2022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

2022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

2023年5月

主　编：　李　进　同济大学附属东方医院

秦叔逵　南京天印山医院

张小田　北京大学肿瘤医院

主　审：　马　军　哈尔滨血液病肿瘤研究所

执　笔：（以姓氏拼音为序）

邓　婷　天津医科大学附属肿瘤医院

董　超　昆明医科大学第一附属医院

高沙尔　同济大学附属东方医院

龚继芳　北京大学肿瘤医院

郭　卉　西安交通大学第一附属医院

郭　军　北京大学肿瘤医院

郭　晔　同济大学附属东方医院

何　婉　深圳市人民医院

何雅億　同济大学附属上海市肺科医院

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

李　杰　中山大学附属第一医院

李　进　同济大学附属东方医院

李因涛	山东省肿瘤医院
梁婷婷	吉林大学白求恩第一医院
刘　丹	北京大学肿瘤医院
刘子玲	吉林大学白求恩第一医院
柳菁菁	吉林省肿瘤医院
潘宏铭	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
任胜祥	同济大学附属上海市肺科医院
沈　琳	北京大学肿瘤医院
石　燕	上海市第七人民医院
王筱雯	空军军医大学西京医院
王雅坤	北京大学肿瘤医院
许春伟	南京大学医学院附属金陵医院
薛建新	四川大学华西医院
薛俊丽	同济大学附属东方医院
寻　琛	解放军东部战区总医院
鄢谢桥	北京大学肿瘤医院
张小田	北京大学肿瘤医院
赵洪云	中山大学附属肿瘤医院
周尘飞	上海交通大学医学院附属瑞金医院
朱程君	江苏省人民医院

审　　校：（以姓氏拼音为序）

白　鸥　　吉林大学白求恩第一医院
陈　彤　　复旦大学附属华山医院
程　颖　　吉林省肿瘤医院
方文峰　　中山大学附属肿瘤医院
龚继芳　　北京大学肿瘤医院
龚新雷　　解放军东部战区总医院
郭　军　　北京大学肿瘤医院
郭　晔　　同济大学附属东方医院
韩宝惠　　上海交通大学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　薇　　江苏省人民医院
李　进　　同济大学附属东方医院
李子明　　上海交通大学医学院附属胸科医院
梁　军　　北京大学国际医院
刘天舒　　复旦大学附属中山医院
刘子玲　　吉林大学白求恩第一医院
陆　舜　　上海交通大学医学院附属胸科医院
潘宏铭　　浙江大学医学院附属邵逸夫医院
任胜祥　　同济大学附属上海市肺科医院
沈　琳　　北京大学肿瘤医院

王碧芸　　复旦大学附属肿瘤医院

王　洁　　中国医学科学院肿瘤医院

魏　嘉　　南京大学医学院附属鼓楼医院

宋正波　　中国科学院大学附属肿瘤医院

徐瑞华　　中山大学附属肿瘤医院

张　力　　中山大学附属肿瘤医院

张　力　　北京协和医院

张小田　　北京大学肿瘤医院

赵洪云　　中山大学附属肿瘤医院

赵　军　　北京大学肿瘤医院

周彩存　　同济大学附属上海市肺科医院

朱　军　　北京大学肿瘤医院

学术秘书：　周雪飞　刘珈彤　陈　芳　黄海琇　徐　玲

王　璨　吕　方　范婧雯

编　　辑：　杨小杰

序

中国医药创新促进会抗肿瘤药物临床研究专业委员会（以下简称“抗肿瘤专委会”）于 2021 年 8 月与 2022 年 5 月连续发布《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》与《2021 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》（以下简称“研究评述”），从作用机制和国内研发状态两个角度对研发热门靶点与潜力靶点进行学术点评。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。

随着我国医药创新产业进入“2.0”的发展阶段，对于创新的内涵提出了更高的要求。源头创新的缺失已经成为当下“研发同质化”现象愈发凸显的根本原因之一，作为医药创新的源头，转化医学能力的提升成为重中之重。

2023 年 5 月 11 日至 12 日，中共中央总书记、国家主席、中央军委主席习近平在河北考察时强调“生物医药产业是关系国计民生和国家安全的战略性新兴产业。要加强基础研究和科技创新能力建设，把生物医药产业发展的命脉牢牢掌握在我们自己手中。要坚持人民至上、生命至上，研发生产更多适合中国人生命基因传承和身体素质特点的‘中国药’。”重要讲话不仅为中国医药创新给予清晰定位，更指

明了努力方向。在中国经济向高质量发展的背景下，医药创新必须紧跟时代要求，进一步解放思想，实现新的飞跃。

值此之际，抗肿瘤专委会再次携手 19 位肿瘤专业领域专家，在此前研究评述涉及靶点更新的基础上，一方面对具有重大临床价值的 10 个潜力靶点进行深度综述，另一方面纳入了近几年全球新进入临床阶段的 18 个潜力靶点。

我们希望通过年度研究评述推动药物研发资源合理分配，提升我国肿瘤药物研发源头创新能力，真正做到“从临床中来、到临床中去”，以填补临床空白，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。

宋瑞霖

中国医药创新促进会执行会长

2023 年 5 月

目 录

新增靶点篇

更新靶点篇

深度解读篇

新 增 靶 点 篇

一、**BIRC5**（baculoviral inhibitor of apoptosis protein repeat containing 5，杆状病毒凋亡抑制因子重复序列 5)

1. 靶点机制（图 1）

人凋亡抑制因子（inhibitor of apoptosis protein，IAP）基因家族共有 8 个成员，其中 BIRC5，又称生存素（survivin）。它是既参与有丝分裂又影响细胞凋亡的肿瘤相关基因。BIRC5 是一个由 142 个氨基酸组成包含多功能域的小分子蛋白质，在有丝分裂过程中它可通过其 BIR 结构域残基与组蛋白 3 直接相互作用使染色体乘客复合物（chromosomal passenger complex，CPC）靶向着丝粒，使极光激酶 B 磷酸化一系列蛋白质，从而确保在分裂后期分离之前染色体排列正确。另外，它可通过保持微管的完整性而抑制细胞凋亡，并通过超分子组合在着丝粒中调节细胞周期和凋亡。此外，它还有多种非有丝分裂伴侣，均有可能影响其稳定性和功能。尽管目前对于 BIRC5 抑制凋亡的具体机制尚不明确，但比较明确的是，它可参与调节有丝分裂、凋亡、自噬、迁移、代谢和血管生成等过程，因此，可通过多种途径促进肿瘤细胞存活和转移。

BIRC5 在胚胎发育组织以及大多数肿瘤组织中高度表达，而在成人正常组织中却极少表达，这种显著的差异表达使它成为肿瘤治疗领域中备受关注的靶点。然而，迄今尚无临床获批的特异性抗 BIRC5 的药物。目前该靶点的研究多集中在：①survivin-伴侣相互作用蛋白抑制剂。②survivin 同源二聚体抑制剂。③survivin 基因转录抑制剂。④survivin mRNA 抑制剂。⑤survivin 免疫治疗等领域。

资料来源：

1. Wheatley SP,Altieri DC.Survivin at a glance[J].J Cell Sci,2019 4，132(7):jcs223826.doi:10.1242/jcs.223826.

2. Saleem M,Qadir MI,Perveen N,et al.Inhibitors of apoptotic proteins:new targets for anticancer therapy[J].Chem Biol Drug Des,2013，82(3):243-251.doi:10.1111/cbdd.12176.

3. Frazzi R.BIRC3 and BIRC5:multi-faceted inhibitors in cancer[J].Cell Biosci,2021, 11(1):8.doi:10.1186/s13578-020-00521-0.

4. Li F,Aljahdali I,Ling X.Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target:what can we do after over two decades of study? [J].J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):368.doi:10.1186/s13046-019-1362-1.

2. 临床研究申报概况

目前全球范围内尚无靶向 BIRC5 相关药物获批上市，在 2022 年度申报的临床研究中，仅有 2 项涉及 BIRC5 靶点的早期临床研究（II 期），分别为复星医药引进的肿瘤疫苗 SurVaxM 联合替莫唑胺辅助治疗初诊的胶质母细胞瘤的前瞻性随机安慰剂对照试验，和智康博药的一项溴塞派铵（sepantronium bromide）治疗复发/难治性 c-MYC 重排高级别 B 细胞淋巴瘤患者的II期、多中心、开放性、剂量范围探索研究。其中后者溴塞派铵严格意义来说不属于 BIRC5 的直接抑制剂，它是通过抑制 *BIRC5* 基因启动子的转录而抑制内源性

BIRC5 的表达；同时也有研究发现，它还能通过抑制去泛素化酶活性促进 c-MYC 蛋白的降解，因此，该药物也有一定潜力用于治疗复发/难治性 c-MYC 重排高级别 B 细胞淋巴瘤。

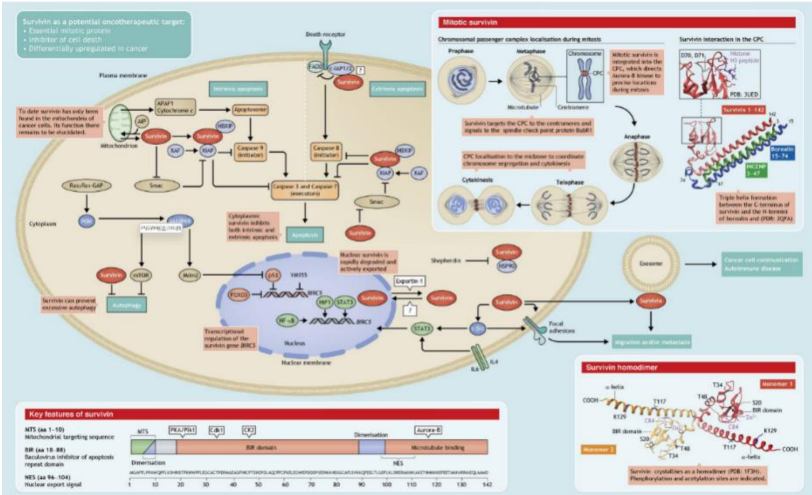


图 1　BIRC5（Survivin）的结构和可能的作用机制

图片来源：Wheatley SP,Altieri DC.Survivin at a glance[J].J Cell Sci,2019,132(7):jcs223826.doi:10.1242/jcs.223826.

3.　简评

自 1997 年 BIRC5（survivin)靶点首次被报道以来，此后 20 余年一直备受肿瘤学家和细胞生物学家的关注。①它既是细胞增殖所需的重要蛋白质之一，又是干扰程序性细胞死亡（细胞凋亡）的重要蛋白。②它在肿瘤组织与正常组织中具有显著的差异表达；因此，它理论上是一个有潜力的肿瘤治疗新靶点。然而，针对它的药物研发历程却异常艰辛，因为它本身缺乏固有的催化活性，且在结构上缺乏可容纳小分子拮抗剂的深“口袋”，并曾被视为“不可成药”的癌基因。但随着对该靶点研究的深入，它作为杰出的分子合作者的身份被确认，随后靶向蛋白质相互作用的药物和肽的开发也进入了快速发展期，药物作用机制集中在直接抑制、抑制其伴侣蛋白、抑制其转录、竞争性结合肽及 BIRC5（survivin）疫苗等领域，目前上述药物均处于早期临床研究阶段，靶向 BIRC5 治疗肿瘤的临床价值仍需更多的临床研究数据来验证。

（执笔：石　燕）
（审校：陆　舜）

二、　**CD33**（cluster of differentiation 33，分化簇 33）

1.　**靶点机制**（图 2 、 3 ）

CD33 又称氨基肽酶 N（aminopeptidase N，APN)，分子量为 67kD，是一种糖基化单通道跨膜蛋白，是唾液酸结合超家族的成员，称为唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 3

（Siglec 3)。在分化过程中，成熟粒细胞上 CD33 水平降低，但在巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞上保留。在交联或者配体结合后激活，介导抑制信号，调节细胞内钙动员、细胞黏附、白血病细胞凋亡、髓系细胞成熟和细胞因子的产生等。它具有调节固有免疫系统细胞中的作用，研究亦支持通过与糖蛋白（2,6-唾液酸连接子）的低亲和力结合在自我与非自我识别中发挥作用。唾液酸结合是通过 V-set Ig 结构域（离细胞表面最远的区域）完成。另一个细胞外 CD33 的组成部分是 C2-set Ig 结构域（位于 V-set Ig 结构域和细胞表面之间）。CD33 也拥有一种基于酪氨酸的细胞内免疫受体抑制性模体（ITIM）和一个类似 ITIM 的用于介导由具有 V-set IG 结构域与细胞外配体相互作用的信号的结构域。

CD33 在非造血组织中的表达有限，但在急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）细胞中高表达。此外，现已证实在白血病祖细胞也表达 CD33，使该分子成为一个非常有潜力的 AML 的治疗靶点。

2. 临床研究申报概况

在 ADC 中，Gentuzumab ozogamicin（GO）是人 IgG4 CD33 单克隆抗体（hP67.6）偶联 calicheamicin 衍生物，曾在 2000 年就获得 FDA 批准（第一款获批的 ADC 药物），不过后期辉瑞公司因该产品的安全性和在临床试验中缺乏临床效益，于 2010 年撤回，然后以较低的给药剂量对 GO 进行重新设计临床试验（在第 1、4、7 天给予 GO 诱导剂量为 3mg/m2，之前是在第 1 和 14 天为 9mg/m2），降低了肝静脉闭塞性疾病和早期死亡风险，2017 年 9 月 FDA 重新批准了 GO 上市，批准用于成人新确诊的 CD33 阳性 AML、成人复发/难治性 AML 和 2 岁及儿科患者的 AML。IMGN779 是 CD33 单克隆抗体偶联 indolinobenzodiazeprine pseudodimers（烷化剂），它进行了一项临床研究（NCT02674763），没有发生剂量限制毒性（dose limiting toxicities，DLT），初步结果显示该药安全有效。国内 ADC 临床试验正在进行，如评估注射用 DXC007（重组人源化抗 CD33 单抗-Tub255 偶联剂）在复发/难治性 AML 患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征的开放、多中心、首次人体、剂量递增和扩大入组的 I 期临床研究。

单克隆抗体药物 BI 836858 是全人 IgG1 抗 CD33 抗体，增强与 FcɣRIIIa 的结合，以加强其 ADCC 活性。Phase1b 的初步结果报告了 31 例接受 BI836858 治疗的情况，5 例患者获得完全缓解/完全反应，另有 4 例达到无白血病状态。双特异性抗体包括 AMG330（Amgen），一种 CD33/CD3 双特异性 T 细胞接合（BiTE）抗体结构，将细胞毒性 T 细胞导向到 CD33 表达的 AML 细胞，杀死靶细胞。临床前研究显示该药有效，目前进入 I 期临床研究（NCT02520427）。强生的 BiTE JNJ-67371244 也进入 I 期临床研究（NCT03915379)；AMV564（Amphivena Therapeutics），CD33/CD3 双抗，采用了 Tandem 技术，分子量 106kD，半衰期 8.72～19.2 小时。对复发/难治性 AML 患者进行了 1、3+3 剂量爬坡研究。初步结果显示，19 名患者持续静脉输液超过 14 天，未见 DLTs 或治疗相关等级≥3 不良事件。在 100μg/d 的队列中，1 例患者获得完全缓解，1 例部分缓解，2 例疾病稳定。目前研究还在进行（NCT03144245：Study of AMV564 in Patients With AML）。

三特异性抗体（TriKE）包括 161533 TriKE（CD16/IL-15/CD33），通过靶向 CD33 阳性的肿瘤细胞以及 CD33 髓系衍生抑制细胞（MDSC)，增强 NK 细胞功能，诱导靶向 CD33 的抗肿瘤反应。目前正在进行Ⅰ/Ⅱ期临床研究，NCT03214666，GTB-3550（CD16/IL-15/CD33) Tri-Specific Killer Engager （TriKE™) for High Risk Heme Malignancies。

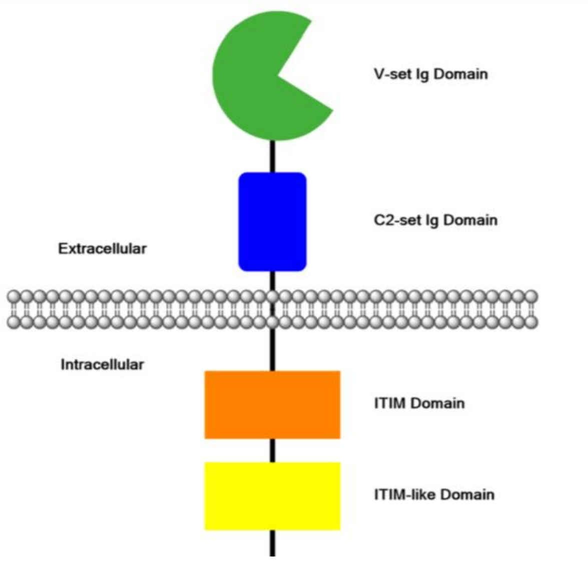


图 2　人 CD33/Siglec 3 蛋白结构示意图

注：胞外唾液酸敏感结构域包含 V-set Ig 结构域（绿色）和 C2-set Ig 结构域（蓝色）。细胞内 CD33/Siglec 3 的信号启动子是 ITIM 结构域（橙色）和 ITIM 样域（黄色）。

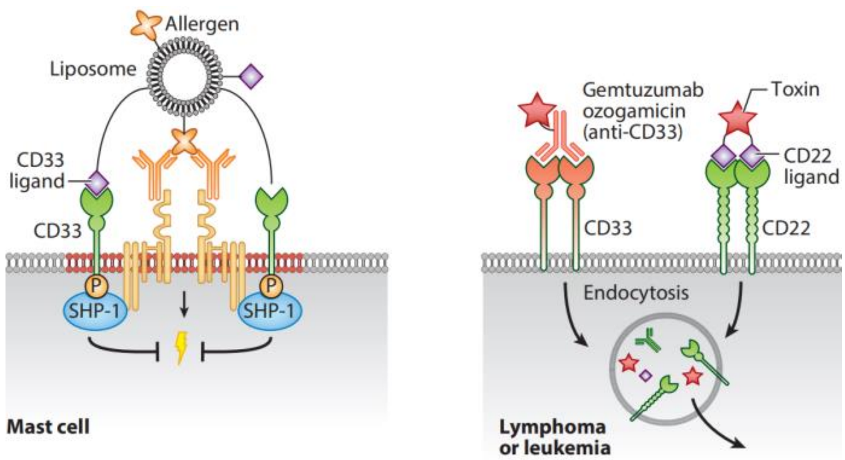


图 3　靶向 Siglecs 以调节疾病中免疫细胞反应的实例

注：左图显示 IgE-Fcε RI 复合体采用脂质体招募 CD33（Siglec3），进而过敏原和 CD33 配体抑制肥大细胞活化并对随后的过敏原激发脱敏。右图显示用与抗体或多糖结合的毒素靶向内吞的 Siglec 治疗淋巴瘤/白血病细胞。

资料来源：

1. Zhao L.CD33 in Alzheimer's Disease:Biology,Pathogenesis,and Therapeutics:A Mini-Review[J]. Gerontology, 2019,65,323−331.

2. Naj AC,Jun G,Beecham GW,et al.Common variants at MS4A4/MS4A6E,CD2AP,CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alz¬heimer's disease[J].Nat Genet,2011,43:436–441.

3. Duan S,Paulson J C.Siglecs as Immune Cell Checkpoints in Disease[J].Annual Review of Immunology, 2020,38(1),365–395.

3. 简评

CD33 作为 AML 的潜力靶点，无论是对该靶点有布局的企业，还是 CD33 靶向药物的种类，都在不断拓展。从最初的化疗、造血干细胞移植，到后来的 ADC、双抗药物、三抗以及 CAR-T 细胞治疗，以及到现在的 CAR-NK 细胞治疗。来自西部战区总医院刘芳团队开发的 CLL1-CD33 双靶点 CAR-T 细胞治疗，在治疗 AML 时显示出积极的疗效。尽管患者出现了不同程度的并发症，且有 8 例患者都出现了细胞因子风暴（CRS），但经过积极的治疗和用药，所有患者的并发症都得到有效控制，没有患者发生治疗死亡事件。除此之外，国内的南京传奇、河北森朗，以及国外的 iCell Gene Therapeutics 等企业均有布局靶向 CD33 的 CAR-T 细胞治疗研发管线，且进展都在临床 I 期和 II 期阶段，竞争较为激烈。

（执笔：何　婉）

（审校：郭　晔）

三、 **CD44**（cluster differentiation 44，白细胞分化抗原 44）

1. 靶点机制（图 4 ）

CD44 是一种非激酶跨膜糖蛋白，广泛表达在各种类型的正常细胞和肿瘤细胞，特别是肿瘤干细胞（cancer stem cells，CSC）上，参与细胞黏附、迁移、淋巴细胞的归巢与活化、细胞外基质的形成和肿瘤细胞的增殖、侵袭等生理病理过程。其编码基因位于人 11 号染色体，共包括 19 个外显子。前 5 个和后 5 个外显子构成了 CD44 标准型（CD44s），中间 9 个外显子可选择性剪切和 CD44 中包含的 10 个外显子组装构成 CD44 变异亚型（CD44v）。

CD44 的配体包括骨桥蛋白、软骨素、胶原蛋白、纤连蛋白、细胞因子、基质金属蛋白酶等，其主要配体是透明质酸。CD44 作为信号平台整合细胞微环境中生长因子和细胞因子携带的信号，传递给膜相关细胞骨架蛋白或者细胞核，从而调节与细胞-基质黏附、增殖、迁移、侵袭和化学耐药性相关的各种基因表达。越来越多的证据表明，CD44 尤其 CD44v 亚型是 CSC 标志物，在调节 CSC 特性，如自我更新、肿瘤发生、转移和放化疗抵抗等，扮演非常重要的角色。CD44 是各种类型肿瘤的非常有价值的预后标志物，也是肿瘤治疗的重要靶点。

资料来源：

1. Q.Guo,C.Yang,and F.Gao.The state of cd44 activation in cancer progression and therapeutic targeting[J].FEBS J,2022,289 (24):7970-7986.doi:10.1111/febs.16179.Epub 2021 Sep 19. PMID: 34478583.

