14-1038.

### 3. 简评

Wnt 信号通路高度参与癌症发生发展进程，由于其复杂性高，以往被认为不可成药。随着对肿瘤细胞特异性通路机制的持续研究，这种思维定式在过去几年中发生了转变，从而导致了针对该通路的多种化合物的开发。目前 XNW7201 的临床 I 期数据的有效性和安全性数据还未公布，但其临床前的数据表现出良好的生物安全性和有效性，期待其临床研究数据的公布，才可预测其未来的应用前景。

(审校: 张小田)

## 六十三、SHH

### 1. 靶点机制 (图 64)

音猬因子 (Sonic Hedgehog, sonic hedgehog signaling molecule, SHH) 是哺乳动物 5 种刺猬因子 (Hedgehog, HH) 中的一种，其他四种是沙漠刺猬因子 (DHH)、印度刺猬因子 (IHH)、Echidna Hedgehog (EHH) 和 Tiggywinkle Hedgehog (TwHH)。HH 信号在哺乳动物的胚胎发育及形态发生过程中发挥重要作用，参与调控细胞的增

殖、生存和分化，负责神经管、中轴骨、头发及牙齿的形成，HH 信号不足会导致先天性发育畸形。在大多数成人组织中，HH 基因处于抑制状态，仅参与部分组织的维持和修复，但在基底细胞癌、髓母细胞瘤及乳腺癌等多种恶性肿瘤中，异常活跃，在胰腺癌前病变及胰腺癌细胞中也有表达。绝大多数 HH 信号异常是由 PTCH1（HH 蛋白细胞表面受体）、SMO（Smoothened，HH 信号通路中关键受体蛋白）及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1（glioma-associated oncogene homolog 1, Gli1, SMO 下游信号）突变造成，如髓母细胞瘤中存在 15%~30%的 PTCH1 突变，导致 SMO 激活不受限制，从而导致 HH 信号异常激活。因此，针对 HH 信号通路设计药物可以阻断特定肿瘤的生长信号，包括 SMO 拮抗剂、SHH 拮抗剂及 GLI 拮抗剂。

资料来源: Naoko Takebe, Lucio Miele, Pamela Jo Harris. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update[J]. Nature Review Clinical Oncology, 2015, 12 (8): 445-464.

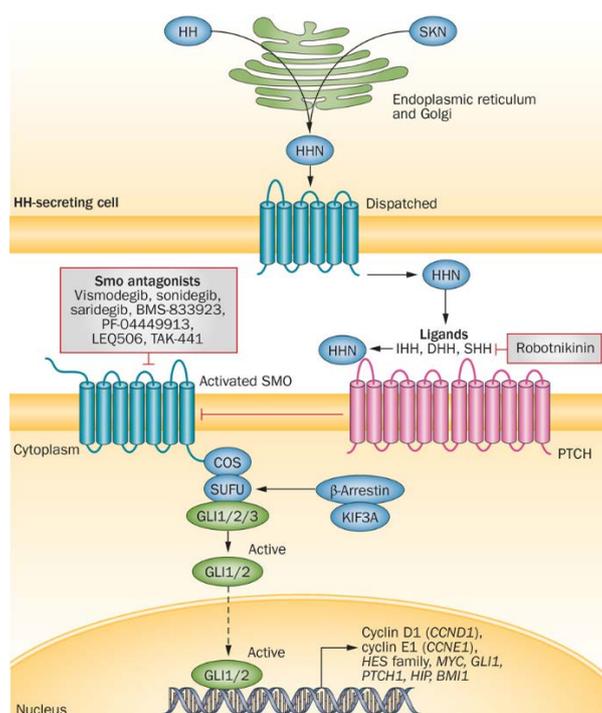


图 64

图片来源: Naoko Takebe, Lucio Miele, Pamela Jo Harris, et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update[J]. Nature Review Clinical Oncology, 2015, 12(8): 445-464.

## 2. 临床研究申报概况

由华辉安健公司研发的 HH-101 是全球第一款进入临床的 SHH 拮抗剂，同时对 SHH 及 GLI 发挥拮抗作用，目前已进入 I 期临床阶段，如评价 HH-101 注射液治疗

晚期实体瘤的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的开放、I 期临床研究已在国内获批进行。

### 3. 简评

失调的 HH 信号通路在多种肿瘤的发生发展中扮演着关键角色，以 SHH、SMO 和 GLI 为靶点进行药物设计成为肿瘤治疗热门，但从临床推进结果来看，只有 SMO 靶点获得成功，目前已有 3 款药物获批上市（包括罗氏的 Vismodegib、诺华的 Erismodegib 和辉瑞的 Glasdegib）。然而，作为单靶点治疗药物，先上市的 2 款 SMO 抑制剂均存在突变耐药问题，且治疗过程中伴随着普遍的毒性反应，如体重下降、疲劳、恶心、肌肉痉挛、脱发、味觉丧失及关节疼痛等，甚至会引起死亡。为了克服传统 SMO 抑制剂毒副作用和耐药性的问题，迫切需要研发新型的 HH 信号通路抑制剂，但这些靶点的抑制剂多处于临床前开发阶段，离成药并进入后期临床还有很长一段时间。

（审校：方文峰）

## 六十四、SHP2

### 1. 靶点机制（图 65）

SHP2（Src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2）是近年新兴的一个明星抗癌药靶点，是由 PTPN11 基因编码的细胞质非受体蛋白酪氨酸磷酸酶（PTP），参与细胞增殖、分化和存活，直接作用于受体酪氨酸激酶（RTK）和细胞因子受体的下游，被认为是 PTP 家族中第一个被证实的原癌蛋白，可以促进多种肿瘤的发生和发展，也因此正在成为治疗肿瘤的重要靶标。SHP2 的激活突变与努南综合征（Noonan syndrome）等发育性病理学有关，并且已在多种肿瘤如白血病、肺癌、乳腺癌和神经母细胞瘤中被发现。SHP2 在生长因子受体信号下游的信号转导中具有重要作用，主要通过激活 RAS-ERK 信号通路调节细胞存活和增殖；也是 PD-1、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞衰减器（BTLA）免疫检查点途径的关键介质。SHP2 活性降低可抑制肿瘤细胞生长，是癌症治疗的潜在靶点。

*资料来源: Chen YN, LaMarche MJ, Chan HM, et al. Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases[J]. Nature, 2016, 535(7610):148-152. doi:10.1038/nature18621.*

### 2. 临床研究申报概况

迄今为止，全球还没有 SHP2 抑制剂获批上市，且进入临床研究阶段的产品并不多。除诺华的 TNO155 外，还有来自国内企业研发的 SHP2 抑制剂如加科思的 JAB-

3068 和 JAB3312、奕拓医药的 ET0038、圣和药业的 SH3809、诺华的 TNO155 及诺诚健华的 ICP-189 等均已进入临床研究阶段。目前国内 10 项临床研究正在进行中，均为 I 期临床研究，如评价 JAB-3312 与帕博利珠单抗或 MEK 抑制剂 Binimetinib 联合用药在成人晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步抗肿瘤活性的多中心、开放、I/II a 期临床研究；SH3809 片在晚期实体瘤患者中的单、多次剂量递增的安全性、耐受性和药代动力学的 I 期临床研究；探索 TNO155 与 LEE011（CDK4/6 抑制剂）或 TNO155 与 PDR001（PD-1 抑制剂斯巴达珠单抗）在特定实体瘤患者中的安全性、耐受性和初步有效性的 Ib 期、开放、多中心研究；评估 SHP2 抑制剂 ET0038 单药在晚期实体肿瘤受试者中的安全性、药代动力学和初步疗效的开放、多中心、剂量探索 I 期研究等。

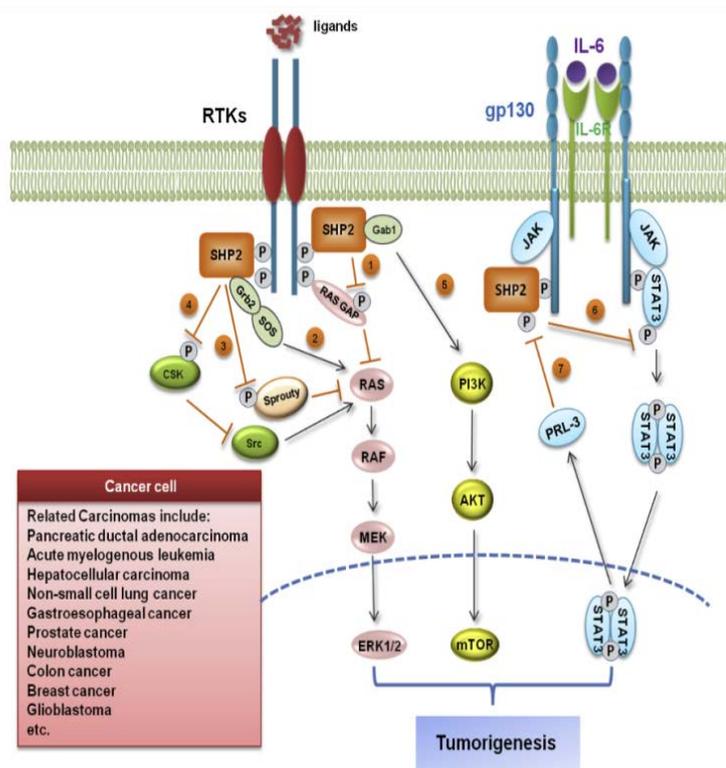


图 65

图片来源: Liu Q, Qu J, Zhao M, et al. Targeting SHP2 as a promising strategy for cancer immunotherapy[J]. Pharmacol Res,2020,152:104595.doi: 10.1016/j.phrs.2019.104595.

