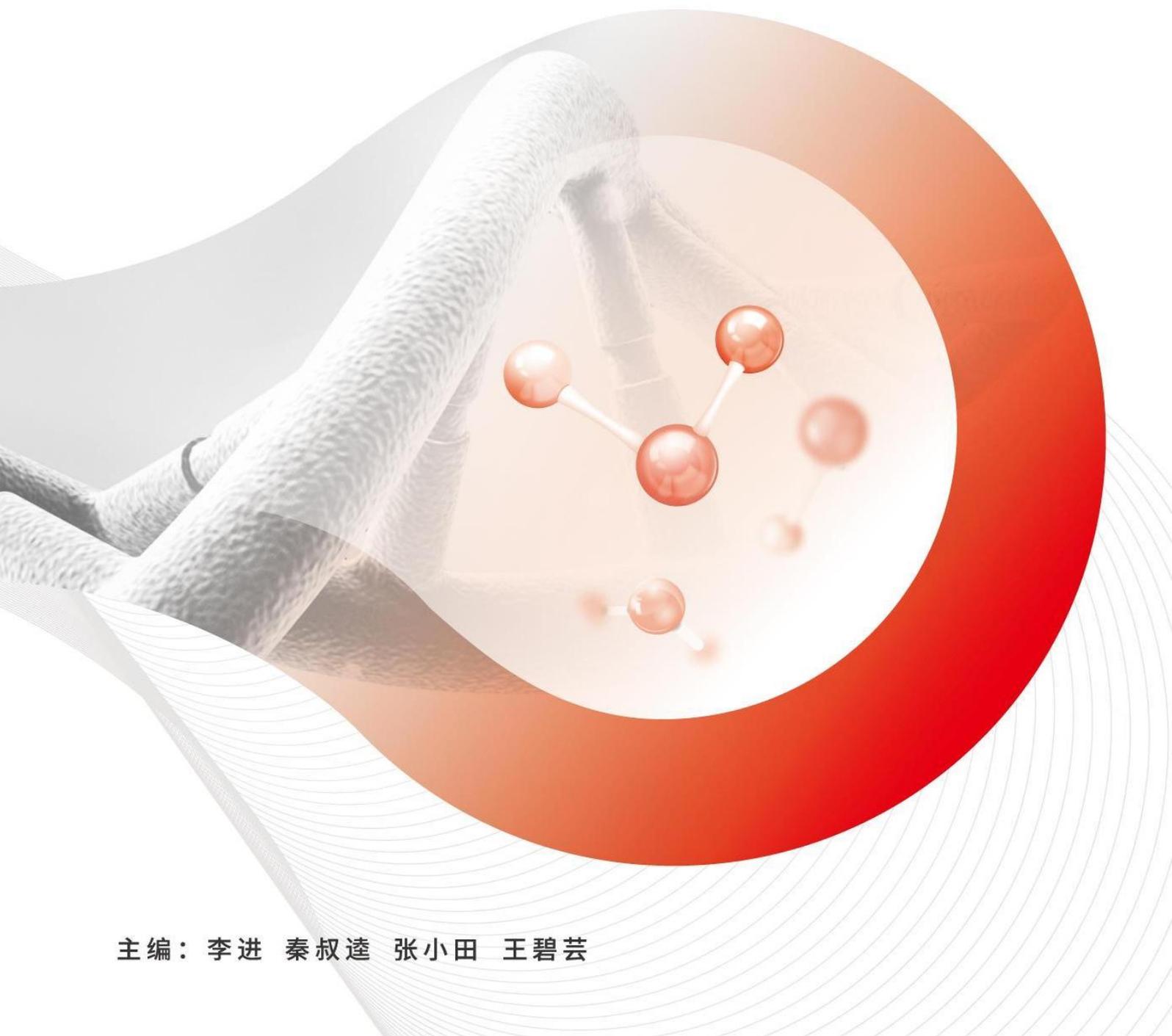


# 2023年度中国抗肿瘤 新药临床研究评述

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 王碧芸

# 2023 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

2024 年 8 月

**主 编:** 李 进 中国药科大学上海高博肿瘤医院  
秦叔逵 中国药科大学南京天印山医院  
张小田 北京大学北京肿瘤医院  
王碧芸 复旦大学上海肿瘤医院

**主 审:** 马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所

**执 笔:** (以姓氏拼音为序)

蔡修宇 中山大学附属肿瘤医院  
曹彦硕 北京大学肿瘤医院  
曾 薇 华南理工大学附属第六医院  
陈 颖 中国医科大学附属第一医院  
邓 婷 天津医科大学肿瘤医院  
董 超 昆明医科大学第一附属医院  
房文铮 福建省人民医院  
龚成成 复旦大学附属肿瘤医院  
韩 璐 解放军总医院第五医学中心  
黄桂春 东南大学附属中大医院  
姬颖华 新乡医学院第一附属医院  
贾 茹 解放军总医院第五医学中心  
金 昭 北京大学肿瘤医院

李 杰 广州妇女儿童医疗中心  
李娟娟 武汉大学人民医院  
李因涛 山东省肿瘤医院  
梁婷婷 吉林大学第一医院  
刘 静 中国医科大学附属盛京医院  
刘 燕 广西医科大学附属肿瘤医院  
柳 珂 海军军医大学第二附属医院  
牛 楠 中国医科大学附属盛京医院  
千年松 解放军总医院第八医学中心  
秦文星 复旦大学附属肿瘤医院  
孙丽斌 青岛大学附属医院  
王童非 西北大学附属医院  
王文娴 浙江省肿瘤医院  
王 湘 北京协和医院  
王筱雯 空军军医大学西京医院  
王轶卓 吉林大学第一医院  
韦 青 浙江省肿瘤医院  
吴 芳 中南大学湘雅二医院  
吴胤瑛 西安交通大学第一附属医院  
邢 锐 中国医科大学附属盛京医院  
徐崇锐 广东省人民医院  
许春伟 南京大学医学院附属金陵医院

薛俊丽 同济大学附属东方医院  
寻 琛 中国药科大学南京天印山医院  
张永昌 湖南省肿瘤医院  
赵飞宇 解放军总医院第八医学中心  
赵晓辉 重庆医科大学附属北碚医院  
周尘飞 上海交通大学医学院附属瑞金医院  
佐 晶 中国医学科学院肿瘤医院

审 校：（以姓氏拼音为序）

陈 功 中山大学附属肿瘤医院  
程 颖 吉林省肿瘤医院  
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 上海交通大学医学院附属胸科医院  
侯 健 上海交通大学医学院附属仁济医院  
李 进 中国药科大学上海高博肿瘤医院  
李 薇 江苏省人民医院  
刘爱军 首都医科大学附属北京朝阳医院  
刘子玲 吉林大学白求恩第一医院

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  
魏 嘉 南京大学医学院附属鼓楼医院  
谢 彦 北京大学肿瘤医院  
张 力 中山大学附属肿瘤医院  
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 俊 中国药科大学上海高博肿瘤医院  
朱 军 北京大学肿瘤医院

**学术秘书:** 周雪飞 刘珈彤 陈俊杰 黄海琇 武红霞  
江梦慧 吕 方

**编 辑:** 陈露瑶

# 序

在“健康中国”“创新驱动”等国家战略的引导下，我国医药创新产业得以飞速发展，尤其在疾病负担明显的肿瘤领域中表现更为突出。在创新成果不断涌现下，患者治疗水平逐步升级，我国总体癌症患者五年生存率上升至 43.7%。

随着我国医药创新迈入国际第二梯队前列，产业的进一步高质量发展面临新的形势和挑战。一方面，美欧等发达国家逐步联合起来试图以产业链脱钩的形式对我国生物医药产业的进一步发展加以限制；另一方面，当前我国的创新药以跟随式创新为主，缺乏具有国际竞争力的高质量源头创新。

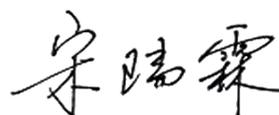
对于创新药行业而言，医疗既是创新研发的起点，又是临床应用的终点，其在创新链条中的重要性不言而喻。面对医药创新发展新形势，党中央已经在战略角度做出新的部署。最近闭幕的中国共产党第二十届中央委员会第三次全体会议决议中明确了生物医药产业的战略性地位，并且提出“促进医疗、医保、医药协同发展和治理”“健全支持创新药和医疗器械发展机制”，为未来医药创新产业发展指明了方向。

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”）继 2021 年起连续三年发布年度重磅报告。该系列报告在业内的影响力与日俱增，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，促进建立医药创新健康发展和良性循环的市场友好型环境做出贡献。

在产业新形势下，为进一步提升我国抗肿瘤新药临床研发水平，抗肿瘤专委会再次携手 20 位临床专家，聚焦 41 个全球范围内具有重大临床潜力的

肿瘤领域新靶点，发布《2023 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》。我们希望能够贯彻好党的二十届三中全会精神，将满足临床需求和填补临床空白作为创新链条的源头，进一步提升我国抗肿瘤药物创新研发能力，更好地满足患者需求。我相信只要我们不忘药物研发的初心，坚持以患者为中心和临床价值为导向，强化转化医学能力，中国医药创新就一定会更上一层楼，为全民健康作出更大贡献。

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。

Handwritten signature in black ink, reading '宋瑞霖'.

中国医药创新促进会执行会长

2024 年 8 月

# 前言

《2023 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》在编委会的辛勤努力下跟大家见面了！跟上几个年度的评述不同的是，今年我们精选了 2023 年全球及中国进入临床研究阶段的 41 个创新性肿瘤药物靶点进行分析。这些靶点代表了当前肿瘤学研究的最前沿的研发方向，涵盖了从传统的信号通路抑制剂到新型的免疫检查点抑制剂、抗体偶联药物（ADC），以及基因和细胞疗法等多种关键策略。这些靶点虽作用机制各异，研究进程不同，但均在临床试验中展现出了较好的疗效和前景，为广大的肿瘤患者带来了新的希望。

在本评述中，我们详细分析了每个靶点的作用机制、当前的临床研究进展及其面临的挑战与未来的应用前景。特别是在靶点机制部分，评述深入探讨了每个靶点的生物学基础，分析了其在癌症发生发展过程中的关键作用，并讨论了靶向这些分子或通路的潜在治疗优势。该部分的内容不仅有助于读者理解靶向治疗的科学依据，还为后续临床策略的制定提供了理论支持。

临床研究现状部分则详细介绍了各个靶点目前的临床试验现状，包括但不限于已经开展临床试验的方案设计、适应证和入组状态等基本信息。这些内容反映了当前抗癌药物研发的领域热点与趋势，供广大临床研究医生了解最新的药物临床试验动态。

在前景与挑战的探讨中，评述着眼于抗癌药物研发中的未解难题，如药物耐药性、肿瘤异质性等，提出了可能的解决方案和研究方向。通过结合临床诊疗经验与靶点的研究现状，提出未来临床研发方向的机遇和挑战，为生物制药研发企业在未来的药物开发提供了一定的参考意义和指导价值。

总体而言，评述不仅是对 2023 年度抗肿瘤药物研究情况的总结，更是对未来创新药物研发的展望。我们期望不仅能够为肿瘤学研究者、临床医生及药物研发人员提供一些参考资料，也能为未来的药物研发方向带来一些启示，同时我们希望本评述能为推动中国肿瘤新药的发展事业贡献一份力量。

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name '李亮' (Liang Li), written in a cursive style.

北京市希思科临床肿瘤学研究

基金会理事长

2024 年 8 月

# 目录

一、AKT1	1
二、C1q; C1q×FCGR	10
三、CALR	18
四、CD1A	26
五、CD24	34
六、Cdc42	44
七、CDH3	50
八、CDH6	58
九、CLDN1	66
十、ClpP	75
十一、CoREST	81
十二、CYP11A1	87
十三、DGKs	92
十四、DGKZ	95
十五、DKK3	98
十六、EphA5	101
十七、ERAP1	106
十八、FCGR3A	111
十九、GFRAL	117
二十、GREM1	121

二十一、GSPT1 .....	129
二十二、HNF4A .....	133
二十三、LILRB1 .....	136
二十四、LIV-1 .....	141
二十五、MCAM .....	147
二十六、MIF .....	152
二十七、PARG .....	158
二十八、PARP7 .....	163
二十九、PRMT1 .....	167
三十、QPCTL .....	170
三十一、RXRs .....	174
三十二、Siglec-15 .....	178
三十三、SOCS1 .....	183
三十四、STEAP1 .....	188
三十五、TACC3 .....	193
三十六、TEAD .....	198
三十七、TLR4 .....	205
三十八、USP1 .....	209
三十九、VCP .....	215
四十、VSIG4 .....	219
四十一、WRN .....	224

# 一、AKT1 (serine/threonine-protein kinase 1, 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1)

AKT 是众多细胞生物过程中的关键参与者,并且在近年成为肿瘤疾病、心血管疾病、代谢紊乱等临床应用的重要靶标。AKT 这一名字的由来并非基于生物学功能,而是反映 AKT 信号通路的发现历程:1977 年,Stephen P. Staal 博士在《美国国家科学院院刊》(PNAS)上发表文章,报道了从自发性淋巴瘤 AKR/J 小鼠的体外胸腺瘤细胞系 AKT8 中成功分离出鼠白血病病毒 T-8 病毒株。1987 年,他再次发表研究成果,揭示了 AKT8 癌基因及其人类同源物的分子克隆情况:该病毒基因组包含了病毒和非病毒的细胞相关序列,其中非病毒序列被命名为 v-akt,并推测这是 AKT8 病毒中的病毒癌基因。因此,AKT 名字中的“AK”源自发生自发性胸腺淋巴瘤的 AKR 小鼠品系,而“t”则代表“胸腺瘤”。这一命名规则在确定人源同基因/蛋白时得到了沿用,使得 AKT 这一名字至今仍然被使用。

## 1. 靶点机制 (图 1)

AKT 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,又称蛋白激酶 B (PKB),是 PI3K/AKT/mTOR 经典信号通路中的核心分子。这一通路广泛参与细胞的生长、增殖、存活、代谢和转移等多种生物过程,其失调与肿瘤的发生、发展和转移密切相关,因此成为抗肿瘤药物研发的重点关注信号通路。

AKT 家族包含三种高度同源的亚型: AKT1、AKT2 和 AKT3。这些亚型的过表达和激活通常与化疗或放疗的耐药性有关,值得注意的是,在超过 50%的肿瘤中观察到 AKT 的过度活化现象。作为这一重要家族的关键亚型之一,AKT1 在各类肿瘤中,尤其是乳腺癌和前列腺癌中,经常呈现过度激活和表达的状态,这种状态不仅促进肿瘤的发生,还抑制细胞凋亡,并与肿瘤治疗中的耐药性问题相关。

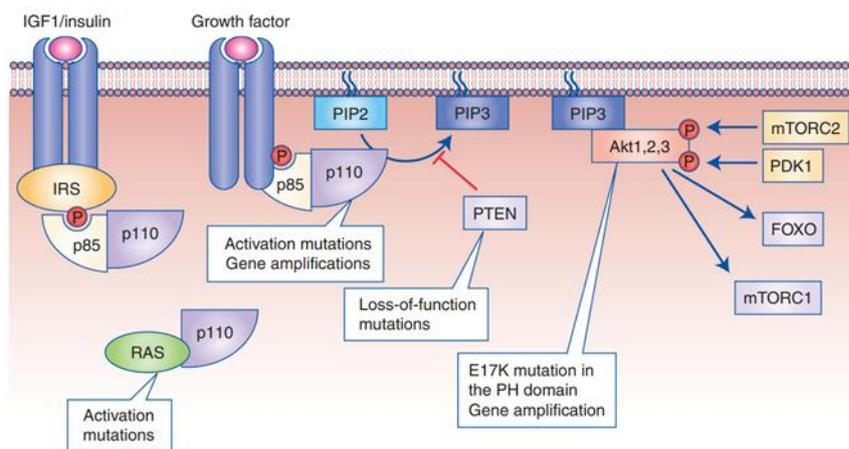


图 1: PI3K/Akt 信号通路及其在癌症中的激活。

来源: Wang Q, Chen X, Hay N. Akt as a target for cancer therapy: more is not always better (lessons from studies in mice)[J]. Br J Cancer, 2017, 117(2):159-163. doi: 10.1038/bjc.2017.153.

## 1.1 AKT1 的激活及其对下游的调控

通常，AKT1 通路是由生长因子（例如 EGF 和 IGF）或胰岛素等外部信号分子所激活的。这些信号分子与细胞膜上的受体（如 EGFR 或 IGFR）结合后，会激活酪氨酸激酶受体。一旦被激活，酪氨酸激酶受体会招募并激活磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）。随后，PI3K 将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（PIP2）磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸（PIP3）。紧接着，PIP3 在细胞膜上募集并激活蛋白激酶 B（PKB），即我们熟知的 AKT1。在 PIP3 的辅助下，AKT1 会被上游激酶（如 PDK1 和 mTORC2）磷酸化，从而实现其完全激活。活化的 AKT1 通过磷酸化其下游的多种靶蛋白，来调控一系列细胞过程。例如，它可以通过抑制凋亡相关蛋白（如 BAD 和 Caspase-9）来促进细胞存活，通过激活 mTOR 来促进蛋白质合成和细胞生长，以及通过调节 GSK-3 $\beta$  来影响细胞代谢等。值得注意的是，AKT1 通路的异常激活常导致细胞过度增殖和抗凋亡，这与多种疾病，尤其是肿瘤的发生发展密切相关。

## 1.2 AKT1 促进肿瘤发生发展的机制

AKT1 通路的异常激活可促进肿瘤的发生与发展，此现象已在多种肿瘤中观察到，包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌和胃癌等。AKT1 异常激活的主要机制包括：①PI3K 的活化突变增加 PIP3 的生成，持续激活 AKT1；②PTEN 作为 AKT1 通路的负调控因子，其功能丧失会导致 AKT1 的持续激活；③HER2/neu 表皮生长因子的过度表达，也会导致 AKT1 通路的过度激活。

那么，AKT1 被激活后，是如何促进肿瘤的发生发展的呢？首先，AKT1 可通过激活 mTOR 和 Cyclin D1 等下游效应分子，支持细胞的生长和分裂，从而促进细胞周期进程；其次，AKT1 可通过磷酸化并抑制促凋亡蛋白（如 BAD、Caspase-9），以及通过激活抗凋亡蛋白（如 Bcl-2）等机制，增强细胞存活能力，对抗细胞凋亡；再者，AKT1 可通过调节葡萄糖转运蛋白和糖酵解相关酶，促进细胞的糖代谢，满足快速增殖细胞（如肿瘤细胞）的能量需求；最后，AKT1 还可通过调节基质金属蛋白酶（MMPs）和其他细胞外基质降解酶，增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力。这些都充分说明了 AKT1 的异常激活与肿瘤的发生发展密切相关。

综上所述，AKT1 可成为抗癌药物研发的重要靶点，针对其通路的抑制剂具有潜在的抗肿瘤治疗作用。

## 2. 临床研究现状

由于 AKT1 在肿瘤的发生和发展中发挥的关键作用，它已成为肿瘤治疗的热门靶标。然而，AKT 亚型的高度同源性给开发选择性的 AKT 抑制剂带来了极大的挑战。早期尝试研发 AKT 抑制剂的产品，如礼来的 LY2780301、拜耳的 BAY1125976、默沙东的 MK-

2206 等，均未能取得成功。近年来，随着对 AKT 作用机制的深入探索，AKT 抑制剂的研发领域取得了突破性进展。例如，阿斯利康的 Capivasertib、罗氏的 Ipatasertib、来凯医药的 Afuresertib 等均已进入关键临床研究阶段；同时，海昶生物的 WGI-0301、正大天晴的 NTQ1062、珍宝岛药业的 HZB0071 和浙江大学的 Hu7691 也位于 AKT 新药研发的第一梯队。针对 AKT1 的多个药物也在临床试验中展示了很好的疗效与前景。

根据 clinical trial 网站登记的数据，截至 2023 年 12 月，全球仅有 Capivasertib 一项 AKT 抑制剂批准上市。目前，全球在研的 AKT1 相关项目共有 18 项，其中 3 项已进入 III 期临床试验阶段：分别是来凯医药的 Afuresertib，罗氏的 Ipatasertib 和 Oncocetix 公司的 TIC-10；在研的 II 期临床试验高达 10 项，I 期临床试验有 5 项。我国独立研发的项目占 3 项，分别为浙大的 Hu-7691（I 期）、药明康德与珍宝岛药业的 HZB-0071（I 期）以及正大天晴的 NTQ-1062（II 期），占比仅为 16.67%。目前，我国尚无项目进入 III 期临床试验或获得药物批准。这表明，在 AKT1 新药研究方面，我国与国际水平仍存在一定的差距。

## 2.1 AKT 抑制剂

### （1）卡比瓦塞替布（Capivasertib）

Capivasertib，作为阿斯利康旗下的首个获批的 AKT 抑制剂，于 2023 年 11 月荣获 FDA 批准，用于治疗 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌。这款高选择性口服小分子 AKT 抑制剂能靶向抑制所有三种 AKT 亚型（AKT1、AKT2 和 AKT3），尤其在乳腺癌和前列腺癌治疗中展现了显著疗效。其相关的不良反应包括腹泻、皮疹、高血糖和疲劳，但这些反应安全可控，且与已知的 AKT 抑制剂安全性一致。

FAKTION 研究深入评估了 Capivasertib（Truqap）与氟维司群联合治疗激素受体阳性（HR+）、人表皮生长因子受体 2 阴性（HER2-）晚期乳腺癌的安全性和有效性。该研究特别关注了在接受芳香化酶抑制剂治疗期间或治疗后疾病复发或进展的患者群体。FAKTION 试验结果显示，Capivasertib 联合氟维司群能显著改善既往接受过芳香化酶抑制剂治疗的绝经后 HR+/HER2-晚期乳腺癌女性患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。特别是在 AKT 通路异常亚组中，中位 PFS 达到了 12.8 个月，相比对照组的 4.6 个月有显著提升（HR 0.44；p=0.0014），中位 OS 相较于对照组的 20 个月（HR 0.46；p=0.005），也延长至 39.8 个月。

CAPitello-291 临床试验是一项全球多中心、随机双盲的 III 期临床试验，共纳入了 708 例 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，这些患者均在接受芳香化酶抑制剂治疗期间或之后出现了疾病复发或进展。该研究旨在进一步验证 Capivasertib 联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群在 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗中的安全性和有效性。研究结果显示，在总体人群中，Capivasertib 联合氟维司群组的中位无进展生存期（PFS）达到了 7.2 个月，相比安慰剂联合氟维司群组的 3.6 个月有显著提升，疾病进展或死亡风险降低了 40%。在具有 AKT

通路改变（PIK3CA/AKT1/PTEN 突变）的人群中，这一优势更加明显，中位 PFS 分别为 7.3 个月和 3.1 个月，疾病进展或死亡风险降低了 50%。基于 CAPItello-291 研究的积极结果，美国 FDA 于 2023 年 11 月 16 日正式批准了 Capivasertib 联合氟维司群用于治疗具有一种或多种 PIK3CA/AKT1/PTEN 突变的 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌成人患者，这些患者在转移性阶段中接受了至少一种基于内分泌的治疗方案后进展，或在辅助治疗期间或完成治疗后的 12 个月内复发。

此外，ProCAID 临床试验是一项研究多西他赛联合 Capivasertib 的随机、双盲临床试验，共纳入了 150 名转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者。虽然联合组与接受安慰剂加多西他赛的对照组在复合 PFS 这一主要终点上未显示出差异，但作为次要终点的 OS 在 Capivasertib 加多西他赛组中得到了显著延长：联合组的中位 OS 达到了 25.3 个月，而对照组仅为 20.3 个月（HR, 0.70; 95%CI, 0.47-1.05; P=0.09）。

目前，Capivasertib 还有多个 II 期和 III 期临床试验正在进行，以期更全面地评估其在不同类型癌症以及与其他治疗药物联合使用的疗效和安全性，为更多患者带来希望。

## （2）伊帕塔塞替布（Ipatasertib）

作为选择性 AKT 抑制剂，伊帕塔塞替布能靶向抑制 AKT 的所有三种亚型（AKT1、AKT2 和 AKT3），在治疗激素受体阳性（HR+）、HER2 阴性乳腺癌患者，尤其是那些携带 PIK3CA/AKT1/PTEN 突变的患者中，展现出了良好的治疗前景。然而，其使用过程中也伴随着一些主要副作用，包括腹泻和周围神经病变等。

LOTUS 是一项全球性的双盲随机对照 II 期临床试验，旨在评估 Ipatasertib 联合紫杉醇治疗晚期或转移性三阴性乳腺癌（TNBC）的疗效。该试验共纳入了 124 名患者，研究结果显示，与单独使用紫杉醇相比，Ipatasertib 与紫杉醇的联合使用能够显著改善患者的 PFS 及 OS。具体而言，Ipatasertib 组的中位 PFS 达到了 6.2 个月，而对照组仅为 4.9 个月（HR=0.60; 95% CI=0.37-0.98）；同时，Ipatasertib 组的中位 OS 也延长至 25.8 个月，相比对照组的 16.9 个月有显著提升（HR=0.80; 95% CI=0.50-1.28）。进一步的亚组分析表明，在 PI3K/AKT/PTEN 通路变异、PTEN 未增高的患者中，联用 Ipatasertib 的总生存期数值提升尤为显著，临床获益较大。此外，该组合方案的安全性和耐受性也表现良好。

目前，IPATunity130 这项旨在进一步评估 Ipatasertib 联合紫杉醇治疗晚期或转移性三阴性乳腺癌疗效的 III 期试验正在进行。我们期待未来该研究能够为晚期或转移性三阴性乳腺癌患者带来更惊艳的数据，为临床治疗提供更多有力依据。

另外，IPATential150 是一项随机对照、双盲 III 期临床试验，旨在评估 Ipatasertib 联合阿比特龙一线治疗转移性前列腺癌（mCRPC）的疗效。该试验共纳入了 1101 例患者，分为两组：一组接受 Ipatasertib+阿比特龙+泼尼松的治疗，另一组则接受安慰剂+阿比特龙+

泼尼松的治疗。研究结果显示,在携带 PTEN(一种抑癌基因)丢失的患者中,联用 Ipatasertib 可以有效延长患者的 PFS,其中位影像学 PFS (rPFS) 达到了 18.5 个月,明显优于对照组的 16.5 个月。然而,对于没有 PTEN 缺失的患者,则未观察到明显的治疗获益。

### (3) 阿氟色替 (Aføresertib)

Aføresertib 是一款口服小分子泛 AKT 激酶抑制剂,能够强效抑制 AKT 的所有三种亚型 (AKT1、AKT2 和 AKT3)。与其他 AKT 抑制剂相比, Aføresertib 展现出多项优势,包括更高的疗效、更好的药效、更显著的肿瘤抑制暴露以及更佳的安全性。它可抑制多种组织来源 (包括乳腺、血液、结肠、卵巢和前列腺等) 的肿瘤细胞增殖。在一项 IB 期临床研究中, Aføresertib 在铂耐药卵巢癌细胞系中显示出较强的铂/紫杉醇药物增敏能力;此外,它还在多项临床试验中展示出良好的安全性和抗肿瘤疗效。

LAE205INT3101 是一项 Ib 期单臂开放性临床研究,旨在研究 Aføresertib 联合氟维司群治疗标准治疗失败的局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌患者的疗效和安全性。该研究共入组了 20 例先前接受 1-2 线内分泌治疗失败的患者。研究结果显示,总人群 ORR 为 30% (95% CI, 11.9, 54.3), DCR 为 80%, PFS 为 7.3 个月 (95% CI, 3.7, NE)。对于 11 例 PIK3CA/AKT1/PTEN 阳性受试者,确认的 ORR 为 45.4% (95% CI, 16.7, 76.6), 疾病控制率为 82%, 中位 PFS 为 7.3 个月 (95% CI, 3.6, 8.2)。该研究的安全性整体可控,耐受性良好,安全导入期未发生不良事件,也未发生导致永久停药或其他严重的不良事件。这些结果证明了 Aføresertib 联合氟维司群治疗具有良好的疗效和安全性。

AFFIRM-205 是一项旨在评估 Aføresertib 联合氟维司群针对治疗局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌患者 (PIK3CA/AKT1/PTEN 变异) 的多中心、双盲随机对照 III 期临床试验。该研究是在 LAE205INT3101 研究取得优异结果后进行的后续研究,目前尚在进行中,我们期待它能够获得更多优异的结果。

PROFECTA-II 是一项开放标签、随机对照的国际多中心 II 期临床研究,旨在评估 Aføresertib 联合紫杉醇治疗铂耐药卵巢癌 (PROC) 的疗效。试验结果表明,联合组可以降低疾病进展或死亡风险 (PFS), 但 HR 为 0.744 (95% CI: 0.502~1.102), 没有达到统计学意义。然而,在 AKT 磷酸化阳性亚组 (IHC>1) 中,联合治疗组显著改善了 PFS, 中位 PFS 为 5.4 个月,而对照组仅为 2.9 个月,HR 为 0.352 (95% CI: 0.125~0.997)。同时,在该亚组中,联合治疗组还在 OS、客观缓解率、持续缓解时间上呈现了积极趋势。此外,联合组安全性可控和可耐受,与药物已知的安全特性基本保持一致。

NCT05383482 是来凯医药与信达生物合作的一项 Aføresertib 联合信迪利单抗与化疗 (白蛋白结合型紫杉醇或多西他赛) I/II 期临床研究,旨在评价其对于抗 PD-1/PD-L1 耐药的实体瘤患者的疗效和安全性,包括非小细胞肺癌、胃及胃食管交界处腺癌、食管癌、

宫颈癌和子宫内膜癌。主要终点是 MTD（最大耐受剂量）和 RP2D；II 期的主要终点是 ORR（总缓解率），该研究目前正在进行。

NCT05383482 是来凯医药与信达生物合作开展的一项 I/II 期临床研究，旨在评估 Afuresertib 联合信迪利单抗与化疗（白蛋白结合型紫杉醇或多西他赛）对于抗 PD-1/PD-L1 耐药的实体瘤患者的疗效和安全性。该研究涉及的实体瘤类型包括非小细胞肺癌、胃及胃食管交界处腺癌、食管癌、宫颈癌和子宫内膜癌。I 期的主要终点是 MTD（最大耐受剂量）和 RP2D；II 期的主要终点是 ORR（总缓解率）。该研究目前正在进行。

## 2.2 反义寡核苷酸 AKT1 抑制剂

WGI-0301 是一种反义寡核苷酸 AKT1 抑制剂，其设计目标是抑制 AKT1 的翻译过程，进而抑制因 AKT1 过表达而驱动的肿瘤细胞增殖。该药物采用了先进的 QTsome™ 核酸递送技术，这一技术基于脂质纳米颗粒，有效解决了核酸胞内摄取效率低和靶向性不足等核心难题。WGI-0301 不仅具有高度选择性的特异性，而且不易引发耐药性，很好地契合了肿瘤治疗的需要。该研究目前正在进行。

NCT05267899 是一项开放标签、剂量递增的 I 期临床研究，旨在评估 WGI-0301 在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性，并收集初步的药代动力学和药效学等数据。该研究计划招募 30 例患者参与，目前仍处于患者招募阶段，期待后续的数据更新能为该药物的临床应用提供更多有力支持。

## 2.3 变构 AKT 抑制剂

MK-2206 是一种口服的变构 AKT 抑制剂，其独特的作用机制在于可阻止 AKT 的激活和下游信号传导。它能特异性地结合 AKT，并通过抑制其磷酸化和随后的激活来阻断其活性，进而诱导癌细胞凋亡（即程序性细胞死亡），并抑制 AKT 信号通路依赖性的癌细胞生长。MK-2206 已在多项临床试验中得到了评估，既作为单一疗法，也与其他药物联合使用，以治疗各种类型的癌症：

在一项针对 HER2 阳性乳腺癌的 I 期临床研究中，MK-2206 与曲妥珠单抗和紫杉醇等药物联合使用。通过同时靶向多种途径，该联合治疗方案旨在增强抗肿瘤功效。目前，该研究已显示出良好的初步结果：联合治疗组显示出较高的 ORR，一些患者甚至达到了完全或部分缓解。这表明，MK-2206 与 HER2 标准疗法结合可增强疗效，特别是在因 PI3K/AKT 通路改变而对 HER2 靶向疗法产生耐药性的情况下。

在一项针对 NSCLC 的 II 期临床试验中，MK-2206 与厄洛替尼联合使用。这项研究评估了该联合治疗方案在对厄洛替尼耐药后病情进展的晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性。结果显示，在 EGFR 野生型队列中，联合疗法改善了疾病控制率；然而，在突变型中

未观察到显著改善。这些结果表明，在 EGFR 野生型 NSCLC 患者中，添加 MK-2206 可能有助于克服患者的新生耐药性，但对于 EGFR 突变患者，并不能显著改善治疗效果。

在一项针对复发性或晚期卵巢癌的 I/II 期临床试验中，MK-2206 与紫杉醇和卡铂等化疗药物联合使用。该研究旨在通过联合卵巢癌治疗中使用的标准化疗药物与 MK-2206，以改善铂类耐药或难治性病例的疗效。初步结果表明，该组合可有效减少肿瘤大小，改善患者 PFS，在铂耐药卵巢癌患者中显示出良好的抗肿瘤活性。同时，该组合方案的耐受性良好，副作用可控。

综上所述，研究表明 MK-2206，尤其是与其他疗法联用时，可在某些晚期或难治性癌症中产生临床益处。未来的进一步研究将更好地阐明其在肿瘤学中的临床效用和最佳应用。

### 3. 前景与挑战

尽管 AKT1 作为肿瘤靶点具有重要的研究和临床应用价值，在众多临床试验中也展现出了较好的抗肿瘤活性，但其开发和应用仍面临一系列挑战：①耐药性：当 AKT1 通路被抑制时，肿瘤细胞可能通过激活其他信号通路（如 MAPK 通路）来逃避 AKT1 抑制的治疗效应，这是当前面临的一大挑战。②毒副作用：由于 AKT1 通路在正常细胞中也广泛存在并发挥作用，因此靶向 AKT1 的治疗可能对正常组织细胞造成伤害，导致相应的毒副作用。③患者异质性：不同患者的肿瘤具有不同的分子特征，对 AKT1 抑制剂的响应也不同。因此，个性化的治疗策略仍然是实现最佳治疗效果的关键。

总之，AKT1 抑制剂是一类极具潜力的抗癌药物，在各种恶性肿瘤中具有广泛的应用前景。当前正在进行的临床试验和研究工作对于全面了解这些抑制剂的治疗潜力，并优化其在癌症治疗中的应用至关重要。然而，AKT1 相关药物的研究仍需进一步努力，以克服现存的问题并提高治疗效果。这包括开发具有最小脱靶效应的特异性和有效的 AKT1 抑制剂，以克服耐药机制；寻找更好的预测性生物标志物，以便更精准地选择适用患者，制定更精准的治疗策略，从而提升疗效并避免非必要的毒副作用。相信在不久的将来，随着该领域的持续进步，有望为癌症患者提供更有效、更有针对性的治疗选择。

（执笔：姬颖华）

（审校：赵 军）

### 参考文献

1. Nitulescu GM, Van De Venter M, Nitulescu G, et al. The Akt pathway in oncology therapy and beyond (Review)[J]. Int J Oncol, 2018, 53(6):2319-2331. doi:10.3892/ijo.2018.4597.

2. Staal SP, Hartley JW, Rowe WP. Isolation of transforming murine leukemia viruses from mice with a high incidence of spontaneous lymphoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977, 74(7):3065-3067. doi:10.1073/pnas.74.7.3065.
3. Staal SP. Molecular cloning of the akt oncogene and its human homologues AKT1 and AKT2: amplification of AKT1 in a primary human gastric adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(14):5034-5037. doi:10.1073/pnas.84.14.5034.
4. He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):425. doi:10.1038/s41392-021-00828-5.
5. Smit DJ, Jucker M. AKT Isoforms as a Target in Cancer and Immunotherapy[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 436:409-436. doi:10.1007/978-3-031-06566-8\_18.
6. Dong C, Wu J, Chen Y, et al. Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:628690. doi:10.3389/fphar.2021.628690.
7. Nunnery SE, Mayer IA. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer[J]. *Drugs*, 2020, 80(16):1685-1697. doi:10.1007/s40265-020-01394-w.
8. Mckenna M, Balasuriya N, Zhong S, et al. Phospho-Form Specific Substrates of Protein Kinase B (AKT1)[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020,8:619252. doi:10.3389/fbioe.2020.619252.
9. Yu L, Wei J, Liu P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85:69-94. doi:10.1016/j.semcancer.2021.06.019.
10. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme[J]. *Oncogene*, 2008, 27(41):5497-5510. doi:10.1038/onc.2008.245.
11. Coleman N, Moyers JT, Harbery A, et al. Clinical Development of AKT Inhibitors and Associated Predictive Biomarkers to Guide Patient Treatment in Cancer Medicine[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14:1517-1535. doi:10.2147/PGPM.S305068.
12. Azaro A, Rodon J, Calles A, et al. A first-in-human phase I trial of LY2780301, a dual p70 S6 kinase and Akt Inhibitor, in patients with advanced or metastatic cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(3):710-719. doi:10.1007/s10637-015-0241-7.
13. Politz O, Siegel F, Barfacker L, et al. BAY 1125976, a selective allosteric AKT1/2 inhibitor, exhibits high efficacy on AKT signaling-dependent tumor growth in mouse models[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2):449-459. doi:10.1002/ijc.30457.
14. Hirai H, Sootome H, Nakatsuru Y, et al. MK-2206, an allosteric Akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs in vitro and in vivo[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(7):1956-1967. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-1012.
15. Capiwasertib Active against AKT1-Mutated Cancers[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1):F7. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2018-153.
16. Buckingham L, Hao T, O'Donnell J, et al. Ipatasertib, an oral AKT inhibitor, inhibits cell proliferation and migration, and induces apoptosis in serous endometrial cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(6):2850-2862.

17. Blagden SP, Hamilton AL, Mileshekin L, et al. Phase IB Dose Escalation and Expansion Study of AKT Inhibitor Afuresertib with Carboplatin and Paclitaxel in Recurrent Platinum-resistant Ovarian Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5):1472-1478. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2277.
18. Shirley M. Capiwasertib: First Approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(3):337-346. doi:10.1007/s40265-024-01998-6.
19. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7):851-864. doi:10.1016/S1470-2045(22)00284-4.
20. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22):2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131.
21. Crabb SJ, Griffiths G, Marwood E, et al. Pan-AKT Inhibitor Capiwasertib With Docetaxel and Prednisolone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial (ProCAID)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3):190-201. doi:10.1200/JCO.20.01576.
22. Crabb SJ, Griffiths G, Dunkley D, et al. Overall Survival Update for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Capiwasertib and Docetaxel in the Phase 2 ProCAID Clinical Trial[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5):512-515. doi:10.1016/j.eururo.2022.05.019.
23. Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10):1360-1372. doi:10.1016/S1470-2045(17)30450-3.
24. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10295):131-142. doi:10.1016/S0140-6736(21)00580-8.
25. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(11):977-988. doi:10.1080/13543784.2019.1676726.
26. Blagden SP, Hamilton AL, Mileshekin L, et al. Phase IB Dose Escalation and Expansion Study of AKT Inhibitor Afuresertib with Carboplatin and Paclitaxel in Recurrent Platinum-resistant Ovarian Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5):1472-1478. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2277.
27. Chien AJ, Tripathy D, Albain KS, et al. MK-2206 and Standard Neoadjuvant Chemotherapy Improves Response in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and/or Hormone Receptor-Negative Breast Cancers in the I-SPY 2 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(10):1059-1069. doi:10.1200/JCO.19.01027.
28. Lara PJ, Longmate J, Mack PC, et al. Phase II Study of the AKT Inhibitor MK-2206 plus Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Previously Progressed on Erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4321-4326. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3281.
29. Lin YH, Chen BY, Lai WT, et al. The Akt inhibitor MK-2206 enhances the cytotoxicity of paclitaxel (Taxol) and cisplatin in ovarian cancer cells[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015, 388(1):19-31. doi:10.1007/s00210-014-1032-y.

## 二、C1q; C1q×FCGR (Complement C1q; Complement C1q × Fc Gamma Receptor Complex Target, 补体 C1q; 补体 C1q 与 Fcγ 受体复合物靶点)

### 1. 靶点机制 (图 1、2、3)

#### 1.1 C1q

补体系统是人体免疫系统的重要组成部分，它通过三种主要途径激活：经典途径、凝集素介导的途径和替代途径。其中，经典途径的激活起始于 C1q 分子。C1q 是一个 460 kDa 的六聚体蛋白，由 18 个多肽链组成，每条链都包括一个短的 N 末端区域，一个三螺旋胶原蛋白区域和一个 C 末端球状结构域 (gC1q)。C1q 的独特结构赋予了它高度的模式识别能力，能够识别并绑定到微生物表面、凋亡细胞或通过抗体和 C 反应蛋白间接识别的配体。在肿瘤的发生发展中，C1q 发挥着复杂的双面作用，一方面具有抗肿瘤作用，另一方面可能促进肿瘤细胞的生长和转移。在抗肿瘤方面，C1q 主要通过以下机制发挥作用：

#### (1) 补体激活方式

当抗体 (如 IgG) 的 Fab 端与肿瘤细胞上的抗原相结合后，IgG 的 Fc 区域会发生相互作用、联结，进一步暴露出 C1q 的结合位点。C1q 结合该补体结合位点后，会进一步激活与其结合的 C1r 和 C1s 蛋白酶。随后，通过裂解 C2 和 C4 形成 C3 转化酶 (C4b2a)，进而激活补体级联反应，生成攻击膜复合物，进而裂解肿瘤细胞。此过程为经典的 CDC 途径 (补体依赖的细胞毒作用)。同时，C1q 与肿瘤细胞表面的抗体结合后，可以通过激活补体系统，增强 NK 细胞、巨噬细胞等效应细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

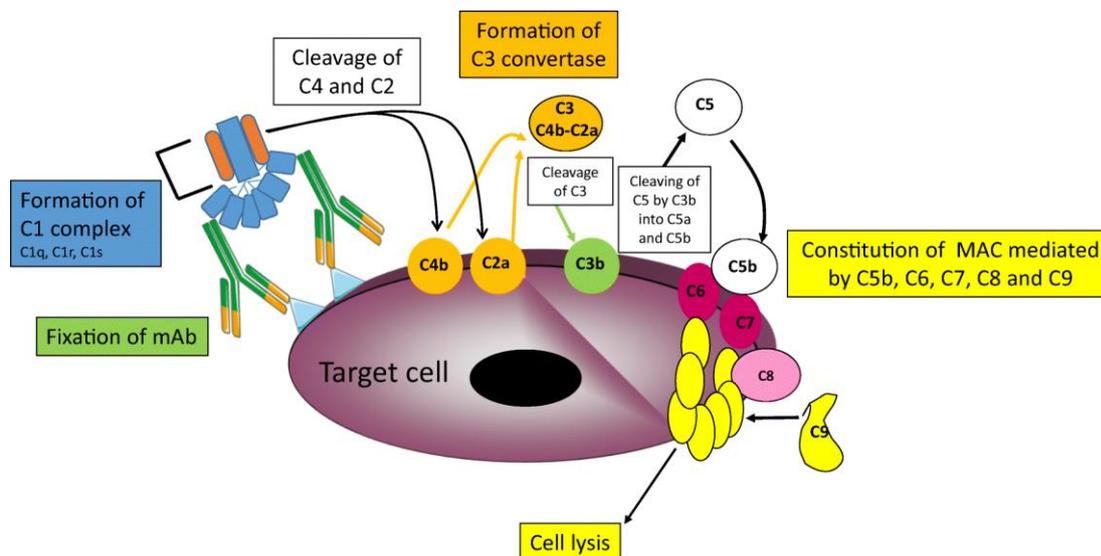


图 1: 经典补体激活通路。

来源: Bordron A, Bagacean C, Tempescul A, et al. Complement System: a Neglected Pathway in Immunotherapy[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58(2):155-171. doi: 10.1007/s12016-019-08741-0.

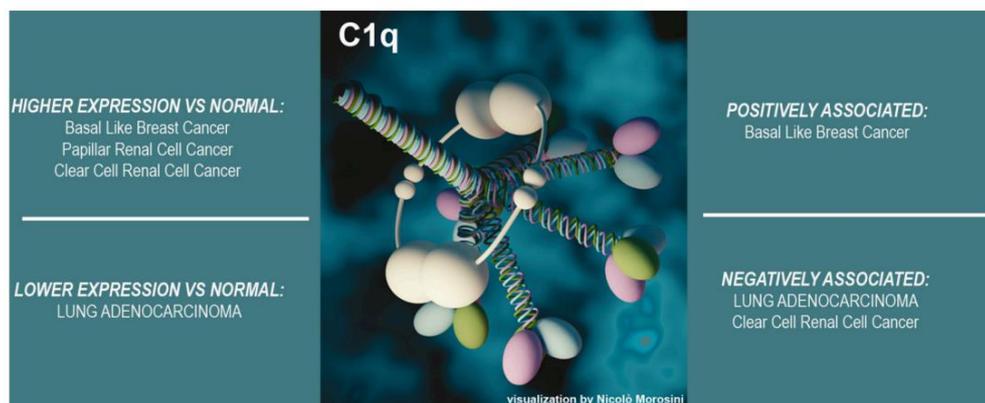
## (2) 非补体激活方式

除了补体激活的形式外，C1q 还可以通过与补体激活无关的方式达到抗肿瘤目的，如改善肿瘤微环境，改变肿瘤细胞内的信号通路等。有研究表明，在卵巢癌中，C1q 通过其球状头模块 (ghA、ghB、ghC) 上调 TNF- $\alpha$  和 Fas 基因，激活细胞凋亡信号通路；同时，显著下调 mTOR、RICTOR 和 RAPTOR 的表达，抑制细胞存活信号通路，从而促进凋亡。在前列腺癌中，C1q 通过激活 WWOX 诱导前列腺癌 DU145 细胞的凋亡，该作用不依赖于补体的激活。

除了抗肿瘤作用外，C1q 还具有促肿瘤的作用。研究表明，C1q 在乳腺癌、结肠腺癌、黑色素瘤、肺腺癌、乳腺腺癌等多种肿瘤中高度表达，并与肿瘤的生长和转移密切相关。以下是 C1q 促肿瘤生长的相关机制：

### (1) 对肿瘤细胞的直接作用

C1q 能够通过与癌细胞表面的特定受体 (如 gC1qR) 相互作用，激活多种信号传导途径。这些信号途径通常涉及 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等关键细胞生存和增殖通路，从而促进肿瘤细胞的生长，并防止程序性细胞死亡，支持肿瘤的持续存在和生长。此外，C1q 还能促进癌细胞的黏附、迁移和增殖，这些都是肿瘤生长和侵袭的关键过程。研究显示，C1q 可以增加黑色素瘤细胞对纤维结合蛋白 (FN) 的黏附，并显著促进这些细胞的迁移和增殖。同时，C1q 也可以在没有激活补体级联反应的情况下，通过直接作用于细胞外基质和细胞表面受体，促进肿瘤细胞的增殖和生存。



GRAPHICAL ABSTRACT | Summary of the conclusions of the study.

图 2: C1q 结构及在不同肿瘤表达。

来源: Mangogna A, Agostinis C, Bonazza D, et al. Is the Complement Protein C1q a Pro- or Anti-tumorigenic Factor? *Bioinformatics Analysis Involving Human Carcinomas*[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:865. doi: 10.3389/fimmu.2019.00865.

### (2) 对 C1q 与肿瘤微环境的调节

C1q 不仅直接影响肿瘤细胞，还通过影响肿瘤微环境中的细胞间交互作用和细胞外基质来调节肿瘤生长。其对微环境的调控包括以下机制：①促进肿瘤血管生成和组织重塑：

C1q 在肿瘤相关血管内皮细胞中高表达，促进新生血管的形成，为肿瘤提供血液供应和营养。同时，它影响肿瘤间质细胞（如成纤维细胞和单核细胞）的行为，参与组织重塑，从而促进肿瘤生长。②形成免疫抑制微环境：C1q 能诱导肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）向 M2 型巨噬细胞极化。M2 型巨噬细胞分泌免疫抑制性细胞因子（如 IL-10 和 TGF- $\beta$ ），抑制抗肿瘤免疫反应，促进肿瘤生长和转移。C1q+TAMs 可分泌多种免疫抑制性分子，形成免疫抑制性微环境，促进肿瘤的免疫逃逸。③抑制抗肿瘤免疫反应：C1q 通过与肿瘤细胞表面的 gC1qR 结合，抑制肿瘤浸润的细胞毒性 T 细胞，其机制类似于 PD-L1/PD-1 的免疫检查点抑制，从而促进肿瘤的免疫逃逸。

## 1.2 FCGR

Fc $\gamma$  受体（FCGR）是能够与抗体 IgG 的 Fc 部分结合的受体，存在于多种免疫细胞表面，能启动 ADCP 作用（抗体依赖性细胞介导的吞噬作用）。Fc $\gamma$  受体家族主要包含：Fc $\gamma$ RI（CD64）、Fc $\gamma$ RIIa（CD32a）、Fc $\gamma$ RIIIa（CD16a）、Fc $\gamma$ RIIIb（CD16b）。

C1q 与 FCGR 的相互作用在免疫反应中具有重要意义。具体来说，当 C1q 结合抗体包被的病原体或肿瘤细胞时，C1q $\times$ FCGR 的相互作用能够增强巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用，提高病原体和肿瘤细胞的清除效率。这种机制在抗肿瘤免疫中发挥重要作用。而目前科学研究尚未明确证实 C1q 与 FCGR 之间存在直接的分子级相互作用。C1q 主要通过其识别复合体识别并结合于 Fc 区的抗体（如 IgG），随后启动补体级联，而 Fc $\gamma$  受体则独立地识别并结合于抗体的 Fc 区域，介导免疫细胞的各种功能，包括吞噬作用和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）。尽管如此，C1q 和 Fc $\gamma$  受体在免疫系统中可能表现为协同作用，CDC 途径可以影响巨噬细胞的 ADCP 途径。具体来说，这两种途径之间的相互作用主要体现在以下几个方面：

### （1）CDC 影响 ADCP

当抗体结合到靶标细胞并且 C1q 识别这些抗体的 Fc 部分后，可以触发补体级联，形成细胞裂解复合体。同时，Fc $\gamma$  受体也可能识别同一抗体的 Fc 部分，由此介导的免疫细胞可以利用由补体激活产生的裂解产物，如 C3b。C3b 能够结合到抗体-抗原复合物或附近的细胞表面，不仅作为一个效应分子参与免疫反应，还能通过“桥接”作用增强免疫细胞对复合物的识别和清除。具体来说，C3b 可以直接结合到复合物，提供额外的结合位点，使表达补体受体（如 CR1）的免疫细胞（如巨噬细胞和中性粒细胞）能更有效地识别和吞噬这些复合物，从而增强吞噬作用。此外，补体系统的激活产物（如 C3b）还可以改善这些复合物的清除效率。通过“桥接”Fc $\gamma$  受体和补体受体的作用，C1q 的结合可以促进抗体-抗原复合物的清除。同时，C1q 的结合与补体级联的激活可以在局部产生炎症反应，补体激活产物可以吸引表达 Fc $\gamma$  受体的免疫细胞至炎症部位。此外，这些免疫细胞通过 Fc $\gamma$  受体介导的信号途径，可以进一步放大炎症反应或调节免疫反应的强度。

## (2) ADCP 影响和增强 CDC 的效果

在 ADCP 过程中，抗体覆盖靶细胞的表面，增加了 C1q 结合的机会。这种双重识别可以提高补体系统的激活效率，从而更有效地激活补体系统，增强 CDC 效应。同时，抗体和补体成分（如 C3b 调理素）的共同存在可以增强靶细胞的标记，补体沉积（如 C3b 的沉积）提高了补体级联反应的效率，促进 CDC 的进行。此外，ADCP 过程中的吞噬细胞（如巨噬细胞）在吞噬靶细胞后，会释放多种细胞因子（如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6），这些细胞因子能吸引和激活更多的免疫细胞，促进免疫细胞的募集和激活，包括参与 CDC 的效应细胞。而吞噬作用引发的局部炎症反应可以增强补体系统的活性，从而间接促进 CDC。总的来说，ADCP 和 CDC 共同作用，可以提高靶细胞清除的效率。当 ADCP 未能完全消灭靶细胞时，CDC 可以作为补充机制，进一步裂解残留的病原体或异常细胞。而 ADCP 过程中产生的免疫复合物可以通过补体系统进行处理，从而增强 CDC 的效果。

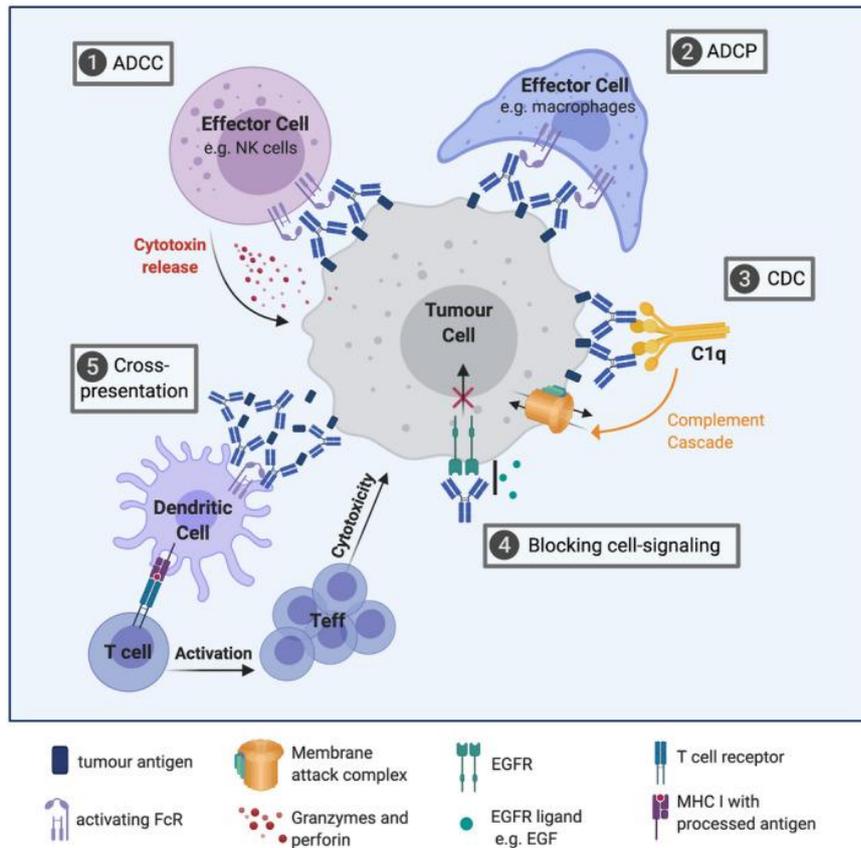


图 3：肿瘤抗原靶向抗体的作用机制。

来源：Vukovic N, van Elsas A, Verbeek JS, et al. Isotype selection for antibody-based cancer therapy[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203(3):351-365. doi: 10.1111/cei.13545.

## 2. 临床研究现状（图 4、5）

目前，C1q 抑制剂及 Fc $\gamma$  受体（FCGR）抑制剂的临床应用主要集中于治疗一系列自身免疫性疾病和炎症性疾病，如系统性红斑狼疮（SLE）、抗磷脂综合征（APS）、移植

物抗宿主病（GVHD）、类风湿性关节炎（RA）、免疫性血小板减少症（ITP）以及多发性硬化症（MS）等。

这两种抑制剂在治疗多种自身免疫性和炎症性疾病中展现出潜力。C1q 抑制剂主要通过阻断补体级联反应来减少补体介导的组织损伤；而 FCGR 抑制剂则通过抑制免疫细胞对抗体标记靶细胞的识别和攻击，从而减少抗体介导的免疫反应。尽管这些抑制剂的临床应用仍在不断发展中，但未来的研究将进一步明确其在不同疾病中的疗效和安全性。值得注意的是，C1q 抑制剂在肿瘤治疗中的应用目前仍处于探索阶段。其主要作用机制是通过调节补体系统，减少补体介导的炎症反应和组织损伤，进而影响肿瘤微环境和肿瘤免疫逃逸机制。FCGR 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的应用则主要集中在调节抗体依赖的免疫反应，旨在减少过度的免疫攻击，同时增强抗肿瘤免疫反应。然而，目前在肿瘤治疗方面尚未有直接的相关免疫抑制剂上市。

在临床上，对以上两个靶点的关注较多体现在抗体 Fc 的工程化改造上，这涉及 C1q 介导的 CDC 改造以及 FcγR 介导的 ADCC/ADCP 改造。在进行肿瘤治疗相关的抗体设计时，需要充分考虑这些作用机制。抗体 IgG 根据铰链区的长度、链间二硫键的数量以及 Fc 段引起的生物学功能的不同，可分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四种亚类。其中，IgG1 和 IgG3 介导的 ADCC 和 CDC 效应最强，但 IgG1 的结构最为稳定，而 IgG2 和 IgG4 介导的 ADCC 和 CDC 效应则相对较弱。当抗体是针对传递肿瘤生长信号的靶点（如 RTK 类靶点，包括 EGFR、Her2、PDGFR）时，如利妥昔单抗、曲妥珠单抗和奥妥珠单抗，选择具有 ADCC 活性的 IgG 亚类（即 IgG1）是更为理想的选择。这样，相关药物在阻断肿瘤生长信号的同时，还可以通过 ADCC/ADCP 激活免疫细胞，从而预期获得更好、更持久的疗效。

然而，当抗体是针对免疫细胞靶点时，情况则变得更为复杂。因为这类靶点中既有具有抑制活性的免疫检查点（如 CTLA4、PD-1 等），也有激活免疫细胞的靶点（如 4-1BB、CD40 等）。对于免疫检查点类靶点，抗体 IgG 亚类的选择也分为两种情况：一是免疫检查点主要在 CD8 T 淋巴细胞表达（如 PD-1）。PD-1 抑制剂本身是一种单克隆抗体，通过其 Fab 段与 T 细胞 PD-1 受体的特异性结合发挥作用。但一旦结合，Fc 段也会随之起效，呼叫 NK 细胞、巨噬细胞等非特异性杀伤被结合的细胞，导致 T 细胞耗竭。这并不是科学家想要看到的结果，因此，针对这些靶点，绝对不能选择具有 ADCC/ADCP 活性的 IgG 亚类（如 IgG1），否则抗体会通过 ADCC/ADCP 将 CD8 T 淋巴细胞清除。所有现有获批上市的 PD-1 抗体均为 IgG4。二是如果免疫检查点主要在调节性 T 细胞（Treg 细胞）表达（如 CTLA-4），则应选择 IgG1 抗体，从而通过 ADCC/ADCP 将肿瘤微环境中高表达 CTLA-4 的 Treg 细胞清除，为 CD8 T 淋巴细胞腾出空间，增强免疫治疗效果。如果将 CTLA-4 抗体与 PD-1 抗体联用，则会达到最佳的协同治疗效果。

对于 PD-L1 抑制剂,其主要效应细胞是肿瘤细胞,因此不必担心 T 细胞耗竭的问题。反而,可以通过 Fc 段的功能,诱导巨噬细胞等进一步杀伤肿瘤细胞,即 ADCP 效应。此外,当 ADCP 效应启动时,巨噬细胞等会将加工过的肿瘤抗原呈递给 T 细胞,从而启动长期的肿瘤特异性免疫。但遗憾的是,目前已经上市的 PD-L1 抑制剂,可能出于安全性或其他不确定风险的考量,也对 Fc 结构进行了改造,消除了 ADCP 等效应。

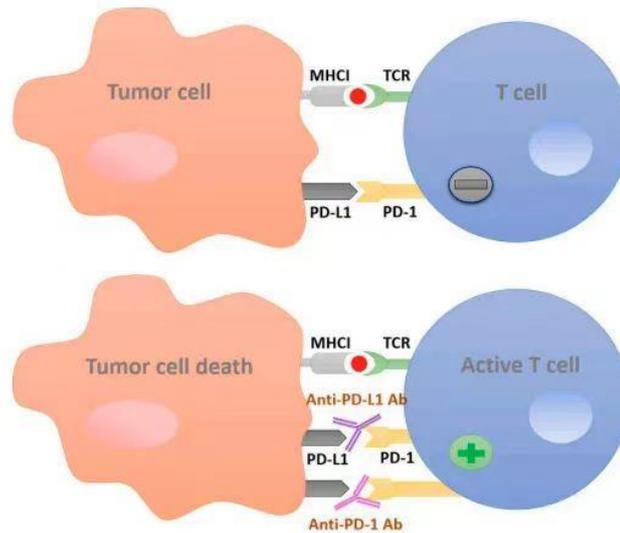


图 4: PD-1/PD-L1 抑制剂抗癌机制。

来源: *Abdin SM, Zaher DM, Arafa EA, et al. Tackling Cancer Resistance by Immunotherapy: Updated Clinical Impact and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(2):32. doi: 10.3390/cancers10020032.*

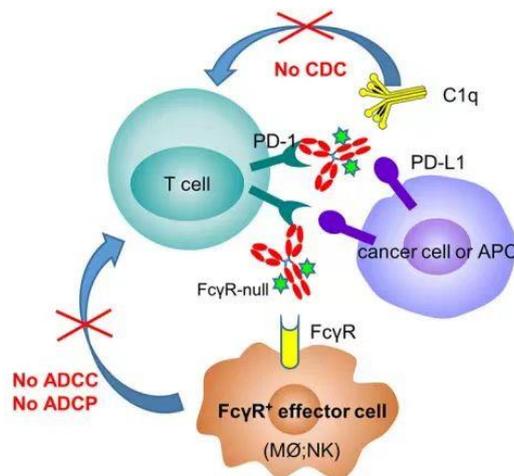


图 5: 抗 PD-1 治疗性抗体的 FcγR 结合要求。

来源: *Chen X, Song X, Li K, et al. FcγR-Binding Is an Important Functional Attribute for Immune Checkpoint Antibodies in Cancer Immunotherapy[J]. Front Immunol, 2019, 10:292. doi: 10.3389/fimmu.2019.00292.*

### 3. 前景与挑战

目前全球获批的补体抑制剂种类主要集中在 C3 和 C5 等补体成分，而靶向 C1/C1q 的药物，如 Berinert、Cinryze、Enjaymo，主要应用于冷凝集素病、遗传性血管性水肿的治疗，但肿瘤领域尚缺乏 C1q 相关靶向药。这一现状可能归因于以下几点：①作用机制复杂：C1q 在免疫系统中具有多重作用，包括调节炎症反应、清除凋亡细胞和免疫复合物等。靶向 C1q 可能会干扰这些重要的生理功能，从而引发不良反应。②缺乏特异性：补体系统中的蛋白质往往具有广泛的效应和多种生物学功能。靶向某一补体蛋白如 C1q，可能会对整个补体系统的功能产生影响，导致广泛的免疫抑制或其他副作用。③潜在的副作用：抑制 C1q 可能导致免疫系统无法有效识别和清除病原体和癌细胞，进而增加感染风险或影响癌症治疗效果。④研究进展和技术限制：当前补体系统的研究主要聚焦于 C3 和 C5 等其他成分，这些成分在补体激活过程中发挥更直接和关键的作用。相比之下，针对 C1q 的靶向研究尚处于较早阶段，缺乏充分的研究证据支持其作为肿瘤治疗靶点。因此，未来需要更多的基础研究来明确 C1q 在肿瘤发生发展中的具体机制，以期开发出更有效的抗肿瘤靶向药。同时，我们也期待能研发出一款既保留 PD-L1 安全性优势，又能进一步强化其疗效的 PD-L1 抑制剂。

C1q 和 FCGR 在肿瘤治疗中展现出重要前景，它们能通过增强免疫反应和调控肿瘤微环境来抑制肿瘤生长。一方面，C1q 水平的变化可作为肿瘤诊断和预后的标志物，有助于肿瘤的早期发现和监测；通过调节 C1q 的活性，可以改变肿瘤微环境，从而抑制肿瘤的生长和转移。另一方面，利用 FCGR 的 ADCC 机制，可以增加抗体药物的疗效，或者与免疫检查点抑制剂联合使用，提升抗体疗法的效果；同时，通过 FCGR 基因多态性分析，可以实现个性化抗体治疗，优化疗效并减少副作用。然而，它们在应用过程中也面临着一些挑战，如副作用管理、耐药性、复杂的调控机制以及特异性问题等。例如，C1q 的广泛作用可能引发自身免疫反应或增加感染风险；C1q 在不同肿瘤中的作用差异增加了研究和应用的难度；肿瘤细胞还可能通过逃避 FCGR 介导的免疫反应而产生耐药性。因此，未来的研究需要进一步理解其生物学机制，并致力于开发更加精确和安全的治疗方法。

（执笔：蔡修宇）

（审校：韩宝惠）

### 参考文献

1. Hong Q, Sze CI, Lin SR, et al. Complement C1q activates tumor suppressor WWOX to induce apoptosis in prostate cancer cells[J]. PLoS One, 2009, 4(6):e5755. doi: 10.1371/journal.pone.0005755.
2. Bordron A, Bagacean C, Tempescul A, et al. Complement System: a Neglected Pathway in Immunotherapy[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58(2):155-171. doi: 10.1007/s12016-019-08741-0.

3. Bulla R, Tripodo C, Rami D, et al. C1q acts in the tumour microenvironment as a cancer-promoting factor independently of complement activation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10346. doi: 10.1038/ncomms10346.
4. Ghebrehiwet B, Zaniewski M, Fernandez A, et al. The C1q and gC1qR axis as a novel checkpoint inhibitor in cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1351656. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351656.
5. Mangogna A, Agostinis C, Bonazza D, et al. Is the Complement Protein C1q a Pro- or Anti-tumorigenic Factor? Bioinformatics Analysis Involving Human Carcinomas[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:865. doi: 10.3389/fimmu.2019.00865.
6. 尹佳鑫,宋羽霄,唐家琢,等.C1q 阳性肿瘤相关巨噬细胞在免疫治疗抵抗中的研究进展[J].*肿瘤学杂志*,2023,29(05):362-366.
7. Ghebrehiwet B, Zaniewski M, Fernandez A, et al. The C1q and gC1qR axis as a novel checkpoint inhibitor in cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1351656. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351656.
8. Zhang S, Peng W, Wang H, et al. C1q+ tumor-associated macrophages contribute to immunosuppression through fatty acid metabolic reprogramming in malignant pleural effusion[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(8):e007441. doi: 10.1136/jitc-2023-007441.
9. Vukovic N, van Elsas A, Verbeek JS, et al. Isotype selection for antibody-based cancer therapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(3):351-365. doi: 10.1111/cei.13545.
10. Chen Y, Pei Y, Luo J, et al. Looking for the Optimal PD-1/PD-L1 Inhibitor in Cancer Treatment: A Comparison in Basic Structure, Function, and Clinical Practice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1088. doi: 10.3389/fimmu.2020.01088.
11. Abdin SM, Zaher DM, Arafa EA, et al. Tackling Cancer Resistance by Immunotherapy: Updated Clinical Impact and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2):32. doi: 10.3390/cancers10020032.
12. Gogesch P, Dudek S, van Zandbergen G, et al. The Role of Fc Receptors on the Effectiveness of Therapeutic Monoclonal Antibodies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8947. doi: 10.3390/ijms22168947.
13. Chen X, Song X, Li K, et al. FcγR-Binding Is an Important Functional Attribute for Immune Checkpoint Antibodies in Cancer Immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:292. doi: 10.3389/fimmu.2019.00292.

### 三、CALR (calreticulin, 钙网蛋白)

钙网蛋白 (calreticulin, CALR) 主要是一种内质网 (ER) 常驻蛋白, 但也存在于细胞的其他部位。其多区室存在与其多功能性一致, 执行着多种生物功能。在内质网中, 它参与蛋白质稳态的维持, 促进蛋白质正确折叠并防止错误折叠, 同时与其他伴侣蛋白[如 calnexin、蛋白二硫化物异构酶 (PDI) 等]发生相互作用。其中, 内质网中的钙稳态是 CALR 被研究得最为充分的角色之一。此外, 它在脂肪细胞分化、应激反应、心脏发育和心血管功能中也发挥着重要作用。自 2013 年发现以来, 我们对突变 CALR 这种内质网分子伴侣蛋白如何通过病理性与血小板生成素受体骨髓增殖性白血病蛋白 (MPL) 结合, 进而激活 JAK/STAT 信号通路以诱发骨髓增殖性肿瘤 (MPNs) 的机制有了更深入的理解。在这篇文章中, 我们将回顾当前对突变 CALR 驱动的 MPNs 生物学机制的理解, 探讨其临床意义, 并展望未来的治疗方法。

CALR 是一种广泛分布的蛋白, 不仅存在于内质网 (ER), 还存在于细胞质、细胞表面和细胞外基质 (ECM) 等细胞的不同部位。早期的研究主要关注 CALR 在 ER 中的钙稳态作用, 但随后逐渐积累了其具有多种生理功能的证据。除了结合钙离子外, CALR 还暂时结合各种蛋白质, 如新合成的糖蛋白、E3 泛素蛋白连接酶 TRIM21、糖皮质激素受体、环孢菌素 B 或肽基-脯氨酰顺反异构酶 B (PPIB)、 $\gamma$ -氨基丁酸受体相关蛋白、蛋白二硫化物异构酶 (PDI)、真核起始因子 2 (EIF2) 等。Michalak 等人在其标志性研究中报告, CALR 可以与一些 mRNA 相互作用并调节其命运。CALR 的角色广泛, 涉及多种细胞过程, 如蛋白质折叠、钙稳态、信号传导、基因调控、细胞黏附、细胞凋亡、癌症以及免疫反应等。2013 年, 通过全外显子测序发现了钙网蛋白基因 (CALR) 的突变, 这填补了 MPNs 中的分子空白。这些突变主要发生在没有 JAK2/MPL 突变的 ET 和 PMF 患者中。本文旨在总结关于突变 CALR 在 MPNs 中的驱动作用的机制、生化和临床数据, 并探讨这些发现如何指导未来的治疗方法。

#### 1. 靶点机制 (图 1)

2013 年, 两项研究使用全外显子测序在没有 JAK2 或 MPL 突变的 70%~80% 的 ET 和 PMF 患者中发现了 CALR 的复发性突变。这些突变由外显子 9 中的插入和/或缺失组成, 导致 C 末端产生一个新的突变特异性正电荷氨基酸序列。两种最常见的突变是 52 bp 缺失 (L367fs\*46) 和 5 bp 插入 (K385fs\*47), 分别最初被称为 1 型和 2 型突变。1 型突变消除了 CALR C 末端的所有负电荷氨基酸, 而 2 型突变消除了约一半的负电荷氨基酸。自 CALR 突变在 MPNs 中被发现以来, 已描述了超过 50 种突变; 然而, 1 型和 2 型突变占有所有突变的 80%。所有 CALR 突变的共同效果是在外显子 9 中产生 11 bp 的移码, 导致所有 CALR 突变 MPNs 中共享的一个突变特异性 C 末端, 该末端具有一致的功能获得特性。

CALR 是内质网 (ER) 分子伴侣蛋白, 具有蛋白质折叠质量控制和钙稳态功能。其蛋白结构包含三个主要结构域: 氨基结构域, 通过凝集素结合位点发挥必需的伴侣功能, 并包含 ER 信号肽序列; 富脯氨酸 P 结构域, 结合钙并具有一个伴侣凝集素结合位点; 以及羧基结构域, 也具有钙结合功能, 并包含一个 ER 保留信号 (KDEL 基序)。CALR 突变导致 KDEL 基序的丧失, 并产生一个新的正电荷 C 末端。值得注意的是, CALR 突变通常是杂合的, 但也可发生纯合突变。

突变 CALR 存在于 MPNs 患者的长期造血干细胞中, 并可作为唯一的突变存在, 这表明突变 CALR 在 MPNs 中具有疾病启动作用。逆转录病毒、转基因和敲入突变 CALR 小鼠模型均产生了 MPNs 表型, 进一步支持了突变 CALR 的疾病启动作用。此外, CALRdel52 敲入小鼠中的 ET 样表型是可移植的, 这进一步证明了突变 CALR 对造血干细胞具有内在影响。

最初, 突变 CALR 如何诱发疾病的机制并不明显。然而, 随后的研究逐渐揭示了其致癌的生物学要求, 包括 MPL 及其 N-糖基化位点的表达、突变 CALR 的突变特异性 C 末端 (特别是其正电荷特性)、突变 CALR 和 MPL 之间的物理相互作用, 以及突变 CALR 的凝集素依赖功能。具体机制为, CALR 突变会导致巨核细胞分化标志物和血小板生成素受体 (MPL) 的表达上调。尽管突变型 CALR 蛋白的稳定性较差, 但它可以被过表达的 MPL 所稳定, 并持续激活 JAK-STAT 信号通路, 进而引发骨髓增殖性肿瘤。此外, CALR 突变所产生的新 C 端肽链尾是功能获得性突变的关键, 它带有正电荷并能与 MPL 相互作用, 这种相互作用可能会影响 MPL 的 Ca<sup>2+</sup>滞留能力。同时, MPL 胞外段的糖基化对于其与 CALR 突变的相互作用也至关重要, 它影响着信号的传导。尽管已知 CALR 突变需要通过 MPL 来激活 JAK-STAT 通路, 但这一相互作用的详细机制, 以及 CALR 突变的 C 端如何促进 MPL 与其他细胞因子受体的结合, 仍需进一步的研究来阐明。

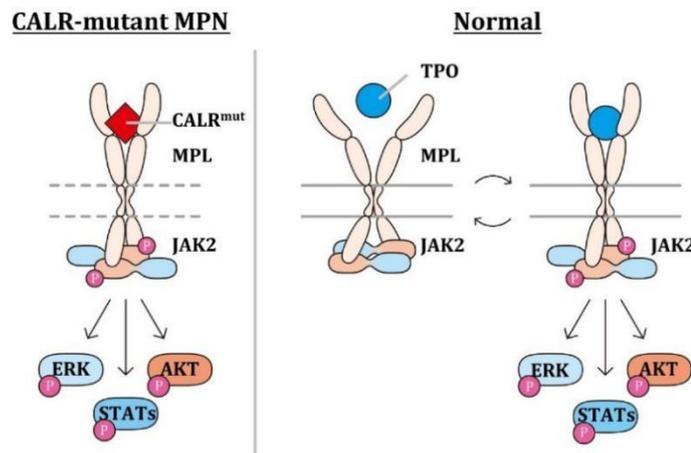


图 1: CALR 靶点突变作用机制图。

来源: Araki M, Komatsu N. Novel molecular mechanism of cellular transformation by a mutant molecular chaperone in myeloproliferative neoplasms[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10):1907-1912. doi: 10.1111/cas.13327.

## 2. 临床研究现状（表 1）

CALR 突变的 ET 和 PMF 患者相较于 JAK2 和 MPL 突变患者，展现出独特的临床特征和预后。具体而言，与 JAK2 突变的 ET 患者相比，CALR 突变的 ET 患者通常更年轻，血红蛋白水平较低，白细胞计数减少，血小板计数较高，且男性患病率较高。与 MPL 突变的 ET 患者相比，CALR 突变的 ET 患者除了男性患病率较高外，其他实验室指标相似，均表现出血小板计数升高，符合巨核细胞优先扩展的共同表型。相似地，CALR 突变的 PMF 患者也更年轻，贫血和白细胞增多症的发生率较低，血小板计数较高。值得注意的是，在 PMF 中，CALR 突变患者的国际预后评分系统（IPSS）和动态国际预后评分系统（DIPSS）评分均较低，且 CALR 突变并未被纳入最近的 PMF 预后评分系统，如继发于 PV 和 ET 的骨髓纤维化预后模型（MYSEC-PM）、适合移植患者的突变增强国际预后评分系统（MIPSS70）和基因启发的预后评分系统（GIPSS）。这些研究结果进一步强调了不同基因突变在 MPN 患者中对临床表现和预后的重要影响，特别指出 CALR 突变的患者群体具有独特的临床特征，因此在临床管理和制定治疗策略时，需要充分考虑这一特定患者群体的特点。

自 CALR 突变发现以来，多项研究已调查了其疾病结局，包括血栓事件、骨髓纤维化/白血病转化和总体生存率（OS）。有力证据表明，CALR 突变的 ET 患者的无血栓生存率提高，与 JAK2 V617F 患者相比，静脉和动脉血栓的风险降低了一半。此外，CALR 突变的 ET 患者的无血栓生存率也优于 MPL 突变患者，但与三阴性 ET 患者无显著差异。对于 PMF，尽管研究结果存在差异，但也有研究表明血栓风险降低。在 ET 中，CALR 突变和 JAK2 突变患者的骨髓纤维化转化风险相似，尽管一些研究报告了 CALR 突变患者的骨髓纤维化进展风险增加。PMF 患者的白血病转化和白血病进展风险也存在不同结果，有研究显示 CALR 突变患者的白血病生存率改善或相似。值得注意的是，在 ET 中，CALR、JAK2、MPL 以及三阴性患者的 OS 相似。然而，与 ET 不同，CALR 突变状态在 PMF 中一直作为 OS 的独立预测因素，这在荟萃分析中也得到了验证。实际上，CALR 突变 PMF 患者的中位 OS 估计为 17 年，而 JAK2 突变 PMF 患者为 9 年，三阴性 PMF 患者仅为 3 年。这种改善的预后也适用于随后接受造血干细胞移植的 CALR PMF 患者，以及特定的后 ET MF 患者。CALR 突变在 ET 和 PMF 患者中对疾病进展具有显著影响，在临床管理和治疗策略中需要着重关注 CALR 突变状态。

进一步的研究还发现，CALR 突变类型之间存在显著的临床和预后差异。1 型突变在 PMF 中显著更常见，而 2 型突变则在 ET 中更为普遍。这种表型差异在小鼠模型中也得到了验证，其中 1 型突变移植的小鼠表现出更多的骨髓纤维化，而 2 型突变移植的小鼠则较少。在 ET 中，2 型 CALR 突变患者的血小板计数较高；然而，两组患者的结局相似，包括 OS。相比之下，1 型患者的骨髓纤维化进展风险可能更高，这与其在 PMF 中的高发生率相一致。在 PMF 中，1 型患者的 OS 显著优于 2 型患者，而 2 型患者的临床表现和预

后则与 JAK2 突变患者更为相似。因此，PMF 中 CALR 突变的改善预后可能主要限于 1 型 CALR 突变。1 型和 2 型 MPN 患者的表型差异可能与 MPL 信号激活的不同强度和/或 1 型突变的钙结合位点丧失更大有关。总的来说，CALR 突变在 ET 和 PMF 患者中对疾病进展具有显著影响，因此，在临床管理和制定治疗策略时，需要特别关注患者的 CALR 突变状态。

疾病	临床特征	CALR vs JAK2	CLAR vs MPL	CALR vs tripe negative
ET		更年轻，男性居多，白细胞计数较低，血红蛋白/血细胞比容较低，血小板计数较高。	男性居多，其他相似。	男性居多，血小板计数较高。
	血栓	降低风险	降低风险	类似
	ET 进展后骨髓纤维化	类似	类似	增加
	总体预后	类似	类似	类似
PMF		更年轻，白细胞计数较低，血红蛋白/血细胞比容较高，血小板计数较高。	更年轻，血红蛋白/血细胞比容较高，血小板计数较高。	更年轻，血红蛋白/血细胞比容较高，血小板计数较高。
	血栓	类似，可能降低风险	类似	类似
	白血病转化	类似	类似	增加
	总体预后	增加	类似	类似

表 1: CALR 突变的 ET 和 MF 的临床特征和预后总结。

来源: How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2019, 34(25):2242-2248. doi: 10.1182/blood.2019000622.

### 3. 前景与挑战

对突变 CALR 诱导 MPNs 机制的深入理解揭示了几种潜在的新型治疗方法。特别是，突变 CALR 的特异性 C 末端为免疫靶向提供了吸引力的靶点。细胞表面突变 CALR 的表达突显了开发针对突变 CALR 的治疗性抗体的潜力，该抗体有望破坏 MPL 的激活。第二种免疫策略是通过在 T 细胞激活或工程化 T 细胞受体介导的免疫治疗背景下，靶向突变 CALR C 末端产生的新表位。然而，这一方法因 HLA 限制和当前缺乏突变 CALR 新表位的自然主要组织相容性复合物（MHC）加工和呈递的直接证据而变得复杂。

在实验系统中过表达突变 CALR 时，观察到 MHC-I 抗原呈递中的肽加载受损，导致细胞表面 MHC-I 的下调和稳定性降低。与此一致的是，在 CALR 突变患者的样本中，刺激的 CD8<sup>+</sup> T 细胞对突变 CALR 表位的反应缺乏。然而，在健康个体中已证明存在突变 CALR 特异性的 CD4<sup>+</sup>记忆 T 细胞反应，这表明突变 CALR 具有免疫原性，并且在突变 CALR 驱动的 MPNs 患者中可能发生了免疫逃逸。已经生成了针对自体 CALR 突变细胞具有特异性细胞毒性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞克隆，这些结果为丹麦正在进行的 CALR 外显子 9 肽疫苗 I 期临床研究（NCT03566446）提供了基础。最新证据表明，MPNs 患者的 T 细胞表达免疫检查点分子，显示出 T 细胞衰竭的表型。体外用抗 PD-1 抗体治疗使这些 T 细胞对突变 CALR 肽刺激的反应更加敏感，这表明可能激活来自 CALR 突变 MPNs 患者的自体 T 细胞，以识别和靶向突变 CALR 产生的新表位。然而，需要进一步的免疫学研究来确定突变 CALR 新表位是否由 MHC 加工和呈递，并且需要临床研究来确定 T 细胞是否可以在体内识别和靶向这些新表位。

其他新型治疗方法包括使用合成肽来竞争性抑制突变 CALR 与 MPL 的结合，这在体外已显示出一定的疗效，并与 JAK2 抑制剂具有协同作用。然而，需要进一步的临床前研究来优化这种肽的治疗递送方式，特别是因为突变 CALR-MPL 的结合发生在细胞内。值得注意的是，目前突变 CALR 和 MPL 的细胞外结构域的晶体结构尚未明确，这阻碍了对其物理相互作用的精确了解。

根据目前对 CALR 突变的深入理解，我们可以制定并定义一些针对 CALR 突变细胞的特异性治疗方法。其中，TCR 介导的免疫疗法被视为治疗 CALR 突变 MPN 的一种具有前景的方法。传统上，TCR 是基于突变产生的新抗原设计的，这些新抗原具有患者特异性。值得注意的是，所有 CALR 突变体都携带一个新的 C 端结构域，这使得它成为癌症免疫疗法的理想靶点。通过 MHC-I 肽预测，科学家们已经预测了一些源自突变 CALR 的肽段能够与 HLA-A03:01 和 HLA-B07:02 等人类白细胞抗原结合。最近的一项研究旨在探究 CALR 突变在 CALR 突变 MPN 患者中的自发 T 细胞反应，并发现了两个具有免疫原潜力的 CALR 共识序列：一个是类型 1/2 突变的共识序列（CALRLong1），另一个是位于 34 个氨基酸末端序列中的 CALR 共识序列（CALRLong2）。这些研究表明，免疫系统同时靶向 CALRLong1 和 CALRLong2，可能会有效清除主要的 CALR 突变克隆以及其他亚克隆。然而，Tubb 等人的研究发现，这些肽段在表达 CALR 突变体的靶细胞表面上并未被自然加工和呈递，这意味着它们无法被工程化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞成功靶向。另一种潜在的治疗方法是利用 CALR 突变 MPN 中 CALR 和 JAK2 突变体表面的异常糖基化 MPL 作为 TCR 基治疗的靶点，但这一方法仍需进一步研究。

CALR 突变主要依赖 JAK-STAT 和 MAPK 途径来推动肿瘤转化。基于这些观察结果，一些研究表明，表达 CALR 突变体的细胞对 JAK1/2 抑制剂（如 ruxolitinib 和 fedratinib）敏感。尽管 CALR 突变患者对 JAK 激酶抑制剂的临床反应与 JAK2 突变患者相当，但在

接受 ruxolitinib 治疗的中位数 60 周后，CALR 突变的等位基因负荷并未发生显著变化。最近的一项研究在表达 CALRDEL 的 Ba/F3 细胞中显示了 ruxolitinib 与 MEK-ERK 抑制剂以及 mTOR 抑制剂（Temsirolimus）之间的治疗协同作用。此外，已经发现 CALRDEL 主要与骨髓纤维化表型相关，并且在真性红细胞增多症（ET）中与骨髓纤维化转化的风险显著增加，而 CALRINS 与骨髓增生性肿瘤的风险则没有关联。

综上所述，自从发现 CALR 突变以来，该领域在近年内迅速发展。我们目前对突变分子伴侣蛋白如何导致 MPNs 发病的机制有了更深入、更详细的了解。基于这种机制的理解，新型治疗方法正在积极开发中，并预期在深入研究突变 CALR 的过程中不断扩展和完善。具体而言，针对 CALR 突变的治疗策略目前主要包括 TCR 介导的免疫疗法以及针对 JAK-STAT 和 MAPK 途径的抑制剂。这些治疗方法在实验室和临床研究中已经显示出一定的疗效，但仍需要进一步的研究和临床试验来确定其疗效和安全性。

（执笔：韦 青）

（审校：朱 军、谢 彦）

## 参考文献

1. Michalak M, Milner RE, Burns K, et al. Calreticulin[J]. *Biochem J*, 1992, 285 (Pt 3):681-692. doi: 10.1042/bj2850681.
2. Johnson S, Michalak M, Opas M, et al. The ins and outs of calreticulin: from the ER lumen to the extracellular space[J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(3):122-129. doi: 10.1016/s0962-8924(01)01926-2.
3. Cid H, van Bergeijk L, Kros A. Calreticulin, the c-terminal acidic domain and calsperrin, and proteins containing multiple repeats of certain domains[J]. *Biochimie*, 2010, 92:1715-1727.
4. Wang Y, Wei Y, Wang S, et al. The folding and function of calreticulin in cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420:1-6.
5. Calles-Garcia MD, Sebastiao FA, Marques MR. Calreticulin in health and disease: a tale of two domains[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5:85.
6. Venkatesan S, Joshi P, Balasubramanian A, et al. Calcium binding proteins in cellular signalling[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2021, 22:383-396.
7. Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, et al. Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum[J]. *Biochem J*, 2009, 417(3):651-666. doi: 10.1042/BJ20081847.
8. Coppelino MG, Dedhar S. Calreticulin[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, 30(5):553-558. doi: 10.1016/s1357-2725(97)00153-2.
9. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25):2391-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
10. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25):2379-2390. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.

11. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7):1472-1477. doi: 10.1038/leu.2014.3.
12. Smith MJ, Koch GL. Multiple zones in the sequence of calreticulin (CRP55, calregulin, HACBP), a major calcium binding ER/SR protein[J]. *EMBO J*, 1989, 8(12):3581-3586. doi: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08530.x.
13. Coppolino MG, Woodside MJ, Demaurex N, et al. Calreticulin is essential for integrin-mediated calcium signalling and cell adhesion[J]. *Nature*, 1997, 386(6627):843-847. doi: 10.1038/386843a0.
14. Elf S, Abdelfattah NS, Chen E, et al. Mutant Calreticulin Requires Both Its Mutant C-terminus and the Thrombopoietin Receptor for Oncogenic Transformation[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4):368-381. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1434.
15. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants[J]. *Blood*, 2016, 127(10):1325-1335. doi: 10.1182/blood-2015-11-681932.
16. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, et al. Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(10):1307-1316. doi: 10.1182/blood-2015-09-671172.
17. Shide K, Shimoda K, Kameda T, et al. TPO-independent MPL activation confers resistance to JAK2 inhibitors in myeloproliferative neoplasms with CALR mutations[J]. *Leukemia*, 2017, 31(11):2288-2296.
18. Mercher T, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms: revelations and unresolved questions[J]. *Experimental Hematology*, 2017, 46:1-6.
19. Plo I, Vainchenker W. Genetic mutations and MPN pathogenesis[J]. *Blood Cells Molecules, and Diseases*, 2017, 65:38-41.
20. Kaserer T, Pinkas DM, Cabral K P, et al. Structural basis of CALR mutant engagement with the thrombopoietin receptor[J]. *Blood*, 2019, 133(21):2362-2375.
21. Nangalia J, Green TR. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1):287-296. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.287.
22. How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2019, 134(25):2242-2248. doi: 10.1182/blood.2019000622.
23. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Changing concepts of diagnostic criteria of myeloproliferative disorders and the molecular etiology and classification of myeloproliferative neoplasms: from Dameshek 1950 to Vainchenker 2005 and beyond[J]. *Acta Haematol*, 2015, 133(1):36-51. doi: 10.1159/000358580.
24. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. The clinical phenotype of MPL-mutated myelofibrosis: comparison with CALR-mutated and triple-negative cases[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7):1472-1477.
25. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia[J]. *Blood*, 2014, 123(10):1552-1555. doi: 10.1182/blood-2013-11-538983.
26. Perales IJ, San Agustin K, DeAngelo J, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention and Venous Thromboembolism Treatment in Extreme Obesity and High Body Weight[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(4):344-350. doi: 10.1177/1060028019886092.

27. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(3):352-375. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08122.x.
28. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1):2. doi: 10.1038/s41408-017-0041-8.
29. Björkholm M, Samuelsson J. Safety and efficacy of interferon alpha-2b in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: long-term follow-up of a large patient cohort[J]. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2015, 125(22):3796-3796.
30. Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic stem cell transplantation?[J]. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2014, 124(3):355-356.
31. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24):2981-2987. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0240.
32. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, and EZH2[J]. *Leukemia Research*, 2012, 36(8):995-1000.
33. Gotlib J, Maxson JE. Classic myeloproliferative neoplasms: molecular biology and mutation-driven therapy[J]. *Current Opinion in Hematology*, 2012, 19(2):117-123.
34. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(1):97-105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89.
35. Passamonti F, Maffioli M. Update on the pathogenesis and management of essential thrombocythemia[J]. *European Journal of Haematology*, 2011, 86(4):285-297.
36. Gisslinger H, Jäger E, Luger A. Interferon therapy in myeloproliferative disorders[J]. *Acta Haematologica*, 2007, 117(4):177-184.
37. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2):199-202. doi: 10.1002/ajh.23617.
38. Chomienne C, Fenaux P, Degos L. Differentiation therapy in myeloid leukaemias[J]. *Blood*, 2011, 78(1):1-11.
39. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2011, 118(7):1723-1735. doi: 10.1182/blood-2011-02-292102.
40. Caramazza D, Thiele J. Clinical and histological features of myeloproliferative neoplasms with JAK2V617F mutation: a single center study of 357 patients[J]. *American Journal of Hematology*, 2010, 85(10):806-809.
41. Passamonti F, Rumi E. The impact of JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms[J]. *International Journal of Hematology*, 2009, 91(2):165-173.
42. Deininger MW, Milojkovic D. The optimal dose of interferon in the treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009, 113(21):5305-5306.
43. Lussana F, Cattaneo M. Aspirin for the prevention of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: what is the evidence?[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, 6(2):217-226.
44. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:621-628. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.621.