2. Y.Yan,X.Zuo,D.Wei.Concise review:Emerging role of cd44 in cancer stem cells:A promising biomarker and therapeutic target[J].Stem Cells Transl Med,2015,4 (9):1033-1043. doi: 10.5966/sctm. 2015-0048. PMID: 26136504.

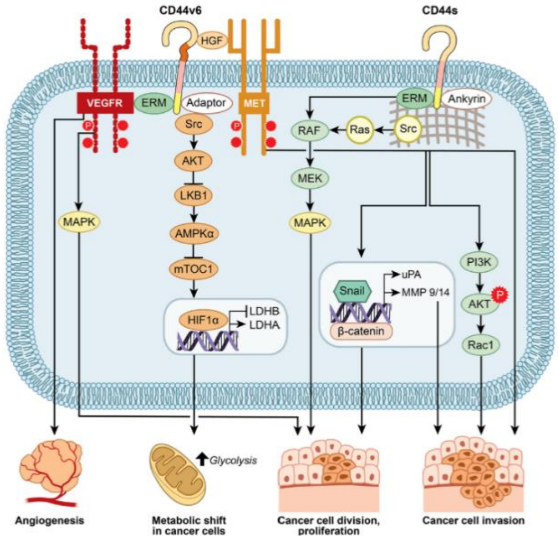


图 4

图片来源：C.Chen,S.Zhao,A.Karnad, J.W.Freeman.The biology and role of cd44 in cancer progression: Therapeutic implications[J].J Hematol Oncol,2018,11 (1):64.doi:10.1186/s13045-018-0605-5. PMID: 29747682.

2. 临床研究申报概况

以 CD44 为靶点的治疗策略主要包括中和抗体、合成肽阻断 CD44-HA 相互作用、CD44 抑制剂等。罗氏公司开发了靶向 CD44 的人源化单克隆抗体 RO5429083，这项I期研究于 2011 年至 2014 年进行，以评估 RO5429083 用于表达 CD44 的转移和/或局部晚期恶性实体瘤患者的药代动力学、药效学、安全性和疗效（NCT01358903,NCT01641250；ClinicalTrials.gov),临床试验数据表明，CD44 亚型是潜在的预测 RO5429083 疗效的生物标志物（PMID:25762343）。Ångstrom Pharmaceuticals 公司于 2014 年开展了评估 A6（一种 CD44 结合肽)治疗慢性淋巴细胞白血病患者的安全性、耐受性和疗效的Ⅱ期试验（NCT02046928），但由于入组太慢于 2016 年提前终止。Splash Pharmaceuticals 于 2017 年开展了每日注射 SPL-108（CD44 抑制剂）联合紫杉醇治疗铂耐药 $CD44^+$的进展期卵巢癌患者的安全性和疗效的I期研究（NCT03078400）。该试验共入组了 14 例受试者，客观缓解率为 36%，5 例患者部分缓解（36%），5 例患者病情稳定（36%）（PMID：35750354）。Amcure GmbH 研发的 AMC303 是一种 CD44v6 抑制剂，可以阻断受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinasee，RTK)通路，AMC303 用于实体瘤患者的安全性和药代动力学Ⅰ/Ⅰb 期研究于 2017～2021 年开展（NCT03009214），一共入组 55 例受试者，目前尚没有相关临床试验数据的报道。国内研究机构开发的第四代 CAR-T 细胞治疗产品 4SCAR-CD44v6 T 细胞治疗肿瘤的多中心Ⅰ/Ⅱ期试验（NCT04427449）于 2020 年开始，预期 2023

年底结束，目前尚在招募中。该研究旨在评价 CD44v6 CAR-T 细胞治疗 CD44v6 阳性的胃癌、乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤和淋巴瘤等多种肿瘤的可行性、安全性和有效性，并进一步了解 4SCAR-CD44v6 T 细胞的功能及它在患者体内的持久性。

2022 年博瑞生物医药在国内申报了注射用 BGC0228 治疗晚期实体肿瘤的I期临床研究（登记号：CTR20220194）。BGC0228 是博瑞医药开发的长效多肽靶向偶联药物（peptide-drug conjugate，PDC），由拓扑酶I抑制剂与靶向 CD44 的多肽结构偶联而成，可在肿瘤部位富集。其高分子载体可延长药物的作用时间，拟用于小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌等多种实体瘤的治疗。

3. 简评

CD44 是目前公认的肿瘤干细胞标志物，参与肿瘤的发生、发展、转移等病理过程，这一靶点一直都是肿瘤药物开发的重点。针对 CD44 的单克隆抗体、阻断 CD44-HA 相互作用的合成肽、CAR-T 细胞治疗等都有企业参与研发，不过目前尚处于临床的早期阶段。

（执笔：朱程君）

（审校：魏　嘉）

四、 **CD74**（cluster of differentiation74，分化簇 74）

1. 靶点机制（图 5）

CD74 属于跨膜糖蛋白，是主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅱ类分子伴侣，与抗原提呈相关。巨噬细胞迁移抑制因子（macrophage migration inhibitory factor，MIF）是 CD74 配体，与 CD74 结合后，可参与调控 B 细胞存活信号通路。CD74 下游信号通路相关分子包括 Syk、PI3K、AKT 及 NF-κB，可通过调控 BCL2L1 活性影响细胞凋亡。CD74 表达于正常 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞表面，并在 90%的非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤样本中呈高表达。近期研究发现，CD74 亦表达于多种实体肿瘤中，包括胃肠道肿瘤、尿路上皮癌、乳腺癌、口腔癌等。

2. 临床研究申报概况

抗 CD74 治疗最初在 B 细胞恶性肿瘤的临床前研究中显示了疗效。随后，人源化 CD74 单抗（hLL1，Miltazumab）被研发并在Ⅰ、Ⅱ期临床研究中评估了疗效及安全性。一项Ⅰ期剂量递增临床研究中，22 例经治的 B 细胞恶性肿瘤接受 Miltazumab 治疗，3 例患者观察到剂量限制性毒性，常见不良反应为输注反应、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。共 8 例患者评估疾病稳定，未观察到客观反应。一项Ⅰ期临床研究入组 25 例经治的多发性骨髓瘤患者，接受 Miltazumab 剂量递增治疗，5/19（26%）患者完成治疗

且疾病稳定时间≥3 个月，未观察到客观反应。一线Ⅰ/Ⅱ期研究评估了 CD20 单抗（Veltuzumab）联合 CD74 单抗（Miltazumab）联合治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤，中位治疗时间为 12 周，29%的患者完成 36 周治疗，客观有效率为 24%，中位反应持续时间为 12 个月。3～4 度毒性包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、输注反应、高血糖、乏力和房性心动过速。

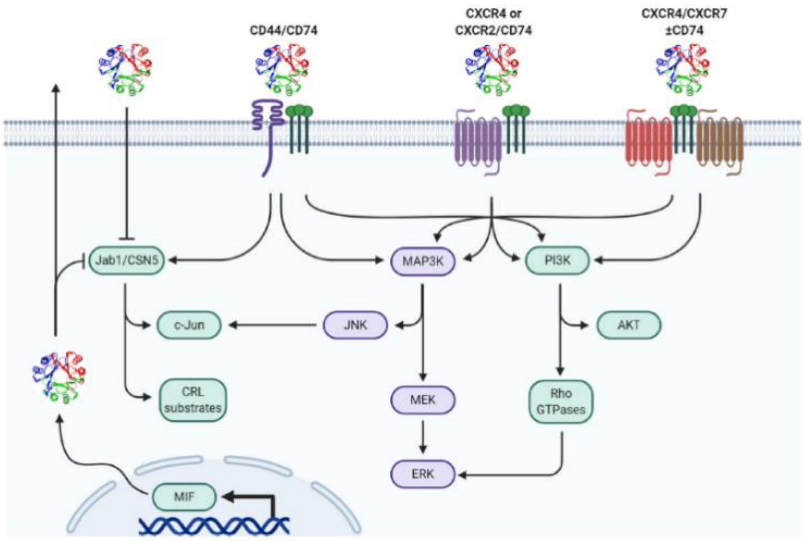


图 5

资料来源：Jordan T Noe, Robert A Mitchell. MIF-dependent control of tumor immunity[J]. Front Immunol,2020,25（11）: 609948. Published 2020 November 25. DOI:10.3389/fimmu.2020.609948

目前，尚无较多临床研究聚焦于 CD74 靶点。BN301（STRO-001）是一种 CD74 抗体偶联药物，该药物由人源化、非糖基化抗 CD74 IgG1 抗体和两个不可裂解的美登素药物及连接子构成。一项评估 STRO-001 在难治或不耐受的 B 细胞恶性肿瘤（多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤）成年受试者中的安全性、耐受性和初步抗肿瘤活性的临床研究结果显示，所有患者的初步临床获益/疾病控制率为 25%(4/16)，并且 STRO-001 耐受性良好，未观察到眼部或神经病变毒性信号（https://doi.org/10.1182/blood-2020-139829）。该研究继续招募剂量递增的患者，目标是找到 2 期研究推荐剂量。国内一项拟评估 BN301 治疗晚期 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的安全性和疗效的Ⅰ/Ⅱ期临床研究正在开展。

聚焦于 CD74 靶点的临床前研究也鲜有报道。STRO-001 在急性白血病中仍处于临床前研究阶段，CD74 阳性急性白血病细胞系为白血病患者来源的 CD74 阳性细胞，该细胞系构建的皮下移植瘤模型及 PDX 模型中均提示 STRO-001 在急性白血病治疗中的潜力(PMID：36595452)。另外一项关于 STRO-001 临床前的研究表明，在人黑色素瘤细胞系 A-375 和胰腺癌细胞系 Capan-1 构建的异种移植实体瘤中，Miltazumab 偶联拓扑异构酶 Ⅰ（Topoisomerase Ⅰ）抑制剂 SN-38 显示出治疗益处。这提示 CD74 是一些实体瘤异种移

植中的潜在的治疗靶点，并且偶联 SN-38 的 ADC 在实体瘤中治疗反应优于阿霉素 ADC (PMID：23427296)。

3. 简评

CD74 作为潜在肿瘤治疗靶点被发现及研究已有超过 20 年时间，人源化抗 CD74 单抗在血液系统肿瘤中亦开展了初期临床研究，但单药治疗的总体疗效有限，且药物相关血液学毒性较为显著。通过联合给药，如与 CD20 单抗联合，可提高治疗有效性，但未能进行进一步大样本临床研究。未来随着药物研发的推进，新型人源化抗体、ADC 药物的研发、联合用药优化，或能够进一步改善抗 CD74 治疗的有效性及安全性。鉴于 CD74 在实体肿瘤中也有相应表达，且 ADC 疗效在很大程度上受 CD74 表达的均匀性影响，其 ADC 在实体瘤中的临床前研究值得期待。

（执笔：周尘飞）

（审校：刘天舒）

五、CDK19（cyclin dependent kinase 19，细胞周期依赖性激酶 19）

1．靶点机制（图 6）

CDK19 属于细胞周期依赖性激酶家族，具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性。CDK19 与其旁系同源物 CDK8 同属中介体激酶（mediator kinase），为中介体复合物（mediator complex）组成亚基。与 CDK8 激酶模块类似，CDK19 与 CCNC（cyclin C）、MED12（mediator complex subunit 12）和 MED13（mediator complex subunit 13）一起组成 CDK19 模块，成为中介体复合物的一部分。CDK8/CDK19 能够磷酸化与增强子结合的转录因子（transcription factor,TF）改变其活性，促进增强子相关 RNA 转录，最终改变增强子与启动子之间的交互，调控基因转录。目前研究证实，CDK19 在膀胱癌、肝癌、急性髓系白血病等肿瘤中与不良预后有关，提示 CDK19 介导的转录调控与肿瘤的发生发展有关。也有文献报道 CDK19 可能参与了肿瘤化疗耐药。

2．临床研究申报概况

目前在国外注册的针对 CDK8/19 的小分子抑制剂包括 Ryvu Therapeutics SA 公司开发 RVU120（SEL120）和 Biocad 公司开发的 BCD115，分别用于急性髓系白血病或高危型骨髓异常增生综合征以及 ER 阳性 HER2 阴性晚期转移乳腺癌患者的治疗，均为I期临床研究。我国公司开发的 CDK8/19 小分子抑制剂目前只有泰励生物科技的 TSN084，目前在国内注册了评估 TSN084 片治疗晚期恶性肿瘤受试者的安全性、耐受性、药代动力学、药效动力学特征及初步疗效的开放、多中心、Ⅰa/Ⅰb 期研究（CTR20220834），目前正在

患者招募阶段。该药物同样注册了国际研究“评估 TSN084 片治疗晚期恶性肿瘤受试者的安全性、耐受性、药代动力学、药效动力学特征及初步疗效的开放、多中心、Ⅰa/Ⅰb 期研究（NCT05300438）”。

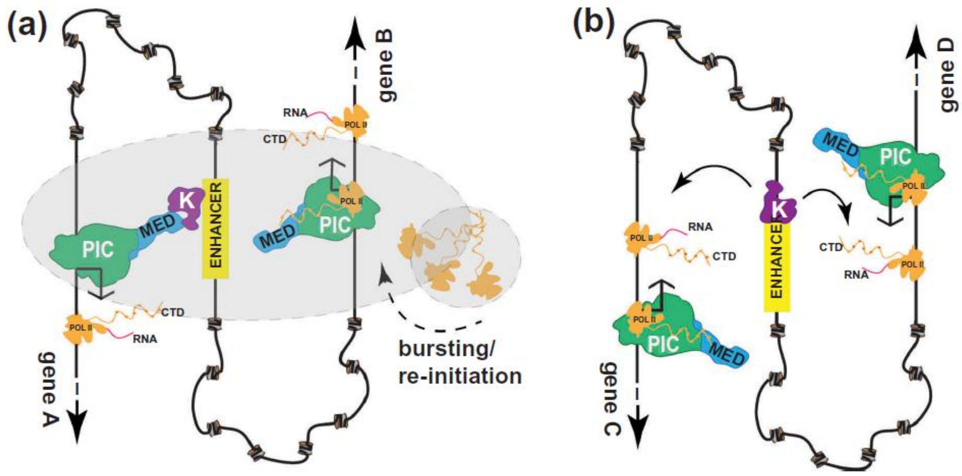


图 6

资料来源：Fant CB,Taatjes DJ.Regulatory functions of the Mediator kinases CDK8 and CDK19[J]. Transcription,2019,10(2):76-90. doi: 10.1080/21541264.2018.1556915（K 表示 CDK8/ CDK19）.

3．简评

目前不少研究表明，CDK19 在肿瘤中表现为癌基因特性，促进肿瘤的发生发展。因此，CDK19 被认为是一个有希望的抗肿瘤新靶点。但在少数肿瘤中，如人类乳头瘤病毒相关头颈部鳞癌，有研究提示，高表达 CDK19 的患者生存期延长，表明 CDK19 在肿瘤中的作用是复杂的，仍需要进一步的研究。同时，由于小分子药物口服给药，对机体的影响是系统性的，因此，CDK19 在免疫细胞激活、分化中的作用需要进一步阐明，CDK8/19 抑制剂对于机体抗肿瘤免疫的影响也需要进一步探索，避免抑制剂对抗肿瘤免疫产生负向作用。综上，CDK19 抑制剂在肿瘤治疗中的作用需要进一步的临床研究进行探索。

（执笔：何雅億）

（审校：龚继芳）

六、DRIPs（DNA replication initiation protiens，DNA 复制起始蛋白）

1. 靶点机制（图 7）

DRIPs 是一组与 DNA 复制启动有关的蛋白。真核细胞 DNA 复制的启动是在严格的细胞周期调控机制下进行的。这种严格的细胞周期调控机制可以确保基因组 DNA 在一个

细胞周期内进行准确复制。复制起始蛋白（replication-initiation proteins，RIPs）不断装载到复制起始点进而装配成复制前复合物（pre-replication complex，pre-RC）是 DNA 复制起始的核心步骤。Orc 1-6p 组成的原始识别复合体（origin recognition complex，ORC）识别并结合于 DNA 特定序列，即 DNA 复制启动位点。Mcm2-7p 蛋白是 pre-RC 形成的一个重要组成部分，在 M 期向 G1 期转变的过程中，其他的 DRIPs，如 Noc3p、Ipi3p、Cdc6p、Cdt1p 等，不断促进 Mcm2-7p 蛋白的加载，最终导致 pre-RC 的形成和复制许可的完成。随着 pre-RC 的形成，Cdc45p 和其他的 G1 晚期与复制起始点有关的 DRIPs 形成前起始复合物（pre-initiation complex，pre-IC）。CGM（Cdc45-MCM-GINS）复制解旋酶复合体是 pre-IC 的一部分，GINS 复合体是 CGM 的核心组成成分，负责 DNA 双链在 S 期的解旋。CDKs 和 DDK 可以激活 pre-RC 和 pre-IC。当通过细胞周期限制点，细胞周期从 G1 期进入 S 期，pre-RC 和 pre-IC 的蛋白发生磷酸化。在 M 晚期，Cdc14p 磷酸酶将 ORC、Cdc6p 和 MCM 蛋白去磷酸化以重置它们，为下一个细胞周期的复制许可做准备。综上所述，DRIPs 主要通过协同作用来介导 DNA 复制的启动，并参与细胞周期的调控。

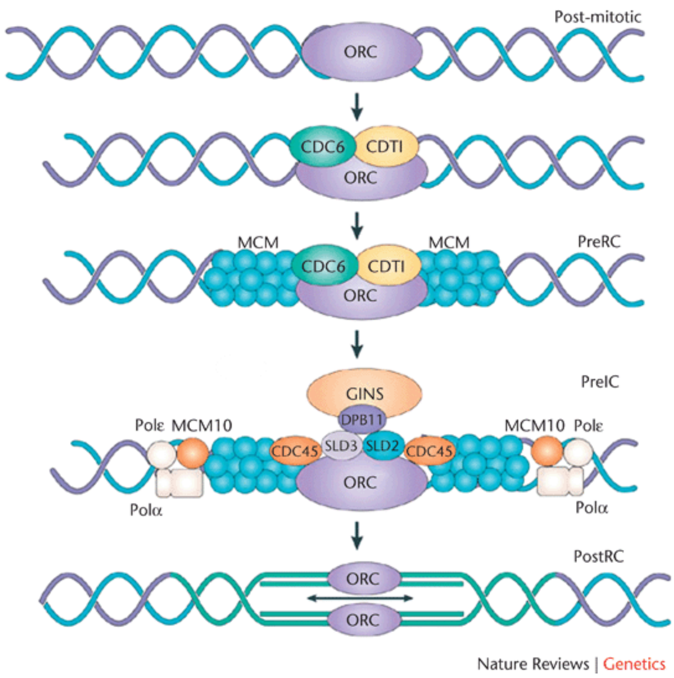


图 7

资料来源：Eukaryotic Replication Origins and Initiation of DNA Replication [J]. Melvin L DePamphilis, Mirit I Aladjem. 15 September 2010. https://doi.org/10.1002/9780470015902. a0001055.pub2

DRIPs 在肿瘤中的研究并不多，已有的研究认为，DRIPs 在肿瘤细胞中有表达，而其中一些蛋白在非增殖的正常细胞中不表达。因此，靶向 DRIPs 可以抑制肿瘤细胞的生长。例如，在肺癌细胞中靶向 CDC6 可以抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及复制许可。在肝癌细胞中靶向 MCM5 和 MCM7 可以抑制肿瘤细胞的 DNA 复制、细胞周期、细胞增殖及克隆形成能力。

2. 临床研究申报概况

DRIPs 作为抗肿瘤治疗的一个创新的靶点，靶向 DRIPs 的抗肿瘤药物 EN002 凝胶获批了首个临床研究，该研究是由恩康药业申报的一项I-II期临床试验，旨在评估 EN002 外用凝胶剂在非黑色素瘤皮肤癌及癌前病变患者中的耐受性、安全性、药物代谢动力学及初步有效性。