### 3. 简评

一直以来，SHP2 被认为是“不可成药”靶点，这是由于其蛋白质酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatase, PTP）催化位点的高度保守和正电性。但随着近年来基础研究的进展，SHP2 靶向成药研发逐渐获得突破，已成为当下新药研发的前沿靶

点之一。作为酪氨酸激酶下游的信号通路，具有广泛的应用开发前景，但其临床应用价值仍需更多临床研究数据支持。预计未来几年 SHP2 将成为具有抗肿瘤治疗潜力靶点，靶向 SHP2 的抗肿瘤药物的开发会成为热点之一。

(审校：张小田)

## 六十五、TBL1XR1

### 1. 靶点机制 (图 66)

转导素 β1X-连锁受体蛋白 1 (TBL1XR1) 是含有 F-box /WD40-重复的蛋白质。人类 TBL1XR1 基因位于 3q26.32, 由 18 个外显子组成, 长度为 178 119bps。TBL1XR1 作为转录抑制因子或共抑制因子的交换因子, 可影响细胞生长、抗凋亡及调节基因抑制和转录。研究表明, TBL1XR1 在多种人类癌症的 mRNA 水平或蛋白质水平上表达升高, TBL1XR1 的异常表达可能有助于肿瘤的发生、发展。

资料来源: 金蔚, 党胜春. 卵巢癌中 TBL1XR1 基因的拷贝数扩增及其临床意义[J]. 东南大学学报 (医学版), 2018, 37 (6) :1072-1074.

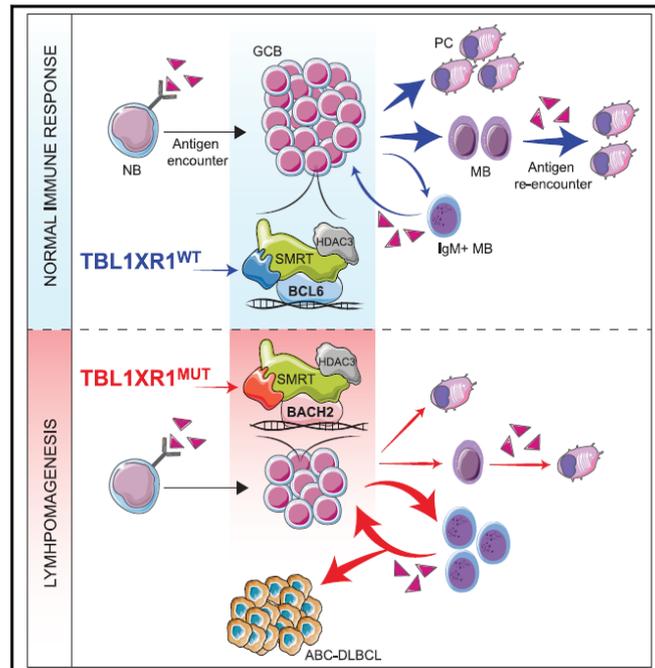


图 66

图片来源: Venturutti L, Teater M, Zhai A, et al. TBL1XR1 Mutations Drive Extranodal Lymphoma by Inducing a Pro-tumorigenic Memory Fate[J]. Cell, 2020, 182 (2) :297-316.e27.

## 2. 临床研究申报概况

Tegatrabetan (BC2059) 是一种靶向 TBL1XR1 的口服小分子药物，会破坏 TBL1 与  $\beta$ -catenin 的结合及蛋白酶体降解，并降低  $\beta$ -catenin 核水平，是一种  $\beta$ -Catenin 拮抗剂。目前正在进行 2 项临床研究，包括一项在复发/难治性白血病中的 I 期研究 (NCT04874480)；一项在淋巴瘤和纤维瘤的实体瘤儿童或青年患者中的 I/II 期研究 (NCT04851119)。另有一项联合奥西替尼和 Tegatrabetan 一线治疗 EGFR-突变的转移性非小细胞肺癌的 Ib 期研究在计划中 (NCT04780568)。

## 3. 简评

作为癌症潜在的预测和治疗靶点，TBL1XR1 蛋白已引起越来越多的关注。TBL1XR1 可能在肿瘤发生、转移和抗药性中起重要作用，并且可能是各种癌症中的后生物标志物。这一特性使 TBL1XR1 靶点引起大家的注意，并试图开发靶点药物。鉴于这一靶点较新，其真正在肿瘤发生发展的信号传导机制尚不完全明了，成药性需要在临床研究中进一步得到验证。

(审校：薛俊丽)

# 六十六、TIGIT

## 1. 靶点机制 (图 67)

TIGIT (T cell Ig and ITIM domain, 又称 WUCAM、Vstm3、VSIG9) 是脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) /Nectin 家族的成员，由 1 个细胞外免疫球蛋白 (Ig) 可变结构域、1 型跨膜结构域和 1 个胞内结构域组成。胞内结构域具有 2 个在小鼠和人类中保守的抑制基序：免疫受体基于酪氨酸的抑制基序 (ITIM) 和 Ig 酪氨酸尾 (ITT) 基序。TIGIT 在淋巴细胞中表达，特别是效应和调节性 CD4<sup>+</sup>T 细胞、滤泡辅助 CD4<sup>+</sup>T 细胞、效应 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞中高表达；TIGIT 配体包括 CD155、CD112 和 CD113，其中 TIGIT-CD155 之间的相互作用最强。CD155 主要在 DC 细胞、T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等免疫细胞表面表达，在非免疫细胞如肾、肺、胰腺等组织上也有少量表达。CD112 在造血系统细胞和非造血系统细胞表面均广泛表达，但 CD113 只在非造血系统细胞表面表达。CD155 和 CD112 在许多恶性肿瘤，如结直肠癌、黑色素瘤表面高表达。TIGIT 通过多种机制抑制固有免疫和适应性免疫。TIGIT 与 DCs 或肿瘤细胞上表达的 CD155 结合，诱导 CD155 磷酸化并触发信号级联反应，促进免疫耐受性 DCs 形成，减少 IL-12 产生并促进 IL-10 分泌。TIGIT 还可以直接抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞效应，或 TIGIT+Tregs 可以抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞，阻止癌细胞的免疫清除。抗 TIGIT

激动剂抗体通过减弱 T 细胞受体 (TCR) 驱动的激活信号来抑制 T 细胞增殖和功能。此外, 多项证据表明 TIGIT 阻碍 CD155 介导的 CD226 活化, TIGIT/CD226 表达可平衡调节 T 细胞和 NK 细胞的效应功能。

继 CTLA-4、PD-1/PD-L1 之后, TIGIT 已经成为备受关注的免疫检查点。目前全球已有不少于 10 款的 TIGIT 抗体进入临床研究阶段, 但尚无针对该靶点的药物获批上市。

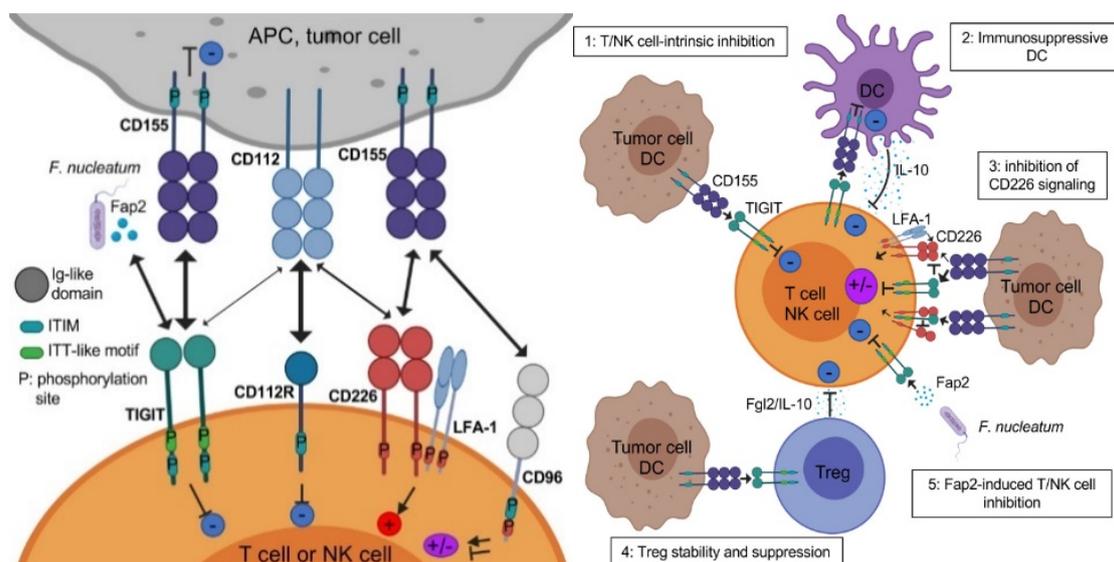


图 67

资料来源: Chauvin Jm, Zarour Hm. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000957. doi:10.1136/jitc-2020-000957. PMID:32900861; PMCID:PMC7477968.