## 四、CD1A (cluster of differentiation 1A, 分化簇 1A)

过去几十年的研究极大地推进了我们对主要组织相容性复合体 (MHC) 限制性 T 细胞的认识。传统观点认为, T 细胞主要通过识别与肽抗原复合的 MHC 分子来发挥免疫功能。然而, 随着研究的深入, 这一观点得到了扩展和修正。现在已知, T 细胞可以识别多种类型的抗原, 包括碳水化合物、金属、小代谢物和脂质, 这一发现极大地丰富了我们对免疫系统的理解。

特别是关于脂质抗原的识别, 多项研究表明, T 细胞可以识别与称为分化簇 1 (cluster of differentiation 1, CD1) 的 MHC 类蛋白复合的脂质抗原。CD1 分子是一类结构特殊的 MHC 类蛋白, 专门负责呈递脂质抗原。人类 CD1 家族包含 5 种亚型, 分别命名为 CD1a 至 CD1e, 它们在抗原结合槽特性、细胞内转运途径和细胞/组织表达上各有差异, 因此能够呈现不同的脂质-抗原库。这些亚型在免疫系统中的作用各具特色, 且其表达和功能特性也因亚型而异。

脂质反应性 T 细胞在某些疾病的发病机制中发挥关键作用, 这包括自身免疫性疾病、感染性疾病和癌症。特别是 CD1a 反应性 T 细胞, 作为血液中最常见的 CD1 限制性 T 细胞, 不仅在对抗细菌感染的免疫应答中发挥重要作用, 还在哮喘、过敏、银屑病和过敏性接触性皮炎 (ACD) 的免疫发病机制中起到重要作用。

尽管对 CD1a 的研究已经揭示了其在免疫反应中的重要性, 但目前针对 CD1a 的临床应用药物开发仍相对有限, 主要聚焦于单克隆抗体、双特异性抗体和 CAR-T 细胞治疗等领域。随着对 CD1a 研究的不断深入, 越来越多的新型治疗策略正在被开发出来。在本文中, 我们将对 CD1a 这一靶点的结构特点、临床应用现状以及未来发展趋势进行详细综述, 旨在为未来的研究和临床应用提供有价值的参考。

### 1. 靶点机制 (图 1)

#### 1.1 CD1A 结构

CD1a 蛋白由具有三个胞外域 ( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  和  $\alpha 3$ ) 的重链、跨膜结构域和与  $\beta 2$ -微球蛋白轻链非共价结合的短胞质尾组成。 $\alpha 1$  和  $\alpha 2$  结构域共同形成了抗原结合槽, 这一结构特征对于 CD1a 的功能至关重要。CD1a 的抗原结合槽相对狭窄且较深, 内部富含非极性氨基酸。这种特殊的凹槽结构特别适合于与脂质抗原的结合, 并且在进化过程中保持高度保守。该凹槽包含 A' 和 F' 两个关键的口袋区域。A' 口袋比 F' 口袋长且窄, 其上覆盖屋顶样结构, 使其与外部蛋白表面分离。而 F' 口袋则连接 A' 口袋与外部表面, 并靠近 T 细胞受体 (TCR) 的识别区。更具体地说, A' 口袋具有一个固定的末端结构, 这一特性限制了插入其中的烷基链的长度。同时, F' 口袋内含有能够与抗原肽部分形成氢键的残基。这些 A' 和 F' 口袋的独特结构解释了 CD1a 如何与两亲性脂质抗原进行有效结合。具体来说, 这些脂质抗原的

脂肪族部分深深嵌入 A'口袋中，与周围的水溶剂环境隔离；而抗原的极性头基（例如碳水化合物、磷酸盐、肽或其他亲水基团）则从 F'口袋中突出，进而被 TCR 所识别。

CD1a 蛋白的独特结构赋予了它在脂质抗原呈递过程中的关键作用。与 MHC I 和 MHC II 不同，CD1a 能够高效地结合并呈递脂质类抗原。这种结合方式的特异性使得 CD1a 在某些特定的免疫反应中发挥着尤为重要的作用。例如，CD1a 能够结合来自多种来源的脂质，包括病原体衍生的脂质和宿主自身的脂质分子，从而在抗感染免疫和自身免疫反应中发挥双重作用。此外，尽管 CD1a 在结构上与其他 CD1 家族成员高度相似，但其独特的抗原结合槽形态和氨基酸组成决定了它与特定脂质分子的高亲和力结合。近年来，针对 CD1a 的分子模拟和晶体结构分析进一步揭示了其在脂质抗原呈递中的分子机制，这为开发靶向 CD1a 的免疫治疗策略提供了理论基础。

## 1.2 CD1A 的分布

CD1a 在皮肤朗格汉斯细胞和抗原提呈细胞（APC）亚群中表现出组织和细胞特异性表达，从而与其他 CD1 类型区分开来。此外，树突状细胞在黏膜组织中也有 CD1a 的表达，包括支气管、结膜、宫颈和肺等部位。

CD1a 在不同组织中的表达模式为其在免疫监视和抗原提呈中的功能提供了有力支持。例如，在皮肤中，CD1a 主要表达于朗格汉斯细胞，这些细胞作为皮肤中主要的抗原提呈细胞，能够捕获和处理外来抗原，并将其呈递给 T 细胞，从而触发免疫反应。在黏膜组织中，表达 CD1a 的树突状细胞能够捕捉和处理来自环境中的抗原，包括病原体和其他外来物质。这些细胞在维持黏膜免疫稳态和防止感染方面发挥着重要作用。近年来的研究还发现，CD1a 不仅在正常组织中表达，在多种癌症组织中也呈现表达现象。在血液肿瘤领域，急性髓系白血病（AML）和成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）中均检测到 CD1a 的表达，且后者表达显著。在实体肿瘤方面，非小细胞肺癌（NSCLC）和乳腺癌组织中 CD1a 的表达与预后相关。此外，黑色素瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤以及霍奇金淋巴瘤等肿瘤中也观察到 CD1a 的丰富表达。值得注意的是，神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤等神经系统肿瘤中也存在 CD1a 的表达。综上所述，CD1a 在多种肿瘤组织中的广泛表达可能参与肿瘤的发生和发展过程，这一发现为 CD1a 作为癌症免疫治疗的潜在靶点提供了新的研究视角。

值得注意的是，CD1A 在皮肤中大量表达，同时血液中含有大量皮肤归巢 CD1a 限制性 T 细胞。这一发现表明 CD1a 限制性 T 细胞可能参与皮肤病的发病过程。此外，由于 CD1a 也在皮肤以外的组织中表达，因此 CD1a 限制性 T 细胞也可能在非皮肤病（包括哮喘和过敏）中发挥病理作用。例如，人肺中的树突状细胞也表达 CD1a；特应性哮喘患者气道中的 CD1a<sup>+</sup>细胞数量增多；这些证据均表明，在变应性疾病中，CD1A 可能是一个潜在的靶点。

此外，肿瘤微环境可能调节 CD1a 的表达，从而影响 CD1a 限制性 T 细胞的抗肿瘤活性。在早期乳腺癌患者中观察到 CD1A 表达与预后相关；对结直肠癌患者的研究表明，肿瘤边缘推进的 CD1a<sup>+</sup>树突状细胞数量较高与无病生存期较短相关。然而，CD1a<sup>+</sup>树突状细胞在肿瘤中的临床相关性、驱动 CD1a 限制性 T 细胞的肿瘤来源抗原、肿瘤微环境如何调节 CD1a 以及 CD1a 限制性 T 细胞如何影响肿瘤生长等问题仍有待进一步阐明。

### 1.3 T 细胞与 CD1a 相互作用的模式

CD1a 限制性 T 细胞通过三种主要模式与 CD1a 进行相互作用：①头基识别模式：这种模式类似于 MHC 限制性 T 细胞的高特异性肽表位识别。在此模式下，CD1a 限制性 T 细胞受体 (TCR) 特异性地识别脂质抗原突出的极性头基，并形成三元脂质-CD1a-TCR 复合物。例如，DDM 脂质抗原的烷基链埋藏在 A'口袋中，而其肽头基部分则从 F'口袋中突出，并被 DDM 特异性 T 细胞的 TCR 所识别。②无干扰模式：这种模式的抗原特异性较低，有时甚至与抗原无关。一些 CD1a 限制性 T 细胞能够识别小的高度疏水性无头脂质，这些脂质完全埋藏在 CD1a 内，使 TCR 在 A'口袋上与屋顶结构结合。因此，TCR 不直接接触抗原或需要其特定定位。A'屋顶的突变通常会阻断“无干扰”识别。③阻断模式：由某些非允许脂质介导，其极性头基能够阻断 TCR 的相互作用，从而抑制自身反应性 T 细胞的活化。这可能是一种调节机制，可在非炎症条件下阻断对表达 CD1a 的 APC 呈递的丰富脂质抗原的自身免疫反应。

这些相互作用模式解释了 CD1a 限制性 T 细胞在识别和应答各种脂质抗原时的多样性和复杂性，为进一步研究其在免疫反应中的作用提供了重要基础。通过深入理解这些相互作用模式，研究人员可以开发出更有效的免疫治疗策略，特别是在癌症和自身免疫性疾病的治疗中。近年来，随着免疫学研究的不断深入，人们对 CD1a 在免疫系统中的作用有了更全面的认识，这为开发靶向 CD1a 的新型治疗方法提供了广阔的前景。

## 2. 临床研究现状

CD1a 在多种肿瘤中高表达，其中主要包括黑色素瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤以及成人 T 细胞白血病/淋巴瘤。并且，CD1a 可能与肿瘤的侵袭性、恶性程度和预后相关。因此，靶向 CD1a 可能成为一种改善疾病预后的新策略。然而，目前针对 CD1a 的临床应用仍相对有限，许多相关药物仍处于研发阶段，尚未有药物获批用于临床治疗。

### 2.1 靶向 CD1A 的单克隆抗体

在临床前研究中，使用 CD1a 抗体治疗已显示出显著效果。在溃疡性结肠炎小鼠模型中，CD1a 抗体治疗显著改善了炎症反应。同样，在银屑病模型中，CD1a 抗体治疗也能有效减轻炎症反应。这些研究结果为 CD1a 抗体在治疗炎症性疾病中的应用潜力提供了有力支持。

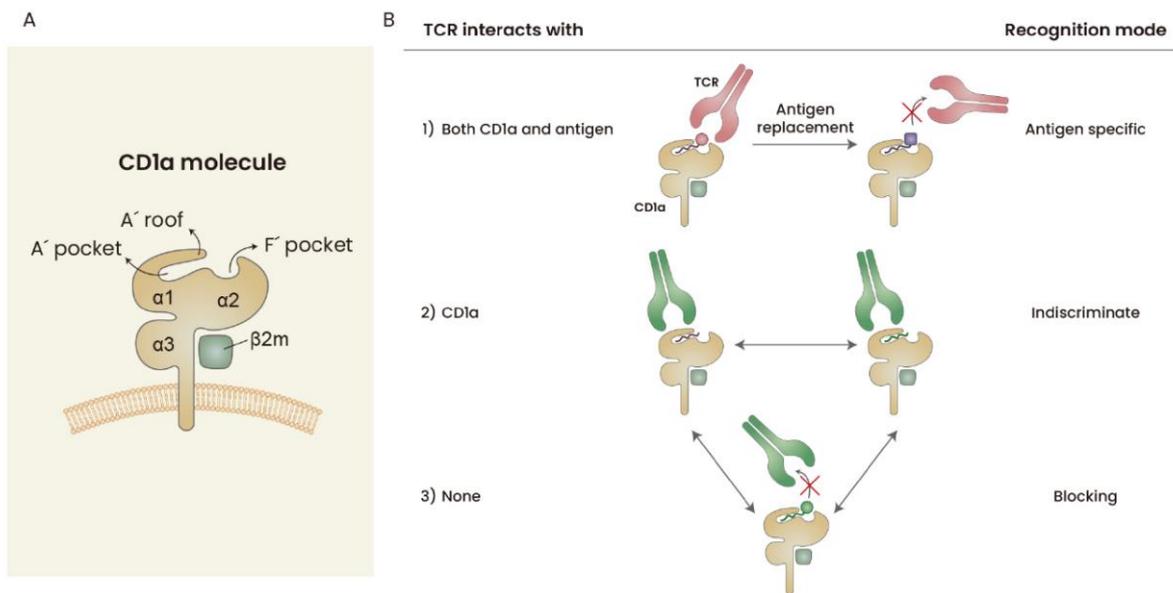


图 1: CD1a 及其 T 细胞受体与 CD1a-脂质复合物相互作用模式的示意图。

来源: Yoo HJ, Kim NY, Kim JH. *Current Understanding of the Roles of CD1a-Restricted T Cells in the Immune System*[J]. *Mol Cells*, 2021, 44(5):310-317. doi: 10.14348/molcells.2021.0059.

2020 年 12 月，辉瑞公司首次将其研发的 CD1a 单克隆抗体 PF-07242813 用于人体研究。NCT04668066 这项研究的主要目的是在健康受试者和中度至重度特应性皮炎（AD）受试者中，评估 PF-07242813 递增剂量单次和重复给药的安全性、耐受性和药代动力学特性。通过这些评估，可以深入了解 PF-07242813 在人体内的代谢途径、确定最佳剂量范围以及可能的副作用。除了主要目标外，该研究还有一个重要的次要目标，即在中度至重度 AD 受试者中评估 PF-07242813 的药效学特性。这包括观察其对临床体征和症状的潜在改善作用，如皮肤炎症的减轻、瘙痒的缓解以及皮肤屏障功能的改善。这一目标的实现将为 CD1a 单克隆抗体在特应性皮炎治疗中的应用提供重要数据支持。该研究在 2022 年已完成受试者入组，目前正在进行数据分析和结果评估。虽然目前尚未公布实验数据，但研究的完成标志着向前迈出了重要的一步。未来公布的结果将为 PF-07242813 在临床上的进一步应用提供宝贵的参考。

## 2.2 靶向 CD1A 的 CAR-T 细胞治疗

Sarah Leong 等在伦敦大学伦敦医院进行了一项研究，他们招募了 22 名复发/难治性的急性 T 淋巴细胞白血病患者，并进行了 CAR-T 细胞治疗。结果显示，其中 21 名患者获得部分缓解，6 名患者经过治疗后 CD1A 表达转为阴性。然而，他们也指出，靶向 CD1a 的 CAR-T 细胞试验将面临复发性/难治性（R/R）T-ALL 患者的重大招募挑战，例如，他们在两家机构之间和长达九年的时间里，仅发现 3 例复发病例显示 CD1a 高表达。因此，这种试验可能需要多机构和国际征聘网络才能可行。

2023年，在西班牙开展了一项使用 CD1a-CAR T 药物（OC-1）治疗 R/R T 细胞急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤（T-ALL/LL）患者的一期临床研究。NCT05679895 这是首次在人类中进行的探索性、开放性、单臂、多中心、非竞争性、剂量递增研究，旨在评估 CD1a-CAR T 治疗 R/R T 细胞急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤患者的安全性和疗效。该研究特别针对那些经过三线及以上治疗后仍未见显著疗效的 CD1A 阳性 T-ALL/LL 患者，该研究计划纳入 12 名患者，目前研究仍在持续入组中，尚未披露任何结果。

此外，由中国徐州医科大学附属医院牵头的一项 CD1a 靶向 CAR-T 药物二期临床研究也正在进行，NCT05745181 该研究旨在评估抗 CD1a CAR-T 治疗复发性/难治性 T-ALL 和 T 淋巴母细胞淋巴瘤（T-LBL）的疗效和安全性。该研究在中国内地范围内招募受试者，目标人群为 T-ALL 和 T-LBL 患者。自 2023 年 2 月起开始入组，计划招募 20 名患者，目前研究仍在持续入组中，暂未披露任何结果。

由于 CD1a 不仅在肿瘤组织中表达，也广泛存在于各种体细胞中，因此，针对靶向 CD1a 的药物，其毒副作用应受到格外关注。已公布的临床数据表明，靶向 CD1a 的单克隆抗体 PF-07242813 的总体耐受性尚可，但常见的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、皮疹、瘙痒以及血细胞减少，少数患者还可能出现肝酶升高和肾功能指标异常。另一方面，CD1a-CAR T 细胞疗法的整体耐受性也尚可，未见严重安全性问题，但常见的不良反应如发热、寒战、低血压、血细胞减少以及呼吸困难等仍需注意。此外，靶向 CD1a 的治疗可能存在一些潜在风险。长期应用可能会影响正常树突状细胞的功能，从而引发免疫相关性的不良反应。这可能导致机体的抗原递呈和免疫监视功能受损，进而增加感染风险。同时，部分患者还可能对治疗产生耐药性。

### 3. 前景与挑战

#### 3.1 CAR-T 细胞疗法的进一步优化

尽管 CAR-T 细胞疗法在治疗实体瘤方面面临诸多挑战，但其在血液系统肿瘤治疗中的成功经验为靶向 CD1A 的 CAR-T 细胞疗法提供了重要借鉴。随着技术的进步和研究的深入，未来的 CAR-T 细胞疗法有望在克服实体瘤异质性和免疫抑制微环境方面取得突破，从而提高治疗效果。

Diego Sánchez-Martínez 等人利用细胞系和来源于皮质 T-ALL 患者的原代原始细胞，开发并临床前验证了一种 CD1a 特异性 CAR。这种 CAR 在体外显示出稳健和特异的细胞毒性，有望克服之前 CAR-T 治疗中的耐药问题。Anaïs Jiménez-Reinoso 等人进一步研究了表达第二代 CD1a-CAR 或分泌 CD1a/CD3 T 细胞结合抗体（CD1a-STAb）的工程 T 细胞的疗效。体内外实验表明，在非白血病效应 T 细胞数量有限的侵袭性和高白细胞复发的急性淋巴细胞白血病患者中，CD1a-STAb T 细胞可以作为 CD1a-CAR T 细胞的替代方案。这些新型的 CAR-T 治疗药物为靶向 CD1A 的 CAR-T 治疗提供了新的思路和解决办法。

### 3.2 新型药物开发

随着对 CD1A 研究的深入，新型药物的开发也在不断推进。例如，基于 CD1A 的双特异性抗体和抗体药物偶联物(ADC)等新型药物的研发，将为患者提供更多的治疗选择。这些新型药物不仅在疗效上可能更具优势，同时在安全性和耐受性上也有望取得突破。

Gitanjali I Bechan 等人基于对表达 CD1 抗原变体细胞的特异性和亲和力，从半合成噬菌体展示文库中分离出一组 6 种全人源单克隆抗体，最终选择出一种抗 CD1A 的抗体 CR2113。这种抗体能够识别 T-ALL 细胞系和患者样本中的 CD1A。共聚焦显微镜显示，CR2113-CD1A 复合物在 37°C 下会内化。此外，虽然 CR2113 能够诱导中度补体依赖性细胞毒性(CDC)，但在表达 CD1A 的细胞系以及 T-ALL 细胞系和 T-ALL 患者样本中观察到强效抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。体内试验表明，CR2113 作为一种裸抗体，对表达 CD1A 的肿瘤具有适度但特异性的抗肿瘤活性。CR2113 是一种高亲和力的人抗 CD1A 单克隆抗体，具有显著的 ADCC 活性。

Caterina Riillo 等人从开发一种名为 UMG2 的新型单克隆抗体开始，并生成了一种靶向 CD1a 和 CD3 $\epsilon$  (CD1a $\times$ CD3 $\epsilon$ ) 的新型不对称 (2+1) 双特异性 T 细胞衔接器(BTCE)。UMG2 单克隆抗体与皮质 T-ALL 细胞高表达的糖蛋白 CD1a 反应。重要的是，在正常 T 细胞上未发现 UMG2 的结合。CD1a $\times$ CD3 $\epsilon$  在体外诱导了对 CD1a $+$  T-ALL 细胞的高 T 细胞介导细胞毒性，表现为 T 细胞增殖、脱粒、细胞表面活化标志物诱导和促炎细胞因子分泌的浓度依赖性增加。最重要的是，在携带人 T-ALL 的 PBMC 重组 NSG 小鼠模型中，CD1a $\times$ CD3 $\epsilon$  显著抑制了人 T-ALL 异种移植物的生长，转化为治疗动物的显著生存优势。这些新药的开发，未来可能进一步促进 CD1A 靶向治疗的进展。

### 3.3 联合疗法的探索

联合疗法是提高靶向 CD1A 治疗效果的另一个重要方向。与其他靶向药物、化疗药物或免疫治疗药物联合使用，可以增强治疗效果，克服耐药性。之前的研究表明，PD-L1 和 CD1a 在三阴性乳腺癌组织中有不同程度的表达，且 PD-L1 的表达与 CD1a 相关。较高的 CD1a 水平与 PD-L1 的高表达呈正相关，并且这种关联性预测了三阴性乳腺癌患者总生存期(OS)的预后较差。数据表明，CD1a 水平较高的患者，其 5 年总生存率(OS)为 75.6%，显著低于 CD1a 水平较低的患者(93.5%， $p=0.038$ )。这一发现提示，抗 CD1a 治疗可能与免疫检查点抑制剂联合使用，以提高治疗效果。

总的来说，靶向 CD1A 的治疗在癌症治疗中展现出显著的前景，但仍面临许多挑战。只有通过精准筛选受益人群，并在临床试验中合理制定治疗方案，才能最大限度地提高患者的生存获益。未来，随着新型药物和治疗方法的不断涌现，CD1A 靶点有望在癌症治疗中发挥更加重要的作用。我们期待，在不久的将来，随着对 CD1A 的深入研究和临床试验

的持续推进，靶向 CD1A 的治疗策略将会得到更广泛的应用，为更多癌症患者带来希望和生存获益。

(执笔：张永昌)

(审校：朱 军、谢 彦)

## 参考文献

1. Zeng Z, Castaño AR, Segelke BW, et al. Crystal structure of mouse CD1: An MHC-like fold with a large hydrophobic binding groove[J]. *Science*, 1997, 277(5324):339-345. doi: 10.1126/science.277.5324.339.
2. Zajonc DM, Elsliger MA, Teyton L, et al. Crystal structure of CD1a in complex with a sulfatide self antigen at a resolution of 2.15 Å[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(8):808-815. doi: 10.1038/ni948.
3. Gadola SD, Zaccari NR, Harlos K, et al. Structure of human CD1b with bound ligands at 2.3 Å, a maze for alkyl chains[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(8):721-726. doi: 10.1038/ni821.
4. Scharf L, Li NS, Hawk AJ, et al. The 2.5 Å structure of CD1c in complex with a mycobacterial lipid reveals an open groove ideally suited for diverse antigen presentation[J]. *Immunity*, 2010, 33(6):853-862. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.026.
5. Zajonc DM, Crispin MD, Bowden TA, et al. Molecular mechanism of lipopeptide presentation by CD1a[J]. *Immunity*, 2005, 22(2):209-219. doi: 10.1016/j.immuni.2004.12.009.
6. Yoo HJ, Kim NY, Kim JH. Current Understanding of the Roles of CD1a-Restricted T Cells in the Immune System[J]. *Mol Cells*, 2021, 44(5):310-317. doi: 10.14348/molcells.2021.0059.
7. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, et al. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema[J]. *J Invest Dermatol*, 1996, 106(3):446-453. doi: 10.1111/1523-1747.ep12343596.
8. de Jong A, Peña-Cruz V, Cheng TY, et al. CD1a-autoreactive T cells are a normal component of the human  $\alpha\beta$  T cell repertoire[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12):1102-1109. doi: 10.1038/ni.1956.
9. Baharom F, Thomas S, Rankin G, et al. Dendritic Cells and Monocytes with Distinct Inflammatory Responses Reside in Lung Mucosa of Healthy Humans[J]. *J Immunol*, 2016, 196(11):4498-4509. doi: 10.4049/jimmunol.1600071.
10. Bertorelli G, Bocchino V, Zhou X, et al. Dendritic cell number is related to IL-4 expression in the airways of atopic asthmatic subjects[J]. *Allergy*, 2000, 55(5):449-454. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.055005449.x.
11. Schnellhardt S, Erber R, Büttner-Herold M, et al. Tumour-Infiltrating Inflammatory Cells in Early Breast Cancer: An Underrated Prognostic and Predictive Factor?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8238. doi: 10.3390/ijms21218238.
12. Sandel MH, Dadabayev AR, Menon AG, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating dendritic cells in colorectal cancer: role of maturation status and intratumoral localization[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7):2576-2582. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1448.
13. de Jong A, Cheng TY, Huang S, et al. CD1a-autoreactive T cells recognize natural skin oils that function as headless antigens[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(2):177-185. doi: 10.1038/ni.2790.

14. Sieling PA, Torrelles JB, Stenger S, et al. The human CD1-restricted T cell repertoire is limited to cross-reactive antigens: implications for host responses against immunologically related pathogens[J]. *J Immunol*, 2005, 174(5):2637-2644. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.2637.
15. Birkinshaw RW, Pellicci DG, Cheng TY, et al.  $\alpha\beta$  T cell antigen receptor recognition of CD1a presenting self lipid ligands[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3):258-266. doi: 10.1038/ni.3098.
16. Bardelli V, Arniani S, Pierini V, et al. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(8):1118. doi: 10.3390/genes12081118.
17. Cotton RN, Cheng TY, Wegrecki M, et al. Human skin is colonized by T cells that recognize CD1a independently of lipid[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1):e140706. doi: 10.1172/JCI140706.
18. Giorello MB, Matas A, Marenco P, et al. CD1a- and CD83-positive dendritic cells as prognostic markers of metastasis development in early breast cancer patients[J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(6):1328-1339. doi: 10.1007/s12282-021-01270-9.
19. Zheng J, Wei Y, Li X, et al. Higher CD1a Levels Correlate with PD-L1 Expression and Predict Worse Overall Survival in Triple-Negative Breast Carcinoma[J]. *Breast Care (Basel)*, 2022, 17(1):31-39. doi: 10.1159/000513502.
20. Minesaki A, Kai K, Kuratomi Y, et al. Infiltration of CD1a-positive dendritic cells in advanced laryngeal cancer correlates with unfavorable outcomes post-laryngectomy[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):973. doi: 10.1186/s12885-021-08715-6.
21. Al-Amodi O, Jodeleit H, Beigel F, et al. CD1a-Expressing Monocytes as Mediators of Inflammation in Ulcerative Colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(6):1225-1236. doi: 10.1093/ibd/izy073.
22. Cully M. Inflammatory diseases: Anti-CD1a antibody reduces inflammation in psoriasis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(10):678. doi: 10.1038/nrd.2016.192.
23. Leong S, Inglott S, Papaleonidopoulou F, et al. CD1a is rarely expressed in pediatric or adult relapsed/refractory T-ALL: implications for immunotherapy[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19):4665-4668. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002502.
24. Sánchez-Martínez D, Baroni ML, Gutierrez-Agüera F, et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2019, 133(21):2291-2304. doi: 10.1182/blood-2018-10-882944.
25. Jiménez-Reinoso A, Tirado N, Martínez-Moreno A, et al. Efficient preclinical treatment of cortical T cell acute lymphoblastic leukemia with T lymphocytes secreting anti-CD1a T cell engagers[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12):e005333. doi: 10.1136/jitc-2022-005333.
26. Bechan GI, Lee DW, Zajonc DM, et al. Phage display generation of a novel human anti-CD1A monoclonal antibody with potent cytolytic activity[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(3):299-310. doi: 10.1111/bjh.12033.
27. Riillo C, Caracciolo D, Grillone K, et al. A Novel Bispecific T-Cell Engager (CD1a x CD3 $\epsilon$ ) BTCE Is Effective against Cortical-Derived T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12):2886. doi: 10.3390/cancers14122886.

## 五、CD24 (cluster of differentiation 24, 分化簇 24)

### 1. 靶点机制 (图 1)

分化簇 24 (cluster of differentiation 24, CD24) 是由 31~34 个氨基酸组成的糖基化蛋白质, 具有 16 个潜在的 O-糖基化和 N-糖基化位点以及典型的细胞黏附分子结构, 通过其糖基化酰肌醇锚定于细胞膜的脂筏区域。CD24 基因序列在人类基因组中至少存在于五个不同位置, 具体位于 1、6、15、20 和 Y 染色体上。CD24 的 mRNA 转录自染色体 6q21。CD24 基因经转录和翻译得到具有 80 个氨基酸残基 CD24 前体。CD24 前体经 C 末端的糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定序列和 N 末端信号序列的切割, 最终产生含有 32 个残基的成熟肽。

CD24 表达于多种细胞类型的表面, 包括造血细胞 (如 T 细胞、B 细胞、髓样细胞、树突状细胞和巨噬细胞) 以及非造血细胞 (如角质形成细胞、肌纤维、神经元、肾小管上皮细胞)。CD24 在不同类型的正常组织中的表达情况各异, 它在甲状腺、胰腺和食道组织中高表达, 并在调节细胞的发育和活化方面起着至关重要的作用。研究表明, CD24 的 mRNA 和蛋白质水平会根据细胞发育或成熟的阶段而发生变化。通常, CD24 在祖细胞和代谢活性细胞中的表达水平较高, 而在终末分化细胞中的表达程度较低。作为细胞表面蛋白, CD24 能够与多种细胞表面受体 (如 P-选择素、E-选择素、Siglec-10、L1CAM 和  $\beta$ 1 整合素) 发生相互作用, 可能通过激活 Src 相关激酶参与调节细胞黏附、迁移、细胞分化和凋亡。

值得注意的是, CD24 在多种肿瘤细胞上也广泛表达, 包括肝癌、膀胱癌、小细胞癌和非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌以及 B 细胞淋巴瘤和唾液腺癌等。并且, CD24 的高表达与多种肿瘤的不良预后密切相关。从机制上来看, 在 CD24 的下游, 其表达与多种致癌信号通路的改变有关, 包括 Src/STAT3、EGFR、HER2、Ras 样 GTPase、MAPK、AKT/mTOR、WNT/ $\beta$ -catenin 以及 miRNA 相关通路。这些通路的激活可促进肿瘤的增殖、侵袭和干性获得。在 CD24 的上游, 它与配体如 P-选择素、E-选择素和 L1 细胞黏附分子 (L1CAM) 等结合, 从而增强肿瘤细胞的黏附和转移能力, 促进肿瘤细胞的增殖。

CD24 具有多种免疫学功能。1978 年, CD24 首次被认定为热稳定抗原作为一种高度可变的糖基化蛋白质, 最初被描述为前 B 淋巴细胞标志物 (HAS)。在 B 细胞发育的不同阶段 CD24 表现出不同的表达模式, 它在 B 细胞祖细胞上高水平表达, 并在成熟的静息 B 细胞上保持表达, 但不在终末分化的浆细胞上表达。CD24 的缺乏会导致骨髓中晚期前 B 细胞和未成熟 B 细胞群的减少。同样地, 在 T 细胞的发育过程中, CD24 的表达水平也会发生类似的变化。在未成熟 T 细胞中, CD24 的表达水平较高; 而当 T 细胞成熟后, 其表达水平会下降; 在外周 T 细胞中, CD24 的表达相对较弱, 但在 T 细胞活化时, 其表达水平会上调。功能性 CD24 基因对于淋巴细胞减少的宿主中 T 细胞的最佳稳态增

殖是必需的，CD24 表达的降低可能导致 T 细胞增殖失控，对自身免疫产生影响。而在树突状细胞上，CD24 是 T 细胞稳态增殖的负调节因子。在生物体层面，CD24 的缺乏与 CD28 的缺乏具有协同作用，能够抑制 CD4 和 CD8 T 细胞的反应。

CD24在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。2019年的研究发现，CD24与其配体Siglec-10的相互作用能够释放“不要吃我”信号，从而抑制先天免疫系统中巨噬细胞的吞噬作用。Siglec受体家族存在于免疫细胞中，它们以唾液酸依赖的方式与CD24发生相互作用，导致巨噬细胞信号级联抑制和免疫反应效率的降低。进一步的研究发现，利用单克隆抗体阻断CD24与受体的连接或沉默CD24基因可以显著提高巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力，而这种吞噬能力的提高与Siglec-10的表达密切相关。Siglec-10可以作为免疫反应的负调节剂，并在与CD24相互作用时抑制树突状细胞和B细胞的活化。此外，CD24还可以充当NKG2D的配体，抑制NKG2D介导的免疫反应并促进肿瘤的免疫逃逸。

综上所述，CD24的表达与细胞发育或成熟的阶段密切相关：它在祖细胞和代谢活跃的细胞中高表达，而在终末分化的细胞中表达较低。在肿瘤生物学的调控中，CD24本身可以通过结合配体进行细胞信号转导，从而增强肿瘤的干性、增殖、侵袭和转移能力。并且，肿瘤细胞上的CD24与免疫细胞上的配体分子之间的相互作用可以介导肿瘤的免疫逃逸。因此，CD24是一个理想的药物靶点。阻断CD24可以实现抑制肿瘤的生长、侵袭和转移；同时，阻断CD24还可以增强抗肿瘤免疫，进一步控制肿瘤的发展。

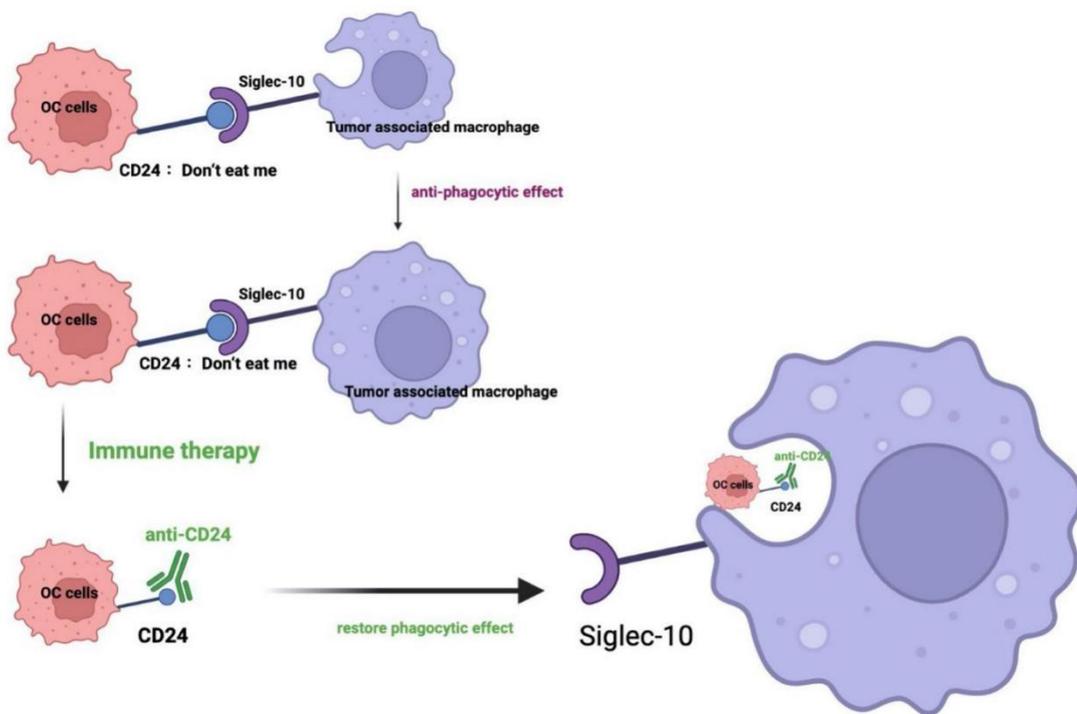


图 1：癌症免疫治疗中 CD24-Siglec-10 信号通路的示意图。

来源：Gu Y, Zhou G, Tang X, et al. The biological roles of CD24 in ovarian cancer: old story, but new tales[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1183285. doi: 10.3389/fimmu.2023.1183285.

## 2. 临床研究现状

目前，靶向CD24的药物正处于临床试验和临床前研究阶段，这些药物包括单克隆抗体、双特异性抗体、抗体融合类蛋白、抗体偶联药物（ADC）、基于嵌合抗原受体的免疫疗法和基因治疗。

### 2.1 靶向CD24的单克隆抗体

单克隆抗体疗法是一种采用特异性抗体靶向癌细胞上独有或过表达抗原的治疗方法。CD24是继CD47之后的另一释放“不要吃我”的抗吞噬信号的机制，可保护肿瘤细胞免受分泌Siglec-10的巨噬细胞的吞噬。阻断CD24/Siglec-10信号传导的CD24单克隆抗体（CD24 mAb）被认为是一种新型先天免疫检查点抑制剂。目前已报道的CD24 mAb有ALB9、SWA11、IMM47和hG7-BM3。

ALB9是一种CD24特异性的小鼠IgG1抗体，也是最早完成临床试验的CD24 mAb。在一项1/2期研究中，评估了ALB9联合CD21 mAb输注对B细胞淋巴增殖性综合征的作用。通过长期随访，结果显示ALB9联合CD21 mAb对B细胞淋巴增殖性综合征安全有效。在实体肿瘤领域，临床前模型发现ALB9可抑制CD24过表达的人类尿路上皮癌细胞的肺转移，并且治疗停止后肺转移又可迅速重启。同样地，三阴性乳腺癌（TNBC）的临床前研究表明ALB9可抑制TNBC肺转移并提高生存率。

SWA11单克隆抗体（IgG2a CD24 mAb）是另一种CD24 mAb。SWA11对表达CD24的肿瘤细胞具有较高的亲和力和特异性。CD24与SWA11结合后被内化，改变STAT3依赖的基因表达和Src磷酸化，从而影响肿瘤细胞的增殖、黏附、侵袭和基因表达。此外，SWA11还可以引发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）作用或补体激活等重要的免疫反应机制，并对肿瘤内的细胞因子产生影响，增加巨噬细胞向肿瘤组织的浸润，从而有助于提高整体的治疗效果。SWA11被证明可抑制人肺癌、卵巢癌和胰腺癌细胞的增殖，并阻碍人结直肠癌异种移植模型中的肿瘤生长。此外，SWA11已被证明可以提高多种化疗药物的抗肿瘤效果，包括奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、伊立替康、紫杉醇和多柔比星和吉西他滨。Clone SN3促进卵巢癌和乳腺癌患者来源的CD24+细胞系的吞噬作用，并通过巨噬细胞介导的肿瘤生长抑制提高体内存活率。在套细胞淋巴瘤（MCL）中，Clone SN3能显著促进肿瘤相关吞噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用，其吞噬率与anti-CD47单克隆抗体相似。

hG7-BM3是由中国药科大学天然药物国家重点实验室的张娟团队开发的人源化CD24 mAb。体外试验表明，hG7-BM3具有较低的免疫原性和高稳定性，在人体内安全稳定。此外，它还能增强自然杀伤（NK）细胞和外周血单核细胞介导的CD24+肝细胞癌（HCC）细胞杀伤作用。

IMM47是一种靶向CD24的人源化IgG1单克隆抗体。临床前研究表明，IMM47已被证明能有效抑制乳腺癌的生长。机制研究揭示，IMM47可通过巨噬细胞抗原呈递抑制

CD24/Siglec-10相互作用并增加NK细胞因子的释放；通过破坏抑制性CD24/Siglec-10相互作用直接刺激T细胞的免疫反应，并通过ADCP和ADCC直接激活NK细胞。此外，IMM47与抗PD-1抗体联合使用时具有协同作用。这些发现表明，IMM47作为癌症免疫疗法无论是单独使用还是与其他治疗方法联合使用都具有巨大潜力。目前，该药物正在宜明昂科生物医药技术（上海）股份有限公司资助下进行I期临床研究（NCT05985083）。根据前期数据，2023年10月16日，该药物获得国家药品监督管理局（NMPA）的临床批准。

KH-801在2023年癌症治疗学会年会进行披露，结果表明KH801不仅通过阻断CD24/Siglec10轴信号、ADCC和ADCP增强吞噬作用直接杀伤肿瘤细胞，而且通过增强M2 TAMs清除和T细胞浸润来调节肿瘤微环境（TME），在多种实体肿瘤临床前模型中表现出不错的肿瘤生长抑制活性。目前，该药物正在北京康弘生物医药有限公司的资助下进行I期临床研究（NCT06364501）。

ATG-031在2023年美国癌症研究协会年会（AACR）上进行披露。结果表明，ATG-031在动物体内表现出强大的抗肿瘤活性，可将M2样TAM重新极化为TME中的抗肿瘤M1亚型，并诱导全身抗肿瘤免疫。目前，该药物正在德琪（浙江）医药科技有限公司的资助下开展I期临床研究（NCT06028373），以研究ATG-031对癌症患者的安全性和有效性。

## 2.2 靶向CD24的双特异性抗体

rG7S-MICA是一种新型双特异性单克隆抗体融合蛋白，由靶向肿瘤相关抗原CD24和人类MHC I类相关链A（MICA）的单链抗体片段（scFv）组成。一方面，rG7S-MICA中使用的scFv源自G7mAb，可以特异性识别CD24表达高的肿瘤细胞。另一方面，MICA是NK细胞上发现的自然杀伤细胞受体NK组2成员D（NKG2D）受体的主要免疫配体。因此，rG7S-MICA通过将NK细胞募集到CD24+肿瘤细胞来诱导NK细胞介导的细胞毒性，从而显著提高亲和力和ADCC作用。

IBD0333是一种新型4-1BB/CD24双特异性抗体。该药物在2024年AACR进行临床前研究披露，结果显示，IBD0333可同时刺激先天性和适应性免疫，实现强大的协同效应，同时降低肝毒性。在带有结肠癌细胞的小鼠模型中，IBD0333表现出优异的肿瘤抑制活性，1 mg/kg时肿瘤生长抑制率为99%，3 mg/kg时肿瘤生长抑制率为100%。目前，IBD0333正在盛禾（中国）生物制药有限公司的资助下进行针对局部晚期/转移性实体瘤或非霍奇金淋巴瘤的I期临床试验（NCT06292208）。

## 2.3 靶向CD24的抗体药物偶联药物（ADC）

ADC是一种将抗体与活性细胞毒性药物连接起来的靶向药物。利用抗体将细胞毒性药物递送至肿瘤细胞，可以提高治疗特异性并降低与细胞毒性药物比例相关的全身毒性。靶向CD24的抗体疗法虽然具有有效的肿瘤抑制和免疫激活作用，但由于CD24也在正常组织表达，正常组织细胞的交叉反应造成的毒副作用是CD24 mAb不可回避的缺陷。ADC药

物在具备CD24特异性靶向的同时，有偶联的细胞毒性药物发挥抗肿瘤作用，能有效降低CD24抗体剂量，减少抗原交叉反应的同时提高疗效。目前，报道的靶向CD24的ADC药物有SWA11.dgA、SWA11-ZZ-PE38、SWA11-DOX、HN-01和G7mAb-DOX。

SWA11.dgA是由抗CD24的单克隆抗体SWA11通过二价接头SMPT偶联到去糖基化蓖麻毒素A链（dgA）构建而成的。临床前研究表明，SWA11.dgA不仅延缓了小细胞肺癌异种移植模型中的肿瘤生长，而且还在伯基特淋巴瘤小鼠模型中实现了持久的完全缓解并提高了生存率。

SWA11-ZZ-PE38是将SWA11与绿脓杆菌外毒素PE38偶联形成的ADC。体内研究表明，SWA11-ZZ-PE38在体内通过抑制EF2和阻止蛋白质合成来杀伤结直肠癌细胞，抑制小鼠HCC移植瘤的生长。与单用SWA11相比，SWA11-ZZ-PE38显著减少了单抗的使用及其潜在的副作用。

SWA11-DOX是一种将SWA11与阿霉素（DOX）偶联的高细胞毒性药物。SWA11-DOX通过与小细胞肺癌细胞表面CD24结合，迅速内化进入小细胞肺癌细胞。SWA11-DOX能够抑制50%的胸腺嘧啶核苷掺入，选择性比游离阿霉素高100倍。特异性靶向细胞表面CD24、快速内化和有效释放单克隆抗体中的阿霉素是SWA11-DOX发挥选择性和强效作用的必要条件。

HN-01是将NO供体HL-2与靶向CD24抗原的单克隆抗体G7mAb通过硫醚键结合生成的抗体一氧化氮偶联物（ANC）。HN-01具有高效内化作用，可显著增加HCC的NO释放。HN-01还能增加肿瘤细胞NO水平，促进细胞色素c释放到细胞质中，诱导线粒体呼吸抑制，最终导致细胞死亡。与单独使用HL-2或G7mAb相比，HN-01以剂量依赖性方式显著提高对CD24<sup>+</sup>HCC的增殖抑制作用。体内实验表明，HN-01能显著、持久地抑制异种移植瘤的生长，并显著延长荷瘤小鼠的生存时间。

G7mAb-DOX是通过使用交联剂GMBS将DOX与G7mAb进行偶联而形成的组合物。在体外实验中，G7mAb-DOX能够被CD24<sup>+</sup>肿瘤细胞特异性地捕获和内吞，且平均每个抗体上携带有2个药物分子。与临床前模型中的其他治疗方法相比，G7mAb-DOX展现出了显著的肿瘤生长抑制效果和延长HCC模型生存期的能力，同时表现出更高的疗效和更低的全身毒性。

总体来说，靶向CD24的ADC显示出较好的抗原亲和性并具有强效的肿瘤杀伤作用。然而，目前尚未见有相关的药物进入临床研究阶段，这可能是由于既往研究所使用的抗体-药物偶联技术不足以实现稳定的偶联和药物释放。随着抗体-药物偶联技术的进步，靶向CD24的ADC凭借其低抗原交叉反应和高效的肿瘤杀伤作用，展现出了极具吸引力的应用前景。

## 2.4 靶向CD24的CAR细胞疗法

嵌合抗原受体（CAR）是一种人工合成的受体，在识别和清除表达特定靶抗原的肿瘤细胞方面发挥着至关重要的作用。它的工作原理是重新激活淋巴细胞，包括T细胞、NK细胞、DC细胞等。其中最常见的是T淋巴细胞。CAR与细胞表面表达的靶抗原的结合不依赖于MHC，因此能产生强大的T细胞激活和抗肿瘤反应。CD24的CAR-T细胞疗法已被报道在多发性骨髓瘤、胰腺癌和乳腺癌的临床前模型中具有显著的抗肿瘤作用。其机制在于，CD24 CAR-T能够阻断CD24/sigless-10通路；同时，活化的CD24 CAR-T细胞可以释放TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ ，从而促进巨噬细胞向M1型极化。经过CD24-CAR T治疗后，肿瘤微环境（TME）中的巨噬细胞数量减少到正常水平的80%，而中性粒细胞和B细胞数量则有所增加。除了T细胞，CAR-NK细胞也对CD24<sup>+</sup>癌细胞具有显著的细胞毒作用。既往研究显示，CD24-CAR NK细胞处理泌尿系统肿瘤细胞后，细胞存活率显著下降，并诱导细胞凋亡，尤其是对CD24<sup>+</sup>肿瘤细胞。同样，在卵巢癌细胞系中，CAR-NK也显示出显著的细胞毒作用。对于CAR细胞疗法的研发，另一种创新方法是利用树突状细胞负载针对不同表面抗原（包括CD24）的抗体包裹的癌细胞，将肿瘤抗原交叉递送到CD8<sup>+</sup>T细胞，从而在肿瘤细胞中促进T细胞介导的细胞毒作用。在一项单中心临床研究中，36例接受手术切除的原发性肝癌患者接受了自体细胞因子和树突状细胞诱导的CD24肽负载的CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>II型杀伤T淋巴细胞的辅助治疗。研究结果表明，该治疗方案耐受性良好，不良事件发生率低。此外，研究发现，接受2次和4次治疗的患者的4年存活率分别为47%和53%。

## 2.5 靶向CD24的基因治疗

CD24 mAb主要使用来源于鼠的单抗，但其局限性之一是可能在人体中引发免疫反应。尽管人源单抗具有潜在优势，但在生产和成本方面都存在困难。因此，针对CD24的基因治疗目前成为一个具有前景的研究领域。基因治疗是一种利用载体将外源核酸导入靶细胞的生物治疗方法，旨在增强或减少特定基因的表达，并有助于纠正或补偿构成疾病状态的遗传缺陷和异常。其中，RNAi疗法是一种基于RNA干扰（RNAi）机制的基因沉默技术。它通过使用小干扰RNA（siRNA）分子来特异性地降低或沉默疾病相关基因的表达，从而达到治疗目的。临床前研究表明，采用小干扰RNA（siRNA）和shRNA敲低CD24的表达可抑制胰腺癌、结直肠癌和卵巢癌的生长和发展。然而，与其他靶点的RNAi疗法一样，RNA疗法也面临一些挑战，如潜在的靶外效应以及其在肿瘤患者中的治疗有效性仍需进一步研究和改善。这可能会在一定程度上限制针对CD24的RNAi药物的未来开发和应用。

## 3. 前景与挑战

CD24 在多种肿瘤细胞中高表达，并与多个信号转导途径相关联，涉及 Src 激酶、Wnt/ $\beta$ -catenin、HER2 及 MAPK 等通路。激活的 CD24/Siglec10 通路可以抑制巨噬细胞介导的细胞毒性 T 细胞的功能和吞噬功能，从而促进肿瘤的免疫逃逸。因此，CD24 被视为

CD47 分子之外的另一重要的调控巨噬细胞活性的免疫抑制性检查点。相较于单独靶向 CD47 的药物，CD24 作为新发现的“补充”靶点，在激活巨噬细胞方面展现出了更大的潜力。高水平的 CD24 表达通常与较差的临床预后相关，使其成为各种类型癌症的预后标志物。临床前研究表明 CD24 是控制肿瘤增殖、侵袭以及调节抗肿瘤免疫的关键分子。因此，CD24 作为抗肿瘤药物的潜在靶点而备受关注，多项临床研究结果也显示基于靶向 CD24 的治疗极具应用前景。

尽管 CD24 已经显示了作为抗肿瘤靶点的巨大潜力，但其在肿瘤进展及免疫逃逸中的具体功能作用尚未完全阐释。CD24 在肿瘤发病机制中的各种功能和潜在的分子机制仍有待于进一步的研究和阐明。

尽管 CD24 作为肿瘤治疗靶点取得了快速进展，但其临床应用仍面临着一些挑战。首先，CD24 广泛表达于正常的造血和非造血细胞，这使得其安全性受到挑战。其次，单克隆抗体的交叉反应也需要进一步优化和改进。抗体偶联药物开发可能是具有前景的方向，但如何构建亲和力稳定、抗体偶联和释放合理的递送系统是未来研究的主要突破点。此外，CAR-T、CAR-NK 等细胞治疗也展示出有效的抗肿瘤活性，但与其他 CAR-T 治疗类似，CAR 的特异性和实体瘤中浸润困难是需要克服的难点。

(执笔：吴 芳)

(审校：赵洪云)

## 参考文献

1. Springer T, Galfrè G, Secher DS, et al. Monoclonal xenogeneic antibodies to murine cell surface antigens: identification of novel leukocyte differentiation antigens[J]. *Eur J Immunol*, 1978, 8(8): 539-551. doi: 10.1002/eji.1830080802.
2. Tarhriz V, Bandehpour M, Dastmalchi S, et al. Overview of CD24 as a new molecular marker in ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2134-2142. doi: 10.1002/jcp.27581.
3. Ayre DC, Pallegar NK, Fairbridge NA, et al. Analysis of the structure, evolution, and expression of CD24, an important regulator of cell fate[J]. *Gene*, 2016, 590(2): 324-337. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.038.
4. Li X, Tian W, Jiang Z, et al. Targeting CD24/Siglec-10 signal pathway for cancer immunotherapy: recent advances and future directions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(2): 31. doi: 10.1007/s00262-023-03606-0.
5. Chen CY, Kimura H, Landek-Salgado MA, et al. Regenerative potentials of the murine thyroid in experimental autoimmune thyroiditis: role of CD24[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1): 492-499. doi: 10.1210/en.2008-0639.
6. Muraro MJ, Dharmadhikari G, Grün D, et al. A Single-Cell Transcriptome Atlas of the Human Pancreas[J]. *Cell Syst*, 2016, 3(4):385-394.e3. doi: 10.1016/j.cels.2016.09.002.

7. Fang X, Zheng P, Tang J, et al. CD24: from A to Z[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(2): 100-103. doi: 10.1038/cmi.2009.119.
8. Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-396. doi: 10.1038/s41586-019-1456-0.
9. Wang H, Shi P, Shi X, et al. Surprising magic of CD24 beyond cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1334922. doi: 10.1038/s41586-019-1456-0.
10. Bretz NP, Salnikov AV, Perne C, et al. CD24 controls Src/STAT3 activity in human tumors[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(22): 3863-3879. doi: 10.1007/s00018-012-1055-9.
11. Deng W, Gu L, Li X, et al. CD24 associates with EGFR and supports EGF/EGFR signaling via RhoA in gastric cancer cells[J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 32. doi: 10.1186/s12967-016-0787-y.
12. Hosonaga M, Arima Y, Sugihara E, et al. Expression of CD24 is associated with HER2 expression and supports HER2-Akt signaling in HER2-positive breast cancer cells[J]. *Cancer Science*, 2014, 105(7): 779-787. doi: 10.1111/cas.12427.
13. Smith SC, Oxford G, Wu Z, et al. The metastasis-associated gene CD24 is regulated by Ral GTPase and is a mediator of cell proliferation and survival in human cancer[J]. *Cancer Research*, 2006, 66(4): 1917-1922. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3855.
14. Wang W, Wang X, Peng L, et al. CD24-dependent MAPK pathway activation is required for colorectal cancer cell proliferation[J]. *Cancer Science*, 2010, 101(1): 112-119. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01370.x.
15. Lu S, Yao Y, Xu G, et al. CD24 regulates sorafenib resistance via activating autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 646. doi: 10.1038/s41419-018-0681-z.
16. Ahmed MAH, Jackson D, Seth R, et al. CD24 is upregulated in inflammatory bowel disease and stimulates cell motility and colony formation[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(5): 795-803. doi: 10.1002/ibd.21134.
17. Li O, Chang X, Zhang H, et al. Massive and destructive T cell response to homeostatic cue in CD24-deficient lymphopenic hosts[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1713-1720. doi: 10.1084/jem.20052293.
18. Zhao M, Li J, Chen F, et al. Engineering nanoparticles boost TNBC therapy by CD24 blockade and mitochondrial dynamics regulation[J]. *J Control Release*, 2023, 355: 211-227. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.01.075.
19. Han Y, Sun F, Zhang X, et al. CD24 targeting bi-specific antibody that simultaneously stimulates NKG2D enhances the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(5): 1179-1190. doi: 10.1007/s00432-019-02865-8.
20. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome[J]. *Blood*, 1998, 92(9): 3137-3147. PMID: 9787149.
21. Overdevest JB, Thomas S, Kristiansen G, et al. CD24 offers a therapeutic target for control of bladder cancer metastasis based on a requirement for lung colonization[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(11): 3802-3811. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0519.

22. Chan SH, Tsai KW, Chiu SY, et al. Identification of the Novel Role of CD24 as an Oncogenesis Regulator and Therapeutic Target for Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(1): 147-161. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0292.
23. Salnikov AV, Bretz NP, Perne C, et al. Antibody targeting of CD24 efficiently retards growth and influences cytokine milieu in experimental carcinomas[J]. *British Journal of Cancer*, 2013, 108(7): 1449-1459. doi: 10.1038/bjc.2013.102.
24. Sagiv E, Kazanov D, Arber N. CD24 plays an important role in the carcinogenesis process of the pancreas[J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(6): 280-284. doi: 10.1016/j.biopha.2006.06.006.
25. Freile JÁ, Ustyanovska Avtenyuk N, Corrales MG, et al. CD24 Is a Potential Immunotherapeutic Target for Mantle Cell Lymphoma[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5):1175. doi: 10.3390/biomedicines10051175.
26. Sun F, Wang T, Jiang J, et al. Engineering a high-affinity humanized anti-CD24 antibody to target hepatocellular carcinoma by a novel CDR grafting design[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51238-51252. doi: 10.18632/oncotarget.17228.
27. Li S, Chen D, Guo H, et al. IMM47, a humanized monoclonal antibody that targets CD24, exhibits exceptional anti-tumor efficacy by blocking the CD24/Siglec-10 interaction and can be used as monotherapy or in combination with anti-PD1 antibodies for cancer immunotherapy[J]. *Antib Ther*, 2023, 6(4): 240-252.
28. Ke X, Zhao Y, Ren P, et al. 503 KH-801, a differentiated humanized anti-CD24 antibody, potentiates the effects of immunomodulatory and anti-tumor activity in preclinical cancer models with favorable safety profiles[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2023, 11(Suppl 1): A564.
29. Chen P, Deng M, Liu Y, et al. Abstract 6641: ATG-031, a first-in-class humanized anti-CD24 antibody, demonstrates potent in vivo efficacy and repolarizes tumor-associated macrophages in the TME[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(7\_Supplement): 6641-.
30. Wang T, Sun F, Xie W, et al. A bispecific protein rG7S-MICA recruits natural killer cells and enhances NKG2D-mediated immunosurveillance against hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 372(2): 166-178. doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.001.
31. Jiang X, Wu C, Chen Z, et al. Abstract 5307: Preclinical evaluation of a potential FIC 4-1BB/CD24 bispecific antibody IBD0333[J]. *Cancer Research*, 2024, 84(6\_Supplement): 5307-.
32. Schnell R, Katouzi AA, Linnartz C, et al. Potent anti-tumor effects of an anti-CD24 ricin A-chain immunotoxin in vitro and in a disseminated human Burkitt's lymphoma model in SCID mice[J]. *International Journal of Cancer*, 1996, 66(4): 526-531. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960516)66:4<526::AID-IJC17>3.0.CO;2-5.
33. Shapira S, Shapira A, Starr A, et al. An immunoconjugate of anti-CD24 and Pseudomonas exotoxin selectively kills human colorectal tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 935-946. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.004.
34. Froesch B A, Stahel R A, Zangemeister-Wittke U. Preparation and functional evaluation of new doxorubicin immunoconjugates containing an acid-sensitive linker on small-cell lung cancer cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1996, 42(1): 55-63. doi: 10.1007/s002620050251.

35. Sun F, Wang Y, Luo X, et al. Anti-CD24 Antibody-Nitric Oxide Conjugate Selectively and Potently Suppresses Hepatic Carcinoma[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(13): 3395-3405. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2839.
36. Ma Z, He H, Sun F, et al. Selective targeted delivery of doxorubicin via conjugating to anti-CD24 antibody results in enhanced antitumor potency for hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(10): 1929-1940. doi: 10.1007/s00432-017-2436-0.
37. Maliar A, Servais C, Waks T, et al. Redirected T cells that target pancreatic adenocarcinoma antigens eliminate tumors and metastases in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1375-1384.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.017.
38. Yang P, Yu F, Yao Z, et al. CD24 is a novel target of chimeric antigen receptor T cells for the treatment of triple negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(10): 3191-3202. doi: 10.1007/s00262-023-03491-7.
39. Sun F, Cheng Y, Wanchai V, et al. Bispecific BCMA/CD24 CAR-T cells control multiple myeloma growth[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 615. doi: 10.1038/s41467-024-44873-4.
40. Söhngen C, Thomas DJ, Skowron MA, et al. CD24 targeting with NK-CAR immunotherapy in testis, prostate, renal and (luminal-type) bladder cancer and identification of direct CD24 interaction partners[J]. *FEBS J*, 2023, 290(20): 4864-4876. doi: 10.1111/febs.16880.
41. Klapdor R, Wang S, Morgan M, et al. Characterization of a Novel Third-Generation Anti-CD24-CAR against Ovarian Cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(3) doi: 10.3390/ijms20030660.
42. Xu K, Meng Z, Mu X, et al. One Single Site Clinical Study: To Evaluate the Safety and Efficacy of Immunotherapy With Autologous Dendritic Cells, Cytokine-Induced Killer Cells in Primary Hepatocellular Carcinoma Patients[J]. *Frontiers In Oncology*, 2020, 10: 581270. doi: 10.3389/fonc.2020.581270.
43. Sagiv E, Starr A, Rozovski U, et al. Targeting CD24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering RNA[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(8): 2803-2812. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6463.
44. Okabe H, Aoki K, Yogosawa S, et al. Downregulation of CD24 suppresses bone metastasis of lung cancer[J]. *Cancer Science*, 2018, 109(1): 112-120. doi: 10.1111/cas.13435.
45. Su D, Deng H, Zhao X, et al. Targeting CD24 for treatment of ovarian cancer by short hairpin RNA[J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(5): 642-652. doi: 10.1080/14653240902878308.

## 六、Cdc42 (cell division cycle 42, 细胞分裂周期蛋白 42)

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, Cdc42) 是一类广泛表达的小分子三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 酶, 它属于 Rho 蛋白家族的重要成员。Rho 蛋白家族由一组相对分子质量在 20 000~25 000 之间的 GTP 结合蛋白组成, 这些蛋白都具有 GTP 酶活性, 因此 Cdc42 又被称为 Rho GTP 酶。作为细胞信号转导的重要枢纽, Rho 蛋白家族能够在与 GTP 结合的活化状态和与 GDP 结合的失活状态之间实现快速转换, 有效地将细胞外信号传递至细胞内, 发挥着“分子信号开关”的重要作用。迄今为止, 该家族已发现包括 Cdc42、Rho 和 Rac 在内的 3 个亚家族, 共计 10 余种蛋白成员。大量研究表明, Rho 蛋白家族在细胞应力纤维装配和黏附斑信号转导过程中发挥着至关重要的作用。

Cdc42 最初是在酿酒酵母中被发现的, 作为一种细胞分裂的调节物, 它的主要作用是对出芽位点进行选择以及随后调节芽的生成。在秀丽隐杆线虫和果蝇中, Cdc42 是早期发育所必需的蛋白, 它在胚胎期就开始表达, 具有维持细胞极性和细胞形态、诱导细胞分化的能力, 这些功能与细胞新陈代谢密切相关。研究发现, 从酵母菌到哺乳动物, Cdc42 在细胞信号转导和细胞进程中都发挥着重要作用。具体来说, Cdc42 能够调节细胞骨架的形态学改变, 并参与到细胞增殖、极性、迁移、黏附、分裂、转录和生长等生理过程中所涉及的膜运输功能的调节。

Cdc42 参与的细胞内生理过程对于细胞正常功能的维持至关重要, 而其降解则与癌症、神经系统疾病、心血管疾病、免疫系统疾病等病理状态紧密相关。因此, 严格控制 Cdc42 的激活状态显得尤为重要。与其他 GTP 酶一样, Cdc42 能在与 GDP 结合的失活态和与 GTP 结合的激活态之间进行转换。这一转换过程受到三个组蛋白的调节: GTP 酶激活蛋白 (GTPase-activating proteins, GAPs)、鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factors, GEFs) 和鸟嘌呤核苷酸抑制剂 (guanine nucleotide dissociation inhibitors, GDIs)。其中, GEF 能够催化 Cdc42 从结合 GDP 的非活性状态转变为结合 GTP 的活性状态, 这一过程伴随着细胞骨架的重塑, 并进一步激活其下游的相关信号通路, 最终引发细胞增殖和迁移等一系列细胞功能的变化。值得注意的是, Cdc42 在肺癌、乳腺癌、结直肠癌、食管鳞癌等多种恶性肿瘤中均呈现高表达, 与肿瘤的发生、侵袭和转移密切相关, 这提示 Cdc42 可能成为肿瘤治疗的潜在靶点。

### 2. 临床研究现状

由于 Cdc42 在细胞中以微摩尔水平存在, 并且它与其他因素之间的信号转导过程复杂, 因此, 长期以来, 研发针对 Cdc42 的药物被认为是一项极具挑战性的任务。然而, 近年来, 随着科研的深入, 已有一些针对 Cdc42 靶点的药物在开发中, 这些药物旨在通过多种途径抑制 Cdc42 的激活。

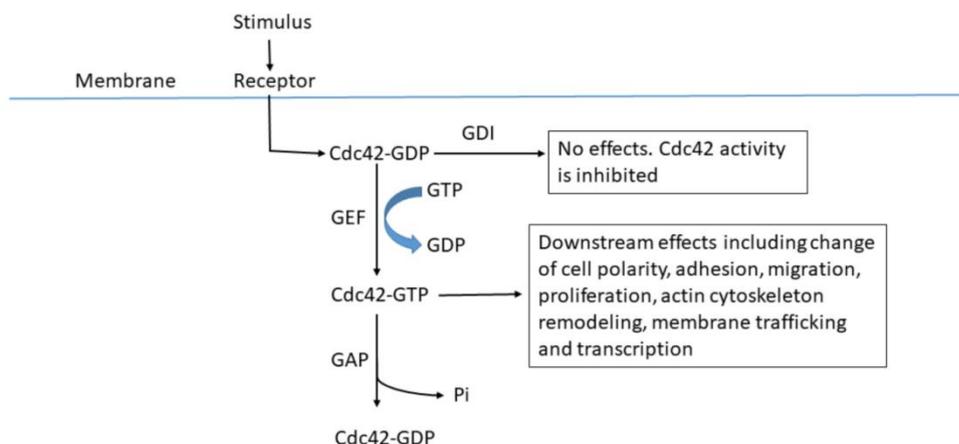


图 1: Cdc42 的调控。

来源: Azios NG, Krishnamoorthy L, Harris M, et al. Estrogen and resveratrol regulate Rac and Cdc42 signaling to the actin cytoskeleton of metastatic breast cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2):147-158. doi: 10.1593/neo.06778.

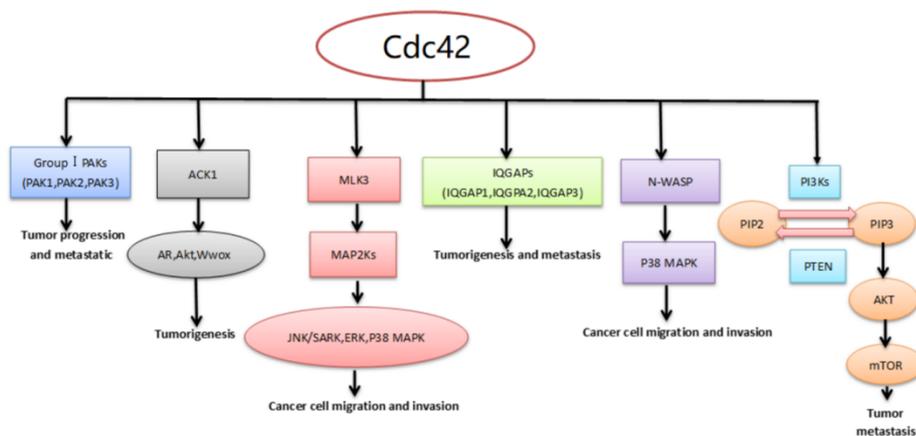


图 2: Cdc42 下游效应/接头蛋白。

来源: Xiao XH, Lv LC, Duan J, et al. Regulating Cdc42 and Its Signaling Pathways in Cancer: Small Molecules and MicroRNA as New Treatment Candidates[J]. *Molecules*, 2018, 23(4):787. Published 2018 Mar 29. doi:10.3390/molecules23040787IF: 4.2 Q2.

## 2.1 GEF 相互作用抑制剂

这类抑制剂通过阻断 GEF 与小 GTPase 的相互作用，防止小 GTPase 从不活跃的 GDP 结合状态转变为活跃的 GTP 结合状态，从而有效抑制小 GTPase 的活性。常见的 GEF 相互作用抑制剂包括 EHop-016、MBQ-167、R-氯诺昔康（R-ketorolac）以及米托蒽醌（Mitoxantrone, MTX）。其中，MBQ-167 是 Rac 和 Cdc42 及其下游效应物 PAK 激活的特异性有效抑制剂，被认为是目前最有效的 Cdc42 抑制剂之一。它在上皮-间质转化过程（epithelial-mesenchymal transition, EMT）中的乳腺癌细胞表现出高效的肿瘤抑制作用。

和选择性。MBQ-167 的作用机制主要包括：抑制 Rac 和 Cdc42 的激活，特异性抑制 Rac/Cdc42/PAK 信号级联，以及在体外与 Rac 直接相互作用。EHop-016 是另一种重要的 GEF 相互作用抑制剂，它能够抑制转移性癌细胞中 Cdc42 的活化，其半数抑制浓度(IC50) 约为 $>10\mu\text{mol/L}$ 。此外，EHop-016 还展现出抑制乳腺癌细胞生长、阻断血管生成和转移的能力。然而，为了进一步提高其治疗效果，EHop-016 的生物利用度和高效浓度还需要进一步优化。

## 2.2 核苷酸结合抑制剂

R-氯诺昔康 (R-ketorolac) 作为 Cdc42 和 Rac 的变构抑制剂，是第一个进入临床试验的 FDA 批准的 Cdc42 和 Rac 抑制剂，已在乳腺癌动物模型中显示出抑制肿瘤的效果。而米托蒽醌 (Mitoxantrone, MTX) 作为拓扑异构酶 II 抑制剂，则可以阻止 Cdc42 的 GTP 结合，从而抑制细胞迁移。

## 2.3 RhoGDI 调节剂

Secramine 是一种 RhoGDI 调节剂，它通过 RhoGDI 依赖性方式抑制 Cdc42 的活化。Secramine 通过抑制 PIP2 (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) 刺激的 Cdc42/N-WASP (Neural Wiskott-Aldrich Syndrome Protein) /Arp2/3 (Actin-related protein 2/3 complex) 介导的肌动蛋白聚合来发挥作用，但其抑制作用不具有选择性。

## 2.4 二甲双胍

二甲双胍是一种广泛使用的药物，研究发现它能够通过下调 Cdc42 从而抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移。虽然二甲双胍的抗癌活性主要通过 AMPK 信号通路实现，但 Cdc42 的下调并不依赖于此典型路径。

## 2.5 灵芝三萜提取物 (GAEE)

灵芝三萜提取物 (GAEE) 含有 GA、GA 异构体和脱氢 GA 等成分，它可以降低 FAK 活化并破坏 FAK 与 Src 之间的相互作用，从而减弱乳腺癌中 Src/FAK 复合物与 Paxillin 之间的亲和力。由于 Paxillin 具有 Cdc42 募集功能，因此 GAEE 可以下调 Cdc42 并减弱 Cdc42 与 N-WASP 之间的相互作用，导致细胞前缘受损，从而抑制细胞迁移。这一发现表明，GAEE 可能是乳腺癌的有效抗癌药物。

## 2.6 白藜芦醇

白藜芦醇是一种植物抗毒素，最初是从葡萄中提取的。它与 ER 结合产生的效应与浓度密切相关。在低浓度下，白藜芦醇可以模仿雌激素的作用；而在高浓度下则具有抗雌激素作用。研究发现，高浓度的白藜芦醇可以诱导 Cdc42 抑制，导致广泛而持续的丝状伪足反应，这是由于 Rac 活化受到抑制，而 Rac 负责将丝状伪足转化为板状伪足。Rac 活化降

低最终导致非极性丝状伪足的出现，从而抑制乳腺癌细胞的迁移。这种浓度依赖性效应为其在癌症治疗中的应用提供了理论基础和研究方向。

## 2.7 其他

基于 Cdc42 疗法的改进之处：①选择性问题：许多 Cdc42 抑制剂，如 EHop-016 和 MBQ-167，也会靶向 Rac，因此需要提高其选择性，以减少对正常细胞的潜在影响。②生物利用度和有效浓度：例如，EHop-016 的生物利用度和有效浓度仍需改进，以提高其在体内的治疗效果。③临床试验药物不足：尽管有一些有前景的临床前研究结果，但目前仍缺乏能够开展临床试验的药物。Cdc42 作为 Rho 家族的小 GTPase，在多种癌症的发生和发展中起关键作用。通过抑制其 GTP 结合，可以阻止细胞迁移和侵袭，从而成为癌症治疗的有效靶点。通过改善选择性、提高生物利用度和开展更多临床试验，Cdc42 靶向疗法有望成为有效的抗癌策略。

## 3. 前景与挑战

Cdc42 是小 G 蛋白 Rho 家族的核心成员，能够调控细胞的微丝骨架结构，与细胞的生长增殖、细胞活力、细胞极性等相关。研究表明，Cdc42 在肺癌、结直肠癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤中高表达，并在细胞恶性演进进程中发挥重要作用，因此成为一个极具潜力的药物治疗或基因治疗靶点。

在药物开发方面，已有研究探索了多种 Cdc42 分子抑制剂，如 GEF 相互作用抑制剂（EHop-016、MBQ-167、R-氯诺昔康、米托蒽醌）、RhoGDI 调节剂（Secramine、二甲双胍、GAEE、白藜芦醇）等，其临床前研究结果为肿瘤治疗带来新希望。之外，CASIN 作为 Cdc42 蛋白的新型特异性抑制剂，通过抑制 Cdc42/RhoGDI 复合物活化，达到抑制 Cdc42 蛋白激活的效果。Cdc42BPA/MRCK $\alpha$  激酶作为一个新的激酶靶标，与皮肤癌、卵巢癌和胶质母细胞瘤等多种癌症有关，并在体外和体内展现出抗肿瘤活性。

然而，针对 Cdc42 靶点的药物开发仍面临诸多挑战。例如，活化的 Cdc42 相关激酶 1（ACK1/TNK2）虽被认为是一个具有前景的潜在抗肿瘤靶点，但目前还没有特定的小分子抑制剂进入临床试验。一些 Cdc42 抑制剂，如 EHop-016、MBQ-167 和 R-氯诺昔康，由于 Rho GTPase 家族之间的密切关系，也会靶向 Rac，导致选择性欠佳。许多有前景的化合物在体外试验中对肿瘤细胞产生明显的抑制效果，但在动物模型中治疗效果欠佳，常伴有不良反应的发生，并不能达到临床应用的最高标准。将这些研究成果转化为临床应用面临的挑战包括但不限于药物的开发难度、选择性、特异性、耐药性、潜在的副作用以及如何有效进入肿瘤组织等问题。

当前的研究主要集中在已知的药物作用机制上，如抑制 Cdc42 的活化、调节其效应子等。随着对 Cdc42 在不同肿瘤类型中功能和调控机制的深入了解，未来可能会开发出

针对特定肿瘤类型的个性化治疗策略。除了新的小分子抑制剂或生物制剂，研究者们还在探索 Cdc42 基因突变作为免疫检查点抑制剂治疗反应的生物标志物，这可能为免疫治疗提供新的视角。然而，此方面的研究仍处于初级阶段，需要进一步的研究和验证。未来的治疗策略应侧重于联合现有的癌症疗法和 Cdc42 靶向治疗。抑制 Cdc42 可能与化疗、放疗或内分泌治疗等肿瘤治疗方式产生协同效果，以减少肿瘤细胞的转移及耐药性。

综上所述，Cdc42 靶点在肿瘤治疗方面具有广阔的应用前景。然而，针对 Cdc42 的治疗策略大多处于临床前研究阶段，仍需要开发更具潜力、更有针对性的药物，并开展进一步的临床研究，以验证其疗效和安全性。

(执笔：牛楠)

(审校：陈功)

## 参考文献

1. 张宇,杨德君,颜荣林.细胞分裂周期蛋白 42 在肿瘤发生发展和治疗中作用的最新进展[J].上海交通大学学报(医学版),2016,36(05):752-756. doi:10.3969/j.issn.1674-8115.2016.05.027.
2. Zhang Y, Li J, Lai XN, et al. Focus on Cdc42 in Breast Cancer: New Insights, Target Therapy Development and Non-Coding RNAs[J]. *Cells*, 2019, 8(2):146. doi: 10.3390/cells8020146.
3. Xiao XH, Lv LC, Duan J, et al. Regulating Cdc42 and Its Signaling Pathways in Cancer: Small Molecules and MicroRNA as New Treatment Candidates[J]. *Molecules*, 2018, 23(4):787. doi: 10.3390/molecules23040787.
4. Cruz-Collazo A, Ruiz-Calderon JF, Picon H, et al. Efficacy of Rac and Cdc42 Inhibitor MBQ-167 in Triple-negative Breast Cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12):2420-2432. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0348.
5. Hernández E, De La Mota-Peynado A, Dharmawardhane S, et al. Novel inhibitors of Rac1 in metastatic breast cancer[J]. *P R Health Sci J*, 2010, 29(4):348-356. PMID: 21261173.
6. Dharmawardhane S, Hernandez E, Vlaar C. Development of EHop-016: a small molecule inhibitor of Rac[J]. *Enzymes*, 2013, 33 Pt A(Pt A):117-146. doi: 10.1016/B978-0-12-416749-0.00006-3.
7. Castillo-Pichardo L, Humphries-Bickley T, De La Parra C, et al. The Rac Inhibitor EHop-016 Inhibits Mammary Tumor Growth and Metastasis in a Nude Mouse Model[J]. *Transl Oncol*, 2014, 7(5):546-555. doi: 10.1016/j.tranon.2014.07.004.
8. Humphries-Bickley T, Castillo-Pichardo L, Corujo-Carro F, et al. Pharmacokinetics of Rac inhibitor EHop-016 in mice by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 981-982:19-26. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.12.021.
9. Wu GS, Song YL, Yin ZQ, et al. Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRC-paxillin cascade pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76620. doi: 10.1371/journal.pone.0076620.
10. Faix J, Rottner K. The making of filopodia[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(1):18-25. doi: 10.1016/j.ceb.2005.11.002.

11. Azios NG, Krishnamoorthy L, Harris M, et al. Estrogen and resveratrol regulate Rac and Cdc42 signaling to the actin cytoskeleton of metastatic breast cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2):147-158. doi: 10.1593/neo.06778.
12. Klinge CM, Blankenship KA, Risinger KE, et al. Resveratrol and estradiol rapidly activate MAPK signaling through estrogen receptors alpha and beta in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9):7460-7468. doi: 10.1074/jbc.M411565200.
13. Sukocheva O, Wadham C, Xia P. Estrogen defines the dynamics and destination of transactivated EGF receptor in breast cancer cells: role of S1P<sub>3</sub> receptor and Cdc42[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(4):455-465. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.10.014.
14. 陈婉娴,王思梦,陈张瑜,等.细胞分裂周期蛋白 42 在肿瘤中的作用及其分子机制研究进展[J].*癌变·畸变·突变*,2020,32(02):159-161.
15. Qadir MI, Parveen A, Ali M. Cdc42: Role in Cancer Management[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86(4):432-439. doi: 10.1111/cbdd.12556.
16. East MP, Asquith CRM. CDC42BPA/MRCK $\alpha$ : a kinase target for brain, ovarian and skin cancers[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3):167. doi: 10.1038/d41573-021-00023-9.
17. Wang A, Pei J, Shuai W, et al. Small Molecules Targeting Activated Cdc42-Associated Kinase 1 (ACK1/TNK2) for the Treatment of Cancers[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(22):16328-16348. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01030.
18. 童磊,陈正岗,郑海波,等.细胞分裂周期蛋白 42 基因在肿瘤中的研究进展[J].*中国临床医生杂志*,2024,52(04):386-389.

## 七、CDH3 (Cadherin-3, 钙粘蛋白 3)

钙粘蛋白 3 (Cadherin-3, CDH3), 又称 P-钙粘蛋白 (P-cadherin, 胎盘钙粘蛋白), 是一种重要的细胞黏附蛋白。它最初在小鼠胚胎发育过程中被发现, 属于经典钙粘蛋白 (CDH) 超家族的成员之一。CDH3 在细胞-细胞和细胞-基质黏附中起到重要的调节作用, 并有助于维持胚胎的正常发育。除了在胚胎组织中表达外, CDH3 在成年生物中通常与 CDH1 一起在乳腺基底上皮中表达, 共同维持正常乳腺上皮结构。此外, CDH3 也在前列腺、宫颈以及毛囊的表皮基底层中表达。除了参与细胞黏附作用, CDH3 还被发现与多种肿瘤的发生相关。有文献报道, CDH3 在乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌等多种肿瘤中高表达。然而, CDH3 在不同癌症类型中的表达与预后之间的关系并不一致。这表明 CDH3 在肿瘤中的具体作用机制可能具有复杂性和多样性, 因此需要进一步的研究来深入探讨其在不同肿瘤类型中的功能和影响。

### 1. 靶点机制 (图 1)

P-钙粘蛋白的编码基因为 CDH3, 位于人染色体 16q22.1 区域, 其启动子含有 5'端 CpG 岛。CDH3 的转录起始点位于前链的 68678739bp 位点, 而编码点的翻译起始点则位于其下游的 553bp 点。CDH3 启动子区域无 TATA 框, 但包括 CAAT 框和 GC 框, 以及可能的 AP2、SP1 结合位点。P-钙粘蛋白和 E-钙粘蛋白具有 55% 的相同序列, 且它们的启动子区域高度保守。不同的是, P-钙粘蛋白的 5'端具有同源回文序列, 而 E-钙粘蛋白则无此序列。另外, 在 P-钙粘蛋白的编码区上游约 700bp 的位置可见 Alu 重复序列 (AluJo)。关于 CDH3 的转录调控研究相对较少, 但研究表明它可能是 P63 的直接转录靶点, 并在细胞黏附的表达过程中起调控作用。 $\beta$ -ctn 能与 CDH3 启动子结合, 通过非 Lef1/Tcf 依赖模式激活其表达。而 RNA 干扰沉默内源性  $\beta$ -ctn 则能抑制 P-钙粘蛋白启动子的活化。此外, P-钙粘蛋白启动子甲基化也与其负性表达相关。

P-钙粘蛋白的种系功能丧失对生物体并不致命, 但与发育缺陷有关, 特别是乳房发育。P-钙粘蛋白种系突变可能导致多毛症伴青少年黄斑营养不良 (HJMD 综合征) 和外胚层发育不良, 即缺失和黄斑营养不良 (EEM 综合征)。在许多肿瘤中可以观察到 P-钙粘蛋白的异常表达, 提示其可能参与肿瘤的发生。然而, 其作用机制因癌种和分子环境的不同而异。在乳腺癌中, P-钙粘蛋白的研究最为深入。它在此类癌症中发挥促癌作用, 特别是在基底样和三阴性乳腺癌人群中过表达。此外, P-钙粘蛋白的表达与激素受体表达呈负相关 (大多数病例为 ER 和 PgR 阴性), 并与 EGFR、HER2、p53 的表达, 高增殖率 (MIB-1)、有丝分裂指数 (Ki-67) 以及细胞分化不良相关。高表达 P-钙粘蛋白是乳腺癌患者的不良预后因素, 尤其是在短期随访中 (头五年), P-钙粘蛋白阳性的乳腺癌患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 明显较阴性者低。

P-钙粘蛋白对乳腺癌的促癌作用主要存在于表达内源性、功能性 E-钙粘蛋白的侵袭性乳腺癌中。在两种钙粘蛋白都阴性的乳腺癌细胞中，表达 P-钙粘蛋白或 E-钙粘蛋白能够激活相似的基因传导通路，使细胞获得上皮样形态，并增强细胞间的黏附能力。而在 E-钙粘蛋白阳性的乳腺癌细胞中，P-钙粘蛋白的异常表达与正常 E 钙粘蛋白-连环蛋白复合物的破坏有关，并与 p120ctn 细胞质表达有关。p120ctn 进入细胞质可以抑制 RhoA 并激活其他 Rho GTP 酶，如 Rac1 和 Cdc42，从而改变肌动蛋白细胞骨架的聚合，促进细胞的迁移和运动。然而，当 E-钙粘蛋白表达缺失时，P-钙粘蛋白则能够通过与其连环蛋白的相互作用抑制侵袭。

研究指出，分泌因素（例如，肿瘤细胞或基质细胞分泌的基质金属蛋白酶等）可能导致一过性或不可逆失活的钙粘蛋白-连环蛋白复合体的形成。P-钙粘蛋白的过表达伴随着 MMP1 和 MMP2 的分泌，这会导致其胞外结构域的解离，并释放可溶性 P-钙粘蛋白片段，从而促进肿瘤细胞侵袭、迁移和运动。

在乳腺癌中，还观察到了 P-钙粘蛋白和  $\alpha 6\beta 4$  整合素之间的相互作用。P-钙粘蛋白能够上调  $\alpha 6\beta 4$  整合素的表达，从而增强肿瘤细胞与基底膜基质中层粘连蛋白之间的黏附能力，并同时增强乳腺癌细胞的微球形成能力。

乳腺癌 CDH3 启动子特定区域的低甲基化与 P-钙粘蛋白的过表达呈显著相关。在正常的、P-钙粘蛋白阴性的上皮/管腔乳腺细胞，其 CDH3 启动子区域维持持续的甲基化状态。而在乳腺癌的进展过程中，CDH3 基因启动子的胞嘧啶去甲基化可以诱导 P-钙粘蛋白的异常表达。研究表明，71%的 P-钙粘蛋白阴性的乳腺癌病例中 CDH3 基因发生甲基化，而 65%的 P-钙粘蛋白阳性病例则无甲基化。

P-钙粘蛋白阳性的乳腺肿瘤大多是 ER 阴性，这提示雌激素受体信号传导与 P-钙粘蛋白的表达相关。ER $\alpha$  信号的缺失可以产生 P-钙黏蛋白的新表达。纯抗雌激素 ICI182780 (ICI) 能够诱导 P-钙粘蛋白的表达，而这种作用又可被 17 $\beta$ -雌二醇 (E2) 所抵消。用 ICI 处理后的细胞，其 P-钙粘蛋白的 mRNA 和蛋白质水平呈现为时间和剂量依赖的增加，由此可以推断 CDH3 是一个雌激素抑制基因。抗雌激素可以诱导染色质结构的重塑，导致 CDH3 基因的活化和 P-钙粘蛋白的过表达，从而产生恶性表型，包括获得性耐药和疾病进展。在乳腺癌组织和细胞系中，P-钙粘蛋白与乳腺干细胞标志物 CD44、CD49f 的表达以及乙醛脱氢酶的活性直接相关。敲除 P-钙粘蛋白后，细胞的自我更新能力、集落形成能力以及裸鼠成瘤能力均会下降。

在乳腺癌细胞系中，P-钙粘蛋白基因在 mRNA 和蛋白质水平上可以被功能性 BRCA1 蛋白转录抑制。癌基因 c-Myc 与 BRCA1 一起在 CDH3 基因的启动子区形成阻遏复合物。在 BRCA1 突变的乳腺癌细胞中，这种抑制作用则不会发生。因此，P-钙粘蛋白的表达也被用作一种重要的预筛选分子标志物，以区分可能携带 BRCA1 种系突变的患者。

除了乳腺癌外，食管鳞癌、甲状腺黏液表皮样癌、胃癌、胰腺癌、基底细胞癌和鳞癌、伴鳞状分化的宫颈腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌和膀胱癌中也可见到 P-钙粘蛋白的异常表达。在这些肿瘤中，P-钙粘蛋白多表达在侵袭性肿瘤而非原位癌中，显示异常 P-钙粘蛋白在这些肿瘤中发挥促癌作用。

然而，在黑色素瘤、小细胞肺癌、口腔鳞癌和肝癌中，P-钙粘蛋白却表现出抑癌作用。这种在不同癌种中的双重作用一定程度上增加了其功能的研究难度。肿瘤细胞类型、转录因子、下游通路以及伴侣因子对 CDH3 的表达和功能都具有至关重要的影响。

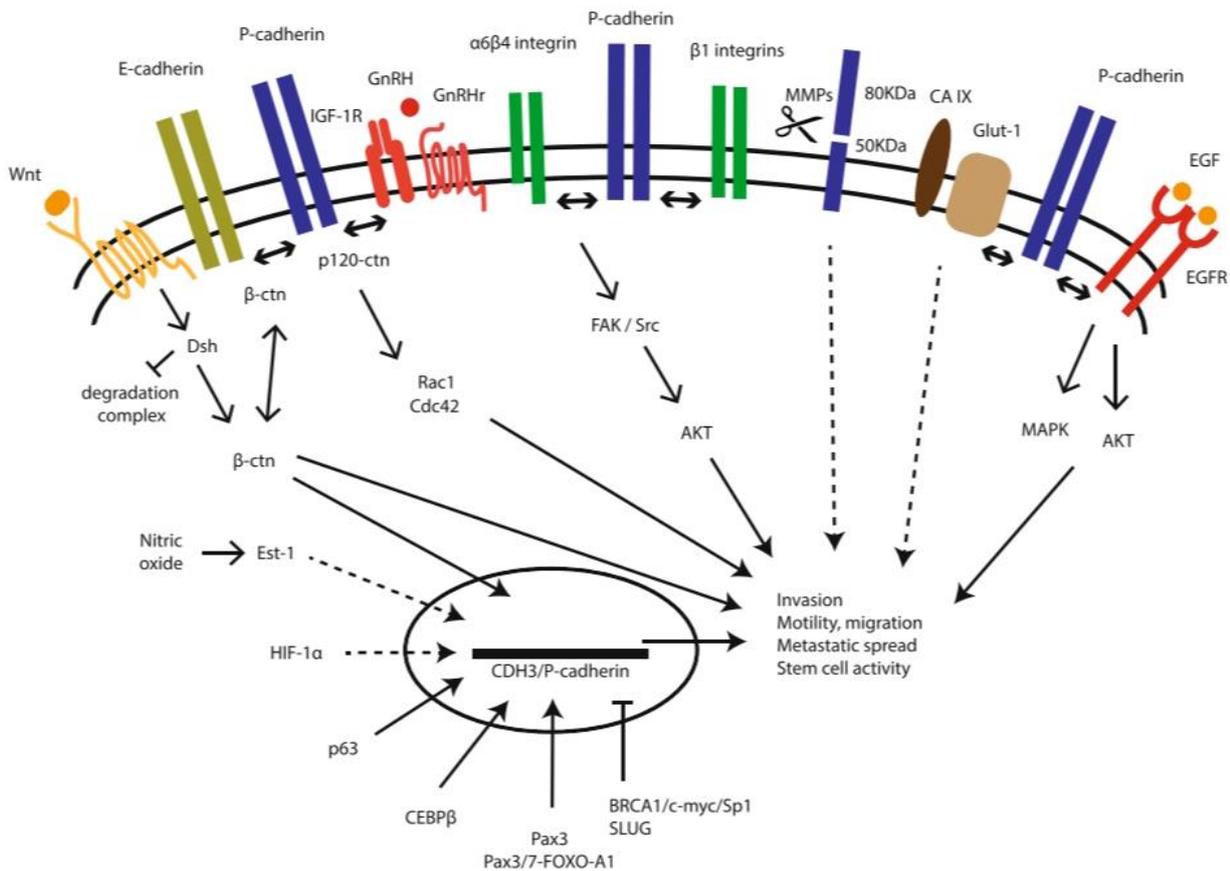


图 1: 恶性环境中的 P-钙黏蛋白信号通路。

来源: Vieira AF, Paredes J. P-cadherin and the journey to cancer metastasis[J]. Mol Cancer, 2015, 14:178. doi: 10.1186/s12943-015-0448-4.