3. 简评

DNA 复制启动过程是 DNA 复制的关键步骤，但仍有诸多问题尚不清楚。例如，pre-RC 的装配机制、DNA 复制起始点的结构及位置都尚不明确。DRIPs 是 DNA 复制启动过程中的重要的蛋白，在肿瘤发生、发展中发挥重要的作用。抑制 DRIPs 可以使肿瘤细胞发生凋亡，目前已证实能有效抑制皮肤恶性黑色素瘤、肝癌、胃癌、肺癌、前列腺癌等多种肿瘤细胞的生长。但具体的作用机制尚不清楚，有待后续进一步的体内外研究。靶向 DRIPs 的原研小分子及核酸抗癌药物持续研发中，目前已初步完成从基础向临床的转化，其与放疗、化疗的联合应用的探索也逐渐成为研究的热点。随着 EN002 凝胶临床研究的获批，标志着我国抗肿瘤原研药物的开发已进入了一个新的时代，我们也期待着临床数据的公布。

（执笔：郭　卉）

（审校：白　鸥）

七、FSCN（fascin actin-bundling protein，肌动蛋白集束蛋白）

1. 靶点机制（图 8）

肌动蛋白作为细胞骨架蛋白，可以为细胞提供内部的机械支撑，驱动细胞运动并控制胞内物质运动的轨迹，对大多数细胞的生存至关重要。FSCN 最初在海胆提取物中被鉴定为丝状肌动蛋白（F-actin）集束蛋白，与在鲎（Limulus）精子中发现的大小为 55kD 的细丝束的蛋白成分同源。作为一种关键的特异性肌动蛋白交联剂，FSCN 可以将肌动蛋白丝捆绑成平行的一束， 直接参与细胞运动和迁移、细胞-基质黏附、伪足形成等过程。FSCN 蛋白家族有 3 个亚型：FSCN1 表达于神经细胞、内皮细胞、间充质细胞和树突状细胞，而在正常的上皮细胞中不表达或低水平表达，并在几乎所有类型的转移性癌症中高表达；FSCN2 在视网膜和耳中特异性表达，小鼠中 FSCN2 的无义突变会导致进行性听力损失和视网膜变性；FSCN3 在睾丸及精子头部特异性表达。FSCN 在许多上皮来源性肿瘤如胃

癌、鼻咽癌、乳腺癌、肾细胞癌、膀胱癌、神经胶质瘤等中均呈高表达，并且抑制 FSCN 表达后能显著抑制食管鳞癌、膀胱癌、前列腺癌及乳腺癌等的侵袭迁移能力。

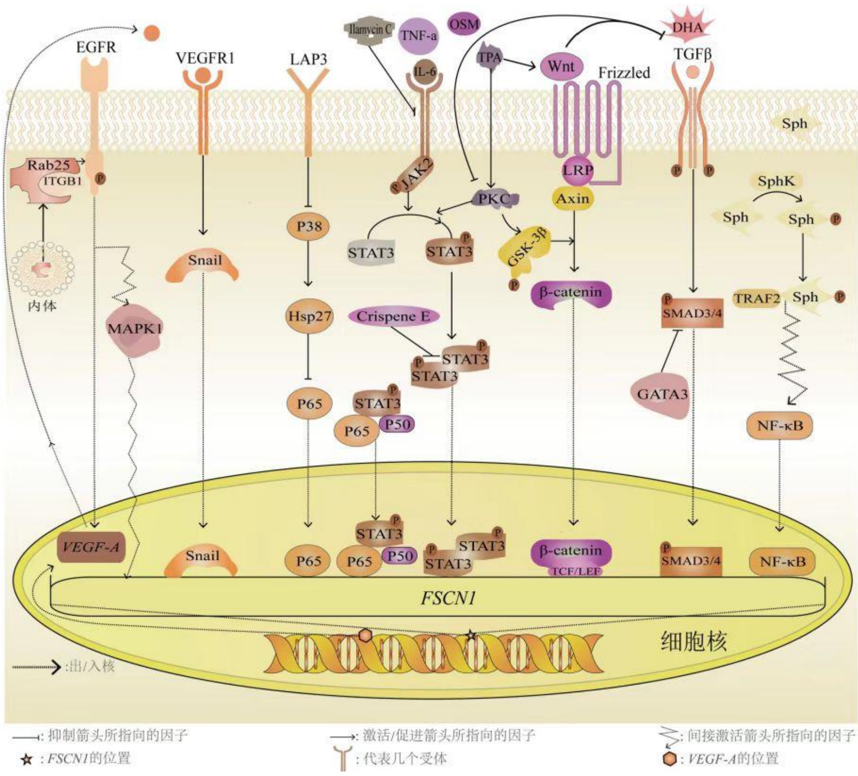


图 8

资料来源：常栋, 刘享享, 刘睿, 等. FSCN1 在乳腺癌发生发展中的作用及其调控机制. 遗传, 2023, 45: 115-127.

2. 临床研究申报概况

迄今为止，全球还没有 FSCN 抑制剂获批上市，且进入临床研究阶段的产品并不多。2021 年 7 月，华润双鹤从美国引进了 Fascin 蛋白抑制剂，并命名为 DC05F01（NP-G2-044？)，作为 2021 年第一个跨境创新药合作项目。该产品是作用于 Fascin 蛋白的小分子化合物。在前期的临床前研究中就已证实，Fascin 蛋白的小分子化合物能够有效抑制 Fascin 蛋白活性，从而降低肿瘤侵袭和转移，未来可作为一种潜在控制肿瘤转移的口服药物。2022 年 4 月 7 日，据华润双鹤发布公告，DC05F01（胶囊剂，100mg）获得国家药监局《药物临床试验批准通知书》，批准了该药品单药应用于实体瘤患者的临床试验。值得一提的是，DC05F01 为 first-in-class 药物，目前暂无同类产品的研发信息，是全球首个作用于 Fascin 蛋白的小分子抑制剂，此次获批临床将会填补肿瘤转移治疗的用药空白。

3. 简评

FSCN 是一种能与 F-actin 结合的细胞骨架蛋白，在肿瘤的发生、浸润、转移中具有重要作用。因此，FSCN 在各种恶性肿瘤中表达及其机制的研究成为近年来肿瘤临床研究的

热点。FSCN 蛋白抑制剂 NP-G2-044 是美国 Novita 公司研发的全新小分子化合物。该化合物是全球首个作用于 FSCN 蛋白的小分子抑制剂，能够有效抑制 FSCN 蛋白功能进而降低肿瘤侵袭和肿瘤转移比例。目前该化合物已在美国完成Ⅰ期临床，正在美国开展Ⅱ期临床试验，有望作为一种潜在控制肿瘤转移的口服药物填补肿瘤转移治疗领域空白。

（执笔：许春伟）

（审校：李子明）

八、GD2（disialoganglioside，双唾液酸神经节苷脂抗原)

1. 靶点机制（图 9）

神经节苷是含有唾液酸残基的糖鞘脂的一个子集。GD2 是一种神经节糖苷家族的一个亚型，含有鞘氨醇的脂肪酸衍生物，由 1 个神经酰胺、2 个唾液酸残基连接到 3 个单糖单元（半乳糖、葡萄糖和 n-乙酰氨基半乳糖）组成。它们在哺乳动物细胞中普遍存在，位于质膜的外部。出生前，GD2 在神经和间充质干细胞上表达，而出生后在正常情况下表达仅限于外周神经元、中枢神经系统和皮肤黑色素细胞，且表达水平较弱。GD2 由神经节苷前体 GD3/GM3 经 β-1、4-N-乙酰半乳糖酰转移酶（GD2 合成酶)生物合成。神经母细胞瘤具有高水平的 GM2/GD2 合酶转录物、酶活性和 GD2 表达，估计有 10^6 个分子/细胞。

GD2 是哺乳动物细胞免疫特性的一部分，通常是非免疫原性的。除神经母细胞瘤外，GD2 在多种胚胎性肿瘤中表达，包括脑瘤、视网膜母细胞瘤、尤文肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤。GD2 普遍存在于神经母细胞瘤，无论分期，在所有原发肿瘤上均有表达，且表达量丰富，估计为 10^6 个分子/细胞，表达量可达到 100%。此外，GD2 在细胞外不受免疫系统的调节，治疗后仍存在于神经母细胞瘤细胞膜上。血液和脑脊液中循环的 GD2 水平都不足以高到干扰与特异性抗 GD2 单克隆抗体（GD2 monoclonal antibodies，MoAbs）的结合。这些特性使它成为免疫治疗的一个有吸引力的靶点。用免疫抑制剂（包括 MoAbs）靶向 GD2 抗原，有可能在治疗中获得巨大的临床效益。

抗 GD2 MoAbs 与 GD2 的末端五聚糖结合，利用 ADCC 和补体介导的细胞毒性（complement-mediated cytotoxicity，CMC)有抗神经母细胞瘤的作用。粒细胞和 NK 细胞表面有 Fc 受体（分别为 FcgRIIA/CD32 和 FcRIIIA/CD16A)，这些受体被肿瘤结合的 MoAb 吸引，随后释放细胞毒颗粒和细胞因子，导致肿瘤细胞被破坏。C1q 与肿瘤结合的 MoAb 的 Fc 结合激活补体级联，形成膜攻击复合物，在肿瘤细胞膜上形成孔，并溶解肿瘤细胞导致 CMC 的发生。此外，非免疫介导的影响，包括生存信号阻断和失巢凋亡 anoikis（一种诱导凋亡的过程，贴壁细胞从细胞外基质分离)也可能被 MoAbs 增强。肿瘤细胞通过局部黏附激酶（focal adhesion kinase，FAK)的组成性激活逃脱 anoikis。Anti-GD2 MoAbs 分

别引起 FAK 的去磷酸化和抑制 PI3K/Akt 通路的激活，从而诱导凋亡和降低癌细胞的侵袭性。此外，GD2 单抗还可以直接诱导肿瘤细胞凋亡。

资料来源：SAIT S,MODAK S.Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma [J].Expert Rev Anticancer Ther,2017,17(10):889-904.

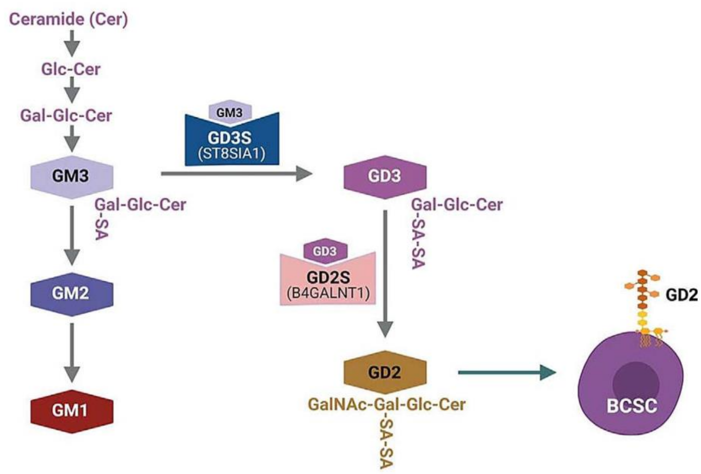


图 9

图片来源：Shao C,Anand V,Andreeff M,et al.Ganglioside GD2:a novel therapeutic target in triple-negative breast cance[J].Annals of the New York Academy of Sciences,2021,1508(1):35-53.

2. 临床研究申报概况

目前，抗体工程的进展在靶向 GD2 生物合成途径方面产生了最有希望的结果。地努妥昔单抗（Dinutuximab)是 FDA 批准的首个用于儿童神经母细胞瘤患者一线治疗的抗 GD2 抗体。另有研究证明，地努妥昔单抗可用于治疗三阴性乳腺癌。地努妥昔单抗与清髓性化疗（卡铂/依托泊苷/美法兰或布硫凡/美法兰)目前被用于治疗神经母细胞瘤以及自体干细胞抢救。在最近的一项研究中，人源化（IgG1)抗 GD2（人源化 3F8)单克隆抗体 Naxitamab 于 2020 年 11 月获得 FDA 加速批准，该单克隆抗体用于治疗成神经细胞瘤、骨肉瘤和其他 $GD2^{+}$癌症。一项 II 期临床研究正在进行中，以评估 Naxitamab 联合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗复发性骨肉瘤的儿童（≥13 个月)和成人（≤40 岁)的疗效。Dinutuximab 的疗效为 Naxitamab 在三阴性乳腺癌中的临床前评估提供了依据。国内针对 GD2 的抗肿瘤新药研发，有 2 项临床研究正在进行：在中国高危神经母细胞瘤患者中评价 Dinutuximab Beta 维持治疗的安全性和药代动力学的开放性、多中心、单臂、I期研究；观察性双向队列研究评估达妥昔单抗 β 和常规治疗用于高危神经母细胞瘤患者维持治疗长期有效性和安全性。

3. 简评

与大多数正常组织表达的其他神经节苷不同，GD2 的表达仅限于中枢神经系统、外周感觉神经纤维、真皮黑色素细胞、淋巴细胞和间充质干细胞。GD2 在绝大多数神经母细胞

瘤、大多数黑色素瘤和视网膜母细胞瘤以及许多尤文肉瘤中均有大量表达，而在小细胞肺癌、胶质瘤、骨原性肉瘤和软组织肉瘤中的表达则较为多变。因为它在相对广泛的肿瘤类型中表达，GD2 被认为是一种肿瘤相关抗原，并可能通过增强细胞增殖、生长、运动、迁移、黏附和侵袭促进更恶性的肿瘤表型。因此，GD2 的表达谱及在癌症生物学中的作用为该抗原与抗 GD2 单抗和其他治疗方法的临床靶向提供了理由和依据。抗 GD2 单克隆抗体 Ch14.18 和 Ch14.18/CHO 已被批准用于治疗成神经细胞瘤。临床试验应明确抗 GD2 治疗在表达 GD2 的恶性肿瘤中的作用。

（执笔：李国涛）

（审校：刘子玲）

九、IL-10 （interleukin-10,白介素-10 ）

1. 靶点机制（图 10）

IL-10 发现于 1991 年，是一种Ⅱ型细胞因子，可抑制诸如 TNF-α、IL-1β、IL-12 和 IFN-γ 等细胞因子的分泌，同时可抑制抗原呈递和 $CD4^{+}$T 细胞活化，还可下调巨噬细胞上 Th1 细胞因子、MHC Ⅱ类抗原和共刺激分子的表达，具有广泛的免疫调节活性。

IL-10 受体（IL-10R)是一种Ⅱ型细胞因子受体，该由 2 个 α 和 2 个 β 亚基组成四聚体。其中 α 亚基（*IL-10ra* 基因编码）是 IL-10 独有的，主要表达在免疫细胞中，如 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、肥大细胞和树突状细胞；而 β 亚基（*IL-10rb* 基因编码）与其他Ⅱ型细胞因子受体如 IL-22R、IL-26R 和 INF-λR 共享，在大多数细胞类型中均有表达。

IL-10Rα 亚基充当配体结合位点，可根据需要在各种细胞类型中上调，而 IL-10Rβ 作为信号转导亚基发挥作用。研究显示，在 IL-10 与 α 亚基结合后，β 亚基可发生构象变化，使 α 亚基能结合更多的 IL-10，IL-10 通过 IL-10R 发出信号，导致 Janus 激酶 1（JAK1）和酪氨酸激酶 2（TYK2）介导的 STAT3 磷酸化。其中 JAK1 与 α 亚基结合，TYK2 与 β 亚基结合，所募集的 STAT3 被 JAK1 和 TYK2 磷酸化并形成同源二聚体，随后移位至细胞核，与 IL-10 应答基因的 STAT3 结合元件结合，驱动各种抗炎介质的表达，从而阻断各种炎症通路。此外，IL-10/IL-10R 通路还可在 IRAK 和 TRAF6 水平抑制 TLR4 的信号转导，导致 NF-κB 介导的 IL-6、TNF 和 IL-1β 表达减少，并且还在 gp30 受体亚基水平上抑制 IL-6 的信号转导。

2. 临床研究申报概况

虽然对于 IL-10R 信号通路的临床研究已进行多年，但迄今为止，国内、外尚无相应的药品获批上市。针对肿瘤方向仅有 6 项在研项目，其中 5 项尚处于临床前研究，仅有

IAP0971 进入了临床Ⅰ/Ⅱ期研究，作用靶点为 EGFR/IL-10R。尚处于临床前研究的药物分别是：抗 VEGFR 抗体/IL-10 融合蛋白，针对的靶点为 VEGFR/IL-10R；EI-003，针对的靶点为 CSF1R/IL-10R；EI-011，针对的靶点为 PD-L1/IL-10R；THOR1003、THOR1009，针对的靶点均为 IL-10R。除此之外，还有 10 项针对 IL-10R 靶点开发的非肿瘤药物，正在进行临床或临床前研究。

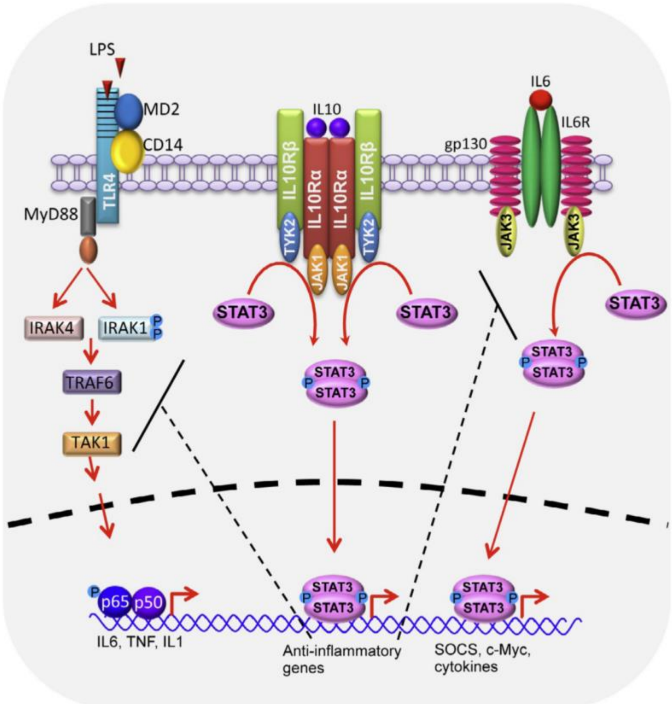


图 10 IL-10/IL-10R 信号通路示意图

资料来源：Shouval DS, Ouahed J,Biswas A,et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. Adv Immunol, 2014, 122: 177-210.

3. 简评

IL-10R是一个新兴的、前景广阔的肿瘤和免疫疾病靶点。从2008年到2022年，仅有16项IL-10R相关的在研项目，尚无任何相关药品获批上市。IL-10R相关项目主要布局于自身免疫性疾病与肿瘤相关疾病，其中有10项为自身免疫性疾病领域药品，6项为肿瘤领域药品。这些项目中有5项来自中国，9项来自美国，1项来自德国，1项来自荷兰。可见虽然美国依然雄踞榜首，然而国产创新药也已紧随其后，在世界占据一席之地。未来这类与免疫相关的治疗靶点，将更多地应用于肿瘤治疗与研究中，也将成为肿瘤学研究的新方向。

（执笔：姬颖华）

（审校：韩宝惠）

十、IL-1α（interleukin-1α，白介素-1α）

1. 靶点机制（图 11）

IL-1α 是属于由 *IL1A* 基因编码的 IL-1 家族的细胞因子。IL-1α 在核内首先经转录翻译为由 271 个氨基酸组成、分子量为 31kD 的前体蛋白（pro-IL-1α），pro-IL-1α 可以被切割成更小的 17kD 成熟形式并结合细胞表面受体 IL-1R1，和同家族的 IL-1β 触发相同的 IL-1R1 下游信号。pro-IL-1α 蛋白可以被切割为 17kD 的 C 端成熟形式和 16kD 的 N 末端前体肽段（N-terminal IL-1α propiece，IL-1α-NTP)。与 IL-1β 不同，pro-IL-1α 和成熟的 IL-1α 对 IL-1R1 有相同的生物活性，且 IL-1α 既可作为分泌型细胞因子，又可作为 IL-1 家族中仅有的膜结合型细胞因子。另外，IL-1β 与炎症小体和 caspase-1 存在相互作用，而 IL-1α 并不参与相应过程。除分泌到胞外，pro-IL-1α 和 IL-1α-NTP 可以反向入核，直接与组蛋白乙酰转移酶 p300、PCAF 和 GCN5 相互作用，并刺激基因转录，包括编码促炎因子、趋化因子的基因与 IL-1R1 相关蛋白。

IL-1β 在体内平衡的细胞中不存在，并且仅在造血来源的细胞中激活后表达，但 IL-1α 存在于多种健康细胞中，并且在造血细胞和非造血细胞中表达，以响应外界刺激。IL-1α 在稳态健康组织的许多细胞类型中组成性表达，其表达可以响应生长因子、促炎或应激相关刺激而增加。

在生理情况下，IL-1α 响应外界扰动以启动和维持炎症过程。IL-1α 被称为“警报素”（alarmin)，在损伤或感染导致的细胞死亡后泄漏到周围环境、以 IL-1R1 依赖性方式激活炎症。IL-1R1 下游信号通路通过促进趋化因子表达将炎性造血细胞募集到损伤或应激部位。这些造血细胞对含有 IL-1α 的环境做出反应，其中 pro-IL-1α 可以从受损细胞中释放出来，或者作为膜结合 IL-1α 暴露在经历氧化或代谢应激的细胞表面，进而在 IL-1R1 下游激活它们自己产生 IL-1α 和 IL-1β。因此，最初的 IL-1α–IL-1R1 信号转导可以启动一个持续和自我延续的炎症循环，导致广泛的组织损伤，直到 IL-1R1 信号传导耗尽或被抑制。

IL-1α 与癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病和其他炎性疾病有关。癌细胞、肿瘤浸润免疫细胞和基质细胞可表达 IL-1α 和 IL-1R1。IL-1α 作为炎症的顶端激活物，参与癌症发生的早期环节，维持早期癌症的低度慢性炎症。肿瘤组织及其微环境中的 IL-1R1 信号可以不同方式影响肿瘤进展。来自肿瘤微环境的 IL-1α 可以作用于癌症干细胞，上调干性相关基因表达、促进增殖和上皮-间充质转化。IL-1R1 信号还促进趋化因子和黏附分子的表达，募集免疫细胞到肿瘤组织中，以及上调基质金属蛋白酶表达以促进肿瘤侵袭和转移。IL-1R1 信号驱动骨髓细胞生成和髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）的分化过程，促进促生存因子的产生并抑制抗肿瘤免疫反应。另一方面，在低 IL-1α 水平时，IL-1R1 信号也可以增强抗肿瘤免疫，有助于募集抗原呈递细胞到淋巴结、诱导肿瘤特异性 $CD4^{+}$和 $CD8^{+}T$ 细胞的免疫记忆的激活和形成。因此，和大多数细胞因子类似，IL-

1R1 信号具有多效性，这可能取决于 IL-1α 水平和肿瘤及其微环境的特征。在头颈部鳞状细胞癌和卵巢癌患者中，IL-1α 已被评估为风险因素。

资料来源：

1. Di Paolo N C,Shayakhmetov D M.Interleukin 1α and the inflammatory process [J].Nat Immunol, 2016,17(8):906-913.

2. Malik A,Kanneganti T D.Function and regulation of IL-1α in inflammatory diseases and cancer [J].Immunol Rev,2018,281(1):124-137.