## 2. 临床研究申报概况

目前中国进行中的 TIGIT 抗体临床研究有近 30 项, 其中国际多中心临床研究 13 项, 已进入临床 III 期的有 6 项, 如比较百济神州公司的 Ociperlimab (BGB-A1217) + 替雷利珠单抗 + 同步放化疗序贯 Ociperlimab + 替雷利珠单抗或替雷利珠单抗 + 同步放化疗序贯替雷利珠单抗和同步放化疗序贯度伐利尤单抗治疗局部晚期非小细胞肺癌的 III 期研究; 比较阿替利珠单抗联合 Tiragolumab 与度伐利尤单抗相比对含铂方案放化疗后未进展的非小细胞肺癌患者的研究; 阿替利珠单抗 + Tiragolumab 联合化疗一线治疗晚期食管癌的临床研究; 阿替利珠单抗 ± Tiragolumab 治疗不可切除局部晚期食管鳞癌的临床研究。

处于 II 期的临床研究有 4 项, 如 Ociperlimab 联合替雷利珠单抗和化疗用于治疗既往未接受过转移性疾病治疗且无敏感性 EGFR 或 ALK 突变的转移性非小细胞肺癌患者的临床研究; 评价替雷利珠单抗联合抗 TIGIT 单抗 Ociperlimab 与替雷利珠单抗

联合安慰剂作为食管鳞状细胞癌患者二线治疗有效性的研究。此外，还有 3 项 I 期临床研究，如 MK-7684 在晚期实体瘤受试者中作为单药治疗及与帕博利珠单抗联合治疗的研究；晚期肝癌伞式研究；评估 Ociperlimab 与替雷利珠单抗联合用药在实体瘤的安全性和抗肿瘤活性研究。

目前仅在中国开展中的 TIGIT 抗体临床研究超 10 项，其中 1 项进入 III 期临床研究，阿替利珠单抗加卡铂和依托泊苷联合或不联合 Tiragolumab 治疗未接受过治疗的广泛期小细胞肺癌的 III 期临床研究。6 项处于 I / II 期的临床研究，如探索阿替利珠单抗+Tiragolumab 联合化疗用于 HER2 阴性不可切除、复发性或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌（GEJ）患者一线治疗的有效性和安全性 II 期单臂研究；JS006 单药或联合 JS001 治疗晚期肿瘤 I 期研究；信达 IBI939 单抗联合信迪利单抗治疗晚期肺癌的 I 期研究；IBI939 单药及联合信迪利单抗治疗晚期恶性肿瘤的 I 期研究；信达公司抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体 IBI321 治疗晚期恶性肿瘤的 I A / I B 期研究。

### 3. 简评

对于 TIGIT 介导的免疫反应调节研究的深入，将有助于针对癌症患者进行 TIGIT 阻断剂的优化组合策略设计。尽管目前没有获批产品，但除罗氏的 Tiragolumab 外，默沙东（MSD）、BMS、吉利德、阿斯泰来、百济神州、君实和信达等多家公司均已布局。根据该靶点的机制，单药应用临床价值有限，联合其他免疫检查点抑制剂是临床探索的主要方向。鉴于目前联合方案的有效性没有确定，联合哪种药物更具有有效性和安全性尚在探索过程中。

（审核：徐瑞华）

## 六十七、TIM-3

### 1. 靶点机制（图 68）

T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3（T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3）是由 301 个氨基酸组成的 I 型穿膜蛋白，属于负调控的免疫检查点，在 T 细胞及其他免疫细胞表面均有表达，可引起癌症与慢性病毒感染过程中 T 细胞衰竭。TIM-3 配体是一种广泛表达的可溶分子半乳糖 9（Gal-9），其与 TIM-3 分子可变区的寡聚糖结合进而对 Th1 驱动的免疫反应进行负调控。研究发现，共表达 TIM-3/PD-1 的 T 细胞表现出更严重的衰竭，并且抗 PD-1 单抗治疗无反应的患者往往与 TIM-3 的表达高度相关，而抗 PD-1 单抗治疗产生耐药的患者也与 TIM-3 被选择性地高表达相关，导致肿瘤免疫逃逸。

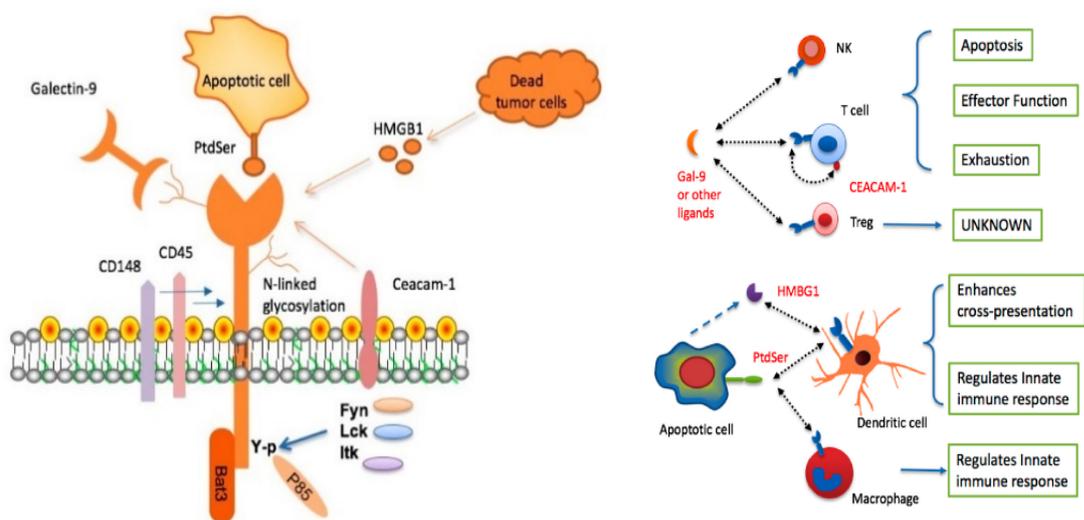


图 68

资料来源: Duw, Yangm, Turnera, et al. TIM-3 as a target for cancer immunotherapy and mechanisms of action [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (3): 645. doi: 10.3390/ijms18030645. PMID: 28300768; PMCID: PMC5372657.

## 2. 临床研究申报概况

目前全球范围内尚无 TIM-3 单抗获批上市，布局此靶点的药企也不多，跨国企业布局 TIM-3 靶点药物的有诺华公司、礼来公司、强生公司和罗氏公司，相应的药物分别是 MBG453、LY3321367、JNJ8120 和 RO7121661；其中诺华的 MBG453 研发进展最快，2020 年 6 月已经启动了该药的随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心 III 期临床研究。中国也有多家药企布局 TIM-3 单抗，目前研发进展最快的是恒瑞医药，已经启动了 SHR1702 单药或联合抗卡瑞利珠单抗治疗晚期实体瘤的 I 期药动学和药效学研究，针对 SHR1702 与其他药物的联用也将是恒瑞就 TIM-3 单抗领域开发的重点。另外，科伦药业的 KL-A293 注射液、智康弘义生物的 WBP3425 注射液和百济神州的 BGB-A425、南京维立志博的 LBL-003 等 TIM-3 抗体都已获批进入临床研究。

目前中国进行中的 TIM-3 抑制剂临床研究共有 5 项，国际多中心临床研究 1 项，已进入临床 III 期，为阿扎胞苷联合 MBG453 治疗较高危 MDS 或 CMML-2 患者的随机对照研究；其余 4 项全部处于 I 期临床研究阶段，包括评价 LBL-003 注射液在晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性、药物代谢动力学特征及初步有效性的 I 期临床研究；评估 BC3402 在晚期恶性实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征和药效动力学特征，并初步探索 BC3402 的抗肿瘤活性的 I 期临床研究；TQB2618 注射液治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究；SHR-1702 治疗骨髓增生异常综合征或急性髓系白

血病的 I 期临床研究；SHR-1702 单药或联合 PD-1 单抗治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究。

### 3. 简评

TIM-3 是继 CTLA-4 和 PD-1 之后，免疫疗法研究领域最为热门的免疫检查点之一，被视为是抗癌靶点的“新秀”。研究表明，抗 TIM-3 单抗还有望与 PD-1/PD-L1 等抗体起到协同作用，用于治疗 PD-1/PD-L1 抗体耐药的患者（双抗也是该靶点的发展方向之一）。目前中国制药企业的新药研发越来越向前沿靠近，在创新药物研发上有了中国创造。TIM-3 靶点全球尚无品种获批上市，故该靶点既具有不确定性，又有进一步深入探索的价值，特别是联合其他靶点药物或者免疫检查点抑制剂的研究，前景可期。