## 2. 临床研究现状

CDH3 在多种恶性肿瘤中高表达，包括肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、结直肠癌和胰腺癌等，并与不良预后密切相关。阻断 CDH3 被证明可有效抑制肿瘤生长和扩散。由于 CDH3 在正常组织中表达较低，而在恶性实体肿瘤中表达较高，这使得它成了一个理想的、具有高度潜力的肿瘤治疗新靶点。目前在 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 网站上登记的针对 CDH3 靶点的临床研究共 5 项，另外还有 3 项相关的疫苗研究。

PF-03732010 是由辉瑞公司开发的一种抗 P-钙粘蛋白的人单克隆抗体，它能够在体外选择性抑制 P-钙粘蛋白介导的细胞黏附和聚集。其具体的作用机制为：通过抑制 P-钙粘蛋白水平，促进膜  $\beta$ -连环蛋白的降解，同时抑制细胞质波形蛋白的表达，最终抑制细胞的转移能力。研究显示，在 P-钙粘蛋白过度表达的肿瘤模型中（包括 MDA-MB-231-CDH3、4T1-CDH3、MDA-MB-435HAL-CDH3、HCT116、H1650、PC3M-CDH3 和 DU145），PF-03732010 可显著抑制原发性肿瘤的生长和转移。然而，在 P-钙粘蛋白低表达的肿瘤模型中并未显示出明显的抗肿瘤和抗转移作用。PF-03732010 可减少淋巴结转移，降低 P-钙粘蛋白阳性荷瘤小鼠全血中循环肿瘤细胞（CTC）的水平，具有显著的抗转移特性，能有效抑制肿瘤细胞向肺部的浸润。自 2007 年开始的 I 期临床研究旨在探索 PF-03732010 在晚期实体瘤患者中的药代动力学和药效学。该研究共入组了 43 例患者，尽管在动物模型中表现出良好的抗肿瘤效果，但在人体中并未观察到相应的效果，最终导致研究终止。

FF21101 是另一种针对 CDH3 基因表达的 P-钙粘蛋白的治疗性单克隆抗体。2015 年，富士制药启动了一项放射性标记抗体 FF-21101（90Y）治疗晚期癌症的剂量递增 I 期研究，旨在确定接受 FF-21101（ $^{111}\text{In}$ ）剂量测定和接受 FF-2101（90Y）治疗的晚期实体瘤患者的安全性和耐受性。至 2021 年研究结束，共纳入了 73 例患者，但目前尚未公布疗效数据。

PF-06671008 是一种 T 细胞定向双特异性抗体，它能够与肿瘤细胞上的 P-钙粘蛋白和 T 细胞上的 CD3 结合，在临床前模型中发现了很好的抗肿瘤活性。2016 年，辉瑞公司开展了一项评估 PF-06671008 在晚期实体瘤患者中的安全性和耐受性的首次探索人体剂量递增、开放标签的 I 期临床研究，共纳入了 27 名表达 P-钙粘蛋白且标准治疗失败的实体瘤患者，其中 25 名患者报告了至少一例治疗相关不良事件（TRAE），最常见的包括细胞因子释放综合征（CRS）（21/27）、淋巴细胞计数下降（9/27）和低磷血症（8/27）。至研究结束，共有 7 名患者因不良事件永久停止治疗，但该研究未发生与治疗相关的死亡事件。最终，由于抗肿瘤活性有限，该研究也被终止。

BC3195 是目前唯一进入临床阶段的靶向 CDH3 的抗体-药物偶联物（ADC），由智康弘义公司开发。它靶向 CDH3，有效载荷为单甲基 auristatin E（MMAE）。在临床前研究中，BC3195 表现出优异的肿瘤抑制活性，甚至在多个肿瘤模型中的肿瘤生长抑制率可达 100%。目前，BC3195 已在美国食品药品监督管理局（FDA）和我国国家药品监督管理局（NMPA）均获得了临床研究许可，中美同步开展 BC3195 拟用于治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究。广东省人民医院吴一龙教授为主要研究者（Leading PI）。这项 Ia/Ib 期、开放、首次人体剂量递增和剂量扩展的临床研究旨在评估 BC3195 在局部晚期或转移性实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征以及初步有效性。研究于 2023 年 6 月 23 日启动，截至 2024 年 1 月 1 日，已有 9 名患者（中位年龄 59 岁；男性占 56%）入组并接受 BC3195 治疗。其中 0.3、0.6 和 1.2 mg/kg 剂量组各有 3 名患者。在所有 3 个剂量组中均

未观察到剂量限制性毒性（DLT）。≥3 名患者出现的治疗相关不良事件（TEAE）包括：谷草转氨酶升高（5/9，55.6%），结合胆红素升高（5/9%，55.6%）、呕吐（3/9，33.3%）和背痛（3/9，33.3%）。其中，2 名受试者出现与研究药物无关的≥3 级 TEAE。而 6 名受试者可进行肿瘤评估，其中 3 名受试者（3/6，50%）的疗效评价显示疾病稳定（SD）为最佳反应（2 名受试者的靶病灶减少）。研究结果显示，BC3195 在 1.2mg/kg 时表现出良好的安全性和 PK 特性。

AMG 305 是安进公司基于其专有双特异性 T 细胞衔接器（Bispecific T-cell Engager, BiTE）分子技术平台开发的一种靶向 CDH3 和间皮素（mesothelin, MSLN）的双特异性抗体，这也是全球首款进入临床阶段的 CDH3/MSLN 双抗药物。目前进行的 I 期临床试验是一项开放标签、非随机临床试验，旨在探索 AMG 305 在晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性和药代动力学，并确定该药物的最佳生物活性剂量（OBD）、最大耐受剂量（MTD）和 II 期推荐剂量（RP2D）。该研究计划纳入 260 例受试者，于 2023 年 6 月 13 日开始，预计于 2027 年 01 月 14 日完成。入组患者具有组织学或细胞学水平表达的 CDH3 和 MSLN。这项研究的主要终点为经历剂量限制性毒性（DLT）的受试者比例、经历治疗期间不良事件（TEAEs）的受试者比例和经历治疗相关不良事件（TRAEs）的受试者比例。次要终点则包括客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）等疗效指标和一些药代动力学参数。

STEMVAC 是一种 CD105/Yb-1/SOX2/CDH3/MDM2 多表位质粒 DNA 疫苗，使用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）作为佐剂。目前有一项针对实体瘤的 I 期临床研究和两项评估该疫苗在非小细胞肺癌和三阴乳腺癌患者的安全性和有效性的 II 期临床正在进行当中。

### 3. 前景与挑战

然而，CDH3 在不同瘤种中，或同一瘤种处于不同环境背景或伴随不同伴侣分子时，所展现的促瘤或抑瘤作用效果存在显著差异，同时，同一瘤种在体内外研究中的差异也给这一靶点的研究带来了很大的挑战，增加了药物研发的不确定性。尽管如此，CDH3 这一靶点在多种恶性实体瘤，包括肺癌、乳腺癌、食管癌、头颈癌等中，均呈现出特异性高表达，在正常组织中则很少有表达，因此被视为一个理想的靶标，具有潜在的巨大临床价值。然而，针对 CDH3 靶点的药物研发过程历时长且进展缓慢。两项针对 CDH3 的单克隆抗体的 I 期临床试验均因疗效不佳而提前终止；放射核素研究已经进行了 9 年，但至今尚未披露任何结果。尤为突出的是，抗体药物在临床前研究中表现出的超高抗肿瘤活性与在临床研究中的无效之间存在的巨大差异，目前仍难以给出合理解释。确实，CDH3 在不同瘤种中的表现，或同一瘤种在不同环境背景、伴随不同伴侣分子时所展现出的促瘤或抑瘤作用效果的差异，以及同一瘤种在体内外研究中的差异，都给这个靶点的研究增添了极大的复杂性和不确定性，使得药物研发之路更加艰难。

目前,仅有两种 ADC 药物正在进行首次人体研究,分别是针对 CDH3 靶点的 BC3195,以及 CDH3/MSLN 双抗的 AMG305。这两款 ADC 药物因携带细胞毒性药物并具有良好的旁观者效应而备受期待。

(执笔: 孙丽斌)

(审校: 陈 功)

## 参考文献

1. Nose A, Takeichi M. A novel cadherin cell adhesion molecule: its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos[J]. *J Cell Biol*, 1986, 103(6 Pt 2):2649-2658. doi: 10.1083/jcb.103.6.2649.
2. Albergaria A, Ribeiro AS, Vieira AF, et al. P-cadherin role in normal breast development and cancer[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(7-9):811-822. doi: 10.1387/ijdb.113382aa.
3. Imai K, Hirata S, Irie A, et al. Identification of a novel tumor-associated antigen, cadherin 3/P-cadherin, as a possible target for immunotherapy of pancreatic, gastric, and colorectal cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20):6487-6495. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1086.
4. Furukawa F, Fujii K, Horiguchi Y, et al. Roles of E- and P-cadherin in the human skin[J]. *Microsc Res Tech*, 1997, 38(4):343-352. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970815)38:4<343::AID-JEMT2>3.0.CO;2-K.
5. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, et al. Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(8):2128-2133. PMID: 2702654.
6. Sanders DS, Bruton R, Darnton SJ, et al. Sequential changes in cadherin-catenin expression associated with the progression and heterogeneity of primary oesophageal squamous carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 1998, 79(6):573-579. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19981218)79:6<573::aid-ijc4>3.0.co;2-h.
7. Rocha AS, Soares P, Machado JC, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: a tumour histotype characterised by P-cadherin neoexpression and marked abnormalities of E-cadherin/catenins complex[J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(5):498-504. doi: 10.1007/s00428-002-0622-0.
8. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, et al. P-cadherin expression in gastric carcinoma: its regulation mechanism and prognostic significance[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(6):877-885. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.031.
9. Imai K, Hirata S, Irie A, et al. Identification of a novel tumor-associated antigen, cadherin 3/P-cadherin, as a possible target for immunotherapy of pancreatic, gastric, and colorectal cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20):6487-6495. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1086.
10. Lo Muzio L, Campisi G, Farina A, et al. P-cadherin expression and survival rate in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5:63. doi: 10.1186/1471-2407-5-63.
11. Han AC, Edelson MI, Peralta Soler A, et al. Cadherin expression in glandular tumors of the cervix[J]. *Cancer*, 2000, 89(10):2053-2058. doi: 10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2053::aid-cnrc4>3.0.co;2-c.

12. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Völler M, et al. The genes for the calcium-dependent cell adhesion molecules P- and E-cadherin are tandemly arranged in the human genome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 203(2):1291-1294. doi: 10.1006/bbrc.1994.2322.
13. Berx G, Staes K, van Hengel J, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1)[J]. *Genomics*, 1995, 26(2):281-289. doi: 10.1016/0888-7543(95)80212-5.
14. Jarrard DF, Paul R, van Bokhoven A, et al. P-Cadherin is a basal cell-specific epithelial marker that is not expressed in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(11):2121-2128. PMID: 9815605.
15. Faraldo ML, Cano A. The 5' flanking sequences of the mouse P-cadherin gene. Homologies to 5' sequences of the E-cadherin gene and identification of a first 215 base-pair intron[J]. *J Mol Biol*, 1993, 231(3):935-941. doi: 10.1006/jmbi.1993.1341.
16. Paredes J, Albergaria A, Oliveira JT, et al. P-cadherin overexpression is an indicator of clinical outcome in invasive breast carcinomas and is associated with CDH3 promoter hypomethylation[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16):5869-5877. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0059.
17. Shimomura Y, Wajid M, Shapiro L, et al. P-cadherin is a p63 target gene with a crucial role in the developing human limb bud and hair follicle[J]. *Development*, 2008, 135(4):743-753. doi: 10.1242/dev.006718.
18. Vieira AF, Ricardo S, Ablett MP, et al. P-cadherin is coexpressed with CD44 and CD49f and mediates stem cell properties in basal-like breast cancer[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(5):854-864. doi: 10.1002/stem.1075.
19. Shimomura Y, Wajid M, Shapiro L, et al. P-cadherin is a p63 target gene with a crucial role in the developing human limb bud and hair follicle[J]. *Development*, 2008, 135(4):743-753. doi: 10.1242/dev.006718.
20. Kjaer KW, Hansen L, Schwabe GC, et al. Distinct CDH3 mutations cause ectodermal dysplasia, ectrodactyly, macular dystrophy (EEM syndrome)[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(4):292-298. doi: 10.1136/jmg.2004.027821.
21. Sprecher E, Bergman R, Richard G, et al. Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy is caused by a mutation in CDH3, encoding P-cadherin[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(2):134-136. doi: 10.1038/ng716.
22. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas[J]. *Virchows Arch*, 2005, 447(4):688-694. doi: 10.1007/s00428-005-0010-7.
23. Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11):4003-4011. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2064.
24. Paredes J, Stove C, Stove V, et al. P-cadherin is up-regulated by the antiestrogen ICI 182,780 and promotes invasion of human breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22):8309-8317. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0795.
25. Palacios J, Benito N, Pizarro A, et al. Anomalous expression of P-cadherin in breast carcinoma. Correlation with E-cadherin expression and pathological features[J]. *Am J Pathol*, 1995, 146(3):605-612. PMID: 7534041; PMCID: PMC1869170.
26. Peralta Soler A, Knudsen KA, Salazar H, et al. P-cadherin expression in breast carcinoma indicates poor survival[J]. *Cancer*, 1999, 86(7):1263-1272. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19991001)86:7<1263::aid-cnrcr23>3.3.co;2-u.

27. Paredes J, Milanezi F, Reis-Filho JS, et al. Aberrant P-cadherin expression: is it associated with estrogen-independent growth in breast cancer?[J]. *Pathol Res Pract*, 2002, 198(12):795-801. doi: 10.1078/0344-0338-00338.
28. Gamallo C, Moreno-Bueno G, Sarrió D, et al. The prognostic significance of P-cadherin in infiltrating ductal breast carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(7):650-654. doi: 10.1038/modpathol.3880367.
29. Paredes J, Correia AL, Ribeiro AS, et al. Breast carcinomas that co-express E- and P-cadherin are associated with p120-catenin cytoplasmic localisation and poor patient survival[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(7):856-862. doi: 10.1136/jcp.2007.052704.
30. Taniuchi K, Nakagawa H, Hosokawa M, et al. Overexpressed P-cadherin/CDH3 promotes motility of pancreatic cancer cells by interacting with p120ctn and activating rho-family GTPases[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8):3092-3099. doi: 10.1158/0008.5472.CAN-04-3646.
31. Ribeiro AS, Albergaria A, Sousa B, et al. Extracellular cleavage and shedding of P-cadherin: a mechanism underlying the invasive behaviour of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(3):392-402. doi: 10.1038/onc.2009.338.
32. Vieira AF, Ribeiro AS, Dionísio MR, et al. P-cadherin signals through the laminin receptor  $\alpha 6\beta 4$  integrin to induce stem cell and invasive properties in basal-like breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3):679-692. doi: 10.18632/oncotarget.1459.
33. Van Marck V, Stove C, Van Den Bossche K, et al. P-cadherin promotes cell-cell adhesion and counteracts invasion in human melanoma[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19):8774-8783. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4414.
34. Jacobs K, Feys L, Vanhoecke B, et al. P-cadherin expression reduces melanoma growth, invasion, and responsiveness to growth factors in nude mice[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2011, 20(3):207-216. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283429e8b.
35. Harding JJ, Garrido-Laguna I, Chen X, et al. A Phase 1 Dose-Escalation Study of PF-06671008, a Bispecific T-Cell-Engaging Therapy Targeting P-Cadherin in Patients With Advanced Solid Tumors[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:845417. doi: 10.3389/fimmu.2022.845417.

## 八、CDH6 (cadherin-6, 钙粘蛋白 6)

钙粘蛋白 6 (cadherin-6, CDH6), 也被称为 K-钙粘蛋白 (K-cadherin), 是钙粘蛋白 (CDH) 超家族的重要成员, 它在细胞间黏附过程中扮演着关键角色。细胞间黏附的丧失被广泛认为是肿瘤侵袭和进展的关键因素, 这使得钙粘蛋白家族一直是肿瘤研究领域的热点之一。近年来, 研究发现 CDH6 与多种肿瘤的转移及预后相关, 包括卵巢癌、肾癌、甲状腺癌、胃癌、神经胶质瘤、胆管癌以及骨肉瘤等。日益增多的证据表明, CDH6 有望成为一个具有潜力的抗肿瘤治疗靶点。

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

钙粘蛋白家族是一个成员复杂的跨膜糖蛋白家族, 主要功能是介导钙依赖的细胞间黏附, 维持组织完整性, 并在正常发育过程中发挥着至关重要的作用。随着对 CDH 家族研究的深入, 人们逐渐发现该家族还参与细胞间识别、信号传导、机械转导、中枢神经系统电路形成等多种复杂的生物学过程。

目前已鉴定的钙粘蛋白家族成员有 100 余种, 可分为主要钙粘蛋白, 原钙粘蛋白和钙粘蛋白相关蛋白三大类。主要钙粘蛋白又可细分为 1 型钙粘蛋白 (又称经典型钙粘蛋白, 包括 CDH1、CDH2、CDH3、CDH4 和 CDH15) 和 2 型钙粘蛋白 (包括 CDH5、CDH6、CDH11 和 CDH17 等)。结构上, 钙粘蛋白由三部分组成: 胞外含有大于 100 个残基的钙粘蛋白重复序列 (cadherin extracellular repeat, EC) 的特征性结构域、跨膜区以及具有信号传导功能的胞内结构域。经典型钙粘蛋白可以通过其胞内结构域与连环蛋白结合, 从而影响肌动蛋白细胞骨架。

在钙粘蛋白家族中, 发现最早、研究最透彻的经典型钙粘蛋白是 CDH1, 又称上皮钙粘蛋白 (E-Cadherin)。CDH1 主要在上皮组织中表达, 负责维持稳定的上皮黏着连接。CDH1 基因参与机体许多重要通路的调节, 而 CDH1 蛋白的缺失是上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程的标志, 该过程被认为是肿瘤转移的必要条件之一。进一步研究表明, CDH1 与晚期肿瘤的侵袭及进展相关, CDH1 基因的失调可导致遗传性弥漫性胃癌以及乳腺癌的发生。除此之外, 其他钙粘蛋白家族成员的功能改变也与肿瘤相关。例如, CDH2 在上皮型肿瘤的侵袭中发挥重要作用, CDH17 在多种胃肠道肿瘤中高表达并与预后相关, 均说明钙粘蛋白家族在肿瘤诊断、治疗、监测复发等多方面具有较大的研究潜力。

CDH6 是一种 2 型钙粘蛋白, 由 790 个氨基酸组成, 1995 年由 Shimoyama 团队首次克隆。与其他钙粘蛋白超家族成员一样, CDH6 蛋白定位于上皮细胞的基底侧膜并介导钙依赖性细胞间黏附。CDH6 在胎儿肾脏的形态学发生、子宫内膜形成以及中枢神经系统回路的形成中发挥重要作用。值得一提的是, 在发育过程中, CDH6 主要表达在肾脏近端肾小管上皮中, 而多数肾脏肿瘤由近端肾小管生发。

CDH6 的表达异常可以见于多瘤种中，如卵巢癌、肾癌和甲状腺癌。CDH6 能够增强 EMT 并促进细胞迁移和侵袭，在多种肿瘤中与不良预后相关。使用肿瘤基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）和基因型-组织表达（genotype-tissue expression, GTEx）数据库进行的差异基因表达分析结果显示，CDH6 的 mRNA 水平在卵巢浆液性癌、肾透明细胞癌及肾乳头状癌中频繁升高。在组织学样本中，卵巢癌中 CDH6 蛋白的阳性表达概率约为 40%。不同的卵巢癌病理亚型中 CDH6 蛋白的表达率各不相同，其中高级别浆液性卵巢癌表达最高（约 70%），其次是低级别浆液性卵巢癌（45%）、透明细胞（27%）、子宫内膜样（25%）以及粘液性（3.6%）。值得一提的是，该研究发现，除始终高表达的高级别浆液性卵巢癌以外，CDH6 的表达随着卵巢癌 FIGO 分期的增加而呈增加趋势。类似的，肾细胞癌中 CDH6 表达异常多见于组织学预后不良的肾细胞癌（如高级别透明细胞癌和肉瘤样癌），而在组织学预后较好的肿瘤（如低级别透明细胞癌及乳头状癌中）通常表达正常。

其他癌种中也存在 CDH6 过表达现象。针对胃癌的数据库分析显示，与正常胃组织相比，胃癌样本中 CDH6 明显上调，且与更晚的 T 分期和不良预后相关。在口腔鳞状细胞癌患者中，CDH6 的 mRNA 表达增加，且 CDH6 表达与淋巴结转移及更短的疾病特异性生存时间相关。在神经胶质瘤中也观察到不同病理等级的肿瘤中 CDH6 表达水平呈显著差异，而高水平的 CDH6 表达与预后不良相关。

在机制方面，CDH6 作为 PAX8 最早反应的下游元件，在肾脏发育过程中参与 EMT。Cristofaro 等人的研究也表明，PAX8 可直接结合 CDH6 启动子并诱导其在永生化输卵管分泌上皮细胞系中的表达。而在甲状腺癌中，与正常生理过程相反，CDH6 呈现上皮向间充质转化的特征。换言之，CDH6 受到 TNF- $\beta$  信号通路影响，参与 EMT 过程，从而促进肿瘤侵袭和转移。

有研究表明，CDH6 对于 EMT 过程的影响可能与线粒体裂变相关。线粒体裂变（mitochondrial fission）是线粒体增殖的重要环节，是细胞生长的基础，与糖尿病、帕金森病、阿尔兹海默症等多种疾病相关，也是致癌转化的特征。基础研究显示，阻断线粒体裂变能够抑制肿瘤生长。Gugnoni 等人的研究表明，在甲状腺癌中，CDH6 可能通过抑制自噬，促进 DRP1 依赖性线粒体裂变，导致 EMT 和肿瘤转移。最新的研究提示，在胃癌中敲低 CDH6 也能够减弱 GLI2 诱导的 DRP1 上调及线粒体裂变。因此，CDH6 参与的线粒体动力学改变可能是一个潜在的抗肿瘤治疗通路。

另一方面，CDH6 可能与血小板整合素作用，促进肿瘤转移及定植。血小板长久以来被认为在肿瘤发生发展的多步骤中起到促进作用。 $\alpha$ IIb $\beta$ 3 整合素是血小板表面主要的跨膜细胞黏附分子受体，主要参与血小板聚集和血液凝固过程。研究表明，CDH6 上含有一个在系统发育上保存完好的精氨酸、甘氨酸和天冬氨酸（RGD）三肽基序，该基序能够与  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 整合素相结合。CDH6 对于  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 整合素的串扰参与卵巢癌及肾癌的定向肺转移过程，而针对钙粘蛋白 RGD 基序的单克隆抗体和临床批准的  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 抑制剂能够抑制卵巢

癌及肾癌转移活性。同样，在结直肠癌中也观察到了 CDH6 介导的血小板与肿瘤细胞的相互影响。

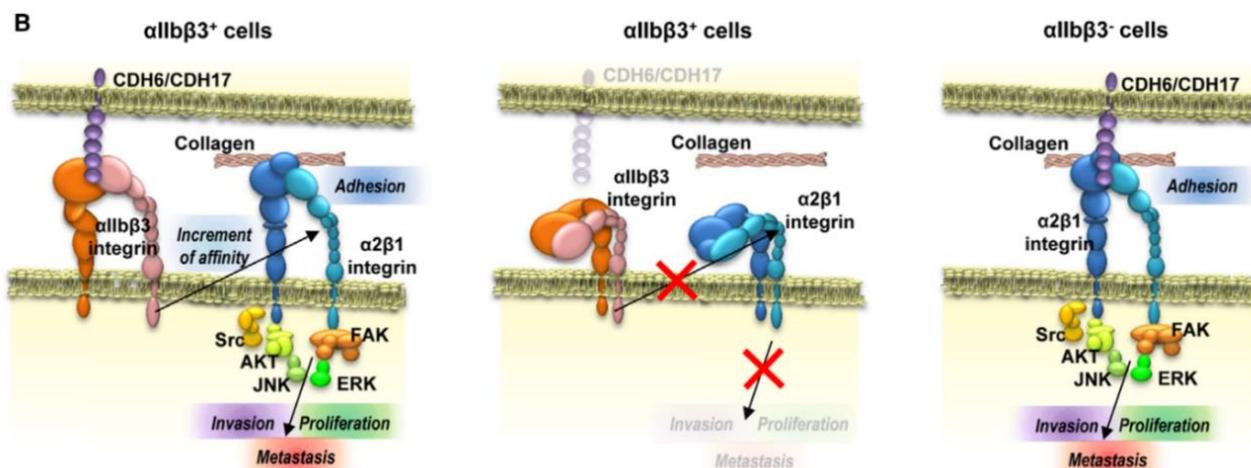


图 1: CDH6 和  $\alpha$ IIB/ $\alpha$ 2 整合素是卵巢癌和肾癌细胞归巢至肺部的必要条件。

来源: Bartolomé RA, Robles J, Martin-Regalado Á, et al. CDH6-activated  $\alpha$ IIB $\beta$ 3 cross-talks with  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 to trigger cellular adhesion and invasion in metastatic ovarian and renal cancers[J]. Mol Oncol, 2021, 15(7):1849-1865. doi: 10.1002/1878-0261.12947.

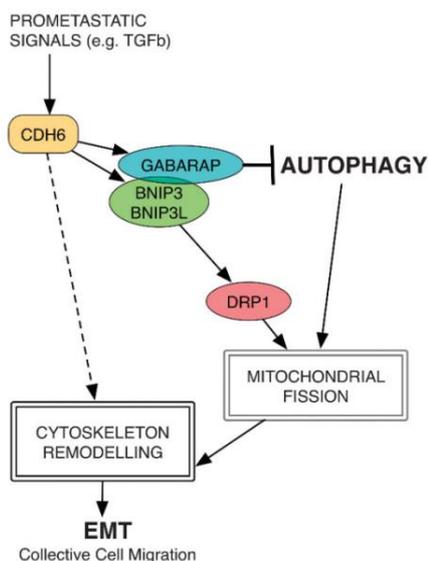


图 2: 甲状腺癌细胞中 CDH6 功能模型。

来源: Gugnoni M, Sancisi V, Gandolfi G, et al. Cadherin-6 promotes EMT and cancer metastasis by restraining autophagy[J]. Oncogene, 2017, 36(5):667-677. doi: 10.1038/onc.2016.237.

## 2. 临床研究现状

目前全球范围内开发的 CDH6 靶向药物相对有限，但这些候选产品已在临床试验中展现出良好的潜力。其中，主要的药物类型为抗体-偶联药物（antibody-drug conjugate, ADC）。以下将对这一领域进行详细阐述。

最早进入临床试验阶段的 CDH6 靶点 ADC 类药物是诺华制药（Novartis）研发的 HKT-288。该药物选择的有效载荷（payload）是微管类抑制剂 DM4，在临床前试验中取得了良好的结果，并于 2017 年 2 月进入 1 期临床阶段。该研究入组了 9 例肾细胞癌和上皮型卵巢癌的患者，但在剂量爬坡至较低水平（0.75mg/kg）时，便观察到了 3 例疑似与药物相关的 2 级神经系统毒性反应，包括癫痫发作、失语和脑病。因此，该研究被提前终止。

HKT288 引起神经毒性的具体机制目前尚不清楚。值得注意的是，采用同样有效载荷及连接子的药物索米妥昔单抗（mirvetuximab soravtansine）在先前的研究中没有观察到明显的神经系统不良反应。这表明，神经系统的不良反应可能并非由有效载荷或连接子引起。另一方面，神经元轴突结构的活动依赖微管蛋白，因此理论上对微管类抑制剂敏感。尽管目前未在成人神经系统中发现 CDH6 的表达，但 CDH6 在中枢神经系统的发育中发挥着重要作用，这可能是 HKT288 产生神经毒性的潜在机制，然而这一假设仍需进一步的研究来证实。

另一种有潜力的靶向 CDH6 的 ADC 类药物是由第一三共公司研发的 Raludotatug deruxtecan（DS-6000，又称为 R-DXd）。该药物选择的有效载荷及连接子与先前已展示良好临床疗效和安全性的 DS-8201（T-DXd）相同。DS-6000 在早期临床研究中同样展现出了良好的初步疗效。一项 I 期、两部分、多中心、首次人体研究（NCT04707248，JPRN-jRCT2031220075）正在探索 DS-6000 对晚期肾细胞癌和卵巢肿瘤患者的安全性和初步疗效。在 2022 年的 ASCO 会议上，该研究剂量递增部分的中期结果首次公布，显示出积极的疗效和可接受的安全性。具体而言，截至 2021 年 11 月，该研究共纳入了 22 例受试者，其中 7 例为肾细胞癌患者，15 例为上皮型卵巢癌患者，均为后线治疗患者，平均年龄为 63.5 岁。在治疗过程中，77.3% 的受试者出现了治疗相关的不良反应，18.2% 的受试者出现了严重不良反应，其中最常见的是中性粒细胞减少。然而，没有患者因为不良反应而停药，这进一步证明了该药物的安全性。在疗效方面，研究团队对 15 例可评估的患者进行了详细的疗效评估。结果显示，有 2 例患者出现了部分反应（PR），9 例患者的病情稳定（SD）。此外，在 11 名卵巢癌可评估患者中，根据妇科癌症组（Gynecologic Cancer InterGroup, GCIG）标准，有 5 名既往铂耐药的患者在治疗后出现了 CA125 水平的下降。在 2023 年的 ESMO 会议上，研究团队进一步报告了在 50 例可评估卵巢癌患者中的疗效数据。结果显示，DS-6000 治疗后的客观缓解率（ORR）能达到 46%，其中包括 1 例完全缓解（CR）和 22 例 PR。这一数据再次证实了 DS-6000 在铂耐药人群中的显著疗效。然而，与其他 Dxd 药物相似，DS-6000 也存在间质性肺炎的副作用。在 8mg/kg 剂量组中，有 2 例患者出现了 5 级治疗相关的间质性肺炎；而在 4.8 和 6.4 mg/kg 剂量组中，也出现了 2 例 2 级间质性肺炎。

2024 年 1 月 2 日，DS-6000 获得了中国国家药监局药品审评中心（CDE）的批准，用于开发治疗既往接受过至少一线全身抗癌治疗的铂耐药高级别卵巢癌、原发性腹膜癌

或输卵管癌患者。目前，该药的 II/III 期临床试验已经开始在包括中国在内的多个国家招募患者（NCT06161025），主要研究终点为 ORR 和无进展生存期（PFS）。期待大规模的临床研究数据能为该药进一步的应用提供证据。

另外，上海昂阔医药有限公司研发的 ADC 类药物 CUSP06 也于 2024 年开始了 I 期试验（NCT06234423），针对铂类难治性或耐药性卵巢癌和其他晚期实体瘤患者。该药物选择的有效载荷是拓扑异构酶 I 抑制剂依沙替康（exatecan）。在前期研究中，CUSP06 在两种 CDH6 高表达和低表达的患者来源的异种移植（PDX）模型中均观察到了较好的抗肿瘤活性。

除了 ADC 药物以外，还有一项临床前研究成功构建了靶向 CDH6 的嵌合抗原受体修饰的 T 细胞（CAR-T），并通过体外方法证实了其靶标特异性识别和肿瘤特异性杀细胞作用。期待未来随着更多临床研究数据的积累，能够更深入地挖掘 CDH6 靶点的临床应用潜能。

### 3. 前景与挑战

CDH6 在肿瘤的形成和进展过程中发挥着重要作用，这一靶点有潜力为肿瘤治疗提供新的方式。然而，目前人们对于 CDH6 靶点的了解尚浅，仍有许多有待解决的问题。

首先，CDH6 是如何参与肿瘤 EMT 过程，以及为何会导致不良预后，其具体机制尚不明确。现有的 CDH6 机制研究大多仅聚焦于 CDH6 本身，但实际上，钙粘蛋白家族之间存在着紧密的联系和串扰。例如，上皮标志物 E-钙粘蛋白的表达降低往往伴随着 N-钙粘蛋白表达的增加，这一过程被称为钙粘蛋白转换（cadherin switch），与细胞迁移前的形态和表型转变一致。因此，单独分析 CDH6 的表达水平而忽略钙粘蛋白家族的其他成员可能不足以全面了解其功能。

其次，虽然目前正进入 3 期临床试验阶段的药物 DS-6000 没有显示出明显的神经系统毒性，但鉴于既往 HKT288 药物 1 期研究的失败，研究者必须警惕 CDH6 靶点药物对神经系统的影响，特别是在广泛异质性人群中的应用。这也提示，CDH6 在神经系统中发挥作用的机制仍有待深入研究。

另外，目前投入市场的 CDH6 靶点药物主要为 ADC 类药物，因此有必要开发其他剂型的 CDH6 靶向药物。同时，目前 CDH6 靶点的临床试验主要聚焦于卵巢癌（特别是高级别浆液性乳腺癌）和肾细胞癌，瘤种相对单一。然而，随着越来越多的证据证明 CDH6 在其他癌种中的作用，将 CDH6 靶向药物推广至其他癌种中应用可能是未来的方向。

除了 CDH6 靶向单药外，CDH6 靶向药物联合其他抗肿瘤治疗也是未来探索的方向。Meng 等人在神经胶质瘤中的研究发现，CDH6 的表达与多种免疫细胞的浸润水平相关，这提示 CDH6 的表达可能影响免疫微环境。数据库分析也显示，在胃癌中 CDH6 的表达升高与免疫治疗耐药相关。这一发现不仅提示 CDH6 有潜力成为判断免疫治疗敏感性的

生物标志物，也表明深入探索免疫细胞和 CDH6 之间的相互影响，或许可以为免疫治疗联合用药提供依据。

总而言之，CDH6 作为钙粘蛋白家族中的一颗冉冉升起的新星，在肿瘤的发生过程中扮演着重要角色。尽管逐渐有研究者开始聚焦 CDH6 的机制及应用，但 CDH6 靶点在诊断、治疗、预后等多方面的价值尚未完全挖掘。CDH6 靶点有望为肿瘤领域带来新的突破，让我们拭目以待。

（执笔：王 湘）

（审校：郭 晔）

## 参考文献

1. Bartolomé RA, Robles J, Martin-Regalado Á, et al. CDH6-activated  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 crosstalks with  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 to trigger cellular adhesion and invasion in metastatic ovarian and renal cancers[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(7):1849-1865. doi: 10.1002/1878-0261.12947.
2. Paul R, Ewing CM, Robinson JC, et al. Cadherin-6, a cell adhesion molecule specifically expressed in the proximal renal tubule and renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(13):2741-2748. PMID: 9205085.
3. Gugnoni M, Sancisi V, Gandolfi G, et al. Cadherin-6 promotes EMT and cancer metastasis by restraining autophagy[J]. *Oncogene*, 2017, 36(5):667-677. doi: 10.1038/onc.2016.237.
4. Zhao Z, Li S, Li S, et al. High expression of oncogene cadherin-6 correlates with tumor progression and a poor prognosis in gastric cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):493. doi: 10.1186/s12935-021-02071-y.
5. Meng M, Zhou H, He Y, et al. CDH6 as a prognostic indicator and marker for chemotherapy in gliomas[J]. *Front Genet*, 2022, 13:949552. doi: 10.3389/fgene.2022.949552.
6. Goepfert B, Ernst C, Baer C, et al. Cadherin-6 is a putative tumor suppressor and target of epigenetically dysregulated miR-429 in cholangiocarcinoma[J]. *Epigenetics*, 2016, 11(11):780-790. doi: 10.1080/15592294.2016.1227899.
7. Ji Q, Xu X, Song Q, et al. miR-223-3p Inhibits Human Osteosarcoma Metastasis and Progression by Directly Targeting CDH6[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(5):1299-1312. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.03.009.
8. Sotomayor M, Gaudet R, Corey DP. Sorting out a promiscuous superfamily: towards cadherin connectomics[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(9):524-536. doi: 10.1016/j.tcb.2014.03.007.
9. Oda H, Takeichi M. Evolution: structural and functional diversity of cadherin at the adherens junction[J]. *J Cell Biol*, 2011, 193(7):1137-1146. doi: 10.1083/jcb.201008173.
10. Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherins as modulators of cellular phenotype[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2003, 19:207-235. doi: 10.1146/annurev.cellbio.
11. Horstmann M, Geiger LM, Vogel U, et al. Kidney-specific cadherin correlates with the ontogenetic origin of renal cell carcinoma subtypes: an indicator of a malignant potential?[J]. *World J Urol*, 2012, 30(4):525-531. doi: 10.1007/s00345-011-0763-3.
12. Massarelli E, Brown E, Tran NK, et al. Loss of E-cadherin and p27 expression is associated with head and neck squamous tumorigenesis[J]. *Cancer*, 2005, 103(5):952-959. doi: 10.1002/cncr.20879.

13. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:10477-10486. doi: 10.2147/CMAR.S208818.
14. Mrozik KM, Blaschuk OW, Cheong CM, et al. N-cadherin in cancer metastasis, its emerging role in haematological malignancies and potential as a therapeutic target in cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):939. doi: 10.1186/s12885-018-4845-0.
15. Casal JI, Bartolomé RA. Beyond N-Cadherin, Relevance of Cadherins 5, 6 and 17 in Cancer Progression and Metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3373. doi: 10.3390/ijms20133373.
16. Shimoyama Y, Gotoh M, Terasaki T, et al. Isolation and sequence analysis of human cadherin-6 complementary DNA for the full coding sequence and its expression in human carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(10):2206-2211. PMID: 7743525.
17. Zhou W, Santos L, Dimitriadis E. Characterization of the role for cadherin 6 in the regulation of human endometrial receptivity[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1):66. doi: 10.1186/s12958-020-00624-w.
18. Clay MR, Halloran MC. Cadherin 6 promotes neural crest cell detachment via F-actin regulation and influences active Rho distribution during epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Development*, 2014, 141(12):2506-2515. doi: 10.1242/dev.105551.
19. Paul R, Necknig U, Busch R, et al. Cadherin-6: a new prognostic marker for renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2004, 171(1):97-101. doi: 10.1097/01.ju.0000101512.47242.79.
20. Bialucha CU, Collins SD, Li X, et al. Discovery and Optimization of HKT288, a Cadherin-6-Targeting ADC for the Treatment of Ovarian and Renal Cancers[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9):1030-1045. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1414.
21. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(12):e232. doi: 10.1371/journal.pmed.0050232.
22. Ma C, Zhao JZ, Lin RT, et al. Combined overexpression of cadherin 6, cadherin 11 and cluster of differentiation 44 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9498-9506. doi: 10.3892/ol.2018.8509. Epub 2018 Apr 17.
23. Ng-Blichfeldt JP, Stewart BJ, Clatworthy MR, et al. Identification of a core transcriptional program driving the human renal mesenchymal-to-epithelial transition[J]. *Dev Cell*, 2024, 59(5):595-612.e8. doi: 10.1016/j.devcel.2024.01.011.
24. de Cristofaro T, Di Palma T, Soriano AA, et al. Candidate genes and pathways downstream of PAX8 involved in ovarian high-grade serous carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):41929-41947.
25. Sancisi V, Gandolfi G, Ragazzi M, et al. Cadherin 6 is a new RUNX2 target in TGF- $\beta$  signalling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e75489. doi: 10.1371/journal.pone.0075489.
26. Kashatus JA, Nascimento A, Myers LJ, et al. Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3):537-551. doi: 10.1016/j.molcel.2015.01.002.
27. Ciarrocchi A, Piana S, Valcavi R, et al. Inhibitor of DNA binding-1 induces mesenchymal features and promotes invasiveness in thyroid tumour cells[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(6):934-945. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.009.
28. Liu GY, Wang H, Ran R, et al. The GLI2/CDH6 axis enhances migration, invasion and mitochondrial fission of stomach adenocarcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 676:182-189. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.07.038.

29. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer[J]. *Blood*, 2015, 126(5):582-588. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582.
30. Dunne E, Spring CM, Reheman A, et al. Cadherin 6 has a functional role in platelet aggregation and thrombus formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7):1724-1731. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.250464.
31. Plantureux L, Mège D, Crescence L, et al. The Interaction of Platelets with Colorectal Cancer Cells Inhibits Tumor Growth but Promotes Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(2):291-303. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1181.
32. Schöffski P, Concin N, Suarez C, et al. A Phase 1 Study of a CDH6-Targeting Antibody-Drug Conjugate in Patients with Advanced Solid Tumors with Evaluation of Inflammatory and Neurological Adverse Events[J]. *Oncol Res Treat*, 2021, 44(10):547-556. doi: 10.1159/000518549.
33. Suzuki H, Nagase S, Saito C, et al. Raludotatug Deruxtecán, a CDH6-Targeting Antibody-Drug Conjugate with a DNA Topoisomerase I Inhibitor DXd, Is Efficacious in Human Ovarian and Kidney Cancer Models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(3):257-271. doi: 10.1158/1535-7163.
34. Hamilton EP, Jauhari S, Moore KN, et al. Phase I, two-part, multicenter, first-in-human (FIH) study of DS-6000a in subjects with advanced renal cell carcinoma (RCC) and ovarian tumors (OVC)[J]. *JCO*, 2022, 40:3002-3002. doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.3002
35. Moore KN, Philipovskiy A, Harano K, et al. 745MO Raludotatug deruxtecán (R-DXd; DS-6000) monotherapy in patients with previously treated ovarian cancer (OVC): Subgroup analysis of a first-in-human phase I study[J]. *Annals of Oncology*, 2023, 34:S510. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)02761-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)02761-8/fulltext)
36. Moufarrij S, O'Cearbhaill RE. Novel Therapeutics in Ovarian Cancer: Expanding the Toolbox[J]. *Curr Oncol*, 2023, 31(1):97-114. doi: 10.3390/curroncol31010007.
37. Lu W, Shi J, Liu S-H, et al. Abstract 6320: CUSP06/AMT-707, a new CDH6-targeting antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity in preclinical models[J]. *Cancer Research*, 2023, 83:6320. Available from: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-6320>
38. Pang L, Ren F, Xu X, et al. Construction and Characterization of Cadherin 6 (CDH6)-Targeting Chimeric Antigen Receptor (CAR) Modified T Cells[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2022, 41(1):55-71. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2021040339.
39. Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 116:317-336. doi: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00014-5.
40. Wang J, Feng J, Chen X, et al. Integrated multi-omics analysis and machine learning identify hub genes and potential mechanisms of resistance to immunotherapy in gastric cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(8):7331-7356. doi: 10.18632/aging.205760.

## 九、CLDN1 (Claudin1, 紧密连接蛋白 1)

### 1. 靶点机制 (图 1、2、3)

#### 1.1 Claudin 家族

Claudins 是一组关键的膜蛋白，1998 年由 Furuse Mikio 发现，其主要参与紧密连接的形成。这些蛋白主要存在于内皮细胞或上皮细胞中，至今已发现至少 27 个家族成员。根据序列的相似性，它们可以被划分为经典型和非经典型 Claudins。经典型包括 Claudins 1~10、14、15、17、19，而非经典型则涵盖 Claudins 11~13、16、18 以及 20~24。在功能方面，Claudins 成员展现出双重特性：一些具有屏障活性，而另一些则介导小分子和离子的通透性。特别地，Claudins 2、7、10、15、16 通过在紧密连接上形成空隙，从而增加细胞旁阳离子的渗透性；相反，Claudins 4、5、8、11、14、18 则具有封闭作用。结构上，Claudins 成员之间具有相似性，都包含一个短的 N 端在胞内，四次穿膜形成一大一小的两个胞外 Loop 区，以及一个胞内的 C 端。它们通过调节上皮对小分子和离子的旁细胞通透性，在调节跨膜上皮通透性方面发挥着重要作用。此外，磷酸化等翻译后修饰会改变 Claudins 的旁细胞功能，进而参与多种信号通路的调控。

值得注意的是，正常组织和肿瘤组织之间 Claudins 蛋白的差异表达引起了人们的广泛关注，使得这些蛋白成为未来癌症治疗的潜在靶点。尽管 Claudins 表达水平的改变在肿瘤发生中的作用尚无定论，但其异常表达确实会损害紧密连接功能，降低屏障功能，从而对肿瘤的发生起到一定的促进或抑制作用。因此，Claudins 在肿瘤的诊断和治疗中具有潜在的价值。除了表达改变外，Claudins 蛋白还会发生离域，进一步在肿瘤侵袭和转移中发挥作用。

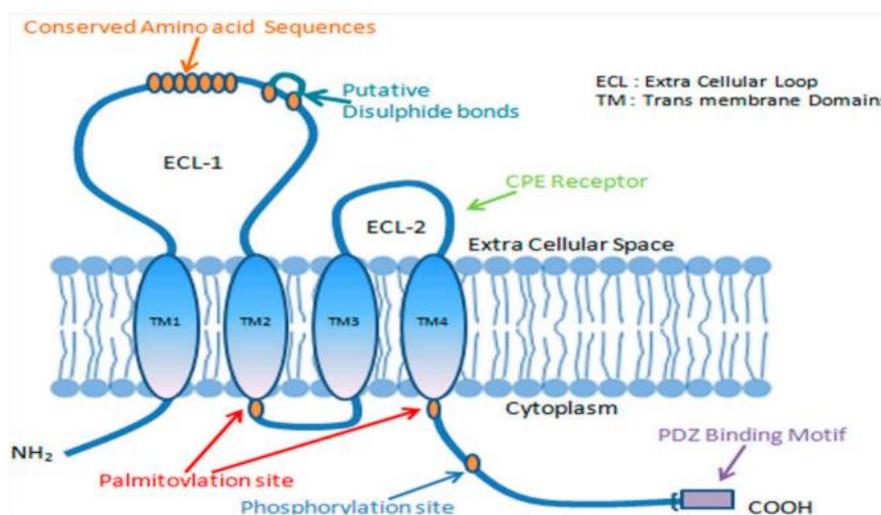


图 1: Claudins 家族蛋白结构模式图。

来源: Bhat AA, Syed N, Therachiyil L, et al. Claudin-1, A Double-Edged Sword in Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2):569. doi: 10.3390/ijms21020569.

## 1.2 Claudin1 (CLDN1) 的结构与功能

Claudin1 编码的蛋白质属于经典 Claudins 家族，它是一种在紧密连接处特异性表达的膜蛋白，并且是构成紧密连接的重要组成部分，分子量大约为 22 kDa。Claudin1 在多种组织中高表达，包括肠道、脾脏、脑、肝脏、肾脏和睾丸。值得注意的是，Claudin1 是目前癌症研究中备受关注的 Claudins 成员，但其在肿瘤中扮演的角色，是作为促进因子、抑制因子，或两者兼有，尚待进一步明确。

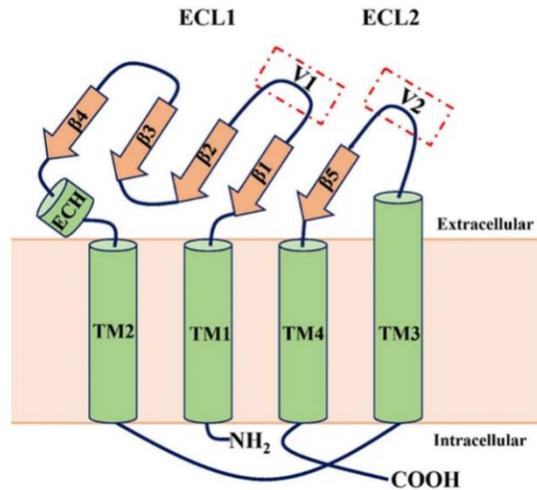


图 2: Claudin1 分子模式图。

来源: Bhat AA, Syed N, Therachiyil L, et al. Claudin-1, A Double-Edged Sword in Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):569. doi: 10.3390/ijms21020569.

Claudin1 表达的降低与某些肿瘤的进展和侵袭性增强有关，而在其他类型的肿瘤中，Claudin1 的缺失则可能改善患者的生存率。研究表明，Claudin1 在多种具有侵袭性的肿瘤中表达下调，这包括乳腺癌、食管癌和前列腺癌等。相反，在结肠癌、鼻咽癌、卵巢癌和口腔鳞状细胞癌中，Claudin1 的表达却呈现升高趋势。

在正常生理条件下，Claudin1 的表达完整性受到转录因子、生长因子和细胞因子的调控，以维持紧密连接的正常门控功能和屏障功能。Claudin1 表达的失调可导致膜屏障功能和门控功能受损，进而引发 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等促炎标志物的表达上调。值得注意的是，在肿瘤环境中，Claudin1 的缺失可促进癌细胞的恶性转化和上皮-间质转化 (EMT) 过程，其在正常和疾病状态下的具体调节模式如图 3 所示。

## 1.3 Claudin1 (CLND1) 与肿瘤

### (1) Claudin1 与乳腺癌

乳腺癌的分子特性异质性是治疗中的一大障碍。除了传统的分子分型，还有一种被称为 Claudin-low 的亚型已被报道。研究表明，乳腺癌的恶性程度、侵袭性和复发率的增加

与 Claudin1 表达的全部或部分丧失存在相关性。在大多数侵袭性人类乳腺癌（如 ER+ Luminal A 和 Luminal B）中，发现 Claudin1 表达下调；而在一些侵袭性 ER-基底样乳腺癌（BLBC）亚型中，则观察到 Claudin1 表达增加及细胞质离域现象。值得注意的是，Claudin1 在 ER+亚型中充当肿瘤抑制因子的角色，而在 ER-亚型中则充当肿瘤促进因子的角色。在遗传性和散发性乳腺癌中，Claudin1 通过抑制乳腺上皮细胞增殖参与肿瘤发生过程。

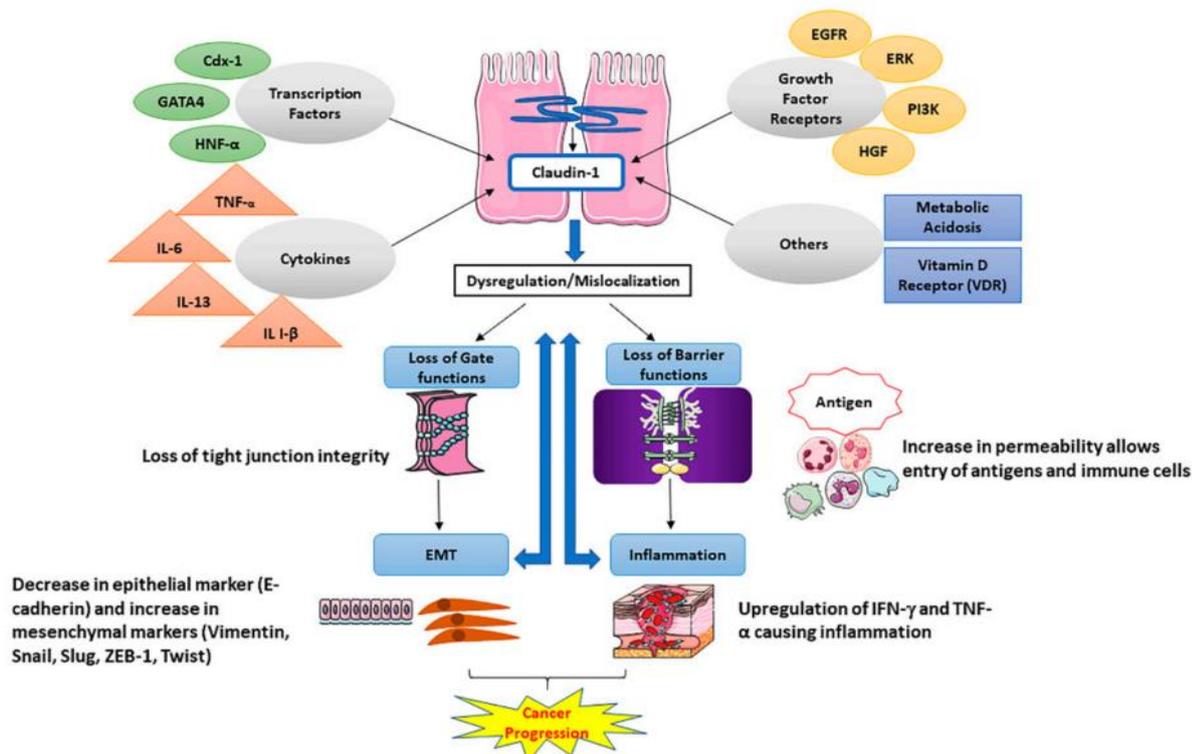


图 3: Claudin1 在正常或患病状态下作用和调节示意图。

来源: Bhat AA, Syed N, Therachiyil L, et al. Claudin-1, A Double-Edged Sword in Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2):569. doi: 10.3390/ijms21020569.

## (2) Claudin1 与甲状腺癌

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤。研究表明，Claudin1 的高表达与乳头状甲状腺癌（PTC）相关区域淋巴结转移存在特异性，且在 PTC 中 Claudin1 表达升高。另有研究表明，与腺瘤相比，滤泡型甲状腺癌中 Claudin1 的表达降低，特别是在低分化和未分化类型的人类甲状腺癌中更为显著。恶性和良性甲状腺肿瘤之间，以及滤泡性癌和乳头状癌之间的 Claudin1 表达存在显著差异。乳头状癌表现出明显更高的 Claudin1 阳性表达，而在正常甲状腺和孤立滤泡性结节的组织样本中则观察到 Claudin1 阴性表达。

## (3) Claudin1 与结直肠癌

Claudin1 表达增加与结肠癌的进展和转移密切相关。多项研究报道了结直肠癌中 Claudin1 表达上调的现象。一项研究表明，Claudin1 过表达能诱导结直肠癌细胞具有高度

侵袭和转移潜能。研究发现，Claudin1 表达正常的非癌细胞形成单层结构，而过表达 Claudin1 的细胞则以聚集体形式生长。Claudin1 可能参与溃疡性结肠炎（UC）相关结直肠癌的肿瘤发生过程，且 Claudin1 的表达是结直肠癌的独立预后因素。在结肠癌细胞中，Claudin1 从癌细胞膜移位到细胞质和细胞核，促进肿瘤恶性增殖，并通过上调 ZEB-1 阻遏物来降低 E-cadherin 的表达，从而导致侵袭和细胞凋亡。

#### （4）Claudin1 与胃癌

多项研究表明 Claudin1 在胃癌中高表达。肠型胃癌中 Claudin1 的高表达与淋巴结转移、TNM 分期以及 MMP-2 和 MMP-9 的募集和激活有关，进而导致细胞侵袭和转移。胃腺癌细胞的侵袭性与 Claudin1 表达密切相关，Claudin1 在胃癌中上调并参与癌细胞的侵袭转移过程。另有研究表明，Claudin1 表达的定位和相关性通过介导膜  $\beta$ -catenin 表达、诱导细胞聚集和抑制凋亡级联反应与胃癌中的抗细胞凋亡相关。此外，从高分化、中分化到低分化肿瘤，胃癌组织中 Claudin1 的表达水平逐渐降低，这表明 Claudin1 表达降低是预测术后生存率较低的不良预后因素。

#### （5）Claudin1 与肝细胞癌

研究显示 Claudin1 参与肝细胞癌的发生和转移过程。原发性肝细胞癌样本中 Claudin1 表达呈阳性，表明其在肝癌转移和形成中起着重要作用。Claudin1 参与了肝癌形成中的上皮间质转化过程，且 Claudin1 的过度表达会诱导 SNU-354、-423 和-449 肝癌细胞中的 MMP-2，导致这些癌细胞的侵袭性和迁移性比正常肝细胞和其他表达 Claudin1 的肝癌细胞（如 SNU-398 和 SNU-475）更强。值得注意的是，Claudin1 表达降低是肝细胞癌预后不良的标志；而体外实验显示，Claudin1 表达降低增强了肝癌细胞系（Huh7 和 Hep3B）的侵袭性和癌症干细胞（CSC）样特性；相反，强制表达 Claudin1 则会削弱肝细胞癌的 CSC 样特性。

#### （6）Claudin1 与肺癌

研究表明 Claudin1 是 NSCLC 细胞中 EGFR-TKI 耐药性的关键调节因子。在 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 细胞中，吉非替尼持续治疗会诱导 Claudin1 显著表达上调。通过在细胞系和异种移植模型中敲低 Claudin1 后，发现吉非替尼耐药性降低。此外，Claudin1 敲低还会抑制多能性标志物（如 Oct 4、Nanog、Sox2、CD133 和 ALDH1A1）的表达水平。重要的是，Claudin1 缺失会抑制磷酸化 AKT（p-AKT）表达，并通过抑制 AKT 活化来降低癌细胞干性。

## 2. 临床研究现状

虽然目前还没有药物获得批准，但针对 Claudin1 的多个药物正在进行临床试验，并展示出良好的应用前景，根据 Clinical trial 网站登记数据显示，截至 2023 年 12 月，全球在研的 Claudin1 相关项目包括 1 项改善肝肾纤维化的项目和 1 项肿瘤相关项目。

## 2.1 靶向 Claudin1 单克隆抗体

2022年1月4日, Alentis 完成了 Claudin1 单抗 ALE-F02 的临床 1 期试验首例健康受试者的给药。ALE-F02 是一种高选择性抗 Claudin1 单克隆抗体, 它能识别纤维化疾病中病理性过度表达和构象依赖性 Claudin1 表位。通过调节非连接 Claudin1 的功能, ALE-F02 能改变介导纤维化关键细胞的可塑性, 从而预防并逆转肝和肾内纤维化组织的生长。在临床前的肝纤维化和肾纤维化模型试验中, ALE-F02 已显示出令人信服的安全性和有效性。Alentis 将在 I 期临床剂量递增试验中对 ALE-F02 进行进一步研究, 旨在探究其在 40 名受试者中的安全性和耐受性。这些受试者被分为五个剂量队列, 每队列 8 人, 剂量范围从最低 0.3 mg/kg 到最高的 20 mg/kg。药代动力学结果预测, 在该范围内存在一个理想剂量, 能在人体中实现完全的受体占位。

纤维化相关癌症以及肾、肺和肝纤维化患者的可选疗法有限。Claudin1 是一种以前从未探索过的新靶标, 在 Claudin1 实体瘤和纤维化的病理学中发挥着独特的作用机制。2023 年 10 月 30 日, Alentis Therapeutics 开展了靶向作用于 Claudin1 的 ALE-C04 单药治疗和与帕博利珠单抗联合治疗的安全性研究。该研究旨在描述 ALE-C04 的药代动力学特征、确定 ALE-C04 与帕博利珠单抗联合治疗和单药治疗的 II 期推荐剂量 (RP2D), 以及评估 ALE-C04 单药治疗和与帕博利珠单抗联合治疗头颈癌患者的抗肿瘤活性。

## 2.2 靶向 Claudin1 小分子抑制剂

除了上述已经开展的临床研究, 还有多项基础研究表明, 在人类结直肠癌 (CRC) 患者样本中, 紧密连接蛋白 Claudin1 过表达且与细胞定位失调相关。在正常上皮细胞中, Claudin1 有助于保持屏障功能的完好。然而, 在癌症中, 其过表达会促进细胞转化、侵袭、上皮-间质转化 (EMT) 和转移。Claudin1 还在增强 CRC 进展中的抗细胞凋亡能力方面发挥着重要作用, 而抗细胞凋亡能力可能预示着产生转移病变的能力。一项研究表明, 使用单克隆抗体靶向 Claudin1 可降低结直肠癌细胞的增殖和存活率, 这表明 Claudin1 可能是 CRC 治疗的一个有希望的靶点。但目前尚无可用于临床的 Claudin-1 小分子抑制剂。

由于 Claudin1 的晶体结构未知, 研究者使用计算机模拟蛋白质折叠程序 YASARA 来确定 Claudin1 抑制剂结合的潜在位点。通过高通量虚拟筛选具有最佳结合能的小分子抑制剂他们发现了 PDS-0330。PDS-0330 的稳定性最高, 血浆清除率低, 血浆半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 长。它在体外和体内抑制 Claudin1 介导的结肠癌生长和侵袭方面也表现出最强的效果。值得注意的是, 已证明 Claudin1 敲低可增加化学敏感性并降低细胞增殖、迁移和伤口愈合能力。考虑到 Claudin1 在化学耐药性中的作用, 研究发现 5-FU 和奥沙利铂与 PDS-0330 在体外的抗肿瘤作用以及在 Claudin1 表达的异种移植小鼠模型中预防肿瘤形成方面具有显著的协同作用。这一点很重要, 因为 Claudin1 介导的 CRC 转移中的化学耐药性具有重要意义。

### 3. 前景与挑战

Claudin1 作为一种跨膜蛋白，参与多种病理改变过程，为药物研发提供了新的视角，特别是针对 Claudin1 的靶向药物研发。通过单克隆抗体或嵌合抗体靶向 Claudin1 的策略展现出巨大潜力，因为 Claudin1 的定位特性使其成为增强药物吸收、预防感染和治疗肿瘤的理想靶点。已有研究观察到，使用小鼠抗 Claudin1 单克隆抗体 (mAb) 治疗的人肝细胞显示出更好的药物吸收效果，并成功预防了丙型肝炎病毒 (HCV) 的感染。此外，人鼠嵌合 Claudin1 mAb (克隆 3A2) 对表达 Claudin1 的癌细胞显示出细胞毒性。

功能性 mAb, 针对 Claudin1 的胞外结构域, 对完整的 Claudin1 具有非常高的亲和力, 并能在体内和体外有效抑制 HCV 感染, 这一发现为抗 Claudin1 抗体 mAb 在抑制 HCV 感染方面的应用提供了有力证据。最近的研究还表明, Claudin1 可以被抗 CLDN1 近红外荧光团成功靶向, 用于追踪结直肠癌细胞, 这可能为荧光引导肿瘤手术开辟一种新方法。

然而, 紧密连接蛋白靶向疗法面临的主要挑战是, 正常上皮细胞和癌细胞中都存在紧密连接蛋白, 这使得 Claudin1 特异性靶向治疗变得困难。尽管如此, 观察到的一个现象是, 在正常组织中, 紧密连接蛋白主要位于紧密连接处, 而在恶性组织中, 这些蛋白的定位从紧密连接处转移到细胞表面, 存在明显的失调。如何识别并利用这一特性进行肿瘤细胞的特异性靶向治疗, 是当前研究的一大难题。

尽管 Claudin1 在肿瘤代谢过程中的具体机制和关键步骤尚不完全清楚, 但其作为肿瘤治疗靶标的潜力已得到广泛认可。临床前试验和临床研究已初步提示了 Claudin1 作为肿瘤治疗靶标及相关应用的可能性, 并取得了一定的进展。然而, 为了充分发掘其潜力, 仍需要多项深入的基础研究和临床研究来进一步探索和验证。

(执笔: 吴胤璞)

(审校: 周俊)

### 参考文献

1. Bhat AA, Syed N, Therachiyil L, et al. Claudin-1, A Double-Edged Sword in Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):569. doi: 10.3390/ijms21020569.
2. Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2:285-293. doi: 10.1038/35067088.
3. Tsukita S, Furuse M. Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14:531-536. doi: 10.1016/s0955-0674(02)00362-9.
4. Kirschner N, Rosenthal R, Furuse M, et al. Contribution of tight junction proteins to ion, macromolecule, and water barrier in keratinocytes[J]. *J Investig Derm*, 2013, 133:1161-1169. doi: 10.1038/jid.2012.507.
5. Amasheh S, Milatz S, Krug SM, et al. Tight junction proteins as channel formers and barrier builders[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1165:211-219. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04439.x.

6. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part i: National cancer statistics[J]. *Cancer*, 2018, 124:2785-2800. doi: 10.1002/cncr.34479.
7. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5:2929-2943. PMID: 26693050; PMCID: PMC4656721.
8. Nemeth J, Nemeth Z, Tatrai P, et al. High expression of claudin-1 protein in papillary thyroid tumor and its regional lymph node metastasis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16:19-27. doi: 10.1007/s12253-009-9182-9.
9. Tzelepi VN, Tsamandas AC, Vlotinou HD, et al. Tight junctions in thyroid carcinogenesis: Diverse expression of claudin-1, claudin-4, claudin-7 and occludin in thyroid neoplasms[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21: 22-30. doi: 10.1038/modpathol.3800959.
10. Süren D, Yildirim M, Sayiner A, et al. Expression of claudin 1, 4 and 7 in thyroid neoplasms[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13:3722-3726. doi: 10.3892/ol.2017.5916.
11. Abd El Atti RM, Shash LS. Potential diagnostic utility of cd56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules[J]. *J Egypt Natl Cancer Inst*, 2012, 24:175-184. doi: 10.1016/j.jnci.2012.10.002.
12. Dhawan P, Singh AB, Deane NG, et al. Claudin-1 regulates cellular transformation and metastatic behavior in colon cancer[J]. *J Clin Investig*, 2005, 115:1765-1776. doi: 10.1172/JCI24543.
13. Kinugasa T, Akagi Y, Yoshida T, et al. Increased claudin-1 protein expression contributes to tumorigenesis in ulcerative colitis-associated colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30:3181-3186.
14. Ouban, A. Claudin-1 role in colon cancer: An update and a review[J]. *Histol Histopathol*, 2018:11980. doi: 10.14670/HH-11-980.
15. Wu YL, Zhang S, Wang G R, et al. Expression transformation of claudin-1 in the process of gastric adenocarcinoma invasion[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:4943-4948. doi: 10.3748/wjg.14.4943.
16. Eftang LL, Esbensen Y, Tannaes T M, et al. Up-regulation of cldn1 in gastric cancer is correlated with reduced survival[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:586. doi: 10.1186/1471-2407-13-586.
17. Huang J, Li J, Qu Y, et al. The expression of claudin 1 correlates with beta-catenin and is a prognostic factor of poor outcome in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44:1293-1301. doi: 10.3892/ijo.2014.2298.
18. Stebbing J, Filipovic A, Giamas G. Claudin-1 as a promoter of emt in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2013, 32:4871-4872. doi: 10.1038/onc.2012.591.
19. Chen YJ, You ML, Chong QY, et al. Autocrine human growth hormone promotes invasive and cancer stem cell-like behavior of hepatocellular carcinoma cells by stat3 dependent inhibition of claudin-1 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18:1274. doi: 10.3390/ijms18061274.
20. Hashimoto I, Oshima T. Claudins and Gastric Cancer: An Overview[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2):290. doi: 10.3390/cancers14020290.
21. Roehlen N, Muller M, Nehme Z, et al. Treatment of HCC with claudin-1-specific antibodies suppresses carcinogenic signaling and reprograms the tumor microenvironment[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2):343-355. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.011.

22. Sawada N, Murata M, Kikuchi K, et al. Tight junctions and human diseases[J]. *Med Electron Microsc*, 2003, 36(3):147-156. doi: 10.1007/s00795-003-0219-y.
23. Tabariès S, Siegel PM. The role of claudins in cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(9):1176-1190. doi: 10.1038/onc.2016.289.
24. Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(7):1539-1550. doi: 10.1083/jcb.141.7.1539.
25. Lal-Nag M, Morin PJ. The claudins[J]. *Genome Biol*, 2009, 10(8):235. doi: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
26. Dhawan P, Singh AB, Deane NG, et al. Claudin-1 regulates cellular transformation and metastatic behavior in colon cancer[J]. *J Clin Invest* 2005,115:1765-1776. doi: 10.1172/JCI24543.
27. Cherradi S, Ayrolles-Torro A, Vezzo-Vie N, et al. Antibody targeting of claudin-1 as a potential colorectal cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36:89. doi: 10.1186/s13046-017-0558-5.
28. Dhawan P, Singh AB, Deane NG, et al. Claudin-1 regulates cellular transformation and metastatic behavior in colon cancer[J]. *J Clin Invest*, 2005,115:1765-1776. doi: 10.1172/JCI24543.
29. Dos Reis PP, Bharadwaj RR, Machado J, et al. Claudin 1 overexpression increases invasion and is associated with aggressive histological features in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2008,113:3169-3180. doi: 10.1002/cncr.23934.
30. Leotlela PD, Wade MS, Duray PH, et al. Claudin-1 overexpression in melanoma is regulated by PKC and contributes to melanoma cell motility[J]. *Oncogene*, 2007, 26:3846-3856.
31. Gunzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability[J]. *Physiol Rev* 2013, 93:525-569. doi: 10.1038/sj.onc.1210155.
32. Yoon CH, Kim MJ, Park MJ, et al. Claudin-1 acts through c-Abl-protein kinase Cdelta (PKCdelta) signaling and has a causal role in the acquisition of invasive capacity in human liver cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:226-233. doi: 10.1074/jbc.M109.054189.
33. Oku N, Sasabe E, Ueta E, et al. Tight junction protein claudin-1 enhances the invasive activity of oral squamous cell carcinoma cells by promoting cleavage of laminin-5 gamma2 chain via matrix metalloproteinase (MMP)-2 and membrane-type MMP-1[J]. *Cancer Res*, 2006, 66:5251-5257. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4478.
34. Tokes AM, Kulka J, Paku S, et al. Claudin-1, -3 and -4 proteins and mRNA expression in benign and malignant breast lesions: a research study[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7:296-305. doi: 10.1186/bcr983.
35. Bhat AA, Ahmad R, Uppada SB, et al. Claudin-1 promotes TNF-alpha-induced epithelial-mesenchymal transition and migration in colorectal adenocarcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349:119-127. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.10.005.
36. Visco ZR, Sfakianos G, Grenier C, et al. Epigenetic Regulation of Claudin-1 in the Development of Ovarian Cancer Recurrence and Drug Resistance[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:620873. doi: 10.3389/fonc.2021.620873.
37. Jia Z, Wang K, Duan Y, et al. Claudin1 decrease induced by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 potentiates gefitinib resistance therapy through inhibiting AKT activation-mediated cancer stem-like properties in NSCLC cells[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 3:122. doi: 10.1038/s41420-022-00918-5.

38. Miskad UA, Aswidah A, Dahlan H, et al. The Role of Claudin-1 Expression in Follicular and Papillary Thyroid Neoplasm[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 12:4023-4027. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.12.4023.
39. Roehlen N, Muller M, Nehme Z, et al. Treatment of HCC with claudin-1-specific antibodies suppresses carcinogenic signaling and reprograms the tumor microenvironment[J]. *J Hepatol*, 2023, 2, 78(2):343-355. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.011.
40. Hashimoto Y, Fukasawa M, Kuniyasu H, et al. Claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies to treat hepatitis and cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1397:5-16. doi: 10.1111/nyas.13337.
41. Fukasawa M, Nagase S, Shirasago Y, et al. Monoclonal antibodies against extracellular domains of claudin-1 block hepatitis c virus infection in a mouse model[J]. *J Virol*, 2015, 89:4866-4879. doi: 10.1128/JVI.03676-14.
42. Hollandsworth H.M, Lwin TM, Amirfakhri, S, et al. Bouvet, M. Anti-claudin-1 conjugated to a near-infrared fluorophore targets colon cancer in pdox mouse models[J]. *J Surg Res*, 2019, 242:145-150. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.048.

## 十、ClpP (caseinolytic protease P, 酪蛋白水解蛋白酶 P)

线粒体作为细胞的“能量工厂”，是进行细胞内氧化磷酸化 (OXPHOS) 和三羧酸循环等多种生化反应的重要场所。酪蛋白水解蛋白酶 P (caseinolytic protease P, ClpP) 是线粒体基质中的一种高度保守的丝氨酸蛋白酶，它通过及时清除线粒体内因应激压力等产生的错误或异常蛋白，发挥着维持线粒体蛋白质稳态的关键功能。目前，抑制呼吸链复合物以干预 OXPHOS 功能已成为一种新兴的肿瘤治疗策略。值得注意的是，ClpP 的功能紊乱会引起呼吸链复合物的稳态失调，进而抑制 OXPHOS 功能，导致蛋白质毒性应激和细胞死亡。有趣的是，ClpP 在多种肿瘤组织中高度表达，并在几种类型的癌症中还具有致癌性，这使得靶向干预 ClpP 成为潜在的抗肿瘤研究新方向。因此，发展新类型的 ClpP 激动剂，并开展肿瘤生物学和化学生物学研究，对于深入理解线粒体蛋白质稳态的机制，以及促进候选新药的发现具有重要意义。

### 1. 靶点机制 (图 1)

线粒体作为真核细胞的动力源，通过 OXPHOS 产生 ATP。电子传递链 (ETC)，由四种多蛋白复合物组成，是 OXPHOS 的主要执行者。它从三羧酸循环接收电子并产生质子梯度来驱动 ATP 的产生，这一过程依赖于线粒体中蛋白质组的稳态维持。ClpP，一种位于线粒体基质中的丝氨酸蛋白酶，在 ClpX 的生理调节下，通过降解错误折叠和受损的蛋白质来维持线粒体蛋白质组的稳态。鉴于 ETC 复合物的小分子抑制剂对 OXPHOS 的抑制已在多种癌症类型中显示出治疗效果，ClpP 的化学激活导致 ETC 亚基不受控制地降解，也可以抑制线粒体 OXPHOS，从而发挥抗癌作用。

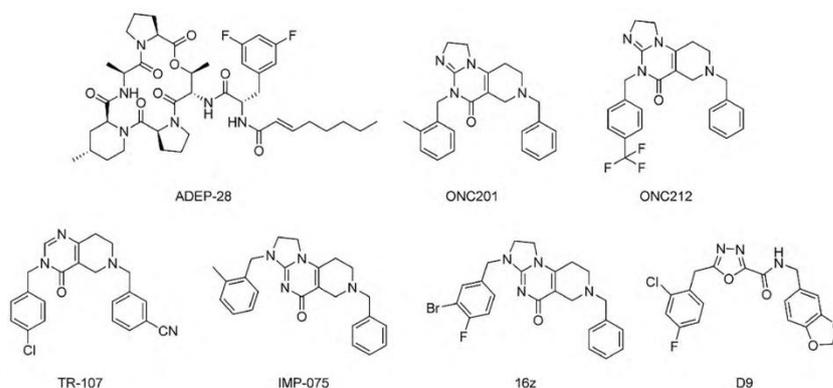


图 1: 代表性 HsClpP 激动剂的化学结构。

来源: 王蓬宇, 张涛, 杨财广. 酪蛋白水解酶 ClpP 的结构研究与功能干预[J]. 中国科学: 化学, 2024, 54(05): 703-715.

ClpP 在多种肿瘤中，如白血病、胃癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓瘤和子宫内膜癌中均过表达。FENNELL 等的研究表明，ClpP 的相互作用网络涉及呼吸链蛋白组学、转录组学和代谢组学。在三阴性乳腺癌中，ClpP 通过调节 Src/PI3K/Akt 信号通路

干扰乳腺癌细胞的增殖、迁移和凋亡，ClpP 激活剂可破坏乳腺癌细胞内的血红素生物合成和瓜氨酸/尿素循环等，影响肿瘤细胞的正常增殖和代谢过程。在肺鳞癌中，ZHOU 等发现 ClpP 作用于线粒体电子传递链，影响肿瘤细胞氧化磷酸化和 ATP 产生。应用 ClpP 激活剂 ZK53 可激活共济失调-毛细血管扩张突变介导的 DNA 损伤反应，最终触发肿瘤细胞周期阻滞，从而达到治疗肺鳞状细胞癌的目的。因此，通过 ClpP 靶向线粒体蛋白酶平衡网络的干预可能是癌症的潜在治疗策略。

## 2. 临床研究现状

尽管目前尚无针对 ClpP 的药物获得批准，但多个针对 ClpP 的药物正在进行临床试验，并展示出良好的前景。

### 2.1 ONC201

ONC201 是一款口服小分子多巴胺受体 D2 (DRD2) 拮抗剂和 ClpP 变构激动剂。它通过阻断 DRD2 抑制 RAS 信号通路，同时激活 ClpP 促进降解细胞线粒体中与癌细胞存活相关的蛋白。这两个作用结合在一起，可以选择性诱导肿瘤细胞的凋亡。

临床前研究发现，ONC201 在几种人类胰腺癌细胞系中表现出抗癌活性，并在 SCID 小鼠中与吉西他滨联合对 Panc-1 (胰腺癌细胞系类型) 异种移植瘤的生长产生抑制作用。此外，ONC201 与 Bcl-2/Bcl-xL 抑制剂 ABT263 联合对胶质母细胞瘤 (GBM) 和神经胶质瘤类似干细胞具有协同的抗增殖、退化作用，且无明显毒性和副作用。ONC201 还能诱导乳腺癌细胞凋亡，在 MDA-MB-231 型三阴性乳腺癌移植瘤模型中有较好的疗效，且耐受性好。

最初，基于 DRD2 拮抗剂的性质，ONC201 拟被应用于精神相关疾病的治疗。然而，研究人员发现这种小分子还可以穿透血脑屏障，因此将其应用范围拓展至脑瘤治疗，特别是选择了在脑瘤中占据不小比例的胶质母细胞瘤 (GBM) 作为适应证进行临床试验。遗憾的是，该试验并未能改善患者的无进展生存期 (PFS)，临床试验以失败告终。然而，在这项试验的两个 GBM 组中，一个意外的发现为 ONC201 带来了新的希望。四名偶然入选的 H3K27M 突变患者中有两名表现出多处病变的持续消退。随后的多项在 H3K27M 突变患者中的临床案例和肿瘤消退也进一步证明了其疗效。鉴于 H3K27M 突变弥漫性中线胶质瘤 (DMG) 肿瘤细胞的侵袭性更高，预后更差，研究人员决定将适应证的开发集中在 H3K27M 突变的 DMG 上。这一决策带来了显著的成果。在 DMG 的临床开发中，ONC201 单药治疗 H3K27M-DMG 患者展现出了相当有希望的疗效。具体来说，在非复发患者中，ONC201 治疗的诊断中位总生存期 (OS) 为 21.7 个月，而外部化疗对照组仅为 12 个月，延长了 9.7 个月。更令人振奋的是，近 1/3 的患者寿命超过了两年。对于已经复发的 H3K27M-DMG 患者，复发后接受 ONC201 治疗的患者的中位 OS 为 9.3 个月，而历史对照组为 8.1 个月。这意味着这类极为难治的 GBM 在临床治疗上取得了突破性的进展。

然而，ONC201 在其他肿瘤类型中的疗效并不尽如人意。具体而言，一项关于神经内分泌肿瘤（包括嗜铬细胞瘤-副神经节瘤和促纤维增生性小圆细胞瘤）的 II 期研究结果显示，尽管在嗜铬细胞瘤-副神经节瘤患者（n=10）中有 50%（5/10）显示部分缓解（PR），另外 2 例患者的病情稳定（SD）时间超过 3 个月，中位治疗持续时间为 9 个月，其中 5 例患者的治疗时间超过 1 年，显示出一定的疗效。但是，其在其他神经内分泌肿瘤的疗效却并未达到预期。此外，另一项关于 ONC201 治疗复发/难治性转移性乳腺癌和晚期子宫内膜癌的单臂、开放标签 II 期研究也并未取得成功，以失败告终。

## 2.2 ONC206

ONC206 作为 ONC201 的更为有效的衍生物，同样作为 DRD2 的选择性拮抗剂，展现出了广谱的抗肿瘤作用。它与 ONC201 具有相同的核心咪唑酮结构，但独特地拥有二氟苄基取代基。这一结构特点使得 ONC206 能够针对多种癌症类型中的线粒体功能发挥作用，并通过拮抗多巴胺受体 D2（D2R）和/或过度激活 ClpP 的蛋白水解活性来发挥其抗肿瘤效应。在临床前研究中，ONC201 和 ONC206 均展现出了降低 DMG 细胞活力的能力，并成功延长了 DMG PDX 模型的存活时间（ONC201：117 天；ONC206：113 天）。值得注意的是，ONC206 在体外实验中的效力比 ONC201 强 10 倍，且联合治疗在体内生存期延长方面表现出最佳效果（125 天）。与 ONC201 相比，ONC206 对 ClpP 具有更高的结合亲和力，这进一步增强了其抗肿瘤潜力。目前，国内外已积极开展多项关于 ONC206 在复发/进展高级别脑胶质瘤患者中的早期临床试验，旨在全面评估其安全性、耐受性、药代动力学以及有效性（NCT04732065）。

## 2.3 IMP075

Jiangnan Zhang 等的研究揭示了源自 ONC201 的 ClpP 激动剂 IMP075 的抗癌作用及其相关机制。与 ONC201 相比，IMP075 在体内外结肠癌细胞系及动物模型中均展现出了相似的安全性以及更为显著的抗肿瘤效果。且 IMP075 对 ClpP 的亲和力和激动剂作用优于 ONC201，这使得 IMP075 在较低剂量下就能破坏 HCT116 细胞中的呼吸链完整性，导致线粒体功能障碍。此外，分子动力学模拟进一步证实，IMP075 能与 ClpP 形成两对氢键，从而使 ClpP 保持持续的激动状态。值得注意的是，当 ClpP 被敲低后，IMP075 的抗增殖活性显著降低，这进一步验证了其通过激活 ClpP 介导的线粒体功能损伤来发挥抗肿瘤作用的机制。综上所述，IMP075 在结肠癌治疗中展现出了出色的抗肿瘤潜力，并具有广阔的应用前景。

## 2.4 ZG111

ZG1111 作为一种新型 ClpP 激动剂，能与 ClpP 结合并促进其介导的呼吸链复合物降解。这一过程激活了 JNK/c-Jun 通路，诱导内质网应激反应，最终导致肿瘤细胞的生长停滞。Cai-Guang Yang 基于数据分析发现，ClpP 基因的高表达与胰腺癌患者的预后呈正相

关，且胰腺癌组织中的 ClpP 蛋白质丰度显著高于正常组织。进一步的细胞水平和动物模型研究均证实，增强 ClpP 的水解活性能够显著抑制胰腺癌细胞的增殖和成瘤性，这表明激活 ClpP 活性可能是一种有效的抗胰腺癌治疗策略。通过高通量筛选结合合成优化，研究人员获得了具有新骨架结构的 ClpP 激动剂 ZG111。该激动剂能在不同 KRAS 基因型的胰腺癌细胞中激活 ClpP 蛋白水解酶功能，干预线粒体呼吸链复合物的稳态，并间接抑制 OXPHOS 功能，从而有效抗胰腺癌细胞增殖。重要的是，ZG111 对不同 KRAS 遗传背景的异种移植胰腺癌模型均展现出了显著的抗肿瘤作用，这进一步证实了 ClpP 功能紊乱激活作为胰腺癌潜在治疗策略的可行性。

## 2.5 ZK53

Lin-Lin Zhou 等研发出了一种具有新颖骨架结构的 ClpP 选择性小分子激动剂 ZK53。该激动剂通过靶向肺鳞癌细胞内的 ClpP 并干扰其正常功能，导致 ETC 减少，进而降低肺肿瘤细胞中的氧化磷酸化（OXPHOS）和 ATP 生成。从机制上看，ZK53 不仅能抑制腺病毒早期区域 2 结合因子靶点，还能激活共济失调-毛细血管扩张症突变介导的 DNA 损伤反应，最终引发细胞周期停滞。在异种移植和原位小鼠模型中，ZK53 均展现出了对肺鳞状细胞癌细胞的显著治疗作用。此外，该团队还深入研究了通过激动 ClpP 抑制肺鳞癌发生发展的抗肿瘤活性，为肺鳞癌的治疗提供了新的有前景的策略。

## 3. 前景与挑战

线粒体作为肿瘤细胞的关键药理靶点，其抗肿瘤药物作用机制的探究在 2024 年度线粒体生物学领域成为热点话题。这一领域的研究主要可分为三类：靶向线粒体代谢、靶向线粒体结构异常以及靶向线粒体蛋白药物。其中，靶向线粒体蛋白在癌症治疗中展现出了广阔的前景。ClpP 活性的激活或抑制能够损害癌细胞的 OXPHOS 过程，并诱导细胞凋亡，从而发挥抗肿瘤作用。ONC201 作为经典的 ClpP 激活剂，在 H3K27M 突变型 DMG 患者中展现出了其独特的抗肿瘤机制。具体来说，ClpP 的激活可导致线粒体蛋白的降解、呼吸复合物活性的降低，进一步破坏细胞的表观遗传途径并逆转 H3K27ME3 的病理性减少。目前的临床研究结果显示 ONC201 单药治疗 H3K27M-DMG 患者展现出了相当有希望的疗效，其效果在非复发患者中甚至已经超过了化疗的金标准。此外，ONC201 的衍生物，如 ONC206 和 IMP075，在基础实验中均显示出优于 ONC201 的抗肿瘤活性及安全性，其临床试验效果令人拭目以待。

肿瘤的发生发展是一个由多信号网络交错调控的复杂过程，而线粒体在这一过程中发挥了重要作用。它参与了肿瘤细胞的代谢重编程、增殖迁移及凋亡等多种进程。线粒体相关肿瘤标志物的失调可以提示肿瘤的发生发展进程及预后，但其更确切的作用机制仍有待进一步探索。例如，线粒体肿瘤标志物的失调与肿瘤的发生发展之间何为因果关系？如何以线粒体肿瘤标志物为特异性指标，在肿瘤诊断及药物治疗靶点筛选方面把控其特异性和

精准度？与传统肿瘤标志物相比，线粒体肿瘤标志物在肿瘤风险预测、癌前病变筛查、临床靶向治疗、预后评估及肿瘤复发监测等方面又具有哪些优势？总之，随着科研工作者的深入研究，以线粒体肿瘤标志物为核心的肿瘤综合诊治策略有望迎来新的曙光。然而，要实现这一目标，还需要进行大量系统的临床前研究和临床研究来提供更有力的支持。

（执笔：王童非）

（审校：赵洪云）

## 参考文献

1. Nouri K, Feng Y, Schimmer AD. Mitochondrial ClpP serine protease-biological function and emerging target for cancer therapy[J]. *Cell death & disease*, 2020, 11(10):841. doi: 10.1038/s41419-020-03062-z.
2. Mabanglo MF, Bhandari V, Houry WA. Substrates and interactors of the ClpP protease in the mitochondria[J]. *Current opinion in chemical biology*, 2022, 66:102078. doi: 10.1016/j.cbpa.2021.07.003.
3. 王蓬宇,张涛,杨财广.酪蛋白水解酶 ClpP 的结构研究与功能干预[J].*中国科学:化学*,2024, 54(05):703-715.
4. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health[J]. *Cell*, 2012, 148(6):1145-1159. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.035.
5. Ashton TM, Mckenna WG, Kunz-Schughart LA, et al. Oxidative Phosphorylation as an Emerging Target in Cancer Therapy[J]. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2018, 24(11): 2482-2490. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3070.
6. Bhandari V, Wong KS, Zhou JL, et al. The Role of ClpP Protease in Bacterial Pathogenesis and Human Diseases[J]. *ACS chemical biology*, 2018, 13(6): 1413-1425. doi: 10.1021/acscmbio.8b00124.
7. Daghli S CD, Fennell EMJ, Graves LM. Targeting Mitochondrial DNA Transcription by POLRMT Inhibition or Depletion as a Potential Strategy for Cancer Treatment[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6):1598. doi: 10.3390/biomedicines11061598.
8. Wedam R, Greer YE, Wisniewski DJ, et al. Targeting Mitochondria with ClpP Agonists as a Novel Therapeutic Opportunity in Breast Cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(7):1936. doi: 10.3390/cancers15071936.
9. Zhou LL, Zhang T, Xue Y, et al. Selective activator of human ClpP triggers cell cycle arrest to inhibit lung squamous cell carcinoma[J]. *Nature communications*, 2023, 14(1):7069. doi: 10.1038/s41467-023-42784-4.
10. Zhang Q, Wang H, Ran L, et al. The preclinical evaluation of TIC10/ONC201 as an anti-pancreatic cancer agent[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2016, 476(4):260-266. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.106.
11. Karpel-Massler G, Bâ M, Shu C, et al. TIC10/ONC201 synergizes with Bcl-2/Bcl-xL inhibition in glioblastoma by suppression of Mcl-1 and its binding partners in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34):36456-36471. doi: 10.18632/oncotarget.5505.
12. Ralff MD, Kline CLB, Küçükkase OC, et al. ONC201 Demonstrates Antitumor Effects in Both Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancers through TRAIL-Dependent and TRAIL-Independent Mechanisms[J]. *Molecular cancer therapeutics*, 2017, 16(7):1290-1298. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0121.

13. Arrillaga-Romany I, Lassman A, Mcgovern SL, et al. ACTION: a randomized phase 3 study of ONC201 (dordaviprone) in patients with newly diagnosed H3 K27M-mutant diffuse glioma[J]. *Neuro-oncology*, 2024, 26(Supplement\_2):S173-S181. doi: 10.1093/neuonc/noae031.
14. Anderson PM, Trucco MM, Tarapore RS, et al. Phase II Study of ONC201 in Neuroendocrine Tumors including Pheochromocytoma-Paraganglioma and Desmoplastic Small Round Cell Tumor[J]. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2022, 28(9):1773-1782. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4030.
15. Atkins SLP, Greer YE, Jenkins S, et al. A Single-Arm, Open-Label Phase II Study of ONC201 in Recurrent/Refractory Metastatic Breast Cancer and Advanced Endometrial Carcinoma[J]. *The oncologist*, 2023, 28(10):919-e72. doi: 10.1093/oncolo/oyad164.
16. Zhang J, Luo B, Sui J, et al. IMP075 targeting ClpP for colon cancer therapy in vivo and in vitro[J]. *Biochemical pharmacology*, 2022, 204:115232. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115232.
17. Wang P, Zhang T, Wang X, et al. Aberrant human ClpP activation disturbs mitochondrial proteome homeostasis to suppress pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell chemical biology*, 2022, 29(9):1396-1408.e8. doi: 10.1016/j.chembiol.2022.07.002.