3. Van Den Eeckhout B,Tavernier J,Gerlo S.Interleukin-1 as Innate Mediator of T Cell Immunity.Front Immunol [J].2021,11:621931.

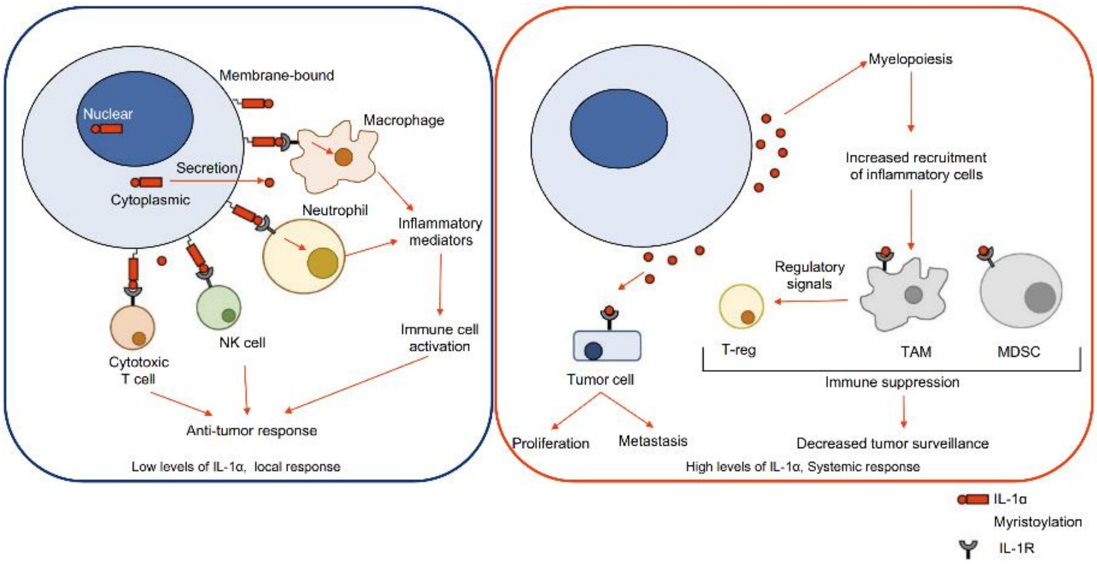


图 11

图片来源：Malik A,Kanneganti T D.Function and regulation of IL-1α in inflammatory diseases and cancer [J].Immunol Rev,2018,281(1):124-137.

2. 临床研究申报概况

Bermekimab（JNJ-77474462，MAB-p1，Xilonix）是强生公司的一款 first-in-class 全人源 IgG1 单克隆抗体，最先由 XBiotech 开发并在 2019 年由强生收购。在几项早期研究中，Bermekimab 单药介导了疾病稳定和晚期结肠癌患者的生存获益，在一项III期研究中，在晚期结直肠癌患者中介导了 33%的完全缓解率[68/207（33%）vs 对照组 19/102（19%），相对危险度 1.76，95%CI 1.12～2.76]和改善了恶病质消耗性症状。虽然 IL-1α 的靶点机制与肿瘤发生发展的多方面相关，但后续研究并没有发现该药物进一步的有利效应数据。因此，在 2017 年欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）拒绝批准其晚期结直肠癌患者的适应证后，此药物的开发策略绝大多数转向自身免疫和皮肤病领域。目前，强生将该药物的适应证集中于化脓性汗腺炎。目前，该药物的肿瘤适应证开发已经终止，多项针对血液肿瘤和实体瘤适应证的临床试验已经终止或撤回。

2022 年，一项探索 Bermekimab 在健康受试者中皮下给药的药代动力学、安全性和耐受性的 I 期研究在国内开展，但由于强生已经停止 Bermekimab 在肿瘤免疫领域的探索，这项国内试验目前已经连同 NCT05252520 试验一同暂停。总体上，经过一定的探索，IL-1α 的药物开发还处于极早期，虽然具有有希望的抗肿瘤靶点生物学，但目前的药物开发需要策略的调整和进一步探索。

3. 简评

作为肿瘤的标志之一，炎症被证明与肿瘤的发生发展具有密切关系，而 IL-1α 作为炎症的顶端激活物参与促癌炎症的维持，以及 IL-1α 与肿瘤微环境中其他组分、与促癌信号通路的相互作用显示了将 IL-1α 作为抗肿瘤药物靶点的开发展望。然而由于 Bermekimab 在晚期结肠癌方面未取得显著优势，目前 IL-1α 的开发转向了自身免疫性疾病和感染性疾病领域，但这并不能掩盖 IL-1α 在肿瘤领域的潜力。与其他细胞因子靶点的药物相同，这类药物均具有类似的药动学和药代学问题：①细胞因子本身的多效生物学导致的药物多效性问题。②非定向药物分布导致的不充足的靶向性。第一点特别被上面提到的 IL-1α/IL-1R1 的环境依赖性的生物学所反映。因此，IL-1α 未来的破局方向可以考虑进一步阐明 IL-1α 的生物学细节、与其他疗法联用、针对 IL-1α 受体（IL-1R1、IL-1RAP）等开发阻断抗体、开发多特异性的细胞因子融合蛋白及多特异性抗体等，重新从动物实验水平进行探索再进一步临床验证。

（执笔：薛建新）

（审校：李　薇）

十一、IL-2（interleukin-2，白介素 2）

1. 靶点机制（图 12）

IL-2 作为重要的细胞因子，在刺激 T 细胞、调节宿主内免疫系统活性等方面发挥重要作用，已被 FDA 批准用于转移性肾细胞癌、晚期黑色素瘤的治疗中。IL-2 与受体结合后可以刺激杀伤性细胞 $CD8^+$T 细胞和 NK 细胞，以及免疫抑制性细胞 Treg 的增殖。IL-2 有 3 个问题影响其疗效：①半衰期短，优化方案是将 IL-2 与免疫球蛋白的 Fc 片段连接，或将 IL-2 聚乙二醇化以延长半衰期；②需要高剂量以提高疗效，导致不良反应加重（主要是低血压和毛细血管渗漏综合征），目前的探索方向是将 IL-2 与抗体融合以靶向肿瘤微环境；③激活 Treg。T 细胞表面的 IL-2 受体(IL-2R)由 α（CD25）、β（CD122）、γc(CD132) 三条链组成，分别形成 IL-2R αβγ 高亲和力的三聚体受体和 IL-2R βγ 低亲和力的二聚体受体。IL-2 通过结合 IL-2R αβγ 三聚体受体激活 Treg 细胞，抑制了效应 T 细胞的抗

肿瘤活性。有些研究探索改造 IL-2 使它不结合 CD25，而是优先结合 IL-2R β γ 二聚体受体，从而起到激活杀伤性 T 细胞及 NK 细胞的作用。但近年来也有研究表明，IL-2 与 CD25 结合可以触发干细胞样 T 细胞向特殊的“更优效应”$CD8^{+}$T 细胞分化，并且是 PD-1 单抗和 IL-2 协同作用所必需的。

由于 IL-15 与 IL-2 结构十分相似，IL-15 与 IL-2 共用 IL-2R/IL-15 Rβ 和 γc 链，共同激活下游 JAK 1/JAK 3/STAT 5 信号通路。IL-2 主要是与预先形成的高亲和力异源三聚体受体结合的分泌性细胞因子，而 IL-15 则是一种膜相关分子，在抗原呈递细胞与 $CD8^{+}$T 细胞或 NK 细胞间发送信号。（具体机制参见 IL-15 部分)

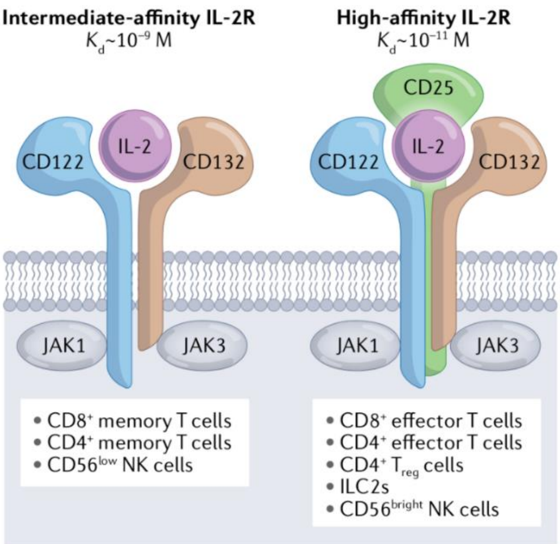


图 12

图片来源：Hernandez R, Põder J, LaPorte KM,et al. Engineering IL-2 for immunotherapy of autoimmunity and cancer [J]. Nat Rev Immunol,2022,22(10):614-628. doi: 10.1038/s41577-022-00680-w.

2. 临床研究申报概况

目前国内开展的针对 IL-2α 抗体有 2 种，其中一个是礼来的 LY3471851，用于中度至重度活动性溃疡性结肠炎患者的 II 期研究，但已主动中止。另一个为山东博安生物的 BA1106 靶向 IL-2Rα 的 CD25 抗体，适应证是晚期实体瘤，其主要作用机制是通过 ADCC 效应削减肿瘤微环境中的 Treg 细胞，增加效应 T 细胞的比例。此外，还有 2 个 PD-1 和 IL-2 突变体的融合蛋白，均可以将 IL-2 突变体靶向递送到表达 PD-1 的 T 细胞上。信达生物的 IBI363 中保留了 IL-2Rα 的功能，通过减少与 Rβγ 结合以降低系统毒性，目前正在进行晚期实体瘤或淋巴瘤的 Ⅰa/Ⅰb 期研究；上海科弈的 KY-0118 中突变的 IL-2 与 IL-2Rα 的亲和力下降，可偏向激活表达 IL-2Rβ γ 的淋巴细胞，刚开始进行 Ⅰ 期剂量递增阶段，适应证是晚期实体瘤。

同时靶向 IL-2 和 IL-15Rβγc 的各类药物的更新概况参见 IL-15 部分。

3. 简评

IL-2 是一个已经上市 30 年的药物，主要通过激活杀伤性 T 细胞及 NK 细胞发挥抗肿瘤作用，随着免疫治疗的进展，联合免疫检查点抑制剂可以更好地发挥效应 T 细胞的功能，给老药赋予了新的思路。目前针对 IL-2 的研究方向主要包括 IL-2 的其他突变体（优先结合 IL-2Rαβ），与 PD-1 单抗、FAP 单抗、其他细胞因子的联合，以及通过双特异性抗体直接作用特定的 T 细胞亚群等。目前国内新药基本着眼于对 CD25 受体的抑制从而达到抑制 Treg 的目的，但 CD25 的作用机制尤其是与免疫检查点抑制剂联合的协同作用机制还有待进一步探索。此外，标志物的探索对于 IL-2 相关药物的研究也至关重要。

（执笔：贾 茹）

（审校：陈 彤）

十二、IL-3RA（interleukin-3 receptor subunit alpha，IL-3 受体 α 链）

1. 靶点机制（图 13）

白细胞介素-3（IL-3）是 β-共同（βc）细胞因子家族的成员，该家族中还包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和 IL-5。IL3 主要由活化的 T 淋巴细胞产生，调节造血和免疫细胞的功能和生成。这组细胞因子通过激活细胞表面异二聚体受体发出的信号激活下游通路，从而促进造血细胞发育并促进髓系细胞的终末分化。上述细胞因子受体由细胞因子特异性 α 链和共享的 βc 亚基组成的异二聚体。IL-3RA 和 IL3Rβ 分别是 IL-3 受体 α 链（IL-3Rα，也称为 CD123）和 IL3 受体 β 链（又称 CD131）。IL-3Rα 链是一种含有 360 个氨基酸残基的糖蛋白，由 287 个氨基酸残基胞外结构域组成，包括 1 个预测的 Ig 样结构域、2 个 FnⅡ结构域、1 个 30 个氨基酸残基的跨膜结构域和 1 个 53 个残基的胞内结构域。IL-3R 的激活涉及受体复合物的顺序组装，第一步是 IL-3 与 IL-3Rα 的结合，第二步是 βc 亚单位的募集和受体复合物组装，形成高亲和力复合物，招募 JAK2 分子以激活下游 JAK/STAT、MAPK、PI3K/AKT 信号，从而介导细胞增殖。IL-3Rα 的 N 末端结构域（NTD）在 IL-3 存在下具有高度流动性，在调节 IL3 结合以及防止自发受体二聚化中发挥关键作用。

IL-3Rα（CD123）在大多数 $CD34^+$造血祖细胞上表达，并且在红系和巨核细胞分化过程中其表达迅速丧失，在单核细胞分化期间急剧降低，在粒细胞谱系中持续表达。此外，研究发现 IL-3Rα（CD123）广泛过表达于各种血液系统恶性肿瘤中，包括急性髓系白血病、B 细胞急性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、霍奇金淋巴瘤，以及少见的成浆细胞样树突状肿瘤。CD123 在白血病祖细胞上的过度表达与循环活性增加、增强对 IL-3 刺激的超敏反应（STAT5 激活增加）和预后不良相关。随着血液肿瘤疾病进展恶化，肿瘤细胞表

面的 CD123 表达逐渐升高。重要的是，CD123 在白血病干细胞和分化的白血病母细胞上都有表达，而在正常造血干细胞上呈现低表达或表达缺失，这使得 CD123 成为一个重要的治疗靶点。

资料来源：Ugo Testa,Elvira Pelosi,Germana Castelli.CD123 as a Therapeutic Target in the Treatment of Hematological Malignancies[J].Cancers (Basel),2019,11(9):1358.doi:10.3390/cancers11091358.

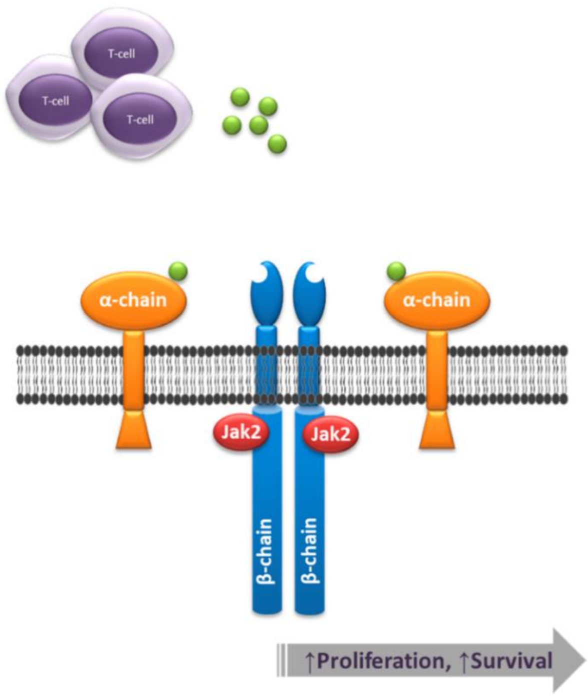


图 13

图片来源：El Achi H,Dupont E,Paul S,Khoury JD.CD123 as a Biomarker in Hematolymphoid Malignancies: Principles of Detection and Targeted Therapies[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3087. doi:10.3390/cancers 12113087.PMID:33113953; PMCID:PMC7690688.

2. 临床研究申报概况

全球有关针对 IL-3RA（CD123）靶点的注册研究共计 51 项，其中Ⅰ/Ⅱ期临床研究 46 项，Ⅲ期研究 2 项。其中包括针对 CD123 的单抗、抗体偶联药物、双特异性抗体，以及 CAR-T 细胞治疗。我国临床试验注册中心登记在研项目全部为靶向 CD123 的 CAR-T 细胞治疗，用于治疗血液系统恶性肿瘤。目前智翔金泰的 GR1901 为国内首家启动Ⅰ期临床试验的抗 CD3/CD123 双特异性抗体，该研究是旨在复发/难治急性髓系白血病患者中评价 GR1901 多次给药的安全性、药代动力学、免疫原性和初步疗效的I期临床研究。

Stemline Therapeutics 公司研发的 Elzonris（tagraxofusp）是首个也是唯一一个获得 FDA 和欧盟批准上市的 CD123 靶向药物，用于治疗母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤（blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm，BPDCN）。IMGN632 是 ImmunoGen 公司开发的一种

由 DNA 烷基剂和 CD123 单克隆抗体组成的 ADC，使用了一种新型吲哚啉苯二氮䓬（indoline-benzodiazepine，IGN）作为有效载荷（payload），获得了 FDA 授予的突破性药物资格，用于治疗复发/难治性 BPDCN 患者。2022 年 8 月，该公司公布了其用于一线治疗 BPDCN 的关键 2 期临床研究进展。目前有多项靶向 CD123 的 CAR-T 细胞治疗的临床研究正在进行中。临床前数据显示，靶向 CD123 的 CAR-T 细胞特异性杀死白血病干细胞，有望阻止急性髓系白血病复发。

3. 简评

靶向 IL-3RA（CD123）抗体药物及 CAR-T 细胞治疗处于临床研究中，当前靶向 IL-3RA（CD123）的药物主攻血液系统恶性肿瘤，部分海外研发团队已取得突破性进展，国内部分药企也在迎头赶上，探索 CD123 靶向治疗血液系统恶性肿瘤的潜力之旅还远未结束。从科学机制上来说，靶向 CD123 药物或 CAR-T 细胞治疗可降低对正常造血干细胞的损伤，特异性杀伤恶性血液病细胞，除已获批的 BPDCN 适应证外，在急性白血病、骨髓增生异常综合征等血液系统恶性肿瘤的研究和应用前景值得期待。

（执笔：梁婷婷）

（审校：方文峰）

十三、 **ILT-4**（immunoglobulin-like transcript-4，免疫球蛋白样转录物 4）

1. 靶点机制（图 14）

ILT-4 又称白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B2（leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B，LILRB2），是 ILT 超家族中的免疫抑制成员，主要表达于髓系细胞，包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和粒细胞。在肿瘤微环境中，ILT-4 通常表达于单核细胞样髓源性抑制细胞和粒细胞髓源抑制细胞中。ILT-4 的典型配体是人类白细胞抗原 G（human leukocyte antigen-G，HLA-G），这是一种在肿瘤细胞广泛表达的非经典 MHC I 类分子，其表达与预后不良有关。

ILT-4 在免疫调节、肿瘤免疫、移植免疫及自身免疫性疾病中均扮演重要角色。近年来，ILT-4 作为靶点的研究成为免疫治疗的新思路。研究发现，ILT-4 抑制剂可通过抵消肿瘤相关巨噬细胞和功能异常的 T 细胞诱导的免疫抑制肿瘤微环境来增强抗肿瘤能力。

2. 临床研究申报概况

MK-4830 是默沙东公司研发的一款 ILT-4 抑制剂，通过靶向结合 ILT-4，抑制 ILT-4 配体与其受体结合，阻止 ILT-4 介导的信号传导，消除 ILT-4 在肿瘤微环境中的免疫抑制活

性，激活促炎细胞因子的表达（包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和肿瘤坏死因子-α），进而增强细胞毒性 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应。MK-4830 的Ⅰ期临床试验（NCT03564691）招募了以前平均接受过 3 种抗癌治疗的复发性晚期实体瘤患者。结果显示，单药使用未观察到剂量限制性毒性，单药客观缓解率为 2%（1/50 人）；与帕博利珠单抗联用客观缓解率为 24%（8/34 人）。安全事件大多数为 1 级和 2 级。截至目前，MK-4830 针对Ⅲ期黑色素瘤、转移性肾细胞癌、转移性结直肠癌、小细胞肺癌、转移性非小细胞肺癌的临床试验均已推进到Ⅱ期。2022 年 7 月 7 日，国家药品监督管理局药品审计中心受理了默沙东 MK-480 的临床申请（CTR20222877）。国内以明生物医药在 2022 年 3 月已申报国内首个 ILT-4 抑制剂 IO-108 的临床申请（CTR20221948）。

JTX-8064 是 Jounce Therapeutics 研发的一种靶向巨噬细胞 LILRB2 受体的高特异性抗体，通过阻断 LILBR2 与其配体的结合使巨噬细胞处于免疫激活状态，增强抗肿瘤免疫反应。2021 年 1 月，JTX-8064 启动针对实体瘤的Ⅰ期临床研究 INNATE（NCT04669899）。

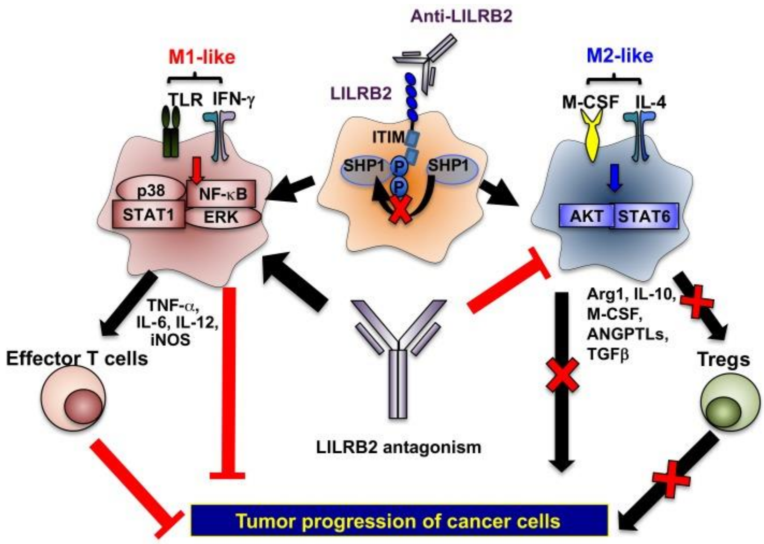


图 14

资料来源：Chen HM,Touw WVD,Wang YS,et al.Blocking immunoinhibitory receptor LILRB2 reprograms tumor-associated myeloid cells and promotes antitumor immunity[J].The Journal of Clinical Investigation,2018,128(12):5647-5662.doi:10.1172/JCI97570.Epub 2018 Oct 22.