（审校：陆舜）

## 六十八、TLR8

### 1. 靶点机制（图 69）

Toll 样受体（Toll-like receptors, TLRs）是一类模式识别受体，具有监视与识别各种不同病原体分子的能力，是机体抵抗感染性疾病的第一道屏障。不同 TLRs 的表达及功能有所不同。其中，TLR8 在多种免疫细胞表达，可以激活髓样树突状细胞，TLR8 足以逆转 Treg 细胞的免疫抑制功能，从而强烈抑制肿瘤。TLR8 激活也可诱导髓源性抑制细胞（Myeloid-derived suppressor cells, MDSC）的凋亡，MDSC 是抑制免疫反应的另一种主要细胞类型，其凋亡后肿瘤的免疫反应将被激活并增强。Treg 和 MDSC 是肿瘤免疫治疗失败的主要原因，通过激活 TLR8 来逆转 Treg 和 MDSC 介导的免疫抑制可以引发有效的免疫反应，从而产生强大的抗癌作用。目前，TLR8 已被证实可在急性髓性白血病（AML）中诱导终末分化介导的肿瘤抑制。

资料来源：Wang Y, Yang H, Li H, et al. Development of a novel TLR8 agonist for cancer immunotherapy[J]. Mol Biomed, 2020, 1(1):6. doi:10.1186/s43556-020-00007-y.

### 2. 临床研究申报概况

目前暂无 TLR8 激动剂上市，全球范围内最高研发进度处于临床 II 期研究阶段，如博瑞医药的 BDC-1001、BMS 的 motoclmod 等。目前在中国开展临床研究的 TLR8 激动剂仅有上海迪诺医药的注射用 DN1508052-01，共有 4 项 CDE 登记项目，均为 I 期或 I/II 期研究，如评价 DN1508052-01 皮下注射联合特瑞普利单抗在标准治疗后疾病进展或对标准治疗不耐受或无标准治疗的晚期实体肿瘤受试者中的安全性、

耐受性、药代动力学/药效学及初步疗效的多中心、开放、I b/II 期临床研究；评价 DN1508052-01 单药皮下及瘤内注射在标准治疗后疾病进展或对标准治疗不耐受或无标准治疗的晚期实体肿瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学/药效动力学及初步疗效的开放、多中心、多队列、I 期临床研究；评价 DN1508052-01 单药治疗在标准治疗后疾病进展或无标准治疗的晚期实体肿瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学/药效动力学及初步疗效的开放、多中心、I 期临床研究。

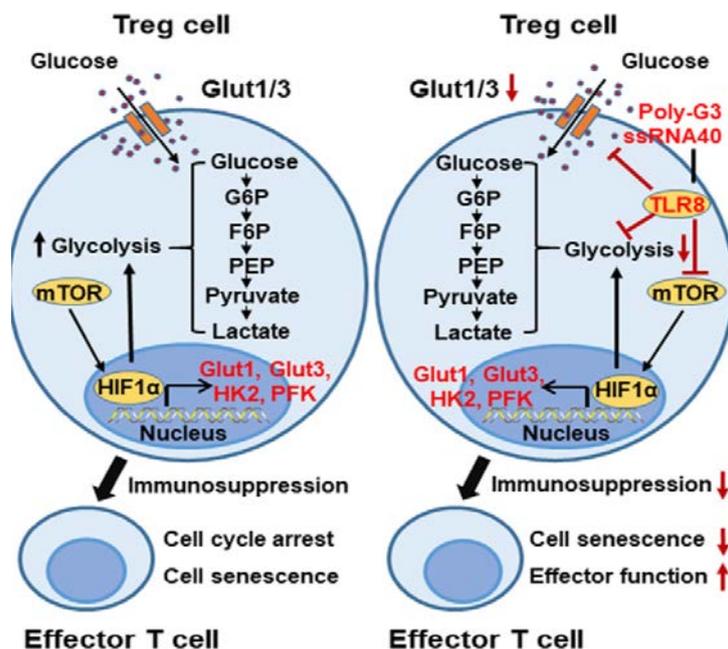


图 69

图片来源: Li L, Liu X, Sanders KL, et al. TLR8-mediated metabolic control of human treg function: a mechanistic target for cancer immunotherapy[J]. *Cell Metab*,2019,29(1):103-123.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.09.020.

### 3. 简评

TLRs 参与许多疾病的发病过程，与传染病、肿瘤、心血管病、自身免疫性疾病等都有着密切关系，是研究和开发新药的一个新的靶点，受到国际医学生物学者广泛关注。从安全性角度来看，TLR8 激动剂具有更好的安全性，允许全身给药，而其他 TLR 激动剂如 TLR4/7、TLR7/8 dual、TLR9 在全身给药时似乎不太耐受，主要通过肿瘤内注射或局部给药。因此，TLR8 作为一种已被证实的肿瘤靶点，具有广阔的肿瘤治疗临床应用潜力。

(审校: 张小田)

## 六十九、TNFR2

### 1. 靶点机制（图 70）

肿瘤坏死因子受体 2（tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2）是一种 II 型跨膜蛋白，为肿瘤坏死因子受体超家族（TNF receptor superfamily member, TNFR）的成员。TNFR 是先天和适应性免疫细胞相互协调的关键，这些蛋白在免疫细胞生命周期中扮演着重要的角色，包括启动、抑制和凋亡等。TNFR2 已成为肿瘤免疫逃逸、肿瘤生长及检查点阻断抵抗性的潜在诱因。TNFR2 在多类肿瘤中选择性表达为表面癌基因，具有促进肿瘤细胞增殖的功能。TNFR2 在肿瘤微环境中也会表达在抑制性免疫细胞中，包括 Tregs 和髓源抑制性细胞，是免疫逃逸、肿瘤生长及检查点阻断抵抗性的潜在驱动力。在急性髓细胞白血病、肺癌和卵巢癌等肿瘤中，异常升高的 TNFR2+Treg 亚群能够参与形成免疫抑制性的肿瘤微环境，削弱机体的抗肿瘤免疫反应，协助肿瘤的免疫逃逸，与不良预后有关。

资料来源：<https://www.prnewswire.com/news-releases/carisma-therapeutics-announces-us-food-and-drug-administration-grants-fast-track-designation-to-ct-0508-for-the-treatment-of-patients-with-solid-tumors-301381843.html>.

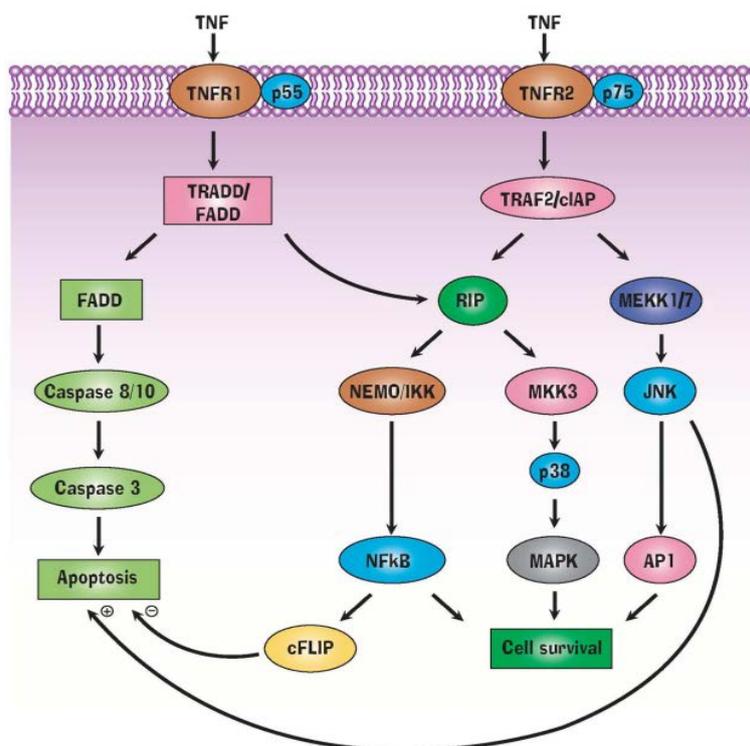


图 70

图片来源：Faustman DL, Davis M. TNF receptor 2 and disease: autoimmunity and regenerative medicine[J]. Front Immunol,2013,4:478. Published 2013 Dec 23.