## 十一、CoREST (corepressor for element-1-silencing transcription factor, RE1 沉默转录因子复合体)

RE1 沉默转录因子复合体 (corepressor for element-1-silencing transcription factor, CoREST) 是一个在真核生物中关键的复合体, 它参与基因沉默和转录调控过程。近年来, 由于 CoREST 复合体在多种肿瘤中的重要作用逐渐显现, 它已成为肿瘤治疗领域的研究热点和潜在靶点。本文将对 CoREST 复合体的结构、功能进行深入综述, 并着重探讨其在肿瘤发生发展中的作用机制, 同时分析靶向 CoREST 复合体的肿瘤治疗策略的前景与挑战。

### 1. 靶点机制 (图 1)

CoREST (也称为 REST 核心抑制蛋白复合物) 是一种重要的转录共抑制因子, 参与调控基因的表达。1999 年, Andrés 等人在研究神经发育时首次发现了 CoREST 蛋白, 并逐渐认识到其在基因表达调控中的功能。

CoREST 的一级结构预测包含两个 SANT 结构域, 这些结构域以 191 个氨基酸的长度相隔, 表明可能存在一个连接区域, 赋予两个 SANT 结构域一定的灵活性或与其他蛋白质相互作用的能力。SANT 结构域是一种蛋白质结构域, 最初在 SWI3、ADA2、NCoR 和 TFIIB 等蛋白质中发现, 并由此命名。该结构域参与了包括染色质重塑和转录调控在内的多种细胞过程。Western blotting 结果显示, 与 REST (RE1 silencing transcription factor 或 neural-restrictive silencing factor) 主要表达在神经细胞中不同, CoREST 广泛表达于多种神经或非神经细胞类型中。目前的研究表明, CoREST 本身不会和 DNA 结合, 但其中第一个 SANT 结构可用于结合 REST。

REST 是一种在调控神经特异性基因表达中起关键作用的转录抑制因子。它能够结合到特定的 DNA 序列 (RE1 位点) 上, 并阻止某些基因在非神经细胞中的表达, 从而维持细胞类型的特异性。REST 通过与多种辅助因子或辅阻遏蛋白 (如 CoREST) 相互作用来发挥其抑制作用。REST 的 C 末端包含一个对抑制活性至关重要的锌指结构域, CoREST 则与这一锌指结构域相结合, 并通过其 SANT 结构域参与抑制复合体的形成, 进而调控下游基因的表达。通过这种方式, REST 和 CoREST 共同介导了在非神经细胞中对特定基因 (如脑型 II 钠通道基因) 的长期抑制, 这对于维持细胞身份和防止不适当基因表达是必需的。

近年来, CoREST 在肿瘤中的重要作用逐渐受到关注。2022 年, Garcia-Martinez 等提出内分泌抵抗和乳腺癌细胞可塑性是由 CoREST 控制的。在激素敏感细胞中, CoREST 被募集到 ER $\alpha$ /FOXA1 共结合的调控区域, 以调节雌激素信号传导通路。而在激素抵抗的细胞中, CoREST 则被募集到 AP-1 位点, 有助于染色质开放、cJUN 与染色质的结合, 以及通过控制 SWI/SNF 招募来激活基因, 这一过程独立于 CoREST 亚基 LSD1 的去甲基化活

性。基因层面或药理学层面的 CoREST 抑制都减少了移植瘤模型中肿瘤的发生或转移。同时，CoREST 还控制着与临床乳腺癌肿瘤对内分泌疗法抵抗性相关的基因，这些基因与侵袭性有关。因此，CoREST 被视为一个潜在的肿瘤治疗靶点。

CoREST 复合物在表观遗传调控中起着重要作用，对染色质重塑、基因沉默和细胞命运决定等方面具有显著影响力。通过与其他转录因子和组蛋白修饰酶相互作用，CoREST 可以调节基因的表达，并参与调控细胞发育、增殖和分化等生物学过程。特别是在肿瘤生物学中，CoREST 复合体的异常活性与肿瘤细胞的增殖、迁移和耐药性等特性密切相关。例如，在乳腺癌中，CoREST 复合体与内分泌治疗抵抗性有关，能够控制雌激素受体阳性乳腺癌的可塑性。

CoREST 复合体由多个亚基组成，包括 LSD1（赖氨酸特异性去甲基酶 1，也称为 KDM1A）、RCOR1/2（RE1 沉默转录因子）以及 HDAC1/2（组蛋白脱乙酰酶 1/2）等。其中，LSD1 是第一个被发现的组蛋白去甲基化酶，属于含有 FAD（黄素腺嘌呤二核苷酸）依赖性胺氧化酶家族。它在调控基因表达、细胞分化、发育和疾病发生等方面发挥着重要作用。在 CoREST 复合体中，LSD1 作为复合体的核心酶，通过去除组蛋白 H3 的赖氨酸 4 位点的甲基化修饰来调控染色质结构和基因表达。而 RCOR1/2 则作为接头蛋白，连接 LSD1 与 HDAC1/2。HDAC1/2 是指两种特定的组蛋白去乙酰化酶，即 HDAC1 和 HDAC2，它们可以移除组蛋白上的乙酰基团，这一过程通常与基因表达的抑制相关。

研究表明，CoREST 复合体在多种肿瘤中的表达水平异常升高，与其促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、增强侵袭性和转移能力等肿瘤特性密切相关。例如，在乳腺癌中，TBX2 基因通过与 CoREST 复合物相互作用来抑制肿瘤抑制基因的表达，从而促进肿瘤细胞的增殖。

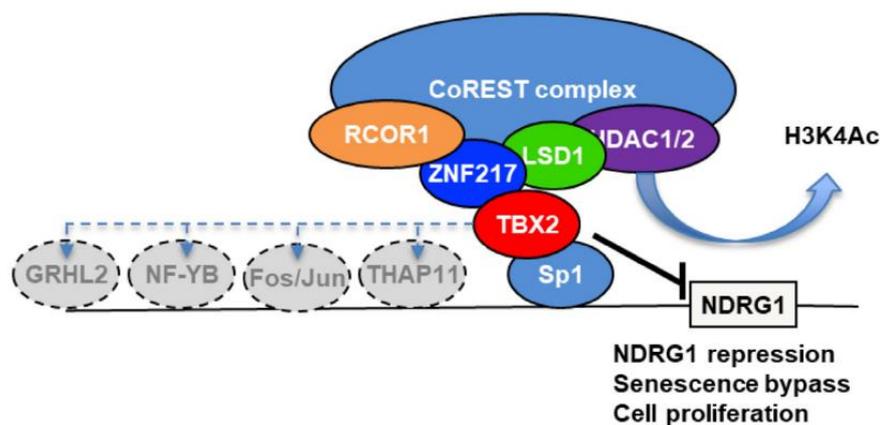


图 1: TBX2-CoREST 抑制 NDRG1 等靶基因的机制。

来源: McIntyre AJ, Angel CZ, Smith JS, et al. TBX2 acts as a potent transcriptional silencer of tumour suppressor genes through interaction with the CoREST complex to sustain the proliferation of breast cancers. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(11):6154-6173. doi:10.1093/nar/gkac4947.

## 2. 临床研究现状

鉴于 CoREST 复合体在肿瘤发展中的关键作用，靶向 CoREST 复合体的药物研发已成为肿瘤治疗领域的一个新兴方向。截至目前，尚未有针对此靶点的药物获得批准上市。目前，在研的药物，靶向 CoREST 的治疗策略主要分为两大类：一类是针对其不同亚基的靶向治疗，包括 LSD1 抑制剂和 HDAC 抑制剂；另一类则是同时抑制两个亚基的药物，如 JBI-802。

### 2.1 JBI-802

JBI-802 是由生物制药公司 Jubilant Therapeutics Inc. 研发的一种新型、口服、高效且选择性的双重抑制剂，它针对 CoREST 复合物的两个关键表观遗传靶点：LSD1 和 HDAC6。该药物通过抑制 LSD1 来靶向干细胞调节，并通过同种型选择性的 HDAC6 抑制来调节免疫抑制。JBI-802 与免疫疗法的联合应用有望为那些治疗选择有限的患者提供重要的治疗选择。2024 年 1 月 5 日，基于其在临床前研究中展现的潜力，FDA 授予了该药物孤儿药称号，用于治疗小细胞肺癌（SCLC）和急性髓性白血病患者。目前，尚未有正式的临床数据公布。现有数据主要来源于公司 2024 年 1 月 8 日的新闻公告。公告显示，在 1 期临床研究中，共有 11 例受试者接受了研究药物的治疗，其中 2 例为非小细胞肺癌患者。这 2 例患者在接受低剂量（10mg）的研究药物治疗后有临床获益。其中 1 例具有 SKT11 基因突变的非小细胞肺癌患者达到了部分缓解，其肺部病灶缩小了 39%，同时，伴随肿瘤的缩小，患者的肺尖肿瘤综合征也得到了完全缓解，并且在经过 9 个周期的治疗后，该患者仍处于持续缓解状态。另一例患者则表现为肺部及肝脏肿块的缩小，其中肝内病灶缩小了 50%，同时门静脉高压和水肿得到了完全缓解，生活质量也得到了显著提高。

### 2.2 靶向 LSD1 的小分子抑制剂

靶向 LSD1（Lysine-Specific Demethylase 1）的小分子抑制剂是一类正在深入研究中的药物，它们的作用机制是通过抑制 LSD1 的活性来调节基因表达。这类药物可能对治疗某些疾病，尤其是癌症，展现出潜在的应用价值。然而，截至目前，尚未有该类药物获得批准并上市。

#### （1）GSK-LSD1（也称 GSK2879552）

GSK-LSD1 是由 GlaxoSmithKline 研发的一种 LSD1 抑制剂，其作用机制是通过共价结合到 LSD1 的活性位点，进而抑制其去甲基化酶活性。然而，在首次人体试验中，由于风险与获益评估不支持在小细胞肺癌中进一步开发该产品，研究被迫终止。该试验自 2014 年 2 月至 2017 年 4 月期间进行，共有 29 例受试者参与了 9 个不同剂量水平的治疗，剂量范围涵盖 0.25~3 mg 每日口服一次或 3~4 mg 间歇给药等。最终，22 例受试者完成了研究，而 7 例因不良反应而中途退出。在这些不良反应中，最常见的是血小板减少。此外，

有 3 例受试者死亡，其中一例被认为与研究药物相关。值得注意的是，该研究的疾病控制率仅为 14%。最终因风险与获益比不佳而决定终止。

## (2) ORY-1001 (也称 Iadademstat)

ORY-1001 是由 Oryzon Genomics 公司研发的一种新型、具有高选择性和强效性的小分子 LSD1 抑制剂，其在临床前研究中已展现出对某些类型癌症的潜在治疗效果。目前，该药物的研发正处于二期临床阶段，主要针对的适应证为小细胞肺癌 (SCLC) 和复发/难治性急性髓系白血病 (R/R AML)。在首次人体研究中，ORY-1001 (研发代号 Iadademstat) 表现出了良好的安全性，并且作为 R/R AML 患者的单药治疗时，展现出了显著的临床和生物学活性。CLEPSIDRA 是 ORY-1001 在西班牙进行的一项多中心、单臂、开放标签的二期临床研究，针对的是复发性广泛期小细胞肺癌 (ED-SCLC) 患者。受试者入组后接受标准治疗联合 Iadademstat 的治疗方案，在 14 例受试者中，有 10 例产生了疗效数据，其客观缓解率达到了 40%。

## (3) 靶向 HDAC1/2 的小分子抑制剂

靶向 HDAC1/2 (组蛋白去乙酰化酶 1 和 2) 的小分子药物是一类表观遗传疗法，主要通过抑制 HDACs 的活性来提高染色质的乙酰化水平，从而影响基因表达和细胞功能。以下是一些已知的靶向 HDAC1/2 的小分子药物及其相关信息：①伏立诺他 (Vorinostat)：是首个获得美国 FDA 批准的 HDAC 抑制剂，被用于治疗某些类型的 T 细胞淋巴瘤。②罗米地辛 (Romidepsin)，也被称为 FK 抑制剂，已被批准用于某些类型的 T 细胞淋巴瘤的治疗，包括皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)。③贝利司他 (Belinostat)，也被称为 PXD101，是一种泛 HDAC 抑制剂，已被批准用于治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤。④帕比司他 (Panobinostat)，也被称为 LBH589 或 Farydak，是一种针对 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8 的抑制剂，被用于治疗某些类型的多发性骨髓瘤。⑤MS-275 (Entinostat)：这是一种选择性 HDAC 抑制剂，对 HDAC1 具有较高的亲和力，已在一些临床试验中展现出治疗实体瘤和血液癌症的潜力。⑥GSK-J4：这是一种有效的 HDAC1/2/3 抑制剂，曾进入临床试验阶段进行研究。⑦Mocetinostat (MGCD0103)：这是一种 I 类 HDAC 抑制剂，对 HDAC1 具有选择性，已在临床试验中评估其在多种癌症中的安全性和有效性。⑧Tacedinaline：这是一种在临床试验中研究的 HDAC 抑制剂，它对多种 HDAC 亚型都有活性，但对 HDAC1 和 HDAC2 表现出较高的亲和力。⑨CI-994：这是一种早期的 HDAC 抑制剂，对 HDAC1 和 HDAC2 有抑制作用，但在临床开发中已停止使用。需要指出的是，HDAC1/2 并不仅存在于 CoREST 复合体中，而是广泛存在于多个复合体中。例如，NuRD/NAD 复合体就包含 HDAC1 和 HDAC2，以及其他亚基，如 NAD<sup>+</sup>依赖性去乙酰化酶 SIRT1。此外，SIN3 复合体也包含 HDAC1 和 HDAC2，以及其他蛋白质，参与转录抑制和染色质重塑。mSin3A 复合体则包含 HDAC1，

涉及多种细胞功能，如细胞周期控制和细胞分化。还有 MEF2 复合体，它包含 HDAC3 和 HDAC4，与肌细胞特异性转录因子 MEF2 结合，共同调控肌肉细胞的分化。

### 3. 前景与挑战

CoREST 复合体在肿瘤发生和发展中的多方面作用使其成为肿瘤治疗领域一个有希望的靶点。随着对 CoREST 复合体结构和功能的深入认识，以及靶向该复合体的药物的不断开发，相关的肿瘤治疗策略有望为患者带来新的治疗选择。未来的研究需要进一步阐明 CoREST 复合体在不同肿瘤中的具体作用机制，并探索如何更有效地靶向这一复合体进行治疗。

尽管 CoREST 作为药物靶点具有巨大的潜力，但其药物开发仍面临多重挑战。首先，CoREST 复合体的精确调控机制尚未完全明了，需要进一步的基础研究来揭示其在不同生理和病理状态下的功能。其次，针对 CoREST 的药物设计需要克服选择性、特异性和药物递送等多重难题。此外，CoREST 在不同组织和细胞类型中的表达差异也增加了药物开发的复杂性。

尽管面临挑战，CoREST 药物开发的未来仍然充满希望。随着高通量筛选技术、结构生物学和计算生物学等技术的不断发展，研究人员能够更精确地识别 CoREST 复合体的活性位点，并设计出具有高亲和力和选择性的小分子抑制剂。此外，通过联合用药策略，如将 CoREST 抑制剂与现有的其他治疗药物（不仅限于神经保护药物）联用，可能会进一步提高治疗效果并减少副作用，为肿瘤患者带来新的治疗选择和希望。

（执笔：秦文星）

（审校：侯 健）

### 参考文献

1. McIntyre AJ, Angel CZ, Smith JS, et al. TBX2 acts as a potent transcriptional silencer of tumour suppressor genes through interaction with the CoREST complex to sustain the proliferation of breast cancers[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(11):6154-6173. doi: 10.1093/nar/gkac494.
2. Andrés ME, Burger C, Peral-Rubio MJ, et al. CoREST: a functional corepressor required for regulation of neural-specific gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(17):9873-9878. doi: 10.1073/pnas.96.17.9873.
3. Bauer TM, Besse B, Martinez-Marti A, et al. Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of GSK2879552 in Relapsed/Refractory SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):1828-1838. doi: 10.1016/j.jtho.2019.06.021.
4. Campbell JM, Lee M, Clawson J, et al. The Degradation Chemistry of GSK2879552: Salt Selection and Microenvironmental pH Modulation to Stabilize a Cyclopropyl Amine[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(9):2858-2864. doi: 10.1016/j.xphs.2019.04.026.

5. Cuyàs E, Gumuzio J, Verdura S, et al. The LSD1 inhibitor iadademstat (ORY-1001) targets SOX2-driven breast cancer stem cells: a potential epigenetic therapy in luminal-B and HER2-positive breast cancer subtypes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(6):4794-4814. doi: 10.18632/aging.102887.
6. Garcia-Martinez L, Adams AM, Chan HL, et al. Endocrine resistance and breast cancer plasticity are controlled by CoREST[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2022, 29(11):1122-1135. doi: 10.1038/s41594-022-00856-x. Epub 2022 Nov 7.
7. Noce B, Di Bello E, Fioravanti R, et al. LSD1 inhibitors for cancer treatment: Focus on multi-target agents and compounds in clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1120911. doi: 10.3389/fphar.2023.1120911.
8. Roboz GJ, Yee K, Verma A, et al. Phase I trials of the lysine-specific demethylase 1 inhibitor, GSK2879552, as mono- and combination-therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(2):463-467. doi: 10.1080/10428194.2021.2012667.
9. Salamero O, Montesinos P, Willekens C, et al. First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4260-4273. doi: 10.1200/JCO.19.03250.

## 十二、CYP11A1 (Cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1, 细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶)

CYP11A1 作为激素依赖性肿瘤领域的一个极具潜力和研究价值的靶点，尤其在前列腺癌、乳腺癌的治疗中展现出了重大潜力。靶向 CYP11A1 的药物研发已经取得了显著进展，其中，氨鲁米特已临床应用多年，而 MK-5684、ODM-209 等新药也正在积极研发之中，为 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌以及去势抵抗性前列腺癌患者带来了新的治疗希望。目前，全球范围内正有四项关于 CYP11A1 抑制剂的 III 期临床试验正在进行患者招募。值得注意的是，CYP11A1 是所有类固醇激素的合成起点，因此，靶向 CYP11A1 的治疗也可能带来一系列毒副作用。因此，精准筛选受益人群以及有效预防和管理不良反应，成为这类新药研发能否成功的关键因素。

### 1. 靶点机制

细胞色素 P450 (CYP450) 是一个庞大的酶超家族，以血红素作为辅因子的，最早由 Klingenberg 等在 1958 年发现。这个超家族的成员广泛存在于动物、植物、微生物以及病毒中，是一类含硫代血红素的蛋白质，参与了多种生命过程，包括天然产物生物合成、外源性物质降解、甾体类化合物的生物合成等。CYP450 超家族由众多同工酶和亚型组成，命名时采用“CYP”代表 CYP450，其后加阿拉伯数字表示不同的家族成员，数字后再加字母则代表不同的亚家族。根据膜结合形式和可溶性形式，CYP 酶可以进一步分类。在原核生物中，CYP450 主要呈现为可溶性蛋白；而在真核生物中，它们通常结合在内质网或线粒体内膜上。特别是在哺乳动物中，这类酶负责氧化类固醇、脂肪酸以及异生物质（如药物、毒素等），对于清除各种化合物以及激素的合成和分解具有重要意义。

CYP11A1 基因，位于 15 号染色体上，包含 1821 个碱基，其 mRNA 序列不包括 poly-A 尾。目前，已报道了两种 CYP11A1 亚型：亚型 a 代表经典的含有 521 个氨基酸的 CYP11A1 酶，其在 N 末端具有 39 个氨基酸的线粒体靶向序列；而亚型 b 缺乏亚型 a 中发现的前 158 个 N 端氨基酸。目前，尚无研究确定这两种亚型之间在表达水平或功能上是否存在差异。CYP11A1 编码细胞色素 P450 酶超家族的成员，即细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶 (P450<sub>scc/scc</sub>)。该酶定位于线粒体内膜，能够催化胆固醇在 C20 与 C22 位的羟基化，最终导致 C20-C22 键的裂解。胆固醇侧链的裂解是类固醇生产的第一步，它催化胆固醇转化为类固醇前体孕烯醇酮，而孕烯醇酮对于盐皮质激素、糖皮质激素和性类固醇的最终合成至关重要。在外周类固醇生成组织中，如肾上腺、睾丸、卵巢和胎盘，CYP11A1 的表达量最高。此外，CYP11A1 还可以在前列腺、破骨细胞、中枢神经系统等组织中表达，与前列腺癌、成骨性肿瘤的转移以及神经类固醇的合成密切相关。

作为催化类固醇激素生物合成的限速酶，CYP11A1 目前已经成为激素依赖性肿瘤的新兴治疗靶点，尤其在前列腺癌的治疗中展现出巨大潜力。靶向类固醇生成的守门酶——

CYP11A1，可以有效减少睾酮的合成，从而在前列腺癌中产生显著的抗肿瘤作用。然而，整个肾上腺皮质的抑制可能会增加肾上腺皮质功能不全和心血管疾病的风险，因此，疗效与潜在副作用之间的平衡仍是目前亟须解决的问题。这有待于基础研究和临床试验的进一步探索和验证。

## 2. 临床研究现状

目前，关于靶向 CYP11A1 治疗的临床研究仍处于早期阶段，主要集中在激素依赖性肿瘤的相关研究中，如前列腺癌（尤其是去势抵抗性前列腺癌）和 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌等。根据 Clinical Trial 网站登记的数据，截至 2024 年 5 月，全球与 CYP11A1 相关的项目共有 9 项，其中 6 项正在研究中，并有 4 项正在进行 III 期临床试验的患者招募。

### 2.1 氨鲁米特（Cytadren）

氨鲁米特是第一代芳香化酶抑制剂（AI），其相关试验最早可追溯至上世纪 60 年代。它主要用于绝经后乳腺癌患者的内分泌治疗。绝经后女性卵巢功能衰退，体内 70% 以上的雌激素来自肾上腺产生的雄激素前体经芳香化酶作用而生成。芳香化酶是细胞色素 P-450 酶的一种，能催化雄烯二酮和睾酮等雄性激素转化成雌二醇和雌酮，是绝经后女性体内雌激素合成的关键酶。该酶广泛存在于卵巢、肝、肌肉、脂肪和肿瘤组织中。氨鲁米特通过靶向芳香化酶，可以降低绝经后妇女的血清雌激素水平，从而发挥抗肿瘤作用。

氨鲁米特的 II 期（NCT00006371）及 III 期（NCT00309491）临床试验表明，尽管其研究结论存在不一致之处，但它为后续针对内分泌性肿瘤的研究提供了重要的研发思路，即探索细胞色素 P-450 酶相关的激素生物合成关键酶抑制剂。这一发现为靶向 CYP11A1 的内分泌治疗方法开辟了新的方向。

### 2.2 MK-5684（ODM-208）

MK-5684（ODM-208）是一种新型细胞色素 P450 11A1（CYP11A1）抑制剂，由默沙东（MSD）和 Orion 公司合作开发。它是同类中首创的选择性非甾体类口服 CYP11A1 抑制剂，能抑制类固醇激素合成的关键步骤，即催化类固醇激素生物合成的第一步。通过抑制所有可能激活雄激素受体（AR）信号通路的类固醇激素及其前体的产生，它发挥了抗肿瘤作用。

在 2022 年 2 月 16 日 ASCO 泌尿生殖系统癌症研讨会上，Phase I/II CYPIDES 试验的 I 期结果显示，ODM-208 在阻断类固醇激素的产生方面非常有效，并显示出有希望的抗肿瘤活性，特别是在 AR 突变阳性男性癌症患者中。CYPIDES 的 II 期试验结果显示：55.6% 的 AR-LBD 突变患者和 16.7% 的 AR 野生型患者产生 PSA<sub>50</sub> 应答，69.8% 的 AR-LBD 突变患者和 30.0% 的 AR-LBD 突变患者产生 PSA<sub>30</sub> 应答。在数据截止时，根据 RECIST 标准进行疗效评估，8 例达到客观缓解的患者均携带 AR-LBD 突变（AR-LBD 阳性的 ORR 为

20.5%)。在今年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上, Karim Fizazi 介绍了 MK-5684-004 的 III 期研究, 该研究在既往使用过激素药物 (NHA) 后进展的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者中比较了 MK-5684 (CYP11A1 抑制剂) 和下一代激素药物 (NHA) 的转换效果, 目前正在全球多个国家进行 III 期患者招募试验。除了 MK-5684-004 的 III 期研究外, 目前还在进行患者招募的 III 期研究包括: MK-5684-01 (在我国进行的 mCRPC 单臂试验)、MK-5684-003 (全球范围内进行的在 mCRPC 中比较 MK-5684 与可选择 NHA 的 III 期研究)、MK-5684-005 (在日本进行的 mCRPC 单臂试验)。此外, 探索 MK-5684 的安全性和有效性的 III 期研究 MK-5684-01A 也即将进行患者招募。基于此, MK-5684 有望成为全球首款上市的选择性非甾体类口服 CYP11A1 抑制剂。

然而, MK-5684 也存在可预知的缺陷。由于其抑制所有可能激活雄激素受体 (AR) 信号通路的类固醇激素及其前体的产生, 因此不可避免地会影响后续糖皮质激素、盐皮质激素和其他性类固醇的产生。由于糖皮质激素和盐皮质激素对人体至关重要, 所以需要额外的补充。尽管大多数患者可以耐受这种影响, 但仍有部分患者会出现肾上腺皮质功能不全的症状。

### 2.3 ODM-209

ODM-209 是一种新型的口服选择性 CYP11A1 抑制剂, 其作用机制与 ODM-208/MK-5684 (opevesostat) 类似。

在 2024 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上, Karim Fizazi 博士介绍了 STESIDES 的研究结果。这是一项评估 ODM-209 (CYP 11A1 抑制剂) 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者的 I 期研究。与 CYPIDES 试验不同, STEDSIDES 试验在招募 mCRPC 患者的基础上, 还招募了 (ER+/HER2-) 进展期晚期乳腺癌患者, 她们均存在 ESR1 突变。研究结果显示: 在总体人群中, 18.8% 的人实现了部分缓解, 其中存在 AR-LBD 突变者为 20%, 不存在 AR-LBD 突变者为 17%。但是, 在乳腺癌患者中尚未观察到治疗反应。由于这只是该项研究的初期试验报告, 更多的问题有待后续研究不断探索和解答。

## 3. 前景与挑战

根据 2022 年国家癌症中心发布的全国癌症统计数据, 2015—2020 年间, 我国前列腺癌的发病率和患者死亡率均呈持续上升趋势, 前列腺癌在男性肿瘤中的上升趋势位列第一。同时, 2022 年我国乳腺癌的发病人数也高达 35.72 万人。面对如此巨大的群体治疗需求, CYP11A1 作为一个极具潜力和价值的靶点, 对依赖于类固醇激素生长的肿瘤具有潜在的治疗效果, 成为前列腺癌、乳腺癌等激素依赖性癌症靶向治疗领域的理想补充。

由于 CYP11A1 是所有类固醇激素 (包括那些对人体正常功能至关重要的激素, 如糖皮质激素和盐皮质激素) 的合成起点, 因此抑制 CYP11A1 可能导致严重的副作用, 如肾

上腺皮质功能不全等。未来,我们需要寻找一种方法来平衡抑制类固醇激素合成和维持正常生理功能之间的关系,以避免严重副作用的发生。此外,长期抑制 CYP11A1 可能会对免疫系统产生影响,从而增加感染或其他免疫相关疾病的风险。因此,对长期使用 CYP11A1 抑制剂的安全性进行充分评估显得尤为重要。

开发具有高选择性和效力的 CYP11A1 抑制剂是一个复杂且富有挑战的过程,需要深入的药理学研究和临床试验来支持。总之,靶向 CYP11A1 的临床研究及转化研究仍具有非常广阔的探索空间。为了给患者带来最大限度的生存获益,我们需要合理掌握其适应证、禁忌证,并努力减少治疗过程中的并发症。

(执笔: 房文铮)

(审校: 李 薇)

## 参考文献

1. Wang C, Su X, Sun M, et al. Efficient production of glycyrrhetic acid in metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae* via an integrated strategy[J]. *Microb Cell Fact*, 2019, 18(1):95. doi: 10.1186/s12934-019-1138-5.
2. Wang A, Savas U, Stout CD, et al. Structural characterization of the complex between alpha-naphthoflavone and human cytochrome P450 1B1[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(7):5736-5743. doi: 10.1074/jbc.M110.204420.
3. Miki Y, Asano Y. Biosynthetic pathway for the cyanide-free production of phenylacetonitrile in *Escherichia coli* by utilizing plant cytochrome P450 79A2 and bacterial aldoxime dehydratase[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(21):6828-6836. doi: 10.1128/AEM.01623-14.
4. Chien Y, Rosal K, Chung BC. Function of CYP11A1 in the mitochondria[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 441:55-61. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.030.
5. Liu Y, Jiang JJ, Du SY, et al. Artemisinins ameliorate polycystic ovarian syndrome by mediating LONP1-CYP11A1 interaction[J]. *Science*, 2024, 384(6701):eadk5382. doi: 10.1126/science.adk5382.
6. Bose HS. Dry molten globule conformational state of CYP11A1 (SCC) regulates the first step of steroidogenesis in the mitochondrial matrix[J]. *iScience*, 2024, 27(6):110039. doi: 10.1016/j.isci.2024.110039.
7. Lin YC, Papadopoulos V. Neurosteroidogenic enzymes: CYP11A1 in the central nervous system[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2021, 62:100925. doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100925.
8. Kango G, Malek R, Manuel H, et al. Targeting androgen biosynthesis in prostate cancer: implications on endocrine physiology[J]. *Curr Opin Oncol*, 2024, 36(3):195-201.
9. Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, et al. Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6):984-990. doi: 10.1200/JCO.2003.01.138.

10. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(22):4209-4215. doi: 10.1200/JCO.2001.19.22.4209.
11. Pfeiler G, Stöger H, Dubsy P, et al. Efficacy of tamoxifen ± aminoglutethimide in normal weight and overweight postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: an analysis of 1509 patients of the ABCSG-06 trial[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(7):1408-1414. doi: 10.1038/bjc.2013.114.
12. Karim Fizazi. Phase 1 results of the ODM-208 first-in-human phase 1-2 trial in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CYPIDES)[J]. *JCO*, 2022, 40:18.
13. Karim Fizazi. MK-5684 (ODM-208), a CYP11A1 inhibitor, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without AR-LBD mutations: CYPIDES phase 2 results[J]. *JCO*, 2024, 42:159.
14. Fizazi K, Bernard-Tessier A, Roubaud G, et al. Targeted Inhibition of CYP11A1 in Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*. 2024 Jan;3(1):EVIDoa2300171. doi: 10.1056/EVIDoa2300171. Epub 2023 Dec 26[J]. Erratum in: *NEJM Evid*, 2024, 3(2):EVIDx2300368. doi: 10.1056/EVIDx2300368.
15. Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47-53.

### 十三、DGKs (diacylglycerol kinases, 二酰基甘油激酶)

#### 1. 靶点机制 (图 1)

二酰基甘油激酶 (diacylglycerol kinases, DGKs) 是一类同工酶家族, 主要作用是将膜脂质二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG) 磷酸化为磷脂酸 (phosphatidic acid, PA), DAG 和 PA 作为关键的第二信使, 在体内参与调节多条细胞信号传导通路, 包括蛋白激酶 C (protein kinase c, PKC) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 等, 进而调控细胞的生长、分裂、迁移和生存。DGKA (DGK $\alpha$ ) 是人类十种 DGK 同工酶之一, 作为 DGK 家族中首个被克隆和鉴定的成员, 其发现可追溯至 20 世纪 90 年代。DGKA 通过调节 DAG 和 PA 的平衡, 在调节肿瘤细胞存活、迁移和侵袭等方面发挥重要作用。

DGKA 在多种细胞中均有表达, 包括免疫细胞、神经元和肿瘤细胞, 并在调控细胞信号传导、细胞增殖和生存方面发挥关键作用。其功能失调与多种疾病相关, 包括癌症、炎症性疾病和神经退行性疾病。特别是在 T 细胞中, DGKA 被发现能够调节 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 信号传导, 进而影响 T 细胞的增殖和功能。因此, DGKA 被认为是一个具有潜力的肿瘤治疗靶点。此外, 有研究表明, 在免疫检查点 PD-1 抑制剂治疗期间, DGKA 可能参与介导 T 细胞功能失活, 从而导致肿瘤细胞对 PD-1 抑制剂产生耐药性。这表明, 在应用 PD-1 抑制剂的同时抑制 DGKA, 可能是提高肿瘤免疫治疗疗效的有效策略。

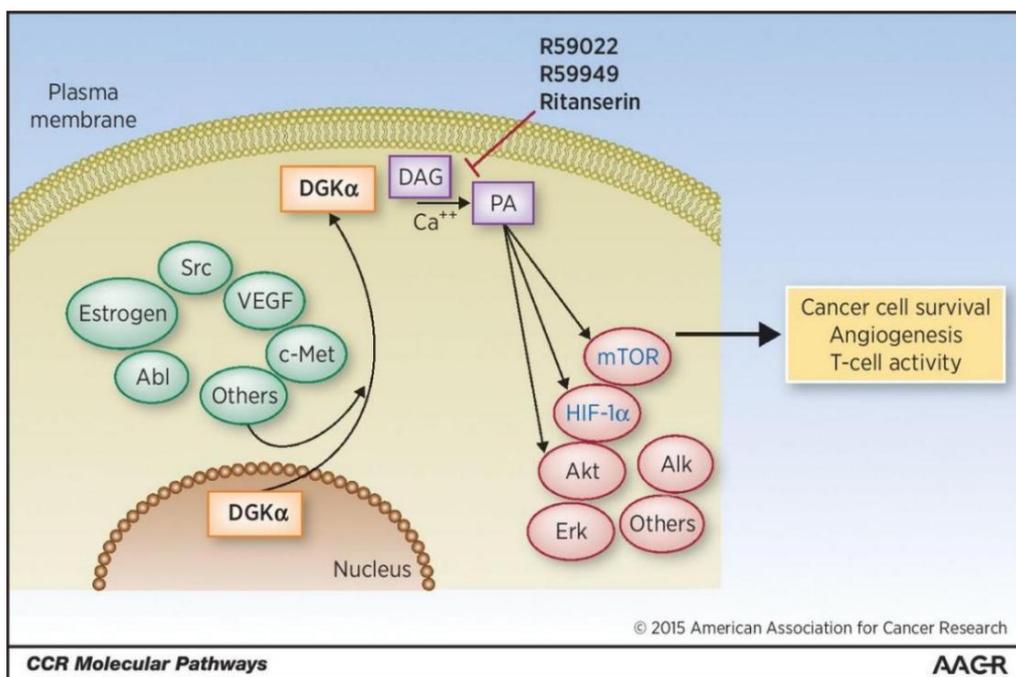


图 1: DGKA 信号通路在肿瘤中的作用机制。

来源: Purow B. *Molecular Pathways: Targeting Diacylglycerol Kinase Alpha in Cancer*[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22):5008-5012. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0413.

## 2. 临床研究现状

部分 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 拮抗剂, 如利坦色林 (ritanserin)、R59022 和 R59949, 对 DGKA 有一定的抑制作用, 但其的疗效和选择性并不理想。因此, 靶向 DGKA 的药物研发仍在进行中。

Gilead Sciences 开发的 GS-9911 是一种口服的靶向 DGKA 的同工酶抑制剂, 具有潜在的免疫检查点抑制和抗肿瘤活性。GS-9911 通过抑制 DGKA 的活性, 干扰 DAG 向 PA 的转化, 进而抑制肿瘤细胞的生长和促进其凋亡。该药物不仅能直接抑制肿瘤细胞的生长, 还能增强免疫细胞的抗肿瘤活性。具体来说, GS-9911 能靶向并结合 T 细胞上表达的 DGKA, 诱导 DAG 介导的 TCR 转导的 T 细胞信号传导, 进而促进 T 细胞增殖, 恢复 T 细胞功能, 增强相关细胞因子的生成, 并激活细胞毒性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。因此, GS-9911 在联合免疫治疗中展现出广泛的应用前景。临床前模型研究显示, GS-9911 具有一定的抗肿瘤活性, 特别是在铂类药物耐药的卵巢癌细胞中。有研究表明, GS-9911 通过降低 PA 水平, 抑制了 c-JUN 和 WEE1 信号通路, 从而克服了铂类药物的耐药性。目前, 关于 GS-9911 的 I 期临床研究 (NCT06082960) 正在进行, 旨在评估该药物单药或联合 PD-1 抑制剂在晚期实体瘤中的安全性、耐受性及药代动力学特征。

在 2023 年的 AACR 会议上, 一种新型 DGKA 抑制剂 ISM4312A 被报道。相比其他抑制剂, ISM4312A 具有更强的抑制作用和更高的选择性。体外模型研究显示, ISM4312A 具有初步的抗肿瘤活性。在联合抗 PD-1 治疗荷瘤小鼠的实验中, 37.5% 的小鼠达到了完全缓解 (complete response, CR), 这表明这种组合治疗具有协同效应。目前, 关于 ISM4312A 的下一步研发计划正在进行。

## 3. 前景与挑战

DGKA 在肿瘤细胞中发挥着抗凋亡和促增殖的作用, 并且能够抑制 T 细胞的功能。通过抑制 DGKA, 不仅可以抑制肿瘤细胞的增殖, 还能激活 T 细胞的功能。因此, 靶向 DGKA 的选择性抑制剂有望成为一类有效的抗癌药物。此外, DGKA 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合使用可能产生协同效应, 为克服免疫治疗耐药带来新的机遇。目前, 针对 DGKA 的研究药物仍处于研发阶段, 期待这类药物未来能为临床肿瘤患者带来新的治疗希望。

(执笔: 徐崇锐)

(审校: 刘子玲)

## 参考文献

1. Purow B. Molecular Pathways: Targeting Diacylglycerol Kinase Alpha in Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(22):5008-5012. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0413.

2. Schlicher L, Green LG, Romagnani A, et al. Small molecule inhibitors for cancer immunotherapy and associated biomarkers - the current status[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1297175. doi:10.3389/fimmu.2023.1297175.
3. Sakane F, Hoshino F, Ebina M, et al. The Roles of Diacylglycerol Kinase  $\alpha$  in Cancer Cell Proliferation and Apoptosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20):5190. doi:10.3390/cancers13205190.
4. Sakane F, Mizuno S, Komenoi S. Diacylglycerol Kinases as Emerging Potential Drug Targets for a Variety of Diseases: An Update[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4:82. doi:10.3389/fcell.2016.00082.
5. Sun D, Lu H, Yu H, et al. Abstract 1855: Targeting DGKA for immuno-oncology therapy: ISM4312A, a novel DGKA inhibitor with robust anti-tumor activity[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(7\_Supplement):1855-1855. doi:10.1158/1538-7445.AM2023-1855.

## 十四、DGKZ (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate 3-kinase, 磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸激酶 Zeta)

### 1. 靶点机制 (图 1)

DGKZ 基因, 全称为磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸激酶 Zeta (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate 3-kinase, delta), 是一种在细胞信号传导中起重要作用的蛋白质编码基因。它主要参与调节细胞内的磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)到磷脂酰肌醇 4,5-三磷酸(PIP3)的转换过程, 这一转换是多种细胞信号传导途径的关键步骤, 涵盖胰岛素信号、生长因子信号以及神经递质信号等。研究表明, DGKZ 基因的变异可能与精神分裂症的发生有关, 这表明该基因在维持大脑功能和精神健康方面可能具有关键作用。

DGKZ 基因在肿瘤的发生发展中也扮演着重要角色。研究表明, DGKZ 基因的敲低 (knockdown) 在人类急性髓性白血病 HL-60 细胞及宫颈癌细胞 SiHa 和 HeLa 中显著抑制了细胞的增殖, 并导致 G2/M 期的细胞周期停滞。特别是, DGKZ 基因的敲低可明显诱导 HL-60 细胞的凋亡, 并伴随 Caspase-3、Caspase-8 和 Survivin 蛋白表达的显著增加, 这些蛋白质与细胞凋亡过程密切相关, 尤其是 Caspase 家族成员是执行细胞凋亡的关键效应器。因此, DGKZ 基因可通过调节这些凋亡相关蛋白的表达来影响细胞周期。此外, DGKZ 的下调能够抑制宫颈癌细胞的增殖, 并促进这些细胞的凋亡。这种效应在体外实验中通过转染 sh-DGKZ 或 sh-NC 的 SiHa 和 HeLa 细胞来评估, 结果显示 DGKZ 敲低导致了细胞周期在 G0/G1 阶段的阻滞。此外, DGKZ 的沉默还限制了肿瘤异种移植小鼠中的肿瘤生长。

进一步通过 GO 和 KEGG 分析显示, DGKZ 沉默诱导的差异表达蛋白主要富集在自噬或线粒体自噬中, 这表明 DGKZ 对细胞增殖和肿瘤生长的影响可能与自噬或线粒体自噬有关。在转染 sh-DGKZ 的 SiHa 细胞中, PI3K-AKT 和 TAK1-NF- $\kappa$ B 信号通路被显著抑制。这些信号通路的抑制可能是 DGKZ 抑制肿瘤细胞分化的重要机制, 具体通过影响细胞凋亡、细胞周期阻滞以及与自噬相关的途径实现。另一方面, DGKZ 基因的增加可促进转化生长因子  $\beta$  (TGF $\beta$ ) 信号通路的激活。TGF $\beta$  是一种重要的细胞因子, 参与调控细胞增殖、分化和凋亡等多种生物学过程。在三阴性乳腺癌中, DGKZ 基因的表达增加可以增强 TGF $\beta$  信号通路的活性, 从而促进肿瘤细胞的生长和存活。此外, DGKZ 基因还能通过抑制脂质依赖性的 TGF $\beta$ R2 内吞作用, 进一步影响 TGF $\beta$  信号通路的传导效率, 从而促进肿瘤转移。

目前研究报道, DGK (Diacylglycerol Kinase) 家族与免疫系统的调节也有关。DGKZ 基因通过提高肿瘤细胞的凋亡率来增强免疫系统对肿瘤的攻击力, 这主要是通过影响 T 细胞的功能实现的。虽然目前并未见 DGKZ 基因在肿瘤中影响 T 细胞的功能的直接报道, 但研究表明 DGK 家族的其他成员, 如 DGK $\alpha$  和  $\zeta$ , 在调节 CD4+ T helper 细胞分化中起

重要作用。它们通过降低 DAG 水平来抑制 TCR（T 细胞受体），从而影响 T 细胞的成熟和功能。在 TH1 和 TH17 细胞分化方面，同时缺失 DGK $\alpha$  和 DGK $\zeta$  会促进 TH1 和 TH17 细胞的分化，并且这种双重缺失还会加剧气道炎症。总之，DGKZ 基因既可作为肿瘤抑制基因直接参与调控肿瘤细胞的生物学行为，也通过影响免疫系统的功能间接抑制肿瘤生长。但其具体的机制需要进一步的研究来明确。

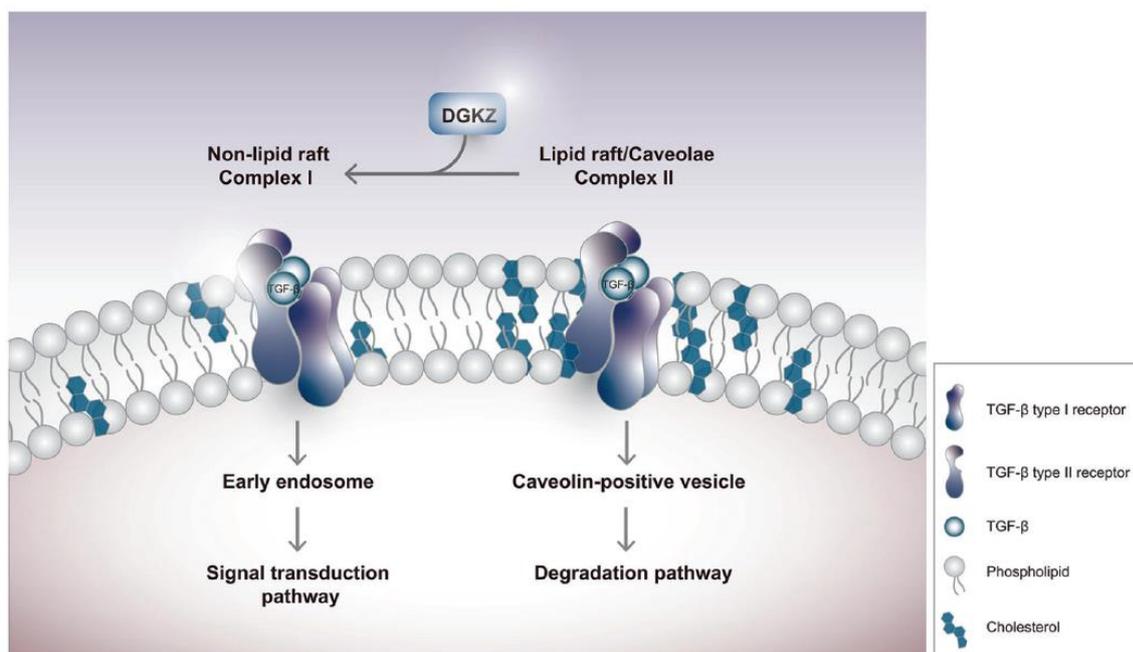


图 1: DGKZ 高表达与预后不良相关。

来源: Zhao Y, Sun H, Li X, et al. DGKZ promotes TGF $\beta$  signaling pathway and metastasis in triple-negative breast cancer by suppressing lipid raft-dependent endocytosis of TGF $\beta$ R2[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2):105. doi: 10.1038/s41419-022-04537-x.

## 2. 临床研究现状

ASP1570 是一种针对 DGK $\zeta$  的新型抑制剂，目前正处于一项多中心、开放标签的 I/II 期临床试验阶段。该试验旨在评估 ASP1570 在局部晚期或转移性实体瘤患者中的安全性和有效性。试验分为两个阶段进行：第一阶段为剂量递增队列，计划招募 3-12 名患者，以 21 天为一个周期进行口服给药，主要关注药物的安全性和耐受性；第二阶段则是在推荐的第二阶段剂量下，对约 20 名患者进行安全性与疗效的进一步评估，并根据扩展标准，考虑将每个队列的患者数量扩大至约 20 名。主要终点是安全性和耐受性，这将通过剂量限制性毒性、不良事件、实验室检测变化、心电图结果和生命体征的综合评估来确定。次要终点则涵盖根据 iRECIST 标准和 RECIST 1.1 标准评估的整体反应率、反应持续时间和疾病控制率，以及药代动力学参数和对肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）的影响。截至 2023 年 1 月，该试验已招募了 13 名患者。虽然目前的数据尚不足以全面评估 ASP1570 的长期效

果和安全性，但初步结果显示，它可能为那些对现有标准疗法无效或不适用的患者提供新的治疗选择。

### 3. 前景与挑战

尽管针对 DGK $\zeta$  靶点的研发已经持续了好几年，但目前除 ASP1570 外，尚无其他药物进入临床试验阶段。ASP1570 也只是处于观察安全性和有效性的早期阶段，后续针对该药物的研究还需要继续深入开展，以充分了解其作用机制，并筛选合适的瘤种。

(执笔：李 杰)

(审校：龚新雷)

### 参考文献

1. Alinaghi S, Alehabib E, Johari AH, et al. Expression analysis and genotyping of DGKZ: a GWAS-derived risk gene for schizophrenia[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(4):4105-4111. doi: 10.1007/s11033-019-04860-1.
2. Li H, Dong C, Tian Y, et al. Knockdown of diacylglycerol kinase zeta (DGKZ) induces apoptosis and G2/M phase arrest in human acute myeloid leukemia HL-60 cells through MAPK/survivin/caspase pathway[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(7):418-422. doi: 10.1691/ph.2019.9386.
3. Liu K, Xue B, Bai G, et al. Downregulation of Diacylglycerol kinase zeta (DGKZ) suppresses tumorigenesis and progression of cervical cancer by facilitating cell apoptosis and cell cycle arrest[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):1517-1529. doi: 10.1080/21655979.2021.1918505.
4. Zhao Y, Sun H, Li X, et al. DGKZ promotes TGFbeta signaling pathway and metastasis in triple-negative breast cancer by suppressing lipid raft-dependent endocytosis of TGFbetaR2[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):105. doi: 10.1038/s41419-022-04537-x.
5. Jung IY, Kim YY, Yu HS, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Knockout of DGK Improves Antitumor Activities of Human T Cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16):4692-4703. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0030.
6. Yang J, Wang HX, Xie J, et al. DGK alpha and zeta Activities Control T(H)1 and T(H)17 Cell Differentiation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:3048. doi: 10.3389/fimmu.2019.03048.

## 十五、DKK3 (Dickkopf-related protein 3, Dickkopf 相关蛋白 3)

### 1. 靶点机制 (图 1)

Dickkopf 相关蛋白 3 (Dickkopf-related protein 3, 简称 DKK) 家族是一类细胞外分泌的调节因子, 目前已知包含四种 DKK 因子。这些因子通过与辅助受体 LRP5/6 相互作用, 下调 Wnt 信号传导。具体而言, DKK 与 LRP5/6 结合后, 会阻止其与卷曲蛋白的相互作用。此外, DKK 还与 Kremen 协同作用, 触发 LRP6-DKK 复合物的内化和降解。这一系列反应最终导致蛋白质复合物 (DVLGSK3 $\beta$ -APC-CK1-Axin) 促进  $\beta$ -连环蛋白的磷酸化, 进而使其发生泛素化并被蛋白酶体降解。在 DKK 家族中, DKK-3 与其他成员有所不同。尽管关于 DKK-3 是否与 LRP5/6 以及 Kremen 结合尚存在争议, 但已确定的是, DKK-3 与其他 DKK 家族成员一样, 都能与跨膜蛋白 CKAP4 结合。然而, DKK-3 与 CKAP4 结合后的具体功能目前尚不清楚。相比之下, DKK-1 与 CKAP4 结合后会触发细胞内的 PI3K/Akt 信号通路, 这与肿瘤进展密切相关。

DKK3, 也被称为永生化细胞中表达减少 (reduced expression in immortalized cells, REIC), 顾名思义, 它被认为是一个抑癌因子。DKK-3 通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来发挥肿瘤抑制因子的作用。此外, 它还能独立于 Wnt 通路, 抑制 EGFR、NF- $\kappa$ B 和上皮-间质转化 (EMT) 等通路, 从而达到控制肿瘤的效果。然而, DKK-3 在头颈鳞状细胞癌、食管癌以及胰腺导管腺癌中的表达却较高, 并且具有促进癌细胞增殖和迁移的作用。此外, 在多个肿瘤的基质中, 肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 中的 DKK-3 表达也较高, 并与较差的预后相关。CAF 中的 DKK-3 会影响其细胞外基质重塑能力, 从而影响基质硬度和癌症的侵袭特性。同时, DKK-3 还具有一定的免疫调节功能。

### 2. 临床研究现状

Momotaro-Gene 公司, 一家位于日本的企业, 成功研发了 MTG201, 这是一种创新的基因疗法, 具备独特的双重作用机制。该疗法依托于公司独有的腺病毒载体技术平台, 能够将 RREIC/Dkk-3 基因精准传递至肿瘤细胞内, 而该基因的表达在癌细胞中通常显著下调。这一传递过程选择性地增强了癌细胞内 REIC/Dkk-3 基因的表达, 从而触发免疫原性细胞死亡。同时, 它还促使肿瘤组织中的正常细胞成分增加 REIC/Dkk-3 基因的表达, 进而激活树突状细胞和自然杀伤细胞 (NK), 并抑制免疫抑制性调节性 T 细胞 (Tregs) 和髓源性抑制细胞 (MDSC), 共同促进抗肿瘤免疫反应。基于这一创新的双重机制, MTG201 正与纳武利尤单抗联合, 开展针对间皮瘤二线治疗的临床研究 (NCT01931046)。在该研究中, MTG201 采用瘤内给药方式, 而纳武利尤单抗则通过静脉给药。研究的主要目标是评估这一联合治疗方案的疗效, 其中主要终点设定为客观缓解率 (ORR)。次要疗效终点则包括疾病稳定状态、反应持续时间、无进展生存期以及总生存期。此外, 研究人员还将对 MTG201 的传统安全性措施、探索性生物标志物活性以及免疫原性进行全面评估。值

值得一提的是，MTG201 还在日本进行着针对前列腺癌、胶质瘤和肝癌的深入研究。而在国内，目前尚未有针对该靶点的药物进入临床研究阶段。

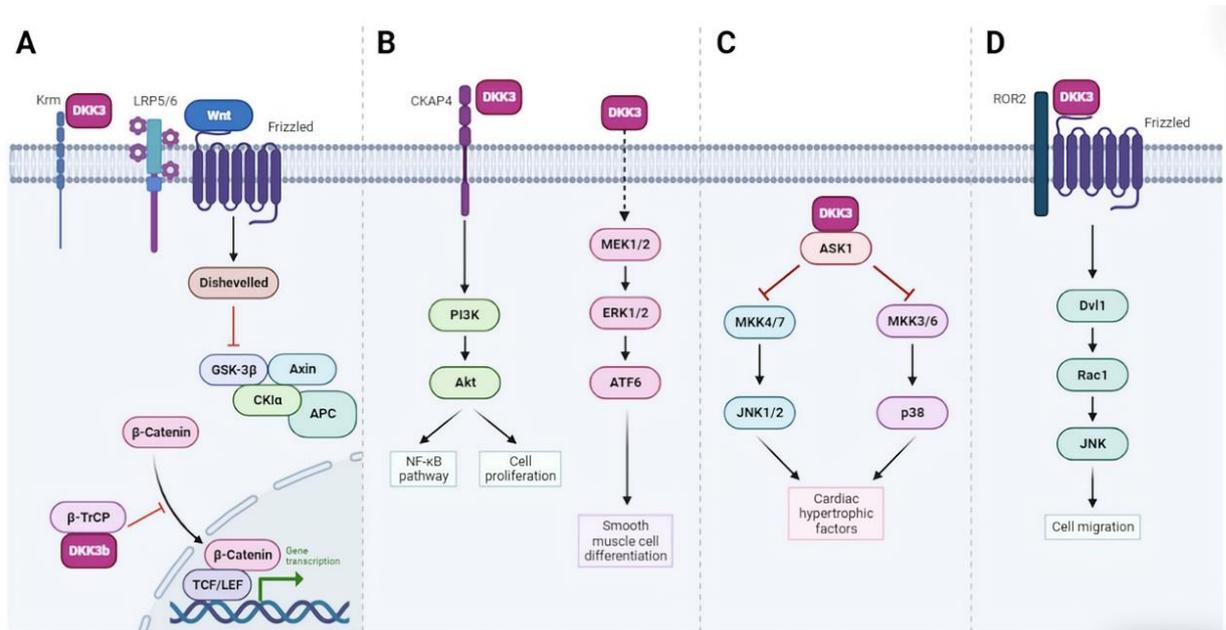


图 1: DKK-3 通路机制图。

来源: Mckenna M, Balasuriya N, Zhong S, et al. Phospho-Form Specific Substrates of Protein Kinase B (AKT1)[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8:619252. doi:10.3389/fbioe.2020.619252.

### 3. 前景与挑战

该靶点在多种细胞类型上均有表达，包括肿瘤细胞、成纤维细胞、间充质干细胞等，这使得它具有多重作用：能够直接作用于肿瘤细胞，具备免疫调控功能，以及调节细胞外基质等。在不同的组织/微环境中，该靶点可能起到促进或抑制肿瘤的作用，这种复杂性使得其调控极具挑战性。因此，目前的研究主要聚焦于瘤内治疗，并与免疫治疗相结合。针对该靶点的研发工作已经持续了超过 10 年，但至今除 MTG201 外，尚无其他药物进入临床研究阶段。对于该药物的后续开发，需要更加深入地研究其在致癌或抑癌微环境中的具体作用，进一步了解其作用机制，并筛选出合适的瘤种进行针对性治疗。

(执笔: 贾 茹)

(审校: 郭 晔)

### 参考文献

1. Mourtada J, Thibaudeau C, Wasylyk B, et al. The Multifaceted Role of Human Dickkopf-3 (DKK-3) in Development, Immune Modulation and Cancer[J]. *Cells*, 2023, 29, 13(1):75. doi: 10.3390/cells13010075.
2. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(6):863-877. doi: 10.1002/cbin.11797.

3. Kimura H, Fumoto K, Shojima K, et al. CKAP4 is a Dickkopf1 receptor and is involved in tumor progression[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7):2689-2705. doi: 10.1172/JCI84658.
4. Mohammadpour H, Pourfathollah AA, Nikougoftar Zarif M, et al. Key role of Dkk3 protein in inhibition of cancer cell proliferation: An in silico identification[J]. *J Theor Biol*, 2016, 393:98-104. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.12.029.
5. Nie XC, He F, Lan C, et al. Combined Serum DKK3 and Circulating CD133 Cells as Prognostic Biomarkers for Ovarian Cancer Patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:427-434. doi: 10.2147/OTT.S288191.
6. Ferrari N, Ranftl R, Chicherova I, et al. Dickkopf-3 links HSF1 and YAP/TAZ signalling to control aggressive behaviours in cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):130. doi: 10.1038/s41467-018-07987-0.
7. Kumon H, Ariyoshi Y, Sasaki K, et al. Adenovirus vector carrying REIC/DKK-3 gene: neoadjuvant intraprostatic injection for high-risk localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(11):400-409. doi: 10.1038/cgt.2016.53.
8. Oyama A, Shiraha H, Uchida D, et al. A Phase I/Ib trial of Ad-REIC in liver cancer: study protocol[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(31):3547-3554. doi: 10.2217/fon-2019-0115.

# 十六、EphA5（EPH Receptor A5，红细胞生成素肝细胞受体 A5）

## 1. 靶点机制（图 1、2、3）

促红细胞生成素产生肝细胞受体（erythropoietin-producing hepatomocellular receptor, Eph）是酪氨酸蛋白激酶受体（receptor tyrosine kinase, RTKs）家族中的重要成员，其配体是一种膜锚定分子，主要表达于细胞表面，负责调节细胞间的通信。Eph 受体及其配体 Ephrin 均可分为 A 类和 B 类两个亚组，即 EphAs、EphBs 与 EphrinA、EphrinB。具体而言，在人类中，已确认存在 9 个 EphA 受体亚型（EphA1~8, 10）以及 5 个 EphB 受体亚型（EphB1~4, 6）；同时，存在 5 个通过糖基磷脂酰肌醇（GPI）连接的 EphrinA 配体（Ephrin-A1~5）以及 3 个单通道跨膜连接的 EphrinB 配体（Ephrin-B1~3）。这些不同表型的 Eph-Ephrin 结合方式，进一步丰富了其生物学功能的多样性。凭借这一双向信号传导机制及其他信号模式，Eph 系统能够对各类细胞产生广泛影响，调节组织的发育、体内平衡与再生过程，并与多种疾病的发生发展密切相关。

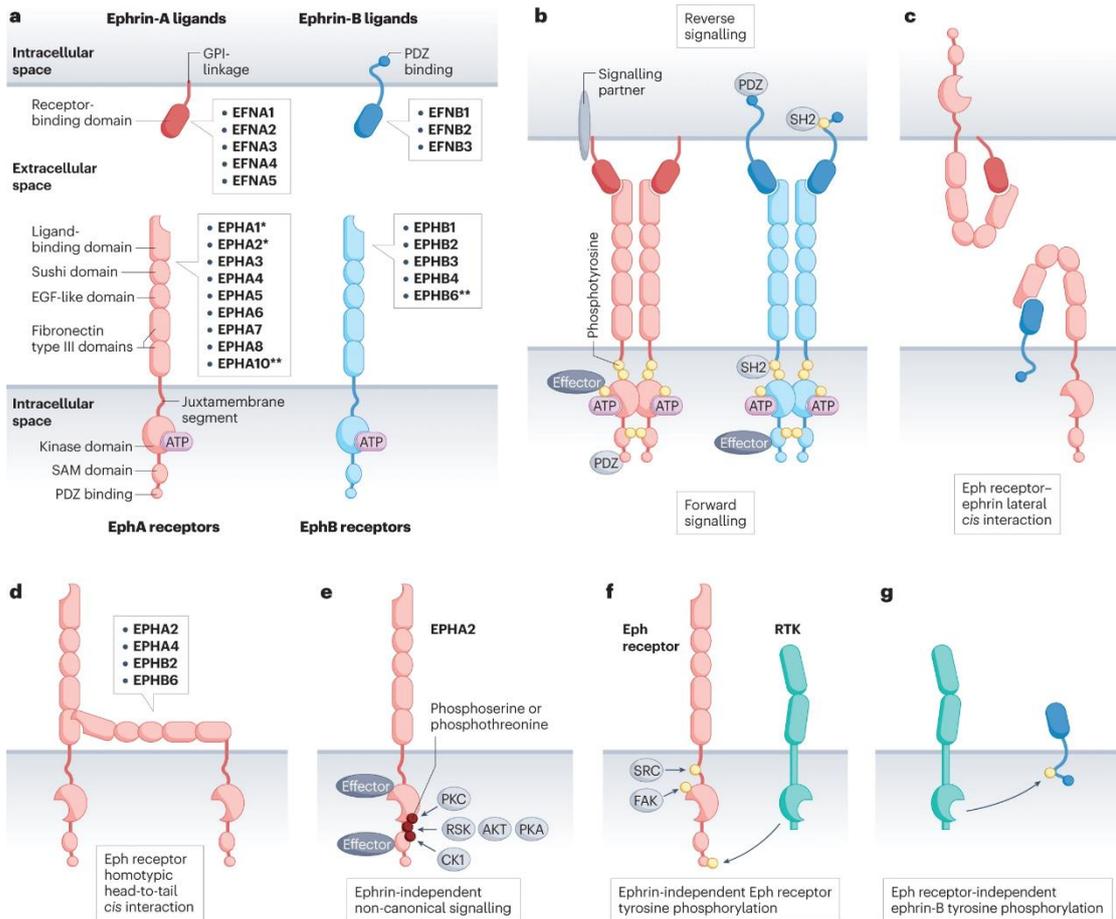


图 1: Eph/Ephrin 信号传导机制示意图。

来源: Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(1):5-27. doi: 10.1038/s41568-023-00634-x.

EphA5，也被称为 REK7、Ehk-1 和 Bsk，是 Eph 受体酪氨酸激酶亚家族的成员之一。它定位于染色体 4q13.1 区域，全长达到 350 932 bp，包含 18 个外显子，并编码 1037 个氨基酸。EphA5 在多种生物活性和发育过程中发挥着关键作用，其相关通路涵盖了 GPCR 通路和 ERK 信号转导等。值得注意的是，EphA5 在多种类型肿瘤的发生和发展中扮演着重要角色，包括肺癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌以及胶质瘤等。

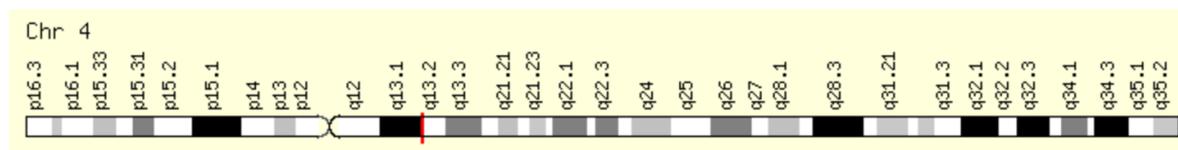


图 2: EphA5 基因染色体位置示意图。

来源: Sayers EW, Beck J, Bolton EE, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1):D10-D17. doi: 10.1093/nar/gkaa892.

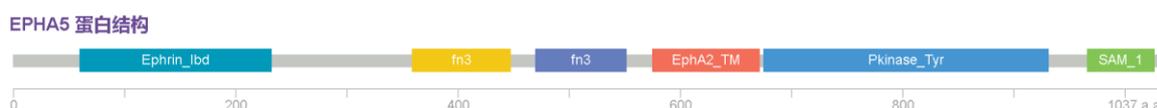


图 3: EphA5 蛋白结构示意图。

来源: Sayers EW, Beck J, Bolton EE, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1):D10-D17. doi: 10.1093/nar/gkaa892.

众多研究报道显示，EPHA5 在预测肿瘤患者的治疗反应及预后评估等方面展现出了-定的潜力，被视为一种有前景的生物标志物。Chen Z 等人深入研究了 EPHA5 突变与肿瘤免疫微环境之间的相关性，并揭示了其作为免疫治疗预测因素的可能性，进一步证实了 EPHA5 突变有望成为预测接受免疫治疗的 LUAD 患者预后的标志物。此外，Matani H 等人的研究发现，EPHA5 突变能够有效预测食管腺癌患者对新辅助放化疗的反应，这一发现提示 EPHA5 突变可作为患者风险分层的重要工具，以更精准地指导治疗决策。Chen X 等人则通过免疫组化染色等方法，深入探讨了 EphA5 蛋白在卵巢浆液性癌中的表达情况及其与临床病理特征之间的关联，研究结果表明，EphA5 有望成为区分高级别和低级别卵巢浆液性癌的潜在生物标志物，同时也可能是一个有价值的预后标志物。另外，Li Y 等人还发现，EPHA5 的缺失能够显著增加乳腺癌干细胞（BCSC）样特性，这表明 EPHA5 在 HER2 阳性乳腺癌中扮演着调节 Notch1 活性的关键角色，并可能是预测曲妥珠单抗疗效的潜在预后标志物。因此，对于高表达 Notch1 和低表达 EPHA5 的 HER2 阳性乳腺癌患者而言，他们可能是接受抗 Notch1 治疗的最佳候选者。

## 2. 临床研究现状

截至目前，多项研究已探讨 EPHA5 作为靶向治疗药物的可能性。其中，Staquicini 等人开发了抗 EPHA5 单克隆抗体 11C12，并发现该抗体在体外和体内实验中均能使 LC 细

胞对放疗变得更加敏感，同时展现出抗增殖和促衰老的联合作用，从而显著延长了患者的总生存期（OS）。此外，Fernanda I. Staquicini 等人还开发了一种基于人源化抗 EphA5 IgG1 单克隆抗体的药物偶联物（MBRC-10）。目前，该药物偶联物正在晚期难治性实体瘤患者中进行一项多中心、开放标签、1/1b 期临床试验，旨在探索其剂量、安全性和药代动力学特性（NCT06014658）。这些研究不仅为 EPHA5 作为抗癌药物靶点的开发提供了宝贵的实验数据支持，还揭示了其作为下一个潜在治疗靶点的巨大潜力和希望。

### 3. 前景与挑战

尽管 EPHA5 作为癌症治疗领域的一个新兴靶点备受研究者瞩目，但在推动其走向临床应用的过程中，仍需要面对并克服一系列重大挑战。首先，EPHA5 在多种肿瘤类型中的功能呈现出显著的复杂性，它既可能具备潜在的促癌作用，又可能发挥抑癌效应，这促使我们对其功能机制进行更为深入且细致的探究。其次，当前针对 EPHA5 的治疗策略仍处于初级阶段，亟须通过更多的临床试验来验证其安全性和实际疗效，以确保其治疗潜力得到充分发掘。最后，鉴于 EPH 受体家族成员间存在的冗余性与交叉反应性，单独针对 EPHA5 的治疗可能触发代偿机制或产生其他未知影响，这需要在设计治疗方案时给予充分考虑。

因此，未来的研究应聚焦于精确阐明 EPHA5 在不同肿瘤类型中的具体作用机制，并基于这些机制设计更为高效且针对性的治疗方案。同时，开发能够精准监测 EPHA5 活性的生物标志物将变得尤为重要，这将有助于实现患者的精确分层，并准确评估治疗效果。随着对 EPHA5 生物学功能的深入理解以及技术手段的不断进步，我们有理由期待 EPHA5 在精准医学和个性化治疗领域中发挥更加关键的作用。

（执笔：曾 薇）

（审校：任胜祥）

### 参考文献

1. Hafner C, Becker B, Landthaler M, et al. Expression profile of Eph receptors and ephrin ligands in human skin and downregulation of EphA1 in nonmelanoma skin cancer[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(10):1369-1377. doi: 10.1038/modpathol.3800660.
2. Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, et al. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene[J]. *Science*, 1987, 238(4834):1717-1720. doi: 10.1126/science.2825356.
3. Drescher U. Eph family functions from an evolutionary perspective[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(4):397-402. doi: 10.1016/s0959-437x(02)00316-7.
4. Chen X, Wang X, Wei X, et al. EphA5 protein, a potential marker for distinguishing histological grade and prognosis in ovarian serous carcinoma[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1):83. Published 2016 Nov 25. doi:10.1186/s13048-016-0292-1

5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
6. Aasheim HC, Patzke S, Hjorthaug HS, et al. Characterization of a novel Eph receptor tyrosine kinase, EphA10, expressed in testis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1723(1-3):1-7. doi:10.1016/j.bbagen.2005.01.011
7. O'Leary DD, Wilkinson DG. Eph receptors and ephrins in neural development[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9(1):65-73. doi:10.1016/s0959-4388(99)80008-7
8. Zou JX, Wang B, Kalo MS, et al. An Eph receptor regulates integrin activity through R-Ras[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(24):13813-13818. doi:10.1073/pnas.96.24.13813
9. Hock B, Böhme B, Karn T, et al. PDZ-domain-mediated interaction of the Eph-related receptor tyrosine kinase EphB3 and the ras-binding protein AF6 depends on the kinase activity of the receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(17):9779-9784. doi:10.1073/pnas.95.17.9779
10. O'Leary DD, Wilkinson DG. Eph receptors and ephrins in neural development[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9(1):65-73. doi:10.1016/s0959-4388(99)80008-7
11. Himanen JP, Nikolov DB. Eph receptors and ephrins[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(2):130-134. doi:10.1016/s1357-2725(02)00096-1
12. Papadakos SP, Dedes N, Gkolemi N, et al. The EPH/Ephrin System in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC): From Pathogenesis to Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):3015. doi: 10.3390/ijms24033015.
13. Mason EO, Goldgur Y, Robev D, et al. Structure of the EphB6 receptor ectodomain[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3):e0247335. doi: 10.1371/journal.pone.0247335.
14. Pasquale EB. Eph receptor signalling casts a wide net on cell behaviour[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(6):462-475. doi: 10.1038/nrm1662.
15. Battle E, Wilkinson DG. Molecular mechanisms of cell segregation and boundary formation in development and tumorigenesis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(1):a008227. doi: 10.1101/cshperspect.a008227.
16. Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3):165-180. doi:10.1038/nrc2806
17. Giaginis C, Tsoukalas N, Bournakis E, et al. Ephrin (Eph) receptor A1, A4, A5 and A7 expression in human non-small cell lung carcinoma: associations with clinicopathological parameters, tumor proliferative capacity and patients' survival[J]. *BMC Clin Pathol*, 2014, 14(1):8. Published 2014 Feb 4. doi:10.1186/1472-6890-14-8
18. Staquicini FI, Qian MD, Salameh A, et al. Receptor tyrosine kinase EphA5 is a functional molecular target in human lung cancer[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(12):7345-7359. doi: 10.1074/jbc.M114.630525.
19. Zhang J, Zhang Z, Song W, et al. EPHA5 mutation impairs natural killer cell-mediated cytotoxicity against non-small lung cancer cells and promotes cancer cell migration and invasion[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 52:101566. doi:10.1016/j.mcp.2020.101566.

20. Li S, Zhu Y, Ma C, et al. Downregulation of EphA5 by promoter methylation in human prostate cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:18. doi: 10.1186/s12885-015-1025-3.
21. Gu S, Feng J, Jin Q, et al. Reduced expression of EphA5 is associated with lymph node metastasis, advanced TNM stage, and poor prognosis in colorectal carcinoma[J]. *Histol Histopathol*, 2017, 32(5):491-497. doi:10.14670/HH-11-815.
22. Fu DY, Wang ZM, Wang BL, et al. Frequent epigenetic inactivation of the receptor tyrosine kinase EphA5 by promoter methylation in human breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(1):48-58. doi:10.1016/j.humpath.2009.06.007.
23. Almog N, Ma L, Raychowdhury R, et al. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3):836-844. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2590.
24. Chen Z, Chen J, Ren D, et al. EPHA5 mutations predict survival after immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(1):598-618. doi:10.18632/aging.202169.
25. Matani H, Sahu D, Paskewicz M, et al. Prognostic and predictive biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation in esophageal adenocarcinoma[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1):81. Published 2022 Nov 14. doi:10.1186/s40364-022-00429-6.
26. Chen X, Wang X, Wei X, et al. EphA5 protein, a potential marker for distinguishing histological grade and prognosis in ovarian serous carcinoma[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1):83. doi: 10.1186/s13048-016-0292-1.
27. Li Y, Chu J, Feng W, et al. EPHA5 mediates trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancers through regulating cancer stem cell-like properties[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4):4851-4865. doi:10.1096/fj.201701561RRRR.
28. Staquicini FI, Qian MD, Salameh A, et al. Receptor tyrosine kinase EphA5 is a functional molecular target in human lung cancer[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(12):7345-7359. doi:10.1074/jbc.M114.630525.
29. Fernanda IS, Fenny HT, Vanessa de Oliveira, et al. MBRC-101: a novel antibody-drug conjugate (ADC) targeting the tyrosine kinase receptor EphA5 abstract. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024; Part 1 (Regular Abstracts); 2024 Apr 5-10; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2024;84(6\_Suppl):Abstract nr 738.*

## 十七、ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidases 1, 内质网氨基肽酶 1)

宿主免疫的基本组成部分依赖于主要组织相容性复合体I类 (MHC I) 分子在细胞表面呈递内源性肽的过程。内质网氨基肽酶 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidases 1, ERAP1) 在这一过程中扮演着关键角色, 它是调节 MHC I 向循环 CD8+T 细胞和 NK 细胞显示的肽库的重要因子。鉴于 ERAP1 在调节适应性免疫系统中的作用, 将其作为治疗靶点的研究受到了越来越多的关注。然而, 适应性免疫反应的调节机制相当复杂, 因此, 深入了解 ERAP1 抑制剂的潜在治疗指征、获益群体和具体疗效显得至关重要。

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

#### 1.1 ERAP1 通过调节肽段来调节免疫应答

ERAP1 存在于内质网 (ER) 的腔内, 与内质网氨基肽酶 2 (ERAP2) 共同构成了 M1 型锌金属肽酶的催产素酶亚群。这两个同源酶都具备两个对于酶活性至关重要的结构域: HEXXH(X)18E 锌结合序列和 GAMEN 底物识别序列。在人类基因组中, ERAP1 和 ERAP2 基因的序列同源性高达 49%, 它们定位于染色体 5q15 上一个 167Kb 的相反方向上, 并可能共享某些调控元件。ERAP1 和 ERAP2 酶在生物过程中发挥着关键作用, 特别是需要修剪多肽 n 端氨基酸残基时: ERAP1 主要水解除脯氨酸以外的疏水氨基酸残基和羧基端疏水的多肽, 而 ERAP2 则优先水解碱性残基, 如精氨酸和赖氨酸, 因此 ERAP2 被视为 ERAP1 的辅助分子。

当蛋白质被泛素-蛋白酶体系统靶向降解时, 会产生较小的肽片段。这些肽片段随后被抗原呈递相关的转运体 (TAP) 运输到内质网中, 在内质网里, 抗原前体 n 末端侧面的氨基酸残基会被 ERAP 酶进行修剪, 而 c 端适合作为 MHC I 类分子结合的锚定。抗原肽与 MHC I 分子结合后, 会形成肽-MHC (pMHC) I 类复合物, 这些 pMHC I 复合物被呈递于有核细胞的表面, 作为固有免疫应答的一部分与自然杀伤 (NK) 细胞进行相互作用, 并在适应性免疫过程中被 CD8+ 细胞毒性 T 淋巴细胞监视和识别。在此过程中, ERAP1 起着主要作用, 负责抗原的加工和修饰, 将 N 端延伸肽修剪到适合 MHC I 类分子表达的最佳大小。

#### 1.2 ERAP1 在癌症中的作用

由于抗原处理和呈递途径在肿瘤细胞和人类免疫系统之间的相互作用中扮演着关键角色, 而肿瘤的有效免疫逃避策略之一便是下调 MHC I 的表达。这种细胞表面呈递的缺乏, 部分源于直接靶向 MHC I 本身, 但更多是由于靶向抗原处理途径的特定方面, 导致 MHC I 的减少/损失, 而 ERAP 作为影响 MHC I 分子在细胞表面呈递内源性肽库的“额外编辑器”, 因此成为表观遗传因子重编程的潜在靶点, 旨在增加恶性细胞的免疫原性, 进而开发抗肿瘤免疫反应。

ERAP 基因的表达和功能缺陷已在多种实体肿瘤和血液系统肿瘤中被检测到。TCGA 数据显示，ERAP1 在所有肿瘤标本中均可检测到，其在急性髓系白血病（AML）、胃腺癌（STAD）和肾透明细胞癌（KIRC）中的表达较高，而在睾丸生殖细胞癌（TGCT）、葡萄膜黑色素瘤（UVM）和肾上腺皮质癌（ACC）中的表达则相对较低。

在对来自同一组织的肿瘤样本和正常对照样本的 ERAP 蛋白分布进行比较后，我们发现，在恶性转化过程中，ERAP 蛋白的表达确实会发生变化。具体包括：①无论肿瘤组织类型如何，ERAP1 和 ERAP2 蛋白的低表达是肿瘤中最常见的表型；②在同时表达两种酶的组织中，一种或两种酶的下调最常见于乳腺癌、卵巢癌和肺癌；③ERAP 蛋白表达上调见于结肠癌和甲状腺癌；④在所有类型中均可见到 ERAP1/ERAP2 失衡的现象。特别地，在宫颈癌中，ERAP1 在 85% 的样本中高表达，而 ERAP1 低表达则与较差的总生存率和存在转移相关。ERAP1 在 HPV16 阳性的宫颈癌细胞系和宫颈癌样本中均呈现过表达。在子宫内膜癌中，ERAP1 在 64% 的病例中表达，并可能在肿瘤的发展和分化中起作用。在食管癌病灶中，ERAP1 表达缺失或降低的患者比例分别为 20 例和 28%，并与肿瘤浸润深度显著相关。此外，ERAP1 低表达与三阴性乳腺癌患者的不良临床预后相关。值得注意的是，ERAP1 和 ERAP2 的不一致性表达也在肿瘤细胞系中被检测到，包括一组来源于多形性胶质母细胞瘤的细胞系。

此外，ERAP 酶编码的单核苷酸多态性（SNPs）在肿瘤免疫和特定癌症易感性中的作用已被广泛研究，并发现它们在预后和疾病进展中起着关键作用。一些功能性 ERAP1 变异与宫颈癌和非小细胞肺癌患者的转移增加和总生存率降低相关。有研究评估了来自两个遗传背景迥异的人群（中国汉族和波兰高加索人）的 4 个 ERAP1 SNPs 的关联，结果显示在中国患者中检测到与所有 SNP 的显著相关性，而在波兰患者中未检测到。

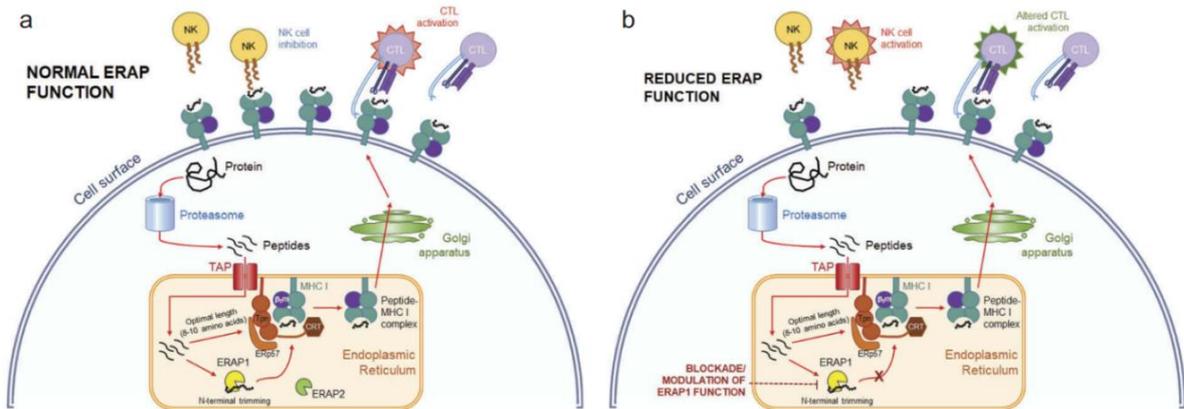


图 1: ERAP1 在 MHC I 肽呈递中的抗原处理。

来源: Reeves E, Islam Y, James E. ERAP1: a potential therapeutic target for a myriad of diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(6):535-544. doi: 10.1080/14728222.2020.1751821.

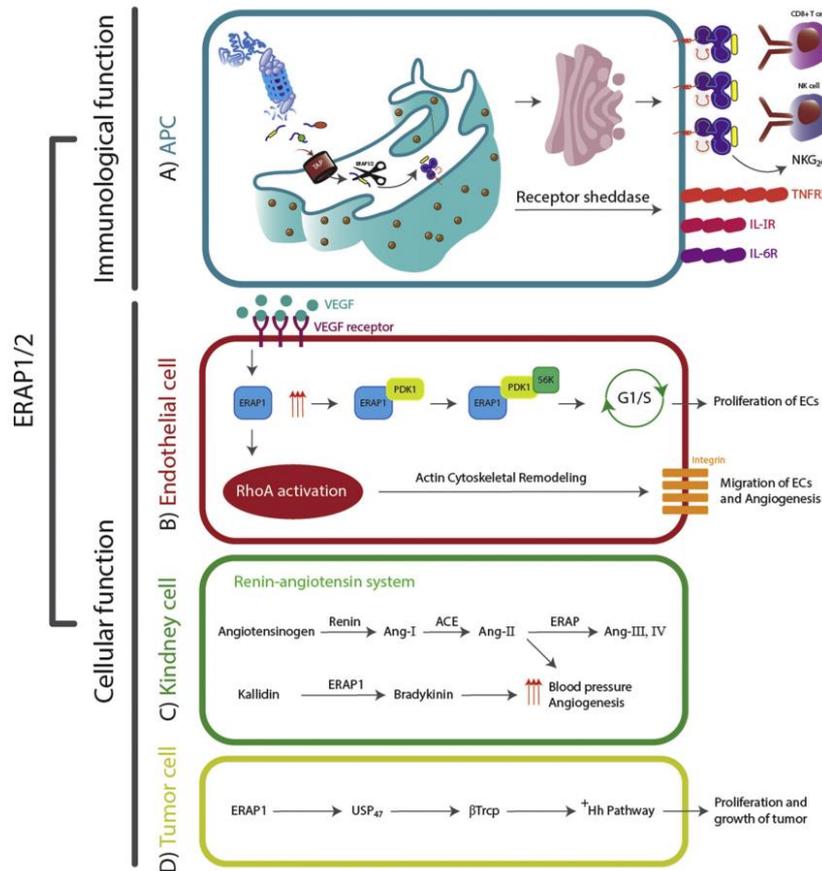


图 2: ERAP1/2 在自身免疫病和癌症中的免疫学和细胞功能。

来源: Babaie F, Hosseinzadeh R, Ebraze M, et al. The roles of ERAP1 and ERAP2 in autoimmunity and cancer immunity: New insights and perspective[J]. Mol Immunol, 2020, 121:7-19. doi: 10.1016/j.molimm.2020.02.020.

## 2. 临床研究现状

药物抑制 ERAP1 已被证明可以有效调节细胞免疫肽。研究显示,抑制 ERAP1 可导致肿瘤内 CD8+ T 细胞和 NK 细胞的更多募集,并显著改变细胞表面呈递给免疫效应细胞的肽库。而其他研究则表明:只有在特定条件下,例如肿瘤细胞上活化配体的表达和 NK 细胞上抑制性受体的表达,ERAP1 的调节才能代表以 NK 细胞为基础的免疫治疗的真正益处。近期的研究进一步发现:ERAP 酶的表达使肿瘤细胞对基于免疫检查点抑制剂的免疫治疗更加敏感,在小鼠可移植肿瘤模型中,ERAP1 的缺失增加了抗 PD-1 免疫疗法的疗效。

除了在免疫调节方面的作用,ERAP1 在实体肿瘤中还参与内皮细胞的迁移和增殖、肿瘤新生血管形成、炎症以及肾素-血管紧张素系统的激活,该系统在血压调节和血管生成中发挥着重要作用。具体来说,ERAP1 在血管内皮生长因子(VEGF)诱导的血管生成区域表达。抑制内皮细胞中 ERAP1 的表达可抑制 VEGF 诱导的体外迁移、增殖和新生血管形成。ERAP1 通过 VEGF 刺激激活 PDK1-S6 激酶通路和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)

4/6, 从而调控内皮细胞的细胞周期进程 (G1/S 转换)。此外, ERAP1 还通过激活黏着斑激酶和内皮整合素来调节内皮细胞的扩散, 进而通过 RhoA 激活促进内皮细胞与细胞外基质的黏附。值得注意的是, ERAP1 还能以剂量依赖性方式调节肾素-血管紧张素系统, 从而抑制 VEGF 诱导的人子宫内膜癌血管生成和内皮细胞迁移。另外, ERAP1 还通过调控 USP47 和增强  $\beta$ TrCP 的降解和泛素化, 来增强 Hedgehog 通路依赖的肿瘤发生。

鉴于 ERAP 酶在操纵免疫应答方面的核心作用, 它们正逐渐成为癌症免疫治疗领域的有吸引力的靶点。

## 2.1 靶向 M1 氨基肽酶家族广谱抑制剂

乌苯美司是一种口服氨基肽酶抑制剂, 具有免疫刺激和抗肿瘤活性, 能抑制氨基肽酶 N、氨基肽酶 B 和亮氨酸氨基肽酶。氨基肽酶 N 是一种普遍存在的细胞表面锌氨基肽酶, 参与抑制调节肽介导的信号传导, 并与肿瘤细胞侵袭和肿瘤血管生成有关。2003 年, 一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验对确诊并切除的 I 期肺鳞状细胞癌患者进行了研究。患者被随机分配接受每日口服乌苯美司 (30 mg) 或安慰剂治疗, 持续 2 年。研究共纳入了 402 例患者, 其中乌苯美司组 202 例, 安慰剂组 198 例。评估结果显示, 乌苯美司组的 5 年总生存率为 81%, 安慰剂组为 74%, 差异为 7% (95% CI=-1.4%~15.0%)。同时, 乌苯美司组的 5 年无癌生存率为 71%, 安慰剂组为 62%, Kaplan-Meier 分析显示, 总生存率 ( $P=0.033$ ) 和无癌生存率 ( $P=0.017$ ) 的差异具有统计学意义。重要的是, 两组均未观察到明显的不良事件。因此, 可以认为在完全切除的 I 期肺鳞状细胞癌患者中, 使用乌苯美司作为术后辅助治疗, 其生存率显著优于接受安慰剂的患者。

托舍多特 (Tosedostat) 是另一种口服生物可利用的氨基肽酶抑制剂, 可在细胞内转化为药理学活性产物 CHR-79888。CHR-79888 是多种细胞内氨基肽酶的强效抑制剂。一项关于托舍多特单药治疗急性髓系白血病和骨髓异常增生症的 I/II 期研究显示, 其 130 mg 每日一次口服给药具有良好的耐受性和显著的抗白血病活性, 总缓解率为 27%。

## 2.2 ERAP1 抑制剂

GRWD5769 是 Grey Wolf Therapeutics 基于首个抗原调节平台开发的首个口服生物可利用的 ERAP1 抑制剂。肿瘤模型显示, ERAP1 抑制剂与标准治疗 (包括免疫检查点抑制剂) 联合使用可抑制肿瘤生长, 并导致新的肿瘤抗原的产生和先前存在的新抗原的上调。2024 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上首次报告了 GRWD5769 正在进行的多中心、I 期剂量递增研究 (ACTRN12623000108617) 的 A 部分 (单药治疗剂量递增) 的初始结果。截至 2024 年 1 月 3 日, 共有 12 例患者在 3 个剂量队列 (25 mg、50 mg、100 mg BID) 中接受了 GRWD5769 治疗。平均持续治疗 4 个周期 (1~10 个周期)。研究结果显示, 该药物无严重不良反应、剂量限制性毒性 (DLT)、免疫相关不良反应或死亡报告。2 名受试者发生了 2 起 3 级严重不良事件 (吸入性肺炎和尿路感染), 但均非 GRWD5769 所致。

1+2 级不良事件 (AE) 发生率低且易于控制。药代动力学分析显示了剂量成比例的血浆水平, T<sub>max</sub> 在 3 h 和 8 h 之间, 半衰期适中。最低生物活性剂量 (MBAD) 定义为在 100 mg BID 剂量水平下, ERAP1 达到 IC<sub>50</sub> 以上的平均稳态血药浓度。药代动力学/药效学 (PK/PD) 数据支持剂量依赖性的 ERAP1 靶点结合。结论: GRWD5769 在剂量高达 100 mg BID 时具有良好的耐受性, 后续将继续研究 B 部分, 即 GRWD5769 联合 PD-1 抑制剂 Libtayo (cemiplimab) 的疗效及安全性。

GRWD0715 为 Grey Wolf Therapeutics 正在开发的第二款 ERAP1 抑制剂, 作为自身免疫性疾病的潜在治疗方法, 目前正在进行临床前开发。未来将进行临床试验, 并期望在 2025 年进入临床阶段。

### 3. 前景与挑战

总之, 抑制 ERAP1 能够为免疫系统提供新的肿瘤抗原, 这是解决当前免疫疗法局限性的一个关键潜在方案。虽然免疫治疗是近年来肿瘤学领域的突破性进展, 但仍有相当比例的患者对免疫治疗耐药, 免疫系统对肿瘤的识别是癌症治疗是否有效的关键决定因素。因此, ERAP1 抑制剂有望成为解决肿瘤被免疫系统识别问题的新一代解决方案。其在肿瘤方面的临床研究及转化研究具有广阔的探索空间和治疗前景。

(执笔: 佐 晶)

(审校: 侯 健)

### 参考文献

1. Reeves E, Islam Y, James E. ERAP1: a potential therapeutic target for a myriad of diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(6):535-544. doi: 10.1080/14728222.2020.1751821.
2. Babaie F, Hosseinzadeh R, Ebraheem M, et al. The roles of ERAP1 and ERAP2 in autoimmunity and cancer immunity: New insights and perspective[J]. *Mol Immunol*, 2020, 121:7-19. doi: 10.1016/j.molimm.2020.02.020.
3. Compagnone M, Cifaldi L, Fruci D. Regulation of ERAP1 and ERAP2 genes and their dysfunction in human cancer[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(5):318-324. doi: 10.1016/j.humimm.2019.02.014.
4. Ichinose Y, Genka K, Koike T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(8):605-610. doi: 10.1093/jnci/95.8.605.
5. Lillie T, Kichenadasse G, Liu J, et al. EMITT-1: Proof-of-mechanism immunopeptidome (ImPD) effects at target PK exposure, in a phase 1 study of GRWD5769 (a first-in-class inhibitor of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 [ERAP1]) in patients with solid malignancies[J]. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 2589).