3. 简评

ILT-4 是一种新型的免疫检查点分子，通过免疫受体酪氨酸抑制基序传导抑制信号，发挥免疫抑制作用，在肿瘤免疫逃逸中起关键作用。ILT-4 抑制剂单药或联合 PD-1 抑制剂治疗具有较好的应用前景。另外，靶向 ILT-4 的双抗类药物也在研发中，如 NGM-707（默沙东）同时靶向 LILRB1 和 LILRB2，CDX-585（Celldex& Biosion）可同时阻断 ILT-

4 和 PD-1 等。有关 ILT-4 抑制剂的研发和临床试验还在早期阶段，期待更多的数据证实它在实体瘤领域的安全性和有效性。

（执笔：寻　琛）

（审校：侯　健）

十四、LRRC32（leucine rich repeat containing 32，富含亮氨酸重复序列 32）

1. 靶点机制（图 15）

GARP（LRRC32）蛋白是一种 I 型跨膜细胞表面对接蛋白，它与潜伏性转化生长因子 -β1（TGF-β1）结合，使得 TGF-β1 在调节性 T 细胞和血小板大量聚集并增强其活性。GARP 已被证实是 TGF-β1 表达和激活的关键调控因子。GARP 是由 Lrrc32 基因编码，原位杂交研究揭示小鼠 Lrrc32 基因定位于 7 号染色体上人类和小鼠基因组间的保守区域。在人类多种恶性肿瘤中均可检测到 Lrrc32 的特异性扩增，而在两例冬眠瘤（棕色脂肪瘤）却显示 Lrrc32 的缺失和重排，因此 Lrrc32 基因产物在人类恶性肿瘤的发生中可能发挥“双面间谍”的作用。

GARP 蛋白可分为三个结构域：胞外区，疏水跨膜区和胞内区。胞外结构域包含两组 10 个 LRRs 基序，通过富含脯氨酸区域和 C 末端的 LRR（LRRCT）两个基团连接。Cys 的两个残基位点 Cys-192 和 Cys-331 分别位于第 7 和第 12 的 LRR 上，特定的点突变位点负责将 GARP 和 LAP 通过二硫键连接（图 1A）。

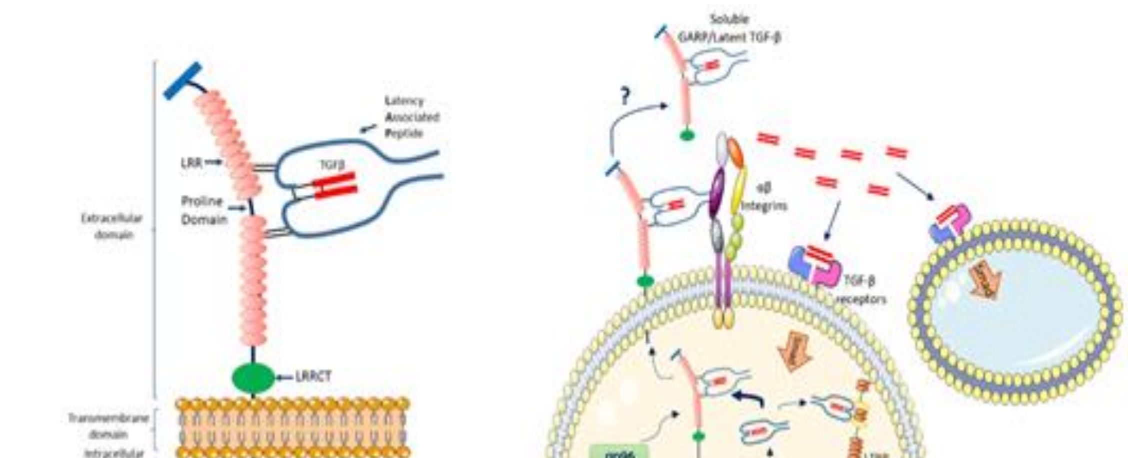


图 15

图片来源：Alessandra Metelli,Mohammad Salem,Caroline H Wallace, et al.Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF-β in inflammation and cancer[J].Journal of hematology & oncology,2018(11),1:24.doi:10.1186/s13045-018-0570-z.

遗传和生物化学证据表明，GARP 作为一种非常强大的细胞因子，可以与三种 TGF-β亚型结合。GARP 在 TGF-β生成和释放的保守过程中发挥着重要作用。TGF-β最初以同源二聚体的方式合成，被类似于氟林蛋白酶切割形成潜在的 TGF-β。GARP 可以增强剪切酶的活性，并与 latent TGF-β的生成相关。在细胞膜表面，GARP/latent TGF-β复合物与α-β整合素（αVβ6 和αVβ8）结合，释放成熟的 TGF-β。成熟的 TGF-β通过自分泌和旁分泌与细胞表面的 TGF-β受体相互作用。在某些情况，GARP/Latent TGF-β复合物也能从细胞表面释放，但可溶性复合物如何激活 TGF-β尚不清楚（图 1B）。

GARP 是一种潜在的 TGF-β对接受体并参与其活化，在调节性 T 淋巴细胞（Treg）和血小板上大量表达。GARP/TGF-β复合物在 Treg 细胞中的作用一直是研究的热点。阻断 Treg 细胞表面上 GARP-latent TGF-β复合物，从而阻止活性的 TGF-β的释放，诱导肿瘤消退。GARP 靶向治疗策略作为新型癌症免疫治疗的前景越来越受到重视。

2. 临床研究申报概况

目前，针对 GARP 靶点未有上市药物。针对实体瘤患者的Ⅰ期临床试验正在进行中。HLX-60 是一款 GARP 单抗，可阻断 TGF-β1 的释放，从而减少 TGF-β1 的免疫抑制作用；同时，还可以引发 ADCC 效应，清除 GARP+Treg 细胞。2022 年 8 月 26 日，HLX-60 与 PD-1 单抗联用于实体瘤患者的Ⅰ期临床研究获得澳大利亚批准、开展试验。目前在国内也同步开展了在晚期/转移性实体瘤或淋巴瘤患者中的安全性、耐受性及药代动力学特征的Ⅰ期临床研究。

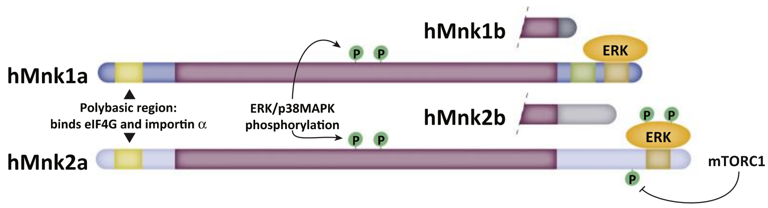
3. 简评

LRRC32 基因位点是人类癌症中经常改变的染色体区域的一部分。GARP（LRRC32）调节 TGF-β1 的定位和激活。TGF-β1 是一种多效性细胞因子，在细胞增殖、发育、凋亡、纤维化、血管生成、伤口愈合和肿瘤的生物学过程的许多方面发挥重要作用。GARP 已被确定为 TGF-β1 表达和激活的关键调节因子。研究发现，GARP 在乳腺癌、肺癌和结肠癌细胞、淋巴瘤、转移性实体瘤细胞中均有表达。GARP 在肿瘤中的广泛表达将对抗肿瘤治疗提供新的抗肿瘤治疗方法及思路，针对 GARP 尚未有获批上市药物，其安全性和有效性有待于在进一步的临床研究中进行验证。

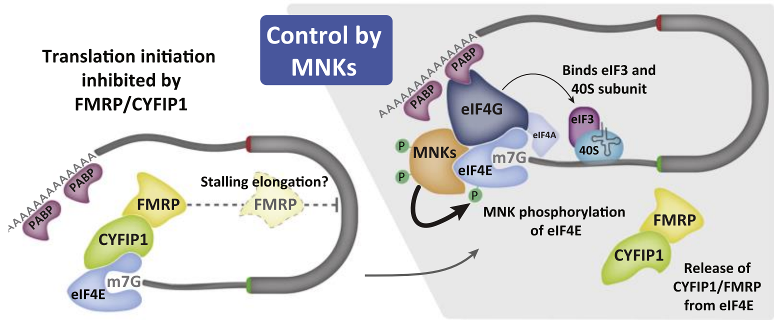
（执笔：董　超）
（审校：李　进）

十五、**MNK**（MAP kinase-interacting kinase，有丝分裂原激活的蛋白激酶相互作用激酶）

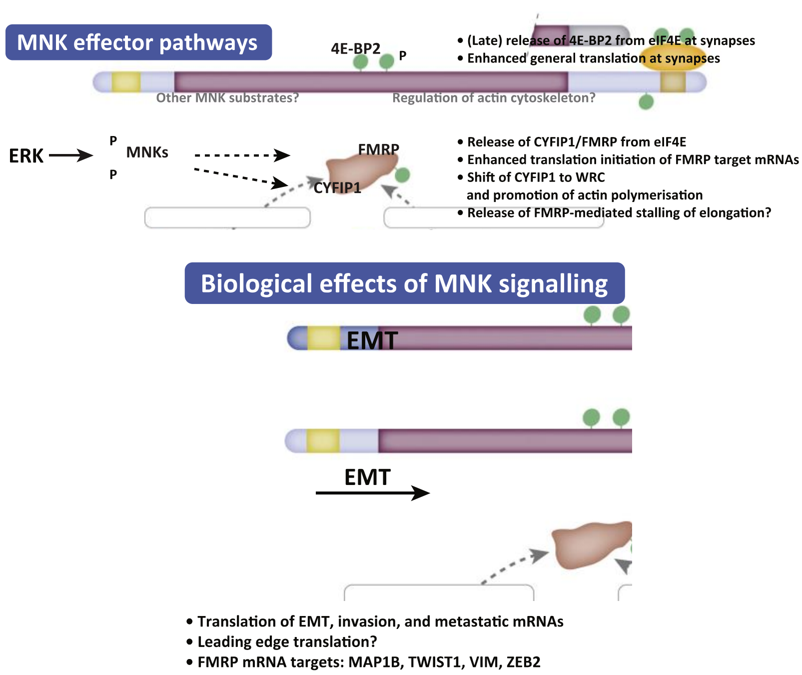
1. 靶点机制（图 16）



A.MNK 蛋白结构



B.MNK 信号通路在 eIF4E 磷酸化中的作用



C.MNK 信号通路及其在上皮间质转化及肿瘤转移的作用

图 16

图片来源：Bramham Clive R, Jensen Kirk B, Proud Christopher G.Tuning specific translation in cancer metastasis and synaptic memory: control at the MNK-eIF4E axis[J].Trends Biochem Sci,2016,41:847-858.doi: 10.1016/j.tibs.2016.07.008.

MNK 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，由 MKNK1 和 MKNK2 两组基因编码，分别转录翻译成 MNK1 和 MNK2。MNK1/2 最主要的底物是真核起始因子 4E（eIF4E），MNK1/2 通过 N 端 eIF4G 结合域结合到 eIF4G 上，继而磷酸化 eIF4E 第 209 位的丝氨酸，促进相

关蛋白的翻译过程，从而调控一系列相关的细胞反应。MNK 是唯一能直接调节 eIF4E 活性的激酶，MNK/eIF4E 所致相关蛋白翻译在肿瘤细胞促存活、抗凋亡、促转移、干细胞更新和耐药性机制中发挥着重要作用，与前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、肺癌、胶质瘤、白血病等多种肿瘤的发生发展及不良预后相关。MNK 抑制剂能够干扰 eIF4E 的磷酸化，进而阻碍致癌信号通路的翻译并克服上游耐药机制。除调控 eIF4E 外，MNK 还可作用于 SPRY2、HNRNPA1、PSF 和 CPLA2 等其他底物发挥生物学功能。

2. 临床研究申报概况

自 2010 年开始，MNK 抑制剂的药物开发及相关临床研究逐步开展，主要包括高选择性 MNK 的小分子抑制剂、可靶向 MNK 的多靶点抑制剂和作用于 MNK/eIF4E 通路小分子抑制剂。2022 年正在进行的 1 项 I 期临床研究评价 MNK 抑制剂 JDB153 单药治疗晚期实体瘤患者安全性、有效性及药代动力学特征。

3. 简评

MNK 在肿瘤中的作用得到越来越多的关注，MNK 抑制剂的抗肿瘤作用研究已经取得很大进展，目前相关报道多认为同时靶向 MNK1/2 的抗肿瘤作用优于单一靶向阻断其中一种激酶。随着对 MNK 的不断深入研究，结构更加合理的选择性 MNK 抑制药物将为肿瘤治疗带来新的希望。

（执笔：王筱雯）

（审校：郭　军）

十六、NLRP3（nucleotide-binding oligomerization domain，leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3，核苷酸结合寡聚结构域，富含亮氨酸重复序列和含 Pyrin 结构域 3）

1. 靶点机制（图 17、18）

核苷酸寡聚化结构域样受体（nod-like roll receptor，NLR）属于胞内模式识别受体，主要功能是识别机体内的危险相关或病原相关分子。其中 NLRP3 是人类 22 个 NLRs 家族中研究最多、最成熟的成员，它是控制 IL-1β 和 IL-18 成熟的关键信号分子。

经典的 NLRP3 炎性小体活化由 2 种信号共同激活。启动信号（信号 1）：病原相关分子（PAMPs）如病原微生物等，激活 TLR 信号通路；活化信号（信号 2）：包括多种刺激因素，如胞外 ATP、RNA 病毒、悬浮微粒等，促进 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（ASC）及半胱

氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1（caspase-1）组成高分子量蛋白复合体，即 NLRP3 炎性小体，诱导相关炎症因子的释放，引起炎症反应或诱导细胞凋亡（图 17）。

炎症是肿瘤产生及恶化的重要标志，与肿瘤的进展存在密切联系，包括增殖、侵袭、血管生成和转移等方面，在肿瘤微环境中各种炎性因子的释放对这些过程起着关键作用。NLRP3 炎性小体是介导促炎细胞因子分泌的先天免疫中枢，与其他细胞的交互作用在调节炎症反应中起主要作用。目前发现 NLRP3 在肿瘤发展中的作用可能具有两面性——它对肿瘤的发生既有促进作用又有抑制作用（图 ）。其抑制作用主要体现在结肠炎相关结直肠癌中，而促进作用在其他癌症中尤为明显，如乳腺癌、肺癌、胃癌、黑色素瘤和头颈鳞状细胞等多种实体肿瘤。激活的 NLRP3 通过抑制 NK 细胞和 T 细胞，募集髓系来源的抑制细胞和 Treg，从而促进肿瘤的发生和进展；此外，NLRP3 介导释放的 IL-1β 激活 NF-kB，启动 JNK 信号转导，促进肿瘤细胞的增殖和侵袭；NLRP3 还可以通过激活肿瘤干细胞的途径，诱导肿瘤细胞的自我更新，加速肿瘤进展；肿瘤相关巨噬细胞（tumour associated macrophages，TAMs）是浸润至肿瘤的免疫细胞之一，在肿瘤淋巴管生成和增殖中起重要作用。TAMs 胞质内的 NLRP3 激活之后，IL-1β 和鞘磷脂-1-磷酸信号的产生，促使炎性肿瘤微环境的形成，从而有利于肿瘤的转移（图 18）。

RRx-001 是一种具有多种作用机制的小分子创新药，主要作用涉及 CD47/SIRP-α 通路、抗血管生成以及化疗药物增敏等。RRx-001 对 NLRP3 炎症小体有高选择性，与 NLRP3 炎症小体上的活性半胱氨酸结合，阻止其组装并抑制炎症。作为一种具有将“对治疗耐受的肿瘤”转化为“对治疗敏感的肿瘤”的潜在免疫疗法，RRx-001 可以用作单一疗法或与化疗、其他免疫疗法、放疗及靶向药物联合使用。

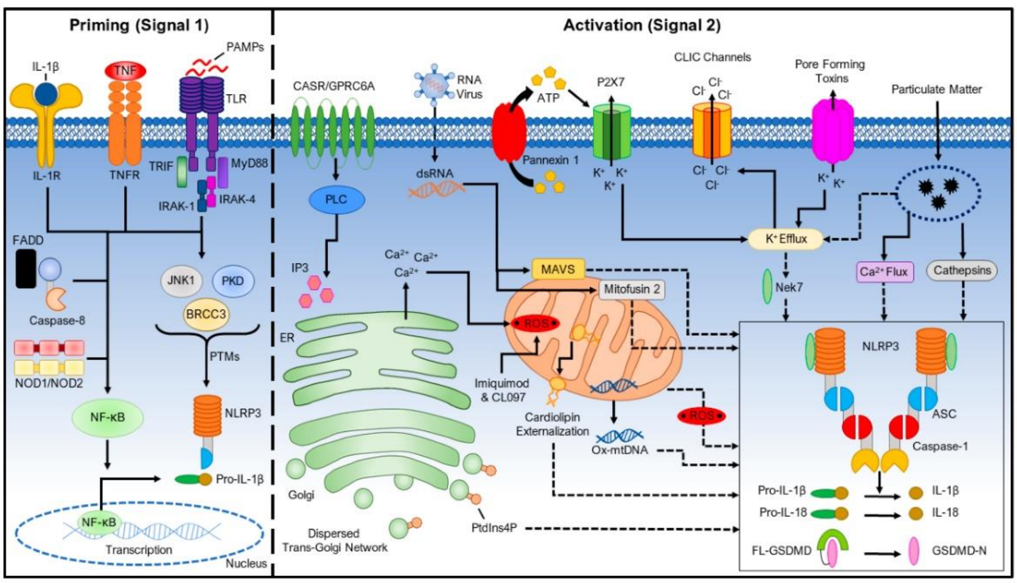


图 17

图片来源：Kelley N, Jeltema D, Duan Y,et al.The NLRP3 inflammasome:an overview of mechanisms of activation and regulation[J].International Journal of Molecular Sciences,2019,20（13）:3328.

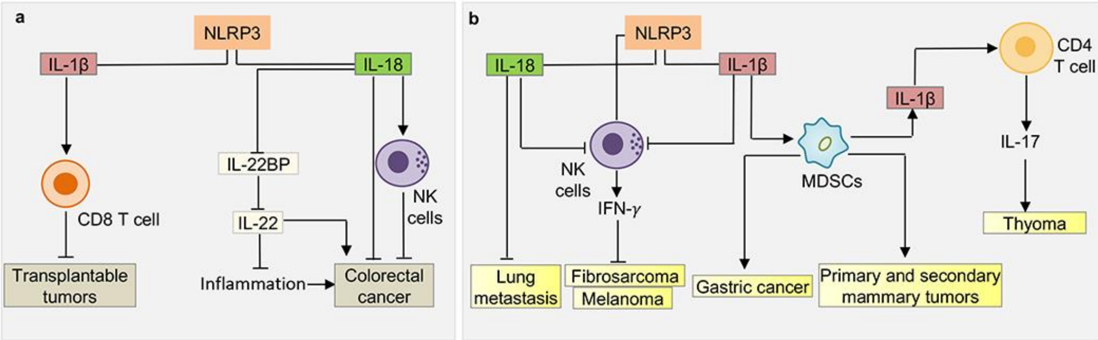


图 18

图片来源：Sharma BR, Kanneganti TD.NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. Nature Immunology,2012,22（5）:550-559.