## 2. 临床研究申报概况

目前全球范围内共有 5 项临床研究获批，国际多中心试验（未包含中国）如 BioInvent 的 TNFR2 抑制剂 BI-1808 已处于临床 I 期研究阶段。这是一项 I/II a 期开放标签，剂量增加，多中心连续队列临床研究，还包括了与帕博利珠单抗联合用于晚期恶性肿瘤（Keynote-D20）的探索。

目前，国内也有多家企业布局 TNFR2 抑制剂，并进入临床研究阶段，如维立志博的 LBL019、百济神州引入的 BTR2101 单抗、先声药业的 SIM-0235、高诚生物的 HFB-200301，均处于 I 期研究阶段，如 LBL-019 单药治疗或联合抗 PD-1 抗体在晚期恶性肿瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和疗效的多中心、开放、I/II 期临床研究；SIM1811-03 注射剂用于治疗晚期实体瘤和皮肤 T 细胞淋巴瘤的 I 期临床研究；HFB200301 在实体瘤患者中的 I 期研究及评估 BTR2101 作为单药和联合替雷利珠治疗癌症的 I 期研究也在开展。

## 3. 简评

TNFR2 是肿瘤免疫逃逸、肿瘤生长及检查点阻断抵抗性的潜在诱因。TNFR2 抑制剂能够特异性抑制在肿瘤微环境中 TNFR2+Treg 细胞的增殖，同时特异性杀伤肿瘤细胞，临床治疗前景广阔。TNFR2 抑制剂与 PD-1 抑制剂的联用方案，有望实现联合增敏的临床效果，是 TNFR2 抑制剂未来重要的研发策略。

（审校：方文峰）

## 七十、Trop2

### 1. 靶点机制（图 71）

人滋养层细胞表面糖蛋白抗原（Trop-2），又称肿瘤相关钙信号转导子 2（TACSTD2）、上皮糖蛋白 1（EGP-1）、胃肠道抗原 733-1（GA733-1）、膜表面标志物 1（M1S1），是 TACSTD2 基因的蛋白质产物，是在人类癌症中高度表达的 I 型细胞表面糖蛋白。Trop-2 介导的信号通路主要通过调节钙离子信号通路、细胞周期蛋白表达及降低纤黏蛋白黏附作用、促进肿瘤细胞生长、增殖和转移，其介导的肿瘤细胞增殖转移机制包括 Trop-2 的尾部结构域 PIP2 酶解后调节钙离子介导的细胞周期进程；Trop-2 通过膜内水解调节细胞周期，促进细胞增殖；Trop-2 介导的细胞凋亡和增殖信号通路；Trop-2 通过降低肿瘤细胞黏附作用促进其侵袭转移。

资料来源：Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(48):28989-29006.

## 2. 临床研究申报概况

近来 Trop-2 ADC 迎来了多次重大进展，其中云顶新耀公司的戈沙妥珠单抗已经获批上市。国内外多家药企的该类产品进入临床和临床前阶段，国内布局 Trop-2 ADC 药物的企业包括复旦张江、上海诗健、科伦药业、百奥泰及君实生物等。国内正在进行的临床研究有 10 余项，其中 4 项为国际多中心研究，4 项为 III 期临床研究，如在既往接受过一线或二线全身化疗的无法手术或转移性激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌受试者中比较 Dato-DXd 与研究者的开放、随机化 III 期研究（TROPION-Breast01）；在转移性或者局部晚期不可切除尿路上皮癌患者中评估赛妥珠单抗与医生选择治疗的随机、开放、III 期临床研究等；其他 I 期、II 期研究如注射用 FDA018 抗体偶联剂在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性和药代动力学临床研究；评估 ESG401 在局部晚期/转移性实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的开放、多剂量、剂量递增及队列扩展 I /II 期研究；评估重组人源化抗 Trop-2 单抗-Tub196 偶联剂（JS108）在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征的开放、首次人体、剂量递增和扩大入组的 I 期临床研究等。

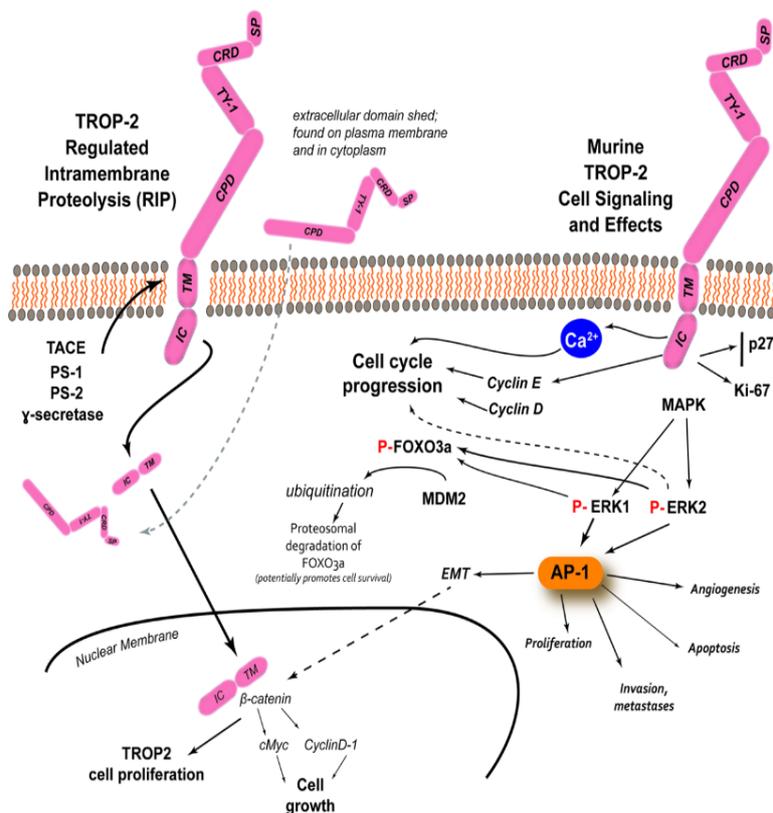


图 71

图片来源: Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(48):28989-29006. Published 2018 Jun 22. doi:10.18632/oncotarget.25615

### 3. 简评

继赛妥珠单抗获得肯定后，Trop-2 ADC 药物成为冉冉兴起的明星靶向药物，越来越多的药企布局 Trop-2 靶向药物研发，但新适应证开发和疗效获益人群的筛选仍然需要深入探索。全球范围内已有多款 Trop-2 ADC 药物开展了与 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联合用药的临床研究，随着有关研究的推进，Trop-2 ADC 疗法有望获得多个肿瘤适应证，为更多的肿瘤患者带来希望。

（审校：张小田）

## 七十一、UCK2

### 1. 靶点机制（图 72）

尿苷-胞苷激酶 2（uridine-cytidine kinase 2, UCK2）是一种由位于染色体 1q22-23.2 上 UCK2 基因编码的酶，是能将尿苷和胞苷磷酸化成一磷酸尿苷（UMP）和一磷酸胞苷（CMP）的嘧啶核苷激酶，是嘧啶核苷酸补救合成途径中的限速酶。另一种 UCK 蛋白 UCK1，与 UCK2 具有 70% 的序列同源性。UCK1 主要在骨骼肌、心脏、肝脏和肾脏等多种正常人体组织中广泛表达，而 UCK2 仅在正常人胎盘和睾丸中检测到，它们都可以催化尿苷和胞苷磷酸化为单磷酸盐形式，在构成 DNA 和 RNA 的嘧啶核苷酸的生物合成中起关键作用。UCK2 对尿苷和胞苷底物的催化效率是 UCK1 的 15~20 倍。研究表明，UCK1 基因表达水平和蛋白质水平均与酶活性无关，而 UCK2 表达水平与核糖核苷酸类似物的细胞敏感性相关，可能是 UCK1 催化活性明显低于 UCK2 的主要原因。虽然尿苷和胞苷是 UCK2 的生理底物，但据证明它可以磷酸化其他核苷类似物，并在化疗中发挥重要作用。这种特性可以使 UCK2 成为核苷前药（如环戊烯基胞苷）的重要活化剂。虽然 UCK2 表达仅在正常人胎盘和睾丸中检测到，但其上调在几种类型的癌组织中很常见，如肝癌组织、胰腺癌组织、结直肠癌组织、神经母细胞瘤和乳腺癌组织。因此，UCK2 被认为是癌症治疗的药物靶点和癌症预后的生物标志物。目前已经开展以 UCK2 酶活性为靶点的药物用于肿瘤治疗的临床试验。

资料来源：Wu Y, Jamal M, Xie T, et al. Uridine-cytidine kinase 2 (UCK2): A potential diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2734-2747. doi:10.1111/cas.14125.