## 十八、FCGR3A (Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor, IgG 的 Fc 组分低亲和性 IIIa 受体)

随着肿瘤免疫治疗的迅猛发展,新的治疗策略和靶点不断涌现。在众多免疫调节分子中, Fc $\gamma$  受体 IIIA (Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor, FCGR3A) 因其在免疫细胞介导的肿瘤细胞杀伤中的关键作用而受到广泛关注。FCGR3A 能够与单克隆抗体的 Fc 部分特异性结合, 进而激活免疫细胞, 增强其对肿瘤细胞的识别和清除能力。近年来, 随着对 FCGR3A 功能和调控机制的深入理解, 靶向 FCGR3A 的抗肿瘤治疗策略展现出巨大的潜力和治疗前景。本综述旨在全面总结当前靶向 FCGR3A 治疗的研究进展, 深入剖析其在临床应用中的潜力与挑战, 为未来的研究方向和治疗策略提供有益的参考。

### 1. 靶点机制 (图 1)

FCGR3A (CD16A) 作为低亲和力 Fc $\gamma$  受体的一种, 主要表达于自然杀伤细胞 (NK 细胞)、单核细胞、巨噬细胞以及部分 T 细胞表面。它通过特异性结合 IgG 抗体的 Fc 片段, 介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 作用, 在抗体治疗中扮演着至关重要的角色。

FCGR3A 基因定位于 1 号染色体 (1q23.3), 其常见的多态性包括 158V/F 等位基因变异。其中, 158V 等位基因通常与更高的 IgG 结合亲和力和更强的 ADCC 活性相关联。这些多态性特征对患者对基于 IgG 的治疗的响应产生显著影响。在肿瘤治疗领域, FCGR3A 是多个抗体药物 (如 Rituximab、Trastuzumab) 发挥作用的关键受体。158V/F 多态性可以显著影响这些抗体的治疗效果, 携带 158V 等位基因的患者通常对这些药物展现出更好的治疗反应。此外, 双特异性抗体 (BiTEs) 和嵌合抗原受体自然杀伤细胞 (CAR-NK) 通过利用 FCGR3A, 显著增强了 NK 细胞对肿瘤的靶向杀伤力, 展现出强大的抗肿瘤潜力。值得一提的是, 将 FCGR3A 靶向疗法与免疫检查点抑制剂 (如 PD-1/PD-L1 抑制剂) 相结合, 可以进一步增强抗肿瘤效果。这种组合疗法充分利用了多种免疫机制的协同作用。研究表明, FCGR3A 的基因多态性对治疗反应具有显著影响。因此, 通过基因检测进行个体化治疗策略的制定, 有望提高治疗效果。同时, 通过基因工程手段改造 NK 细胞, 使其在 FCGR3A 介导的 ADCC 作用中表现出更高的活性, 这一策略在提高治疗效能方面显示出巨大的潜力。

### 2. 临床研究现状

虽然目前还没有相关药物获得批准, 但针对 FCGR3A 的多个药物正在进行临床试验, 并展示出很好的前景。

#### 2.1 免疫球蛋白类

抗 FCGR3A (CD16A) 免疫球蛋白类药物在增强自然杀伤 (NK) 细胞功能方面取得了显著进展。其中, GSK2857916 (Belantamab Mafodotin, GSK) 在 II 期试验 (NCT03525678)

中针对复发/难治性多发性骨髓瘤患者，显示出 31% 的 ORR，PFS 达到 4.9 个月。另一款药物 BI 765063 (Boehringer Ingelheim) 在 I 期试验 (NCT03697304) 中，针对 CD16A 和 CD32B 靶点，用于晚期实体瘤的治疗，ORR 为 15%。而 MOR208 (Tafasitamab, MorphoSys) 在 II 期研究 (NCT02763319) 中与 Lenalidomide 联合使用，治疗复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，取得了显著的疗效，ORR 高达 58%，其中 40% 的患者实现了 CR。此外，AFM13 (Affimed) 在 II 期试验 (NCT04074746) 中也表现出色，用于复发/难治性 CD30 阳性淋巴瘤的治疗，ORR 为 45%，其中 20% 的患者达到了 CR。这些数据一致表明，这些药物在治疗血液恶性肿瘤和实体瘤中均展示了良好的安全性和疗效，为临床应用提供了有力的支持。

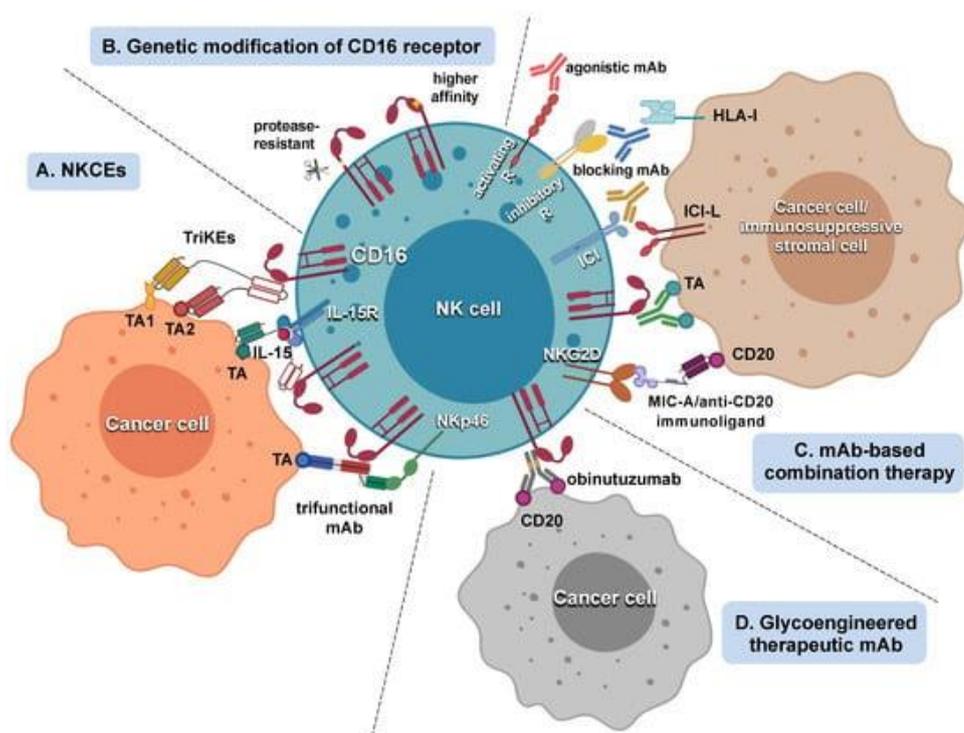


图 1: 治疗性单抗通过 CD16 受体激活 NK 细胞。

来源: Capuano C, Pighi C, Battella S, et al. Harnessing CD16-Mediated NK Cell Functions to Enhance Therapeutic Efficacy of Tumor-Targeting mAbs[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10):2500. doi: 10.3390/cancers13102500.

## 2.2 双特异性抗体药物

近 5 年内，抗 FCGR3A (CD16A) 双特异性抗体药物取得了显著进展，尤其是 FM13 (Affimed) 和 RO7297089 (Roche)。FM13 主要靶向 CD30 和 CD16A，用于治疗复发或难治性 CD30 阳性血液恶性肿瘤。在 I 期试验 (NCT04074746) 中，FM13 单药治疗显示出良好的耐受性和初步疗效，部分缓解率 (PR) 为 16%。而在 II 期试验 (NCT04101331) 中，当 FM13 与 Pembrolizumab 联合使用时，客观缓解率 (ORR) 提升至 40%，并显示出中位无进展生存期 (PFS) 为 7.5 个月。此外，在 I/II 期试验 (NCT04259450) 中，FM13

与同种异体 NK 细胞的组合治疗 ORR 达到 45%，进一步证明了其增强的抗肿瘤活性。另一方面，RO7297089 则结合 CD16A 和肿瘤抗原，针对晚期或转移性实体瘤。I 期试验（NCT04434469）中，RO7297089 单药治疗也表现出良好的耐受性和初步抗肿瘤活性。而在另一项 I/II 期试验（NCT02321592）中，当 RO7297089 与化疗联合使用时，ORR 为 25%，且并未观察到显著的额外毒性。此外，另一项 I 期试验（NCT03192202）也显示 RO7297089 在不同癌症中的耐受性良好，且最大耐受剂量（MTD）未达到。

尽管大部分抗 FCGR3A 双特异性抗体药物的试验仍处于 I 期和 II 期，但它们已经显示出有希望的安全性和初步疗效，为这些药物在更大范围内的潜在应用提供了重要的临床依据，并支持进一步的开发和研究。

### 2.3 三特异性抗体

MOXR0916（Roche）在 I 期试验中（NCT03414662）显示出良好的耐受性和初步的抗肿瘤活性，其针对 CD16A、PD-L1 和 HER2 的三重靶向使得 ORR 达到 18%。另一款药物 ABBV-176（AbbVie）在另一项 I 期试验（NCT04174176）中也表现出色，它针对 CD16A、CD3 和 EGFR，展现出良好的安全性，ORR 为 20%。PRS-343（Pieris Pharmaceuticals）在 II 期研究（NCT03330561）中与 Atezolizumab 联合使用，治疗 HER2 阳性实体瘤，结果显示 ORR 高达 32%，其中包括 20% 的完全缓解（CR），且患者耐受性良好。此外，AMG 597（Amgen）在复发或难治性多发性骨髓瘤的 I/II 期试验（NCT04165490）中也表现出色，它结合 CD16A、BCMA 和 PD-1 三个靶点，显示出 40% 的 ORR 和 15% 的 CR。这些临床试验结果一致表明，抗 FCGR3A 三特异性抗体药物通过增强自然杀伤（NK）细胞的功能，在多种实体瘤和血液恶性肿瘤的治疗中均展示出良好的安全性和疗效。

### 3. 前景与挑战

尽管 FCGR3A 靶点展现出广阔的应用前景，但其在临床开发和应用中仍面临一些显著挑战：①ADCC 变异：FCGR3A 在不同个体中的基因多态性可能导致 ADCC 效应的差异。这些多态性不仅影响药物的疗效，还可能导致不一致的临床反应，使得治疗效果难以预测和标准化。②耐药性：在长期治疗中，肿瘤细胞可能会通过下调 FCGR3A 的表达或改变其抗原特性来逃避免疫系统的识别，从而导致耐药性问题。这一挑战需要通过联合治疗或新型药物设计来克服。③免疫相关不良事件：靶向 FCGR3A 的治疗可能激活过度的免疫反应，导致免疫相关的不良事件（irAEs），如细胞因子释放综合征（CRS）等。这需要在药物开发和临床应用中采取合理的风险管理策略，以平衡疗效与安全性。④生产和成本问题：高效的 FCGR3A 靶向抗体药物通常涉及复杂的生产过程和高成本，这可能限制其广泛应用和患者的可负担性。未来需要在药物制造工艺和经济性方面进行优化，以提高药物的可及性。⑤肿瘤微环境的影响：肿瘤微环境中的免疫抑制因素，如免疫检查点蛋白

的表达和肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）的作用，可能会削弱 FCGR3A 靶向治疗的效果。这需要通过联合免疫治疗或肿瘤微环境调控策略来提高疗效。

为了克服这些问题，未来的研究需要进一步优化药物设计和制造工艺、开发新的联合治疗策略，并探索肿瘤微环境的调控机制，以提高治疗效果和安全性。尽管面临挑战，FCGR3A 靶向治疗在实现精准肿瘤免疫治疗方面仍具备广阔前景。其持续优化和创新将有助于提升肿瘤患者的治疗选择并改善其预后。

（执笔：陈 颖）

（审校：赵 军）

## 参考文献

1. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1):34-47. doi: 10.1038/nri2206.
2. Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses[J]. *Blood*, 2009, 113(16):3716-3725. doi: 10.1182/blood-2008-09-179754.
3. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene[J]. *Blood*, 2002, 99(3):754-758. doi: 10.1182/blood.v99.3.754.
4. Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, et al. Impact of FCGR2A-FCGR3A polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(7):1122-1129.
5. Rezvani K, Rouce RH. The Application of Natural Killer Cell Immunotherapy for the Treatment of Cancer[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:578. doi: 10.3389/fimmu.2015.00578.
6. Zhang C, Liu J. CAR-NK cells for cancer immunotherapy: from bench to bedside[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11:1086.
7. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509-2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
8. Bacac M, Fauti T, Sam J, et al. A Novel Carcinoembryonic Antigen T-Cell Bispecific Antibody (CEA TCB) for the Treatment of Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(13):3286-3297. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1696.
9. Soldierer M, Bister A, Haist C, et al. Genetic Engineering and Enrichment of Human NK Cells for CAR-Enhanced Immunotherapy of Hematological Malignancies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847008. doi: 10.3389/fimmu.2022.847008.
10. Imai M, Ishida T. Fcγ receptor polymorphisms in rituximab therapy: a key to predicting clinical responses[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2018, 12:3215-3222.
11. Terszowski G, Klein C, Stern M. A novel Fcγ receptor for IgG on B cells[J]. *Nature*, 2008, 451(7180):635-639.

12. Kumar P, Banik P, Aggarwal A. Fcγ receptors in anti-tumor immunity[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2019, 58:36-44.
13. Smith M, Gan Y, Brown P. Fcγ receptor engineering to enhance antibody-dependent cellular cytotoxicity by natural killer cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:676531.
14. Robinson JH, Altmann DM, Mason DW. Fcγ receptor polymorphisms and their impact on immune responses in cancer treatment[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2020, 43(5):168-178.
15. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma: final results of the GADOLIN study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38:3620-3629.
16. Pfeil AM, Meckl S, von Stackelberg O, et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab in combination with bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma in Germany[J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38:85-97.
17. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1331-1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598.
18. Kazandjian D, Nagy-Mignotte H, Bouabdallah K, et al. Overview of the clinical uses of elotuzumab[J]. *International Journal of Hematology*, 2020, 112:39-47.
19. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma: updated results from the ELOQUENT-3 trial[J]. *Blood*, 2021, 132(Suppl 1):3273.
20. Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. The efficacy of mogamulizumab in adult T-cell leukemia/lymphoma: a review of clinical trials[J]. *International Journal of Hematology*, 2020, 112:41-51.
21. Duvic M, Pinter-Brown L, Foss FM, et al. Mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37:2740-2749.
22. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):978-988. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4.
23. Duell J, Salles G, González-Barca E, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma with tafasitamab: a review of L-MIND data[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2021, 14:6309-6322.
24. Burgess MA, Brierley CK, Mills JR, et al. Enoblituzumab (MGA271), an Fc-optimized B7-H3 monoclonal antibody, in patients with refractory B7-H3-expressing tumors: phase I results[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(15\_suppl).
25. Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase I study of the bispecific anti-CD30/CD16A TandAb AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 125(26):4024-4031.
26. Bartlett NL, Herrera AF, Domingo-Domenech E, et al. A phase 1b study of AFM13 in combination with pembrolizumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(21):2401-2409. doi: 10.1182/blood.2019004701.
27. Veldman J, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Preliminary results of AFM13 combined with allogeneic NK cells in CD30-positive lymphoma: a phase I/II study[J]. *Clinical Cancer Research*, 2023, 29(4):981-990.
28. Chan A, Kim SW, Schuler M, et al. RO7297089: a bispecific antibody targeting CD16A and tumor antigens in advanced solid tumors[J]. *Cancer Discovery*, 2023, 13(3):598-607.

29. Wang J, Johnson ML, Kato S, et al. Combination of RO7297089 with chemotherapy in advanced solid tumors: early clinical activity and safety[J]. *Clinical Cancer Research*, 2023, 29(5):1442-1451.
30. Lee S, Sharma S, Thakur R, et al. Safety and dose escalation study of RO7297089 in patients with advanced cancers[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(6):723-730.
31. Rothe A, Wang J, Müller P, et al. AFM28: a novel CD123/CD16A bispecific antibody for relapsed/refractory CD123-positive hematologic malignancies[J]. *Blood Advances*, 2024, 8(2):345-354.
32. Chan A, Lopez J, Bourgon R, et al. MOXR0916: a tri-specific antibody targeting CD16A, PD-L1, and HER2 in advanced solid tumors[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38:1580-1590.
33. Gupta S, Lee S, Sharma S, et al. ABBV-176: a novel tri-specific antibody targeting CD16A, CD3, and EGFR in patients with advanced cancers[J]. *Clinical Cancer Research*, 2021, 27:5240-5249.

## 十九、GFRAL (GDNF-family receptor $\alpha$ -like, 胶质细胞源性神经营养因子家族 $\alpha$ 样受体)

2017年, NGM Biopharmaceuticals 的科学家首次发现了胶质细胞源性神经营养因子  $\alpha$  样受体 (GDNF-family receptor  $\alpha$ -like, GFRAL), 并鉴定其为 GDF-15 的受体。研究证明, GFRAL/GDF-15 介导的信号通路具有减少机体食物摄入量, 进而改善代谢相关性疾病的潜力。2020年, NGM 和武田制药的研究人员在《Nature Medicine》期刊上发表了相关研究, 进一步揭示了 GDF15-GFRAL 通路在癌症中的作用机制。已有研究显示, 激活 GDF15-GFRAL 信号通路能够通过控制摄食来抑制代谢性疾病的发展; 而抑制该信号通路则能够增强免疫系统对实体瘤的杀伤作用, 并具有治疗或预防癌症恶病质的效果。因此, GFRAL 有望成为治疗肿瘤患者的新兴潜力靶点, 为肿瘤的靶向治疗提供新的思路 and 方向。

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

GFRAL 属于胶质细胞源性神经营养因子 (Glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 家族  $\alpha$  样受体。GFRAL 基因定位于人 6 号染色体, 含有 9 个外显子, 并存在可变剪切体。作为一种 I 型跨膜蛋白, GFRAL 的分子量约为 44 kDa。GFRAL 蛋白由 395 个氨基酸残基构成, 其 C-末端包含 20-30 个可伸缩的疏水性氨基酸, 而 N-末端则存在一个信号肽。特别的是, GFRAL 蛋白通过糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定在细胞膜上, 作为一种单次跨膜蛋白存在。然而, GFRAL 在细胞内的结构域较短, 缺乏向细胞内传导信号的能力。现有研究发现, GFRAL 具有一个独特的疏水口袋, 能够介导其与特异性配体 GDF-15 之间的相互作用。两者间具有较高亲和力, 能够特异性结合, 进而介导控制能量摄入和能量代谢调节的生物学效应。

GDF-15 是转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 超家族的成员之一, 最初在活化的巨噬细胞中被发现, 也被称为巨噬细胞抑制性细胞因子-1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)。在生理状况下, GDF-15 在除胎盘组织外的其他组织中不表达或者少量表达。但在病理状况下, GDF-15 作为一种应激反应性细胞因子, 在多种疾病中呈现高表达, 并与肥胖、心血管疾病、炎症反应和自身免疫疾病以及癌症等多种生物学过程和疾病密切相关。早期, 由于未能明确 GDF-15 的确定受体, 其生物学功能的深入研究受到了限制。然而, 随着受体 GFRAL 的发现, 为肥胖等代谢相关疾病的治疗提供了新的思路。

GFRAL 与配体 GDF-15 的结合是募集 RET 的必要条件。同时, GFRAL/GDF-15 发挥活性依赖于 RET 结合形成三聚体, 进而传导下游信号, 发挥生物学作用。目前, 研究者对 GFRAL/GDF-15 或 GFRAL/GDF-15/RET 轴在人类疾病中的生理功能和作用的认识仍处于初级阶段, 许多关键问题仍未得到解答。然而, 越来越多的数据表明, GFRAL 的激

活可调节新陈代谢、降低体重及改善血糖，有望在将来用于严重肥胖、2型糖尿病以及厌食/恶病质的治疗。近年来的研究表明，GFRAL介导的信号机制与癌症密切相关。

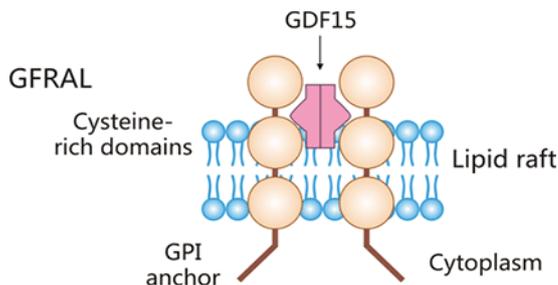


图 1: GFRAL 蛋白结构。

来源: Breit SN, Brown DA, Tsai VW. *The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe?*[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83:127-151. doi: 10.1146/annurev-physiol-022020-045449.

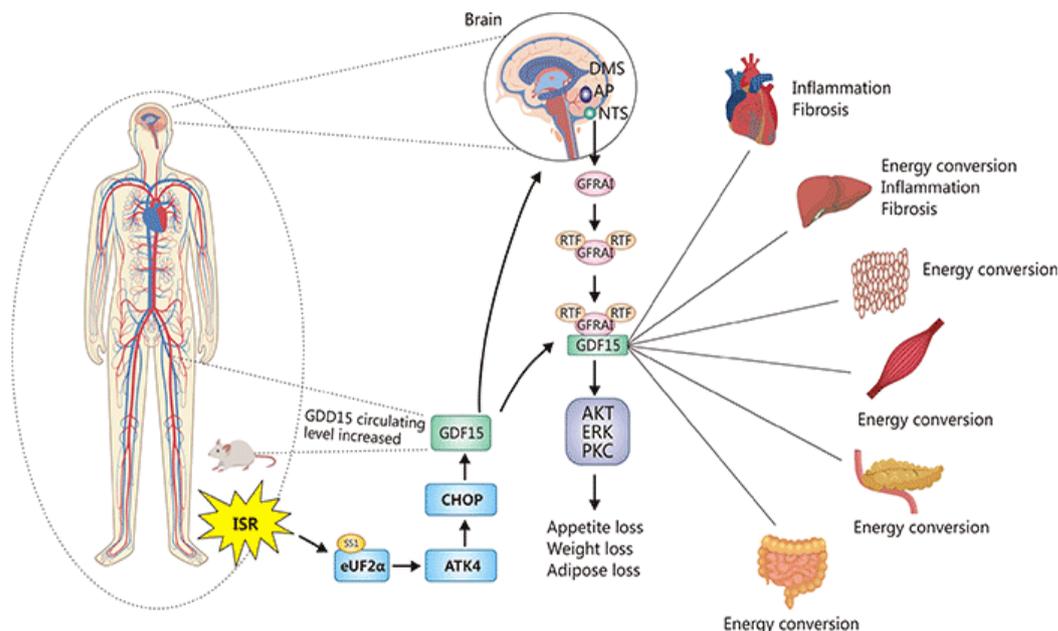


图 2: GFRAL/GDF-15 信号通路机制。

来源: Breit SN, Brown DA, Tsai VW. *The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe?*[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83:127-151. doi: 10.1146/annurev-physiol-022020-045449.

## 2. 临床研究现状

GFRAL/GDF-15 通路在癌症相关厌食或恶病质综合征以及肿瘤方面也有一定的潜力。癌症相关厌食或恶病质综合征是指肿瘤患者在患病过程中出现的不可控制的体重减轻，其症状包括厌食、肌肉量和脂肪组织减少导致的体重下降。增加这类患者的体重能显著改善其存活率。

研究人员发现，GFRAL 受体的单克隆抗体能够抑制共表达 RET 和 GFRAL 的细胞中 GDF-15 诱导的信号转导。在小鼠模型中，该抗体的给药可有效防止肿瘤诱导的体重减轻。

另一方面，GDF-15/GFRAL 通路 与肿瘤紧密相关。例如，有研究发现胰腺导管腺癌细胞能够自分泌分化生长因子 GDF-15，该因子作用于胰腺癌细胞自身膜上 GFRAL 受体，通过 GDF-15/GFRAL 信号通路促进癌细胞的增殖、侵袭和转移。然而，GFRAL/GDF-15 在肿瘤中的具体作用机制仍未完全阐明。部分研究认为，在肿瘤早期，GFRAL/GDF-15 可能抑制肿瘤生长；而在肿瘤中后期，GDF-15/GFRAL 则可能促进肿瘤的发展。这表明 GFRAL 在肿瘤方面的调控可能具有双面性。因此，需要更深入、更精准地研究来揭示 GFRAL/GDF-15 在疾病发生中的具体机制和相关治疗作用。

目前已有若干靶向 GDF-15 的药物处于临床阶段。然而，作为新的潜力靶标分子，靶向 GFRAL 的临床在研药物仍然很少。仅有少量靶向 GFRAL 的单克隆抗体的临床研究数据可供参考。因此，进一步研发以 GFRAL 为靶点、兼顾安全与疗效的治疗措施可能是未来发展的一个重要方向。

NGM120 是由美国生物制药公司 NGM Bio 研发的一种新型拮抗抗体，可结合 GFRAL 并抑制 GDF-15 的信号传导，具有治疗癌症的潜力。目前，NGM120 已启动了 II 期临床试验，并且更新了 I 期临床试验结果。在针对晚期前列腺癌患者的 Ia 期试验中，初步结果显示 NGM120 表现出令人鼓舞的抗肿瘤活性。在 62 周时，5 例前列腺癌患者中有 2 例疾病稳定（SD），其中 1 例获得部分缓解（PR）。同时，该药物的耐受性良好，没有出现剂量限制性毒性。在转移性胰腺癌患者中的 Ib 期剂量递增试验中，初步结果显示 NGM120 在联合治疗队列（NGM120+吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇）中显示出良好的有效性和安全性。在 6 例可评估患者中，疾病控制率（DCR）达到 100%，其中 3 例 PR 患者的缓解持续时间超过了 32 周，1 例患者的缓解时间甚至持续了 90 周。中位无进展生存期未达到，但患者 12 个月的生存率为 83.3%。

2023 年 6 月 26 日，石药集团公布其附属公司上海津曼特生物科技有限公司自主研发的抗体药物 JMT203 已获得中华人民共和国国家药品监督管理局的批准，开展临床研究。该产品为该集团自主研发的 1 类新药，主要用于治疗肿瘤恶病质。这也是中国首个获批临床试验的抗 GFRAL 抗体。目前，GFRAL 单克隆抗体均处于临床初期阶段，尚无上市药物。

### 3. 前景与挑战

①目前针对 GFRAL 靶点及通路在肿瘤恶病质及肿瘤中的具体机制尚有待进一步明确。由于部分研究认为在肿瘤不同时期 GDF-15/GFRAL 对于肿瘤可能具有双向调节作用，因此 GFRAL 在肿瘤方面的调控极有可能是双面性的。为了更深入地了解 GDF-15/GFRAL 在疾病中的作用机制和治疗应用，需要开展更多精准的研究。②GDF-15/GFRAL 通路在不同实体瘤中的表现及权重可能存在差异，因此需要进行更多深入的表型及机制研究来加以探索。③目前针对 GFRAL 的单克隆抗体在肿瘤治疗中有效性及安全性数据仍然有限，因此需要更大样本量的临床研究来加以证实。

总之，作为肿瘤治疗中的新兴靶点，GFRAL 仍然具有广阔的研发及研究空间。未来的方向将更侧重于深入的机制探索和更多的临床研究验证。

(执笔：王轶卓)

(审校：龚新雷)

## 参考文献

1. Breit SN, Brown DA, Tsai VW. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe?[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83:127-151. doi: 10.1146/annurev-physiol-022020-045449.
2. Zhao Z, Zhang J, Yin L, et al. Upregulated GDF-15 expression facilitates pancreatic ductal adenocarcinoma progression through orphan receptor GFRAL[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22):22564-22581. doi: 10.18632/aging.
3. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951.
4. Chang JY, Hong HJ, Kang SG, et al. The Role of Growth Differentiation Factor 15 in Energy Metabolism[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(3):363-371. doi: 10.4093/dmj.2020.0087.
5. Kempf T, Zarbock A, Widera C, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice[J]. *Nat Med*, 2011, 17(5):581-588. doi: 10.1038/nm.2354.
6. Strelau J, Böttner M, Lingor P, et al. GDF-15/MIC-1 a novel member of the TGF-beta superfamily[J]. *J Neural Transm Suppl*, 2000(60):273-276. doi: 10.1007/978-3-7091-6301-6\_18.
7. Mullican SE, Rangwala SM. Uniting GDF15 and GFRAL: Therapeutic Opportunities in Obesity and Beyond[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(8):560-570. doi: 10.1016/j.tem.2018.05.002.
8. Tsai VW, Zhang HP, Manandhar R, et al. GDF15 mediates adiposity resistance through actions on GFRAL neurons in the hindbrain AP/NTS[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(12):2370-2380. doi: 10.1038/s41366-019-0365-5.
9. Assadi A, Zahabi A, Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(11):1535-1546. doi: 10.1007/s00424-020-02459-1.
10. Tsai VWW, Husaini Y, Sainsbury A, et al. The MIC-1/GDF15-GFRAL Pathway in Energy Homeostasis: Implications for Obesity, Cachexia, and Other Associated Diseases[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3):353-368. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.018.
11. Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance[J]. *Nature*, 2020, 578(7795):444-448. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y.
12. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Insights Into Mechanisms of GDF15 and Receptor GFRAL: Therapeutic Targets[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(12):939-951. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.004.
13. Ahmed DS, Isnard S, Lin J, et al. GDF15/GFRAL Pathway as a Metabolic Signature for Cachexia in Patients with Cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(4):1125-1132. doi: 10.7150/jca.50376.
14. Suriben R, Chen M, Higbee J, et al. Antibody-mediated inhibition of GDF15-GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8):1264-1270. doi: 10.1038/s41591-020-0945-x.
15. Zhao Z, Zhang J, Yin L, et al. Upregulated GDF-15 expression facilitates pancreatic ductal adenocarcinoma progression through orphan receptor GFRAL[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22):22564-22581. doi: 10.18632/aging.103830.

## 二十、GREM1 (Gremlin 1)

Gremlins, 这一源自 20 世纪初西方社会传说的概念, 描述的是一群以引发机械失灵和电子故障而著称的“小恶魔”。与其名字相呼应, Gremlin1 (GREM1) 仿佛一群真实存在的小恶魔, 通过拮抗骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路或其他机制, 参与了包括乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌和前列腺癌在内的多种肿瘤的进展过程。GREM1 的过表达不仅促进了肿瘤细胞的增殖和存活, 还加强了肿瘤微环境中的血管生成作用, 为肿瘤的发展和扩散提供了有利条件。因此, 抑制 GREM1 的活性或阻断其与 BMP 的相互作用, 有望成为抑制肿瘤生长和转移的有效策略。目前, 已有多家企业针对 GREM1 靶点展开研究, 并已推进至 I/II 期临床试验阶段。本文将详细介绍 GREM1 靶点, 并展望其在肿瘤治疗中的潜在作用。

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

GREM1 属于分泌性 BMP 拮抗剂的 Cerberus 和 Dan 亚家族成员, 它位于 15q13-15 染色体上, 是一种高度保守的分泌型蛋白, 大小约为 20.7kDa, 由 184 个氨基酸组成。最初, GREM1 由 BLAIR 团队在 1997 年从 v-mos 蛋白转染的大鼠成纤维细胞中分离出来。作为 BMP 家族的拮抗剂, GREM1 通过与胞外的 BMP2/4/7 结合形成异源二聚体, 从而阻断其与跨膜受体的相互作用, 进而抑制下游 SMAD 1/5/8 蛋白的磷酸化。这一过程阻止了 SMAD1/5/8 与 SMAD4 形成异聚体复合物, 进而调节细胞核的转录反应。在胚胎发育及器官生成过程中, GREM1 在胚胎内的肾脏、肺及肢体的表达水平较高。然而, 在成人人体中, GREM1 的表达水平普遍较低, 仅在神经元、星形胶质细胞和成纤维细胞中高表达。除此之外, GREM1 还通过 BMP 依赖性或非依赖性方式参与了多种疾病的发生, 如糖尿病肾病、肺纤维化、硬皮病皮肤纤维化、肝纤维化等。

值得注意的是, GREM1 在肿瘤细胞中的表达较为少见, 而主要在肿瘤相关成纤维细胞、间充质细胞及基质细胞中表达。既往研究表明, 肿瘤细胞可能通过分泌转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 以及炎症性细胞因子, 促进成纤维细胞以自分泌及旁分泌的方式分泌 GREM1。而 GREM1 则通过抑制 BMP 分子的募集及自身激活, 促进整合素及基质金属蛋白酶的表达, 营造免疫抑制的肿瘤微环境, 并促进肿瘤细胞上皮间质转化, 进而推动肿瘤进展。除了通过 BMP 抑制途径外, GREM1 还通过其他机制参与肿瘤的发展。例如, 在乳腺癌中, GREM1 可激活表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR), 而在前列腺癌细胞中, 则可激活成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor 1, FGFR1) 进而促进肿瘤进展。此外, GREM1 还能与血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor 2, VEGFR2) 相结合, 驱动内皮细胞的活化, 诱导微血管生成, 从而促进肿瘤生长和转移。然而, 关于 GREM1 在肿瘤中的作用也存在一些争议。有文献报道, GREM1 在骨肉瘤、结直肠癌、肾细胞癌、胰腺神经内分泌肿瘤中具

有抑癌作用。特别是 Lan 等人在 2022 年在《Nature》杂志发表的文章中发现，在胰腺癌上皮细胞中增强 GREM1 的表达可将其逆转为恶性程度较小的囊性肿瘤。因此，GREM1 究竟作为肿瘤促进剂还是抑制剂，仍需进一步的研究来明确。

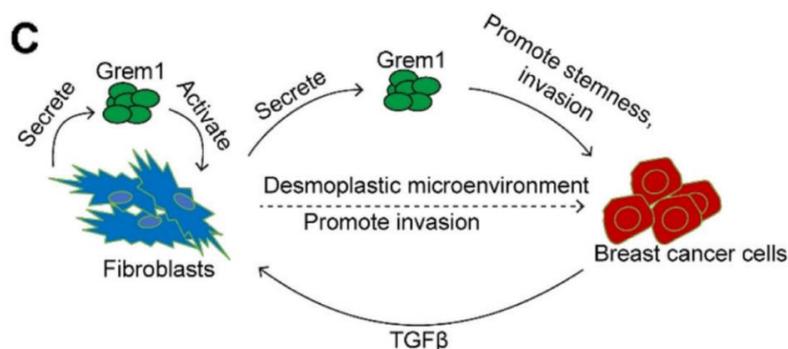


图 1: Gremlin 1 在乳腺癌进展中的功能工作模型示意图。

来源: Ren J, Smid M, Iaria J, et al. Cancer-associated fibroblast-derived Gremlin 1 promotes breast cancer progression[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21:109. doi:10.1186/s13058-019-1194-0.

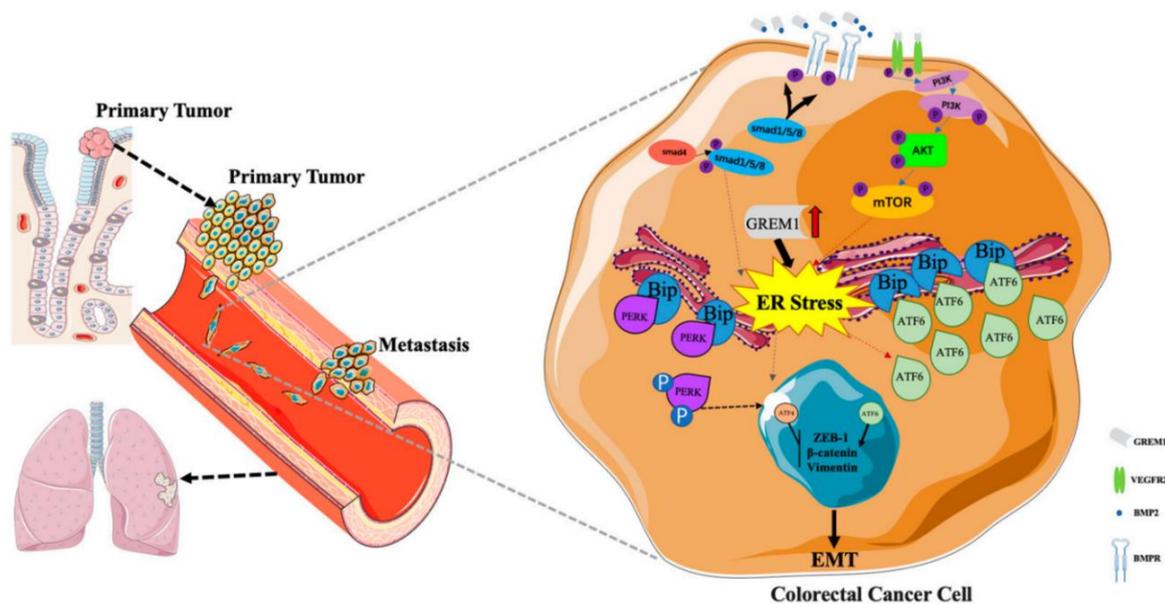


图 2: GREM1 在结直肠癌细胞中 ER 应激、上皮间质转化 (EMT) 和转移中的作用机制图。

来源: Li R, Zhou H, Li M, et al. Gremlin-1 Promotes Colorectal Cancer Cell Metastasis by Activating ATF6 and Inhibiting ATF4 Pathways[J]. *Cells*, 2022, 11(14):2136. doi:10.3390/cells11142136.

### 1.1 GREM1 与乳腺癌

在乳腺癌中, GREM1 主要由肿瘤相关成纤维细胞分泌, 并且其在雌激素受体(estrogen receptor, ER) 阴性乳腺癌细胞系中的表达水平显著高于 ER 阳性细胞系。研究表明, 乳腺癌细胞间质中 GREM1 的含量与患者的转移及预后不良紧密相关, 尤其在 ER 阴性乳腺癌患者中更为显著。值得注意的是, 尽管 GREM1 作为 BMP 拮抗剂, 但 BMP mRNA 的

表达含量与预后之间并未见明确相关性，这表明 GREM1 可能通过非 BMP 信号通路来促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

进一步的研究发现，GREM1 在乳腺癌中还可通过 EGFR 途径激活诱导雌激素相关受体  $\alpha$  (ERR $\alpha$ ) 的转录活性，从而促进肿瘤侵袭和扩散。此外，研究显示 GREM1 的过表达可通过 ROS-Akt 信号通路激活 STAT3 转录因子，进而增加乳腺癌中己糖激酶 2 (HK2) 的表达，促进糖酵解过程中乳酸的产生。这一过程有助于营造有利于肿瘤生长和扩散的低 pH 肿瘤微环境。同时，GREM1 还可通过 ROS-Akt-STAT3 信号通路刺激基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)，特别是 MMP13 的表达，进一步推动肿瘤的增殖和侵袭。

## 1.2 GREM1 与结直肠癌

研究表明，GREM1 对于维持正常肠道功能的稳态具有重要作用，有望成为修复炎症性肠病患者黏膜上皮损伤的潜在靶点。然而，GREM1 的过表达与遗传性混合性息肉病综合征 (hereditary mixed polyposis syndrome, HMPS) 以及结直肠癌患者的不良预后存在相关性。2011 年，Tomlinson 及其团队进行的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 显示，遗传性结直肠癌的一些常见易感性变体定位于染色 15q13.3 附近，紧邻 GREM1 基因。该研究小组随后在德系犹太人家系发现，HMPS 是由染色体 15q13.3 处的 40 kb 染色体重复引起的，与正常组织相比，这种染色体复制导致结肠隐窝中 GREM1 mRNA 水平上升 2000 倍。Davis 等人的研究发现，结直肠癌肿瘤组织中 GREM1 mRNA 高表达患者的无病生存期明显短于低表达组。进一步在 HMPS 小鼠模型中发现，肠上皮细胞 GREM1 的高表达扰乱了 BMP 的稳态梯度，激活 WNT 信号，促进异位隐窝上皮 Lgr5 阴性祖细胞的增殖和癌变，而后续通路则不再依赖 GREM1 蛋白，这一现象也在传统锯齿状腺瘤中被发现。Li 等人对 HPA 数据库中 597 例 I-IV 期结肠癌患者进行了研究，根据肿瘤组织 GREM1 mRNA 的表达水平将其分为低表达和高表达两组，结果表明，GREM1 高表达组的总生存期较短。进一步实验发现，GREM1 通过调节 TGF $\beta$ /BMP 和 VEGF/VEGFR2 信号通路，抑制 ATF4 的表达并促进 ATF6 的表达，从而在结直肠癌细胞中诱导上皮-间质转化。

然而，与上述发现相反的是，Jang 等人发现在 II 期及 III 期结直肠癌患者中，基质成纤维细胞中高水平的 GREM1 mRNA 与患者生存期的改善相关，同时，他们发现结直肠癌上皮细胞极少表达 GREM1，而仅在锯齿状腺瘤中观测到 GREM1 的高表达。Pelli 等人对 148 例接受手术治疗的 II、III 期结直肠癌患者进行的研究发现，结肠癌细胞中较高的 GREM1 蛋白表达水平与较早的肿瘤分期及延长的生存期相关。他们还发现，Gremlin1 的表达在恶性肿瘤上皮细胞早期阶段被激活，并随着肿瘤的进展而再次失活。

## 1.3 GREM 与前列腺癌

研究发现，GREM1 在前列腺癌肿瘤细胞中的高表达与较短的无进展生存期和总生存期密切相关。随着前列腺癌从局部进展到转移，以及从去势敏感状态转变为去势抵抗状态，

肿瘤细胞中 GREM1 的表达水平显著增加。Cheng 等人的研究揭示了在雄激素剥夺治疗后，雄激素受体信号传导降低的条件下，前列腺癌细胞会促使自身转录表达 GREM1。值得注意的是，GREM1 作为 FGFR1 的新型配体，能够不依赖于抑制 BMP 的机制，而是通过激活 FGFR1/MAPK 信号通路来调控肿瘤细胞的可塑性，这一发现有助于解释去势抵抗性前列腺癌的发生和发展机制。此外，Zhang 等人的研究发现，肿瘤相关成纤维细胞在促进前列腺癌去势抵抗过程中发挥了重要作用，因此推测 GREM1 可能在这一过程中扮演了关键角色。

#### 1.4 GREM 与胰腺癌

GREM1 在胰腺癌中的作用尚存在争议。Yang 等发现，血清中 GREM1 水平的升高与胰腺癌术后患者的不良预后有关，因此 GREM1 可作为生物标记物与 CA199 联合用于预测胰腺癌术后的转归。Yu 等人的研究揭示，胰腺星状细胞中的 GREM1 通过过度激活 Sonic Hedgehog 信号通路，促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭和上皮-间充质转化，进而使肿瘤微环境中的 T 细胞耗竭。然而，Lan 等人在特定胰腺导管腺癌模型小鼠中进行了 GREM1 基因的敲除实验，结果显示约 90% 的小鼠出现了具有肉瘤样特征的肿瘤细胞肝转移，而在正常表达 GREM1 的小鼠中，肝转移的比例仅为 15%，且肿瘤呈现囊性导管上皮外观。进一步研究发现，GREM1 的过表达结合 BMP2 能够抑制了上皮间质转化转录因子 SNAI1（亦称 Snail）和 SNAI2（亦称 Slug）的表达，导致原本高度间充质化的胰腺癌细胞几乎完全地转变为上皮细胞类型。当研究者在胰腺导管腺癌类器官中过表达 GREM1 基因，并将这些类器官移植到小鼠体内时，他们发现这些类器官演变为分化良好的囊性肿瘤，且恶性肿瘤细胞的数量显著降低。

## 2. 临床研究现状

目前在研的针对 GREM1 的药物仅有两种，均为单克隆抗体，并且正处于 I/II 期临床试验阶段。关于这些药物的全临床疗效数据尚待进一步公布。根据已经发布的信息，这些针对 GREM1 的单克隆抗体药物显示出了良好的安全性。

### 2.1 Ginisortamab（UCB 6114）

Ginisortamab（UCB 6114）是一种由比利时优时比制药开发的选择性靶向 GREM1 的全人源化 IgG 4P 单克隆抗体。临床前研究表明，在结直肠癌细胞系与成纤维细胞共培养的条件下，Ginisortamab 能够有效地恢复细胞 BMP 信号通路的传导。自 2020 年 7 月起，优时比制药便开始了针对标准治疗耐药的胃肠肿瘤的 Ginisortamab 单药及与 TAS-102、mFOLFOX 6 联合治疗的临床试验，目前已进行至 I/II 期（NCT04393298）。根据公开数据，截至 2022 年 6 月 20 日，在接受 Ginisortamab 单药治疗的 24 例患者中，有 7 例（29%）观察到疾病稳定的最佳反应，其中 4 例患者肿瘤缩小。此外，该药物的安全性表现良好，未发现与其相关的 3 级及以上的不良事件。

## 2.2 TST003

TST003 是由苏州创胜集团研发的选择性靶向 GREM1 的高亲和力全人源化 IgG 1 单克隆抗体，于 2022 年 9 月获得 FDA 批准进入临床试验，并于 2023 年 3 月完成首例患者给药。TST003 通过阻断肿瘤相关成纤维细胞或间充质表型肿瘤细胞的 GREM1 与 BMP 结合，从而增强 BMP 信号传导，阻断成纤维细胞的募集激活及免疫抑制、肿瘤信号转导。同时，在前列腺癌模型中，TST003 可抑制 GREM1 对 FGFR1 的激活，磷酸化 ERK/MEK 信号转导途径，抑制癌细胞增殖及肿瘤微环境血管形成。临床前数据显示，在免疫检查点抑制剂耐药的多种难治性实体瘤（包括去势抵抗性前列腺癌和微卫星稳定转移性结直肠癌）的人源性组织异种移植肿瘤模型（PDX）中，单药 TST003 展现出良好的活性，并在结直肠癌 PDX 模型中展现出与抗 VEGFR-2 抗体的协同作用。在同源移植小鼠模型中，TST003 也增强了免疫检查点抑制剂的抗肿瘤活性。目前，TST003 单药治疗晚期实体瘤患者已进入 I 期剂量爬坡阶段（NCT05731271），临床疗效及安全性数据拭目以待。

## 3. 前景与挑战

尽管大量文献支持 GREM1 在多种癌症中扮演着肿瘤促进作用，但也存在一定数量的研究报告指出了 GREM1 的肿瘤抑制作用，这些数据需要仔细分析和评估。目前，对 GREM1 表达的研究主要依赖于免疫组化染色技术，而非 GREM1 mRNA 的直接检测。这一方法受限于现有 GREM1 抗体的灵敏度和特异性，可能导致结果的不稳定性。此外，不同研究中样本部位（如肿瘤组织、肿瘤细胞或间质）、肿瘤分期以及肿瘤类型的差异，进一步增加了数据解释的复杂性。与 GREM1 同家族的其他 BMP 拮抗剂相似，GREM1 发挥抗癌或者抑癌活性可能取决于肿瘤类型及阶段。另外，GREM1 在肿瘤细胞及肿瘤相关成纤维细胞中的不同功能，以及 GREM1 通过 BMP 途径或非 BMP 途径（如 EGFR 以及 FGFR 1）的各自独立作用仍需进一步深入研究。

除此之外，在考虑将靶向 GREM1 作为治疗策略时，我们仍需要对潜在的不良反应保持警惕。尽管 GREM1 在人体正常组织内的表达含量相对较低，理论上靶向 GREM1 将具有高度特异性和较少的副作用。但也有文献表明，过度敲除小鼠的 GREM1 基因可导致严重的肠黏膜功能紊乱和造血功能衰竭，这表明 GREM1 在体内具有维持成年期正常肠功能的稳态具有重要作用。因此，靶向 GREM1 药物的安全性仍需进一步通过完整的临床数据进行验证和披露，同时，我们也期待未来 mRNA、PROTAC 等技术的进步，能够增加靶向的精准性，为靶向 GREM1 提供更多的成药可能性。

（执笔：曹彦硕、金 昭）

（审校：李 薇）

## 参考文献

1. Ren J, Smid M, Iaria J, et al. Cancer-associated fibroblast-derived Gremlin 1 promotes breast cancer progression[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21:109. doi:10.1186/s13058-019-1194-0.
2. Li R, Zhou H, Li M, et al. Gremlin-1 Promotes Colorectal Cancer Cell Metastasis by Activating ATF6 and Inhibiting ATF4 Pathways[J]. *Cells*, 2022, 11(14):2136. doi:10.3390/cells11142136.
3. Tindall RR, Faraoni EY, Li J, et al. Increased Gremlin1 Expression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Promotes a Fibrogenic Stromal Microenvironment[J]. *Pancreas*, Published online February 12, 2024:10.1097/MPA.0000000000002378. doi:10.1097/MPA.0000000000002378.
4. Cheng C, Wang J, Xu P, et al. Gremlin1 is a therapeutically targetable FGFR1 ligand that regulates lineage plasticity and castration resistance in prostate cancer[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5):565-580. doi:10.1038/s43018-022-00380-3.
5. Topol LZ, Marx M, Laugier D, et al. Identification of *drm*, a novel gene whose expression is suppressed in transformed cells and which can inhibit growth of normal but not transformed cells in culture[J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(8):4801-4810.
6. Nolan K, Thompson TB. The DAN family: Modulators of TGF- $\beta$  signaling and beyond[J]. *Protein Sci*, 2014, 23(8):999-1012. doi:10.1002/pro.2485.
7. Katagiri T, Watabe T. Bone Morphogenetic Proteins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(6):a021899. doi:10.1101/cshperspect.a021899.
8. Topol LZ, Bardot B, Zhang Q, et al. Biosynthesis, Post-translation Modification, and Functional Characterization of *Drm*/Gremlin[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(12):8785-8793. doi:10.1074/jbc.275.12.8785.
9. Worthley DL, Churchill M, Compton JT, et al. Gremlin 1 Identifies a Skeletal Stem Cell with Bone, Cartilage, and Reticular Stromal Potential[J]. *Cell*, 2015, 160:269-284. doi:10.1016/j.cell.2014.11.042.
10. O'Reilly S. Gremlin: a complex molecule regulating wound healing and fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(24):7917-7923. doi:10.1007/s00018-021-03964-x.
11. Brazil DP, Church RH, Surae S, et al. BMP signalling: agony and antagonism in the family[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(5):249-264. doi:10.1016/j.tcb.2014.12.004.
12. Mezzano S, Droguett A, Lavoz C, et al. Gremlin and renal diseases: ready to jump the fence to clinical utility?[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018, 33(5):735-741. doi:10.1093/ndt/gfx194.
13. O'Reilly S, Ciechomska M, Cant R, et al. Interleukin-6 (IL-6) Trans Signaling Drives a STAT3-dependent Pathway That Leads to Hyperactive Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) Signaling Promoting SMAD3 Activation and Fibrosis via Gremlin Protein[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14):9952-9960. doi:10.1074/jbc.M113.545822.
14. Koli K, Myllärniemi M, Vuorinen K, et al. Bone Morphogenetic Protein-4 Inhibitor Gremlin Is Overexpressed in Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(1):61-71. doi:10.2353/ajpath.2006.051263.
15. Grillo E, Ravelli C, Corsini M, et al. Monomeric gremlin is a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 antagonist[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):35353-35368. doi:10.18632/oncotarget.9286.

16. Park SA, Sung NJ, Choi BJ, et al. Gremlin-1 augments the oestrogen-related receptor  $\alpha$  signalling through EGFR activation: implications for the progression of breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(6):988-999. doi:10.1038/s41416-020-0945-0.
17. Jang BG, Kim HS, Chang WY, et al. Prognostic significance of stromal GREM1 expression in colorectal cancer[J]. *Human Pathology*, 2017, 62:56-65. doi:10.1016/j.humpath.2016.12.018.
18. Gu Q, Luo Y, Chen C, et al. GREM1 overexpression inhibits proliferation, migration and angiogenesis of osteosarcoma[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1):111619. doi:10.1016/j.yexcr.2019.111619.
19. Chen MH, Yeh YC, Shyr YM, et al. Expression of gremlin 1 correlates with increased angiogenesis and progression-free survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(1):101-108. doi:10.1007/s00535-012-0614-z.
20. Morris MR, Ricketts C, Gentle D, et al. Identification of Candidate Tumour Suppressor Genes Frequently Methylated in Renal Cell Carcinoma[J]. *Oncogene*, 2010, 29(14):2104-2117. doi:10.1038/onc.2009.493.
21. Lan L, Evan T, Li H, et al. GREM1 is required to maintain cellular heterogeneity in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2022, 607(7917):163-168. doi:10.1038/s41586-022-04888-7.
22. Neckmann U, Wolowczyk C, Hall M, et al. GREM1 is associated with metastasis and predicts poor prognosis in ER-negative breast cancer patients[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):140. doi:10.1186/s12964-019-0467-7.
23. Kim NH, Sung NJ, Youn HS, et al. Gremlin-1 activates Akt/STAT3 signaling, which increases the glycolysis rate in breast cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 533(4):1378-1384. doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.025.
24. Sung NJ, Kim NH, Surh YJ, et al. Gremlin-1 Promotes Metastasis of Breast Cancer Cells by Activating STAT3-MMP13 Signaling Pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(23):9227. doi:10.3390/ijms21239227.
25. Koppens MAJ, Davis H, Valbuena GN, et al. Bone Morphogenetic Protein Pathway Antagonism by Grem1 Regulates Epithelial Cell Fate in Intestinal Regeneration[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(1):239-254.e9. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.052.
26. Rohlin A, Eiengård F, Lundstam U, et al. GREM 1 and POLE variants in hereditary colorectal cancer syndromes[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55(1):95-106. doi:10.1002/gcc.22314.
27. Rowan SC, Jahns H, Mthunzi L, et al. Gremlin 1 depletion in vivo causes severe enteropathy and bone marrow failure[J]. *J Pathol*, 2020, 251(2):117-122. doi:10.1002/path.5450.
28. Tomlinson IPM, Carvajal-Carmona LG, Dobbins SE, et al. Multiple Common Susceptibility Variants near BMP Pathway Loci GREM1, BMP4, and BMP2 Explain Part of the Missing Heritability of Colorectal Cancer[J]. *Gibson G, ed. PLoS Genet*, 2011, 7(6):e1002105. doi:10.1371/journal.pgen.1002105.
29. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):699-703. doi:10.1038/ng.2263.
30. Davis H, Irshad S, Bansal M, et al. Aberrant epithelial GREM1 expression initiates colonic tumorigenesis from cells outside of the crypt base stem cell niche[J]. *Nat Med*, 2015, 21(1):62-70. doi:10.1038/nm.3750.

31. Pelli A, Väyrynen JP, Klintrup K, et al. Gremlin1 expression associates with serrated pathway and favourable prognosis in colorectal cancer[J]. *Histopathology*, 2016, 69(5):831-838. doi:10.1111/his.13006.
32. Zhang Z, Karthaus WR, Lee YS, et al. Tumor Microenvironment-Derived NRG1 Promotes Antiandrogen Resistance in Prostate Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2):279-296.e9. doi:10.1016/j.ccell.2020.06.005.
33. Yang S, Zhang Y, Hua Y, et al. GREM1 is a novel serum diagnostic marker and potential therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:968610. doi:10.3389/fonc.2022.968610.
34. Yu Y, Cheng L, Yan B, et al. Overexpression of Gremlin 1 by sonic hedgehog signaling promotes pancreatic cancer progression[J]. *International Journal of Oncology*, 2018, 53(6):2445-2457. doi:10.3892/ijo.2018.4573.
35. Davies GCG, Dedi N, Jones PS, et al. Discovery of ginisortamab, a potent and novel anti-gremlin-1 antibody in clinical development for the treatment of cancer[J]. *MAbs*, 15(1):2289681. doi:10.1080/19420862.2023.2289681.
36. Sarker D, Banerji U, Blagden SP, et al. A multi-modular phase I/II study of UCB6114, a first-in-class, fully human IgG4P anti-Gremlin-1 monoclonal antibody, as monotherapy and in combination with mFOLFOX6 or trifluridine/tipiracil, for patients with advanced gastrointestinal (GI) tumors[J]. *JCO*, 2022, 40(4\_suppl):TPS221-TPS221. doi:10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.TPS221.
37. Sarker D, Blagden S, Cook N, et al. Abstract CT094: Phase I dose-escalation study evaluating the safety and tolerability of ginisortamab (UCB6114), a first-in-class anti-gremlin-1 monoclonal antibody (mAb), as monotherapy in advanced solid tumors[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(8\_Supplement):CT094. doi:10.1158/1538-7445.AM2023-CT094.
38. Rivera IR, Shen L, Kummar S, et al. Abstract 5977: A first-in-human, open-label, multi-center phase 1 study of TST003, a GREM 1 inhibitor, in subjects with locally advanced or metastatic solid tumors[J]. *Cancer Research*, 2024, 84(6\_Supplement):5977. doi:10.1158/1538-7445.AM2024-5977.

## 二十一、GSPT1（G1 to S phase transition 1，G1 到 S 期转换 1）

G1 到 S 期转换 1（G1 to S phase transition 1，GSPT1）是一种关键的翻译终止因子，近年来作为肿瘤驱动因素在多种肿瘤组织和细胞中显著过表达，引起了广泛关注。针对 GSPT1 的靶向治疗已成为肿瘤治疗领域的研究热点，目前已有多个 GSPT1 靶向药物进入临床试验阶段。

### 1. 靶点机制（图 1）

GSPT1 是一种小 GTP 酶，在细胞周期的 G1 到 S 期转换中起关键作用。作为分子开关，GSPT1 与翻译终止因子 eRF1 相互作用，形成终止因子复合体，参与蛋白质合成的终止过程，并可调控多种细胞进程，包括信号传导、细胞骨架组织、细胞周期调控等。研究表明，GSPT1 的高表达与肿瘤的侵袭性、转移性以及不良预后密切相关。因此，开发靶向 GSPT1 的小分子药物，通过降低其表达或抑制其功能，来抑制肿瘤细胞的增殖和活性，具有重要的临床意义。

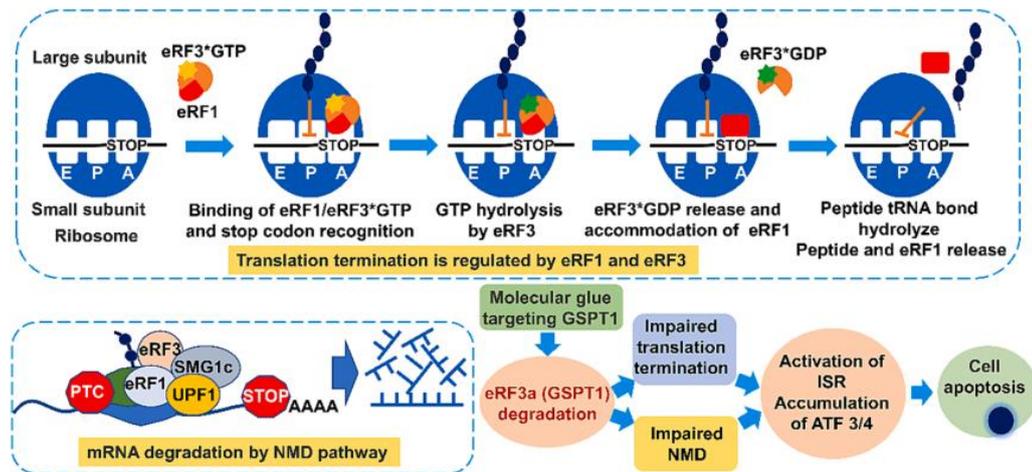


图 1：GSPT1 降解诱导细胞凋亡的机制图。

来源: Zhang D, Lin P, Lin J. Molecular glues targeting GSPT1 in cancers: A potent therapy[J]. Bioorg Chem, 2024, 143:107000. doi: 10.1016/j.bioorg.2023.107000.

## 2. 临床研究现状

### 2.1 分子胶降解剂

针对 GSPT1 的治疗策略之一是开发分子胶降解剂。GSPT1 包含一个明确定义的 degron（降解标签），使其能够被分子胶降解剂识别并募集至 E3 连接酶 cereblon（CRBN），随后进行泛素化-蛋白酶体降解。这种新兴的治疗方法在肿瘤和其他疾病方面显示出巨大潜力。GSPT1 降解剂能够阻断蛋白翻译，诱导细胞凋亡，是晚期难治性急性髓系白血病（AML）的潜在治疗靶点。此外，GSPT1 在 MYC 驱动的肺癌中也发挥关键作用，因此针对 GSPT1 的分子胶降解剂是治疗这些疾病的希望。

新基药业研发的 CC-90009 是最早进入临床开发阶段的 GSPT1 分子胶降解剂，通过与 CRL4CRBN E3 泛素连接酶复合物结合，选择性地靶向 GSPT1 进行泛素化和蛋白酶体降解。在临床前研究中，CC-90009 在多种 AML 细胞系和原发性 AML 患者样本中显示出体外和体内的活性，并且其活性依赖于 GSPT1 的降解。其对正常淋巴细胞活性有限，表明具有较好的选择性和安全性。目前，CC-90009 的临床研究正在进行，其在复发/难治性 AML 患者及高风险骨髓增生异常综合征（MDS）患者中的 I 期临床研究（CC-90009-AML-001；NCT02848001）中已显示出初步的抗肿瘤活性，且患者外周血中 GSPT1 的水平呈剂量依赖性下降。目前 CC-90009 的 Ib 期扩展队列研究仍在进行中（CC-90009-AML-002，NCT04336982）。

Monte Rosa Therapeutics 开发的 MRT-2359 是一种口服的靶向 GSPT1 分子胶降解剂，已获得 FDA 批准进入临床试验阶段。在临床前研究中，MRT-2359 在 MYC 驱动细胞系和 PDX 模型中显示出良好的抗肿瘤活性，特别是在高表达 N-Myc 的非小细胞肺癌（NSCLC）和高表达 L-Myc 的小细胞肺癌（SCLC）中。目前，MRT-2359 正在 MYC 驱动的实体瘤患者中进行 I/II 期临床试验（NCT05546268）。

由分迪药业研发的 FD-001 作为国内首创的 GSPT1 分子胶降解剂，其新药临床试验申请（IND）已获得中国国家药品监督管理局的许可，并开始对复发难治性 AML、多发性骨髓瘤（MM）和非霍奇金淋巴瘤（NHL）等血液肿瘤患者中开展 I 期临床研究（CTR20233435）。与单独降解 GSPT1 的分子胶不同，FD-001 除主要降解 GSPT1 外，还降解 IKZF1/3，双靶点的降解结合了对肿瘤细胞的有效杀灭和对免疫系统的调节作用，有望成为同类最优的药物分子。其他正在研发中的双机制降解剂还包括 BiotheryX 研发的 BTX-1188，它也能同时降解 GSPT1 和 IKZF1/3，并已进入临床研究阶段（NCT05144334）；清华大学团队研发的 GBD-9，既能够以 PROTAC（蛋白质降解靶向嵌合体）的方式靶向 BTK（布鲁顿酪氨酸激酶），同时也可以分子胶的方式降解 GSPT1。这种新型降解剂的设计解决了分子胶设计难度高的问题，同时也补充了 PROTAC 在生物活性上的不足，为靶向蛋白降解技术的开发提供了新的思路，有望推动相关药物的开发和临床应用。

## 2.2 抗体-药物偶联物（ADC）

ORM-5029 是一种针对 HER2 表达晚期实体瘤患者的首创药物，它将 GSPT1 降解剂 SMol006 偶联至 HER2 抗体帕妥珠单抗上，从而实现靶向 HER2 阳性肿瘤细胞的杀伤作用。临床前研究结果显示，ORM-5029 在多种 HER2 阳性表达的模型中显示出了强效的抗肿瘤活性，与曲妥珠单抗衍生物德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan）的活性相当，并且在 TDM-1 耐药模型中显示出了强效的活性。目前，ORM-5029 正在难治性 HER2 表达的实体瘤患者中开展 I 期临床研究（NCT05511844）。

### 3. 前景与挑战

综上所述，GSPT1 作为肿瘤治疗领域的重要研究靶点，展现出了巨大的治疗潜力。目前，有几种针对 GSPT1 的降解剂正在进行临床试验，并已初步显示出治疗效果。然而，GSPT1 靶向药物的开发仍面临一些挑战。首先，GSPT1 在细胞中发挥多种功能，并具有复杂的调控网络，这增加了药物设计的难度。其次，如何确保药物的特异性和减少脱靶效应，以避免潜在的副作用，也是亟待解决的问题。此外，临床试验的设计和患者筛选标准也是决定其转化成功与否的关键所在。

GSPT1 作为肿瘤治疗的新兴靶点，其靶向药物的开发和临床研究正逐步推进。随着对 GSPT1 功能和调控机制的深入理解，以及药物化学和生物技术的不断进步，预计未来将有更多的 GSPT1 靶向药物进入临床，为肿瘤患者提供新的治疗选择。

(执笔：刘 静)

(审校：周 俊)

### 参考文献

1. Ishoey M, Chorn S, Singh N, et al. Translation Termination Factor GSPT1 Is a Phenotypically Relevant Off-Target of Heterobifunctional Phthalimide Degraders[J]. ACS Chem Biol, 2018, 13(3):553-560. doi: 10.1021/acscchembio.7b00969.
2. Lee JA, Park JE, Lee DH, et al. G1 to S phase transition protein 1 induces apoptosis signal-regulating kinase 1 activation by dissociating 14-3-3 from ASK1[J]. Oncogene, 2008, 27(9):1297-1305. doi: 10.1038/sj.onc.1210740.
3. Liu R, Han X, Gao S, et al. Hsa\_circ\_0001944 enhanced GSPT1 expression via sponging miR-498 to promote proliferation and invasion of gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(2):e24810. doi: 10.1002/jcla.24810.
4. Xi YQ, Gao JB, Li XF, et al. GSPT1 Functions as a Tumor Promoter in Human Liver Cancer[J]. Curr Med Sci, 2023, 43(1):104-114. doi: 10.1007/s11596-022-2665-6.
5. Long X, Zhao L, Li G, et al. Identification of GSPT1 as prognostic biomarker and promoter of malignant colon cancer cell phenotypes via the GSK-3 $\beta$ /CyclinD1 pathway[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(7):10354-10368. doi: 10.18632/aging.202796.
6. Zhang D, Lin P, Lin J. Molecular glues targeting GSPT1 in cancers: A potent therapy[J]. Bioorg Chem, 2024, 143:107000. doi: 10.1016/j.bioorg.2023.107000.
7. Chang X, Qu F, Li C, et al. Development and therapeutic potential of GSPT1 molecular glue degraders: A medicinal chemistry perspective[J]. Med Res Rev, 2024, 44(4):1727-1767. doi: 10.1002/med.22024.
8. Matyskiela ME, Lu G, Ito T, et al. A novel cereblon modulator recruits GSPT1 to the CRL4(CRBN) ubiquitin ligase[J]. Nature, 2016, 535(7611):252-257. doi: 10.1038/nature18611.

9. Surka C, Jin L, Mbong N, et al. CC-90009, a novel cereblon E3 ligase modulator, targets acute myeloid leukemia blasts and leukemia stem cells[J]. *Blood*, 2021, 137(5):661-677. doi: 10.1182/blood.2020008676.
10. Geoffrey LU, Mark DM. Clinical Activity of CC-90009, a Cereblon E3 Ligase Modulator and First-in-Class GSPT1 Degradar, As a Single Agent in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML): First Results from a Phase I Dose-Finding Study[J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement\_1):232.
11. Gerald G, Mahmoud G, Anne-Cecile d'Alessandro, et al. Development of MRT-2359, an orally bioavailable GSPT1 molecular glue degrader, for the treatment of lung cancers with MYC-induced translational addiction [abstract]. *Cancer Res* 2023, 83(7\_Suppl):Abstract nr 3449.
12. Yang Z, Sun Y, Ni Z, et al. Merging PROTAC and molecular glue for degrading BTK and GSPT1 proteins concurrently[J]. *Cell Res*, 2021, 31(12):1315-1318. doi: 10.1038/s41422-021-00533-6.
13. Hurvitz SA, Hamilton EP, Spira AI, et al. A phase 1, first-in-human, open label, escalation and expansion study of ORM-5029, a highly potent GSPT1 degrader targeting HER2, in patients with HER2-expressing advanced solid tumors[J]. *JCO*, 2023, 41(16):TPS1114.

## 二十二、HNF4A（hepatocyte nuclear factor 4A，肝细胞核因子 4A）

### 1. 靶点机制（图 1、2）

肝细胞核因子（hepatocyte nuclear factors, HNFs）属于核受体超家族中的高度保守成员，同时也是最大的肝脏特异性转录因子家族之一。根据其功能域的不同，HNFs 可以划分为四个家族：HNF1、HNF3（FOXA）、HNF4 以及 HNF6（OC 或 ONECUT）。其中，HNF4A（hepatocyte nuclear factor 4 alpha）是 HNF4 家族的核心成员，它在调节营养物质和外源物质代谢、维持细胞稳态、控制细胞增殖和凋亡等过程中发挥着关键作用。

HNF4A 基因结构复杂，由跨越 70 kb 的 13 个外显子组成，具有多个可变剪接体，其转录过程由 2 个启动子（P1 及 P2）分别驱动。它编码的蛋白是一种含有锌指结构域的配体感应型转录因子。HNF4A 的蛋白结构包括 DNA 结合结构域（DNA binding domain, DBD）和配体结合结构域（ligand binding domain, LBD），但由于尚未发现其功能性配体，HNF4A 被归类为孤儿核受体。一旦进入细胞核，HNF4A 以二聚体的形式与其顺式作用元件结合，从而调控靶基因的转录表达，参与机体的多种生理活动调控。

HNF4A 蛋白的表达主要定位于肝脏、肾脏、胃肠道及胰腺等部位，它不仅参与调控正常器官的分化，还在维持机体代谢稳态，调控营养物质代谢（如脂质转运、葡萄糖、胆固醇及氨基酸代谢）中发挥重要作用。此外，HNF4A 还参与了多种 CYP 酶的代谢关键环节，对药物代谢具有重要影响。值得注意的是，HNF4A 蛋白的功能因其转录异构体的不同而存在差异。其中，P1 异构体主要见于成人肝脏，参与激活肝脏后期分化基因，如载脂蛋白 CIII；而 P2 异构体则主要见于胎儿肝脏，参与激活早期肝脏发育基因，如甲胎蛋白和转甲状腺素蛋白。

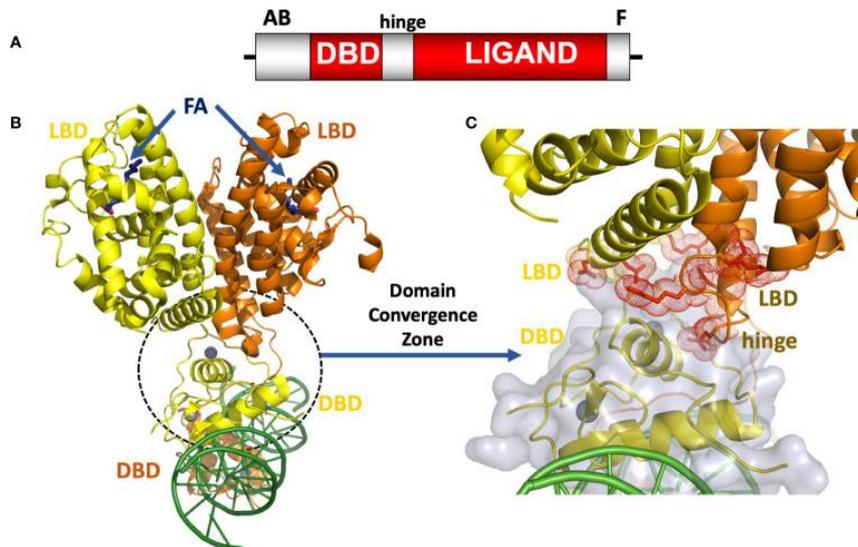


图 1：HNF4A 结构示意图。

来源：Rastinejad F. The protein architecture and allosteric landscape of HNF4a[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1219092. doi: 10.3389/fendo.2023.1219092.

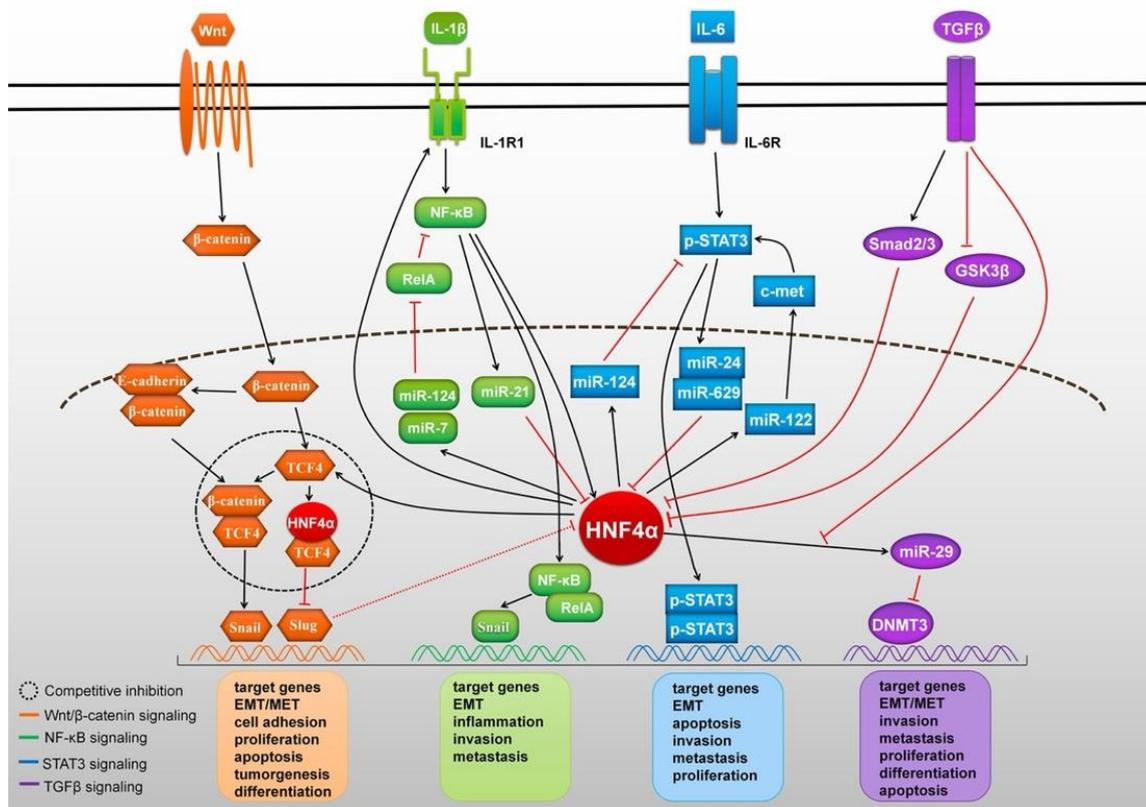


图 2: HNF4A 参与的肿瘤信号转导示意图。

来源: Lv DD, Zhou LY, Tang H. Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  and cancer-related cell signaling pathways: a promising insight into cancer treatment[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(1):8-18. doi: 10.1038/s12276-020-00551-1.

在病理状态下，HNF4A 的功能异常与多种疾病的发生有关，包括糖尿病、动脉粥样硬化、血友病和癌症等。特别是在多种恶性肿瘤中，HNF4A 存在异常表达，并可能参与细胞分化、增殖、凋亡、侵袭及化疗耐药等功能的调控。然而，HNF4A 在不同类型肿瘤中的功能存在差异。例如，在肝癌、结直肠癌和肾癌中，HNF4A 的过表达被认为具有抑癌作用；而在胃癌、肺癌、胰腺癌和神经母细胞瘤中，它则起到促癌作用。此外，HNF4A 在肿瘤中的功能还受其异构体的影响。例如，在结肠癌细胞肿瘤异种移植模型中，P1 异构体充当了肿瘤抑制因子的角色，而 P2 异构体则没有类似作用。因此，HNF4A 在肿瘤发生发展中的具体作用仍有待进一步明确。在肿瘤环境中，HNF4A 主要通过调控 NF- $\kappa$ B 通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和 STAT 通路等肿瘤相关信号通路，来影响肿瘤的恶性生物学表型。

## 2. 临床研究现状

目前，全球范围内尚未有针对 HNF4A 靶点的激动剂或拮抗剂上市。然而，我国已经注册了一项重要的临床研究，即“评估 CD-801 治疗晚期肝细胞癌患者的安全性、耐受性和疗效的开放性、单中心、单臂 Ia/Ib 期探索性临床研究(NCT06092112、CZXH-HCC-2023-IIT-EX)”。CD-801 作为一种 HNF4A 调节剂，其独特的作用机制是通过选择性增强肝癌细胞中 HNF4A 的表达，进而诱导肝细胞分化，以期逆转其恶性表型。临床前的研究数据

表明，CD-801 在抑制小鼠皮下和原位肝肿瘤的生长方面表现出色，并且具有良好的安全性。此项临床研究由上海长征医院的谢渭芬教授团队负责开展。研究纳入了晚期标准治疗失败的肝细胞肝癌患者，通过肝动脉注射和/或瘤内注射 CD-801，旨在观察其治疗的安全性和初步疗效。已完成的剂量递增阶段研究显示，CD-801 在 25、50 和 100 $\mu$ g 的剂量下均表现出良好的耐受性，且未观察到剂量限制性毒性。

### 3. 前景与挑战

HNF4A 一直备受肿瘤学家和细胞生物学家们的关注，其功能失衡与包括癌症在内的多种疾病密切相关。临床前的研究结果已经显示，通过药物分子调节 HNF4A 的表达水平或蛋白功能，有助于控制代谢紊乱及癌症，这使得 HNF4A 有望成为癌症诊断新的治疗靶点。然而尽管前景广阔，但目前尚未有针对 HNF4A 的特异性药物上市。这一现状可能与脂肪酸和其 LBD 的高相互作用亲和力，以及 DNA 结构域的结合困难相关。

另一方面，由于 HNF4A 广泛影响人体的生理功能及代谢，因此，靶向该靶点的药物可能会引起一系列不良反应，这也是其药物开发面临的一大挑战。虽然多项基础研究发现化疗药物、HDAC 抑制剂等通过影响 HNF4A 的表达达到了抑制肿瘤的效果，但目前仅有一种靶向 HNF4A 的药物仍处于早期临床研究阶段。因此，该药物的具体安全性、疗效以及适应证仍需更多的临床研究数据来进一步验证。

（执笔：柳珂）

（审校：任胜祥）

### 参考文献

1. Lu H. Crosstalk of HNF4 $\alpha$  with extracellular and intracellular signaling pathways in the regulation of hepatic metabolism of drugs and lipids[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5):393-408. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.003.
2. Babeu JP, Jones C, Geha S, Carrier JC, Boudreau F. P1 promoter-driven HNF4 $\alpha$  isoforms are specifically repressed by  $\beta$ -catenin signaling in colorectal cancer cells[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(13):jcs214734. doi: 10.1242/jcs.214734.
3. Walesky C, Apte U. Role of hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) in cell proliferation and cancer[J]. *Gene Expr*, 2015, 16(3):101-108. doi: 10.3727/105221615X14181438356292.

## 二十三、LILRB1 (Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B1, 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B1)

近年来,白细胞免疫球蛋白样受体 B(Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B, LILRB)因在肿瘤微环境中起到免疫抑制作用,逐渐受到越来越多的关注。LILRB 是一种 I 型跨膜糖蛋白,其结构包括细胞外的 Ig 样区、跨膜区以及含有 ITIM 的细胞内区。特别是,其胞内的 ITIM 基序在结合相应配体后,可经过一系列信号传导途径抑制 T 细胞的激活。这一机制与其他免疫检查点蛋白(如 CTLA-4, PD-1 等)相似。值得注意的是, LILRB 在多种细胞中均有广泛表达,包括免疫细胞、破骨细胞和肿瘤细胞等,并能够识别多种配体。因此,它具有调节炎症反应、免疫耐受、细胞分化过程等多种生物学功能,在炎症性疾病、传染性疾病、自身免疫性疾病以及恶性肿瘤等多种疾病的发生和发展中扮演重要角色。LILRB 家族包含 LILRB1 至 LILRB5, 以及一个亲缘关系接近的成员 LAIR1。其中, LILRB1 至 LILRB4 也被命名为 Ig-like 转录本,分别为 ILT2、ILT4、ILT5 和 ILT3。在表达分布上, LILRB1 广泛表达于 T 细胞、B 细胞、NK 细胞亚群和髓系细胞中,而 LILRB2-LILRB5 则主要在髓系细胞中表达。目前的研究显示,在所有 LILRB 家族成员中,针对 LILRB1 和 LILRB2 的研究最为深入和广泛。

### 1. 靶点机制 (图 1)

LILRB1, 作为人类白细胞抗原 G (HLA-G) 的关键受体,是一种重要的免疫抑制受体,广泛表达于各种人类免疫细胞上。通过与 HLA-G 的相互作用, LILRB1 能够抑制细胞毒性 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞的功能,诱导 T 细胞无能,并调节骨髓细胞及促进 Tregs 细胞的活性,从而发挥免疫抑制作用。研究已证实, LILRB1 在促进肿瘤发展和转移中扮演关键角色,尤其在乳腺癌、胃癌和胰腺癌中表现显著。

研究表明, LILRB1 在多种免疫浸润细胞中均有表达,涵盖 NK 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞、T 细胞以及嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。特别地, LILRB1 被发现能够调节树突状细胞的发育和功能,并对原代 T 细胞和记忆 T 细胞的增殖产生负面影响。过表达的 LILRB1 在巨噬细胞上可与肿瘤细胞表面的 MHC I 类分子结合,进而抑制肿瘤细胞被吞噬的过程。

值得注意的是, LILRB1 的表达与 M2 巨噬细胞相关的细胞因子(如 CCL22、CSF1R、PDGFB、IL-10、TGFB1 等)呈正相关关系。

LILRB1-HLA 轴在吞噬作用中展现出重要的抑制功能,并调控 NK 细胞和 T 细胞的活动。这一发现可能为使用免疫检查点抑制剂的治疗干预提供新的机会。通过拮抗 LILRB1,可能减少免疫抑制信号,从而增强吞噬作用和/或细胞毒性。将这些抑制剂与其他靶向肿瘤细胞的治疗性单克隆抗体或双特异性抗体结合使用,有望通过增强 ADCP 或 ADCC 等关键功能,进一步提高抗体治疗的效果。

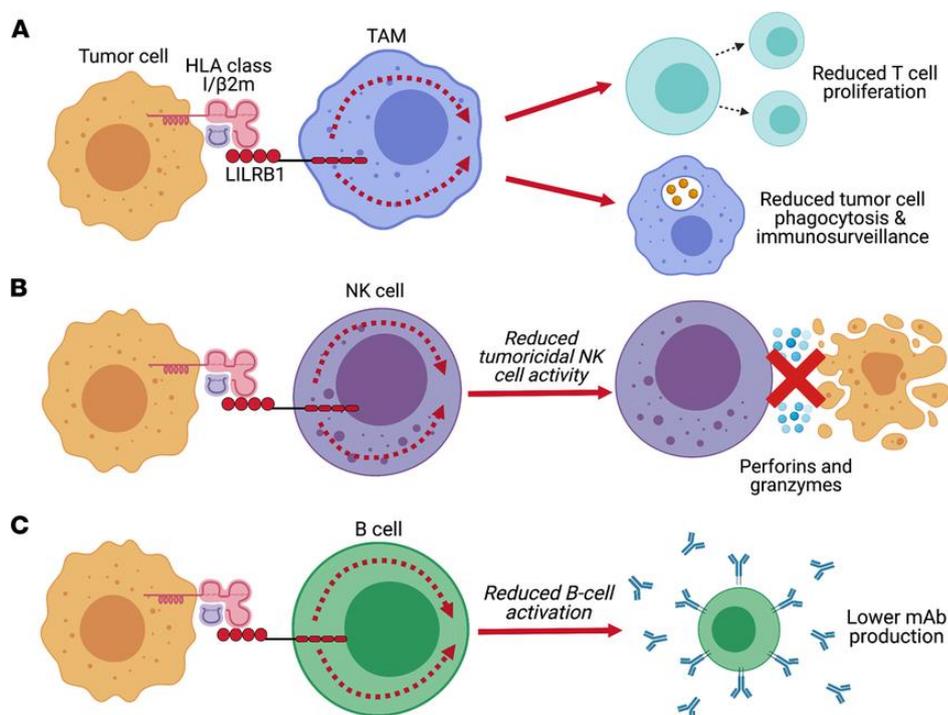


图 1: LILRB1 介导的髓系和淋巴细胞调节。

来源: De Louche CD, Roghanian A. Human inhibitory leukocyte Ig-like receptors: from immunotolerance to immunotherapy[J]. JCI Insight, 2022, 7(2):e151553. doi: 10.1172/jci.insight.151553.

## 2. 临床研究现状

作为一种免疫检查点分子及肿瘤维持因子，LILRB 被视为肿瘤治疗领域具有潜力的靶点。然而，截至目前，全球范围内尚未有 LILRB1 抑制剂获批上市批准，仅存在处于 I 至 I/II 期临床研究阶段的产品。针对 LILRB1 靶点的药物研发正在积极推进，其中主要包括 NGM707、BND-2 (SAR444881)、AGEN1571 以及 IOS-1002。

### 2.1 BND-22

BND-22 是由以色列创新生物药公司 Biond Biologics 研发的一款靶向 LILRB1 受体的抗体拮抗剂。该药物拟用于治疗实体瘤。临床前研究表明，BND-22 通过靶向巨噬细胞中的 LILRB1 介导的“别吃我”信号，并有效激活 NK 细胞和 CD8+ 淋巴细胞，从而显著抑制黑色素瘤、结直肠癌的肿瘤生长，并延长小鼠模型的生存期。此外，BND-22 可提高抗 EGFR 或抗 PD-1 抗体对小鼠肿瘤模型的治疗效果。目前，该抗体正处于 I/II 期临床试验阶段 (NCT04717375)，针对晚期实体瘤患者进行研究。值得一提的是，BND-22 (SAR444881) 可单独应用，也可与抗 EGFR 抗体西妥昔单抗或抗 PD-1 抗体派姆单抗联合应用。

### 2.2 NGM707

NGM707 是 NGM Biopharmaceuticals 公司研发的一款 LILRB1/LILRB2 双重拮抗剂抗体，被开发用于治疗晚期实体瘤。该药物通过促进巨噬细胞吞噬癌细胞，并增加 NK 细胞

和 CD8+T 细胞的细胞毒性,从而发挥抗肿瘤作用。与 pembrolizumab 联合使用时,NGM707 还能通过激活巨噬细胞中的 T 细胞,进一步增强抗肿瘤效果。2021 年 12 月,NGM Biopharmaceuticals 与默沙东达成临床试验合作协议共同推进 NGM707 的研发。目前,NGM707 正处于 I/II 期临床试验阶段,作为单药或联合 Pembrolizumab 治疗晚期或转移性实体瘤恶性肿瘤(NCT04913337)。初步结果显示,NGM707 作为单药在剂量递增的过程中展现出良好的耐受性,直至达到 1800 mg 的剂量水平时,仍未观察到最大耐受剂量的出现。此外,NGM707 单药治疗也显示出早期疗效迹象,在 20 例可进行疗效评估的患者中,有 6 例患者的病情保持稳定,1 例患者的病情处于非完全缓解/非进展状态,这表明治疗对这些患者产生了一定的积极影响。值得关注的是,治疗后还观察到了以 CD163 表达减少为特征的髓细胞重编程迹象。

### 2.3 AGEN1571

AGEN1571 是 Agenus 公司研发的一种全人源抗 LILRB1 高亲和力 IgG4k 单克隆抗体。体外实验表明,该抗体具有促进 M1 极化、增强 NK 细胞和 CD8+T 细胞的细胞因子释放和活化的作用,并能与 PD-1 阻断抗体联合使用,进一步增强抗肿瘤效果。目前,AGEN1571 正在晚期实体瘤患者的 I 期临床试验(NCT05377528)中进行测试,以评估其单独使用或与 PD-1 抑制剂 balstilimab 和/或抗 CTLA-4 抗体 botensilimab 联合使用的疗效和安全性。

### 2.4 IOS-1002

IOS-1002 是一种基于天然存在的人类白细胞抗原(HLA)的创新多功能药物。该药物可靶向先天免疫系统的关键成分,包括 LILRB1(ILT2)、LILRB2(ILT4)和 KIR3DL1,并能与适应性免疫系统协同作用,从而产生更强的抗肿瘤活性。目前,一项评估 IOS-1002 在晚期实体瘤患者中的应用的 Ia/Ib 期研究(NCT05763004)已获得批准。该研究将探讨 IOS-1002 作为单一疗法或与 PD-1 抗体联合使用的疗效和安全性。

## 3. 前景与挑战

LILRB1 被认为可能是一种癌基因,它与肿瘤的免疫浸润有关,并可能成为肿瘤治疗策略和预后评估的重要指标。临床前研究已经确定,LILRB1-HLA 轴是免疫检查点抑制的一个极具吸引力的目标,因为阻断这一轴心可能促进适应性和先天性免疫反应的增强。当 LILRB1 靶向抗体与肿瘤靶向抗体、双特异性 CD3 抗体或其他阻断 CD47 或 PD-1 的免疫检查点抑制剂组合使用时,已经取得了令人鼓舞的结果。然而,这些结果是在不同的实体肿瘤模型中通过抗 LILRB1 抗体或联合治疗获得的,因此还需要进一步的研究来验证其有效性和安全性。值得注意的是,在不同的研究中,个别 LILRB1 抗体作为单一制剂在诱导肿瘤细胞吞噬作用方面表现出不同的活性。这种差异可能是由于靶细胞或抗体特性的不同,如抗体的同种型或表位特异性所导致的。然而,目前尚未进行抗体之间的直接比较,因此需要进一步的研究来确定 LILRB1 抑制剂的理想模式。

此外,目前尚不清楚其他抑制受体的表达是否或在何种程度上可能影响 LILRB1 阻断的效果。除了 HLA I 类和 CD47 外,其他“别吃我”信号,如 PD-L1、CD24、脂肪细胞膜相关蛋白(APMAP)或淋巴细胞激活分子(SLAM),也可能会妨碍吞噬作用并削弱 LILRB1 阻断的效果。同时,“吃我”信号分子,如钙网蛋白的存在,也可能对 LILRB1 的阻断效果产生影响。另外,关于 LILRB1 与其他在 NK 细胞和 T 细胞中识别 HLA 或其他细胞配体的抑制受体之间相互作用的研究仍然缺乏,这需要进一步深入探索。

令人振奋的是,临床前的研究结果为 LILRB1 抗体的临床评估奠定了基础。然而,目前的临床研究主要集中在实体瘤上。考虑到白血病和淋巴瘤更可能表达 LILRB1,因此 LILRB1 阻断可能对这两类血液肿瘤也有效。但在 LILRB1 靶向抗体的临床应用中,也需要注意一些潜在的陷阱。例如,肿瘤细胞或免疫细胞可能表达一系列抗原,而这些细胞可能并不参与或仅起次要作用。此外,由于 LILRB1 的广泛表达模式,包括在各种类型的白细胞和破骨细胞前体中,这可能会导致 LILRB1 阻断产生其他副作用。尽管在研究中未观察到骨质疏松症的出现,但小鼠 LILRB 直系同源物 PirB 的基因缺失已被证明会加速小鼠的破骨细胞生成。

除了 LILRB1 之外,其他 LIR 家族成员也代表了免疫治疗中的潜在靶抗原。例如,LILRB2、LILRB3 和 LILRB4 已被描述为髓系免疫检查点,并且抗 LILRB2 和抗 LILRB4 抗体最近已进入临床试验阶段。

综上所述,LILRB1 抑制剂的临床研究及转化研究仍有广阔的探索空间。我们需要更多的研究来证实哪些实体瘤患者是 LILRB1 抑制剂的获益人群,以及如何将不同的药物进行联合使用,以便给患者带来更好的治疗效果。

(执笔: 王文娴)

(审校: 魏 嘉)

## 参考文献

1. Feng M, Jiang W, Kim BYS, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(10):568-586. doi: 10.1038/s41568-019-0183-z.
2. Zhao J, Zhong S, Niu X, et al. The MHC class I-LILRB1 signalling axis as a promising target in cancer therapy[J]. Scand J Immunol, 2019, 90(5):e12804. doi: 10.1111/sji.12804.
3. Zeller T, Münnich IA, Windisch R, et al. Perspectives of targeting LILRB1 in innate and adaptive immune checkpoint therapy of cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14:1240275. doi: 10.3389/fimmu.2023.1240275.
4. De Louche CD, Roghanian A. Human inhibitory leukocyte Ig-like receptors: from immunotolerance to immunotherapy[J]. JCI Insight, 2022, 7(2):e151553. doi: 10.1172/jci.insight.151553.