2. 临床研究申报概况

目前国内进行中的 NLRP3 靶点抑制剂的临床研究有 1 项，是赛生医药正在进行的 RRx-001 与含铂类二联疗法序贯给药或含铂类二联疗法单独给药作为小细胞肺癌三线或后续治疗的一项对照、开放、国际随机化III期研究。在中美同步开展，计划共入组 292 例患者，将通过对比含铂类二联疗法单独给药，评估 RRx-001 与含铂类二联疗法序贯给药作为小细胞肺癌三线或后续治疗的有效性及安全性。

3. 简评

NLRP3 与多种实体肿瘤的发生、发展有密切关系，靶向 NLRP3 的疗法可以改变肿瘤的炎性微环境，起到免疫抑制作用。RRx-001 是一款具有 First-in-Class 潜质的小分子药物，具有多种作用机制，可以对多种肿瘤微环境异常起到调节作用，包括下调 CD47-SIRPα，使 TAMs 复极化，由抗炎症 M2 表型转为促炎症 M1 表型；通过表观遗传抑制活性激活抑癌基因，逆转化疗耐药；使肿瘤血管正常化以增加化疗药物渗透，产生代谢产物 RONS 导致肿瘤细胞坏死。临床 II 期研究数据显示，RRx-001 在小细胞肺癌等实体肿瘤的治疗中具有良好的疗效和安全性，与现有治疗方式相比，RRx-001 显示出潜在提升患者生存获益的可能性。

（执笔：李　杰）

（审校：程　颖）

十七、SIRPα（signal regulatory protein alpha，信号调节蛋白 α）

1. 靶点机制（图 19）

SIRPα 是一个新兴的肿瘤免疫治疗靶点，它的蛋白产物 SIRPα1 是一种来自 SIRP 家族的调节性膜糖蛋白，又称 CD172a、SHPS-1，是一种免疫抑制受体，其胞外域中含有 3

个 Ig 样结构域（1 个 V 样结构域和 2 个 C1 样结构域），胞内域的 C 端含有 2 个酪氨酸磷酸化位点。SIRPα 主要在骨髓系细胞（如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞）、干细胞或神经细胞中表达，在脑组织和肿瘤细胞系中也可观察到 SIRPα 的表达。SIRPα 有多个配体，包括 CD47、Sp-A 和 Sp-D 等。SIRPA 可与 CD47 结合抑制巨噬细胞的吞噬作用，通过与 CD47 相互作用后，SIRPα 传递抑制性信号，调节树突状细胞的平衡、自我识别和巨噬细胞介导的程序性细胞死亡。巨噬细胞表达的 SIRPα 会与邻近细胞上 CD47 相互作用，导致 SIRPα 胞浆免疫受体酪氨酸抑制基序磷酸化。这一过程会募集 SHP-1 和 SHP-2 磷酸酶，下游信号级联阻止肌球蛋白-IIA 在吞噬细胞突触聚集，避免巨噬细胞的吞噬。SIRPα 可负向调节树突状细胞成熟、抗原呈递和促炎细胞因子分泌。此外，它还可以抵消 Fcγ 受体的激活，从而极大限度地限制抗体依赖性细胞吞噬对肿瘤的作用，限制嗜中性粒细胞的迁移，并维持髓系来源的抑制细胞的功能。阻断 CD47–SIRPα 的相互作用可将免疫抑制性髓系细胞重新编程，表现出促炎表型，从而增强巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力、抗原呈递和 T 细胞启动。最新研究表明，SIRPA 在接受抗 PD-1 免疫治疗的肿瘤中具有积极独特的作用。肿瘤细胞高表达的 SIRPA 通过 $CD8^+T$ 细胞与 CD47 相互作用，这种相互作用可能会增强肿瘤细胞和 $CD8^+T$ 细胞之间的细胞黏附，促进 T 细胞杀伤效果，从而增加抗 PD-1 治疗的效果。

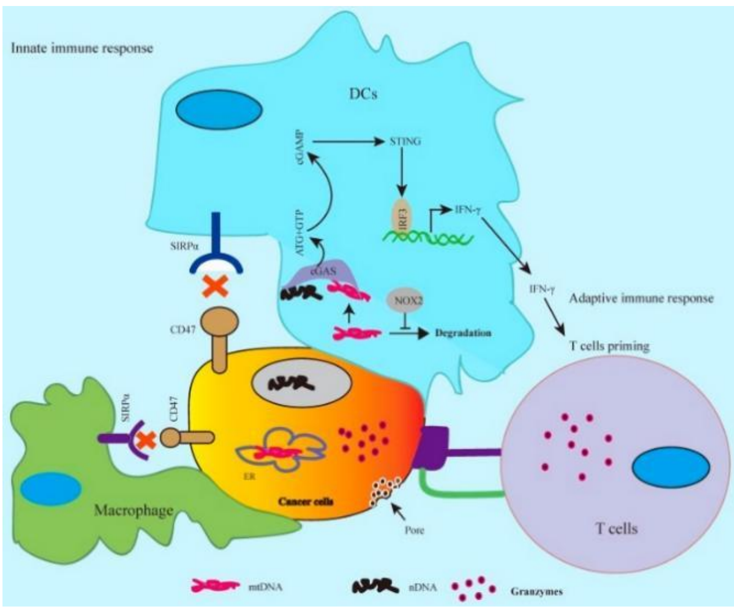


图 19　CD47-SIRPα 轴阻断激活先天和适应性抗肿瘤免疫反应

图片来源：Jia X, Yan B, Tian X, et al. CD47/SIRPα pathway mediates cancer immune escape and immunotherapy [J].Int J Biol Sci,2021,17(13):3281-3287. doi: 10.7150/ijbs.60782. PMID: 34512146.

2. 临床研究申报概况

目前，全球范围内尚无靶向 SIRPA 的药物获得批准上市，国内外在此靶点的药物研发均处于早期临床研究阶段（Ⅰ/II期），主要包括 SIRPα 抗体和 SIRPα 融合蛋白两类。

在研的 SIRPα 抗体有 OSE/勃林格殷格翰的 BI-765063、Alector/信达生物的 AL008、Celgene 的 CC95251、科望生物的 ES004 及日本神户大学的 MY-1 等；在研的 SIRPα 融合蛋白有 Trillium/辉瑞的 TTI621/TTI622、ALX oncology 的 ALX148 和尚健生物的 SG404。此外，津曼特的双特异性 SIRPα 融合蛋白 JMT601 也正在开展Ⅰ期研究。2022 年在中国申请开展的靶向 SIRPα 的新药临床研究有 2 项，均为国内Ⅰ期研究。博锐生物的 BR105 为首个国产 SIRPα 抗体，针对晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性和抗肿瘤活性的开放、剂量递增及剂量扩展Ⅰ期临床研究正在进行中。信达生物的 IBI397 是一款具有独特双重机制的 SIRPα 抑制剂，一方面通过刺激巨噬细胞上的 SIRPα 内吞和降解来降低 SIRPα/CD47 通路信号，解除免疫抑制；另一方面，IBI397 的 Fc 端可以结合激活型的 Fcγ 受体来进一步提高肿瘤免疫反应，达到抑制肿瘤的目的。IBI397 单药或联合治疗晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的Ⅰa/Ⅰb 期研究也在进行中。

3. 简评

CD47/SIRP 信号通路是目前新药研发的热点之一，其中靶向 CD47 抗体的研发已经广泛布局并开展了多项研究，但因为 CD47 抗体存在红细胞、血小板减少等毒性问题，在临床开发应用中多次遇到瓶颈。相较于 CD47，SIRPα 在红细胞膜上不表达，安全性更高；SIRPα 抗体通过结合巨噬细胞，更容易进入充满肿瘤相关巨噬细胞的实体瘤微环境，所以在药物研发上有一定优势。目前 BI-765063 与 PD-1 抑制剂联合用药治疗晚期实体瘤的Ⅰ期研究中初步观察到了良好的安全性和疗效。CC-95251 联合利妥昔单抗治疗既往接受过多线治疗的 CD20 阳性的 R/R NHL 患者研究的中期结果也展现了联合用药可控的安全性和疗效。其他相关药物也处于早期研究阶段，从目前的数据结果、研究布局来看，联合用药是主要的研发策略，很可能将在肿瘤治疗中发挥重要的作用。

（执笔：柳菁菁）

（审校：龚新雷）

十八、WT1 （Wilms' tumor gene 1，Wilms 瘤基因 1）

1. 靶点机制（图 20）

WT1 是最早发现的与 Wilms 肿瘤发生发展有关的基因，其等位基因的功能缺失可导致 Wilms 肿瘤。WT1 的主要功能是识别、结合特异的目标 DNA，并调节下游靶基因转录，WT1 与 mRNA 的稳定性有关，参与其转录后的加工调节。WT1 可抑制胰岛素样生长因子 II、集落刺激因子等多种生长因子及受体基因的转录，最先被认为是一种抑癌基因。近年来发现，WT1 还具有激活基因转录的功能，是具有激活和抑制双重功能的调节因子，在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。

WT1 蛋白在白血病细胞及肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌等多种实体瘤细胞中高表达，提示 WT1 蛋白可以作为一个新的超表达的肿瘤抗原。2009 年，在美国国家癌症研究所分析对比的 75 个肿瘤抗原中，WT1 脱颖而出成为“最佳癌症抗原”。针对 WT1 的肿瘤疫苗，能够激发自身免疫系统对 WT1 抗原强烈的免疫反应，可以加强免疫系统对肿瘤细胞的免疫监察作用，达到杀伤肿瘤细胞的作用。

资料来源：

1. Hastie ND.Wilms' tumour 1 (WT1) in development,homeostasis and disease [J].Development，2017，144(16):2862-2872.doi:10.1242/dev.153163.

2. Cheever MA,Allison JP,Ferris AS,et al.The prioritization of cancer antigens:a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research[J].Clin Cancer Res, 2009, 15(17): 5323-37. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0737.

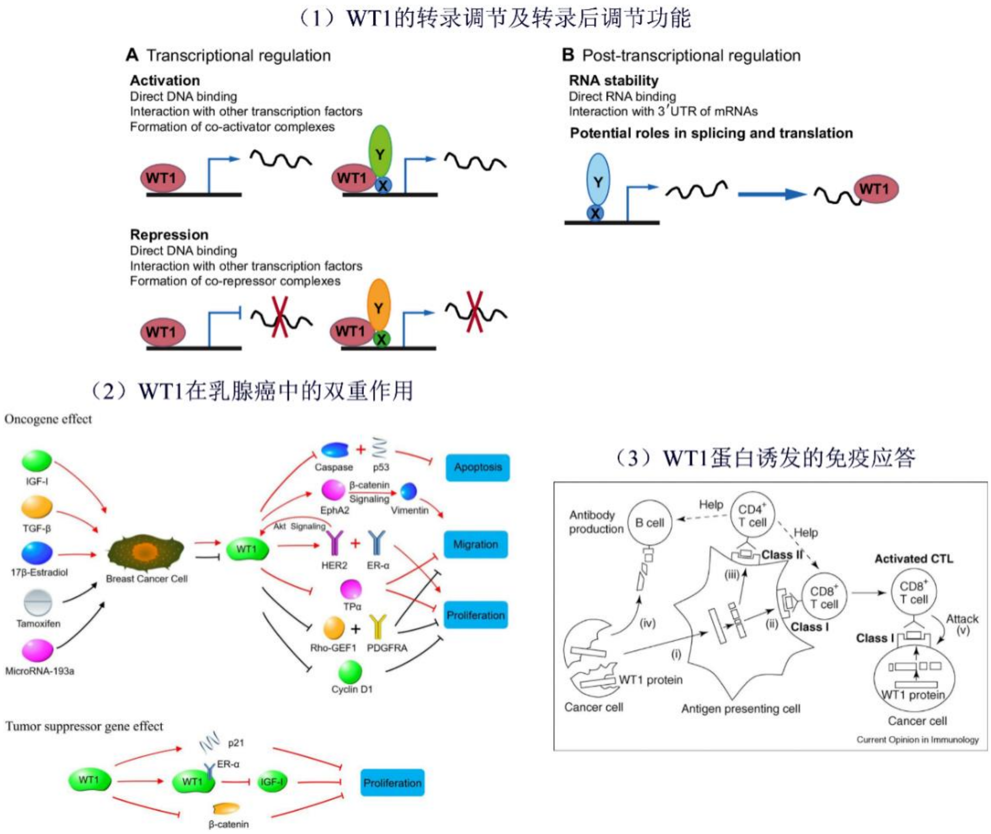


图 20

图片来源：

1. Hastie ND.Wilms' tumour 1 (WT1) in development,homeostasis and disease [J].Development，2017，144(16):2862-2872.doi:10.1242/dev.153163.

2. Zhang Y,Yan WT,Yang ZY,et al.The role of WT1 in breast cancer:clinical implications,biological effects and molecular mechanism[J].Int J Biol Sci，2020,16(8):1474-1480.doi:10.7150/ijbs.39958.

3. Oka Y,Tsuboi A,Oji Y,et al.WT1 peptide vaccine for the treatment of cancer[J].Curr Opin Immunol，2008，20(2):211-20.doi:10.1016/j.coi.2008.04.009.

2. 临床研究申报概况

目前，靶向 WT1 的免疫疗法主要包括肿瘤疫苗和 TCR-T 细胞免疫治疗。全球已有多个以 WT1 为靶点的肿瘤特异性免疫治疗项目进入临床研究阶段，如瑞士 Sellas 公司生产的 Galinpepimut-S（GPS）疫苗、施贵宝 TCR-T 细胞产品（JTCR016）。

3D189 为新一代靶向 WT1 蛋白的多肽肿瘤疫苗。3D189 单药治疗处于第 2 次完全缓解的急性髓系白血病患者的全球多中心关键注册Ⅲ期临床试验正在进行中，与 PD-1/PD-L1 单抗联合用药的Ⅰ/Ⅱ期临床试验也正在开展。基于 3D189 的临床研究数据，美国 FDA 和欧洲药品管理局已授予 3D189 在急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、恶性胸膜间皮瘤等适应证方面的快速通道地位或孤儿药资格。思路迪医药已申报 3D189 的中国首次临床试验，此研究为一项多中心、开放、单臂I期临床研究，主要针对 WT1 阳性且完成至少一线标准治疗后处于完全缓解的急性白血病患者和达到完全缓解或最佳治疗反应为部分缓解的多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤或较高危组骨髓增生异常综合征患者，评价 3D189 对于血液恶性肿瘤患者的安全性、免疫原性及疗效。

3. 简评

WT1 为一种超表达的肿瘤抗原，从作用机制看，靶向 WT1 的肿瘤免疫治疗可诱导产生 T 细胞介导的免疫应答，在过度表达 WT1 蛋白的癌症中具有治疗潜力。临床试验结果表明，靶向 WT1 蛋白的多肽肿瘤疫苗在多数受试者中可诱发免疫应答。目前的研究集中于其单药用于低肿瘤负荷血液恶性肿瘤患者（如急性髓系白血病完全缓解患者）的维持治疗，其能否在肿瘤负荷较高的患者群体中发挥高效的肿瘤杀伤作用，以及与 PD-1/PD-L1 抑制剂等其他抗肿瘤药物联合用药是否可以协同增敏有待进一步考证。

（执笔：邓　婷）

（审校：梁　军）

更新靶点篇

一、AKT（蛋白激酶 B，protein kinase B，PKB）

1. 靶点机制 (图 21)

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

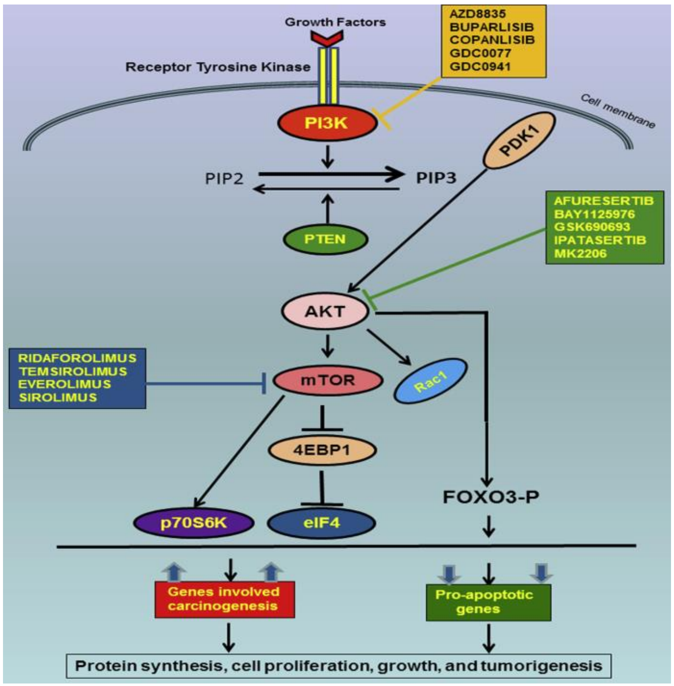


图 21

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

2. 临床研究申报概况

AKT 在肿瘤发生发展中发挥的重要作用已得到反复验证。虽然 AKT 是 PI3K/AKT/mTOR 通路上重要的分子，但靶向 AKT 的药物仍处于临床研究阶段。2022 年 AKT 再添 3 项临床研究项目，均围绕来凯医药的 Afuresertib 开展。其中 1 项是在健康受试者中进行药代动力学的Ⅰ期临床研究；另外 2 项分别为：Afuresertib 联合信迪利单抗、化疗治疗程序性死亡-1/程序性死亡配体-1（PD-1/PD-L1）耐药的特定实体瘤患者的Ⅰ/Ⅱ期剂量递增和有效性/安全性研究；评价 Afuresertib 联合氟维司群在标准治疗失败的局部晚期或转移性 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者中的有效性和安全性的Ⅰb/Ⅲ期研究。

3. 简评

AKT 在细胞信号转到网络中处于相对枢纽的位置，其下游可调控包括 p53、NF-κB、MAPK、mTOR 等在内的多条信号通路，参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、周期、代谢等多个细胞行为。因此，众多研究人员从未放弃靶向 AKT 的转化研究，似乎靶向 AKT 应该获得理想的抗肿瘤作用。但由于干预 AKT 后的变量较多，大大增加了临床转化的难度。未来，AKT 抑制剂的临床研究若从联合治疗提升治疗疗效方面入手，或许更能获得有价值的数据。

（执笔：郭　卉）

（审校：白　鸥）

二、ALK（anaplastic lymphoma kinase，间变性淋巴瘤激酶）

1. 靶点机制 (图 22)

ALK 与众多受体酪氨酸激酶（RTKs）共享信号传导途径，异常激活后引起细胞向恶性转化并无序增殖。ALK 中存在许多不同的基因组变异，包括 *ALK* 基因融合、扩增和点突变等，点突变主要发生在 ALK 酪氨酸激酶区。研究药物绝大部分都是针对 *ALK* 的基因融合，最常见的融合是 *EML4-ALK*。2007 年，日本肺癌患者中首次报道了 *ALK* 基因与棘皮动物微管相关蛋白样-4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4，EML4）基因融合的现象。该融合基因编码产生的嵌合蛋白，含有 EML4 氨基端和 ALK 羧基端，后者包括 ALK 的整个胞内酪氨酸激酶结构域，该结构域的异常表达通过自身磷酸化活化下游 RAS/MAPK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 等通路。*ALK* 融合基因存在不同变异，对 ALK 酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI）（ALK TKI）的敏感性可能因此存在差异。

ALK 融合与数十种肿瘤的发生、发展密切相关，目前研究进展较快的是非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）领域。ALK 融合是 NSCLC 的重要治疗靶点，有“钻

石突变”之称。相比于 *EGFR* 经典突变，*ALK* 阳性（多表现为 *ALK* 重排）在晚期 NSCLC 中的发生率相对较低，占 3%～5%，属于相对罕见的靶点，但却是研究非常活跃的靶点。随着 ALK 抑制剂的研究越来越成熟，*ALK* 阳性晚期 NSCLC 正在逐步实现“慢病化”。第一、二、三代针对 ALK 的 TKI 上市，极大地延长了 ALK 融合晚期 NSCLC 患者的总生存期。