### 2. 临床研究申报概况

关于 UCK2 靶点药物，目前没有国际多中心研究在中国开展，国内的研究有百济药业研发的靶向 UCK2 的小分子抑制剂 SS-001 进入临床阶段，其治疗 B 细胞淋巴瘤的一项 I 期临床研究已计划启动。

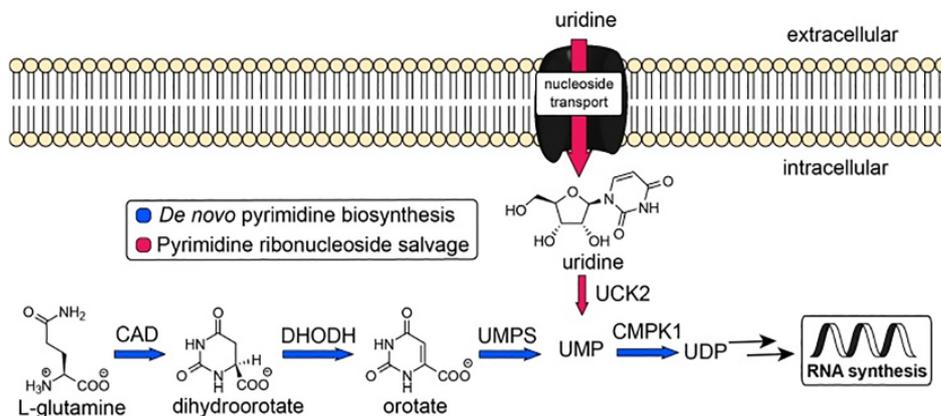


图 72

图片来源: Okesli-Armlovich A, Gupta A, Jimenez M, et al. Discovery of small molecule inhibitors of human uridine-cytidine kinase 2 by high-throughput screening[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019,29(18):2559-2564.

### 3. 简评

UCK2 是一个较新的开发靶点, 根据临床前研究, 提示其高表达与雌激素受体阴性、晚期肿瘤分级和乳腺癌的肿瘤分化差相关, 并且与较差的总生存期独立相关。异常的 UCK2 表达可能是某些癌症的特异性标志物。这表明 UCK2 可能成为未来肿瘤的潜在诊断和治疗靶点, 但其临床疗效和安全性有待进一步探索。

(审校: 刘子玲)

## 七十二、WEE1

### 1. 靶点机制 (图 73)

WEE1 蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的一员, 其家族在非恶性细胞和癌细胞的细胞周期调节、DNA 损伤识别和修复中均起着关键作用。正常细胞在 G1 期停滞时修复受损的 DNA; 癌细胞通常有一个缺陷的 G1-S 检查点, 并依赖于功能性 G2-M 检查点进行 DNA 修复, WEE1 是 G2-M 细胞周期检查点的关键组成部分, 可防止细胞 DNA 损伤后进入有丝分裂。WEE1 蛋白激酶过表达可对抗 DNA 损伤后引起的细胞凋亡, 还可诱导组蛋白水平下降, 更好地修复受损细胞, 导致肿瘤放化疗耐药。因此, 在癌症的治疗过程中, WEE1 抑制剂与 DNA 损伤剂、化学药物等联合使用会比单独使用更为有效, 且在 p53 缺失的癌细胞中能发挥更好的效果。WEE1 蛋白激酶在各种癌症类型包括乳腺癌、白血病、黑色素瘤、成人和儿童脑肿瘤中高水平表达为这一靶点开发提供了科学依据。

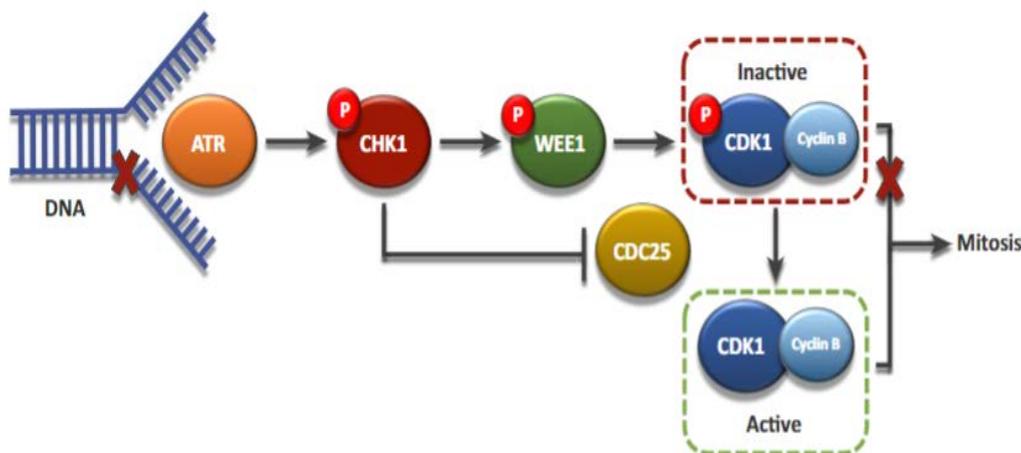


图 73

资料来源: Matheson CJ, Backos DS, Reigan P. Targeting WEE1 kinase in cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(10): 872-881. doi:10.1016/j.tips. 2016.06.006.

## 2. 临床研究申报概况

目前国内已有多家企业布局 WEE1 抑制剂，如上海瑛派药业的 IMP7068 片、正腾康生物 ZN-c3 片、首药控股 SY-4835 片及智康弘仁 SC0191 片等，但均处于临床研究早期阶段。正在进行的临床研究共 6 项，其中 3 项为国际多中心研究，如在复发或持续进展的子宫浆液性癌成年患者中评价 ZN-c3 有效性和安全性的 II 期、开放、多中心研究；评估 WEE1 抑制剂 IMP7068 片单药治疗晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的 I 期、开放、多中心、剂量递增和扩展研究；ZN-c3 联合化疗治疗对铂类药物耐药的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌患者的 Ib 期研究。3 项国内临床研究包括评价 SY-4835 在晚期实体瘤受试者中安全性、耐受性、药代动力学和有效性的 I 期临床研究；ZN-c3 单药治疗实体瘤患者的 I b 期研究；评价 SC0191 片在晚期恶性实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和药效动力学特征，并初步探索其抗肿瘤活性的临床研究。

## 3. 简评

WEE1 是已被初步验证的抗癌药物研究靶点，临床前及临床研究表明，WEE1 蛋白激酶抑制剂与 p53 基因突变存在合成致死作用。合成致死机制有望成为癌症靶向治疗的新突破，是抗癌药物研究的重要方向。此外，未来针对 WEE1 抑制剂的开发仍需要探索有效的生物标志物、联合用药策略及解决安全性问题。

(审校：张小田)

## 七十三、化学治疗药物

### 1. 作用机制

化疗药物仍为抗肿瘤药物治疗的基石。根据作用机制分为烷化剂、抗代谢药物、抗癌抗生素、植物类、激素类、其他类等，近年来未有较大突破。最集中的为蒽环类如表柔比星、柔红霉素和阿柔比星素；抗代谢药物如吉西他滨、甲氨蝶呤、抗叶酸、抗嘌呤及抗嘧啶等；植物碱类抗癌药如长春瑞滨、伊立替康、吉马替康、紫杉类等。蒽环类药物主要通过嵌入 DNA 双链的碱基之间，形成稳定复合物，干扰 DNA 和 RNA 合成；抑制拓扑异构酶 II 裂解 DNA；并能够与铁离子螯合后产生自由基从而破坏 DNA、蛋白质及细胞膜结构。抗代谢药是与正常代谢物或辅酶结构相似的化合物，其主要作用是合成正常代谢物所必需的酶相结合，从而干扰核酸合成，抑制肿瘤细胞的生长和增殖。植物类抗癌药都是植物碱和天然产品，可以抑制有丝分裂或酶作用，从而防止细胞再生必需蛋白质的合成。

### 2. 剂型改良

近年来，为了更精准给药，减少化疗药物的不良反应，传统化疗药物通过改良不同载体及给药方式的改良而焕发了新生，载体主要方式包括脂质体结合型、纳米白蛋白结合型、胶束药物及注射药物的口服制剂。

#### (1) 脂质体结合型

脂质体是一类利用磷脂双分子层囊泡包载和递送药物的新制剂形式，理论上任何小分子、大分子、疏水性以及亲水性药物都可以采用脂质体进行包裹，从而实现减毒、增效、缓释等目的。近年来，随着盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用两性霉素 B 脂质体、注射用紫杉醇脂质体进入临床应用，脂质体药物已经成为我国改良型新药研发的重要方向。

#### (2) 白蛋白结合型

白蛋白结合型的给药方式是由白蛋白结合药物纳米微粒构成，这些微粒只有人体红细胞体积的 1/100，外层被白蛋白包裹，内核为不溶于水的细胞毒药物，如白蛋白结合型紫杉醇纳米微粒通过 SPARC 蛋白吸附在肿瘤细胞上，并最终进入肿瘤细胞，释放出细胞毒药物，杀死肿瘤细胞。

#### (3) 胶束

胶体束（胶束）是一种由甲氧基聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物（mPEG-PDLLA）形成的具有核-壳结构的球形纳米粒子。PDLLA 在高温下由催化剂引发丙交酯开环

聚合形成一种具有两亲性的嵌段共聚物 mPEG-PDLLA，其甲氧基聚乙二醇链段具亲水性，聚乳酸链段具有亲脂性，在水中自发形成亲水基团朝外、疏水基团朝内的纳米粒子。由 mPEG-PDLLA 对多西他赛等化疗药物进行物理包裹后，制备成具有核-壳结构的注射用多西他赛等聚合物胶束。较传统注射液，其具有组织被动靶向性及增效减毒作用，同时还可避免传统注射液中部分增溶剂吐温、乙醇等造成的体液滞留和过敏反应，具有更好的临床使用安全性。