5. Storm L, Bruijnesteijn J, de Groot NG, et al. The Genomic Organization of the LILR Region Remained Largely Conserved Throughout Primate Evolution: Implications for Health And Disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:716289. doi: 10.3389/fimmu.2021.716289.
6. Cosman D, Fanger N, Borges L, et al. A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules[J]. *Immunity*, 1997, 7(2):273-82. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80529-4.
7. Mandel I, Haves Ziv D, Goldshtein I, et al. BND-22, a first-in-class humanized ILT2-blocking antibody, promotes antitumor immunity and tumor regression[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9):e004859. doi: 10.1136/jitc-2022-004859.
8. Udartseva O, Pupecka-Swider M, Garcia-Broncano P, et al. AGEN1571 is a novel high-affinity ILT2 antagonist antibody that promotes adaptive and innate immune responses[J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (12\_Supplement):2906. doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-2906.
9. Mondal K, Song C, Tian J, et al. Preclinical evaluation of NGM707, a novel anti-ILT2/anti-ILT4 dual antagonist monoclonal antibody[J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13\_Supplement):LB156. doi: 10.1158/1538-7445.AM2021-LB156.
10. Belaunzaran OM, Rafiei A, Kumar A, et al. IosH2 exerts potent anti-tumor activity by blocking LILRB1/2 and KIR3DL1 receptor signaling[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(Suppl 2):A906. doi: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.865.

## 二十四、LIV-1（锌转运蛋白 LIV-1）

### 1. 靶点机制（图 1）

LIV-1，也称为 SLC39A6 或 ZIP6（Zinc transporter 6，锌转运蛋白 6），是一种锌流入转运蛋白。锌（Zn）离子在生命的许多方面发挥着关键作用，包括 DNA 复制、转录、蛋白质合成、细胞增殖、细胞凋亡和信号传导等。细胞内的锌水平受到特定的锌转运蛋白调控。目前已知，哺乳动物拥有两个互补的锌转运蛋白家族：SLC39A 和 SLC30A，它们直接参与细胞内锌离子的稳态代谢。SLC30A 家族的多个成员负责将锌离子从细胞质内流出到细胞外或流入到细胞器内；而 SLC39A 家族则功能相反，它促进细胞外或细胞器内的锌离子转运到细胞质中。SLC39A 家族包含 14 个成员，LIV-1 便是其中之一。

LIV-1 的命名凸显了它最初在肝脏组织中被发现的事实，反映了其与肝功能的紧密联系。近年来的研究发现，肿瘤细胞中的锌离子浓度相较于正常组织显著上升。作为锌转运蛋白，LIV-1 也在多种肿瘤中呈现高表达，如乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、宫颈癌和肝癌等。研究表明，LIV-1 在细胞中发挥了多重作用，包括促进细胞锌吸收、参与细胞锌离子转运和调控、与基质金属蛋白酶相互作用以及诱导上皮间质转化（EMT）。此外，LIV-1 在细胞中的过表达会显著降低细胞间粘连，从而促进肿瘤细胞的转移。同时，由于锌转运蛋白能将锌转运至细胞内，这会引起 pS705STAT3 转化为 pS727STAT3，因此 LIV-1 的过表达还与 STAT3 通路的激活有关。这会触发有丝分裂，并促进细胞 EMT，这一过程对胚胎发育、组织重塑、损伤修复和肿瘤转移都至关重要。因此，LIV-1 在胚胎发育和肿瘤的发生发展中都扮演了非常重要的作用。这使得 LIV-1 有望成为肿瘤治疗、预后及检测领域极具前景的靶点和指标。

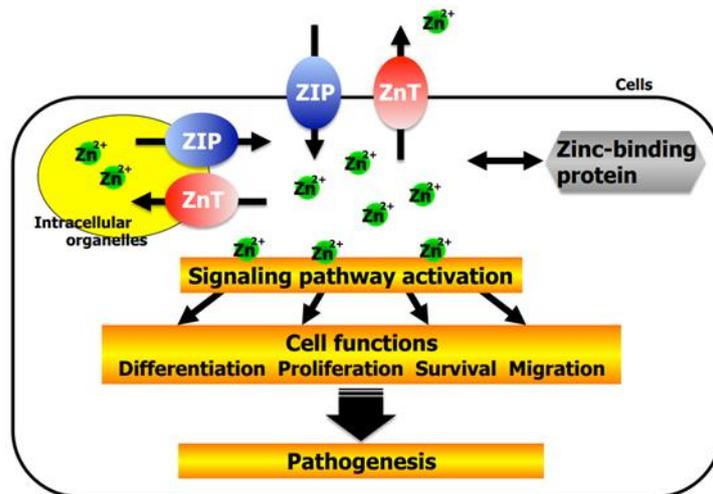


图 1：锌转运蛋白调控的细胞功能与发病机制。

来源：Takatani-Nakase T, Matsui C, Takahashi K. Role of the LIV-1 subfamily of zinc transporters in the development and progression of breast cancers: A mini review[J].2016.DOI:10.15761/BRCP.1000114.

## 1.1 LIV-1 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。与正常的乳腺组织相比，锌离子在乳腺肿瘤细胞中有较高富集。LIV-1 作为乳腺癌细胞中发现的第一个可受雌激素诱导表达的锌离子转运蛋白，它在乳腺癌细胞中高表达，尤其在雌激素受体阳性（ER+）乳腺癌中表达尤为显著。研究显示，LIV-1 与乳腺癌的发生和发展密切相关，其高表达与细胞的迁移和侵袭能力的增强有关，也与乳腺癌患者的不良预后相关。因此，LIV-1 被认为是乳腺癌治疗极具价值的治疗靶点和预后指标，靶向 LIV-1 的抗体-药物偶联物（ADC）在乳腺癌治疗中已经展现出良好的前景。

## 1.2 LIV-1 与前列腺癌

LIV-1 在前列腺癌中的作用也受到了广泛关注。前列腺癌作为一种激素依赖性肿瘤，雄激素在其中起重要作用。而 LIV-1 的表达也受雄激素调控，雄激素能够通过雄激素受体（AR）影响 LIV-1 的转录和表达，因此 LIV-1 在前列腺癌细胞中同样被发现高水平表达。研究表明，LIV1 的高表达与前列腺癌的发生和发展密切相关，抑制 LIV1 的功能可以减缓前列腺癌细胞的生长，有望改善前列腺癌预后。因此，LIV1 可能是前列腺癌治疗中的一个潜在靶点，深入理解其机制和功能，将有助于开发新的治疗方法。

## 1.3 LIV-1 与胰腺癌

胰腺癌是一种高度侵袭性和难以治疗的癌症类型。研究表明，LIV-1 在胰腺癌中也有较高的表达，且与胰腺癌的侵袭性和进展密切相关。临床前研究初步证明，抑制 LIV-1 的活性可以减缓胰腺癌细胞的增殖和迁移，这些都提示 LIV-1 可能是胰腺癌治疗的一个有效靶点。深入了解 LIV-1 在胰腺癌中的作用，不仅有助于揭示肿瘤发生的分子机制，还可能为胰腺癌患者带来新的治疗希望。

## 1.4 LIV-1 与其他瘤种

除了上述癌症类型，LIV-1 还在卵巢癌、黑色素瘤、肺癌等其他瘤种中发挥重要的作用。一系列临床前研究都发现，LIV-1 在这些瘤种的发生发展中有不可或缺的作用，有望成为潜在的治疗靶点以及预后和疾病进展评估指标。

## 2. 临床研究现状

LIV-1 的抗肿瘤药物主要用于治疗 LIV-1 蛋白高表达的癌症，如乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌等。这类药物主要通过靶向 LIV-1 蛋白，干扰其在癌细胞中的锌离子转运功能，从而抑制癌细胞的生长和增殖。由于 LIV-1 蛋白在多种癌症中的高表达，LIV1 抗肿瘤药物具有广泛的应用前景。然而，与其他抗肿瘤药物一样，LIV-1 抗肿瘤过程也可能引起一系列副作用，包括恶心、疲劳、骨髓抑制等。未来的研究需要进一步优化该药物的疗效和安全性，并探索其在其他癌症类型中的应用。

迄今为止，仅有两个抗 LIV1 新药获批进入临床研究，分别是默沙东与 Seattle Genetics 合作研发的 Ladiratumab vedotin (SGN-LIV1A、MK-6440) 以及我国博锐生物制药有限公司自主研发的 BRY812。总的来说，LIV-1 抗肿瘤药虽然是一种有前途的新型癌症治疗方法，但依然处于起步阶段，尚需全球继续合力，开发更多更好的相关药物，以满足传统疗法效果不佳的癌症患者需求。现有的进入临床或临床前阶段的 LIV-1 新药包括：

## 2.1 靶向 LIV-1 的 ADC

ADC 通常包括三个主要组成部分：单克隆抗体、连接抗体与毒素的链接器以及能够杀死肿瘤细胞的毒素。靶向 LIV-1 的 ADC 是一种将抗体与毒素结合的疗法，旨在通过单克隆抗体特异性地结合到肿瘤细胞表面的 LIV-1 蛋白上，将毒素直接送达并释放到肿瘤细胞内，从而导致肿瘤细胞的死亡。这种疗法的优势在于它可以更精确地选择性地杀死肿瘤细胞，同时减少对健康细胞的损害。虽然尚无针对 LIV-1 的 ADC 被批准用于临床治疗，但一些早期的临床研究已经显示了这种疗法的强劲潜力。

### (1) Ladiratumab vedotin (SGN-LIV1A、MK-6440)

这是默沙东与 Seattle Genetics 合作研发的全球首例进入临床试验的靶向 LIV-1 的 ADC 药物。该药物采用人源化 IgG1 单抗 SLC39A6 作为抗体部分，利用 Seagen 公司的经典技术，将可裂解的连接物连接到微管蛋白破坏剂 (MMAE) 上，从而构成 ADC。SGN-LIV1A 在靶向 LIV-1 方面展现出独特优势，并具备诱导免疫原性细胞死亡 (ICD) 的能力，有望增强免疫治疗的效果。

在一项评估 SGN-LIV1A 的安全性和耐受性的 I 期临床研究中，该药物被用于联合 pembrolizumab 治疗三阴性乳腺癌，以及作为单药治疗转移性乳腺癌患者。2021 年 ESMO 公布的临床数据显示，每 3 周给予 2.5 mg/kg 的 SGN-LIV1A 耐受性良好，并在预先治疗的转移性三阴性乳腺癌 (mTNBC) 患者中显示出令人鼓舞的疗效。在接受 1.25 mg/kg 剂量组的 29 名二线 mTNBC 患者中，客观缓解率达到 28%，同时，在 1.0、1.25 或 1.5 mg/kg q1w 剂量条件下，81 名患者均未发生剂量限制性毒性。

另一项关于 SGN-LIV1A 治疗不可切除的局部晚期或转移性实体肿瘤的开放标签 II 期研究正在进行，该药物被单独使用以及与 pembrolizumab 联合使用，以研究其治疗实体肿瘤的抗肿瘤活性、安全性和耐受性。该研究预计纳入 205 名患者，包括小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC)、食管鳞状细胞癌 (esophageal-squamous)、胃食管交界处 (GEJ) 腺癌、去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 以及黑色素瘤患者 (melanoma)，该研究尚在进行中。

### (2) BRY812

这是全球第二个进入临床试验阶段的靶向 LIV-1 的 ADC 药物，由浙江博锐生物制药有限公司研发。它采用自主 CysLink 不可逆化学偶联技术平台，将 LIV-1 抗体与小分子毒

素偶联。**BRY812** 能识别肿瘤细胞表面过表达的 **LIV-1**，并通过内吞作用进入肿瘤细胞，释放小分子毒素以杀伤肿瘤细胞。在临床前研究中，**BRY812** 展现出了潜在的同类最佳抗肿瘤活性，相比其他同类药物具有更稳定的循环稳定性，能显著减少毒素的脱落和交换，具有良好的安全性及更优的治疗窗。目前，一项多中心、开放标签、单臂的 I 期临床研究正在进行，旨在评估注射用 **BRY812** 对晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征、抗肿瘤活性和免疫原性。该研究预计纳入 164 晚期恶性肿瘤患者，并于 2023 年 10 月完成首例受试者给药，目前研究尚在进行中。

### (3) 其他药物

此外，当前还有研究正在探索 **LIV-1 ADC** 与免疫检查点抑制剂（如 **PD-1/PD-L1** 抑制剂）联合使用的潜力，相关临床前研究正在进行。而处于临床前的其他药物还包括博奥信的 **BSI-712** 以及复宏汉霖的 **HLX41**，这些药物均针对 **LIV-1** 高表达的实体瘤。我们也期待未来有更多的数据公布，推动 **LIV-1 ADC** 药物的研发和应用取得更大进展。

## 2.2 靶向 **LIV-1** 的单克隆抗体

靶向 **LIV-1** 的单克隆抗体通过特异性结合 **LIV-1** 蛋白，抑制肿瘤细胞的生长和扩散。这种抗体可通过多种机制发挥作用，包括激活免疫系统以攻击肿瘤细胞、阻止 **LIV-1** 与其他蛋白质的相互作用等。目前，靶向 **LIV-1** 的单克隆抗体正被探索作为单药物治疗或与其他抗肿瘤药物联合使用，以治疗 **LIV-1** 高表达的肿瘤。尽管该领域的研究尚处于初期阶段，但一些早期试验已显示出这些抗体在治疗某些类型癌症中的潜力。然而，尽管早期结果呈现了一定的临床效果，但仍需更多研究来确认这些抗体的疗效和安全性。因此，未来可能会在更广泛的癌症类型中开展更多关于靶向 **LIV-1** 的单克隆抗体的临床试验。

## 2.3 靶向 **LIV-1** 的 **CAR-T** 细胞治疗

**CAR-T**（嵌合抗原受体 **T** 细胞）疗法是一种免疫细胞疗法，通过改造患者自身的 **T** 细胞，使其能够识别和杀死肿瘤细胞。尽管该疗法在其他癌症治疗中已取得一些成功，但针对 **LIV-1** 的 **CAR-T** 疗法仍处于早期研究阶段。目前，仅有 **CRISPR Therapeutics** 一家公司正在进行针对 **LIV-1** 的 **CAR-T** 疗法的临床前研究。这是一家专注于基因编辑技术的生物技术公司，他们利用 **CRISPR** 基因编辑技术修改 **T** 细胞基因组中的特定部分，使其表面表达一种叫做嵌合抗原受体（**CAR**）的蛋白。这种改造后的 **T** 细胞能更好地识别和攻击 **LIV-1** 高表达的肿瘤细胞，从而实现治疗效果。目前，由于商业保密的限制，关于该项目的 **CAR-T** 药物研发的具体数据尚未披露。然而，随着基因编辑技术和 **CAR-T** 疗法的不断进步，我们期待看到更多关于 **CRISPR Therapeutics** 公司在这一领域的研究成果和临床试验进展。相信未来也会有越来越多针对 **LIV-1** 的 **CAR-T** 疗法进入临床试验阶段，成为一种有效的抗癌手段。

### 3. 前景与挑战

总体而言，靶向 LIV-1 的治疗研究正处于快速发展阶段。针对 LIV-1 的药物研发代表了一种极具潜力的精准医疗前沿，有望为某些癌症患者，尤其是那些对传统疗法效果不佳的患者，提供更有效和个体化的治疗选择。初步的临床试验已展现出其良好的应用潜力，然而，大部分相关药物仍处于临床前研发和临床试验阶段，其安全性和疗效尚需进一步研究的验证。随着未来研究的不断深入，相信靶向 LIV-1 药物研发将会取得丰硕成果，为更多肿瘤患者带来革新性的治疗选择。

(执笔：姬颖华)

(审校：张小田)

### 参考文献

1. Taylor KM. The LIV-1 Subfamily of Zinc Transporters: From Origins to Present Day Discoveries[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2). doi:10.3390/ijms24021255.
2. Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3):612-619. doi:10.1016/j.mam.2012.05.011.
3. Huang L, Tepasamordech S. The SLC30 family of zinc transporters - a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3):548-560. doi:10.1016/j.mam.2012.05.008.
4. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, et al. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3):749-784. doi:10.1152/physrev.00035.2014.
5. Schweigel-Rontgen M. The families of zinc (SLC30 and SLC39) and copper (SLC31) transporters[J]. *Curr Top Membr*, 2014, 73:321-355. doi:10.1016/B978-0-12-800223-0.00009-8.
6. Taylor KM, Morgan HE, Smart K, et al. The emerging role of the LIV-1 subfamily of zinc transporters in breast cancer[J]. *Mol Med*, 2007, 13(7-8):396-406. doi:10.2119/2007-00040.Taylor.
7. Bafaro E, Liu Y, Xu Y, et al. The emerging role of zinc transporters in cellular homeostasis and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2:17029. doi:10.1038/sigtrans.2017.29.
8. Saravanan R, Balasubramanian V, Swaroop BS, et al. Zinc transporter LIV1: A promising cell surface target for triple negative breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(11):4132-4156. doi:10.1002/jcp.30880.
9. Grattan BJ, Freake HC. Zinc and cancer: implications for LIV-1 in breast cancer[J]. *Nutrients*, 2012, 4(7):648-675. doi:10.3390/nu4070648.
10. Guo L, Kong D, Liu J, et al. Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1):3. doi:10.1186/s40164-022-00363-1.
11. Lue HW, Yang X, Wang R, et al. LIV-1 promotes prostate cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis through HB-EGF shedding and EGFR-mediated ERK signaling[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27720. doi:10.1371/journal.pone.0027720.

12. Unno J, Satoh K, Hirota M, et al. LIV-1 enhances the aggressive phenotype through the induction of epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(4):813-821. doi:10.3892/ijo\_00000394.
13. Ma X, Duan H, Liu J, et al. Effect of LIV1 on the sensitivity of ovarian cancer cells to trichostatin A[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2):893-898. doi:10.3892/or.2014.3622.
14. Huang C, Cui X, Sun X, et al. Zinc transporters are differentially expressed in human non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):66935-66943. doi:10.18632/oncotarget.11884.
15. Chen B, Yu P, Chan WN, et al. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):6. doi:10.1038/s41392-023-01679-y.
16. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, et al. Ladiratumumab vedotin for metastatic triple negative cancer: preliminary results, key challenges, and clinical potential[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6):495-498. doi:10.1080/13543784.2022.2042252.
17. Sussman D, Smith LM, Anderson ME, et al. SGN-LIV1A: a novel antibody-drug conjugate targeting LIV-1 for the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12):2991-3000. doi:10.1158/1535-7163.MCT-13-0896.
18. Sussman D, Smith LM, Anderson ME, et al. SGN-LIV1A: a novel antibody-drug conjugate targeting LIV-1 for the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12):2991-3000. doi:10.1158/1535-7163.MCT-13-0896.
19. Lai C. ESMO Congress 2021[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11):1499-1500. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00567-2.

## 二十五、MCAM (melanoma cell adhesion molecule, 黑色素瘤细胞黏附分子)

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

#### 1.1 MCAM 靶点简介

黑色素瘤细胞黏附分子 (melanoma cell adhesion molecule, MCAM), 最初于 1987 年被发现表达于晚期黑色素瘤中, 随后研究发现其在多种癌细胞系中均呈现过表达, 涵盖胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、肾癌、骨肉瘤、卡波西肉瘤、血管肉瘤、胶质母细胞瘤以及平滑肌肉瘤等多种类型。MCAM, 也被称为 CD146 (分化簇 146) 或细胞表面糖蛋白 MUC18, 是一种细胞黏附分子, 隶属于免疫球蛋白超家族。它在调节血管通透性、细胞-细胞黏附、白细胞迁移和血管生成等生理过程中发挥着重要作用。其结构由五个 Ig 结构域、一个跨膜结构域以及一个细胞质区组成, 构造独特。多项研究已揭示, CD146 在大多数实体肿瘤中被视为预后不佳的标记物, 它在促进肿瘤生长、血管生成和转移方面发挥着关键作用, 并可能导致肿瘤细胞对化疗药物产生抵抗性。尽管目前关于肿瘤细胞如何上调 MCAM 表达的机制尚未完全阐明, 但 MCAM 已被视为一个具有潜在价值的肿瘤治疗靶点。

#### 1.2 MCAM 与各个瘤种的关系

##### (1) 黑色素瘤

MCAM 是一种 113 kDa 的膜糖蛋白, 其表达与原发性人黑色素瘤的肿瘤进展和不良预后相关。已有研究证实, 皮肤黑色素瘤的恶性程度与其原发病灶的浸润深度 (Breslow 厚度) 呈正相关。大约 80% 的黑色素瘤细胞在不同时期会表达 MCAM。但在恶性度不高和浅层肿瘤 (厚度 < 0.75mm) 中的表达率显著降低。

MCAM 的表达是由 CD146 基因启动子的超甲基化所诱导的。黑色素瘤细胞的转移能力增加与 MCAM 的表达增加之间存在明确的相关性。在人黑色素瘤细胞系中, MCAM 的表达水平与其在免疫缺陷裸鼠和严重联合免疫缺陷 (SCID) 模型中形成原发性肿瘤和产生远处转移的能力密切相关。例如, 静脉注射后, MCAM 表达增加显著促进了裸鼠肺中黑色素瘤细胞的转移。这些结果通过使用针对 MCAM 的干扰 RNA 得到了进一步验证, 该干扰 RNA 在体外实验中有效降低了黑色素瘤细胞的迁移、增殖和侵袭能力。此外, 在黑色素瘤患者的早期和晚期阶段分析不同的癌症标志物时, 发现 MCAM 是血液样本分析中与肿瘤晚期相关的蛋白质。这一发现在后续的研究中得到证实, 表明 MCAM 是黑色素瘤患者预后不良的重要标志。

##### (2) 前列腺癌

近年来, 我国前列腺癌的发病率呈现上升趋势。在体外实验中, 通过半定量 RT-PCR 和 Western blot 分析技术发现 CD146 mRNA 及其蛋白在原代培养的前列腺上皮细胞和正

常的前列腺腺体中的表达量相对较少。然而，在 DUI45、PC-3、TSU-PR1 这三种前列腺癌细胞株以及前列腺上皮内瘤（PIN）中，CD146 却呈现出显著的高表达状态。进一步分析揭示，CD146 在这四种细胞株中的表达与 E-钙粘素和  $\alpha$ -连接素的表达呈负相关。利用免疫组化的方法进一步分析发现，CD146 在 PIN 和前列腺癌中的表达量显著增高。与正常前列腺组织和良性前列腺增生相比，CD146 在前列腺癌前病变和前列腺癌上皮中的表达更为显著，且其表达的阳性程度与前列腺恶性转化和疾病进展有关。CD146 过表达增加了肿瘤生长、侵袭性和转移潜能。这一结果也在 CD146 过表达的患者活检中得到证实。

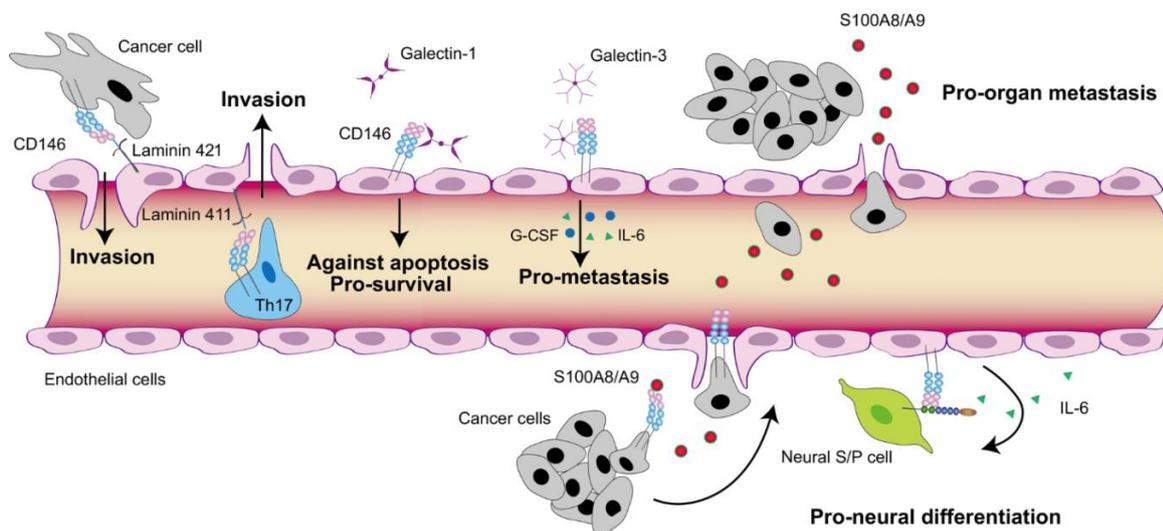


图 1: CD146 作为与细胞外基质（ECM）相关蛋白的受体的示意图。

来源: Wang Z, Xu Q, Zhang N, et al. CD146, from a melanoma cell adhesion molecule to a signaling receptor[J]. Signal Transduct Target Ther; 2020, 5(1):148. doi: 10.1038/s41392-020-00259-8.

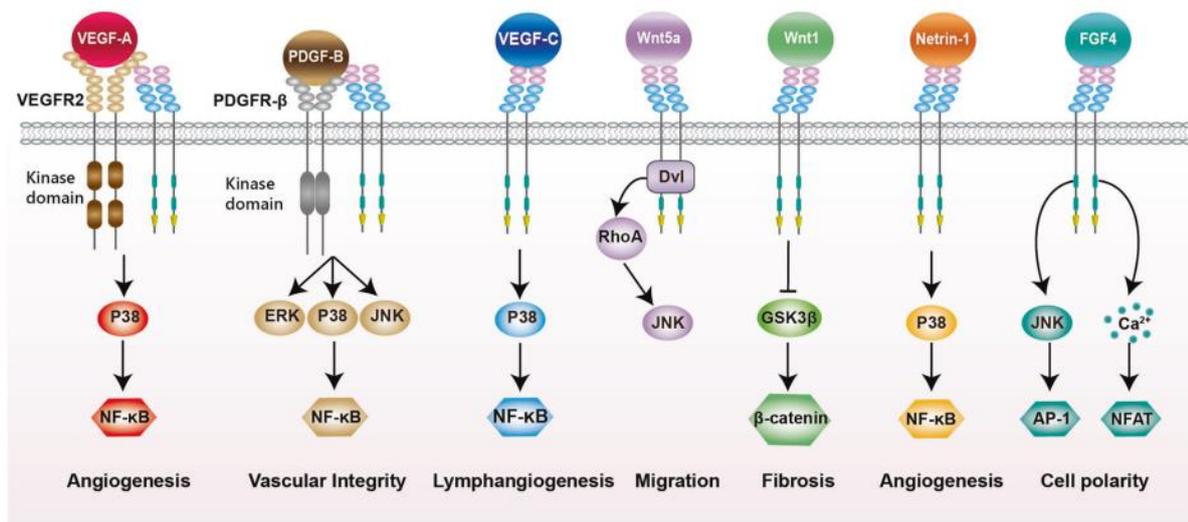


图 2: CD146 作为生长因子受体或生长因子共受体的示意图。

来源: Wang Z, Xu Q, Zhang N, et al. CD146, from a melanoma cell adhesion molecule to a signaling receptor[J]. Signal Transduct Target Ther; 2020, 5(1):148. doi: 10.1038/s41392-020-00259-8.

### （3）乳腺癌

CD146 在乳腺癌中的表达水平与其他肿瘤相比存在争议。有报道称，正常及良性增生性乳腺导管上皮中 100%（14/14）表达 CD146，而在乳腺癌组织仅有 17%（12/72）表达 CD146，这与黑色素瘤中 CD146 的过表达现象截然不同。然而，也有其他研究报道显示，在人乳腺癌中 CD146 的表达增强了乳腺癌细胞的侵袭能力，预示着患者的预后不良。这种在不同细胞类型肿瘤及不同独立研究中 CD146 表达水平的不一致性，也反映了肿瘤生物学的总体复杂性。近年来，有研究表明在三阴性乳腺癌细胞中，抑制 Notch1 可通过直接下调 MCAM（即 CD146）来逆转上皮-间质转化（EMT）和顺铂耐药。在三阴性乳腺癌组织样本中，Notch1 的表达与 MCAM 呈正相关，且 MCAM 被视为一种独特的 EMT 激活因子。Notch1 和 MCAM 的高表达预示着肿瘤容易侵袭、迁移和较差的生存率，尤其是在接受化疗的患者中。顺铂耐药细胞中的 Notch1 和 MCAM 水平明显高于野生型三阴性乳腺癌细胞。这些结果表明，Notch1 在 EMT 过程中调节 MCAM，并参与了三阴性乳腺癌中的顺铂耐药机制。因此，靶向 Notch1/MCAM 轴可能是提高三阴性乳腺癌患者疗效的潜在途径。

### （4）非小细胞肺癌

有研究报道男性非小细胞肺癌患者 CD146 的表达频率高于女性。既往研究表明 CD146 表达阳性的患者的总体存活率比 CD146 表达阴性的患者差，CD146 表达水平是肺癌患者的预后因素。CD146 的表达可能是肺腺癌辅助化疗疗效预测生物标记物。另外，CD146 通过调节细胞骨架的重塑，诱导上皮-间充质转化促进肿瘤的进展。

## 2. 临床研究现状

目前，针对 MCAM 的药物尚未有获批上市的产品，但已有两项针对银屑病的 I 期临床试验完成，同时有两项针对肿瘤的治疗的临床试验正在进行招募。

在抗体偶联药物（antibody-drug conjugate, ADC）领域，针对 MCAM 靶点的研究正在积极推进。ADC 药物结合了单克隆抗体药物的高特异性和小分子细胞毒性药物，旨在提高肿瘤药物的靶向性并减少毒副作用。目前，普众发现医药科技的 AMT-253 是唯一一款在研的针对 MCAM 的 ADC 药物。2023 年 6 月，该药物申报了首次人体研究，旨在评估其在晚期实体瘤患者中的最大耐受剂量/推荐 II 期剂量、安全性、耐受性、抗肿瘤活性、药代动力学、药效学和免疫原性（NCT05906862），目前该研究正处于招募阶段。

AMT-253 是一款基于 T1000 平台开发的靶向 MCAM 的 ADC，其负载药物为依沙替康。临床前研究显示，AMT-253 在一系列体内黑色素瘤模型中均展现出了显著疗效，包括皮肤、肢端、黏膜和葡萄膜模型。值得注意的是，在已接受化疗，免疫治疗或是达拉非尼耐药的皮肤型黑色素瘤人源化 PDX 模型中，AMT-253 同样表现出了疗效。即使在

MCAM 低或中表达的葡萄膜和肢端黑色素瘤人源化 PDX 模型中，AMT-253 也显著地抑制了肿瘤生长。在黏膜黑色素瘤的人源化 PDX 模型中，研究发现 AMT-253 通过靶向肿瘤血管对肿瘤生长实现控制，并且与贝伐珠单抗联合使用时的治疗效果显著优于 AMT-253 或贝伐珠单抗单药。基于这些研究结果，AMT-253 有望成为首个针对黑色素瘤的有效 ADC 药物。目前，针对不可切除的或转移性的恶性黑色素瘤的 I/II 期临床试验也正处于招募阶段（NCT06209580）。

此外，在研究领域，还有团队正在利用双顺反子载体（bicistronic vector）构建诱导型双靶向 CAR-T 细胞。2021 年，UCSF 大学的研究团队开发了 SynNotch CAR circuits，这一技术通过组成型表达 ALPPL2 靶向 CAR 分子结合肿瘤细胞，随后启动转录表达靶向另一个肿瘤抗原的 CAR 分子（如 MCAM CAR/MSLN CAR/HER2 CAR）。这种诱导型双靶向 CAR-T 细胞能够响应低表达的肿瘤抗原（tumor association antigen），从而扩大 CAR-T 效应范围；同时也降低了因 TAA 特异性不够导致的脱靶毒性。

### 3. 前景与挑战

总体而言，MCAM 作为一种新型的分子靶点，在癌症、免疫调节和代谢疾病等多个领域都展现出了广泛的应用前景，为这些疾病的治疗提供了新的研究方向和可能性。然而，尽管 MCAM 应用前景广阔，但其作为生物标志物和药物靶点的标准化选择、临床应用中的成本效益分析以及多组学联合分析的策略优化等仍面临挑战。

（执笔：邢 锐）

（审校：郭 军）

### 参考文献

1. Joshkon A, Heim X, Dubrou C, et al. Role of CD146 (MCAM) in Physiological and Pathological Angiogenesis-Contribution of New Antibodies for Therapy[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12):633. doi: 10.3390/biomedicines8120633.
2. Lehmann JM, Riethmüller G, Johnson JP. MUC18, a marker of tumor progression in human melanoma, shows sequence similarity to the neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(24):9891-9895. doi: 10.1073/pnas.86.24.9891.
3. Chen J, Luo Y, Hui H, et al. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(36):E7622-E7631. doi: 10.1073/pnas.1710848114.
4. Bardin N, Blot-Chabaud M, Despoix N, et al. CD146 and its soluble form regulate monocyte transendothelial migration[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(5):746-753. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.183251.
5. Chan B, Sinha S, Cho D, et al. Critical roles of CD146 in zebrafish vascular development[J]. *Dev Dyn*, 2005, 232(1):232-244. doi: 10.1002/dvdy.20220.

6. Liang YK, Zeng D, Xiao YS, et al. MCAM/CD146 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells through induction of epithelial-mesenchymal transition, decreased ER $\alpha$  expression and AKT activation[J]. *Cancer Lett*, 2017, 386:65-76. doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.004.
7. Tripathi SC, Fahrman JF, Celik M, et al. MCAM Mediates Chemoresistance in Small-Cell Lung Cancer via the PI3K/AKT/SOX2 Signaling Pathway[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(16):4414-4425. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2874.
8. Lehmann JM, Riethmüller G, Johnson JP. MUC18, a marker of tumor progression in human melanoma, shows sequence similarity to the neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(24):9891-9895. doi: 10.1073/pnas.86.24.9891.
9. Schlagbauer-Wadl H, Jansen B, Müller M, et al. Influence of MUC18/MCAM/CD146 expression on human melanoma growth and metastasis in SCID mice[J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(6):951-955. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990611)81:6<951::aid-ijc18>3.0.co;2-v.
10. Rapanotti MC, Bianchi L, Ricozzi I, et al. Melanoma-associated markers expression in blood: MUC-18 is associated with advanced stages in melanoma patients[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(2):338-344. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08929.x.
11. Wu GJ, Peng Q, Fu P, et al. Ectopical expression of human MUC18 increases metastasis of human prostate cancer cells[J]. *Gene*, 2004, 327(2):201-213. doi: 10.1016/j.gene.2003.11.018.
12. Zeng G, Cai S, Liu Y, et al. METCAM/MUC18 augments migration, invasion, and tumorigenicity of human breast cancer SK-BR-3 cells[J]. *Gene*, 2012, 492(1):229-238. doi: 10.1016/j.gene.2011.10.024.
13. De Zeng, Yuan-Ke Liang, Ying-Sheng Xiao, et al. Retraction: Inhibition of Notch1 reverses EMT and chemoresistance to cisplatin via direct down-regulation of MCAM in triple-negative breast cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(2):490-504. doi: 10.1002/ijc.34792.
14. Oka S, Uramoto H, Chikaishi Y, et al. The expression of CD146 predicts a poor overall survival in patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(3):861-864. PMID: 22399604.

## 二十六、MIF (macrophage migration inhibitory factor, 巨噬细胞迁移抑制因子)

巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种具有多种生物学功能的细胞因子, 最初于 20 世纪 60 年代被发现。近 30 年来, 研究发现 MIF 在多种肿瘤中存在异常表达, 并在促进肿瘤恶性表型及调控肿瘤免疫微环境中发挥重要作用, 因此被视为一种具有潜力的抗肿瘤治疗靶点。目前, 已有多种靶向 MIF 的化合物被研发出来, 包括单克隆抗体、小分子抑制剂、变构抑制剂以及降解剂等。然而, 绝大多数这类化合物仍处于临床前研发阶段, 仅有少数药物进入了早期临床研究, 尚缺乏高级别的临床研究证据来支持其疗效和安全性。总体而言, 靶向 MIF 的药物研发及临床应用仍有待突破性进展。

### 1. 靶点机制 (图 1)

MIF 作为一种 T 细胞来源的因子, 首次在 20 世纪 60 年代被发现, 因其具有抑制巨噬细胞随机运动的作用而得名。人 MIF 基因在 1989 年被首次克隆, 定位于 22 号染色体 (22q11.2), 编码一个含 114 个氨基酸的蛋白质, 单体分子量约为 12.5 kDa。MIF 在多数物种中高度保守, 人、大鼠、小鼠、鸡和牛的 MIF 蛋白具有 80% 的同源性。MIF 通过形成由 3 个单体构成的对称三聚体来发挥生物学功能。由于 MIF 具有互变异构酶 (Tautomerase) 活性, 因此被归类至互变异构酶超家族。近期的研究显示, D-多巴色素互变异构酶 (DDT) 是 MIF 的同源物, 也被称为 MIF2。该基因与 MIF 基因相邻, 其编码的蛋白序列与 MIF 具有 34% 的一致性, 且其蛋白质功能部分与 MIF 相当。

MIF 表达于多种免疫细胞, 包括单核细胞、巨噬细胞、DC 细胞、粒细胞和浆细胞等, 参与调控机体的固有和适应性免疫反应。它是一种多效能的促炎症细胞因子, 在脓毒症、脓毒症休克及缺血再灌注等炎症相关疾病中发挥重要的调控作用。在肿瘤患者中, MIF 在包括肺癌、乳腺癌、消化道肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤、中枢神经系统肿瘤等多种恶性疾病中高表达, 并参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭、促血管生存、调控抑制性免疫微环境等多种肿瘤恶性生物学行为 (图 1)。MIF 可通过旁分泌及自分泌途径作用于肿瘤细胞, 与细胞表面受体 CD74 结合, 并在 CD44、CXCR2、CXCR4 等共受体协同下, 产生磷酸化信号以活化 SRC 激酶, 进而激活 MAPK/ERK、PI3K/AKT 及 NF- $\kappa$ B 等多条细胞内重要信号通路。MIF 还可通过稳定 TP53 蛋白与其泛素化连接酶 MDM2 的结合, 抑制 TP53 的功能。此外, MIF 亦可通过跨细胞信号通路活化 AP-1 转录因子, 上调 IL-6、IL-8、MCP1 等细胞因子, 参与炎症环境及肿瘤免疫微环境的调控。

MIF 蛋白广泛存在于健康人的循环与组织中。然而, 在炎症性疾病或恶性肿瘤患者中微环境中, 由于疾病导致的炎症及氧化性环境, MIF 可由还原型 (reduced MIF, RedMIF) 转变为氧化型结构 (oxidized MIF, OxMIF)。在 N 末端脯氨酸氧化后, MIF 的互变异构

酶活性会丢失，但仍保留其促炎的生物学活性。近期的研究发现，OxMIF 可特异性地存在于炎症性疾病和肿瘤患者的血浆和组织中，因此这可能是驱动 MIF 在这些疾病中发挥生物学活性的主要构象异构体。

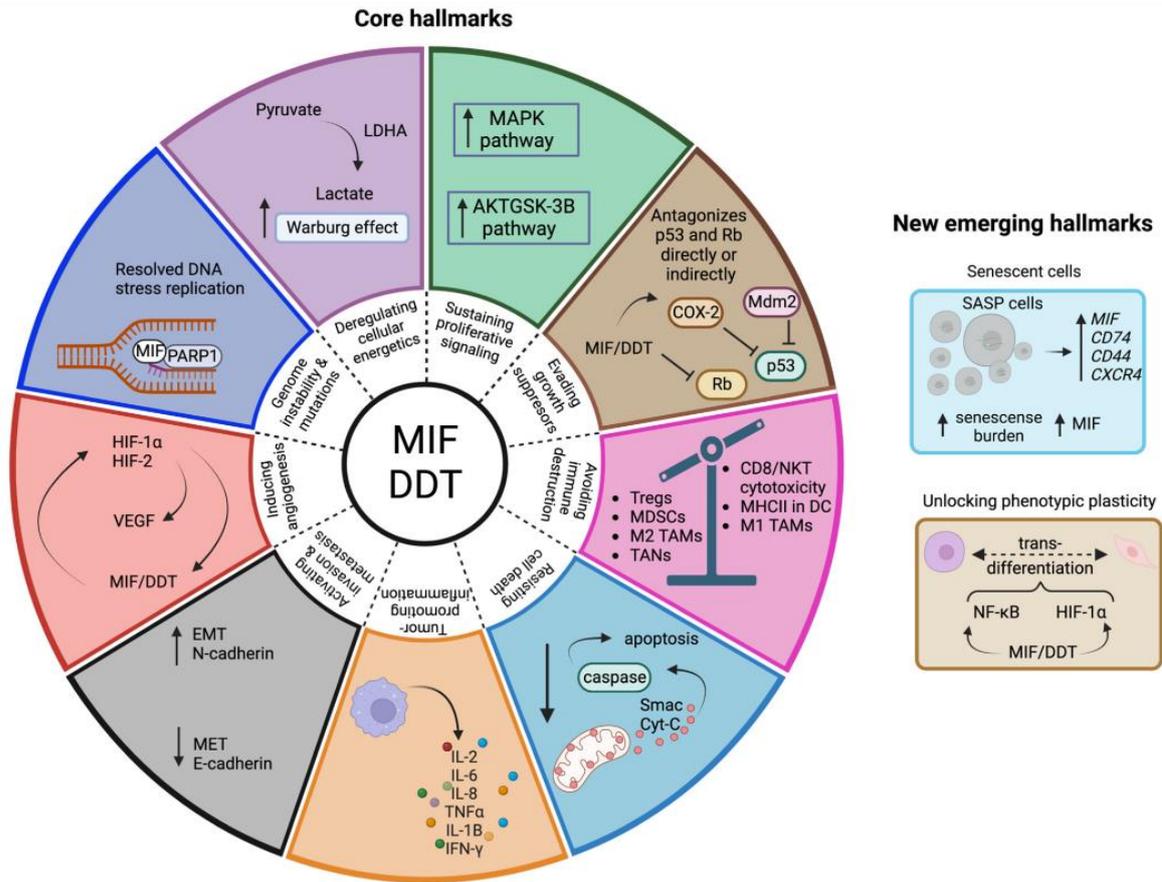


图 1: MIF 家族参与肿瘤恶性表型调控。

来源: Mora Barthelmess R, Stijlemans B, Van Ginderachter JA. Hallmarks of Cancer Affected by the MIF Cytokine Family[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2):395. doi: 10.3390/cancers15020395.

## 2. 临床研究现状

目前，已有数种靶向 MIF 的药物进入了临床研发阶段，根据药物作用机制的不同，它们主要可以分为单克隆抗体、小分子抑制剂及变构抑制剂。其中，小分子抑制剂和变构抑制剂分别通过竞争性和非竞争性方式结合 MIF 的互变异构酶结构域来发挥作用。由于这些药物的主要策略是阻断 MIF 与 CD74 的相互结合，因此 CD74 单克隆抗体或 ADC 药物也可以被认为是靶向 MIF 的治疗策略。

近年来，蛋白水解靶向嵌合体技术 (PROTACs) 在靶向 MIF 的临床前研究中也展示了其抗肿瘤增殖的效果。其中，MIF 互变异构酶抑制剂可以作为 MIF 的结合配体，用于 PROTACs 技术中，通过 E3 泛素酶降解 MIF 蛋白，阻断其蛋白互作网络，从而实现疾病的诊疗目的。

## 2.1 MIF 单克隆抗体

Imalumab(BAX69)是一种重组、全人源化单克隆抗体,它能够特异性地结合 OxMIF。临床前研究显示, Imalumab 可以有效地阻断细胞生存和增殖的信号通路, 并增加前列腺癌和卵巢癌细胞系对细胞毒性药物的敏感性。Imalumab 治疗晚期实体肿瘤的安全性、药代动力学及初步抗肿瘤效果已在一项 1 期临床研究(NCT01765790)中被报道。该研究包括了剂量递增和剂量拓展两个阶段。在剂量递增阶段, 晚期实体肿瘤患者分别接受了 1、3、10、25、37.5 和 50 mg/kg 的 Imalumab, 每 2 周进行一次静脉注射, 以确定其最大耐受剂量和生物学活性剂量。在剂量拓展阶段, 主要纳入了晚期肠癌、非小细胞肺癌及卵巢癌患者, 他们接受了 10 mg/kg 或 25 mg/kg 的 Imalumab, 每周进行一次静脉注射。两个阶段的研究共入组了 68 例患者, 其中 50 例接受了治疗, 常见的治疗相关不良反应包括乏力(10%)及呕吐(6%), 共报道了 4 例 3 度及以上的严重治疗相关不良事件, 其中 1 例患者发生了过敏性肺炎, 被定义为剂量限制性毒性。在剂量拓展阶段, 共治疗了 31 例患者, 其中 10mg/kg 组为 28 例, 25mg/kg 为 3 例。在 39 例可评估的患者中, 最佳疗效为疾病稳定(SD, 13/39, 33.3%), 未观察到客观缓解(ORR), 共有 8 例患者的疾病稳定期超过 4 个月。因此, Imalumab 的最大耐受剂量被确定为 37.5mg/kg、每 2 周一次, 生物学有效剂量为 10 mg/kg、每周一次。

然而, 后续的 2 项研究并未能进一步展示 Imalumab 在实体瘤中的有效性。一项 2a 期的随机对照研究旨在评价 Imalumab 联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙(5-FU/LV)或帕尼单抗对比标准方案治疗晚期结直肠癌的有效性。该研究共入组了 115 例患者, 但基于总体获益-风险评估而被提前中止。该研究纳入了二线治疗失败的转移性结直肠癌患者, 并根据肿瘤的 KRAS 及 NRAS 状态进行分组。突变型患者接受了 BAX69 联合 5-FU/LV 治疗或标准治疗, 野生型患者则接受了 BAX69 联合帕尼单抗或标准治疗。该研究还包括了 BAX69 联合 5-FU/LV 或帕尼单抗的剂量探索阶段, 以确定各药物组合的合适剂量。对于野生型患者, BAX69 联合帕尼单抗共治疗了 18 例, 无进展生存时间(PFS)为 9.3 周(95%可信区间: 8.1~24.9), 其中 3 例获得了部分缓解(PR, 16.7%), 6 例为 SD(33.3%)。标准方案共治疗了 7 例, PFS 为 7.3 周(95%可信区间: 3.7 至未达到), 其中 1 例为 PR(14.3%), 2 例为 SD(28.6%)。对于突变型患者, BAX69 联合 5-FU/LV 共治疗了 29 例, PFS 为 11.1 周(95%可信区间: 8.4~16.1), 未观察到 ORR, 14 例为 SD(48.3%)。标准方案共治疗了 12 例, PFS 为 8.3 周(7.4~23.3), 未观察到 ORR, 4 例为 SD(33.3%)。该研究的统计结果未达到主要研究终点。在安全性方面, 无论是野生型还是突变型患者, 联合治疗组的严重不良事件(SAE)发生率分别为 38.9%和 51.7%, 标准组则为 28.6%和 61.5%。另一项 1/2a 期研究(NCT02540356)旨在评价 Imalumab 单独腹腔给药或腹腔联合静脉给药治疗伴恶性腹水的卵巢癌患者的效果, 但在入组 1 例患者后被提前中止。

## 2.2 小分子抑制剂

小分子抑制剂相比单克隆抗体具有制造成本低、无免疫原性、可制成口服制剂等优点。根据其靶向 MIF 的作用机制，小分子抑制剂可分为 4 类：非共价抑制剂结合互变异构酶活性位点、共价抑制剂结合互变异构酶活性位点、变构抑制剂干扰 MIF 三聚体结构或诱导构型转变，以及 MIF 单体稳定剂。尽管多种化合物已被合成，并在体外实验中展示了对 MIF 功能的阻断效果，但尚未开展大规模临床研究。

IPG1094 是国内药企自主研发的小分子 MIF 抑制剂，已获得 FAD 批准进行临床试验（IND）。一项 I/II 期研究（NCT06212076）拟应用 IPG1094 治疗晚期实体肿瘤，研究设计包括剂量递增及剂量拓展两个阶段，旨在评价 IPG1094 的安全性、药代/药动数据，以及初步的抗肿瘤效果。其中，剂量递增阶段包括 2 个剂量组，分别为 200 mg、一日 2 次，和 250 mg、一日 2 次，均为口服给药。在剂量拓展阶段，拟纳入但不限于小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、头颈部肿瘤、黑色素瘤等实体肿瘤，共计划入组 60 例患者。目前，该项目在 Clinicaltrial.gov 网站上的状态为“尚未入组”（not yet recruiting）。

Ibudilast 是一种非竞争性的变构互变异构酶抑制剂，它已被作为一种抗炎和神经保护剂在日本和韩国获批，用于治疗脑卒中后并发症及支气管哮喘，并被 FDA 授予孤儿药指定（orphan-drug designation），用于肌萎缩侧索硬化症的治疗。研究显示，Ibudilast 可选择性地抑制磷酸二酯酶及 MIF 的活性。目前，一项 1b/2a 期的临床研究（NCT03782415）正在进行，旨在评价 Ibudilast 联合替莫唑胺治疗新诊断或复发胶质母细胞瘤患者的安全性及有效性。该研究设计包括剂量探索及剂量拓展两个阶段，计划共纳入 50 例患者。目前，该项目在 Clinicaltrial.gov 网站上的状态为“在研、未入组”（Active, not recruiting）。

## 3. 前景与挑战

MIF 已被大量研究证实为一种重要的肿瘤相关分子，在临床前研究中，阻断 MIF 能够有效抑制多种肿瘤的恶性表型。然而，靶向 MIF 治疗实体肿瘤的临床研究仍未取得实质性突破。导致靶向 MIF 治疗效果不佳的原因可能存在以下因素：①特异性阻断挑战：MIF 作为一种广泛表达的细胞因子，如何特异性阻断其在肿瘤中的功能仍需有效策略。目前，虽然以 OxMIF 为靶点的单克隆抗体已被研发，但在晚期多线治疗失败后的实体肿瘤中，尚未观察到显著的抗肿瘤活性。②复杂的信号网络调控：MIF 下游存在复杂的信号网络调控机制。MIF 不仅与 CD74 结合，细胞表面的多种受体如 CXCR4、CXCR7、CXCR2 等也参与 MIF 信号的调控。在细胞内，MIF 下游信号通路包括常见的肿瘤相关信号通路，如 MAPK/EKR 及 PI3K/AKT 通路，同时还与 JNK、c-JUN、NFκB、p53 等多种蛋白功能存在相互调控。此外，MIF 还可通过非受体途径调控细胞内炎症因子的转录活性。因此，肿瘤可通过旁路途径轻易逃避 MIF 抑制所产生的抗肿瘤效果，继而产生耐药并重新获得生存优势。

在未来的临床前及临床研究探索中，筛选高效、特异的靶向抑制 MIF 化合物仍是首要任务。在发现潜在有效药物的基础上，应通过多药联合治疗策略，包括细胞毒性药物、免疫检查点抑制剂等，来提高靶向 MIF 治疗的疗效。同时，基于肿瘤的生物表型或免疫表型来筛选潜在的有效患者群体。通过上述研究策略，或可充分优化靶向 MIF 治疗策略，从而使 MIF 成为抗肿瘤治疗的有效新靶点。

(执笔：周尘飞)

(审校：张小田)

## 参考文献

1. Penticuff JC, Woolbright BL, Sielecki TM, et al. MIF family proteins in genitourinary cancer: tumorigenic roles and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(5):318-328. doi: 10.1038/s41585-019-0171-9.
2. Cavalli E, Ciurleo R, Petralia MC, et al. Emerging Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor Family of Cytokines in Neuroblastoma. Pathogenic Effectors and Novel Therapeutic Targets?[J]. *Molecules*, 2020, 25(5):1194. doi: 10.3390/molecules25051194.
3. Xiao Z, Song S, Chen D, et al. Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) for Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Has Anti-Proliferative Activity in Lung Cancer Cells[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(32):17514-17521. doi: 10.1002/anie.202101864.
4. Michelet C, Danchin EGJ, Jaouannet M, et al. Cross-Kingdom Analysis of Diversity, Evolutionary History, and Site Selection within the Eukaryotic Macrophage Migration Inhibitory Factor Superfamily[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(10):740. doi: 10.3390/genes10100740.
5. Poelarends GJ, Veetil VP, Whitman CP. The chemical versatility of the beta-alpha-beta fold: catalytic promiscuity and divergent evolution in the tautomerase superfamily[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(22):3606-3618. doi: 10.1007/s00018-008-8285-x.
6. Sugimoto H, Taniguchi M, Nakagawa A, et al. Crystal structure of human D-dopachrome tautomerase, a homologue of macrophage migration inhibitory factor, at 1.54 Å resolution[J]. *Biochemistry*, 1999, 8(11):3268-3279. doi: 10.1021/bi982184o.
7. Illescas O, Pacheco-Fernández T, Lacleste JP, et al. Immune modulation by the macrophage migration inhibitory factor (MIF) family: D-dopachrome tautomerase (DDT) is not (always) a backup system[J]. *Cytokine*, 2020, 133:155121. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155121.
8. Dickerhof N, Schindler L, Bernhagen J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is rendered enzymatically inactive by myeloperoxidase-derived oxidants but retains its immunomodulatory function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:498-511. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.009.
9. Mora Barthelmess R, Stijlemans B, Van Ginderachter JA. Hallmarks of Cancer Affected by the MIF Cytokine Family[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2):395. doi: 10.3390/cancers15020395.
10. Noe JT, Mitchell RA. MIF-Dependent Control of Tumor Immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:609948. doi: 10.3389/fimmu.2020.609948.

11. Thiele M, Donnelly SC, Mitchell RA. OxMIF: a druggable isoform of macrophage migration inhibitory factor in cancer and inflammatory diseases[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9):e005475. doi: 10.1136/jitc-2022-005475.
12. Mangano K, Mazzon E, Basile MS, et al. Pathogenic role for macrophage migration inhibitory factor in glioblastoma and its targeting with specific inhibitors as novel tailored therapeutic approach[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25):17951-17970. doi: 10.18632/oncotarget.24885.
13. Stein R, Mattes MJ, Cardillo TM, et al. CD74: a new candidate target for the immunotherapy of B-cell neoplasms[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 2):5556s-5563s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1167.
14. Mahalingam D, Patel MR, Sachdev JC, et al. Phase I study of imalumab (BAX69), a fully human recombinant antioxidized macrophage migration inhibitory factor antibody in advanced solid tumours[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(9):1836-1848. doi: 10.1111/bcp.14289.
15. Sinitski D, Kontos C, Krammer C, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)-Based Therapeutic Concepts in Atherosclerosis and Inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(4):553-566. doi: 10.1055/s-0039-1677803.
16. Angelopoulou E, Pyrgelis ES, Piperi C. Emerging Potential of the Phosphodiesterase (PDE) Inhibitor Ibudilast for Neurodegenerative Diseases: An Update on Preclinical and Clinical Evidence[J]. *Molecules*, 2022, 27(23):8448. doi: 10.3390/molecules27238448.
17. Sumaiya K, Selvambika P, Natarajaseenivasan K. Anti-macrophage migration inhibitory factor (MIF) activity of ibudilast: A repurposing drug attenuates the pathophysiology of leptospirosis[J]. *Microb Pathog*, 2022, 173(Pt A):105786. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105786.
18. Martin P, Furman RR, Rutherford S, et al. Phase I study of the anti-CD74 monoclonal antibody milatuzumab (hLL1) in patients with previously treated B-cell lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(11):3065-3070. doi: 10.3109/10428194.2015.1028052.
19. Kaufman JL, Niesvizky R, Stadtmauer EA, et al. Phase I, multicentre, dose-escalation trial of monotherapy with milatuzumab (humanized anti-CD74 monoclonal antibody) in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4):478-486. doi: 10.1111/bjh.12565.
20. Shah NN, Krishnan AY, Shah ND, et al. Preliminary Results of a Phase 1 Dose Escalation Study of the First-in-Class Anti-CD74 Antibody Drug Conjugate (ADC), STRO-001, in Patients with Advanced B-Cell Malignancies[J]. *Blood*, 2019, 134:5329.

## 二十七、PARG (PolyADP-ribose glycohydrolase, 聚 ADP-核糖水解酶)

聚 ADP-核糖水解酶 (PolyADP-ribose glycohydrolase, PARG) 在 DNA 损伤修复过程中发挥着重要作用。其通过水解 ADP-核糖聚合物来调节细胞应激反应和 DNA 修复机制。PARG 与 PARP 共同存在于相同的生化途径中, 都是 DNA 修复的调节因子, 但 PARG 作为一种新型靶点, 其作用与 PARP 相反。因此, 靶向 PARG 的治疗成为当前肿瘤治疗研究的一个新兴领域。目前, 针对 PARG 抑制剂的研究大多仍处于临床前研究阶段或 I 期临床试验阶段。然而, 现有的临床前研究的数据显示, PARG 抑制剂有望成为针对具有同源重组修复 (HRR) 缺陷肿瘤的有效治疗选择。研究者们正积极探索 PARG 抑制剂与 PARP 抑制剂组合疗法的潜力, 同时, PARG 抑制剂与其他药物, 如免疫检查点抑制剂的组合使用效果也正在被评估中, 以期发现更多的治疗可能性。

### 1. 靶点机制 (图 1)

PARG 在多种组织中均有表达, 并可能在不同的生物学过程中发挥重要作用。作为一种关键的核酸内切酶, PARG 在 DNA 修复过程中起着至关重要的作用。其活性受到多种因素的调节, 包括细胞内 PAR (Poly ADP-ribose) 水平、与其他蛋白的相互作用以及翻译后修饰。值得注意的是, PARG 基因表达的异构体存在不同的翻译后修饰, 如磷酸化和糖基化, 这些修饰可能影响其稳定性、活性或亚细胞定位。

PARG 的主要功能是水解添加到靶蛋白上的 PAR 链, 通过水解 PAR 链上的糖苷键来调节 PAR 水平, 这种作用约占细胞内去 PAR 化活性的 90%。PAR 水平的变化进一步调节细胞对 DNA 损伤的响应。在 DNA 修复完成后, PARG 会水解聚 (ADP-核糖) 键以分解 PAR 链, 从而完成整个循环过程。

PARG 的催化域具有高分辨率的结构, 显示出保守的折叠方式和灵活的催化位点区域。这些特性对于理解其催化机制和抑制剂的作用原理至关重要。具体而言, PARG 的活性位点含有一个保守的 HXXDGXXD 序列, 这是其水解 PAR 链的关键区域。这个序列与底物 PAR 链的结合对酶的催化活性具有至关重要的作用。PARG 水解 PAR 链的过程是通过两个金属离子协助的催化机制来进行的。这些金属离子可能直接参与底物的结合和催化反应。此外, PARG 蛋白可能包含多个结构域, 这些结构域在底物识别、酶活性调节以及与其他蛋白的相互作用方面发挥着重要作用。

当 PARG 被抑制时, 会导致 PAR 积累过多, 进而通过延迟修复 DNA 损伤或 DNA 复制不完全导致细胞死亡。这进一步凸显了 PARG 在 DNA 损伤修复过程中的重要性, 并支持了 PARG 耗竭或抑制会加剧复制缺陷的观点, 使其成为具有基因组不稳定性的广泛肿瘤的有前途的治疗靶点。除了其在 DNA 修复中的作用外, PARG 还可能参与调控基因表达。事实上, PARG 的基因缺失在胚胎早期发生过程中是致命的, 这表明它在细胞生理学中可能具有更广泛的作用。

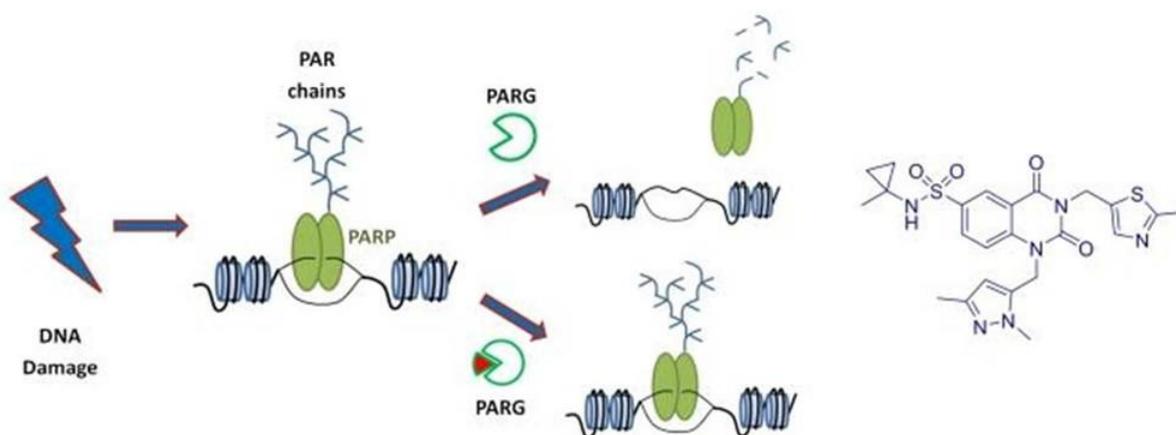


图 1: PARG 在 DNA 损伤修复中的作用示意图。

来源: James DI, Smith KM, Jordan AM, et al. First-in-Class Chemical Probes against Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase (PARG) Inhibit DNA Repair with Differential Pharmacology to Olaparib[J]. ACS Chem Biol, 2016, 11(11):3179-3190. doi: 10.1021/acscchembio.6b00609.

总之，PARG 的结构特点与其生物学功能紧密相关。活性位点的精确结构对于其水解 PAR 链的能力至关重要，而酶的其他区域则可能参与调节其活性和亚细胞定位。

## 2. 临床研究现状

目前靶向 PARG 治疗的临床试验结果尚不充分，相关研究多处于临床前阶段。据 clinical trial 网站登记的数据，截至 2024 年 5 月，全球范围内针对 PARG 为靶点的抑制剂的临床研究项目仅有 2 个，分别为 IDE161 和 ETX-19477，且均处于 I 期临床试验阶段。至今，尚未有靶向 PARG 的药物获得批准上市。

### 2.1 PARG 抑制剂 IDE161 的临床研究

IDE161 是由 IDEAYA 公司研发的一种 PARG 抑制剂，目前正进行 I 期临床研究。临床前研究结果显示，IDE161 对 HRD 乳腺癌和卵巢癌细胞系具有抗增殖活性，并在 PARP 抑制剂耐药的模型中也展现出抗肿瘤活性。在 ER+/Her2-乳腺癌模型中，IDE161 表现出更高的药物剂量依赖性和药效。值得注意的是，在临床相关的全身暴露条件下，IDE161 在治疗剂量下，不会改变啮齿动物的血液学参数，而 PARP 抑制剂则会引起大鼠和狗的骨髓抑制毒性。这个项目如能成功，有望解决 PARP 抑制剂的骨髓抑制毒性问题。

IDE161 的抗增殖作用与有丝分裂停滞的诱导和 DNA 损伤反应通路的激活有关，这表明在某些 PARPi 抗性机制的背景下，PARG 在 DNA 修复周期中的位置仍然至关重要。此外，PARGi 在 HRD 之外以及卵巢癌和乳腺癌以外的适应证中也显示出获益，如胃肿瘤类型的细胞系，IDE161 也具有抗肿瘤活性。对细胞系、肿瘤和组织的研究还表明，PAR 链的剂量和时间依赖性积累可作为指示 PARG 靶标参与的稳健近端药效学生物标志物。

## 2.2 PARG 抑制剂 ETX-19477 的临床研究

ETX-19477 是由 e-Therapeutics 公司研发的 PARG 抑制剂，但目前其在美国的临床试验由 858 Therapeutics 公司负责。在多种动物模型中，ETX-19477 均显示出有效的抗肿瘤生长作用，其功效与特定生物标志物定义的肿瘤相关。这些临床试验将评估 ETX-19477 的安全性、耐受性和抗肿瘤活性，预计在 2024 年上半年在美国多家中心启动 I 期临床试验。该 I 期试验是针对晚期实体恶性肿瘤患者的三线治疗研究，预计于 2024 年 5 月启动，计划招募 48 名参与者，目前正在招募中，预计 2026 年 12 月完成。

## 2.3 PARG 抑制与 CHK1 抑制剂的联合治疗

在卵巢上皮癌治疗中，PARG 抑制剂可以增强 CHK1 抑制剂诱导的复制应激，协同杀死卵巢癌细胞。这种组合治疗可以增加 DNA 双链断裂，并导致细胞周期检查点机制的破坏，进而导致肿瘤细胞的代谢和有丝分裂崩溃。

## 2.4 PARG 抑制剂与 PARP 抑制剂联合应用

PARG 抑制剂在与 PARP 抑制剂和 DNA 损伤剂（如顺铂）联合应用时，显示出显著的抗肿瘤活性。这种组合能够通过抑制 DNA 修复，增强细胞对治疗的敏感性。在 HRR 缺陷型肿瘤中，PARG 抑制是 PARP 抑制的可行补充策略，可能减少细胞迁移和增殖。

## 2.5 其他 PARG 抑制剂

CEP-8983 在与针对化疗耐药性肿瘤的选定化疗药物联合使用时，是一种有效的化学增敏剂。研究表明，CEP-8983 与替莫唑胺或伊立替康的结合不会增强化疗相关的骨髓毒性。

SYX3759 具有治疗更广泛同源重组缺陷恶性肿瘤的潜力，值得开展相关临床试验进一步验证。SYX3759 直接与 PARG 的催化结构域结合，并在 DNA 损伤处诱导 PARylation 的显著积累。与奥拉帕利等 PARPi 相比，SYX3759 在体外和体内对更广泛的 HRD 肿瘤显示出选择性和有效的细胞毒性。此外，SYX3759 在测试的最高剂量下耐受性良好，对造血系统没有明显的不良影响。

GPI-16552 和 ADP-HPD 是早期开发的 PARG 抑制剂，但它们存在较低的体外活性，并且在细胞中表现出一定的非靶向效应或者缺乏细胞通透性等问题，这使得这些抑制剂在体内的应用受限。而 PDD00017273 具有高选择性和细胞通透性，能够有效抑制 PARG 活性。尽管在细胞中表现出良好的活性，但其生物利用度有限，这限制了其临床应用。因此，PDD00017273 主要被用作临床前研究工具，以探索其在不同癌症模型中的作用。COH34 和 JA2131 则显示出高效性和特异性，具有良好的细胞通透性，并且其终端半衰期为 3.9 小时。在体外和体内模型中，特别是在 HRD 的肿瘤细胞中，它们都表现出良好的抗肿瘤活性，因此被认为是临床研究的良好候选药物。

综上所述，这些 PARG 抑制剂展示了不同的特性和潜力，在临床前和临床研究中为探索 PARG 抑制在癌症治疗中的应用提供了重要的工具。

### 3. 前景与挑战

尽管 PARG 抑制剂在肿瘤治疗，尤其是与 PARP 抑制剂和 DNA 损伤修复相关的治疗中，展现出增强现有治疗效果的潜力，但其在临床应用上仍面临一些挑战，包括药物毒性、特异性和药物耐受性等问题。作为抗肿瘤药物的新靶点，PARG 的抑制剂开发具有广阔的前景。未来的研究应进一步探索 PARG 抑制剂的临床应用，并优化治疗组合，以期克服耐药问题和提高治疗效果。在提升传统治疗疗效的同时，如何有效管理靶点相关的不良反应，是其药物研发过程中亟待解决的重要问题。

(执笔：赵晓辉)

(审校：刘子玲)

### 参考文献

1. Mani AG, Reedy C. PARG inhibition augments CHK1 inhibitor-induced replication stress and synergistically kills ovarian cancer cells[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(7):2023-2667.
2. Tang XZ, Cui Y, Zhang Q, et al. Pre-clinical study of SYX3759, a novel PARG inhibitor for the treatment of homologous recombination deficient malignancies[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(7):6184.
3. James DI, Smith KM, Jordan AM, et al. First-in-Class Chemical Probes against Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase (PARG) Inhibit DNA Repair with Differential Pharmacology to Olaparib[J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(11):3179-3190. doi: 10.1021/acschembio.6b00609.
4. Tucker JA, Bennett N, Brassington C, et al. Structures of the human poly (ADP-ribose) glycohydrolase catalytic domain confirm catalytic mechanism and explain inhibition by ADP-HPD derivatives[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e50889. doi: 10.1371/journal.pone.0050889.
5. Miknyoczki S, Chang H, Grobelny J, et al. The selective poly(ADP-ribose) polymerase-1(2) inhibitor, CEP-8983, increases the sensitivity of chemoresistant tumor cells to temozolomide and irinotecan but does not potentiate myelotoxicity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(8):2290-2302. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0062.
6. Jia Y, Zhou X, Wang YH, et al. PARG Promotes Esophagus Cancer Cell Metastasis by Activation of the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway[J]. *Biochemical Genetics*, 2024, 62(2):761-774.
7. Min Y, Chen C, Zhou Z, et al. PARG inhibition limits HCC progression and potentiates the efficacy of immune checkpoint therapy[J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 77(1):140-151.
8. Johnson S, Karpova Y, Guo D, et al. PARG suppresses tumorigenesis and downregulates genes controlling angiogenesis, inflammatory response, and immune cell recruitment[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):557. doi: 10.1186/s12885-022-09651-9.
9. Nie L, Wang C, Huang M, et al. DePARylation is critical for S phase progression and cell survival[J]. *bioRxiv [Preprint]*, 2024, 2:2023.07.31.551317. doi: 10.1101/2023.07.31.551317.

10. Sun Y, Shi Y, Liu H, et al. The role of poly (ADP-ribose) glycohydrolase in phosphatase and tensin homolog deficiency endometrial cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(4):1244-1254. doi: 10.1111/jog.15563.
11. Sasaki Y, Nakatsuka R, Inoue A, et al. Dysfunction of poly (ADP-ribose) glycohydrolase suppresses osteoclast differentiation in RANKL-stimulated RAW264 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 692:149309. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.149309.
12. Zheng H, Liu X, Peng J, et al. Circular RNA PARG adjusts miR-140-3p to influence progression in sepsis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(5):105-111. doi: 10.14715/cmb/2023.69.5.17.
13. Andronikou C, Burdova K, Dibitto D, et al. PARG-deficient tumor cells have an increased dependence on EXO1/FEN1-mediated DNA repair[J]. *EMBO J*, 2024, 43(6):1015-1042. doi: 10.1038/s44318-024-00043-2.
14. Karpova Y, Tulin AV. TaqMan Multiplex qPCR Method to Genotype PARG Knockout Mice[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2609:363-371. doi: 10.1007/978-1-0716-2891-1\_22.
15. Lin T, Tang Y, Xiao M, et al. Silencing PARG decreases invasion in CT26 cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(10):3847-3854. PMID: 31933773.
16. Miknyoczki S, Chang H, Grobelny J, et al. The selective poly(ADP-ribose) polymerase-1(2) inhibitor, CEP-8983, increases the sensitivity of chemoresistant tumor cells to temozolomide and irinotecan but does not potentiate myelotoxicity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(8):2290-2302. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0062.
17. Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(5-6):360-394. doi: 10.1101/gad.334516.119.
18. Baloch ME, Oceau T. Inhibition of parg, sensitizes ovarian cancer cells to parp inhibitors and dna damaging agents[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(22):228.

## 二十八、PARP7 (poly-ADP-ribose polymerase 7, 多聚 ADP 核糖聚合酶 7)

### 1. 靶点机制 (图 1)

多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly-ADP-ribose polymerase 7, PARP) 是一个由 17 种酶组成的蛋白家族, 它们利用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 作为底物, 将 ADP-核糖 (ADPR) 基团转移到靶蛋白上。作为存在于多数真核细胞中的多功能蛋白翻译后修饰酶, PARP 通过识别结构损伤的 DNA 片段而被激活, 因此被视为 DNA 损伤的感受器。它参与 DNA 损伤修复、细胞增殖、细胞凋亡、DNA 甲基化、转录调控等多个生物过程。PARP 家族由 17 个成员组成, 这些成员都包含一个约 230 个氨基酸的共同催化结构域, 通过催化蛋白质的多聚 ADP-核糖基化, 将 ADP-核糖转移到底物蛋白上。根据催化活性的不同, PARP 家族可以分为三类: ①PARP1、2、5a 和 5b 能够催化多个 ADP-核糖单位转移到底物上, 被称为 polyPARP; ②PARP3、4、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16 则只能催化单个 ADP-核糖单位转移到底物上, 被称为 monoPARP; ③而 PARP13 则没有催化活性。

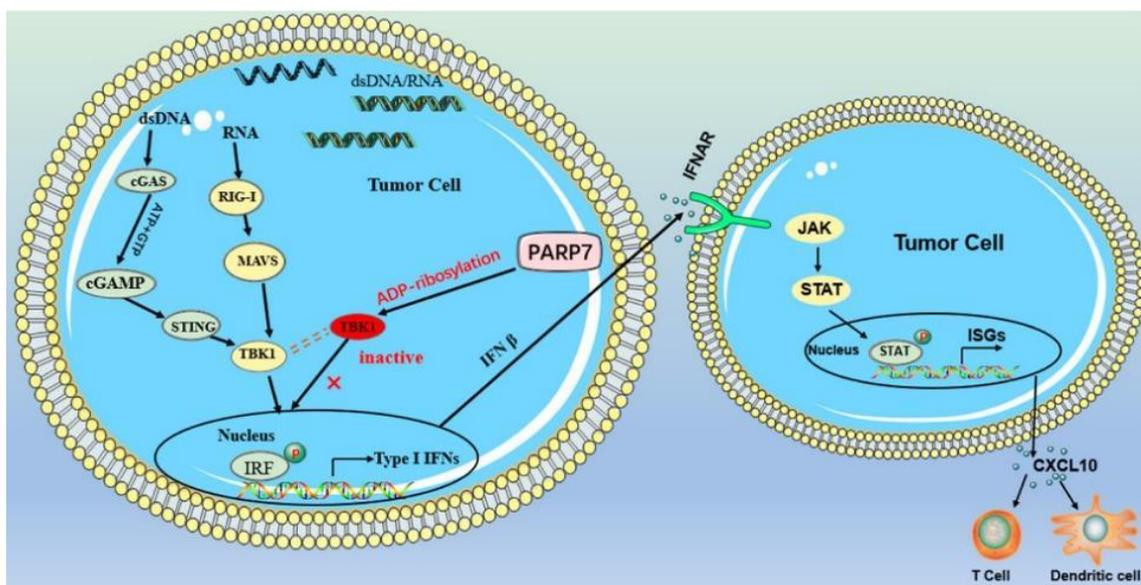


图 1: PARP7 介导的干扰素应答调节示意图。

来源: Gu H, Yan W, Wang Y, et al. Discovery of the potent and highly selective PARP7 inhibitor as a novel immunotherapeutic agent for tumors. *J Med Chem*, 2023, 66(1):473-490.

MonoPARP 蛋白家族在肿瘤、炎症疾病和神经退行性疾病等多种与应激反应相关的疾病发展中起重要作用。特别是 PARP7, 也称为 TIPARP, 是 monoPARP 家族的重要成员。该基因位于染色体 3q25.31, 编码的蛋白聚 ADP 核糖聚合酶 7 主要定位于细胞核中。最初的研究发现, PARP7 是芳香烃受体 (AHR) 通路下游的靶基因, AHR 的合成激动剂 [如致癌物 2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英 (TCDD)] 可以显著上调 PARP7 基因的表达。目前的多项研究表明, PARP7 在先天免疫信号通路中发挥关键作用, 是 I 型干扰素 (IFN) 信号传导的负调控因子。抑制 PARP7 可以激活固有免疫途径 cGAS-STING 通路, 促进

IFN- $\beta$  的分泌，从而恢复 IFN 信号通路。此外，抑制 PARP7 还可以增强由 T 细胞介导的适应性免疫，提高机体的抗肿瘤免疫应答。

在恶性肿瘤动物模型中，PARP7 抑制剂表现出持续的肿瘤生长抑制作用，显示出有效的抗增殖作用，并恢复了干扰素信号传导。特别是在人肺腺癌细胞（NCI-H1373）的异种模型中，PARP7 抑制剂（RBN-2397）在剂量 $\geq 30\text{mg/kg}$ （每日一次）时显示出强大的抗肿瘤增殖作用，并且呈剂量依赖性增长。另一项研究通过基因编辑技术（CRISPR/Cas9）将小鼠的 PARP7 基因敲除，然后将这些小鼠暴露于结肠癌细胞（CT26）中。在为期 28 天的疗效研究中，给予 RBN-2397（ $100\text{mg/kg}$  QD）治疗的小鼠与未接受治疗的小鼠相比，产生了更多的 T 细胞和自然杀伤细胞（NK）细胞，这些细胞能够识别并攻击肿瘤细胞。同时，这些小鼠还表现出更高的抗体水平，这表明它们产生了针对结肠癌细胞的免疫应答。

## 2. 临床研究现状

### 2.1 RBN-2397

RBN-2397 是由 Ribon Therapeutics 公司开发的首个进入临床 I 期的 PARP7 抑制剂。在临床前模型中，RBN-2397 表现出对 PARP7 酶活性的选择性抑制作用，并能抑制多种肿瘤细胞的生长和增殖，导致小鼠异种移植瘤模型和同源基因肿瘤模型中的肿瘤消退。

目前，RBN-2397 正在开展单药（NCT04053673）或联合 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗（NCT05127590）的临床研究。2023 年 3 月 18 日，《OncLive》医学在线期刊公布了 RBN-2397 治疗晚期实体瘤患者的抗肿瘤活性和安全性数据。在剂量递增队列中，纳入了 50 例经多线治疗的晚期肿瘤患者，其中最常见肿瘤类型是乳腺癌（8 例）、肺癌（7 例）和结肠癌（5 例）。通过剂量方案和相对生物利用度评估，测试了  $25\text{mg}$  至  $500\text{mg}$  BID 的给药方案。结果显示，在 37 例可评估疗效的患者中，1 例乳腺癌患者在接受  $100\text{mg}$  剂量的 RBN-2397 治疗后达到部分缓解（PR），18 例为疾病稳定（SD），其中 13 例自首次用药之日起临床获益持续 4 个月以上，18 例出现疾病进展（PD）。在剂量扩展队列中，入组了 53 例患者，包括肺癌 22 例、头颈鳞癌 17 例、激素受体阳性（HR+）乳腺癌 14 例。确定的推荐量为  $200\text{mg}$  BID 连续给药。结果显示，在 44 例可评估患者中，1 例头颈鳞癌患者的最佳疗效为 PR，17 例患者为 SD，其中 4 例自首次用药之日起临床获益超过 4 个月，24 例为 PD，1 例 HR+乳腺癌患者在临床进展前其靶病变出现 PR。另一项 I 期临床试验（NCT05127590）已完成招募，旨在探索 RBN-2397 与 PD-1 抑制剂（帕博利珠单抗）联合治疗晚期鳞状非小细胞肺癌的疗效。

### 2.2 BY101921

BY101921 是成都百裕制药公司自主研发的一种靶向 PARP7 的口服小分子抑制剂。在临床前研究中，BY101921 展现了出色的抗肿瘤疗效和安全性。目前，BY101921 用于

治疗恶性实体瘤的临床试验申请已获得中国国家药品监督管理局（NMPA）和美国食品药品监督管理局（FDA）的批准，在中国的 I 期单药临床试验正在进行。

### 2.3 JAB-26766

JAB-26766 是加科思药业自主研发的 PARP7 抑制剂，在多种小鼠肿瘤模型中显示出显著的抗肿瘤活性。JAB-26766 已在中国获批新药临床试验申请批准，将在中国开展 I/IIa 期晚期实体瘤临床试验。

### 2.4 其他药物

针对 PARP7 的新药研发仍在持续进行中。2024 年 2 月，杭州师范大学公布了一类新型 PARP7/PROTAC 降解剂，用于治疗实体瘤和血液肿瘤。PROTAC（Proteolysis Targeting chimera，蛋白质靶向降解嵌合体）是一种双功能小分子，由目标蛋白配体和 E3 泛素连接酶配体通过连接臂连接在一起形成三重态化合物。作为一种潜在的治疗方法，PROTAC 能够针对特定的蛋白进行降解。与传统小分子抑制剂相比，PROTAC 的优势包括无需与靶蛋白活性位点结合就能发挥作用、可以降解难于成药的靶点、可以使药物在更低剂量下起作用等，因此在抗肿瘤药物的开发中具有巨大的潜力。此外，另一项由杭州师范大学叶向阳/谢恬团队开发的一系列基于哒嗪酮的 PARP7/HDAC 双靶点抑制剂在体内外均表现出优异的抗肿瘤能力。HDAC（组蛋白去乙酰化酶）在染色体结构和基因表达调控中发挥着重要作用，对肿瘤细胞分化、增殖和免疫调节等过程具有诸多影响，已被验证为抗肿瘤的重要靶点。开发同时靶向 HDAC 和 PARP7 实现协同抗肿瘤作用具有重要意义。

## 3. 前景与挑战

目前，PARP7 作为肿瘤治疗的潜在靶点，其研究正处于快速发展阶段，其价值正逐步被揭示。未来的研究不仅应关注其作为单一疗法的疗效，还应积极探索与其他治疗方法的联合应用，如与抗 PD-1 单抗（如帕博利珠单抗）的临床研究（NCT05127590），其结果预计将在今年公布。此外，PARP7/PROTAC、PARP7/HDAC 等新型药物的研发也在积极推进中。展望未来，PARP7 抑制剂有望为肿瘤患者提供一种全新的、更为有效的治疗选择。尽管 PARP7 抑制剂已显示出良好的抗肿瘤效果，但其长期使用的安全性和耐受性问题仍然是临床试验中需要特别关注的重要方面。因此，未来的研究需仔细评估这些药物在长期使用中的安全性及潜在的不良反应。

（执笔：王筱雯）

（审校：张 力）

## 参考文献

1. Li N, Chen JH. ADP-ribosylation: activation, recognition, and removal[J]. Mol cells, 2014, 37(1):9-16. doi: 10.14348/molcells.2014.2245.

2. Gu H, Yan W, Wang Y, et al. Discovery of the potent and highly selective PARP7 inhibitor as a novel immunotherapeutic agent for tumors[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1):473-490. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01452.
3. Gozgit JM, Vasbinder MM, Abo RP, et al. PARP7 negatively regulates the type I interferon response in cancer cells and its inhibition triggers antitumor activity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9):1214-1226.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.018.
4. Yap TA, Cervantes A, Falchook G, et al. First-in-class first-in-human phase I trial of RBN-2397 in patients with advanced solid tumors validate PARP7 as a novel anticancer therapeutic target[J]. *Ann Oncol*, 2023, 8(suppl\_2):100903.
5. Duan JL, Wang CC, Yuan YH, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of novel pyridazinone-based PARP7/HDACs dual inhibitors for elucidating the relationship between antitumor immunity and HDACs inhibition[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(6): 4950-4976. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00090.
6. Zhang J, Gao YQ, Zhang ZP, et al. Multi-therapies based on PARP inhibition: potential therapeutic approaches for cancer treatment[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16099-16127. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01352.
7. Min A, Im SA. PARP inhibitors as therapeutics: beyond modulation for PARylation[J]. *Cancers(basel)*, 2020, 12(2):394. doi: 10.3390/cancers12020394.
8. Zheng MZ, Huo JF, Gu XX, et al. Rational design and synthesis of novel dual PROTACs for simultaneous degradation of EGFR and PARP[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(11):7839-7852. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00649.

## 二十九、PRMT1 (protein arginine methyltransferase 1, 人蛋白精氨酸甲基转移酶 1)

### 1. 靶点机制 (图 1)

人蛋白精氨酸甲基转移酶 1 (protein arginine methyltransferase 1, PRMT1) 是哺乳动物细胞中主要的 I 型 PRMT, 人类 PRMT1 (hPRMT1) 由 19 号染色体上的 PRMT1 基因编码, 其基因结构包含 12 个外显子和 11 个内含子。PRMT1 的分子大小约为 40kDa, 但它在细胞中通常以 300~400 kDa 的大分子复合物形式存在。目前, 已成功解析出大鼠和酵母菌等生物的 PRMT1 与 SAH 或多肽的复合物晶体结构, 然而, hPRMT1 晶体结构尚不清楚。研究表明, hPRMT1 存在 7 种亚型 (PRMT1-v1 至 PRMT1-v7), 每种亚型的分子量大小、N-末端结构、底物特异性、组织特异性或亚细胞定位等方面均有所不同。在蛋白水平上, PRMT1 的经典结构包括两个关键的功能域: ①N-端甲基转移酶结构域, 该结构域的特征是构成 SAM 结合口袋的罗斯曼折叠 (Rossmann fold); ②C-端  $\beta$  桶状结构域, 它形成一个与 Arg-底物结合的圆柱形结构。

作为哺乳动物细胞中最主要的 PRMT1, PRMT1 在体内发挥着重要的作用并参与多种细胞过程。在基因转录过程中, PRMT1 对组蛋白 H4 的 3 位精氨酸进行二甲基化, 形成 H4R3me2a。含 Tudor 结构域的蛋白 TDRD3 能够识别 H4R3me2a, 并募集拓扑异构酶 III $\beta$  (Top III $\beta$ ) 形成复合物, 这一复合物能够减少 R-环的形成, 进而与 RNA 聚合酶 II (RNA pol II) 相互作用, 从而促进转录活性。此外, 由 PRMT1 催化得到的 H4R3me2a 还能诱导 H4K5 和 H4K8 的乙酰化, 进而募集转录起始因子 TAFII250, 促进染色质开放, 有利于激活基因的转录。在 RNA 剪接过程中, PRMT1 对 RNA 结合蛋白 hnRNPA1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) 进行甲基化, 这一修饰抑制了 hnRNPA1 的活性和其与 RNA 的结合能力。同时, PRMT1 还在富含脯氨酸的基序上不对称地对 RNA 结合蛋白 Sam68 进行二甲基化, 降低了 Sam68 与其他蛋白质中的 SH3 结构域相互作用的能力, 从而影响下游蛋白的表达。在 DNA 损伤修复过程中, PRMT1 对 MRE11 (meiotic recombination 11) 的 R58 C-端 GAR 基序进行甲基化, 这一修饰促进了 MRE11 从基质相关结构域 PML 核体到 DNA 损伤位点的重新定位, 并增强了 MRE11 的核酸外切酶活性, 从而有利于 DNA 的损伤修复。在信号转导过程中, PRMT1 对雌激素受体- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 的 260 位精氨酸进行甲基化, 形成 met260ER $\alpha$ , 这一修饰促进了 ER $\alpha$ /PI3K/Src/FAK 复合物的形成以及下游激酶级联信号通路的激活, 从而调控细胞的增殖和存活。在红系分化 (erythroid differentiation) 过程中, PRMT1 对 p38 $\alpha$  的 R49 和 R149 进行甲基化, 这一修饰促进了由 MKK3 (MAPK kinase 3) 激酶介导的 p38 MAPK (mitogen-activated protein kinases) 磷酸化过程, 进而激活下游信号通路的 MAPK 活化蛋白激酶 2, 有利于红系分化进程。

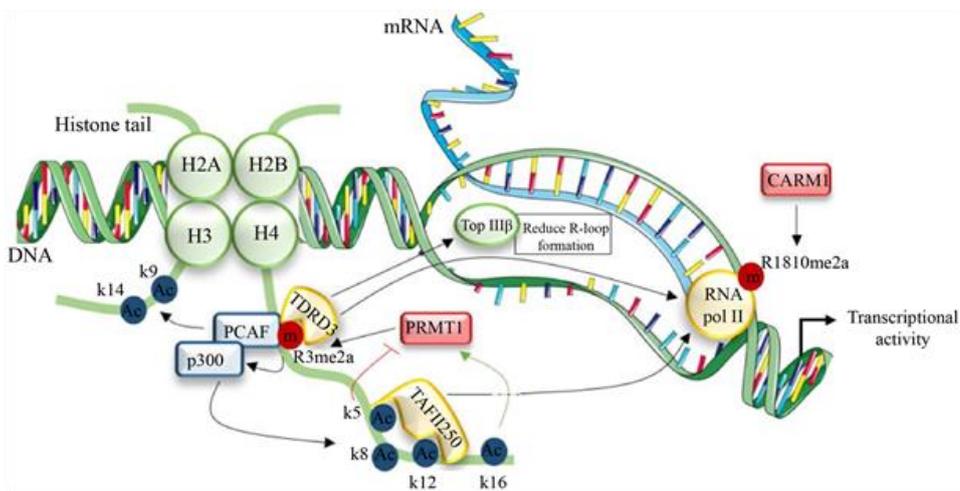


图 1: PRMT1 调节染色质动态。

来源: Thiebaut C, Eve L, Poulard C, Le Romancer M. Structure, Activity, and Function of PRMT1[J]. Life (Basel), 2021, 11(11):1147. doi: 10.3390/life11111147.