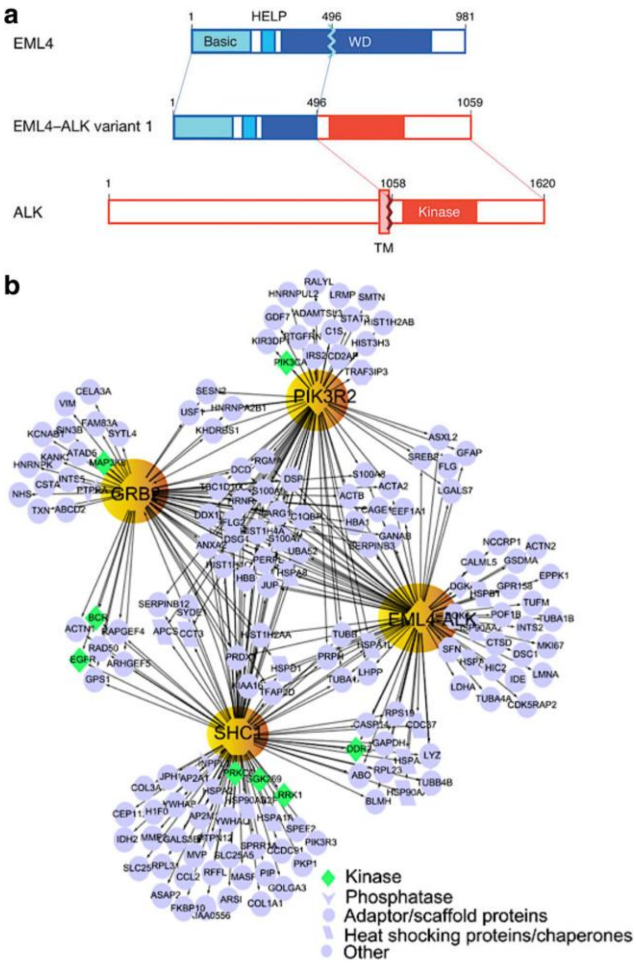


图 22

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

已在中国上市的该类药物有第一代克唑替尼（Crizotinib）、第二代塞瑞替尼（Ceritinib）、阿来替尼（Alectinib）及 2022 年 3 月刚刚获批的布格替尼（Brigatinib），适应证为 *ALK* 阳性晚期 NSCLC 的一线及后线治疗。首个国产的恩沙替尼（Ensartinib）已于 2020 年底获批作为二线治疗药物，近期又获得一线治疗的适应证。美国 Turning Point Therapeuti 治疗公司研发的第四代 ALK 抑制剂洛普替尼（TPX-0005，Repotretinib）和 TPX-0131 正处于研究开发阶段，初步临床研究结果显示其效力比克唑替尼高许多倍，还对 *ROS1*、*NTRK* 和 *ALK* 阳性的实体瘤显示出强大的抗癌活性，能够较好地克服多种 ALK 耐药突变，包括 *ALK* 复合突变，并且具有优越的脑渗透性。

2. 临床研究申报概况

ALK 领域的研究一直呈现群雄逐鹿的景象。在原有的 70 余项研究的基础上，2022 年又新增了 12 项研究，其中 3 项为国际多中心研究，但其中 2 项为阿来替尼以及克唑替尼之前Ⅲ期研究中持续获益患者的后续研究。针对Ⅲ期 NSCLC 放化疗后维持治疗，全球多中心的Ⅲ期研究基于生物标志物进行筛选，*ALK* 阳性肿瘤患者采用阿来替尼，*ROS1* 阳性肿瘤患者采用恩曲替尼，对照 PD-L1 的巩固治疗。国内贝达药业针对 *ALK* 阳性Ⅱ-Ⅲb 期 NSCLC 根治术后接受恩啥替尼辅助治疗对比安慰剂的Ⅲ期临床研究正在进行中，走在了全球的前列。洛拉替尼在已获批一线及二线治疗 ALK 阳性 NSCLC 的基础上拓展 *ROS1* 阳性的适应证。山东轩竹的三代国产 ALK 抑制剂 XZP-3621 片进入Ⅱ期临床研究，主要包含晚期一线、一线仅接受过克唑替尼以及既往使用过其他 ALK 抑制剂的 *ALK* 阳性 NSCLC 三个队列。丽珠医药新研发的针对 ALK、ROS1、NTRK 多靶点的 LZ001 片开启针对以上三个靶点实体瘤的Ⅰ期探索性研究。

另外，北京赛林泰还有一项针对晚期胰腺癌一线、维持以及二线治疗的 CT-707 颗粒联合吉西他滨和特瑞普利单抗的多队列研究，CT-707 颗粒的靶点包括 ALK，FAK，IGF1R 和 PTK2B，目前针对 ALK 阳性 NSCLC 已开展了多项临床研究。

3. 简评

2022 年 NMPA 批准了多个 ALK 抑制剂，包括晚期 NSCLC 一线的恩沙替尼、布格替尼和晚期肺癌一线及二线的洛拉替尼。后续再进行晚期 *ALK* 阳性 NSCLC 的研究，想做到优效性结果的难度将明显增大。所以我们看到今年新开研究的方向逐渐转向局限期的肿瘤，基于生物标志物的泛瘤种治疗策略和其他瘤种的探索也是今后研究的方向。

（执笔：贾　茹）

（审校：陈　彤）

三、BET（bromo and extra terminal，含溴结构域和额外终端域家族蛋白）

1. 靶点机制（图 23）

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

BET 家族在人体组织广泛表达，参与肥胖、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病及癫痫等众多疾病的发生和发展。例如，B 细胞淋巴瘤中 BRD2 过度表达，中线癌发病与 BRD3/BRD4 的 BRD 编码区和 NUT 基因染色质易位形成 BRD-NUT 融合基因相关。在造血系统肿瘤包括急性髓系白血病、Burkitt 淋巴瘤、多发性骨髓瘤及急性淋巴白血病的模型中，通过干扰 BRD4 可以抑制 MYC 表达等。BET 抑制剂能通过特异性抑制 BET 家族蛋白的功能，调控上述恶性肿瘤相关基因的转录表达，最终抑制肿瘤生长，BRDs 已成为抗肿瘤药物研发的可能靶点之一。除此之外，该类小分子抑制剂还具有抗炎、治疗心血管疾病等作用。

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

2. 临床研究申报概况

目前，国内仅有 2 项关于 BET 靶点的临床研究，即 Zenith Epigenetics 公司的 ZEN003694 联合他唑来膦治疗三阴性乳腺癌患者的Ⅱb 期研究；ZEN003694 联合恩扎卢胺治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者的Ⅱb 期研究。其中针对乳腺癌的研究分为 3 个部分：第 1 部分、第 2 部分和扩展研究部分（分为 A、B、C 队列)。而国内的恒翼生物医药科技（上海）有限公司承接了扩展研究的 C 队列。该队列（队列 C）计划在未有 BRAC 突变且没有接受过 TROP2-ADC 治疗的晚期三阴性乳腺癌的经治患者中，评估 ZEN003694 与他唑来膦联用的有效性和安全性。

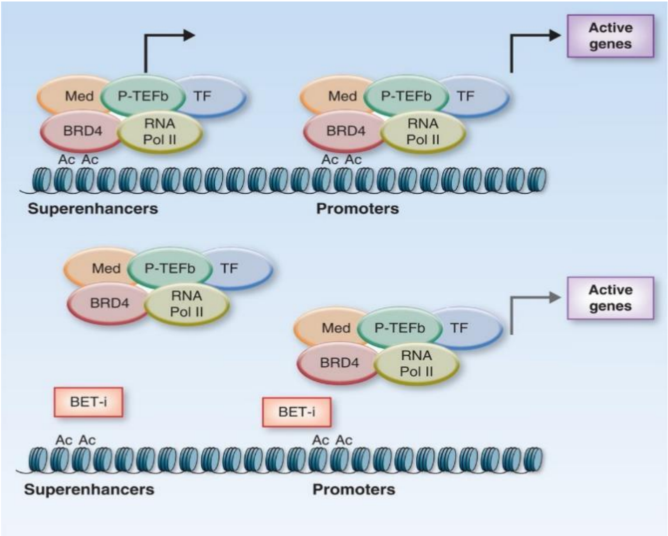


图 23

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

3. 简评

正如2021年评述，BET抑制剂的特异性、耐药和毒副作用等问题有待解决，虽然2012年GSK525762就申报了临床试验，但经过10余年的研发，全球所有的BTK抑制剂仍限于Ⅰ/Ⅱ期。2022年似乎是个BET的“优势年”，Zenith Epigenetics公司ZEN003694就有4项临床申报，除了之前所提的，还包括与PD-1联合治疗三阴性乳腺癌、与化疗联合治疗成年和青少年（12～17岁）中线癌、单药治疗晚期NSD3-扩增的肺鳞状细胞癌。期待这些早期临床试验的结果早日揭示靶向RET蛋白的抗肿瘤潜力。

（执笔：薛俊丽）

（审校：魏　嘉）

四、BRAF（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1，鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1）

1. 靶点机制 (图24)

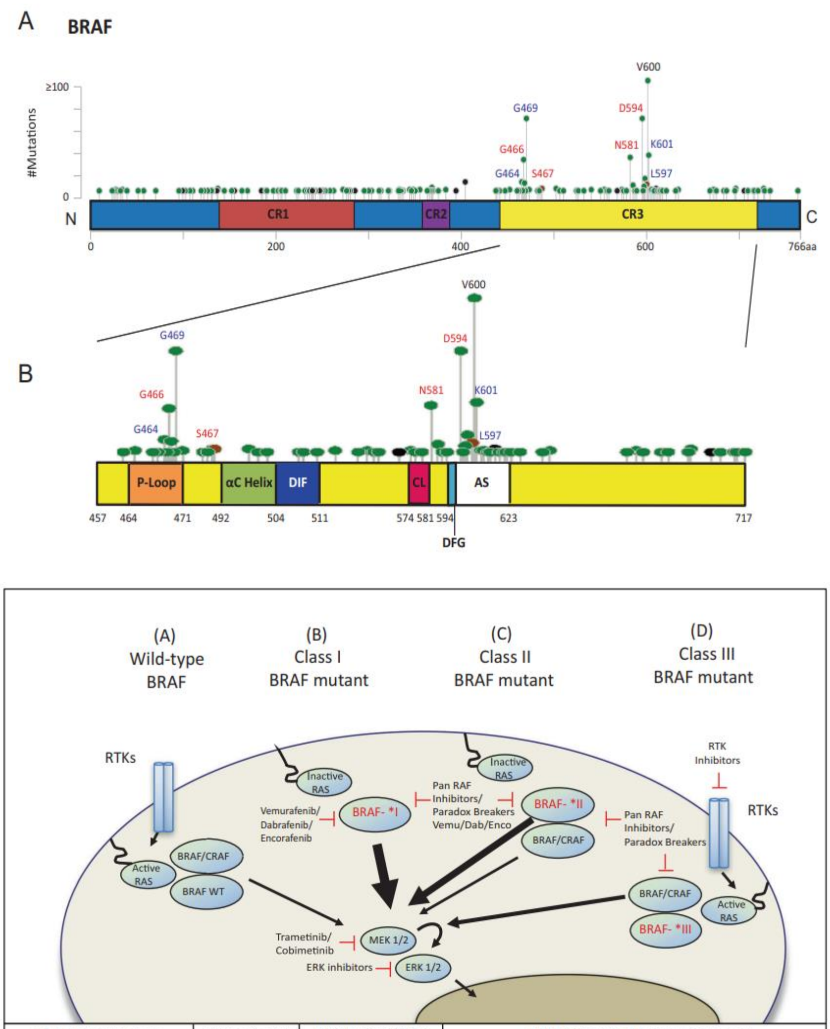
*BRAF*基因是一种原癌基因，位于染色体7q34，编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是RAF家族的成员之一。BRAF蛋白与KRAS蛋白同为RAS/RAF/MEK/ERK信号通路中上游调节因子，使MEK、ERK蛋白相继磷酸化，是激活参与细胞增殖和生存的相关基因。突变的BRAF蛋白增强了激酶的活性，其中具有致癌及治疗价值的是*BRAF* V600突变，主要包括V600E和V600K突变，引起下游信号活化而致癌。BRAF突变一般与*EGFR*、*KRAS*等突变相互独立和排斥，并且不同时出现。

按照作用靶点的不同，BRAF抑制剂可分为多靶点激酶抑制剂和*BRAF* V600E（单靶点）特异性抑制剂两类。前者包括索拉非尼（Sorafenib）、瑞戈非尼（Regorafenib）、培唑帕尼（Pazopanib）、ASN-003和Agerafenib（CEP-32496）等，主要是具有广谱抗血管生成作用，同时对于包括BRAF在内的多种激酶存在一定抑制作用，不在此介绍。特异性BRAF V600E（单靶点）抑制剂，如维莫非尼（Vemurafenib）、达拉非尼（Dabrafenib）、PLX-8394和康奈非尼（Encorafenib）等，对*BRAF*尤其是*BRAF* V600E有很高的抑制活性，目前主要获批用于治疗恶性黑色素瘤。另外，达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼（Trametinib）用于*BRAF* V600E突变的肺癌患者。

2. 临床研究申报概况

在2022年度国内首次公布的关于BRAF单靶点或多靶点抑制剂的临床研究共10项。其中包括5项关于多靶点BRAF抑制剂瑞戈非尼的BE试验，并已完成3项。4项关于单靶点BRAF V600E抑制剂HLX208治疗*BRAF* V600E突变晚期非小细胞肺癌、实体瘤和

结直肠癌的Ⅰ/Ⅱ期临床研究。最后 1 项是 BRAF 特异性抑制剂 ABM-1310 在 *BRAF* V600 突变晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学以及初步抗肿瘤活性的Ⅰ期、开放性、多中心、剂量递增和扩展研究。而以往相关的临床研究也有部分在 2022 年度完成了。对于多靶点 BRAF 抑制剂，如 1 项评估瑞戈非尼在不可切除的肝细胞癌患者中的安全性和有效性的观察性研究已完成，数据有待公布。而对于单靶点 BRAF 抑制剂，如 1 项Ⅱ期临床研究显示达拉非尼联合曲美替尼在 *BRAF* V600 突变的黑色素瘤患者中有着不错的疗效。1 项关于康奈非尼治疗 *BRAF* V600E 突变的晚期转移性实体瘤患者的安全性的Ⅰ期研究已完成，数据有待公布。此外，鉴于达拉非尼联合曲美替尼在晚期 NSCLC 患者中的治疗疗效，其联合疗法已经获得 NMPA 的批准用于 *BRAF* V600 突变转移性 NSCLC 患者的治疗。



BRAF Mutant Class	Dimerization	RAS-Dependency	MAPK Targeted Agents Proposed
(A) Wild-Type BRAF	+	+	None
(B) Class I BRAF mutant	-	-	BRAF and MEK inhibitors*
(C) Class II BRAF mutant	+	-	MEK inhibitors (possibly with BRAF inhibitors)
(D) Class III BRAF mutant	+	+	MEK inhibitors + RTK inhibitors if no activated RAS

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

图 24

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

3. 简评

BRAF 作为抗肿瘤治疗中一个热门的靶点，随着新一代的 BRAF 抑制剂陆续登场（如 PLX-8394、HLX208 等），目前已有数十项相关临床研究正在进行中，但其中 Ⅰ/Ⅱ期临床研究居多，Ⅲ期临床研究仍然较少且结果未知。虽然一些研究显示一些 BRAF 抑制剂联合其他的靶点抑制剂（如 MEK 抑制剂、PD-L1 抑制剂等）对非小细胞肺癌、肝细胞癌、结直肠癌患者有着不错的疗效，但总体来说，不管是单靶点或是多靶点 BRAF 抑制剂的疗效都有待更多的Ⅲ期临床研究去证实，而目前正在进行的相关Ⅲ期临床研究结果仍值得期待。

（执笔：李　杰）

（审校：程　颖）

五、**CCR8**（chemokine receptor 8，趋化因子受体 8）

1. 靶点机制(图 25)

CCR8 是一种在肿瘤浸润的调节性 T 细胞（Treg）上特异性高表达的趋化因子受体，是趋化因子受体亚家族的成员，属于 A 类 G 蛋白偶联受体。CCR8 高表达于 Treg、辅助性 T 细胞（Th）2 等细胞表面，在外周血和正常组织细胞上基本不表达，但在肿瘤浸润 Treg 细胞表达上调。CCR8 也是一种免疫抑制性受体。CCR8 的配体有 CCL1、CCL8、CCL16 和 CCL18，其中 CCL1 是其主要配体，且 CCR8 是目前已知 CCL1 的唯一受体。CCR8 的主要作用是参与 Treg 和 Th2 细胞向炎症和肿瘤部位的募集。CCR8 与其配体的相互作用参与多种肿瘤的发展进程及介导肿瘤的免疫逃逸。肿瘤细胞表面的 CCR8 与其配体 CCL1 结合后引起肿瘤细胞增殖、迁移及抗细胞凋亡。血管内皮细胞上的 CCR8 与其配体结合后促进血管生成。$CD4^+$T 细胞表面 CCR8 与 CCL1 结合导致 $CD4^+$T 细胞转化为 Treg，并正反馈再募集 Treg 细胞。另外，CCL1 能招募 $FoxP3^+CCR8^+$Treg 细胞浸润到肿瘤组织中，发挥免疫抑制功能，同时诱导 Treg 细胞表面 CCR8 表达增强，诱发 Ca^{2+}流动，从而诱导 STAT3 依赖性的 FoxP3、CD39、IL10 和颗粒酶 B 表达上调，进而增强肿瘤浸润的 Treg 细胞的免疫抑制活性。靶向 CCR8 可阻断 CCL1/CCR8 通路，有效调节肿瘤微环境中的免疫活性，从而用于肿瘤免疫治疗。

资料来源：

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

[2]Whiteside SK.CCR8 marks highly suppressive Treg cells within tumours but is dispensable for their accumulation and suppressive function[J].Immunology,2021，163(4):512-520.doi:10.1111/imm.13337.

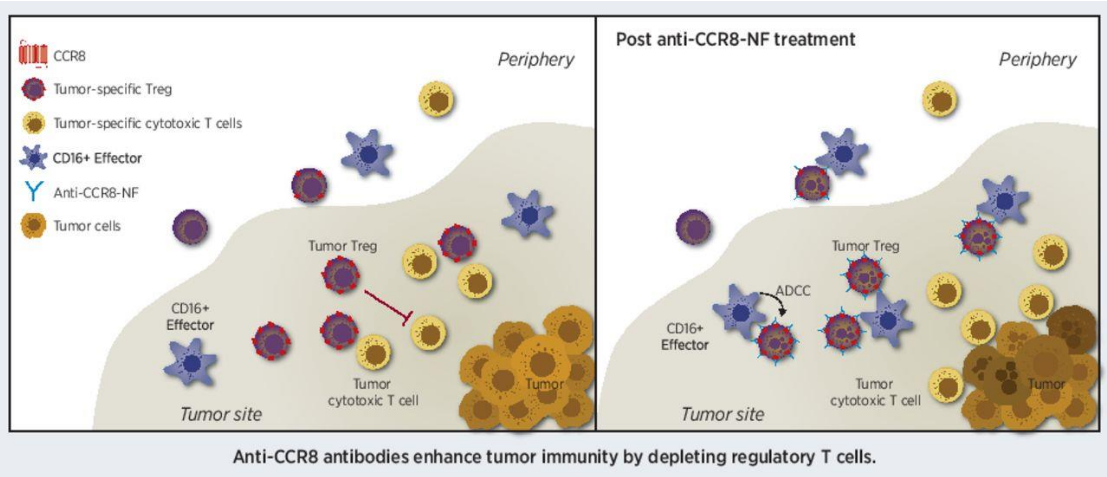


图 25

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

2. 临床研究申报概况

其他正在研发的 CCR8 靶点药物多数为单克隆抗体，如礼新的 LM-108、嘉和的 GB2101、Sound biologics 的 PSB114、拜耳的 BAY3375968、高诚的 HFB101110、 再鼎生物的 ZL-1218、Surface Oncology 的 SRF114、安进的 FPA157、和铂的 HBM1022 等。LM-108 目前有 1 项正在进行的Ⅰ/Ⅱ期剂量爬坡和扩展研究，为评价晚期和转移性实体瘤患者中单药使用或联合 PD-1 单抗治疗的安全性、耐受性、 药代动力学及抗肿瘤活性研究。BMS-986340 是另一种新型靶向 CCR8 的单克隆抗体，单药或联合纳武利尤单抗治疗晚期实体瘤的Ⅰ/Ⅱ期研究正在进行中。艾伯维 ABBV-514 单药或联合帕博利珠单抗或 PD-1 单抗 Budigalimab 治疗 NSCLC 和头颈鳞癌及和其他实体瘤的Ⅰ期研究正在进行中。盐野义制药株式会社 S-531011 单药或联合免疫检查点抑制剂治疗局部晚期或转移性实体瘤的Ⅰb/Ⅱ期研究正在进行。吉利德目前一项 JTX-1811 单药或联合帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤的安全性和耐受性的Ⅰ期研究正在进行。还有一项评价天诺健成 CM369 在晚期实体瘤受试者中安全性、耐受性、药代动力学特征及有效性的Ⅰ期临床试验正在进行中。

3. 简评

CCR8 在肿瘤浸润的 Treg 细胞呈表达高度特异性表达，其主要配体 CCL1 能与肿瘤微环境中的 Treg 细胞上的 CCR8 结合，起到免疫抑制作用。开发靶向 CCR8 的药物，有望特异性地针对肿瘤微环境中的 Treg 细胞，阻断 CCL1/CCR8 相互作用，起到上调肿瘤微环境的免疫水平的目的，展现出有效而安全的优势。因此，CCR8 因其在 Treg 中特异性