#### （4）口服制剂

为了提高患者的治疗依从性及生活质量，部分静脉注射化疗药物尝试了口服制剂的改善，如紫杉醇口服胶囊、酒石酸长春瑞滨软胶囊、吉马替康胶囊（新型口服亲脂性喜树碱类药物）的口服剂型。

### 3. 临床研究申报概况

目前中国化疗药物临床研究申报主要集中在蒽环类药物、抗代谢类化疗药和植物碱类。

中国正在进行的蒽环类药物临床研究共有近 20 项，均为盐酸米托蒽醌脂质体注射液在不同瘤种中进行的 I ~ III 期研究。

中国正在进行的抗代谢类化疗药临床研究共有 20 余项，传统化疗药物的仿制产品如甲氨蝶呤片、卡培他滨片、巯嘌呤片、替吉奥胶囊进行了人体生物等效性临床研究，其中甲氨蝶呤 2021 年度开展了一项新的 III 期研究，比较甲氨蝶呤注射液（预充式）和甲氨蝶呤片治疗成人中-重度活动性类风湿关节炎患者的有效性和安全性的多中心、随机、开放（评价者盲）、阳性对照的 III 期临床研究。另外，曲氟尿苷替匹嘧啶片的类似物曲氟尿苷替吡拉西片在晚期结直肠癌中进行了临床研究：曲氟尿苷替匹嘧啶片在结直肠癌患者人体空腹/餐后状态下的 PK 比较及安全性观察。

中国正在进行的植物碱类药物的临床研究有 20 多项，主要有吉马替康、盐酸伊立替康脂质体注射液、盐酸伊立替康（纳米）胶束注射液、紫杉醇聚合物胶束、注射用酒石酸长春瑞滨胶束及注射用多西他赛聚合物胶束等改良新剂型。

### 4. 简评

近年来，传统化疗药物少有重大突破，同类药物的研究超过 5 项者较多，仿制药物的研发往往缺乏新意，但集中于新剂型的试验值得关注，特别是新型胶束包埋传统化疗药物的研发已经在多种化疗药物中进行了尝试，值得关注。

[审校：张力（北京协和医院）]

## 七十四、抗血管生成药物

### 1. 靶点机制（图 74-76）

众多研究发现，肿瘤血管生成具有 3 个重要的调节因子及其受体：血管内皮生长因子及其受体（VEGF-VEGFR）、成纤维细胞生长因子及其受体（FGF-FGFR）及血小板衍生生长因子及其受体（PDGF-PDGFR）。

2011 年 *Cell* 杂志归纳的十大肿瘤发生发展机制中，持续的血管生成被认为是肿瘤生长的关键机制之一。抗血管生成药物作用机制的探索和研究随临床实践而不断发展，主要的作用机制有以下几点：抗血管生成药物可以通过“饿死肿瘤”发挥作用；抗血管生成药物使血管“正常化”；抗血管生成药物抑制上皮-间质转化（EMT）和肿瘤干细胞和祖细胞的增殖；抗血管生成药物抑制致癌基因途径的促血管生成作用。近年来，抗血管生成联合治疗方案在多领域中不断被探索和证实。抗血管生成药物和免疫治疗药物联合使用，可以产生协同抗肿瘤作用，可在一定时间内重塑肿瘤生长的微环境，使其变成免疫治疗友好型环境。

VEGF 除促进肿瘤血管生成外，还直接参与肿瘤的免疫逃逸机制，抑制免疫细胞通过外渗进入肿瘤组织，以及通过抑制树突状细胞成熟来降低肿瘤抗原的呈现。抗血管生成药物和免疫治疗药物联合使用，通过改变肿瘤微环境以遏制肿瘤免疫逃逸，释放免疫检查点的免疫抑制以压制肿瘤血管生成，从而达到抗肿瘤的协同效应。多项临床研究显示，在一些 PD-1 抗体单药治疗效果不是很理想的瘤种（如肝癌、胃癌和微卫星稳定的结直肠癌等），PD-1 抗体和抗血管生成药物联用都取得了令人鼓舞的进展。PD-1 和 VEGF 在肿瘤微环境同时富集，相对于联合用药，更有利于双特异抗体药物药效和安全性。

### 2. 抗血管生成治疗抗体类药物

#### （1）临床研究申报概况

贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体 IgG1，属抗血管内皮生长因子（VEGF）抗体；贝伐珠单抗通过与 VEGF 结合，抑制 VEGF 与其受体结合，阻断血管生成的信号传导途径，抑制肿瘤细胞生长。贝伐珠单抗的原研药物（安维汀）由罗氏开发，于 2004 年在美国上市，并于 2010 年进入中国，目前已获批治疗转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤及肝细胞癌等。在贝伐珠单抗生物类似药方面，目前齐鲁制药、信达生物、绿叶制药子公司博安生物、恒瑞医药和苏州东曜的产品均已在中国获批上市。布局贝伐珠单抗生物类似物的国内药企超过 20 家，除上述已经获批的公司外，还有百奥泰公司等多家企业的研究已处于 III 期临床阶段。

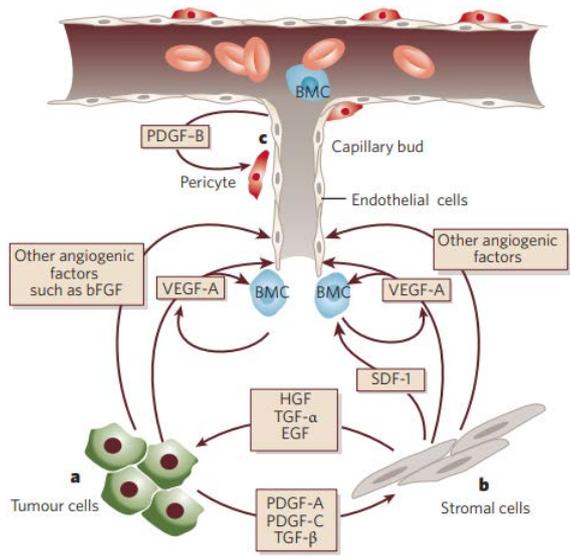


图 74

图片来源: Napoleone Ferrara, Robert S Kerbel. Angiogenesis as a therapeutic target[J]. Nature, 2005, 438(7070): 967-74. doi:10.1038/nature04483.

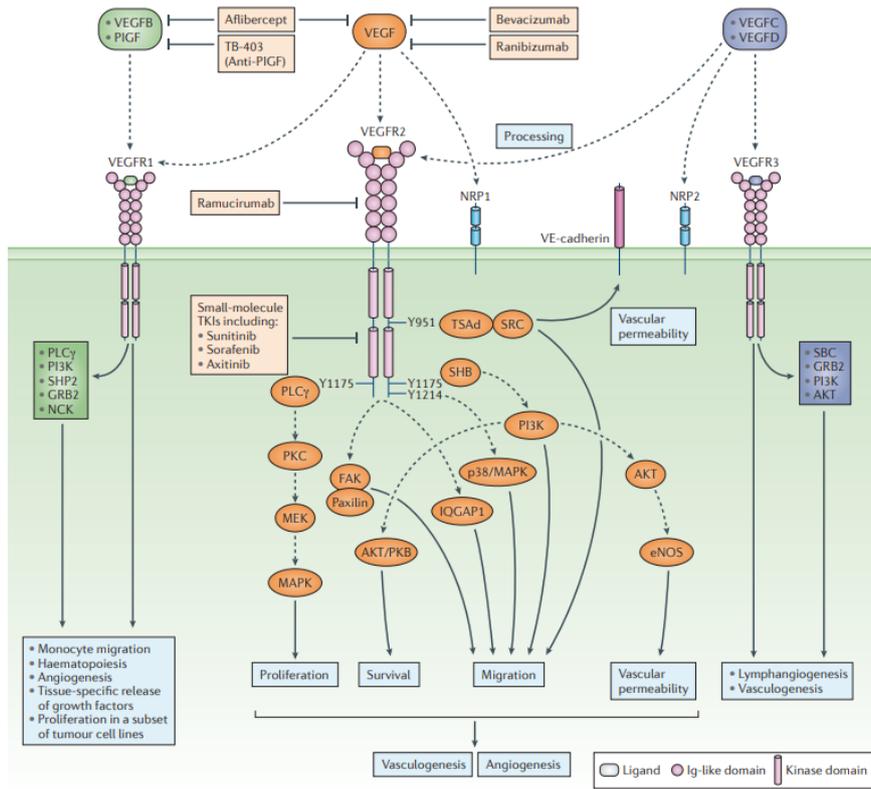


图 75

图片来源: Napoleone Ferrara, Anthony P Adamis. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(6): 385-403. doi:10.1038/nrd.2015.17. Epub 2016 Jan 18.