## 2. 临床研究现状

目前，进入临床研究阶段的药物有两款：一款是赛岚医药科技（深圳）有限公司研发的 CTS2190，另一款是葛兰素史克制药公司的 GSK3368715。赛岚医药科技（深圳）有限公司基于新一代表观遗传机理研发的潜在“first-in-class”抗肿瘤候选药物 CTS2190 胶囊已获得 FDA 临床试验许可，目前正在开展 I/II 期临床研究。临床前数据显示：CTS2190 对多种实体瘤和血液瘤的细胞、CDX、PDO 和 PDX 模型均展现出有效的抑制效果，且具有良好的药代动力学特性和安全性，有望为肿瘤治疗领域带来创新性的突破。

GSK3368715 是葛兰素史克制药公司研发的针对 I 型蛋白质精氨酸甲基转移酶 (PRMTs) 的可逆 SAM 非竞争性抑制剂，其独特作用机制在于能够直接结合于 SAM 结合口袋相邻的肽位点。在细胞实验中，GSK3368715 单独使用时，能诱导细胞内蛋白底物的甲基化状态发生转变，具体表现为从不对称二甲基精氨酸 (ADMA) 向单甲基精氨酸 (MMA) 和对称二甲基精氨酸 (SDMA) 的转变。当与 PRMT5 抑制剂联合使用时，GSK3368715 可减弱由 I 型 PRMT 抑制所引起的 MMA 和 SDMA 的积累，并对选择性剪接过程产生深远的影响，导致剪接调节因子的活性下降，进而抑制转录激活和细胞生长。在针对 12 种不同肿瘤类型的 249 个癌细胞系以及原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者样本的抗肿瘤活性检测中，GSK3368715 展现出了显著的抑制效果，对超过 50% 的癌细胞具有抑制作用，并且在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者样本中的抑制率高达 80% 以上。目前，GSK3368715 抑制剂正处于 I 期临床试验，主要用于治疗实体瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者。

## 3. 前景与挑战

PRMT1 作为最主要的 I 型 PRMTs，其在体内的活性受到多种复杂调控机制的影响，并且在多种肿瘤疾病的发生和发展过程中扮演着至关重要的角色。尽管迄今为止已经有

一些关于 PRMT1 抑制剂的研究报道，但这些抑制剂普遍存在着药代动力学 (PK) 性质不佳的问题，同时它们的作用机制以及具体的结合位点等关键信息也尚不完全明确。更为严峻的是，目前仅有 CTS2190 和 GSK3368715 这两款药物进入了 I 期临床试验阶段。此外，由于缺少 hPRMT1 晶体结构的详细解析，这也为开发针对 PRMT1 的有效抑制剂带来了困难和挑战。因此，针对 PRMT1 靶点的药物研发工作仍然任重而道远。

(执笔：许春伟)

(审校：任胜祥)

## 参考文献

1. Bedford MT. Arginine methylation at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 24):4243-4246. doi: 10.1242/jcs.019885.
2. Tewary SK, Zheng YG, Ho MC. Protein arginine methyltransferases: insights into the enzyme structure and mechanism at the atomic level[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(15):2917-2932. doi: 10.1007/s00018-019-03145-x.
3. Pawlak MR, Scherer CA, Chen J, et al. Arginine N-methyltransferase 1 is required for early postimplantation mouse development, but cells deficient in the enzyme are viable[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(13):4859-4869. doi: 10.1128/MCB.20.13.4859-4869.2000.
4. Thiebaut C, Eve L, Poulard C, et al. Structure, Activity, and Function of PRMT1[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(11):1147. doi: 10.3390/life11111147.
5. Côté J, Boisvert FM, Boulanger MC, et al. Sam68 RNA binding protein is an in vivo substrate for protein arginine N-methyltransferase 1[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(1):274-287. doi: 10.1091/mbc.e02-08-0484.
6. Déry U, Coulombe Y, Rodrigue A, et al. A glycine-arginine domain in control of the human MRE11 DNA repair protein[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(9):3058-69. doi: 10.1128/MCB.02025-07.
7. Le Romancer M, Treilleux I, Leconte N, et al. Regulation of estrogen rapid signaling through arginine methylation by PRMT1[J]. *Mol Cell*, 2008, 31(2):212-221. doi: 10.1016/j.molcel.2008.05.025.
8. Liu MY, Hua WK, Chen CJ, et al. The MKK-Dependent Phosphorylation of p38 $\alpha$  Is Augmented by Arginine Methylation on Arg49/Arg149 during Erythroid Differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3546. doi: 10.3390/ijms21103546.
9. Fedoriw A, Rajapurkar SR, O'Brien S, et al. Anti-tumor Activity of the Type I PRMT Inhibitor, GSK3368715, Synergizes with PRMT5 Inhibition through MTAP Loss[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(1):100-114.e25. doi: 10.1016/j.ccell.2019.05.014.

### 三十、QPCTL (glutaminyl-peptide cyclotransferase like, 谷氨酰胺酰肽环转移酶样酶)

谷氨酰胺酰肽环转移酶样酶 (glutaminyl-peptide cyclotransferase like, QPCTL) 具有独特的生物功能, 它在蛋白水解和细胞间通信中发挥着重要作用。近年来, 作为肿瘤治疗领域的新兴潜力靶点, 靶向 QPCTL 的药物研发和临床应用受到了广泛关注。然而, 目前关于 QPCTL 的研究相对较少, 其在肿瘤上的具体生理作用机制尚未明确, 药物研发的突破性进展也相对较少。值得注意的是, QPCTL 小分子抑制剂 ISM-8207 已进入 I 期临床试验, 这一进展标志着该领域取得了重大突破一大进步, 为 QPCTL 靶向治疗提供了新的希望和可能。

#### 1. 靶点机制 (图 1、2)

氨酰肽环转移 (QC) 酶是具有锌依赖性的氨酰基转移酶家族成员之一, 它能催化靶蛋白上的 N-端谷氨酰胺和谷氨酸残基环化为 N-末端焦谷氨酸 (pE), 这一过程被称为焦谷氨酰化。N-末端 pE 修饰能保护酶底物免受氨肽酶的蛋白水解作用, 并增加蛋白质的稳定性, 还可能有助于配体-受体之间的相互作用。

人体中的 QC 酶分为两种亚型: 分泌型 QC (也称为 sQC 或 QPCT) 和高尔基体常驻 QC (也称为 gQC 或 QPCTL 或 isoQC)。QPCT 和 QPCTL 为同工酶, 在结构上高度相似。QPCTL 由染色体 19q13.32 的 QPCTL 基因编码, 该染色体包含负责锚定高尔基体的 N 端序列。与 QPCT 相比, QPCTL 的活性位点口袋略宽且相对更开放, 这种结构差异可能导致其底物具有不同的特异性。

就肿瘤而言, QPCTL 的生物学功能, 尤其是其在肿瘤发生发展中的作用尚无定论。但可以确定的是, QPCTL 对靶蛋白的焦谷氨酰化修饰与癌细胞的免疫识别、免疫逃逸以及炎性疾病有关。北京大学魏文胜团队的研究发现, BTN 分子作为细胞表面受体, 与 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞的识别和杀伤肿瘤细胞密切相关。该研究首次鉴定了 QPCTL 可通过调控 BTN 分子的焦谷氨酰化修饰, 影响 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。当 QPCTL 基因被敲除时, BTN 分子的 N 端谷氨酰胺无法发生焦谷氨酰化修饰, 从而影响 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤。还有其他研究显示, QPCTL 是促使 CD47 与骨髓抑制性免疫受体 (SIRP $\alpha$ ) 有效结合的一个主要成分。肿瘤细胞上的 CD47 与 SIRP $\alpha$  相互作用, 会发出“不要吃我”的信号, 从而抑制巨噬细胞的吞噬作用, 导致癌细胞免疫监视逃避。而 QPCTL 缺陷则能显著增强巨噬细胞介导的肿瘤细胞吞噬作用。此外, 抑制 QPCTL 还可以通过重塑骨髓细胞的浸润来增强 PD-1 阻断的功效。QPCTL 能对趋化因子 CCL 2、CCL 7、C-X3-C 基序趋化因子配体 1 (CX3CL 1) 进行 pE 修饰, 这些趋化因子是单细胞吸引和迁移进入炎症过程的重要参与者。因此, 这些研究表明, QPCTL 是一个具有吸引力的癌症治疗靶标。

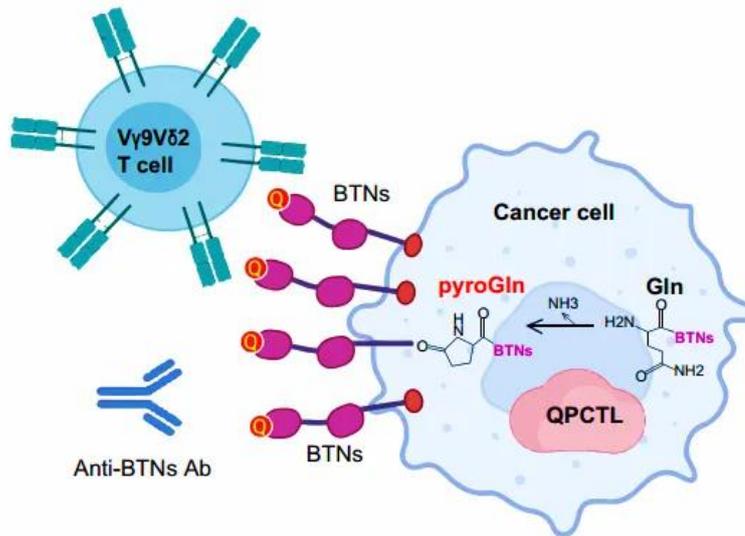


图 1: BTN 分子 N 端谷氨酰胺的焦谷氨酰化修饰。

来源: Wu Z, Lamao Q, Gu M, Jin X, et al. Unsynchronized butyrophilin molecules dictate cancer cell evasion of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T-cell killing[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(4):362-373. doi: 10.1038/s41423-024-01135-z.

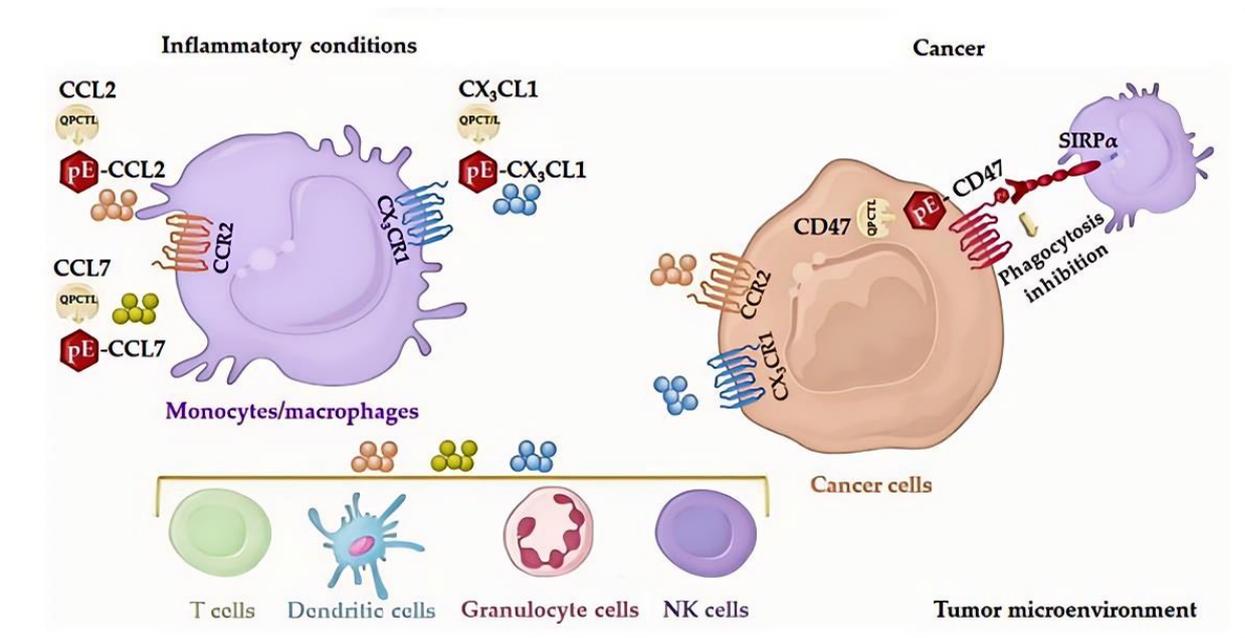


图 2: QPCTL 可能参与多种疾病的发病机制。

来源: Coimbra JRM, Moreira PI, Santos AE, et al. Therapeutic potential of glutaminyl cyclases: Current status and emerging trends[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(10):103644. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103644.

## 2. 临床研究现状

目前, 针对肿瘤免疫治疗的 QPCTL 抑制剂研究仍处于早期阶段, 全球范围内尚无靶向 QPCTL 的相关药物获批上市。然而, 在已开发用于治疗阿尔茨海默病的靶向 QPCTL 小分子抑制剂中, 意外发现 PBD 150、PQ 912 和 SEN 177 也表现出对 QPCTL 的抑制活性。

截至 2024 年 5 月，针对肿瘤治疗方面，全球仅有 1 项靶向 QPCTL 抑制剂进入临床 I 期研究，但 QPCTL 抑制剂的临床前研究已取得了一定的进展。

## 2.1 QPCTL 小分子抑制剂 ISM-8207

ISM-8207 是全球首创的针对 QPCTL 的小分子抑制剂，由生物医药科技公司英矽智能（Insilico Medicine）与复星医药（600196.SH；02196.HK）开发合作，作为治疗晚期恶性肿瘤的候选药物。临床前研究结果显示，ISM-8207 能够模拟遗传删除 QPCTL 的效果，减少 CD47 与 SIRP $\alpha$  的结合，从而阻断肿瘤细胞“别吃我”信号来攻击肿瘤细胞。在小鼠三阴性乳腺癌（TNBC）模型中，ISM8207 表现出显著的抗肿瘤活性，并且与抗 PD-1 抗体联合使用能够协同抑制肿瘤生长。在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）模型中，ISM8207 与利妥昔单抗联合使用也表现出协同效应。同时，它可以通过抑制化学趋化因子活性，重塑肿瘤内髓系细胞的组成，使其具有促炎性特征，从而增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤疗效。ISM8207 具有良好的耐受性和药代动力学特性，这些数据强力支持 ISM8207 作为一种新型癌症免疫治疗药物在临床上的进一步评估。目前，ISM-8207 已在 2024 年 3 月进入 I 期临床研究招募志愿者阶段。

## 2.2 QPCTL 靶向药物的临床前研究进展

QP5038 是同济大学王平团队与中国科学院上海药物研究所徐石林团队合作研发的新型苯甲腈类 QPCTL 抑制剂，是对 SEN177 进行结构优化后的产物，显著提高了 QP5038 与 QPCTL 的亲和性与抑制活性。研究发现，QP5038 在体外可抑制 QPCTL 酶活性，并在细胞水平显著促进巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用。此外，QP5038 联合 PD-1 抗体可以明显抑制小鼠体内移植瘤的生长。这项研究为深入探索 QPCTL 在肿瘤免疫中的生物学功能提供了高活性的工具分子，同时也为肿瘤免疫治疗药物的开发提供了先导化合物。

SC-2882 是一种口服小分子抑制剂，可诱导单核细胞化学引诱剂 CCL2 和 CCL7 的继发性蛋白水解和 CD47 的失活。临床前研究表明，SC-2882 在小鼠肿瘤模型中耐受性良好，能显著降低 SIRP $\alpha$  与 CD47 的结合。它可作为单药治疗或与抗 PD-L1 或顺铂联合治疗来抑制肿瘤生长。目前，SC-2882 正处于新药临床审批（IND）阶段，计划于 2024 年进入临床研究。

## 3. 前景与挑战

QPCTL 是一个新兴的、前景广阔的肿瘤疾病靶点。目前，所有 QPCTL 抑制剂均以 CD47-SIRP $\alpha$  为作用靶点，通过抑制 QPCTL 活性，阻断肿瘤相关靶蛋白的焦谷氨酰化修饰，从而发挥肿瘤免疫杀伤作用。此外，QPCTL 小分子抑制剂联合 PD-1 抑制剂治疗展现出了较好的应用前景。

ISM-8207 在晚期实体瘤和复发/难治性 B 细胞淋巴瘤中已开展了初期临床研究，但目前仍未有明确的研究结果证明其安全性和有效性。基于临床需求，明确 QPCTL 在肿瘤方面的生理作用机制，精准筛选可能从 QPCTL 抑制剂治疗中获益的人群，并有效管理药物相关的不良反应，是目前 QPCTL 靶向治疗必须解决的关键问题。总之，ISM-8207 进入临床试验阶段为靶向 QPCTL 治疗带来了新的希望，但仍面临着许多困难。未来，随着药物研发的推进，期待更多的数据能够证实 QPCTL 抑制剂在肿瘤领域的安全性和有效性。

（执笔：刘 燕）

（审校：刘爱军）

## 参考文献

1. Yu L, Zhao P, Sun Y, et al. Development of a potent benzonitrile-based inhibitor of glutaminyl-peptide cyclotransferase-like protein (QPCTL) with antitumor efficacy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):454. doi: 10.1038/s41392-023-01715-x.
2. Vijayan DK, Zhang KYJ. Human glutaminyl cyclase: Structure, function, inhibitors and involvement in Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147:104342. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104342.
3. Coimbra JRM, Moreira PI, Santos AE, et al. Therapeutic potential of glutaminyl cyclases: Current status and emerging trends[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(10):103644. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103644.
4. Wu Z, Lamao Q, Gu M, Jin X, et al. Unsynchronized butyrophilin molecules dictate cancer cell evasion of Vγ9Vδ2 T-cell killing[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(4):362-373. doi: 10.1038/s41423-024-01135-z.
5. Rao S, Fu Y, Zhang M, et al. 45P Therapeutic potential of ISM8207: A novel QPCTL inhibitor, in triple-negative breast cancer and B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Annals of Oncology*, 2023, 9(34):S201.
6. Yu L, Zhao P, Sun Y, et al. Development of a potent benzonitrile-based inhibitor of glutaminyl-peptide cyclotransferase-like protein (QPCTL) with antitumor efficacy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):454. doi: 10.1038/s41392-023-01715-x.
7. Nicolas Di Siervi, Jasper Mullender. Qpctl Inhibition, By Targeting the Inflammatory Tumor Microenvironment, Constitutes a Novel Therapeutic Approach for Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Blood*, 2023 (142 Supplement 1):49.

## 三十一、RXRs (retinoid X receptors, 类视黄醇 X 受体)

### 1. 靶点机制 (图 1)

类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptors, RXRs) 是调控细胞正常生理活动的重要因子,也是肿瘤治疗极具潜力的靶点。RXRs 具有可变的 N 末端结构域 (N-terminal domain, NTD)、一个高度保守的 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD) 以及一个 C 末端配体结合域 (ligand binding domain, LBD)。RXRs 包括 RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  和 RXR $\gamma$  三种亚型,分别由 RXRA, RXRB 和 RXRG 基因编码,且均广泛表达于各类细胞中,执行相似的细胞功能。然而,各亚型的相对表达模式在不同的细胞类型中展现出差异性。RXRs 通过与其他核受体 (nuclear receptors, NRs) 结合,调节多个生物过程,包括发育、代谢和细胞稳态平衡。

RXRs 能与多种 NRs 形成异二聚化受体,如过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs),肝 X 受体 (liver X receptors, LXRs),法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptors, FXRs),视黄酸受体 (retinoic acid receptors, RARs),维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 和甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptors, TRs)。根据对基因表达的调控作用,这些异二聚体受体可分为两类,PPARs、LXRs 和 FXRs 与 RXRs 结合可促进基因表达,而 RARs、VDR 和 TRs 与 RXRs 结合则抑制基因表达。因此,RXRs 在肿瘤发生发展中的作用取决于 RXRs/NRs 异二聚体的不同结合模式,其中 RARs/RXRs 对肿瘤细胞分化的调控作用较为明确。

视黄酸 (即维甲酸, Retinoic acid, RA) 与视黄酸受体  $\alpha$  (Retinoic Acid Receptor  $\alpha$ , RARA) 结合后,可促进 RARA 与类视黄醇 X 受体  $\alpha$  (Retinoid X receptors alpha, RXRA) 的二聚化,进而通过与靶基因启动子区域视黄酸反应元件 (Retinoic acid response elements, RAREs) 结合,调控靶基因的转录,参与调节细胞生长、分化、稳态和凋亡等过程。

RARA/RXRA 调控通路异常已在多种肿瘤中被报道,且 RARA 或 RXRA 低表达或功能降低的患者预后较差。与急性早幼粒细胞白血病不同,RARA 及 RXRA 基因突变在实体瘤中并不常见 (约 1%~2%,数据来源于 <https://www.cbioportal.org> 的 76639 个恶性肿瘤测序结果)。目前认为,RARA/RXRA 调控通路异常会抑制肿瘤细胞分化,而激活 RARA/RXRA 则可以诱导肿瘤细胞分化,因此被视为潜在的抗肿瘤治疗靶点。

另一方面,RXRA 还可通过其他机制促进肿瘤进展。研究发现,肿瘤细胞中高表达的磷酸化 RXRA 可转位至中心体,促进肿瘤细胞中的 Polo 样激酶 1 (PLK1) 激活、中心体成熟和有丝分裂进程,而抑制 RXRA 则可影响肿瘤细胞的有丝分裂。

### 2. 临床研究现状

目前,针对 RXRs 的药物主要分为两大类:RXRs 激动剂和抑制剂,这两类药物在实体瘤中的应用均处于临床研究阶段。

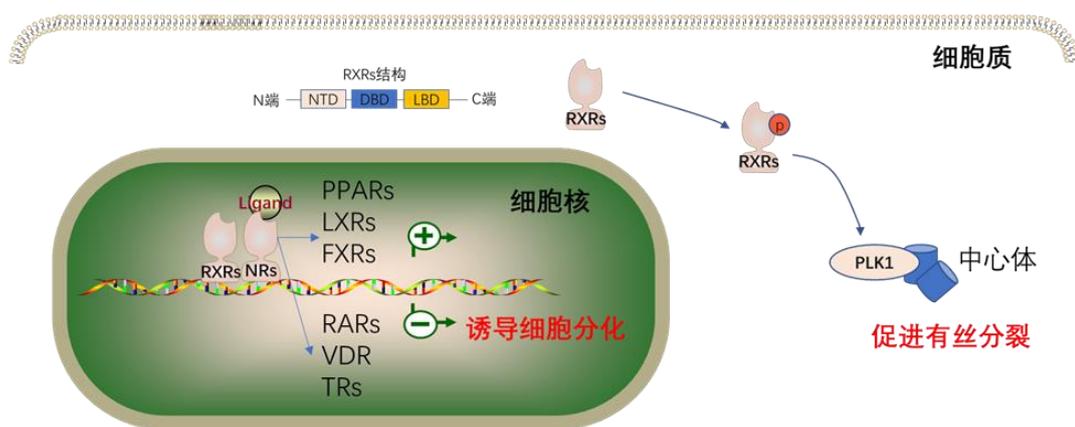


图 1: RXRs 结构及作用模式图。

来源: Niu Q, Li Z, Jiang H, et al. *Linc-ROR inhibits NK cell-killing activity by promoting RXRA ubiquitination and reducing MICB expression in gastric cancer patients*[J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(2):e30516. doi: 10.1002/jcb.30516.

## 2.1 视黄酸 (Retinoic acid, RA)

生理状态下, RA 是由视黄醇 (Retinol、Vitamin A) 代谢转变而来。视黄醇是一种必需的脂溶性微量营养素, 在胚胎发生、器官发育、免疫系统和视觉系统功能中发挥重要作用。视黄醇可经视黄醇脱氢酶家族 (Retinol dehydrogenases, RDHs) 代谢成视黄醛, 这一代谢反应是可逆的, 视黄醛也可以在脱氢/还原酶家族 (Dehydrogenase/Reductase SDR family, DHRS) 的作用下转化为视黄醇。而视黄醛可进一步经视黄醛脱氢酶家族 (Retinaldehyde dehydrogenase family, ALDHs) 不可逆地代谢为 RA。RA 的合成取决于 RDHs 和 DHRS 之间的平衡。RA 包括多种同分异构体, 如全反式维甲酸 (all-trans-retinoic acid, ATRA)、13-顺式维甲酸 (13-cis retinoic acid, 13-cRA) 和 9-顺式维甲酸 (9-cis-retinoic acid, 9-cRA) 等, 其中 ATRA 是最稳定和最常见的同分异构体, 其分子式为  $C_{20}H_{28}O_2$ , 相对分子量为  $30.044 \times 10^4$ 。ATRA 具有较强的穿透细胞膜的能力, 是唯一可进入细胞核的维甲酸分子。

视黄酸在白血病中的治疗作用已得到广泛认可, 但在实体瘤中的应用尚处于探索阶段。目前, 关于 RA 在实体瘤中的临床研究有 200 多项, 大部分集中在 I-II 期, 已有的数据证明视黄酸在多种实体瘤中具有一定的临床疗效。最近一项随机双盲临床研究中, 108 例伴有肝外转移的晚期肝细胞肝癌患者被以 1: 1 的比例随机给予 FOLFOX4 方案联合全反式维甲酸或安慰剂。研究结果提示, FOLFOX4 方案联合全反式维甲酸可以明显延长患者无进展生存期 (7.1 月对比 4.2 月, HR 0.62, 95%CI 0.41~0.94, P=0.024) 及总生存期 (16.2 月对比 10.7 月, HR 0.56, 95%CI 0.33~0.93, P=0.025)。

## 2.2 贝沙罗汀 (Bexarotene, Targretin)

贝沙罗汀是一种新型的 RXRs 受体选择性的合成维甲酸类似物, 它可以选择性地与 RXRs 各亚单位 ( $RXR\alpha$ ,  $RXR\beta$ ,  $RXR\gamma$ ) 结合。贝沙罗汀由美国 Ligand 制药公司研制,

其口服软胶囊和外用凝胶剂早在 2000 年经 FDA 批准在美国上市，用于治疗皮肤 T-细胞淋巴瘤（CTCL）。研究表明，贝沙罗汀结合光（化学）疗法对 CTCL 具有显著疗效和安全性。患者每日口服贝沙罗汀（300mg/m<sup>2</sup>）联合浴-补骨脂素加紫外线 A（PUVA）或窄波紫外线 B（UVB）治疗 24 周，结果显示总反应率超过 80.0%。所有患者均经历了不同程度的药物不良反应，但大多数为轻度至中度，表明贝沙罗汀联合 PUVA 治疗 CTCL 患者具有良好的疗效和安全性。

### 2.3 NM6603（藤济生物）

NM6603 是一种人工合成的 RXRA 小分子抑制剂。目前正在进行的一项 I 期、多中心、开放标签的 3+3 剂量递增研究（NCT06046066），以评估 NM6603 在晚期实体瘤患者中的安全性、最大耐受剂量（MTD）、推荐的 2 期剂量（RP2D）、药代动力学和初步抗肿瘤活性（研究详情见：<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06046066>）。该研究分为两部分：第 1 部分，NM6603 每天给药一次；第 2 部分，NM6603 每天给药两次，以探索每日两次给药对 NM6603 的药代动力学、安全性和耐受性以及抗肿瘤活性特征的影响。

## 3. 前景与挑战

RXRs 通路异常是多种实体瘤的共同特征，但其在不同肿瘤中对肿瘤生物学行为的影响可能存在显著差异，这导致 RXRs 的激动剂和抑制剂在不同肿瘤中的治疗效果也可能不同。因此，对于 RXRs 通路异常的治疗需要进行个体化处理，而这一处理的前提是继续深入研究 RXRs 在不同肿瘤中的作用机制，并寻找相应的疗效预测指标。另外，值得注意的是，RXRs 通路异常不仅存在于肿瘤细胞中，还有数据提示多种肿瘤间质细胞也会出现该异常。激活 RXRs 通路不仅能够诱导肿瘤细胞凋亡，同时也可促进肿瘤间质细胞的分化，这一特性可能为逆转肿瘤耐药提供一个可行的策略。

（执笔：黄桂春）

（审校：刘爱军）

## 参考文献

1. Leal AS, Hung PY, Chowdhury AS, et al. Retinoid X Receptor agonists as selective modulators of the immune system for the treatment of cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 252:108561. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108561.
2. Font-Díaz J, Jiménez-Panizo A, Caelles C, et al. Nuclear receptors: Lipid and hormone sensors with essential roles in the control of cancer development[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73:58-75. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.12.007.
3. Chen F, Kolben T, Meister S, et al. The role of resveratrol, Sirtuin1 and RXR $\alpha$  as prognostic markers in ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(6):1559-1572. doi: 10.1007/s00404-021-06262-w.

4. Zhang L, Tian Y, Wang J, et al. Network pharmacology-based research on the effect of *Scutellaria baicalensis* on osteosarcoma and the underlying mechanism[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(46):e35957. doi: 10.1097/MD.00000000000035957.
5. Niu Q, Li Z, Jiang H, et al. Linc-ROR inhibits NK cell-killing activity by promoting RXRA ubiquitination and reducing MICB expression in gastric cancer patients[J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(2):e30516. doi: 10.1002/jcb.30516.
6. Choi WS, Liu RZ, Mak C, et al. Overcoming retinoic acid resistance in HER2-enriched breast cancers: role of MYC[J]. *FEBS J*, 2024. doi: 10.1111/febs.17151.
7. Xie G, Zhou Y, Tu X, et al. Centrosomal Localization of RXR $\alpha$  Promotes PLK1 Activation and Mitotic Progression and Constitutes a Tumor Vulnerability[J]. *Dev Cell*, 2020, 55(6):707-722.e9. doi: 10.1016/j.devcel.2020.11.012.
8. Choi EH, Daruwalla A, Suh S, et al. Retinoids in the visual cycle: role of the retinal G protein-coupled receptor[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62:100040. doi: 10.1194/jlr.TR120000850.
9. Kutny MA, Alonzo TA, Abla O, et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1):79-87. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5206.
10. Wang HY, Gong S, Li GH, et al. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial)[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(11):158. doi: 10.1038/s41408-022-00753-y.
11. Molina AM, van der Mijn JC, Christos P, et al. NCI 6896: a phase I trial of vorinostat (SAHA) and isotretinoin (13-cis retinoic acid) in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(5):1383-1389. doi: 10.1007/s10637-019-00880-7.
12. Sun J, Mao F, Liu C, et al. Combined FOLFOX4 with all-trans retinoic acid versus FOLFOX4 with placebo in treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a randomized, double-blind comparative study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):368. doi: 10.1038/s41392-023-01604-3.
13. Morita A, Tateishi C, Muramatsu S, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with photo(chemo)therapy for cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(5):443-451. doi: 10.1111/1346-8138.15310.
14. Morita A, Tateishi C, Ikumi K, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Bexarotene and Photo(Chemo)Therapy Combination Therapy and Bexarotene Monotherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022, 12(3):615-629. doi: 10.1007/s13555-021-00655-0.
15. Kocher HM, Basu B, Froeling FEM, et al. Phase I clinical trial repurposing all-trans retinoic acid as a stromal targeting agent for pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4841. doi: 10.1038/s41467-020-18636-w.

## 三十二、Siglec-15 (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-15, 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15)

唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15 (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-15, Siglec-15) 作为一种新兴的免疫治疗靶点, 在癌症免疫治疗领域已引起广泛关注。目前, 靶向 Siglec-15 的药物研发已取得显著进展, 涵盖了单克隆抗体等多种新型药物, 这些药物的临床研究正在加速推进。未来的研究将继续深入探索 Siglec-15 在不同癌症类型中的作用机制, 尽管面临诸多挑战, 但这一领域的发展有望为对现有治疗手段无响应的患者提供新的治疗选择。

### 1. 靶点机制 (图 1)

Siglec 家族作为免疫球蛋白超家族的一部分, 在脊椎动物中发挥着识别内源性或外源性配体并调节细胞反应等多种功能。其中, Siglec-15 是这一家族中具有免疫抑制作用的成员, 能够结合唾液酸。其序列与 PD-L1 相似, 主要功能是抑制抗肿瘤免疫反应。这一作用机制于 2019 年由耶鲁大学的陈列平教授在《Nature Medicine》上发表的研究中被首次详细阐述。Siglec-15 之前被认为是编码异常短的细胞外结构域 (exceptionally short extracellular domain, ECD) 的 Siglec 家族基因。蛋白质序列分析显示, Siglec-15 的 ECD 包含一个免疫球蛋白可变区 (immunoglobulin variable region, IgV) 和一个恒定类型 2 (immunoglobulin constant type, IgC2) 区域, 这些区域与 B7 基因家族具有超过 30% 的同源性, 与 B7 家族的其他成员相似。

不同于大多数 Siglec 家族成员, Siglec-15 的胞质域中缺乏免疫受体酪氨酸基抑制基序 (the immune receptor tyrosine-based inhibition motifs, ITIMs), 而是通过与包含免疫受体酪氨酸基活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 的信号转导适配器蛋白 (如 signaling adaptor DNAX-activating protein of 12/10 kDa, DAP12 和 DAP10) 相互作用来发挥其下游效应。当 Siglec-15 与其配体结合后, DAP12 或 DAP10 中的 ITAMs 被磷酸化, 招募并激活下游信号分子, 最终传递抑制性信号, 抑制 T 细胞活化和功能。

Siglec-15 在多种癌症类型中呈现表达上调的现象。研究揭示, 该分子在非小细胞肺癌 (NSCLC)、乳腺癌、头颈鳞状细胞癌 (HNSCC) 以及膀胱癌中均有显著表达, 尤其在肿瘤组织和基质中的免疫细胞内表达尤为突出。以非小细胞肺癌为例, Siglec-15 在肿瘤细胞和间质细胞中的表达率分别为 40.1% 和 83.0%, 显示出其在肿瘤微环境中的重要作用。Siglec-15 通过与肿瘤浸润免疫细胞上的受体结合, 传递抑制性信号, 进而降低 T 细胞的活性, 帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监视。

在多种癌症类型中, Siglec-15 与 PD-L1 的表达呈现互斥关系, 即两者很少在同一细胞中同时表达。Siglec-15 通过抑制巨噬细胞和髓系细胞的激活发挥免疫调节功能, 而 PD-L1 通过抑制 T 细胞帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 对这两种分子的表

达具有相反的调控作用：抑制 Siglec-15 而诱导 PD-L1。这一机制解释了在非小细胞肺癌（NSCLC）中，两者的表达几乎不重叠。这种互斥关系表明，Siglec-15 可作为 PD-1/PD-L1 治疗无效患者的新靶点，联合靶向两者的策略可能提高疗效。此外，研究显示 Siglec-15 敲除的小鼠未发生自身免疫或其他疾病，这表明 Siglec-15 抑制可能不会引起正常细胞的不良反应。因此，针对 Siglec-15 的治疗策略有望提高抗 PD-1 治疗的效果。

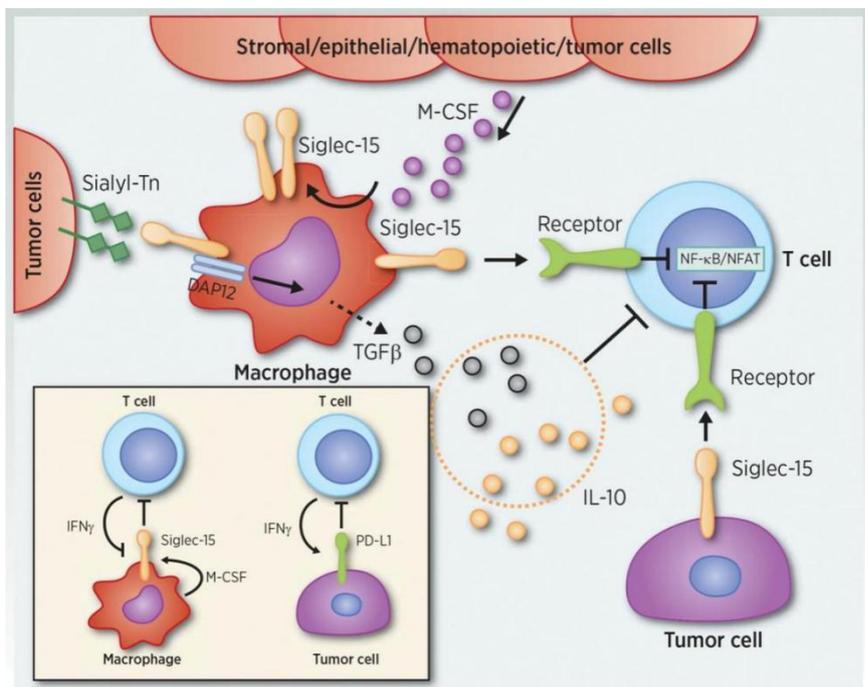


图 1: Siglec-15 在免疫调节中的工作模型。

来源: Sun J, Lu Q, Sanmamed MF, et al. Siglec-15 as an Emerging Target for Next-generation Cancer Immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(3):680-688. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2925.

## 2. 临床研究现状

Siglec-15 的相关研究目前在临床应用方面取得了显著进展。全球多家制药公司已开发出几款在研的 Siglec-15 抑制剂，包括单克隆抗体、阻断型适配体等。

### 2.1 Siglec-15 的单克隆抗体

NC318 是由 NextCure 开发的针对 Siglec-15 的单克隆抗体。临床前研究表明，NC318 通过阻断 Siglec-15 与 T 细胞的相互作用，显著恢复了 T 细胞功能并展示了强大的抗肿瘤活性。在初步的临床试验中，NC318 表现出良好的安全性和耐受性，客观缓解率为 5.4%（37 例中的 2 例），包括 1 例完全缓解和 1 例部分缓解。其主要副作用包括腹泻和无症状的淀粉酶和脂肪酶升高，一些患者还出现了白癜风，这被认为是免疫活化的标志。尽管 I 期试验主要关注安全性，但一些患者（尤其是非小细胞肺癌患者）显示出完全或部分的肿瘤缓解。研究还发现，NC318 的治疗效果与 Siglec-15 的表达水平密切相关，表达水平高的患者往往对治疗反应更好。然而，2020 年 7 月，NextCure 公布了 NC318 单药治疗 I/II

期临床研究的最新进展，结果未达预期，因此决定终止 NC318 单药治疗在 NSCLC 和卵巢癌的进一步研究，但对头颈癌和三阴性乳腺癌的研究将继续进行。

PYX-106 是由 Pyxis Oncology 开发的一种针对 Siglec-15 的全人源 IgG1k 单克隆抗体。与 NC318 相比，它具有更高的亲和力和更长的半衰期。PYX-106 能高效地结合 Siglec-15，阻断其与 T 细胞的相互作用，从而解除对 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抑制，促进 IFN- $\gamma$  的分泌并抑制肿瘤生长。目前，在一项首次人体开放标签、非随机、I 期剂量递增研究中，初步数据表明，在所测试的剂量范围内，PYX-106 具有良好的耐受性和安全性，没有观察到显著的剂量限制性毒性。

PYX-106 和 NC318 的临床研究均显示了其在逆转 T 细胞抑制和提高抗肿瘤免疫反应方面的潜力。未来的研究将继续探索这些治疗的长期疗效和安全性，并致力于开发精确的生物标志物，以优化患者选择和治疗效果评估。

## 2.2 Siglec-15 的适配体辅助免疫检查点阻断 (Ap-ICB) 方法

鉴于当前抗体免疫检查点阻断 (ICB) 疗法存在的低响应率和适应性耐药性问题，一种新型的免疫治疗策略应运而生，即针对 Siglec-15 的适配体辅助免疫检查点阻断 (Ap-ICB) 方法。适配体 (Aptamer) 是一种由短单链 DNA 或 RNA 组成的分子，它们通过特定的三维结构与目标分子 (如蛋白质、小分子、离子等) 实现高特异性和高亲和力结合。这种特性赋予了适配体类似抗体的高亲和力和特异性，同时它们可以通过体外筛选技术从庞大的核酸序列库中获得。

在研究中，通过蛋白质适配体筛选，我们成功识别出具有高亲和力的 WXY3 适配体，并将其应用于 Siglec-15 的 Ap-ICB 方法中。体内试验结果显示，WXY3 适配体显著降低了肿瘤体积和转移结节的数量，同时未见明显的生物毒性或组织损伤。在同基因小鼠模型中，WXY3 适配体还展示了显著的抗肿瘤免疫作用和抑制肿瘤生长/转移的效果。

为了进一步提升疗效，研究者创新性地开发了适配体基球状核酸 (Ap-SNA)。该技术利用金纳米颗粒作为支架，将多个适配体分子组装在一起，从而增强了多价结合和空间位阻效应。然而，需要注意的是，该疗法目前仍处于临床前研究阶段。未来，我们需要深入研究 Siglec-15 的结构信息和受体，以优化 Ap-ICB 策略并提升抗肿瘤效果。

## 2.3 联合治疗

Siglec-15 的独特之处在于其表达与 PD-L1 呈互斥关系，这意味着针对 Siglec-15 的治疗可能为那些对 PD-1/PD-L1 治疗无反应的患者提供额外的疗效。因此，联合使用 Siglec-15 抗体和 PD-1/PD-L1 抗体有望产生协同效果，从而提高治疗效率。Siglec-15 通过与 T 细胞上的唾液酸糖链结合，以独立于 PD-1/PD-L1 通路的方式抑制 T 细胞活化。同时阻断这两条通路可以全面解除 T 细胞的免疫抑制，进而增强抗肿瘤免疫反应。在动物模型中，联合靶向 Siglec-15 和 PD-1/PD-L1 已经显示出了显著的协同抗肿瘤效果。

除了与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合，Siglec-15 抑制剂还可以与其他类型的免疫疗法结合使用，以实现多重免疫调节。特别是与 CTLA-4 抑制剂联合使用，因为 CTLA-4 是另一个重要的免疫检查点分子，主要抑制 T 细胞的初始活化。考虑到不同患者的肿瘤具有不同的免疫逃逸机制，联合使用 Siglec-15 抑制剂和其他免疫疗法不仅可以降低每种药物的剂量，从而减少副作用，还有望增强整体治疗效果。

### 3. 前景与挑战

Siglec-15 是一个在免疫治疗领域中备受关注的靶点，其在多种癌症中的作用显著。在食管鳞状细胞癌中，Siglec-15 的表达水平已被视为一种预测化疗效果的潜在生物标志物。针对结直肠癌的研究进一步揭示，Siglec-15-Sia 轴抑制剂能够通过靶向 miR-6715b-3p 和相关癌基因，有效诱导癌细胞凋亡。而在头颈鳞状细胞癌中，该靶点的表达显著上调，并通过抑制 T 细胞功能来促进肿瘤的生长和转移。

尽管初期的研究显示出 Siglec-15 靶向疗法的显著治疗效果，但长期使用可能导致肿瘤细胞的耐药性，这一问题亟待通过更深入的研究和临床试验来解决。此外，目前对于 Siglec-15 介导免疫抑制的确切机制的理解尚不深入，而这些基础研究对于开发更有效的 Siglec-15 靶向疗法至关重要。

另一个主要挑战在于识别最适合 Siglec-15 靶向治疗的生物标志物。目前的临床试验（如 NC318 的 I 期试验）在筛选针对性生物标志物方面存在不足，因此需要进一步研究，以确定哪些生物标志物（如 Siglec-15 IHC 或 mRNA、PD-L1、M-CSF 等）能最佳地指导患者选择并预测治疗反应。生物标志物的准确识别能优化患者选择，从而提高治疗效果。

此外，联合治疗策略的确定也是一个复杂的问题。Siglec-15 靶向疗法与现有的 PD-1/PD-L1 抑制剂、化疗药物或其他免疫治疗药物的联合使用，有望带来更好的治疗效果。然而，如何科学合理地设计这些联合治疗方案，以最大化疗效并最小化副作用，需要进行大量的临床试验和深入的数据分析。

通过克服当前面临的挑战，Siglec-15 阻断疗法有望为癌症患者提供新的治疗希望，特别是对于那些对现有免疫治疗手段无响应的患者。

（执笔：李因涛）

（审校：程颖）

### 参考文献

1. Wang J, Sun J, Liu LN, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. Nat Med, 2019, 25(4):656-666. doi: 10.1038/s41591-019-0374-x.
2. Angata T. Siglec-15: a potential regulator of osteoporosis, cancer, and infectious diseases[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1):10. doi: 10.1186/s12929-019-0610-1.

3. Shafi S, Aung TN, Xirou V, et al. Quantitative assessment of Siglec-15 expression in lung, breast, head, and neck squamous cell carcinoma and bladder cancer[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10):1143-1149. doi: 10.1038/s41374-022-00796-6.
4. Kang F-B, Chen W, Wang L, et al. The diverse functions of Siglec-15 in bone remodeling and antitumor responses[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155:104728. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104728.
5. Cao G, Xiao Z, Yin Z. Normalization cancer immunotherapy: blocking Siglec-15![J] *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4:10. doi: 10.1038/s41392-019-0045-x.
6. Shafi S, Aung TN, Robbins C, et al. Development of an immunohistochemical assay for Siglec-15[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(7):771-778. doi: 10.1038/s41374-022-00785-9.
7. Sun J, Lu Q, Sanmamed MF, et al. Siglec-15 as an Emerging Target for Next-generation Cancer Immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3):680-688. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2925.
8. Tolcher A, Hamid O, Weber J, et al. Single agent anti-tumor activity in PD-1 refractory NSCLC: phase 1 data from the first-in-human trial of NC318, a Siglec-15-targeted antibody[C] // *JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER. CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND: BMC*, 2019, 7.
9. Spira A, Gordon MS, Henry J, et al. First-in-human, open-label, multicenter, phase 1 clinical study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-Siglec-15 PYX-106 in subjects with advanced solid tumors.
10. Wu Q, Wei X, Chen F, et al. Aptamer-Assisted Blockade of the Immune Suppressor Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin-15 for Cancer Immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(52):e202312609. doi: 10.1002/anie.202312609.
11. Moreira RS, da Silva MM, de Melo Vasconcelos CF, et al. Siglec 15 as a biomarker or a druggable molecule for non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(19):17651-17661. doi: 10.1007/s00432-023-05437-z.
12. Huang Z, Guo Y, Li B, et al. Siglec-15 on macrophages suppress the immune microenvironment in patients with PD-L1 negative non-metastasis lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(3):427-438. doi: 10.1038/s41417-023-00713-z.
13. Zhou S, Wang Y, Zhang R, et al. Association of Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin 15 With Phenotypes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma in the Setting of Neoadjuvant Chemoradiotherapy[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1):e2250965. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50965.
14. Ahmad MS, Braoudaki M, Patel H, et al. Novel Siglec-15-Sia axis inhibitor leads to colorectal cancer cell death by targeting miR-6715b-3p and oncogenes[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1254911. doi: 10.3389/fimmu.2023.1254911.
15. Zhang X-Y, Shi J-B, Jin S-F, et al. Metabolic landscape of head and neck squamous cell carcinoma informs a novel kynurenine/Siglec-15 axis in immune escape[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(6):670-694. doi: 10.1002/cac2.12545.

### 三十三、SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1, 细胞因子信号抑制因子 1)

细胞因子信号抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1), 作为细胞因子信号抑制因子家族 (SOCS) 的重要成员, 扮演着细胞因子介导免疫反应中负性调节因子的重要角色。研究表明, SOCS1 能够有效抑制包括 IL-6、IFN $\gamma$ 、TPO、LIF、OM 等多种细胞因子所介导的信号传导过程, 从而实现机体免疫反应的精细调控。值得注意的是, SOCS1 的异常表达与血液系统肿瘤、实体瘤以及多种自身免疫性疾病的发展密切相关。随着二代测序、基因编辑等现代生物技术的不断进步, SOCS1 在肿瘤发生机制及其治疗中的应用潜力得到了更为深入地揭示和阐述。

#### 1. 靶点机制 (图 1)

SOCS 家族成员结构基本相似, 均包含氨基酸长度不等的 N 端、中央 SH 结构域以及 SOCS 盒结构域 (该结构域含有一个由 40 个氨基酸组成的 C 端保守序列)。作为 JAK-STAT 信号通路的主要负调节因子, SOCS 被视为 STATs 的靶基因, 能够直接对抗 STATs 的活化, 从而形成经典的反馈回路。现有研究表明, 在生理状态下, 包括 SOCS1 在内的细胞因子抑制因子家族蛋白通常呈现不表达或低表达的状态。然而, 当不同细胞因子诱导 JAK-STAT 信号通路激活时, 这些蛋白会开始合成, 并通过以下三种主要途径发挥负调节机制: ①通过与受体上的磷酸化酪氨酸位点结合, 物理性地阻断 STATs 与受体的结合; ②直接与 JAKs 或受体结合, 特异性地抑制 JAKs 的激酶活性, 进而抑制其对下游 STAT 的磷酸化能力; ③SOCS 与延伸蛋白 BC 复合物 (elongin BC) 以及 cullin 2 结合, 共同构成 ECS 复合物 (Elongin-Cullin-SOCS box complex), 这一复合物能够促进与 SOCS 结合的 JAKs 的泛素化, 从而使其降解。基于 SOCS1 在细胞因子信号转导通路中的负调节作用, 科学家们对其在抗肿瘤免疫和肿瘤发生中的作用机制进行了深入的探索和研究。

#### 1.1 SOCS1 与抗肿瘤免疫

作为 JAK-STAT、TLR 等炎症相关信号通路的关键负反馈调节分子, SOCS1 在调控免疫细胞激活、分化中发挥关键作用。具体而言, IL-6 是抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞 Th1 分化的关键细胞因子, 而 SOCS1 作为其下游的关键作用分子, 能够通过作用于 IFN- $\gamma$ /STAT1 轴进而抑制 Th1 分化。同样, 在 G-CSF 诱导 T 细胞免疫耐受的过程中, SOCS1 也作为关键的调控分子, 其高表达可以负反馈抑制 CSF3R/STAT3 通路, 并同时抑制 NLRP3 炎症小体介导的信号, 从而有效抑制 T 细胞的增殖及炎症因子的分泌。相反, 在 CD8<sup>+</sup> T 细胞中沉默 SOCS1 的表达, 可以显著增强其抗肿瘤的杀伤性。值得注意的是, SOCS1 在固有性免疫系统中同样扮演着重要角色。例如, 在 NK 细胞中, 免疫调节因子 G-CSF 主要通过上调 SOCS1 的表达来抑制 IFN- $\gamma$  的分泌, 这提示我们靶向 GR-SOCS1 轴来调控 IFN- $\gamma$  的分泌可能在炎症性疾病的治疗中具有潜在的应用价值。此外, SOCS1 也是树突细胞 (DC)

激活和诱导适应性免疫的关键负性调节因子，抑制其表达可以显著增强 DC 的抗原呈递能力及抗原特异性的抗肿瘤免疫效应。

近年来，随着基因编辑技术的发展，SOCS1 在免疫细胞中的分子“刹车”角色得到了更加深入地挖掘和验证。法国居里研究所的科学家通过对小鼠使用全基因组 CRISPR-Cas9 筛查发现 SOCS1 蛋白是导致 CD4+ T 细胞受抑制的关键“刹车”，SOCS1 基因失活可恢复 CD4+ T 细胞增殖。进一步在动物模型中证实，在靶向 CD19 的 CAR-T 细胞中抑制 SOCS1 后，可显著改善 CD4+ CAR-T 细胞的增殖和肿瘤浸润。这一研究不仅解释了现阶段 CAR-T 治疗中 CD4+ T 细胞需要不断抗原刺激才能继续增殖的现象，也提供了增强 CAR-T 治疗临床疗效的新策略。此外，SOCS1 编辑同样可以调节 CD8+ T 细胞的抗肿瘤活性，在黑色素瘤动物模型中，SOCS1 敲除 CD8+ T 的小鼠肿瘤生成明显受抑制。进一步免疫分析显示敲除组中肿瘤微环境中杀伤性 T 细胞浸润更多。

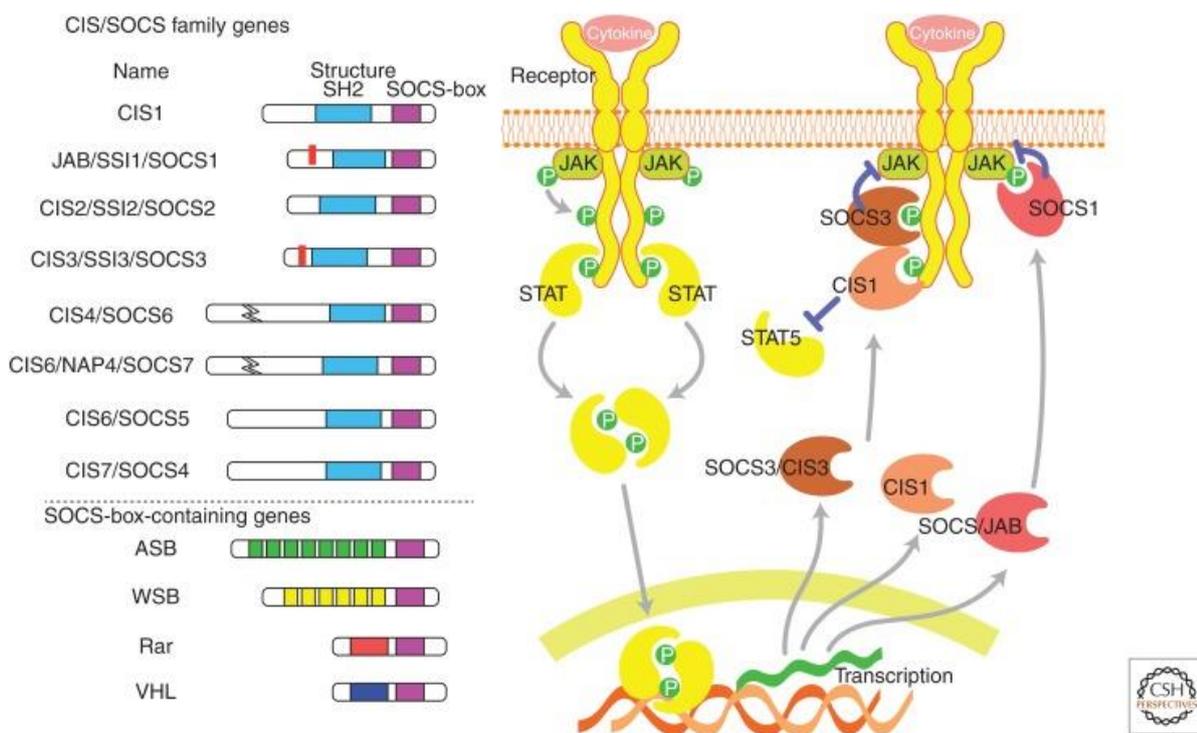


图 1: SOCS 家族及作用机制。

来源: Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, et al. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(7):a028571. doi: 10.1101/cshperspect.a028571.

## 1.2 SOCS1 与肿瘤发生

在肿瘤发生的研究中，SOCS1 被证实为一种独特的肿瘤抑制基因，它通过介导炎症反应而参与肿瘤的发生过程。研究者对 200 余名慢性肝病患者的 SOCS1 甲基化水平进行了检测，发现 SOCS1 甲基化水平与纤维化严重程度及肝癌的发生密切相关。进一步在小鼠肝纤维化及肿瘤动物模型中证实，与野生型 (SOCS1+/+) 小鼠相比，SOCS1 单倍体剂

量不足小鼠 (SOCS1<sup>+/-</sup>) 的纤维化程度更重, 且 SOCS1 的杂合缺失可以促进肝细胞癌的进程。Ilangumaran S 团队对其中的分子机制进行了深入探索, 并发现 SOCS1 可以通过抑制 c-MET 信号通路来抑制肝癌的浸润和远处转移。在结直肠癌中, SOCS1 则通过调控 IFN $\gamma$ -STAT1 通路来抑制肠道的慢性炎症, 进而发挥抑癌作用。此外, SOCS1 的高甲基化在食管鳞癌、妇科肿瘤中也有相关报道。值得一提的是, SOCS1 还被证实可以通过与 Rad3 相关蛋白的相互作用来参与 G2/M 检查点的细胞周期调控, 并在体外实验中抑制胃癌细胞的增殖。

## 2. 临床研究现状

作为肿瘤治疗领域的新靶点, SOCS1 的探索目前尚处于初级阶段, 围绕该靶点的相关研究大多仍停留在临床前阶段。从免疫细胞的负性检查点机制入手, SOCS1 的沉默被视为优化 CAR-T 细胞疗法的一种策略。随着基因编辑技术的日益成熟, 这一优化策略的临床转化成为可能, 并首次在肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 疗法中进行了尝试。

KSQ Therapeutics 的研究团队通过大规模的体内和体外 CRISPR/Cas9 筛选, 揭示了 SOCS1 作为增强 T 细胞功能的关键靶点的重要性。在小鼠 CD8<sup>+</sup> T 细胞治疗模型中, 他们发现 SOCS1 是限制淋巴器官中央记忆性 T 细胞聚集和效应 T 细胞肿瘤内浸润的关键因素。利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术沉默 SOCS1 基因后, 鼠源性的工程化 T 细胞 (KSQ-001) 在 PD-1 难治性动物实体瘤模型中展现出了更强的抗肿瘤能力。进一步的分析显示, 抗肿瘤的内存 T 细胞在外周血中的持续时间显著延长, 超过 150 天。基于这一重要发现, 工程化的 eTIL 产品 KSQ-001EX 近期获得了 FDA 的研究性新药 (IND) 批准。目前, 美国 MD 安德森癌症中心已经启动了一项开放标签、以安全性为主导的 I/II 期临床研究 (NCT06237881), 旨在评估 KSQ-001EX 在黑色素瘤、头颈鳞状细胞癌和非小细胞肺癌患者中的安全性、耐受性 (I 期临床试验) 以及在特定癌种队列中的抗肿瘤活性 (II 期临床试验)。该研究已经开始入组患者, 我们期待其最终数据的公布, 这将有望进一步推动实体瘤细胞疗法的进步。

此外, 清华大学李景虹院士团队从 SOCS1 表达与胶质母细胞瘤相关免疫抑制的相关性入手, 开发了一种合成的高密度脂蛋白基纳米药物, 用于沉默肿瘤微环境中的 SOCS1。动物模型实验证实, 该纳米药物能够在肿瘤微环境中富集, 并促进树突状细胞的成熟和 T 细胞的增殖, 从而增强细胞毒性 T 淋巴细胞的抗肿瘤免疫反应, 抑制肿瘤的生长。这一重要发现为 SOCS1 靶点的临床转化提供了新的思路和方向。

## 3. 前景与挑战

SOCS1 作为调控机体细胞因子介导免疫反应的关键负反馈因子, 在维持内环境稳态中发挥关键作用。然而, 它既是免疫细胞的分子“刹车”, 又具有独特的抑癌基因功能, 这

种双重角色决定了其临床转化应用的复杂性和挑战性。目前，研究者们主要从其作为免疫细胞功能的负性检查点出发，聚焦于工程化免疫细胞治疗。这既是肿瘤细胞治疗优化策略的一个重要突破，也是该靶点临床转化的主要方向。已经开展的 KSQ-001EX 临床研究，作为基于 SOCS1 靶点的 CAR-T 治疗优化模式在临床上的首次探索，我们期待其初步的安全性和疗效数据，这将极大地推动抗肿瘤细胞治疗在实体瘤领域的进展。另一方面，从 SOCS1 作为抑癌基因的角色出发，探索其具体的作用机制以及与其他信号通路的交互作用，寻找临床转化应用的突破口，并挖掘其在肿瘤筛查、预后评估及治疗中的应用潜力，同样是一个令人期待的研究方向。

（执笔：邓 婷）

（审校：魏 嘉）

## 参考文献

1. Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(6):410-416. doi: 10.1038/nri818. PMID: 12093007.
2. Starr R, Willson TA, Viney EM, et al. A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling[J]. *Nature*, 1997, 387(6636):917-921. doi: 10.1038/43206. PMID: 9202125.
3. Yoshimura A, Ito M, Chikuma S. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(7). doi: 10.1101/cshperspect.a028571.
4. Guo H, Li R, Wang M, et al. Multiomics Analysis Identifies SOCS1 as Restraining T Cell Activation and Preventing Graft-Versus-Host Disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(21):e2200978. doi: 10.1002/advs.202200978.
5. Dudda JC, Salaun B, Ji Y, et al. MicroRNA-155 is required for effector CD8+ T cell responses to virus infection and cancer[J]. *Immunity*, 2013, 38(4):742-753. doi: 10.1016/j.immuni.2012.12.006.
6. Zhao X, Peng T, Cao X, et al. In vivo G-CSF treatment activates the GR-SOCS1 axis to suppress IFN-gamma secretion by natural killer cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(11):111342. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111342.
7. Shen L, Evel-Kabler K, Strube R. Silencing of SOCS1 enhances antigen presentation by dendritic cells and antigen-specific anti-tumor immunity[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(12):1546-1553. doi: 10.1038/nbt1035.
8. Sutra Del Galy A, Menegatti S, Fuentealba J, et al. In vivo genome-wide CRISPR screens identify SOCS1 as intrinsic checkpoint of CD4(+) T(H)1 cell response[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(66):eabe8219. doi: 10.1126/sciimmunol.abe8219.
9. Yoshida T, Ogata H, Kamio M, et al. SOCS1 is a suppressor of liver fibrosis and hepatitis-induced carcinogenesis[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(12):1701-1707. doi: 10.1084/jem.20031675.
10. Gui Y, Yeganeh M, Ramanathan S, et al. SOCS1 controls liver regeneration by regulating HGF signaling in hepatocytes[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6):1300-1308. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.027.

11. Gui Y, Yeganeh M, Donates YC, et al. Regulation of MET receptor tyrosine kinase signaling by suppressor of cytokine signaling 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2015, 34(46):5718-5728. doi: 10.1038/onc.2015.20.
12. Hanada T, Kobayashi T, Chinen T, et al. IFN $\gamma$ -dependent, spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(6):1391-1397. doi: 10.1084/jem.20060436.
13. Tischoff I, Hengge UR, Vieth M, et al. Methylation of SOCS-3 and SOCS-1 in the carcinogenesis of Barrett's adenocarcinoma[J]. *Gut*, 2007, 56(8):1047-1053. doi: 10.1136/gut.2006.111633.
14. Sobti RC, Singh N, Hussain S, et al. Aberrant promoter methylation and loss of suppressor of cytokine signalling-1 gene expression in the development of uterine cervical carcinogenesis[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2011, 34(6):533-543. doi: 10.1007/s13402-011-0056-2.
15. Natatsuka R, Takahashi T, Serada S, et al. Gene therapy with SOCS1 for gastric cancer induces G2/M arrest and has an antitumour effect on peritoneal carcinomatosis[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3):433-442. doi: 10.1038/bjc.2015.229.
16. Schlabach MR, Lin S, Colleston ZR, et al. Rational design of a SOCS1-edited tumor-infiltrating lymphocyte therapy using CRISPR/Cas9 screens[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(24). doi: 10.1172/JCI163096.
17. Yang C, Li Y, Yang Y, et al. Synthetic High-Density Lipoprotein-Based Nanomedicine to Silence SOCS1 in Tumor Microenvironment and Trigger Antitumor Immunity against Glioma[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(49):e202312603. doi: 10.1002/anie.202312603.

## 三十四、STEAP1（six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1，前列腺跨膜上皮抗原 1）

前列腺跨膜上皮抗原 1（six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1, STEAP1）蛋白家族共有四个成员，分别为 STEAP1 至 STEAP4。其中，STEAP1 因其具备肿瘤相关抗原所需的多种特性，已成为当前一个备受瞩目的肿瘤免疫治疗靶点。靶向 STEAP1/CD3 的双抗特异性抗体的研发和临床应用已经取得了突破性进展，尤其在前列腺癌治疗领域展现出了巨大的潜力。随着对 STEAP1 靶点研究的深入，基于该靶点的药物开发和临床应用有望得到进一步拓展，从而为肿瘤患者提供更多、更有效的治疗选择。

### 1. 靶点机制（图 1）

STEAP1 蛋白是一种由 339 个氨基酸（39.9kDa）组成的蛋白质，具有独特的六个跨膜  $\alpha$ -螺旋结构，以及细胞内亲水性的 N-末端和 C-末端结构域。这些结构域由三个细胞外环和两个细胞内环连接而成，使其成为基质金属蛋白酶家族的重要成员之一。STEAP1 作为 STEAP 家族的首个成员，于 1999 年由 Huber 等人发现，并被鉴定为在前列腺癌中过表达的一种上皮抗原。随后，STEAP 家族的其他成员，包括 STEAP1B 以及 STEAP 2 至 STEAP 4 也相继被发现。

在正常组织中，STEAP1 主要表达于前列腺，同时在输尿管、输卵管、子宫、垂体、胰腺、胃、结肠、乳腺、膀胱、脂肪组织也有散在表达或低表达。而在肿瘤组织中，STEAP1 在前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、睾丸癌、乳腺癌、宫颈癌、尤文肉瘤等多种肿瘤中均可呈现过表达。其在正常组织和肿瘤组织间表达量的显著性差异，预示着 STEAP1 有可能成为肿瘤治疗的潜在靶点。

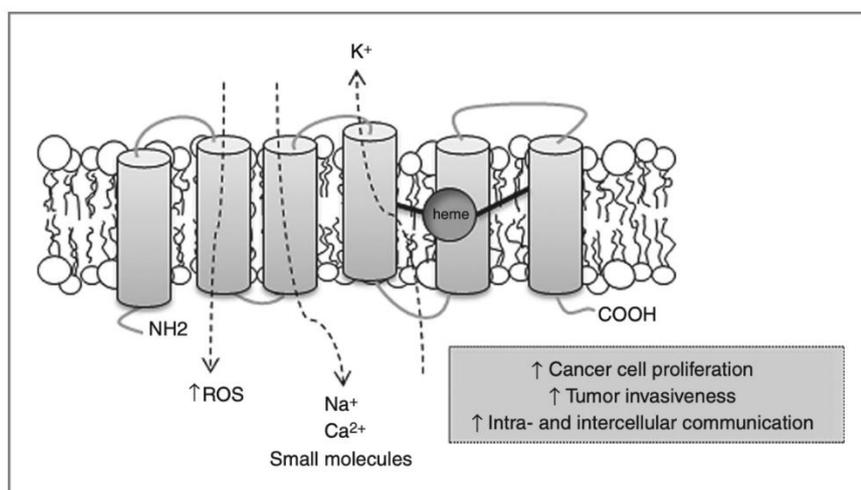


图 1：STEAP1 蛋白结构、细胞定位和生理功能。

来源: Gomes IM, Maia CJ, Santos CR. STEAP proteins: from structure to applications in cancer therapy[J]. Mol Cancer Res, 2012, 10(5):573-587. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0281.

而关于 STEAP1 的作用机制，尽管其确切的生物功能和作用机制尚未完全阐明，但当前的研究已经提示 STEAP1 在体内参与了多种重要过程，包括维持铜铁稳态、减轻氧化应激、介导转铁蛋白循环，以及参与调控细胞增殖、凋亡、侵袭等。鉴于 STEAP1 主要表达于前列腺上皮细胞，尤其是细胞与细胞之间的连接处，这提示 STEAP1 可能与细胞间通信密切相关。STEAP1 可能作为紧密连接、缺口连接或细胞黏附间的一种离子通道或转运蛋白，参与细胞间的通信过程。在肿瘤中，STEAP1 通过调节 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>离子和小分子的浓度，促进肿瘤的增殖和侵袭。此外，STEAP1 还可以通过调控细胞内活性氧的水平，促进肿瘤细胞的生长。在腹膜转移的研究中，STEAP1 的转录调控与肿瘤腹膜转移的发生和发展密切相关，这进一步提示了 STEAP1 在促进肿瘤腹膜侵袭和转移中的重要作用。

## 2. 临床研究现状（图 2）

### 2.1 靶向 STEAP1 的双特异性抗体

STEAP1 具有较好的免疫原性，具有肿瘤相关抗原的基本特征：定位于细胞表面，在肿瘤中高表达，在重要器官中不表达或低表达。这使得 STEAP1 成为 T 细胞免疫疗法的理想靶点。T 细胞接合器（T cell engager, TCE）是一种靶向免疫疗法，其作用机制绕过了传统的 T 细胞受体激活途径，能够有效对抗对传统免疫疗法产生耐药的肿瘤。

Xaluritamig（AMG509）是由美国 Amgen 公司研发的 STEAP1 靶向 T 细胞接合器（STEAP1 × CD3 XmAb 2+1 TCE），用于治疗 STEAP1 表达的前列腺癌。Xaluritamig 包含两个相同的人源化抗 STEAP1 片段抗原结合结构域（Fab domains），可特异性结合 STEAP1 表达的细胞；一个抗 CD3 单链可变片段结构域（scFc domains），能够结合 T 细胞并促进 T 细胞介导的细胞裂解；以及一个无效应 Fc 结构域，有助于延长其血浆半衰期。两个 STEAP1 结合域的高亲和力使得 Xaluritamig 能够对表达 STEAP1 的肿瘤细胞发挥强大的作用。在临床前研究中，Xaluritamig 已显示出诱导表达 STEAP1 的前列腺癌细胞裂解的能力，并在前列腺癌异种移植模型中展现出广泛的抗肿瘤活性。目前，AMG509 正处于临床试验阶段（NCT04221542），用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）。该研究的主要目标是评估 Xaluritamig 的安全性和耐受性，并确定最大耐受剂量（MTD）；次要目标是评估其初步的抗肿瘤活性并表征药代动力学特征；探索性目标则包括评估药效标记物和免疫原性。研究结果显示，97 名患者每周或每两周接受≥1 次静脉注射剂量，剂量范围为 0.001 至 2.0 mg。MTD 确定为每周一次，1.5 mg i.v.，分三步使用。最常见的治疗相关不良事件包括细胞因子释放综合征（CRS，72%）、疲劳（45%）、肌痛（34%）和发热（32%），且多数为 1~2 级。CRS 主要发生在第 1 个治疗周期，通过预防用药和分步给药可得到有效管理。各队列中的 PSA 水平变化和肿瘤疗效评估结果令人鼓舞（49% PSA50；24% ORR），且当目标剂量≥0.75 mg 时，疗效数据更佳（59% PSA50；41% ORR）。这项研究为 T 细胞接合器作为前列腺癌的潜在治疗方法提供了有力证据，验证了 STEAP1 靶点的临床应用可行性，并支持 Xaluritamig 在前列腺癌中进一步开展临床研究的潜力。该研究结果于 2023 年 10 月发表在《Cancer Discovery》杂志。

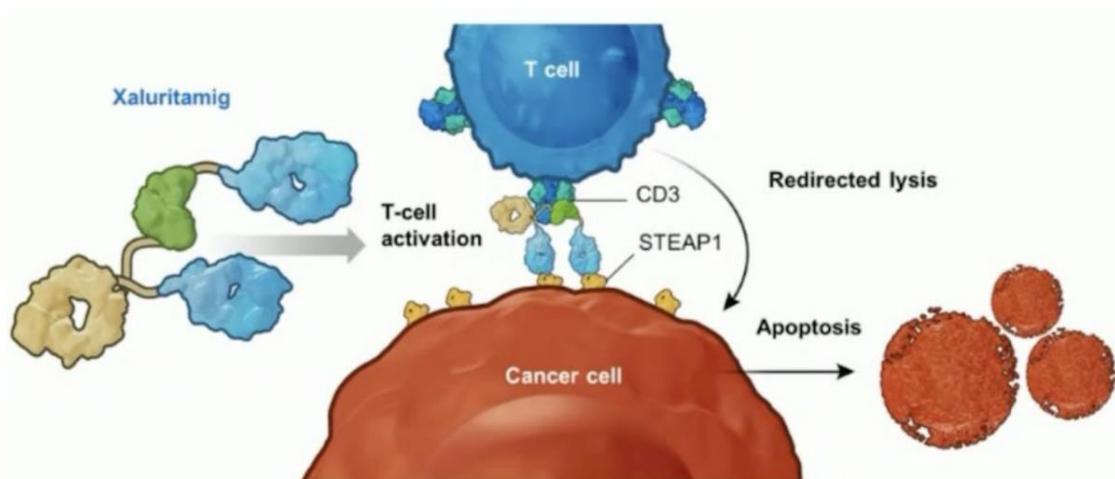


图 2: Xaluritamig 的结构和作用机制。

来源: ESMO 2023: STEAP1 x CD3 XmAb 2+1 Immune Therapy, in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Interim Results Phase 1 AMG 509 (Xaluritamig) (urotoday.com)

## 2.2 靶向 STEAP1 的 ADC 药物

DSTP3086S (vandortuzumab vedotin) 是一种靶向 STEAP1 的抗体偶联药物。在 DSTP3086S 中, MSTP2109A 作为靶向 STEAP1 的单克隆抗体, 通过可裂解的连接子与抗微管类化疗药物 MMAE 结合。当 DSTP3086S 与 STEAP1 过表达的细胞抗原特异性结合后, DSTP3086S 被内吞。随后在细胞内释放 MMAE, 导致细胞周期进程受到抑制。研究者围绕 DSTP3086S 进行了一项多中心、开放标签、剂量递增的 I 期研究(NCT01283373)。结果显示, 与传统化疗相比, DSTP3086S 在 mCRPC 患者中表现出相对温和的不良反应特征。最常见的不良事件(AE)包括疲劳、周围神经病变和胃肠道症状。值得注意的是, 这些不良事件被认为与药物 MMAE 相关, 而与 STEAP1 特异性抗体 MSTP2109A 无关。基于这一研究结果, DSTP3086S 在 II 期推荐的剂量为 2.4 mg/kg, 每 3 周一次, 在此剂量下其安全性可接受; 剂量范围在 2.25 至 2.8 mg/kg 之间, 其抗肿瘤活性能够使表达 STEAP1 的 mCRPC 患者获益。该项研究结果发表在 2019 年《JCO》杂志。然而, 目前基于该 ADC 类药物尚未继续开展 II 期及 III 期临床研究。

## 2.3 靶向 STEAP1 的 RNA 疫苗

CV9104 是一种自佐剂全长 mRNA 疫苗, 靶向前列腺癌抗原 PSA、PSCA、PMSA、STEAP1、PAP 和黏蛋白 1。其针对 mCRPC 的 I 期临床研究展现出良好的免疫原性, 80% 的患者接种疫苗后产生了抗原特异性免疫应答, 体内 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞呈现出效应细胞表型。尽管 CV9104 具有良好的耐受性并引发了强烈的免疫反应, 但其在临床试验(NCT01817738)中因未能改善 mCRPC 患者的总生存期而被终止。目前, 尚未有临床试验证实 STEAP1 疫苗的有效性。

## 2.4 靶向 STEAP1 的 CAR-T 细胞治疗

STEAP1 因其免疫原性和肿瘤相关抗原特性而成为前列腺癌 CAR-T 治疗的潜在靶分子。在临床前的体内外实验中，以 STEAP1 为靶点设计的二代 CAR 在 T 细胞中表达稳定，能够特异性识别 STEAP1，并具有产生多种细胞因子、增殖和杀伤 STEAP1 阳性肿瘤的能力。然而，STEAP1 抗原逃逸是产生治疗耐药、肿瘤进展的机制之一，与肿瘤抗原处理和递呈减少有关。为了克服这一问题，在细胞系和动物模型研究中，研究者们尝试将胶原结合结构域 (CBD)-IL-12 融合蛋白形式的肿瘤局部 IL-12 治疗与 STEAP1 CAR-T 治疗相结合。这种方法旨在通过重塑前列腺癌的免疫冷肿瘤微环境和参与宿主免疫和表位扩散来抑制 STEAP1 抗原逃逸，从而增强 STEAP1 CAR-T 的抗肿瘤功效。目前在 ClinicalTrials 中注册了一项关于 STEAP1 CART 联合恩杂鲁胺治疗 mCRPC 的 I/II 期临床研究 (NCT06236139)。该研究的主要观察指标包括安全性、不良反应发生率、治疗反应 (包括 PSA 反应和 RECIST 反应)、治疗至反应时间 (TTR)、缓解持续时间 (DOR)；次要观察指标包括无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)、总缓解率 (ORR)。该研究预计于 2024 年 9 月 1 日启动，2027 年 3 月 30 日结束，计划招募 48 名受试者。

## 3. 前景与挑战

STEAP1 在正常组织和肿瘤组织中的表达差异使其成为抗肿瘤治疗的重要靶点。基于 STEAP1 的 ADC 类药物，例如 DSTP3086S，在 I/II 期临床研究中已展现出一定的安全性和有效性，为后续此类药物的深入探索和研发奠定了坚实基础。鉴于 STEAP1 具有良好的免疫原性，并兼具肿瘤相关抗原的典型特性，它已成为 T 细胞免疫疗法的理想靶点，以 Xaluritamid (AMG509) 为代表的 STEAP1-靶向 T 细胞接合器，在 mCRPC 的 I/II 期临床研究中取得了初步成功，为这类疗法在临床中的应用提供了有力证据。同时，靶向 STEAP1 的 CAR-T 细胞疗法在治疗实体肿瘤方面的研究也已从实验室阶段迈向临床，前景值得期待。此外，还有其他一些靶向 STEAP1 的方法，包括融合蛋白疫苗、RNA-脂蛋白疫苗、重组病毒疫苗以及 DNA 疫苗等，尽管这些方法目前尚未进入临床研究阶段，但它们仍具有潜在的研究价值。然而，从实验室到临床应用的转化过程中仍面临诸多挑战，包括需要进一步研究 STEAP1 在肿瘤中的具体机制和功能，探索克服 STEAP1 抗原免疫逃逸的策略，以及在除前列腺癌之外的其他高表达 STEAP1 的实体肿瘤中开展更深入的研究等。

(执笔：梁婷婷)

(审校：沈琳)

## 参考文献

1. Xu M, Evans L, Bizzaro CL, et al. STEAP1-4 (Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1-4) and Their Clinical Implications for Prostate Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16):4034. doi: 10.3390/cancers14164034.

2. Gomes IM, Maia CJ, Santos CR. STEAP proteins: from structure to applications in cancer therapy[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(5):573-587. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0281.
3. Jiang JN, Wu YY, Fang XD, et al. EIF4E regulates STEAP1 expression in peritoneal metastasis[J]. *J Cancer*, 2020, 11(4):990-996. doi: 10.7150/jca.29105.
4. Grunewald TG, Diebold I, Esposito I, et al. STEAP1 is associated with the invasive and oxidative stress phenotype of Ewing tumors[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(1):52-65. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0524.
5. Lin TY, Park JA, Long A, et al. Novel potent anti-STEAP1 bispecific antibody to redirect T cells for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9):e003114. doi: 10.1136/jitc-2021-003114.
6. Kelly WK, Danila DC, Lin CC, et al. Xaluritamig, a STEAP1 CD3 XmAb 2+1 Immune Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from Dose Exploration in a First-in-Human Study[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1):76-89. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0964.
7. Nolan-Stevaux O, Li C, Liang L, et al. AMG 509 (Xaluritamig), an Anti-STEAP1 XmAb 2+1 T-cell Redirecting Immune Therapy with Avidity-Dependent Activity against Prostate Cancer[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1):90-103. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0984.
8. Danila DC, Szmulewitz RZ, Vaishampayan U, et al. Phase I Study of DSTP3086S, an 8. Antibody-Drug Conjugate Targeting Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 1, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(36):3518-3527. doi: 10.1200/JCO.19.00646.
9. Jin Y, Lorvik KB, Jin Y, et al. Development of STEAP1 targeting chimeric antigen receptor for adoptive cell therapy against cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 26:189-206. doi: 10.1016/j.omto.2022.06.007.
10. Stenzl A, Feyerabend S, Syndikus I, et al. Results of the randomized, placebo-controlled phase I/IIb trial of CV9104, an mRNA based cancer immunotherapy, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 28:V408-V409.
11. Bhatia V, Kamat NV, Pariva TE, et al. Targeting advanced prostate cancer with STEAP1 chimeric antigen receptor T cell and tumor-localized IL-12 immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2041. doi: 10.1038/s41467-023-37874-2.
12. Bordoloi D, Xiao P, Choi H, et al. Immunotherapy of prostate cancer using novel synthetic DNA vaccines targeting multiple tumor antigens[J]. *Genes Cancer*, 2021, 12:51-64. doi: 10.18632/genesandcancer.214.

## 三十五、TACC3 (transforming acidic coiled-coil containing protein 3, 转化酸性的卷曲蛋白 3)

TACC3 (transforming acidic coiled-coil containing protein 3, 转化酸性的卷曲蛋白 3) 是转化酸性的卷曲蛋白(TACC)家族的重要成员,其特征在于其独特的卷曲螺旋结构域,并广泛参与诸如微管动力学等多种细胞过程。值得注意的是,在乳腺癌、肺癌、前列腺癌、成人白血病/淋巴瘤等多种癌症类型中,均观察到 TACC3 的异常表达,且这种异常表达通常与患者的预后不良相关。因此, TACC3 被视为当前肿瘤诊断和预后预测的重要分子标志物。然而,尽管其重要性日益凸显,但 TACC3 在肿瘤发生发展中的具体机制和作用仍亟待深入研究和阐明。

### 1. 靶点机制 (图 1)

转化酸性的卷曲螺旋 (TACC) 家族的成员是一类特殊的中心体蛋白,它们均与微管和微管蛋白发生相互作用。TACC 蛋白被认为在中心体/有丝分裂纺锤体动力学和基因调控中扮演着重要角色,并且可变剪接导致了多个转录变异体的产生,进而编码出不同的异构体。其中, TACC3,即含有转化酸性卷曲螺旋蛋白质 3,是一种编码参与各种细胞过程的蛋白质的基因。TACC3 能够与纺锤体微管结合并帮助稳定它们,这种稳定性对于确保染色体正确分离到子细胞中至关重要。TACC3 表达水平的功能障碍或改变可导致染色体分离错误,并与多种类型的癌症相关联。TACC3 在细胞中的作用机制主要包括以下几个方面:①作为纺锤体组件: TACC3 是稳定有丝分裂纺锤体不可或缺的一部分。它与微管相互作用,有助于微管在有丝分裂过程中的正常组织和功能。②与 Aurora A 激酶的相互作用: Aurora A 属于高度保守的丝氨酸家族/苏氨酸蛋白激酶,它定位于中心体和近端有丝分裂纺锤体,并可以磷酸化 TACC3,导致其激活,进而影响有丝分裂纺锤体的组装速率。③与 Ch-TOG 的相互作用: TACC3 与微管相关蛋白 ch-TOG (结肠和肝肿瘤过表达基因)协同作用,共同增强微管的动力学和稳定性。④在染色体排列和分离中的作用:通过其在纺锤体组装中的作用, TACC3 确保了染色体的准确排列和分离。⑤与肿瘤相关基因融合:成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 家族由五个不同的成员组成,包括四种膜结合酪氨酸激酶受体 (RTK)、FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4, 以及一个缺乏激酶的共受体 FGFR5 或 FGFR4。它们可以通过细胞外膜结构域与各种配体结合。在多种类型的肿瘤中检测到 FGFR 基因的改变,其中重排约占癌症中所有 FGFR 改变的 10%,而 TACC3 是最常见的融合伴侣。特别值得一提的是,2012 年《Science》杂志公布了美国哥伦比亚大学医学中心 (CUMC) 研究人员的一项重大发现,他们发现了约 3% 的 FGFR3-TACC3 基因融合现象。这一发现具有双重重要性:既为临床鉴定出了脑肿瘤的一个药物靶点,又从基础研究的角度发现了第一例肿瘤启动突变,即 FGFR-TACC 基因融合是染色体不稳定 (CIN) 启动的一种机制,为揭示导致人类癌症非整倍体的显性突变的性质提供了潜在的线索。同时期,在许多其他类型的癌症中也发现了同样的基因融合事件。该团队在 2018

年的《自然》杂志上发表文章进一步指出，FGFR3-TACC3 这两种基因的融合会激活一种名为 PIN4 的蛋白。一旦该蛋白被激活，就会导致过氧化物酶体数量成倍增加，并释放大氧化剂。这些氧化剂会诱导线粒体代谢的关键调节器，促使线粒体过度活跃，从而产生癌细胞快速分裂和生长所需的大量能量。因此，靶向这一致癌因素的针对性药物有可能成为阻止肿瘤生长的有效手段。该文通讯作者之一的 Antonio Iavarone 博士指出，这可能是人类癌症中最为常见的基因融合现象。

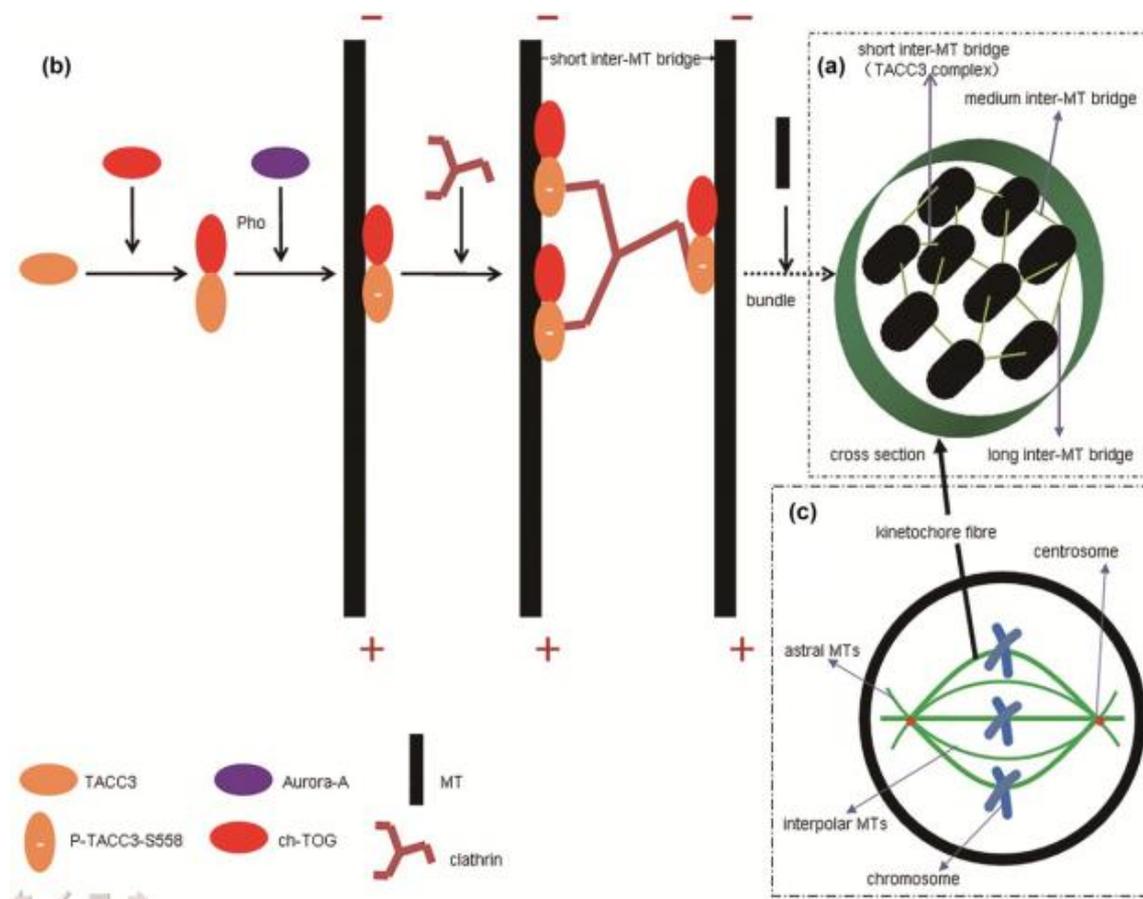


图 1: TACC3/ch-TOG/网格蛋白复合物组分的募集顺序模型。

来源: Ding ZM, Huang CJ, Jiao XF, Wu D, Huo LJ. The role of TACC3 in mitotic spindle organization. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2017 Oct;74(10):369-378. doi: 10.1002/cm.21388.

## 2. 临床研究现状

TACC3 因其参与细胞分裂及与多种癌症的相关性，已成为临床应用的重要靶点，主要应用于以下几个方面。

### 2.1 癌症诊断和预后的标志物

TACC3 在胶质母细胞瘤、乳腺癌、肺癌、肝癌、肾癌、前列腺癌、成人白血病/淋巴瘤等多种癌症中均出现异常表达。TACC3 高表达通常与预后不良相关。鉴于 FGFR3 和 TACC3 基因位置接近，通过 FISH 鉴定融合在技术上具有挑战性。因此，除了全基因组测

序外，常见方法还包括 RNA-seq 和 RT-PCR 的转录组学分析。FGFR3-TACC3 (F3T3) 融合已被确定为 IDH 野生型 GBM 的致癌驱动基因。携带 FGFR3-TACC3 基因重排的非小细胞肺癌极为罕见，但这种重排可能在显示透明细胞组织学的肿瘤中富集。因此在具有透明细胞特征的肺癌患者中鉴定 FGFR3-TACC3 可能具有重要意义。我国有报道显示，FGFR3-TACC3 融合在肺癌中的发生率为 0.44% (12/2743 例)，FGFR 融合基因在肺鳞癌组中的阳性率高达 3.4%，且好发于肿瘤最大径>3cm 的男性吸烟患者，这与以往靶基因突变多好发于不吸烟女性肺腺癌患者的情况不同，为肺鳞癌的靶向治疗带来了新的思路。TACC3 是目前肿瘤诊断和预后的重要分子标志物。

## 2.2 针对性靶向治疗

TACC3 是癌症治疗的潜在靶点。目前药物研发主要针对 FGFR3-TACC3 和 TACC3 这两种作用机制。

### (1) 已上市靶向 FGFR 药物

临床研究初步结果和肿瘤对 FGFR 抑制剂治疗的反应的病例报告强调了 FGFR3-TACC3 的临床治疗价值。例如，FGFR 抑制剂 JNJ-42756493 的 I 期试验包括 65 例晚期实体瘤患者，其中 4 例为 FGFR3-TACC3 易位患者。在 3 例尿路上皮患者中观察到 3 例部分缓解 (2 例确诊，1 例未确诊)，其中 2 例癌症携带 FGFR3-TACC3 融合。在 1 例同时携带 FGFR3-TACC3/FGFR2-CCDC6(以 FGFR3-TACC3 为主要易位)的肾上腺癌患者中，也观察到了肿瘤的缩小，该患者在疾病进展前同样接受了约 10 个月的治疗。进一步地，2022 年的一项多中心 II 期研究证实了 FGFR 抑制剂 Infigratinib 在单药治疗复发性胶质瘤和不同 FGFR 基因改变的患者群体中的疗效。虽然总体疗效有限，但在具有 FGFR1 或 FGFR3 点突变，或 FGFR3-TACC3 融合的肿瘤患者中，观察到了持续超过 1 年的疾病控制效果。

### (2) 正在开发的特异性 TACC3 抑制剂

与正常组织相比，TACC3 在多种肿瘤类型中显著过表达，这凸显了其作为癌症特异性靶标的潜力。靶向 TACC3 的治疗可以根据个体患者的具体肿瘤特征进行个性化定制，有望提高治疗效果。在胶质母细胞瘤中，一系列 KHS101 类似物已通过抑制 TACC3 功能展现出显著的抗肿瘤细胞增殖活性。使用小分子 TACC3 抑制剂 KHS101 下调 TACC3 表达，可减少胶质母细胞瘤异种移植物的肿瘤生长。在乳腺癌细胞系中，KHS101 抑制 TACC3 可降低细胞活力、运动性、上皮-间质转化 (EMT) 和乳腺癌细胞的干性，并在体外诱导凋亡细胞死亡。通过 RNA 测序和蛋白质免疫共沉淀结合质谱分析，研究团队鉴定出 KIF11 是一种与 TACC3 相互作用的蛋白质。复旦大学研究团队发现，敲低 TACC3 及其下游蛋白 KIF11 可抑制肿瘤细胞增殖，并增加胰腺导管腺癌的化疗敏感性。在小鼠模型中应用 TACC3 抑制剂，也有效抑制了肿瘤增长。自 2020 年起，AACR 会议上先后报道了两种新

型 TACC3 靶向药物。其中，BO-264 是一种高效、口服活性的 TACC3 抑制剂，能特异性阻断 FGFR3-TACC3 融合蛋白的功能。BO-264 可诱导纺锤体检查点依赖的有丝分裂阻滞、DNA 损伤和细胞凋亡，具有广谱抗肿瘤活性。目前，美国、土耳其正在进行 BO-264 治疗乳腺癌的临床前研究。另一项值得关注的研究是首次在人体中评估口服 TACC3 PPI 抑制剂 AO-252 治疗晚期实体瘤的 I 期研究（NCT06136884），该研究于 2023 年 11 月开始进行，AO-252 靶向 TACC3 与其已知蛋白质伴侣的相互作用，对实体瘤如三阴性乳腺癌（TNBC）、子宫内膜癌等开展临床研究，其结果值得期待。

### 2.3 克服耐药性

TACC3 在有丝分裂中的关键作用使其成为克服癌症治疗中耐药性的潜在候选者。恩美曲妥珠单抗（Trastuzumab emtansine，简称 T-DM1）作为首个且最成功的抗体药物偶联物（ADC）之一，已被批准用于治疗难治性 HER2 阳性乳腺癌。在乳腺癌 T-DM1 耐药细胞中，TACC3 呈现过表达。在 T-DM1 治疗期间，对治疗有反应的患者 TACC3 蛋白表达降低，而无反应的患者 TACC3 表达则增加。特别值得注意的是，通过遗传或药理学手段抑制 TACC3，可以在体外恢复 T-DM1 诱导的纺锤体组装检查点（SAC）激活，并重新诱导依赖性免疫原性细胞死亡（ICD）标记物。此外，在体内实验中，TACC3 的抑制在疫苗接种试验中引发了 ICD，从而增强了 T-DM1 的抗肿瘤功效。这些研究结果共同表明，靶向 TACC3 不仅有望恢复 T-DM1 介导的 ICD，还可能为克服耐药性提供新的策略。

### 3. 前景与挑战

尽管 TACC3 展现出巨大的潜力，但其在正常细胞和癌细胞中的作用机制仍需深入研究以充分了解，特别是它与其他蛋白质的相互作用。虽然 TACC3 作为生物标志物的前景看好，但仍需在临床试验中进行广泛验证，以确认其可靠性和实用性。

开发具有高特异性的 TACC3 抑制剂面临挑战，因为脱靶效应可能引发不必要的副作用，使治疗复杂化。与许多靶向治疗一样，肿瘤可能会对 TACC3 抑制剂产生耐药性，因此明确这些耐药机制对于开发后续的二线治疗至关重要。考虑到 TACC3 的明确作用机制以及抗肿瘤治疗的复杂性，未来的研究方向可能在于将 TACC3 抑制剂与其他疗法（如免疫疗法或化疗）相结合，以期提高疗效并减少耐药性的发生。

（执笔：韩 璐）

（审校：张 力）

### 参考文献

1. Burgess SG, Peset I, Joseph N, et al. Aurora-A-Dependent Control of TACC3 Influences the Rate of Mitotic Spindle Assembly[J]. PLoS Genet, 2015, 11(7):e1005345. doi: 10.1371/journal.pgen.1005345.