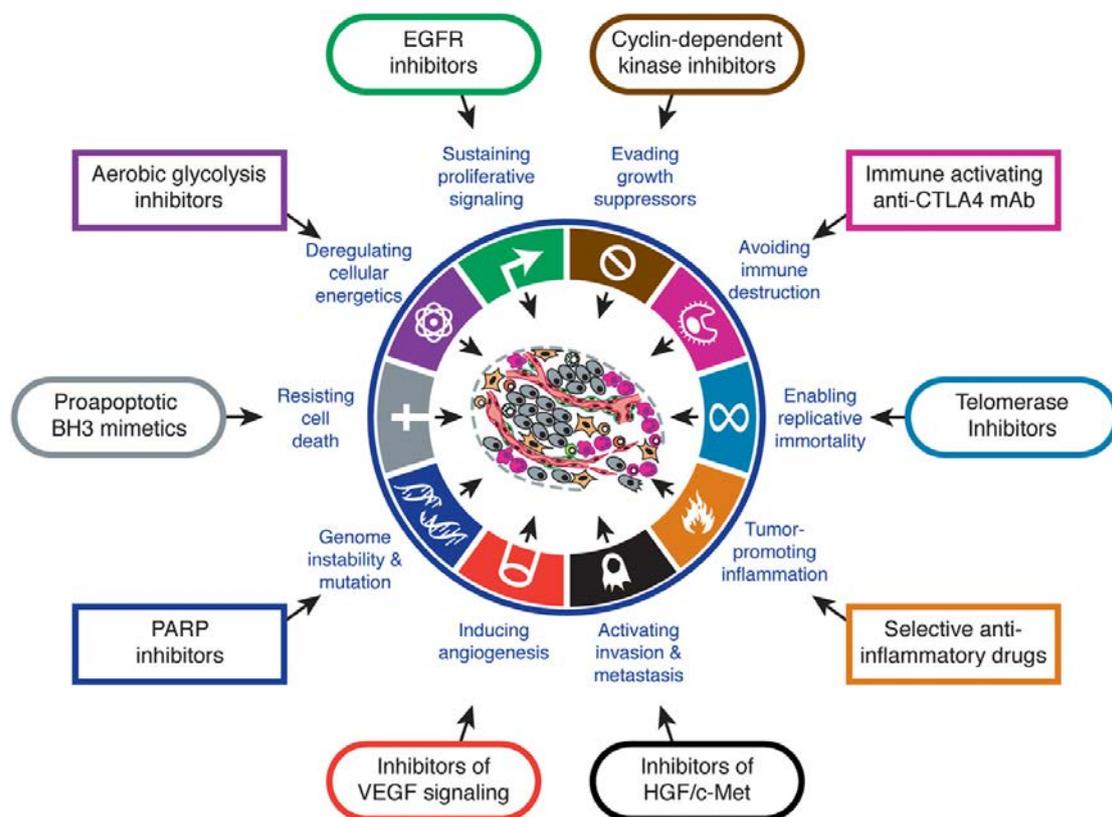


图 76

图片来源: Douglas Hanahan, Robert A Weinberg. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

除贝伐珠单抗外，雷莫西尤单抗（Ramucirumab）是一款全人源化、抗 VEGFR2 单克隆抗体，能够特异性地与 VEGFR2 结合，阻断这一受体与 VEGF-A/C/D 的结合，从而抑制肿瘤血管增生。自 2014 年在美国获批用于治疗晚期或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌后，又在肺癌、结直肠癌和肝癌治疗方面获得了 FDA 的批准。其在中国联合紫杉醇用于晚期胃癌二线治疗 III 期研究已完成，2022 年 3 月 NMPA 已经批准在中国上市。目前在中国进行中的临床研究包括在既往索拉非尼治疗无法耐受或疾病进展后的晚期肝细胞癌患者中比较雷莫西尤单抗与安慰剂的总生存时间的 III 期研究；联合信迪利单抗对比化疗一线治疗不可切除的局部晚期或转移性胃癌及胃食管交界处腺癌的有效性和安全性的 I / II 期研究；两项国企雷莫西尤单抗单抗仿制品的 I 期临床研究探索。

AK112 是康方生物公司利用自己独特的 Tetrabody 双抗平台、自主研发的双特异性抗体，同时阻断 VEGF 和 PD-1 通路，2019 年 7 月获得美国 FDA IND 批件。目前中国的临床研究以 I / II 期研究为主。有 3 项单药治疗的研究：单药 AK112 治疗晚期非小细胞肺癌的 I b / II 期临床研究；治疗晚期妇科肿瘤的 II 期临床研究；治疗晚

期实体瘤疾病的 I/II 期临床试验。6 项联合治疗方案的研究：如 AK117/AK112 联合化疗治疗局部晚期或转移性三阴性乳腺癌；AK112 单药或联合化疗治疗可切除非小细胞肺癌研究；AK112 联合 PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌的 I b/II 期临床研究；联合依托泊苷和卡铂一线治疗广泛期非小细胞肺癌的 I b 期临床研究等。

华奥泰公司自主研发的 PD-L1/VEGF 双特异性融合蛋白 HB0025 也在 2020 年中美两国获批进入临床研究，在中国正在进行 HB0025 注射液国际多中心、开放、剂量递增及剂量扩展的 I 期临床研究。

## (2) 简评

抗血管生成治疗是目前抗肿瘤治疗中非常重要的治疗手段之一，目前已有国内外上市的成熟单抗覆盖多个实体瘤，适应证广泛，覆盖面广，且有大量临床研究正在进行中，若无机制或疗效的重大突破，预计未来药物研发及研究将面临瓶颈。

在某些 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗疗效欠佳的瘤种中，已经开展尝试 PD-1/PD-L1 抗体与抗血管生成药物联用试验，并且取得了一些成果。例如，美国获批了阿特利珠单抗联合贝伐珠单抗双药联合疗法用于一线治疗肝细胞癌和肾细胞癌。目前尚无同时靶向 PD-1/PD-L1 和 VEGF/VEGFR 这两条信号通路的双特异抗体药物上市，双抗是否能够优于两药联合，是否真正给患者带来有价值的临床获益，还有待于进一步的临床研究来证实。

## 3. 抗血管生成治疗的激酶抑制剂

### (1) 临床研究申报概况

阿帕替尼是选择性靶向 VEGFR2 的抗血管生成治疗的激酶抑制剂，自 2015 年上市以来进行了多方位、多领域的探索，目前仍有 20 余项临床研究在进行中，其中 III 期研究就超过 10 项，除一项单药阿帕替尼治疗晚期 EGFR 野生型肺癌 III 期临床研究外，其余均为阿帕替尼联合其他药物在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌及胃癌中的研究探索，涉及领域众多；I/II 期研究多为关注特殊人群、特殊合并用药的探索。

呋喹替尼作为第一个真正由中国人自主研发的抗血管靶向药，是一个口服的靶向 VEGFR-1/2/3 的抗血管生成药物，2018 年 9 月获批上市，用于晚期结直肠癌的三线治疗，为晚期结直肠癌患者带来了希望。目前中国进行中的临床研究有 6 项，除上市后 IV 期安全性研究外，进度最快的是呋喹替尼联合紫杉醇治疗晚期胃或 GEJ 腺癌的 III 期临床研究，另外 4 项早期研究为评价替雷利珠单抗与呋喹替尼治疗联合用药的有效性和安全性的 II 期研究；呋喹替尼联合信迪利治疗晚期实体瘤的 I b/II 期

临床研究；杰诺单抗注射液联合呋喹替尼治疗非小细胞肺癌和转移性结直肠癌的 2 项 I 期研究。

另一个多靶点激酶抑制剂安罗替尼的研发也非常迅速，目前是国内小细胞肺癌中唯一已经批准的三线及以上抗血管生成药物，另有 4 家中国药企在安罗替尼上有研发布局。中国进行中的临床研究超过 20 项，其中 III 期临床研究有 10 项，除 1 项为安罗替尼一线治疗肠癌的临床研究外，其余均为安罗替尼联合治疗方案在非小细胞肺癌（鳞癌、肺鳞癌）、局晚期非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胃癌、肝癌、肾癌及三阴乳腺癌的 III 期临床研究。

从中国抗血管生成治疗的激酶抑制剂在研管线来看，国内布局的药企已经超过 60 家，临床研究项目也已过百，仅 III 期临床研究就超过了 20 项，包括瑞戈非尼、阿帕替尼、呋喹替尼、多纳非尼、法米替尼、尼达尼布、凡他尼布和索凡替尼等，而生物等效性研究也超过 20 项，包含苹果酸卡博替尼、索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、瑞戈非尼片、仑伐替尼和来那度等。

## （2）简评

抗血管生成治疗的激酶抑制剂可单独应用，也可与其他靶向药物或化疗、免疫药物联合应用。就研究现状看，国内、外都已经有多多个上市的成熟药物，国内研究上仍然以仿制药物、生物类似药以及生物等效性试验为主，研究众多，赛道非常拥挤，但创新性有待提高。

（审校：梁军）