2. Ding ZM, Huang CJ, Jiao XF, et al. The role of TACC3 in mitotic spindle organization[J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2017, 74(10):369-378. doi: 10.1002/cm.21388.
3. Singh D, Chan JM, Zoppoli P, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma[J]. *Science*, 2012, 337(6099):1231-1235. doi: 10.1126/science.1220834.
4. Frattini V, Pagnotta SM, Tala, et al. A metabolic function of FGFR3-TACC3 gene fusions in cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7687):222-227. doi: 10.1038/nature25171.
5. Fan X, Liu B, Wang Z, et al. ACC3 is a prognostic biomarker for kidney renal clear cell carcinoma and correlates with immune cell infiltration and T cell exhaustion[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6):8541-8562. doi: 10.18632/aging.202668.
6. Song H, Liu C, Shen N, et al. Overexpression of TACC3 in Breast Cancer Associates With Poor Prognosis[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(2):113-119. doi: 10.1097/PAI.0000000000000392.
7. Saatci O, Akbulut O, Cetin M, et al. Targeting TACC3 represents a novel vulnerability in highly aggressive breast cancers with centrosome amplification[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5):1305-1319. doi: 10.1038/s41418-023-01140-1.
8. Picca A, Di Stefano AL, Savatovsky J, et al. TARGET: A phase I/II open-label multicenter study to assess safety and efficacy of fexagratinib in patients with relapsed/refractory FGFR fusion-positive glioma[J]. *Neurooncol Adv*, 2024, 6(1):vdae068. doi: 10.1093/noajnl/vdae068.
9. Lassman AB, Sepúlveda-Sánchez JM, Cloughesy TF, et al. Infigratinib in Patients with Recurrent Gliomas and FGFR Alterations: A Multicenter Phase II Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11):2270-2277. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2664.
10. Marghescu AŞ, Leonte DG, Radu AD, et al. Atypical Histopathological Aspects of Common Types of Lung Cancer-Our Experience and Literature Review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(1):112. doi: 10.3390/medicina60010112.
11. 田莹莹,刘伟玲,郭永军.FGFR3-TACC3 融合基因在非小细胞肺癌靶向治疗中的研究进展[J].*河南医学研究*,2018,27(12):2191-2193.
12. 钟炜祥,韦晰凤.非小细胞肺癌中靶向 RET、FGFR 融合基因的研究进展[J].*实用医学杂志*,2020,36(15):2161-2166.
13. Shi S, Guo D, Ye L, et al. Knockdown of TACC3 inhibits tumor cell proliferation and increases chemosensitivity in pancreatic cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11):778. doi: 10.1038/s41419-023-06313-x.
14. Yao R, Kondoh Y, Natsume Y, et al. A small compound targeting TACC3 revealed its different spatiotemporal contributions for spindle assembly in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(33):4242-4252. doi: 10.1038/onc.2013.382.
15. Ozgur Sahin, Erden Banoglu. Abstract 1664: Discovery of a novel and potent TACC3 protein-protein interaction inhibitor targeting highly aggressive cancers[J]. *Cancer Res* 1, 2023, 83 (7\_Supplement): 1664.
16. Akbulut O, Lengerli D, Saatci O, et al. A Highly Potent TACC3 Inhibitor as a Novel Anticancer Drug Candidate[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(6):1243-1254. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0957.
17. Taberero J, Bahleda R, Dienstmann R, et al. Phase I Dose-Escalation Study of JNJ-42756493, an Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30):3401-3408. doi: 10.1200/JCO.2014.60.7341.

## 三十六、TEAD (transcription enhancement-associated structural domain factor, 转录增强相关结构域因子)

转录增强相关结构域因子(transcription enhancement-associated structural domain factor, TEAD) 家族转录因子家族是一类进化保守的蛋白质家族, 对细胞增殖和干细胞功能具有关键的调节作用, 并在肿瘤发生中发挥着重要作用。TEAD 蛋白在多种癌症类型中, 包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌等, 均存在异常高表达的现象。TEAD 通过 Hippo 信号通路调控细胞的生长和增殖, 是一个至关重要的转录因子。其棕榈酰化对于维持蛋白质稳定性、与 YAP/TAZ 的相互作用, 以及转录活性具有至关重要的作用。在 2023 年美国癌症研究协会(AACR)会议上, 针对 YAP/TAZ-TEAD 信号转导轴的新药研发取得了令人振奋的突破, TEAD 棕榈酰化抑制剂和 YAP/TEAD 结合抑制剂已成功进入临床试验阶段。随着对 TEAD 靶点的深入研究, 如何根据蛋白结构特点合理构建药物、如何精准筛选获益人群, 以及如何有效管理相关不良反应等, 将成为 TEAD 抑制剂能否成功应用于临床的关键。

### 1. 靶点机制 (图 1、2、3)

TEAD 转录因子家族是一类结构上含有 TEA/ATTS 结构域、高度保守的转录因子, 因其能够占据 SV40 病毒的增强子区域, 也被称为 SV40 转录增强因子。该家族最早由 Xiao JH 等人在 1987 年发现其成员转录增强相关结构域因子 1 (TEAD1), 随后又发现了 TEAD2、TEAD3 和 TEAD4, 共同构成了 TEAD1-4 共四种转录因子。TEAD 转录因子在肿瘤的发生、发展、迁移、代谢、免疫以及耐药等过程中发挥着重要的转录调控作用。TEAD 蛋白包含两个主要结构域: N 端的 DNA 结合域 (DBD) 和 C 端的 YAP/TAZ/VGLL 结合域 (YBD)。这两个结构域的氨基酸序列在 TEAD1-4 之间具有较高的同源性, 这为开发选择性的 TEAD 靶点蛋白的抑制剂或激活剂提供了潜在的靶点。值得注意的是, TEAD 蛋白具有三个配体区, 当 TEAD 蛋白与 YAP 结合时, 会在其表面形成两个较浅的蛋白质结合口袋, 而另一个棕榈酰化口袋则单独位于蛋白质的中央。这三个口袋都可以作为抑制 TEAD 结合的靶点。

Hippo 信号通路是由一系列保守的激酶所组成的, 其核心是一个激酶级联反应。在这个反应中, Mst1/2 激酶和 SAV1 共同形成一种可磷酸化和激活 LATS1/2 的复合体。而 LATS1/2 激酶则会反过来磷酸化并抑制转录共激活因子 YAP 和 TAZ, 这两者是 Hippo 通路的两个主要下游效应分子。当 YAP 和 TAZ 发生去磷酸后, 它们会转运到细胞核内, 并与 TEAD1-4 以及其他转录因子发生相互作用, 从而诱导并促进细胞增殖, 同时抑制凋亡相关的基因表达。需要注意的是 TEAD 并不能直接激活转录, 它需要辅助激活剂的帮助, 例如 YAP、TAZ、VGLL 和 p160 蛋白等。因此, TEAD-YAP\TAZ 复合物被认为是 Hippo 通路的主要效应器。

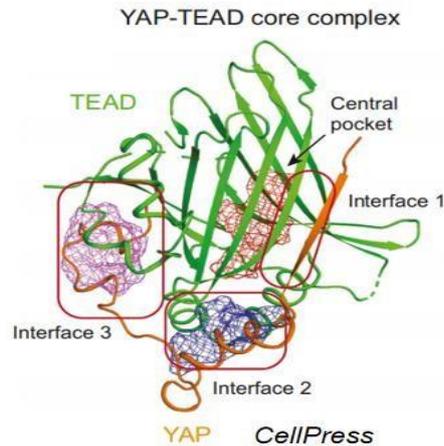


图 1: TEAD 蛋白质构象。

来源: Pobbati AV, Kumar R, Rubin BP, et al. Therapeutic targeting of TEAD transcription factors in cancer[J]. Trends Biochem Sci, 2023, 48(5):450-462. doi: 10.1016/j.tibs.2022.12.005.

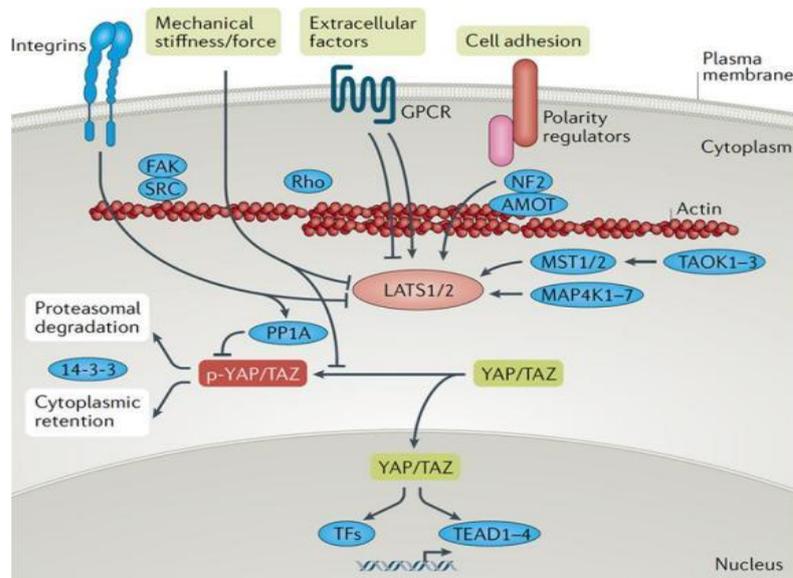


图 2: Hippo 信号通路组成。

来源: Dey A, Varelas X, Guan K-L. Targeting the Hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine [J]. Nat Rev Drug Discovery, 2020, 19(7): 480-494. doi:10.1038/s41573-020-0070-z.

近来的研究表明, PD-L1 也是 TEAD 的靶基因, 并且 TAZ 转录共激活因子能够通过 TEAD 来调节 PD-L1 的表达。因此, TEAD 转录因子的转录输出在肿瘤发生、癌症免疫学、干细胞维持、代谢以及信号反馈回路的形成等方面发挥着关键的功能。特别是在癌症免疫治疗中, 蛋白棕榈酰化作用展现出了潜在的重要作用, 尤其是在调节免疫检查点蛋白(例如 PD-L1 和 PD-1)的功能方面。这些免疫检查点蛋白的棕榈酰化过程可以阻止它们被泛素化和降解, 从而影响免疫检查点的功能。然而, 这一机制在 T 细胞环境中的具体效应还需进一步的实验验证。

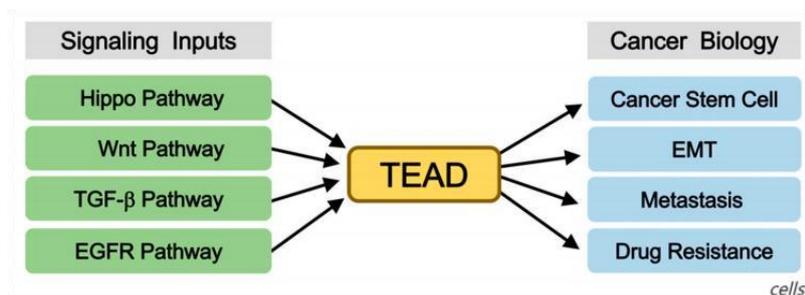


图 3: TEAD 在肿瘤发展中的作用。

来源: Huh HD, Kim DH, Jeong HS, et al. Regulation of TEAD Transcription Factors in Cancer Biology[J]. Cells, 2019, 8(6):600. doi: 10.3390/cells8060600.

## 2. 临床研究现状 (表 1)

TEAD 被认为是肿瘤药物研发的潜力靶点, 针对该靶点, 目前有多款在研药物, 部分药物已经进入了临床试验阶段, 并展示出良好的应用前景。为了抑制 TEAD 的功能, 研究人员已经发现了许多天然抑制剂和人工设计的新化合物, 它们主要通过抑制 TEAD 的棕榈酰化来最终抑制 YAP 的转录活性。

### 2.1 TEAD 棕榈酰化抑制剂

VT3989 是一种口服、高效且选择性的 TEAD 棕榈酰化抑制剂, 它能有效抑制 YAP/TAZ 与四个 TEAD 家族成员 (TEAD1-4) 的结合。在 2023 年的 AACR 会议上, 公布了其 I 期临床数据的结果。该研究共入组了 67 例患者, 其中包括 42 例恶性间皮瘤和 25 例其他类型的实体瘤患者。在这 67 例患者中, 有 7 例患者达到了部分缓解 (PR), 其中有 6 例是恶性间皮瘤患者, 1 例是伴有神经纤维瘤蛋白 2 (NF2) 突变的肉瘤患者, 且持续缓解的时间长达 21 个月。常见的不良反应是可逆性的蛋白尿和外周水肿。(NCT04665206)

BPI-460372 是由贝达药业股份有限公司自主研发的一种靶向 Hippo 通路的化合物, 它是一种新型、强效且高选择性的共价不可逆 TEAD 小分子抑制剂。BPI-460372 能与 TEAD 棕榈酰化口袋中的半胱氨酸残基发生不可逆的结合, 从而抑制下游基因的转录和翻译, 进而抑制肿瘤细胞的增殖、分化和迁移。临床前的数据显示, 它在 NF2 缺陷或 LATS1/2 突变的异种移植模型中能显著抑制肿瘤的生长。在临床 I 期的剂量递增研究中, BPI-460372 在口服连续给药后表现出了良好的药代动力学特性和耐受性, 且暂未发现其他 TEAD 抑制剂所报道的肾脏毒性。此外, 在非临床研究中还发现, 间歇给药能在保持抗肿瘤活性的同时降低靶点的肾毒性。它拟用于恶性间皮瘤、上皮样血管内皮细胞瘤或具有 NF2 缺陷、YAP/TAZ 融合、LATS1/2 突变以及其他 Hippo 信号通路基因异常的晚期实体瘤患者的治疗。(CXHL2200824)

GNE-7883 是最近报道的一种优化的 TEAD 棕榈酰化抑制剂, 它能强烈抑制 YAP/TAZ 与四个 TEAD 家族成员 (TEAD1-4) 的结合, 是一种泛 TEAD 小分子抑制剂。作为第一

批进入间皮瘤 I 期临床试验的 TEAD 棕榈酰化抑制剂，它表现出了良好的耐受性和抗肿瘤活性。在 NSCLC 的患者异种移植动物模型中，它还逆转了由 Hippo 驱动的对 KRAS-G12C 抑制剂的内在和获得性耐药，有望克服 KRAS-G12C 的原发性和获得性耐药问题。

表 1 TEAD 抑制剂全球药企在研情况

项目	药企	机制	状态
VT3989	Vivace Therapeutics	泛 tead 抑制剂	I 期临床试验（NF2 突变肿瘤）
IAG933	Novartis	Yap-Tead 相互作用抑制剂	I 期临床试验（间皮瘤和 NF2mut 和 Yap/Taz 融合肿瘤）
BPI-460372	贝达药业	共价泛 Tead 抑制剂	IND 启动研究
SW-682	Springworks	泛 Tead 抑制剂	临床前
BGI-9004	Bridgene biosciences	共价泛 Tead 抑制剂	临床前
GNE-7883	Roche	泛 Tead 抑制剂	临床前
TYK-01054	同源康医药	泛 Tead 抑制剂	临床前

目前，TEAD 抑制剂均处于 I 期临床试验和临床前研究阶段。其中，泛 TEAD 抑制剂（如 SW-682）在多种细胞系中均显示出抑制 TEAD 的转录效果。与泛 TEAD 抑制剂相比，IK-930 表现出了更强的抗肿瘤活性，并显示出了在 EGFR 或 MEK 抑制剂治疗耐药方面的应用前景。而 BGI-9004 不仅表现出了靶向 TEAD 的抑制作用，还展示出了联合疗法的特性，它能通过剂量依赖的方式增强 KRAS 抑制剂的效果。

## 2.2 YAP/TEAD 结合抑制剂

目前，全球范围内尚未有获批上市的 YAP/TEAD 抑制剂，仅有 5 款药物处于早期临床试验阶段。由于 YAP/TAZ 缺乏可成药的口袋结构，因此 TEAD 保守的中央脂质口袋成为药物结合的主要位点。IAG933 是由诺华研发的一款高效、选择性、首创（first-in-class）的抑制剂，它能直接抑制 YAP/TAZ 和 TEAD 之间的蛋白质-蛋白质相互作用，这款药物在 2023 年的 AACR 大会上首次亮相，并展现出了其强大的抗肿瘤活性。在 NF2 功能缺失或 YAP/TAZ 融合的癌症模型中，IAG933 能够诱导癌症细胞凋亡。同时，在肺、胰腺和结肠癌的非 Hippo 改变的模型中，它还展现出了与 MAPK/KRAS 抑制剂的协同治疗作用（NCT04857372）。同源康医药自主研发的新一代口服、高效、高选择性的小分子 YAP/TEAD

抑制剂 TYK-01054，在临床前试验中展示出了良好的抑瘤作用。这款药物能够结合 TEAD 并抑制 TEAD 下游基因的表达，在 NF2 缺失突变的恶性间皮瘤的小鼠模型中显示出了优异的疗效。

YAP/TAZ/TEAD 信号通路的失调可能是导致各种靶向治疗和化疗产生内在和获得性耐药的主要机制。直接阻断 YAP/TAZ 的靶向药物已经在临床上显示出克服耐药的趋势。因此抑制 YAP/TAZ-TEAD 信号通路的小分子靶向药物有望为耐药肿瘤患者带来切实的希望。

### 3. 前景与挑战

针对 TEAD 靶点的药物设计已经在以 TEAD 棕榈酰化为基础的靶点设计中取得了突破性进展。然而，药物的结构设计、靶点的精确选择、临床前药物的筛选，以及如何优化代谢途径同时保持药物活性等，仍然是阻碍 TEAD 抑制剂药物研发成功的关键因素。同时 TEAD 抑制剂的开发之路也充满了挑战。TEAD1-4 蛋白具有高度的序列同源性和相似的结构域蛋白结构，这使得精准分子靶向结合变得尤为困难。此外，TEAD 的三个结合蛋白质的口袋具有特殊性，这也是药物开发过程中的一个重要考虑因素。基础科学研究在阐明 TEAD 的调控机制方面发挥着关键作用，这将有助于开发更精准的药物。

尽管 VT3989 有望成为 NF2 缺失型实体瘤患者的新治疗选择，但其疗效仍然难以覆盖 NF2 未突变的患者群体。因此，我们需要开发疗效更优的药物，以满足 NF2 未突变型实体瘤患者的治疗需求。在这一背景下，IAG933 药物的发展展现出了极具前景的方向。然而，它是否能在疗效上实现突破，还需要药物研发技术的不断改进，以及最终的临床试验数据来证实。最初，靶向 YAP/TAZ-TEAD 信号通路在肿瘤治疗的前景并不乐观，但值得注意的是，TEAD 抑制剂有别于其他传统小分子策略，它在研究标准疗法产生的耐药机制方面发挥着重要作用。

总之，靶向 TEAD 的临床研究及转化研究仍然具有非常广阔的探索空间。我们相信，在未来几年内，针对 TEAD 靶点的药物开发领域将带来更多令人兴奋的进展，并最终使癌症患者受益。

(执笔：董超)

(审校：李进)

### 参考文献

1. Luo M, Xu Y, Chen H, et al. Advances of targeting the YAP/TAZ-TEAD complex in the hippo pathway for the treatment of cancers[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244:114847. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114847.
2. Hagenbeek TJ, Zbieg JR, Hafner M, et al. An allosteric pan-TEAD inhibitor blocks oncogenic YAP/TAZ signaling and overcomes KRAS G12C inhibitor resistance[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(6):812-828. doi: 10.1038/s43018-023-00577-0.

3. Chan P, Han X, Zheng B, et al. Autopalmitoylation of TEAD proteins regulates transcriptional output of the Hippo pathway[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(4):282-289. doi: 10.1038/nchembio.2036.
4. Pearson JD, Huang K, Pacal M, et al. Binary pan-cancer classes with distinct vulnerabilities defined by pro- or anti-cancer YAP/TEAD activity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8):1115-1134.e12. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.016.
5. Lou J, Lu Y, Cheng J, et al. A chemical perspective on the modulation of TEAD transcriptional activities: Recent progress, challenges, and opportunities[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 243:114684. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114684.
6. Pobbati AV, Hong W. A combat with the YAP/TAZ-TEAD oncoproteins for cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8):3622-3635. doi: 10.7150/thno.40889.
7. Theodoropoulos PC, Gonzales SS, Winterton SE, et al. Discovery of tumor-specific irreversible inhibitors of stearyl CoA desaturase [J]. *Nature Chemical Biology*, 2016, 12(4):218-225. doi: 10.1038/nchembio.2016.
8. Landin-Malt A, Benhaddou A, Zider A, et al. An evolutionary, structural and functional overview of the mammalian TEAD1 and TEAD2 transcription factors[J]. *Gene*, 2016, 591(1):292-303. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.028.
9. Janse van Rensburg HJ, Azad T, Ling M, et al. The Hippo Pathway Component TAZ Promotes Immune Evasion in Human Cancer through PD-L1[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(6):1457-1470. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3139.
10. Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(3):197-222. doi: 10.1042/CS20201474.
11. Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer[J]. *Cell*, 2015, 163(4):811-828. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.044.
12. Fu M, Hu Y, Lan T, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):376. doi: 10.1038/s41392-022-01191-9.
13. Cordenonsi M, Zanconato F, Azzolin L, et al. The Hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells[J]. *Cell*, 2011, 147(4):759-772. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.048.
14. Zinatizadeh MR, Miri SR, Zarandi PK, et al. The Hippo Tumor Suppressor Pathway (YAP/TAZ/TEAD/MST/LATS) and EGFR-RAS-RAF-MEK in cancer metastasis[J]. *Genes Dis*, 2019, 8(1):48-60. doi: 10.1016/j.gendis.2019.11.003.
15. Li L, Li R, Wang Y. Identification of Small-molecule YAP-TEAD inhibitors by High-throughput docking for the Treatment of colorectal cancer[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 122:105707. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105707.
16. Zhao Y, Sheldon M, Sun Y, et al. New Insights into YAP/TAZ-TEAD-Mediated Gene Regulation and Biological Processes in Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(23):5497. doi: 10.3390/cancers15235497.
17. Hu S, Molina L, Tao J, et al. NOTCH-YAP1/TEAD-DNMT1 Axis Drives Hepatocyte Reprogramming Into Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2):449-465. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.007.
18. Sun Y, Hu L, Tao Z, et al. Pharmacological blockade of TEAD-YAP reveals its therapeutic limitation in cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6744. doi: 10.1038/s41467-022-34559-0.
19. Zagiell B, Melnyk P, Cotellet P. Progress with YAP/TAZ-TEAD inhibitors: a patent review (2018-present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(8):899-912. doi: 10.1080/13543776.2022.2096436.

20. Huh HD, Kim DH, Jeong HS, et al. Regulation of TEAD Transcription Factors in Cancer Biology[J]. *Cells*, 2019, 8(6):600. doi: 10.3390/cells8060600.
21. Tang TT, Konradi AW, Feng Y, et al. Small Molecule Inhibitors of TEAD Auto-palmitoylation Selectively Inhibit Proliferation and Tumor Growth of NF2-deficient Mesothelioma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6):986-998. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0717.
22. Ott CA, Aplin AE. Targeting TEAD-iious resistance[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(10):780-781. doi: 10.1016/j.trecan.2023.07.016.
23. Dey A, Varelas X, Guan KL. Targeting the Hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7):480-494. doi: 10.1038/s41573-020-0070-z.
24. Dey A, Varelas X, Guan KL. Targeting the Hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7):480-494. doi: 10.1038/s41573-020-0070-z.
25. Currey L, Thor S, Piper M. TEAD family transcription factors in development and disease[J]. *Development*, 2021, 148(12):dev196675. doi: 10.1242/dev.196675.
26. Pobbati AV, Kumar R, Rubin BP, et al. Therapeutic targeting of TEAD transcription factors in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48(5):450-462. doi: 10.1016/j.tibs.2022.12.005.
27. Feng J, Yang H, Zhang Y, et al. Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(42):5829-5839. doi: 10.1038/onc.2017.188.
28. Li FL, Guan KL. The two sides of Hippo pathway in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85:33-42. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.07.006.
29. Li X, Zhuo S, Cho YS, et al. YAP antagonizes TEAD-mediated AR signaling and prostate cancer growth[J]. *EMBO J*, 2023, 42(4):e112184. doi: 10.15252/embj.2022112184.
30. Li X, Zhuo S, Zhuang T, et al. YAP inhibits ER $\alpha$  and ER+ breast cancer growth by disrupting a TEAD-ER $\alpha$  signaling axis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3075. doi: 10.1038/s41467-022-30831-5.
31. Kim MH, Kim CG, Kim SK, et al. YAP-Induced PD-L1 Expression Drives Immune Evasion in BRAFi-Resistant Melanoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(3):255-266. doi: 10.1158/2326-6066.
32. Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the Roots of Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6):783-803. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.005.
33. Papavassiliou KA, Sofianidi AA, Papavassiliou AG. YAP/TAZ-TEAD signalling axis: A new therapeutic target in malignant pleural mesothelioma[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8):e18330. doi: 10.1111/jcmm.18330.
34. Shen H, Xu X, Rong H, et al. Abstract 501: Discovery of BPI-460372, a potent and selective inhibitor of TEAD for the treatment of solid tumors harboring Hippo pathway aberrations[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(1).
35. Tang T T, Post L. Abstract B088: VT3989, the first-in-class and first-in-human TEAD auto-palmitoylation inhibitor, enhances the efficacy and durability of multiple targeted therapies of the MAPK and P13K/AKT/mTOR pathways[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2023, 22(1).
36. Schmelzle T, Chapeau E, Bauer D, et al. Abstract LB319: IAG933, a selective and orally efficacious YAP1/WWTR1(TAZ)-panTEAD protein-protein interaction inhibitor with pre-clinical activity in monotherapy and combinations[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(1).

## 三十七、TLR4 (toll-like receptor 4, Toll 样受体 4)

近年来,随着科学技术的迅猛发展,Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 在机体炎症反应中的参与机制以及它们对肿瘤细胞生理功能的直接影响日益清晰。特别是 TLR4,其与肿瘤的关系尤为密切。TLR4 不仅参与肿瘤微环境中的免疫及炎症反应,还涉及肿瘤的侵袭和转移过程,因此,它已成为临床肿瘤免疫学研究的潜在重要靶点之一。

### 1. 靶点机制 (图 1)

TLRs 是机体中一类至关重要的天然免疫受体。它们通过识别损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 和病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 在天然免疫和获得性免疫过程中均发挥重要作用。TLRs 最早于 1996 年由霍夫曼在成年果蝇中发现,其主要功能是迅速识别 PAMP。在获得性免疫调节中,TLRs 能够诱导抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 的成熟,增加共刺激分子的表达量,并诱导其分泌细胞因子。此外,TLRs 还在介导 T 细胞应答途径中发挥关键作用。基于常见的 Toll-IL-1 受体 (TIR) 域,目前已经确定了 11 个 TLR 家庭成员。这些成员能够识别大多数致病微生物,并在多种类型的细胞中表达,包括巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞以及自然杀伤细胞等固有免疫细胞。因此,TLR 不仅是许多组织中抗感染免疫反应的起点,也是机体免疫防御的重要组成部分。

TLR4 作为首个被发现的 Toll 样受体,同时也是研究最为深入的 TLRs 家族成员,它属于 I 型跨膜蛋白受体,其结构可分为三个部分:富含亮氨酸重复 (leucine-rich repeat, LRR) 结构域 (胞外区)、细胞质内的 Toll/IL-1 受体 (Toll/IL-1 receptor, TIR) 结构域 (胞质区),以及负责衔接蛋白相互作用的跨膜结构域 (跨膜区)。TLR4 主要表达于髓系来源的免疫细胞,包括单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞,同时在脾脏和淋巴结也有显著的表达。当 TLR4 与其主要配体 LPS (细菌脂多糖) 结合后,会发生二聚化,进而被含 TIR 结构域的适配器蛋白 (TIRAP),也称为髓样分化主要反应 88 (MyD88)-适配器样蛋白 (MAL) 和 TRIF 相关适配器分子 (TRAM) 所识别。这一识别过程启动了多条信号通路,包括 AP-1 (激活蛋白-1)、NF- $\kappa$ B (核因子- $\kappa$ B) 和 IRF3 (干扰素调节因子 3) 的转录活化、AKT 介导的糖酵解,以及程序性死亡等。越来越多的研究表明,TLR4 信号通路似乎参与了多种癌症的特征性调控,例如促进细胞分裂和生长的相关通路的持续激活、抑制细胞程序性死亡、促进多种侵袭和转移机制、上皮-间质转化、血管生成、耐药性以及表观遗传修饰等。因此,TLR4 有望成为癌症免疫治疗的潜在新靶点。

### 2. 临床研究现状

尽管 TLR4 在肿瘤发生、发展及免疫逃逸中的作用已经得到明确,但针对肿瘤的相关临床研究仍处于早期临床试验阶段。目前,绝大多数针对 TLR4 靶点的临床研究主要集中在

在非肿瘤领域，如 COVID-19 感染、自身免疫性肝炎、急性肾炎、溃疡性结肠炎等。而在肿瘤领域，研究主要针对恶性黑色素瘤、淋巴瘤和晚期实体瘤等。

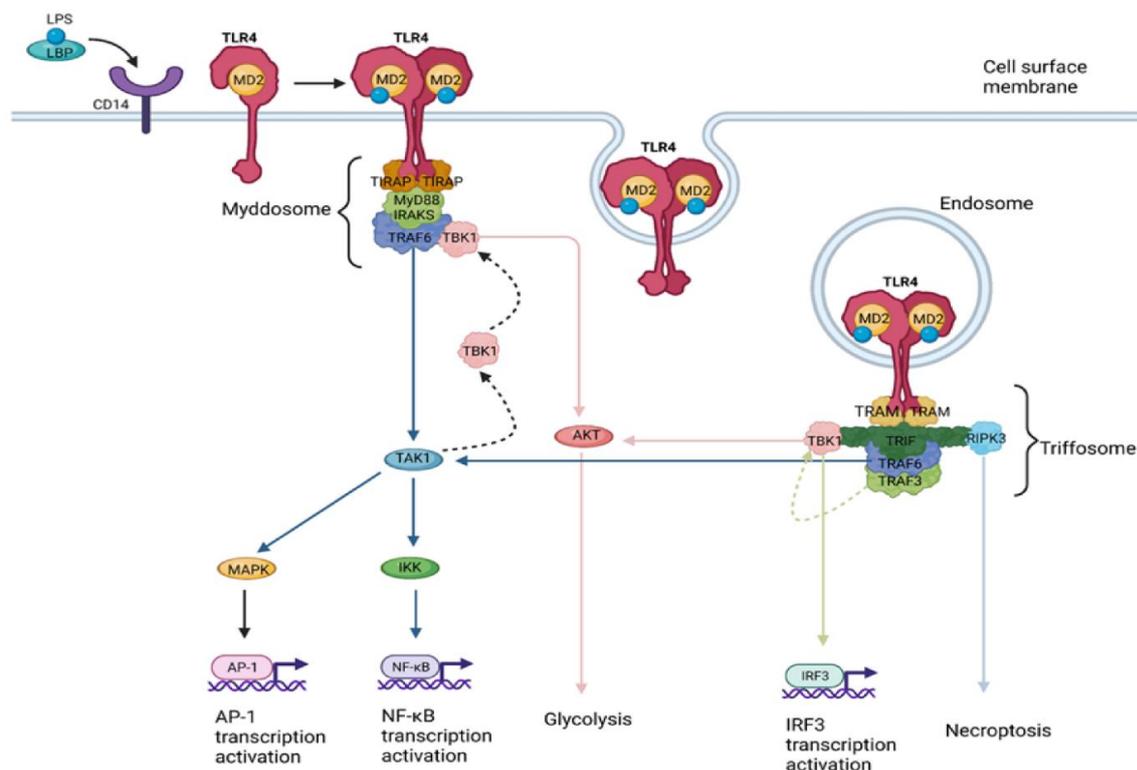


图 1: TLR4 信号传导的基本部分概述。

来源: Papadakos S P, Arvanitakis K, Stergiou I E, et al. The Role of TLR4 in the Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Can We Teach an Old Dog New Tricks?[J]. Cancers, 2023, 15(10):2795. PMID: 37345131.

GSK1795091 是一种合成糖脂类的 TLR4 激动剂，它能有效激活免疫系统并改变肿瘤微环境。2018 年 ASCO 会议报道了一项 I 期研究 (NCT03447314)，该研究将 GSK1795091 与共刺激受体激动剂（包括 OX4 激动剂 GSK 3174998、ICOS 激动剂 GSK 3359609）或帕博利珠单抗联合用于晚期实体瘤的治疗。结果显示，联合给药组显示出更强的药效学反应，具体表现为 Th1 细胞因子增加、干扰素调节基因开始表达、肿瘤浸润淋巴细胞增多、更多 T 细胞活化和增殖，以及 CD8/Treg 比值增高。此外，该协同效应还体现在 T 细胞克隆扩增，以及干扰素和 T 细胞的抗肿瘤效应增强。

另一项研究显示，使用负载肿瘤来源 RNA 的树突状细胞 (DC) 能够诱导治疗性抗肿瘤免疫反应。TriMixDC-MEL 疫苗是一种负载 mRNA 的 DC 细胞，它通过电穿孔技术与四种类型的 mRNA 共转染，其中一种编码肿瘤抗原，另外三种 TriMix mRNAs 编码配体 CD40L、CD70 和具有活性的 TLR4。TriMixDC-MEL 免疫后，能产生肿瘤相关抗原 (TAA) 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞。一项 II 期随机临床研究纳入了 41 名 III/IV 期术后黑色素瘤患者 (TriMixDC-MEL 组 21 例；安慰剂组 20 例)，所有患者均无肿瘤残留证据。结果显示，

该疫苗安全可耐受，TriMixDC-MEL 组的 1 年无病生存率为 71%，而安慰剂组为 35%。在另一项针对晚期黑色素瘤患者的 II 期临床研究中，也发现 TriMixDC-MEL 和依匹木单抗联合使用可诱导有效的 CD8+ T 细胞反应，并与患者的临床反应相关(NCT01302496)。

BG136 是由青岛海洋生物医药研究院、中国海洋大学以及正大制药（青岛）有限公司联合开发的免疫抗肿瘤新药。这款新药以极地海藻为原料，通过特殊工艺提取获得的海洋糖类化合物。其独特的作用机制在于，BG136 能够结合 TLR4 并激活免疫细胞，进而触发 TLR4 介导的信号通路，促进细胞因子的分泌，激活机体免疫系统功能，从而发挥抗肿瘤作用。该药已于 2023 年 8 月开始正式进入 I 期临床试验阶段（NCT05984368）。

除此之外，还有其他多项针对 TLR4 激动剂的临床研究正在进行。其中包括 G100 联合或不联合帕博利珠单抗或利妥昔单抗治疗滤泡型非霍奇金淋巴瘤的研究（NCT02501473），以及 G100 瘤内注射治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的研究（NCT03742804）。同时，TLR4 激动剂 GLA-SE 联合放疗治疗软组织肉瘤（NCT02180698），以及 GLA-SE 单独治疗恶性黑色素瘤（NCT02320305）和结直肠癌（NCT03982121）等研究也在 I~II 期临床研究阶段取得进展。

### 3. 前景与挑战

总之，TLR4 信号通路在肿瘤发生、发展及免疫逃逸的调控中扮演着重要角色，被视为调节免疫系统以实现有效抗肿瘤反应的潜在关键靶点。目前的研究已经证实了 TLR4 相关药物在肿瘤治疗中的前景。然而，值得注意的是，肿瘤免疫表型的差异、不同肿瘤类型以及微环境条件的多样性等因素，可能会对 TLR4 相关药物的临床疗效产生影响。因此，将 TLR4 相关药物与其他免疫治疗方法（如免疫检查点抑制剂或细胞治疗）联合使用，可能产生协同作用，展现出更加广阔的治疗前景。这一策略有待未来更多的临床试验进一步验证和探索。

（执笔：寻 琛）

（审校：郭 军）

### 参考文献

1. Motshwene PG, Moncrieffe MC, Grossmann JG, et al. An oligomeric signaling platform formed by the Toll-like receptor signal transducers MyD88 and IRAK[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(37):25404-25411. doi: 10.1074/jbc. M109.022392.
2. El-Zayat S R, Sibaii H, Mannaa F A. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview[J]. *Bulletin of the National Research Centre*, 2019, 43(1):1-12. doi:10.1186/s42269-019-0227-2.
3. Mishra V, Pathak C. Human Toll-Like Receptor 4 (hTLR4): Structural and functional dynamics in cancer[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2019, 122:425-451. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.142.

4. Papadakos S P, Arvanitakis K, Stergiou I E, et al. The Role of TLR4 in the Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Can We Teach an Old Dog New Tricks? [J]. *Cancers*, 2023, 15(10):2795. PMID: 37345131
5. Zhang Y, Liang X, Bao X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective[J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2022, 235:114291. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114291.
6. Hansen A R, Strauss J, Chaves J, et al. A phase I, open-label study of GSK1795091 administered in combination with immunotherapies in participants with advanced solid tumours (NCT03447314)[J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30:192-193. doi:10.1093/annonc/mdz244.073.
7. Jansen Y, Kruse V, Corthals J, et al. A randomized controlled phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous monocyte-derived dendritic cells (TriMixDC-MEL) as adjuvant treatment for stage III/IV melanoma patients who are disease-free following the resection of macrometastases[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69:2589-2598. doi:10.1007/s00262-020-02618-4.
8. Keersmaecker B D, Claerhout S, Carrasco J, et al. TriMix and tumor antigen mRNA electroporated dendritic cell vaccination plus ipilimumab: link between T-cell activation and clinical responses in advanced melanoma[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(1). doi:10.1136/jitc-2019-000329.
9. Yang Y, Zhao X, Li J, et al. A  $\beta$ -glucan from *Durvillaea Antarctica* has immunomodulatory effects on RAW264.7 macrophages via Toll-like receptor 4[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018:255-265. doi:10.1016/j.carbpol.2018.03.019.

## 三十八、USP1 (ubiquitin-specific protease 1, 泛素特异性蛋白酶 1)

泛素特异性蛋白酶 1 (ubiquitin-specific protease 1, USP1) 在多种实体瘤中显著过表达, 并在 DNA 损伤反应和修复过程中起到关键作用。USP1 通过去泛素化作用, 精细调控 DNA 修复蛋白的稳定性和功能, 进而影响 DNA 修复机制的效率, 这一特性使其与肿瘤细胞的发生发展紧密相连。鉴于其在癌症中的重要作用, USP1 被视为癌症治疗中具有潜在价值的靶点, 针对其的抑制剂的研发已经取得了阶段性进展。截至目前, 国内外超过十家企业投身于靶向 USP1 药物的研发之中, 且有多种创新药物已成功进入临床试验阶段。

### 1. 靶点机制 (图 1)

去泛素化酶 (deubiquitinating enzymes, DUBs) 家族是调节蛋白质泛素化状态的关键酶, 它们负责从目标蛋白上移除泛素分子, 从而精细调节蛋白质的降解和其他多种生理功能。DUBs 可大致分为五大类, 其中, 泛素特异性蛋白酶 (USP) 家族作为最大且最重要的一类, 在维持细胞稳态和调节肿瘤发生发展中发挥着不可或缺的作用。

泛素特异性蛋白酶 1 (ubiquitin-specific protease 1, USP1) 是一种含有 785 个氨基酸的蛋白, 其相对分子质量为 88.2kDa。USP1 结构包含一个保守的 USP 催化结构域和几个具有特定功能性的非催化区域。USP1 的催化结构域内含有关键的半胱氨酸 (Cys) 和组氨酸 (His) 基序, 它们共同组成了去泛素化酶的活性中心, 负责识别和精确切割目标蛋白上的泛素链。值得注意的是, 单独的 USP1 酶活性很低, 但当它与辅助因子 UAF1 的  $\beta$ -螺旋结构域结合形成 USP1-UAF1 复合物后, 便能顺利进入细胞核并充分发挥其去泛素化酶活性。

USP1 在细胞内的多个重要生理过程中发挥关键作用, 它广泛参与了 DNA 损伤修复、细胞周期调控以及蛋白质降解等过程。其中, 调节 DNA 损伤应答是 USP1 最为核心的作用, 这一功能主要通过范科尼贫血通路 (fanconi anemia, FA) 和跨损伤合成通路 (translesion synthesis, TLS) 来实现。在 FA 通路激活过程中, 去泛素化 FANCD2 和 FANCI 是 FA 蛋白复合物形成的关键步骤, 这一复合物对于 DNA 交叉链接损伤的修复至关重要。USP1-UAF1 能够特异性地使 FA 途径中单泛素化的异二聚体 FANCD2<sup>Ub</sup>-FANCI<sup>Ub</sup> 去泛素化, 从而确保 DNA 损伤修复过程的顺利进行。此外, USP1 还通过调节增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的单泛素化水平, 参与调节 TLS 过程。泛素化的 PCNA 能够招募 TLS 聚合酶, 允许 DNA 聚合酶绕过损伤位点继续 DNA 合成。而 USP1-UAF1 则能够去泛素化 PCNA<sup>Ub</sup>, 及时终止 TLS 过程并恢复正常的 DNA 复制, 有效防止过度修复并维持基因组的稳定性。

研究发现, USP1 的异常表达与多种实体瘤的发生发展相关, 其独特的功能调节机制为抗癌药物的开发提供了潜在靶点。USP1 在多种实体瘤中呈现出异常过表达的现象, 尤其在宫颈癌、胃癌、黑色素瘤、骨肉瘤和非小细胞肺癌中尤为常见。深入研究表明, 通过

降低 USP1 基因的表达或利用小分子抑制剂特异性地抑制 USP1 的活性，均能有效抑制肿瘤细胞的生长，并延长肿瘤异种移植小鼠的生存期。尤为值得一提的是，当 USP1 抑制剂与其他 DNA 靶向疗法联合使用时，其治疗效果更为显著

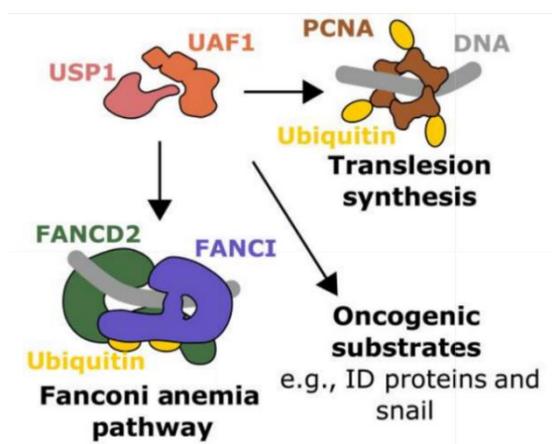


图 1: USP1 在 DNA 损伤修复过程中的作用机制。

来源: Rennie ML, Arkinson C, Chaugule VK, et al. Cryo-EM reveals a mechanism of USP1 inhibition through a cryptic binding site[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(39):eabq6353. doi:10.1126/sciadv.abq6353.

在化疗过程中，许多常用的化疗药物会诱导 DNA 损伤，而当癌细胞修复或耐受这种 DNA 损伤的能力增强时，往往会导致化疗耐药性的发生。由于 USP1 在 DNA 损伤应答中扮演着关键角色，因此它与多种实体瘤治疗药物的耐药性密切相关。以顺铂为例，作为实体瘤治疗中的常见药物，它能在肿瘤细胞中引起 DNA 交联。研究发现，在具有顺铂耐药性的非小细胞肺癌细胞中，USP1 的表达量升高。通过降低 USP1 的表达，可以有效增强细胞对顺铂的敏感性，从而克服化疗耐药性。此外，在多种实体瘤中均发现，抑制 USP1 的表达或活性能够提高肿瘤细胞对放射线的敏感性，进一步证明了 USP1 作为癌症治疗靶点的潜力。综上所述，USP1 作为癌症治疗靶点的研究已经取得了一定进展，其在多种实体瘤中的治疗潜力得到了认可。无论是非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、骨肉瘤还是胃癌，USP1 都展现出了成为新一代抗癌疗法的靶点的潜力。

## 2. 临床研究现状

近年来，USP1 作为抗癌靶点的研究取得了显著进展。尽管 USP1 靶点的药物尚未获得批准用于广泛的临床治疗，但多个针对 USP1 的药物正在积极进行临床试验，主要集中在特异性 USP1 抑制剂的研发上，显示出对多种实体瘤的治疗潜力。USP1 抑制剂的探索历程经历了从初步筛选到精细设计的多个阶段。早期由于对 USP1 的结构和性质了解有限，研究人员主要从已知的活性分子中筛选出初步的 USP1 抑制剂。随着对 USP1 微观结构的深入了解，逐渐开展了构效关系研究，并基于靶点和配体进行小分子抑制剂的设计。

通过高通量筛选，匹莫齐特(Pimozide)和 GW7647 作为第一批被发现的可逆性 USP1-UAF1 抑制剂脱颖而出。匹莫齐特最初是一种抗精神病药物，主要用于治疗精神分裂症和妄想症，通过阻断多巴胺受体发挥作用。然而，研究发现匹莫齐特也可以作为一种有效的 USP1 抑制剂，通过与 USP1-UAF1 结合，抑制其去泛素化活性，从而增强癌细胞对 DNA 损伤的敏感性，增加癌细胞对化疗药物的响应。GW7647 则是一种过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 激动剂，最初被开发用于治疗代谢性疾病，如高脂血症和糖尿病。尽管其主要功能是通过激活 PPAR $\alpha$  调节脂质代谢，但它也被发现能够抑制 USP1 的活性，通过干扰 DNA 修复过程来发挥作用。然而，匹莫齐特和 GW7647 作为肿瘤靶点存在缺陷，由于选择性较差，这些化合物不仅抑制 USP1-UAF1，还对泛素羧基末端水解酶等其他靶点具有明显活性。此外，它们对非相关靶点如半胱氨酸蛋白酶也显示出活性，导致高脱靶毒性，这些因素大大限制了它们在肿瘤治疗中的进一步开发和应用。

继匹莫齐特和 GW7647 之后，研究者们一直在探索抑制活性更强、选择性更高的 USP1 抑制剂。美国国立卫生研究院和美国德拉维尔大学于 2014 年发表了一种活性更高的 USP1 抑制剂——ML323，其 IC<sub>50</sub> 值为 76 nmol/L。然而，在细胞模型中（例如，H1299 细胞）ML323 需要达到 3  $\mu$ mol/L 的浓度才能发挥功效，且其会在体内快速代谢或清除[ $>70$  mL/(min·kg)]，因此在临床上没有得到广泛应用，目前多用于基础研究中。

KSQ Therapeutics 公司于 2020 年宣布了他们自主研发的首创小分子 USP1 抑制剂——KSQ-4279。这款药物以其强效的药效、高选择性以及缓解 PARP 抑制剂耐药性的优势，重新凸显了 USP1 作为抗癌靶点的巨大潜力，成为最早进入临床开发的高效选择性 USP1 抑制剂。在早期临床和临床前研究中，KSQ-4279 显示出对携带 BRCA 突变或其他同源重组修复缺陷 (HRD) 的癌细胞具有显著的抗肿瘤活性。此外，当与 PARP 抑制剂联合使用时，该药物在部分原本不敏感或反应微弱的细胞系中展现出了协同效应。值得注意的是，虽然 PARP 抑制剂对具有 BRCA1/2 突变和 HRD 的癌症患者具有显著的临床益处，但并非所有患者都能产生反应，且耐药性问题普遍存在。在针对 PARP 抑制剂治疗耐药的患者来源的三阴乳腺癌 (TNBC) 异种移植模型中，KSQ-4279 与 PARP 抑制剂的联合使用导致了持久的肿瘤消退，这一结果预示着其良好的应用前景。

目前，KSQ-4279 正处于 I 期临床试验阶段 (NCT05240898)，是 USP1 小分子抑制剂中临床试验进度最快的药物。此药物被单独或与 PARP 抑制剂联合用于晚期实体瘤患者的治疗。在安全性试验中，无论是单独使用还是与 PARP 抑制剂奥拉帕尼联合使用，KSQ-4279 均表现出了良好的耐受性，并且未出现剂量限制的血液系统毒性。尤为值得关注的是，KSQ Therapeutics 已与罗氏制药达成了全球许可协议，罗氏将接管 KSQ-4279 的开发和商业化进程。这一合作有望加速该药物的开发进程，并可能更快地将其推向市场。

KSQ-4279 通过与 USP1 形成非共价相互作用，结合于其别构调控位点，从而实现变构抑制，进而改变 USP1 的构象以抑制其去泛素化活性。同样地，TNG-348 也通过类似的机制与 USP1 相互作用，发挥着变构抑制剂的作用。TNG-348 是由 Tango Therapeutics 公司自主研发的 USP1 小分子抑制剂，它专门针对 BRCA1/2 突变和 HRD 阳性癌症。在 2023 年，该药物获得了 FDA 的研究性新药（IND）批准，并正式进入了临床试验阶段。目前，TNG348 正在进行 I/II 期临床试验（NCT05932862），该试验将评估 TNG348 作为单一药物以及与 PARP 抑制剂奥拉帕尼联合使用时的安全性、药代动力学、药效学和疗效。

在国内，USP1 抑制剂的研发方面也取得了显著的进展，充分展示了我国在这一领域的自主创新能力。先声药业自主研发的 USP1 小分子抑制剂 SIM0501，就是目前国内研究进展最快的 USP1 抑制剂之一。它已获得 FDA 和中国国家药品监督管理局（NMPA）的批准，并正在进行 I 期临床试验（NCT06331559、CTR20240500）。该试验主要针对的是 HRD 阳性、BRCA 突变和 HRR 突变的晚期实体瘤患者。此外，海思科自主研发的 HSK39775 也获得了 FDA 和 NMPA 的批准，用于晚期实体瘤的临床试验。该药物已于 2024 年 3 月开始了 I/II 期临床试验（NCT06314373、CTR20240645）。

还有一款值得关注的 USP1 小分子抑制剂是 ISM-3091，它是由英矽智能公司自主研发的。这款药物的独特之处在于，它的设计过程充分利用了计算机辅助药物设计（CADD）和人工智能技术，从而优化了其选择性和效力。在 2023 年美国癌症研究协会年会（AACR）上，以壁报形式公布的数据显示，ISM3091 在临床前安全性实验中表现出了良好的耐受性和较高的安全性。目前，ISM-3091 正在同期开展全球多中心、开放标签的 I 期临床试验（NCT05932862），用于治疗晚期实体瘤。

### 3. 前景与挑战

USP1 在肿瘤细胞的 DNA 损伤修复和细胞周期调控中扮演着重要角色，它在多种恶性肿瘤中呈现异常表达，并与患者的不良预后密切相关。体外研究表明，抑制 USP1 能够增强癌细胞对辐射和各种化疗药物的敏感性。对于具有 BRCA1/2 突变或其他 HRD 的癌症患者，USP1 抑制剂可能展现出显著的治疗效果。这使得 USP1 抑制剂在联合疗法中，特别是与 PARP 抑制剂奥拉帕尼联合使用时，具有重要应用潜力。因此，USP1 作为肿瘤治疗领域的一个新兴靶点，近年来受到了广泛关注。

然而，靶向 USP1 的药物研发也面临着诸多挑战。当前 USP1 抑制剂潜在的副作用和毒性仍需全面评估和管理，同时，开发具有高选择性和特异性的 USP1 抑制剂，以减少对非靶标蛋白的影响，也是一个亟待解决的重大挑战。此外，尽管已有研究揭示了 USP1 在 DNA 修复中的作用，但其具体的分子机制仍需进一步深入探究。我们需要更深入地理解 USP1 如何与其底物相互作用，以及 USP1 在不同癌症类型中的作用机制，从而优化抑制剂的设计。

总之，USP1 抑制剂在实体瘤治疗中的应用前景广阔，尤其在提高化疗和放疗效果、克服治疗耐药性方面。尽管目前尚无 USP1 靶向药物获批上市，但已有多个 USP1 抑制剂处于临床试验阶段。这些研究有望为未来的实体瘤治疗提供新的选择，并为患者带来更好的治疗效果。

(执笔：薛俊丽)

(审校：程颖)

## 参考文献

1. García-Santisteban I, Peters GJ, Giovannetti E, et al. USP1 deubiquitinase: cellular functions, regulatory mechanisms and emerging potential as target in cancer therapy[J]. *Molecular Cancer*, 2013, 12(1):91. doi:10.1186/1476-4598-12-91.
2. Harrigan JA, Jacq X, Martin NM, et al. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discovery*, 2018, 17(1):57-78. doi:10.1038/nrd.2017.152.
3. Liang Q, Dexheimer TS, Zhang P, et al. A selective USP1-UAF1 inhibitor links deubiquitination to DNA damage responses[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(4):298-304. doi:10.1038/nchembio.1455.
4. Huang P, Wang Y, Zhang P, et al. Ubiquitin-specific peptidase 1: assessing its role in cancer therapy[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7):2953-2966. doi:10.1007/s10238-023-01075-4.
5. Nijman SMB, Huang TT, Dirac AMG, et al. The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway[J]. *Mol Cell*, 2005, 17(3):331-339. doi:10.1016/j.molcel.2005.01.008.
6. Woo SM, Kim S, Seo SU, et al. Inhibition of USP1 enhances anticancer drugs-induced cancer cell death through downregulation of survivin and miR-216a-5p-mediated upregulation of DR5[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9):1-11. doi:10.1038/s41419-022-05271-0.
7. Dexheimer TS, Rosenthal AS, Liang Q, et al. Discovery of ML323 as a Novel Inhibitor of the USP1/UAF1 Deubiquitinase Complex. In: *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program*. National Center for Biotechnology Information (US); 2010. Accessed June 10, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259186/>
8. Williams SA, Maecker HL, French DM, et al. USP1 deubiquitinates ID proteins to preserve a mesenchymal stem cell program in osteosarcoma[J]. *Cell*, 2011, 146(6):918-930. doi:10.1016/j.cell.2011.07.040.
9. Sonogo M, Pellarin I, Costa A, et al. USP1 links platinum resistance to cancer cell dissemination by regulating Snail stability[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(5):eaav3235. doi:10.1126/sciadv.aav3235.
10. Das DS, Das A, Ray A, et al. Blockade of Deubiquitylating Enzyme USP1 Inhibits DNA Repair and Triggers Apoptosis in Multiple Myeloma Cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4280-4289. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2692.
11. Rennie ML, Arkinson C, Chaugule VK, et al. Cryo-EM reveals a mechanism of USP1 inhibition through a cryptic binding site[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(39):eabq6353. doi:10.1126/sciadv.abq6353.
12. Ma A, Tang M, Zhang L, et al. USP1 inhibition destabilizes KPNA2 and suppresses breast cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(13):2405-2419. doi:10.1038/s41388-018-0590-8.

13. Cadzow L, Tobin E, Sullivan P, et al. Abstract ND01: KSQ-4279: A first-in-class USP1 inhibitor for the treatment of cancers with homologous recombination deficiencies[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(12\_Supplement):ND01. doi:10.1158/1538-7445.AM2022-ND01.
14. Xu J, Li Y, Wang J, et al. Abstract 7146: HSK39775: A USP1 inhibitor for the treatment of cancers with homologous recombination deficiencies[J]. *Cancer Research*, 2024, 84(6\_Supplement):7146. doi:10.1158/1538-7445.AM2024-7146.
15. Li Y, Wu J, Liu J, et al. Abstract 502: ISM3091, a novel selective USP1 inhibitor as a targeted anticancer therapy[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(7\_Supplement):502. doi:10.1158/1538-7445.AM2023-502.

## 三十九、VCP (valosin-containing protein, 含缬酪肽蛋白)

### 1. 靶点机制 (图 1)

含缬酪肽蛋白 (valosin-containing protein, VCP) 是一种多功能六聚体 AAA+ATP 酶, 广泛存在于人体各种细胞内, 占总蛋白质的 1%。作为一种机械化学酶, VCP 通过 ATP 的结合和水解产生机械力, 以执行其多种功能。其每个亚基都包含一个 N 端调控结构域和两个 ATPase 结构域 D1 和 D2, 这两个结构域使其能够对底物蛋白质施加构象变化。

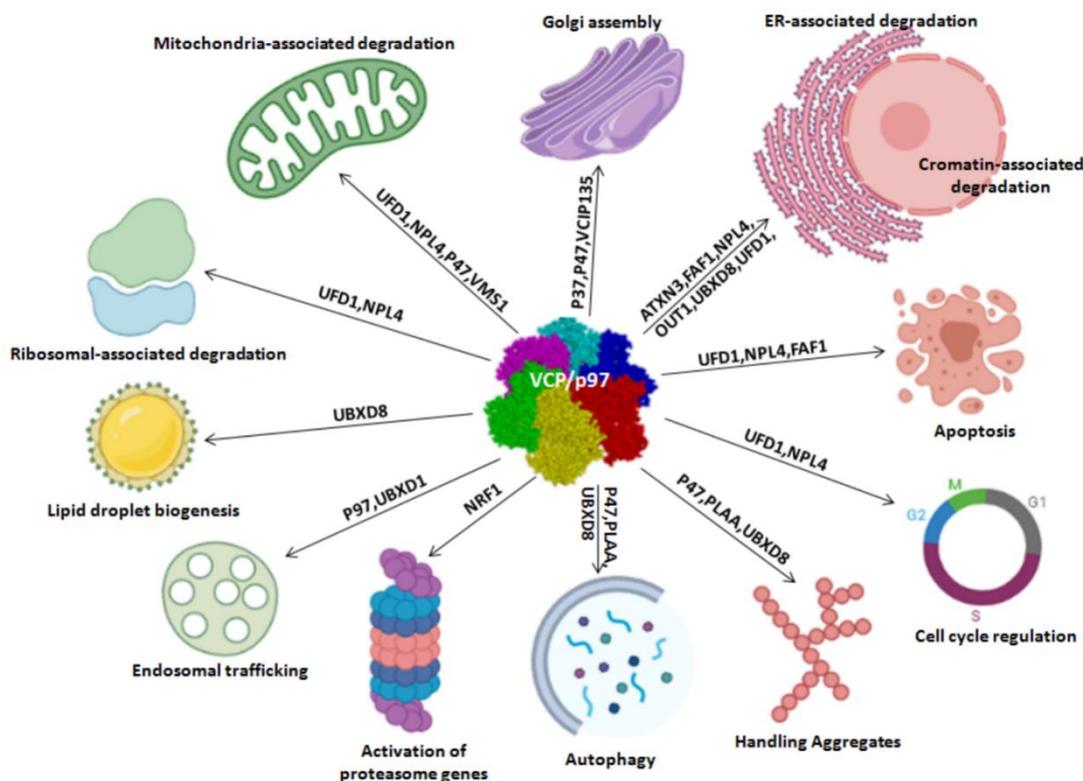


图 1: VCP/p97 的生物学功能。

来源: Costantini S, Capone F, Polo A, et al. Valosin-Containing Protein (VCP)/p97: A Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):10177. doi: 10.3390/ijms221810177.

VCP 在真核细胞中两条主要的蛋白质降解途径中发挥重要作用: 其一是泛素-蛋白酶体系统 (UPS)。作为该系统的一个进化保守成分, VCP 可以结合大量泛素化蛋白, 促进它们在蛋白酶体中的降解, 从而保护细胞免受受损蛋白质引起的细胞毒性作用。同时, VCP 还通过促进不同质量控制途径中大量错误折叠的蛋白质的降解来控制蛋白稳态, 如未折叠蛋白反应 (UPR)、内质网相关降解 (ERAD)、核糖体相关降解、线粒体相关降解、染色质相关降解以及内体运输等。其二是自噬-溶酶体途径 (ALP), VCP 在此途径中调节自噬的起始和成熟, 以保护细胞免受蛋白毒性应激。研究表明, VCP 是 ALP 这一蛋白降解备用途径发挥作用所必需的成分。除此之外, VCP 还参与多个细胞生理学过程的调节, 包括

维持基因组功能和稳定性、调节转录活性、激活肿瘤发生发展的关键通路（例如 NF- $\kappa$ B 信号通路、PI3K/AKT/mTOR 通路）、介导膜融合以及参与细胞周期控制等。

值得注意的是，癌细胞与正常细胞相比，更依赖于蛋白质质量控制系统以维持蛋白质稳态平衡。因此，使用 VCP 靶向药物选择性诱导癌细胞中的蛋白稳态危机，进而引发细胞死亡，有望成为肿瘤治疗的新方向。多项研究表明，VCP 的表达水平在多种肿瘤中显著上调，且与预后不良有关，如牙龈鳞状细胞癌、食管鳞状细胞癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、胰腺内分泌肿瘤、肝细胞癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、滤泡性甲状腺癌以及乳腺癌等。抑制 VCP 活性能够在体内外水平抑制多种肿瘤细胞的增殖，这为 VCP 作为有效的抗肿瘤靶点提供支撑依据。

## 2. 临床研究现状

目前报道的 VCP 小分子抑制剂主要包括三类：作用于 D2 域的 ATP 结合位点竞争性抑制剂、D1-D2 位点变构抑制剂以及共价抑制剂。这些抑制剂在一系列临床前试验中均显示出良好的抗肿瘤效果。

CB-5083（一种 ATP 竞争性抑制剂）是首个进入临床试验的 VCP 抑制剂，原本用于治疗晚期实体瘤（NCT02243917）和多发性骨髓瘤（NCT02223598）。然而，该临床试验因 PDE6 的脱靶诱导产生的眼毒性而失败。

随后，Cleave Therapeutics 开发了第二代 CB-5083 类似物 CB-5339。生化测定结果显示，CB-5339 使人类 PDE6 的活性降低到原来的 1/15，并且具有比 CB-5083 更高的生物利用度。在一项针对急性髓系白血病（AML）和骨髓增生异常综合征（MDS）患者的多中心、开放标签 I 期临床试验中（NCT04402541），55 名接受治疗的患者对 CB-5339 表现出良好的临床疗效和耐受性。此外，目前还有一项获得美国国家癌症研究所赞助的 I/II 期临床试验（NCT04449562）正在进行，旨在探究 CB-5339 的药代动力学特征，以及其在晚期实体瘤和淋巴瘤患者中的初步抗肿瘤活性及安全性。同时，一项在中国即将开展的 I/IIa 期研究（CTR20231547）也将评估 CB-5339 在复发性或难治性多发性骨髓瘤受试者中的治疗效果。

## 3. 前景与挑战

直至目前，大多数 VCP 抑制剂仍处于临床前研究阶段，距离投入临床应用还有一段距离。

如上文所述，VCP 在众多生物学过程中均展现出活性。然而，由于核苷酸竞争性 ATP 抑制剂本身也可能作为其他核苷酸结合位点的配体，VCP 抑制剂容易导致脱靶效应，对正常组织产生影响。因此，开发具有高度特异性的 VCP 靶向药物至关重要，这样可以将

副作用降至最低，实现精确的肿瘤控制。例如，我们可以通过蛋白-蛋白相互作用抑制剂（PPI）来抑制辅助因子与 N-结构域的结合，从而选择性地针对 VCP 的特定功能。

近期，多项研究表明 VCP 靶向药可与多种治疗方法联合使用，共同对抗肿瘤。第一，VCP 抑制剂可以与蛋白质稳态途径的其他多种成分共同作用，破坏蛋白质稳态，从而发挥协同抗癌作用。第二，VCP 抑制剂可与基因毒性药物或电离辐射（IR）联合使用，在 DNA 损伤反应途径中发挥重要作用，并解决 PARP 抑制剂的耐药问题。第三，靶向 VCP 可以刺激抗肿瘤免疫反应。VCP 抑制剂在肿瘤中可以诱导免疫原性细胞死亡（ICD），与免疫检查点抑制剂联合使用可以重塑肿瘤免疫微环境。一种结合了 VCP 抑制剂、PD-L1 抑制剂和 TLR 7/8 激动剂的三合一 PGA-PEG 纳米制剂已被证明可放大免疫激活，增强肿瘤细胞死亡。VCP 靶向药物与其他药物的联用展现出了巨大的抗癌潜力，这一领域亟待进一步的探索。

展望未来，我们相信关于 VCP 的分子机制将得到更深入地探索，VCP 在肿瘤中的适用范围将进一步拓宽。同时，我们也期待 VCP 靶向药物的脱靶毒性作用和耐药性等临床问题能够得到解决，让更多的癌症患者能够从这一新疗法中获益。

（执笔：李娟娟）

（审校：沈琳）

## 参考文献

1. van den Boom J, Meyer H. VCP/p97-Mediated Unfolding as a Principle in Protein Homeostasis and Signaling[J]. *Molecular cell*, 2018, 69(2):182-194. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.028.
2. Kilgas S, Ramadan K. Inhibitors of the ATPase p97/VCP: From basic research to clinical applications[J]. *Cell chemical biology*, 2023, 30(1):3-21. doi: 10.1016/j.chembiol.2022.12.007.
3. Wrobel L, Hill SM, Ashkenazi A, et al. VCP/p97 modulates PtdIns3P production and autophagy initiation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4):1052-1053. doi: 10.1080/15548627.2021.1898742.
4. Hill S M, Wrobel L, Ashkenazi A, et al. VCP/p97 regulates Beclin-1-dependent autophagy initiation[J]. *Nature chemical biology*, 2021, 17(4):448-455. doi: 10.1038/s41589-020-00726-x.
5. Wang Z, Xiong S, Wu Z, et al. VCP/p97 UFMylation stabilizes BECN1 and facilitates the initiation of autophagy[J]. *Autophagy*, 2024:1-14. doi: 10.1080/15548627.2024.2356488.
6. Mannar D, Ahmed S, Subramaniam S. AAA ATPase protein-protein interactions as therapeutic targets in cancer[J]. *Current opinion in cell biology*, 2024, 86:102291. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102291.
7. Shmara A, Perez-Rosendahl M, Murphy K, et al. A clinicopathologic study of malignancy in VCP-associated multisystem proteinopathy[J]. *Orphanet journal of rare diseases*, 2022, 17(1):272. doi: 10.1186/s13023-022-02403-9.
8. Fessart D, Marza E, Taouji S, et al. P97/CDC-48: proteostasis control in tumor cell biology[J]. *Cancer letters*, 2013, 337(1):26-34. doi: 10.1016/j.canlet.2013.05.030.

9. Bothe S, Hänzelmann P, Böhler S, et al. Fragment screening using bilayer interferometry reveals ligands targeting the SHP-motif binding site of the AAA+ ATPase p97[J]. *Communications chemistry*, 2022, 5(1):169. doi: 10.1038/s42004-022-00782-5.
10. Lo YL, Li CY, Chou TF, et al. Exploring in vivo combinatorial chemo-immunotherapy: Addressing p97 suppression and immune reinvigoration in pancreatic cancer with tumor microenvironment-responsive nanoformulation[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2024, 175:116660. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116660.
11. Li CY, Chou TF, Lo YL. An innovative nanoformulation utilizing tumor microenvironment-responsive PEG-polyglutamic coating and dynamic charge adjustment for specific targeting of ER stress inducer, microRNA, and immunoadjuvant in pancreatic cancer: In vitro investigations[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2024, 254(Pt 2):127905. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127905.

## 四十、VSIG4 (V-set and immunoglobulin domain-containing 4, V 型集落刺激因子受体超家族成员 4)

V 型集落刺激因子受体超家族成员 4 (V-set and immunoglobulin domain-containing 4, VSIG4) 是当前研究热点之一, 已有研究表明, 单独使用 VSIG4 抗体或将其与免疫治疗联合应用, 在小鼠肿瘤模型中均展现出了显著的癌症抑制效果。越来越多的数据证实, VSIG4 的异常表达与多种肿瘤的发展相关, 包括肺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌和胶质瘤等。

### 1. 靶点机制 (图 1、2)

VSIG4 是一种隶属于 B7 家族的免疫抑制性蛋白, 主要表达于巨噬细胞表面, 使其能够介导对循环中 C3 调理的病原体及其副产物的识别和清除。VSIG4 的结构特征独特, 包含一个外部的 V-set domain 和一个 C-set immunoglobulin domain, 这样的结构使其能够参与到多种免疫调节过程中。作为一种互惠受体, VSIG4 通过与相应的配体结合, 传递抑制信号, 从而精细调控免疫细胞的活性与炎症反应。在人类巨噬细胞中, VSIG4 由五个结构域构成: 细胞外信号肽、免疫球蛋白 V、免疫球蛋白 C2、跨膜区域以及细胞内序列。值得注意的是, VSIG4 存在 5 种剪接异构体, 其中研究最为广泛的是最长的异构体 hVSIG4 (L), 其全长达到 399 个氨基酸。

有证据表明, VSIG4 加巨噬细胞以及 VSIG4 胞外域衍生物 (如 VSIG4-Fc 融合蛋白) 能够通过抑制补体途径和 T 细胞的激活, 来抑制免疫介导的炎症性疾病, 并促进诱导调节性 T 细胞 (iTreg) 的分化。此外, VSIG4 还能通过结合 C3b 来阻断 C3 和 C5 转化酶, 从而抑制补体途径的激活。同时, VSIG4 能够抑制效应 T 细胞的增殖、激活和细胞因子产生, 并通过结合 T 细胞上受损的受体来促进 iTreg 的分化。在肿瘤微环境中, VSIG4 加巨噬细胞的免疫抑制功能可能促进癌症进展。因此, VSIG4 被视为是免疫检查点的新靶点, 在癌症治疗中具有潜在的应用价值。在生理状态下, VSIG4 的表达有助于维持自体耐受性和免疫平衡, 防止免疫系统对自身组织产生过度反应。然而, 在病理状态下, VSIG4 可能与多种疾病的发生和发展密切相关, 包括自身免疫疾病、肿瘤以及感染性疾病等。

### 2. 临床研究现状

#### 2.1 相关肿瘤以及治疗前景

在多种肿瘤中, 包括肺癌、肝癌、卵巢癌以及脑胶质瘤等, 均发现了 VSIG4 的表达上调现象。特别是在肺癌中, 进一步的研究证实, 人肺癌组织中肿瘤浸润巨噬细胞表面高水平表达 VSIG4, 而在 VSIG4 缺陷小鼠模型中, 小鼠肺癌细胞的生长受到了明显的抑制。Hall 等人利用肺癌异种移植模型的研究也发现, VSIG4 蛋白的表达在肺癌邻近基质中升高。

在肝癌领域, 生物信息学分析结果显示, 肝癌 (HCC) 组织中 VSIG4 的表达呈现下调趋势, 并且 VSIG4 的表达水平与血清甲胎蛋白 (AFP) 水平及肿瘤的远处转移呈负相关。

值得注意的是，VSIG4 在 HCC 组织和 HCC 细胞系中的表达显著降低，且 VSIG4 低表达的乙型肝炎病毒相关 HCC 患者的无病生存期短于 VSIG4 高表达的患者。这表明 VSIG4 在 HCC 中的表达下调，并且其低表达与乙型肝炎病毒相关 HCC 患者的不良预后相关。

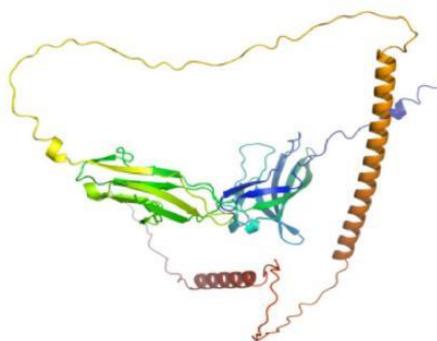


图 1: VSIG4 蛋白结构。

来源: Li Y, Wang Q, Li J, et al. Therapeutic modulation of V Set and Ig domain-containing 4 (VSIG4) signaling in immune and inflammatory diseases[J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(6):561-572. doi: 10.1016/j.jcyt. 2022.12.004.

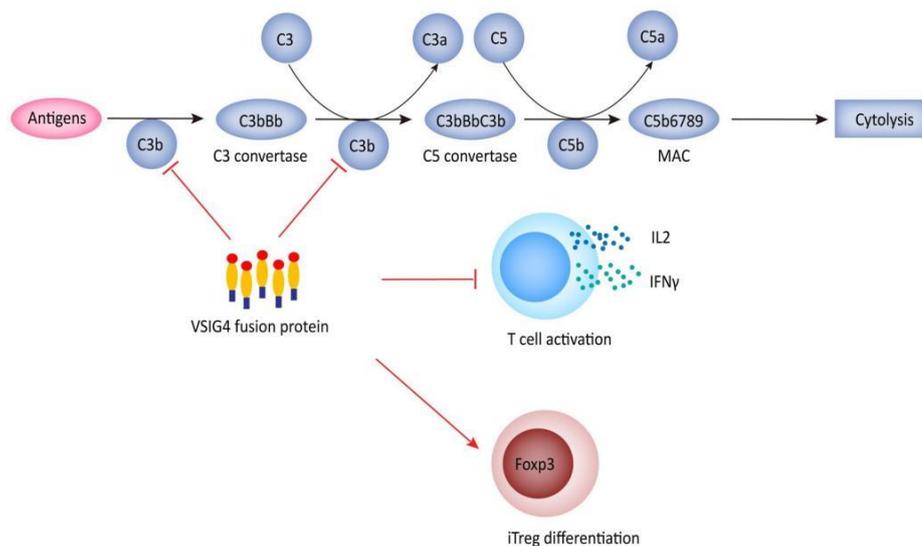


图 2: VSIG4 在补体途径和 T 细胞激活中的作用。

来源: Liu B, Cheng L, Gao H, et al. The biology of VSIG4: Implications for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases and cancer[J]. *Cancer Lett*, 202, 553:215996. doi: 10.1016/j.canlet. 2022.215996.

在晚期卵巢癌的研究中，夏等人发现肿瘤相关巨噬细胞(TAM)中 VSIG4 的高 mRNA 水平与卵巢癌患者的不良预后相关。他们进一步证实，卵巢癌组织中 VSIG4 的信使 RNA 和蛋白表达水平均高于卵巢良性肿瘤组织。与良性卵巢肿瘤患者相比，卵巢癌患者血清中可溶性 VSIG4 的浓度显著升高。此外，晚期和复发性卵巢癌中可溶性 VSIG4 的水平也显著升高。这一发现支持了 VSIG4 作为卵巢癌潜在治疗靶点的观点。同时，可溶性 VSIG4 水平与卵巢癌的进展和复发相关，表明其可作为预测肿瘤预后的潜在生物标志物。

此外，高表达的 VSIG4 通常与高级别胶质瘤（GBM）患者预后不良相关。研究表明，VSIG4 的沉默可以通过调节 AK2/STAT3 通路来抑制胶质母细胞瘤的生长。在 GBM 中，VSIG4 的表达呈现上调趋势。VSIG4 的沉默增强了 JAK2 和 STAT3 的表达，而 JAK2/STAT3 通路抑制剂则能够减轻 VSIG4 沉默对 GBM 细胞活力、侵袭和迁移的抑制作用。此外，体内实验也进一步验证了 VSIG4 的敲低可以抑制 GBM 肿瘤的生长。

除了上述实体瘤外，在血液系统肿瘤中，研究也首次证明了血清 VSIG4 可以作为淋巴瘤患者预后良好和不良的生物标志物。结果显示，与健康对照或患有其他常见癌症的患者相比，淋巴瘤患者的血清中更有可能检测到 VSIG4。因此，如果未来的研究能够进一步验证这一点，VSIG4 将具有作为筛查潜在淋巴瘤患者的标志物的临床诊断价值。

研究表明，VSIG4 在免疫抑制肿瘤微环境中发挥着重要作用，并且具有作为癌症治疗靶点的潜力。因此，针对 VSIG4 的免疫治疗可能对上述实体瘤患者中 VSIG4 上调的情况带来益处。特别地，靶向 VSIG4 可能会增强 PD-1 抑制剂在癌症免疫治疗中的疗效，这一点值得进一步关注。同时，联合靶向 VSIG4 和 PD-1 的治疗策略有望激活肿瘤微环境中的 T 细胞，从而达到抗肿瘤效果。然而，与 PD-1 抑制剂类似，VSIG4 药物也可能增加感染或炎症的潜在风险。这些假设的正确性及其在临床实践中的应用效果，还需要通过更多的临床前数据或临床试验来进一步验证和评估。

在肿瘤微环境中，VSIG4 的表达通常与免疫逃逸相关。肿瘤细胞通过表达 VSIG4 来抑制免疫系统的攻击，从而逃避免疫监视。VSIG4 与其配体的相互作用可以强烈抑制 T 细胞反应，这表明它是一个具有潜力的巨噬细胞特异性的免疫检查点。VSIG4 有可能与当前的基于 T 细胞的治疗[如 PD-（L）1 抗体]形成互补。尽管目前尚未鉴定出 T 细胞表面的 VSIG4 配体，但针对 VSIG4 的抗体或小分子药物的开发正在积极推进中。这些药物的开发旨在阻断其与免疫细胞的相互作用，从而激活免疫系统对肿瘤的清除作用。尽管目前还没有针对 VSIG4 的药物获得批准上市，但多个针对 VSIG4 的药物正在进行临床试验，并已经展示出很好的前景。当前，多项临床前研究和早期临床试验正在进行，以评估这种策略的有效性。此外，VSIG4 还具有一个优势：免疫检查点抑制剂耐药的主要原因往往是肿瘤微环境的免疫抑制性。而 VSIG4 抗体则有望重塑肿瘤微环境，降低患者对免疫抑制剂的耐药性，从而带来更好的疗效。

## 2.2 其他疾病领域以及前景

VSIG4 与感染性疾病相关，在感染性疾病模型中，VSIG4 的表达发挥着关键作用。例如，在细菌性感染中，VSIG4 的过表达可以抑制宿主的免疫反应，从而减轻组织损伤。这表明，通过调控 VSIG4 的活性，可能有助于优化宿主对病原体的防御策略，并减少由过度免疫反应引起的损伤。

在自身免疫疾病领域，VSIG4 的调节功能引起了研究者的广泛关注。例如，系统性红斑狼疮（SLE）患者中 VSIG4 的表达异常与疾病的严重程度相关联。同时，VSIG4+细胞

的比例也可用于区分类风湿性关节炎患者与其他类型的关节炎患者。因此，通过针对 VSIG4 的免疫治疗，有望有效减少自身免疫反应、降低炎症水平，为自身免疫疾病的治疗提供一种新的策略。

### 3. 前景与挑战

随着对 VSIG4 功能的深入理解，其在临床治疗中的应用前景正逐步拓宽。当前的研究重点包括开发更为精准的药物，这些药物能够特异性地调节 VSIG4 的活性，从而在不影响正常免疫功能的前提下，治疗相关疾病。此外，结合现代的生物技术，我们可以进一步探索 VSIG4 的疾病相关突变，为个体化医疗提供数据支持。值得注意的是，Eutilex 公司针对 VSIG4 靶点进行了一项新药研究，旨在评估 EU103 在标准疗法失败的晚期或转移性实体瘤中的安全性、耐受性和初步疗效。该项 I 期研究从 2023 年 8 月开始，计划于 2025 年 12 月 31 日结束。

展望未来，VSIG4 作为一种免疫调节分子，在多种疾病的发生和发展中扮演着重要角色，有望成为一种重要的治疗靶点。从其基本生物学特性到临床治疗应用的探索，VSIG4 不仅增进了我们对免疫调节机制的理解，也为未来的疾病治疗提供了新的方向和希望。随着科研技术的不断进步，预计在不远的将来，基于 VSIG4 的治疗策略将更加成熟和完善，为患者带来更多的福音。

(执笔：千年松、赵飞宇)

(审校：韩宝惠)

### 参考文献

1. Yuan X, Yang BH, Dong Y, et al. CR1g, a tissue-resident macrophage specific immune checkpoint molecule, promotes immunological tolerance in NOD mice, via a dual role in effector and regulatory T cells[J]. *Elife*, 2017, 6:e29540. doi: 10.7554/eLife.29540.
2. Li Y, Wang Q, Li J, et al. Therapeutic modulation of V Set and Ig domain-containing 4 (VSIG4) signaling in immune and inflammatory diseases[J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(6):561-572. doi: 10.1016/j.jcyt.2022.12.004.
3. Vogt L, Schmitz N, Kurrer MO, et al. VSIG4, a B7 family-related protein, is a negative regulator of T cell activation[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10):2817-2826. doi: 10.1172/JCI25673.
4. JLi J, Diao B, Guo S, et al. VSIG4 inhibits proinflammatory macrophage activation by reprogramming mitochondrial pyruvate metabolism[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1322. doi: 10.1038/s41467-017-01327-4.
5. Liu B, Cheng L, Gao H, et al. The biology of VSIG4: Implications for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases and cancer[J]. *Cancer Lett*, 202, 553:215996. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215996.
6. Small AG, Al-Baghdadi M, Quach A, et al. Complement receptor immunoglobulin: a control point in infection and immunity, inflammation and cancer[J]. *Swiss Med Wkly*, 2016, 146:w14301. doi: 10.4414/smw.2016.14301.

7. Liao Y, Guo S, Chen Y, et al. VSIG4 expression on macrophages facilitates lung cancer development[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(7):706-715. doi: 10.1038/labinvest.2014.73.
8. Zhu S, Tan W, Li W, et al. Low expression of VSIG4 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B infection[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:3697-3705. doi: 10.2147/CMAR.S165822.
9. Byun JM, Jeong DH, Choi IH, et al. The Significance of VSIG4 Expression in Ovarian Cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(5):872-878. doi: 10.1097/IGC.0000000000000979.
10. Zheng C, Mao C, Tang K, et al. VSIG4 Silencing Inhibits Glioblastoma Growth by Regulating the JAK2/STAT3 Pathway[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19:1397-1408. doi: 10.2147/NDT.S406782.
11. Yuan S, Wang Y, Luo H, et al. Serum soluble VSIG4 as a surrogate marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2021, 189(1):72-83. doi: 10.1111/bjh.16299.
12. Jung K, Jeon YK, Jeong DH, et al. VSIG4-expressing tumor-associated macrophages impair anti-tumor immunity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 628:18-24. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.055.
13. Tanaka M, Nagai T, Tsuneyoshi Y, et al. Expansion of a unique macrophage subset in rheumatoid arthritis synovial lining layer[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154(1):38-47. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03733.x. Epub 2008 Aug 22.

## 四十一、WRN（Werner helicase，Werner 解旋酶）

### 1. 靶点机制

微卫星序列（microsatellite），又称短串联重复或简单序列重复，是由单个碱基或碱基片段（1~6 个碱基）组成的重复序列，这些序列分散在基因的编码区或非编码区。错配修复（mismatch repair, MMR）系统是一种在原核生物和真核生物中广泛存在的机制，它能够识别和修复基因组复制过程中由 DNA 聚合酶错误以及外部物理或化学因素导致的碱基错配，从而确保基因组的完整性和稳定性。微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）是一种在肿瘤细胞中出现的现象，由于错配修复系统受损或缺陷，导致新的微卫星等位基因的产生。MSI 常见于结肠癌、胃癌、卵巢癌等多种肿瘤中，并被认为是潜在的评估肿瘤恶性程度、疗效及预后的预测指标。

Werner 解旋酶（Werner helicase, WRN）是 DNA 解旋酶 RecQ 家族重要成员之一，它位于染色体 8p12 位置，由 34 个外显子组成，当 WRN 发生突变时，会引起 Werner 综合征。WRN 在多种生物学过程中发挥着关键作用，包括 DNA 损伤修复、端粒维持、自噬以及基因组维护等。近期的研究发现，MSI 恶性肿瘤的生长高度依赖于 WRN 解旋酶的功能。具体来说，具有高微卫星不稳定性（MSI-H）的肿瘤细胞在敲除 WRN 基因或耗竭 WRN 蛋白后，细胞会发生明显的凋亡，产生合成致死效应。然而，在微卫星稳定（MSS）的细胞中并未观察到类似的现象。

### 2. 临床研究现状

PARP 抑制剂作为全球首个利用合成致死理论成功研发并在临床实践中取得显著成效的药物，为癌症治疗开辟了新的途径。近期，WRN 作为 MSI 癌症潜在的合成致死新靶点，其发现引起了学界的广泛关注，使得 WRN 抑制剂的开发成为研究热点。一项研究构建了包含 60 个不同遗传背景、分子背景的 MSI 结肠癌临床前模型，其中 55 个模型（占比 92%）展现出 WRN 依赖性，这一结果证明 WRN 依赖性 is dMMR/MSI 结直肠癌细胞的普遍特征。

2024 年 4 月 24 日，Nature 杂志上发表了两篇关于 WRN 抑制剂的重要文章，进一步引发了学术界的广泛讨论。其中一篇介绍了诺华研发的 HRO761，另一篇则介绍了 Vividion Therapeutics 与罗氏共同研发的 VVD-133214（RO7589831）。目前，大部分 WRN 抑制剂的研发仍处于临床前阶段，而上述两种药物已率先进入临床研究阶段。

目前，一项国际、多中心的剂量递增及剂量扩增研究正在进行，计划招募 220 例经组织学或细胞学证实存在 MSI 和/或缺乏错配修复（deficient mismatch repair, dMMR）的晚期实体瘤患者。该研究旨在评估 RO758983 的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效学（PD）以及初步的抗肿瘤效果（NCT06004245）。

另一项临床 I 期研究也在进行中，该研究为非盲、多中心、剂量递增、剂量优化及剂量扩增设计，计划招募 327 例存在 MSI 和/或 dMMR 晚期不可切除的或转移的实体瘤患者。该研究将评估 HRO761 单药口服治疗或与替雷利珠单抗及伊立替康分别联合用药的安全性、耐受性，确定最适给药剂量，同时观察 PK 和 PD 以及初步的抗肿瘤效果（NCT05838768）。

### 3. 前景与挑战

自 2014 年首款 PARP 抑制剂获得 FDA 批准以来，至今尚未有其他针对不同靶点的“合成致死”药物获得批准。MSI 肿瘤细胞高度依赖 WRN 来处理由于 MMR 缺陷所引起的 DNA 损伤，这使得 WRN 抑制剂在 MSI-H 恶性肿瘤中具有广阔的应用前景。然而，目前 WRN 抑制剂的药物研发仍处于早期阶段，面临着一系列需要解决的问题。其中，如何确定 WRN 抑制剂对 WRN 解旋酶的特异性，同时避免对外切酶活性的影响，是研发过程中的一个重要挑战。此外，如何通过风险分层筛选出最有可能从 WRN 抑制剂治疗中获益的患者特征，也是药物研发过程中亟待解决的关键问题。我们相信，随着 MSI-H 肿瘤细胞依赖 WRN 分子机制的进一步揭示，将为后续的药物研发提供新的方向和思路。期待 WRN 抑制剂的研发能够早日取得突破，为肿瘤患者带来新的治疗选择和希望。

（执笔：龚成成）

（审校：李 进）

### 参考文献

1. Chan EM, Shibue T, McFarland JM, et al. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers[J]. *Nature*, 2019, 568(7753):551-556. doi: 10.1038/s41586-019-1102-x.
2. van Wietmarschen N, Sridharan S, Nathan WJ, et al. Repeat expansions confer WRN dependence in microsatellite-unstable cancers[J]. *Nature*, 2020, 586(7828):292-298. doi: 10.1038/s41586-020-2769-8.
3. Morales-Juarez DA, Jackson SP. Clinical prospects of WRN inhibition as a treatment for MSI tumours[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1):85. doi: 10.1038/s41698-022-00319-y.
4. Baltgalvis KA, Lamb KN, Symons KT, et al. Chemoproteomic discovery of a covalent allosteric inhibitor of WRN helicase[J]. *Nature*, 2024, 629(8011):435-442. doi: 10.1038/s41586-024-07318-y.
5. Ferretti S, Hamon J, de Kanter R, et al. Discovery of WRN inhibitor HRO761 with synthetic lethality in MSI cancers[J]. *Nature*, 2024, 629(8011):443-449. doi: 10.1038/s41586-024-07350-y.
6. Picco G, Cattaneo CM, van Vliet EJ, et al. Werner Helicase Is a Synthetic-Lethal Vulnerability in Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer Refractory to Targeted Therapies, Chemotherapy, and Immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(8):1923-1937. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1508.
7. 陈琪, 文原梅. 微卫星不稳定性恶性肿瘤合成致死新靶点 WRN 的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(18): 2600-2607.

PhIRDA  
中国医药创新促进会