表达而受到重视，靶向 CCR8 的疗法可以恢复肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中已存在免疫细胞的功能，并且与其他抗肿瘤治疗可以产生协同增强的作用。因此，无论是单药治疗还是联合治疗都可能具有较好的潜力。除南京艾美斐生物公司研发的 IPG7236 属于小分子靶向药物外，其他的 CCR8 靶点药物均为大分子单克隆抗体，哪种疗效更好，尚无定论。总之，CCR8 这个靶点未来更有可能在双抗或联合用药上有更多布局，在 Treg 细胞功能逆转等方面进行切入，成为肿瘤免疫治疗领域的新靶点。

（执笔：梁婷婷）

（审校：方文峰）

六、CD19（cluster of differentiation 19，分化簇 19）

1．靶点机制(图 26)

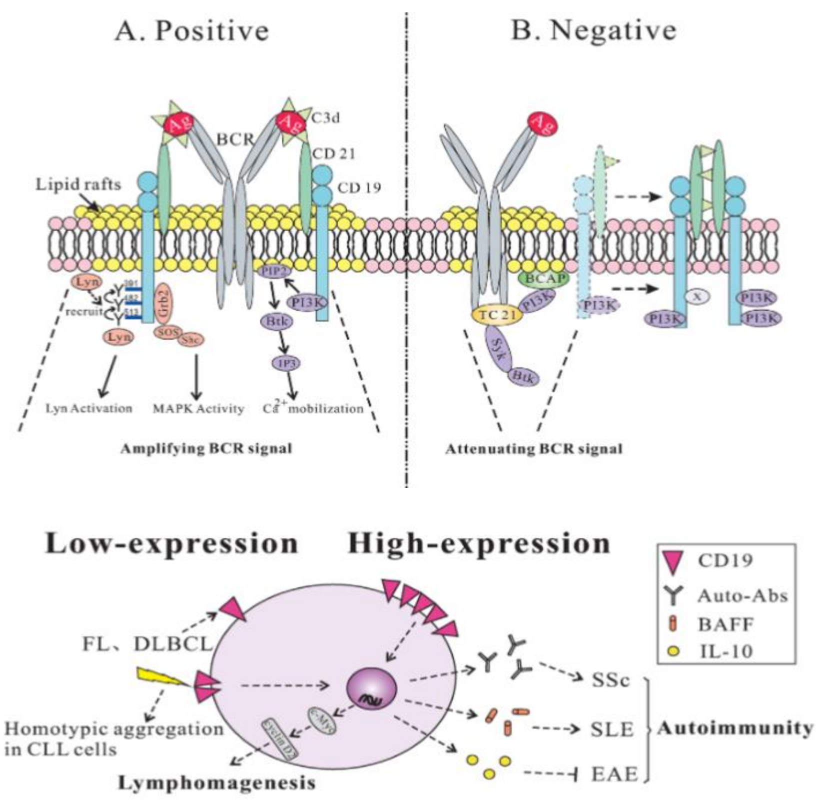


图 26

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

CD19 是表达于 B 淋巴细胞及滤泡树突状细胞（dendritic cell，DC）的跨膜蛋白，属于免疫球蛋白（Ig）超家族成员，位于 16 号染色体短臂上（16p11.2），是编码 556 个氨基

酸的Ⅰ型跨膜糖蛋白，分子量为95kD。CD19通过B细胞受体依赖和非依赖方式调节B细胞的发育、增殖和分化，与B细胞活化、信号传导及生长调节密切相关，是B淋巴细胞表面的一种功能受体分子，在B细胞抗原受体识别抗原时构成B细胞双重抗原结合模型，参与B细胞内Ca^{2+}的转运,调节B细胞的活化与增殖。CD19与CD21、CD81及CD225共同形成BCR复合体，该复合体减少BCR介导的B细胞激活阈值。其中，CD21提供与表面免疫球蛋白间的桥梁，CD81调节CD19的表达，CD19则发挥主要的信号传导作用。

CD19作为重要标志物被广泛应用于白血病、淋巴瘤及免疫系统疾病的诊断和预后判断。目前临床上以 CD19 为靶点治疗恶性肿瘤的手段主要是嵌合抗原受体 T 细胞治疗（chimeric antigen receptor T cell therapy，CAR-T cell therapy，CAR-T细胞治疗）和抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）。

2．临床研究申报概况

CD19作为血液系统肿瘤治疗的经典靶点，目前在ClinicalTrial上注册的用于肿瘤治疗的研究已达271项，其中Ⅰ/Ⅱ期研究241项，Ⅲ期研究13项，国内药物临床试验登记与信息公示平台上注册的相关研究达37项，其中绝大多数为Ⅰ/Ⅱ期研究。在过去的一年里针对CD19这一靶点开展的临床研究共20项，进展居前的公司有百利药业、赛比曼生物、新时代药业、药明巨诺、复星医药等。

自从美国宾夕法尼亚州的6岁小姑娘Emily接受CAR-T细胞治疗并获得良好疗效后，CD19成为治疗B细胞来源血液肿瘤CAR-T细胞治疗最常靶向的分子。目前美国已批准6款靶向CD19的CAR-T细胞治疗用于治疗急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤。在2021年，我国先后批准了2款CD19 CAR-T细胞治疗上市，包括复星凯特从美国Kite Pharma引进技术生产的益基利仑赛注射液和药明巨诺研发的瑞基奥仑赛注射液用于复发/难治性大B细胞淋巴瘤。2022年，基于目前使用情况，药明巨诺注册了瑞基奥仑赛注射液治疗复发/难治性大B细胞淋巴瘤的真实世界研究和临床Ⅳ期研究。同时还注册了"瑞基奥仑赛对比标准二线方案治疗复发/难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤成年患者：一项随机对照、多中心、开放性、Ⅲ期研究"，该临床研究的推进将有望使瑞基奥仑赛获批新的治疗适应证。2022年复星凯特也开发了新的CD19 CAR-T细胞治疗用于复发/难治性惰性非霍奇金淋巴瘤及套细胞淋巴瘤（阿基仑赛和 FKC889）。除此之外，还有森朗生物的Senl_B19、艺妙医疗的IM19、精准生物的MC-1-50、上海明聚的JWCAR029进入临床研究早期阶段。目前双靶点的CAR-T细胞治疗也已进入临床研究，国内走在前列的包括赛比曼生物的C-CAR039、华夏英泰的HXYT-001（二者均靶向CD19和CD20）以及恒润达生的HR004（靶向CD19和CD22）。

除细胞治疗外，CD19单抗也进入了临床研究。2022年北京诺成Tafasitamab注册了与来那度胺联合治疗复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的Ⅱ期研究。在抗体药物方面，

双抗或多抗在过去的一年里也取得了很好的进展，新时代药业也开始布局 CD19 与 CD3 的双抗药物（LNF1904），百利药业则是布局了针对 CD19/CD3/PD-L1/4-1BB 的四抗（GNC-038），并同时在多种淋巴瘤以及原发或复发中枢神经淋巴瘤中开展早期临床研究。

Loncastuximab Tesirine 作为一种抗体偶联药物，开发者在 CD19 抗体上带上了吡咯并苯并二氮杂䓬（pyrrolobenzodiazepine，PBD）二聚体细胞毒素，当 CD19 与肿瘤细胞结合，药物即被细胞内化，在细胞内释放出毒素，毒素与 DNA 结合抑制细胞的 DNA 代谢，进而杀死肿瘤细胞。在过去的一年里，瓴路药业的 Loncastuximab Tesirine 也取得了新的进展，开始探索与利妥昔单抗联合对比吉西他滨+奥沙利铂+利妥昔单抗在治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的Ⅲ期临床研究。

3．简评

由于 CD19 高表达于 B 细胞来源的血液系统肿瘤细胞上，且其他谱系细胞基本不表达 CD19，使 CD19 成为具有相对较高的特异性，是针对 B 细胞来源肿瘤理想的治疗靶点。在过去的一年里，针对 CD19 开发治疗药物的热度不减，除越来越多的 CD19 CAR-T 细胞治疗产品进入早期临床试验，单抗、多抗、抗体偶联药物也有了长足发展，针对 CD19 靶点的药物丰富度得到很好的提高。

（执笔：何雅億）

（审校：龚继芳）

七、**CD20**（cluster of differentiation 20，分化簇 20）

1. 靶点机制(图 27)

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

过去 20 年，以利妥昔单抗（Rituximab）及以它为基础的方案一直是 B 细胞淋巴瘤患者一线治疗的首选，为患者带来了显著的生存获益。2021 年 6 月，奥妥珠单抗（Obinutuzumab）作为全球首个经糖基化改造的Ⅱ型人源化抗 CD20 单克隆抗体，已获得

中国药监部门的正式批准，与化疗联合用于初治广泛期滤泡性淋巴瘤，以及缓解患者随后的单药维持治疗。目前有十几家药企正在研发抗 CD20 单抗，基本都是利妥昔单抗的生物类似物。国产抗 CD20 单抗的上市不仅可以打破进口产品的垄断局面，预期也会因为其价格优势，逐渐提升抗 CD20 治疗的覆盖率。

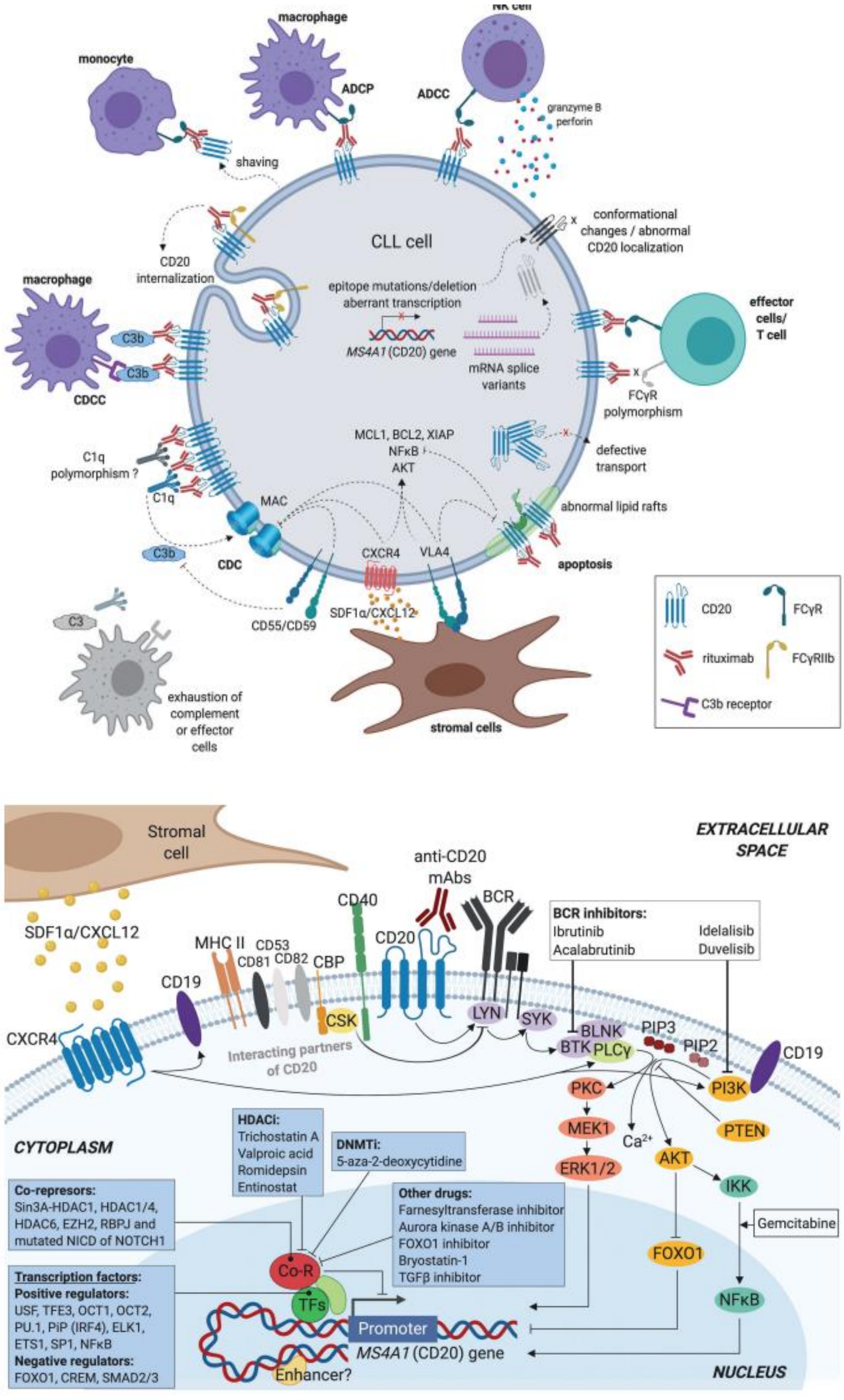


图 27

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

2. 临床研究申报概况

2022 年，在中国申请的抗 CD20 抗体研究一共有 8 项，其中国际多中心研究有 3 项；大部分为Ⅰ/Ⅱ期研究，只有 1 项临床研究进入Ⅲ期阶段。在这 8 项研究中，C-CAR039 是一种新型的 CD19/CD20 双靶点 CAR-T 细胞治疗，正在进行治疗 CD19 或 CD20 阳性的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤的Ⅰb/Ⅱ期临床研究；HXYT-001 是采用人源化抗体靶向 CD19 和 CD20 的合成性 T 细胞受体和抗原受体（STAR）修饰的 T 细胞创新药物，目前 HXYT-001 治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）的Ⅰ期临床研究也正在国内进行。剩余的 6 项研究均集中在同时结合 CD3 的双特异性抗体领域。其中皮下注射剂型的双特异性抗体 Epcoritamab 有 3 项研究，包括 1 项在复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中对比 Epcoritamab 和研究者选择的化疗的Ⅲ期研究；2 项评价 Epcoritamab 单药或与标准治疗联用治疗 B-NHL 中国受试者的安全性和初步疗效的Ⅰb/Ⅱ期研究。2022 年 11 月，FDA 已经授予了 Epcoritamab 用于经二线或 2 级以上系统治疗后的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者优先审评资格。另外 3 项 CD20/CD3 双特异性抗体的研究分别为 JS203 在 B-NHL 患者中的国内Ⅰ期临床研究，GB261 治疗 B-NHL 和慢性淋巴细胞白血病的国际多中心Ⅰ/Ⅱ期研究，以及在复发/难治性滤泡性淋巴瘤患者中进行的 1 项Ⅰb/Ⅱ期国际多中心研究，该研究分为 2 个阶段，非随机化阶段是评价 Mosunetuzumab 加来那度胺（+LEN）或 Glofitamab+LEN 伴或不伴奥妥珠单抗给药的安全性、药代动力学和有效性，随机化阶段是比较皮下注射对比静脉注射 Mosunetuzumab+LEN 的疗效和安全性。2022 年 12 月，FDA 已经批准 Mosunetuzumab 用于接受过二 线或二线以上全身治疗后 R/R FL 成人患者的治疗。

3. 简评

目前，我国多家医药企业正在积极研发抗 CD20 单抗，也已经有多个抗 CD20 单抗获 NMPA 批准上市，包括罗氏公司的利妥昔单抗（美罗华）及其 2 款生物类似物——信达生物公司的达伯华和复宏汉霖公司的汉利康。除此之外，还有罗氏公司的奥妥珠单抗，这也是首个经糖基化工程结构改造的人源化Ⅱ型的抗 CD20 单抗。另外，我国神州细胞公司自主研发的新型抗 CD20 单抗瑞帕妥单抗也于 2022 年 8 月在国内获批上市。鉴于 CD20 的特异性，除针对 CD20 的单抗外，目前已有企业开发出了靶向 CD20 的双抗、ADC、CAR-T 细胞治疗和合成性 T 细胞受体抗原受体（STAR-T）细胞疗法等，如 Mustang Bio 公司的 CD20 靶向自体 CAR-T 细胞治疗（MB-106）、罗氏和再生元公司等多家药企研发的抗 CD3/CD20 双抗、特瑞思药业的 CD20 靶向 ADC 药物（TRS005）及乐普生物的 CD20 靶向 ADC 药物（MRG001）等。根据已注册登记的临床研究数据资料，这些正在进行研究的 CD20 靶向药物主要用于治疗血液肿瘤及多发性硬化症。当下，国内外已有多家企业布局抗 CD20 单抗或相关生物类似物的研发，超过 110 条研究管线正处于临床前期或已

进入临床阶段，同质化竞争比较严重。基于 CD20 靶点的双抗、ADC 和 CAR-T 细胞治疗，可能成为未来研发的重要方向。

（执笔：柳菁菁）

（审校：龚新雷）

八、CD39（cluster of differentiation 39，白细胞分化抗原 39）

1. 靶点机制（图 28）

CD39 是一种由 *ENTPD1* 基因编码的胞外核苷酸水解酶，又称膜外三磷酸腺苷二磷酸水解酶-1，属于胞外核苷酸三磷酸盐二磷酸水解酶（ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1）家族，具有三磷酸腺苷（ATP）酶和二磷酸腺苷（ADP）酶活性，CD39 是 ATP 水解中的关键限速酶，可将胞外 ATP 和 ADP 水解为单磷酸腺苷（AMP）。应激或死亡细胞释放的 ATP 可提供炎症信号，这对有效的先天和适应性免疫反应至关重要，而细胞外 ATP 水解成胞外腺苷（ATP－adenosine，ADO）则限制了免疫反应。

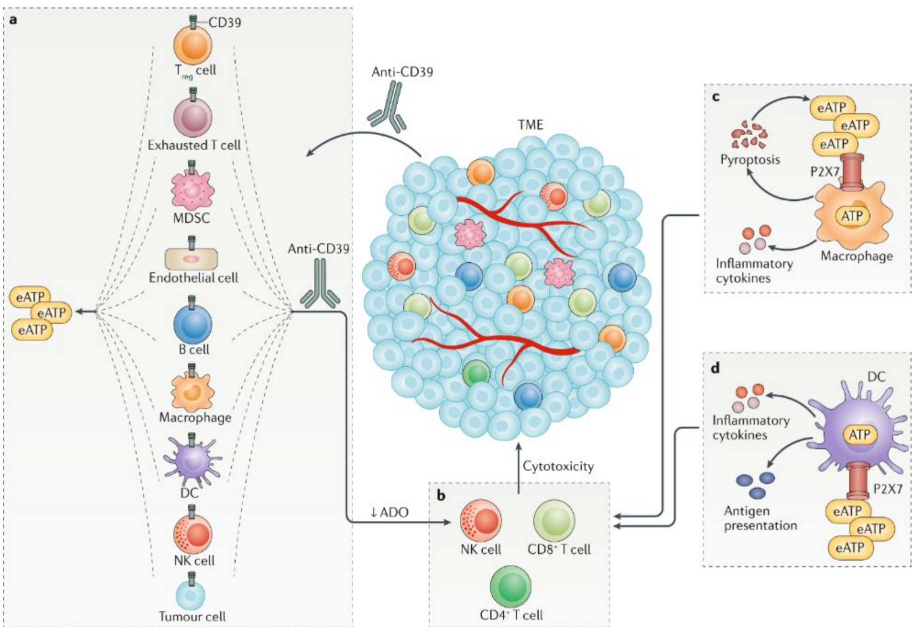


图 28

资料来源：Achim K Moesta, Xian- Yang Li，Mark J Smyth.Targeting CD39 in cancer[J].Nature Reviews Immunology,2020,20(12):739-755.doi:10.1038/s41577-020-0376-4.Epub 2020 Jul 29.

研究表明，CD39 主要表达于内皮细胞和免疫细胞，在多种肿瘤中均呈现高表达现象，包括淋巴瘤、肉瘤、肺癌、胰腺癌、卵巢癌等。CD39 靶向药主要通过以下两方面达到抗

肿瘤作用，一方面阻断 CD39 ATP 酶活性，提高肿瘤微环境中有促炎和促细胞增殖作用的 ATP 水平，另一方面是抑制下游产物 ADO 的累积，进而降低免疫抑制。

2. 临床研究申报概况

作为肿瘤免疫疗法的潜力靶点，近年来，CD39 靶向药市场的研发进程加快。全球范围内已有多款靶向 CD39 的药物正在进行临床研究。2022 年正在进行的 CD39 靶向药物的临床研究有 2 项，JS019 单药在晚期实体瘤或淋巴瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步有效性的 I 期临床研究。

3. 简评

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

（执笔：王筱雯）
（审校：郭　军）

九、CD40（cluster of differentiation 40，分化簇 40）

1. 靶点机制(图 29)

CD40 是肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）受体超家族蛋白成员，又称肿瘤坏死因子受体超家族成员 5（TNFRSF5），是一种 I 型跨膜蛋白，其前体含有 297aa，由 N 端信号肽（20aa）、胞膜外区（193aa）、跨膜区（22aa）和胞质区（62aa）组成。CD40 广泛存在于 B 细胞、树突状细胞和巨噬细胞等抗原呈递细胞中，同时也存在于内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞甚至某些类型的肿瘤细胞。PMA、抗 IgM 抗体、抗 CD20 抗体及 IFN-g 均可刺激 B 细胞表达 CD40，IFN-g 还可刺激肿瘤细胞表达 CD40。CD40 的信号转导主要是通过调节非受体型酪氨酸蛋白激酶，如 Lyn、Fyn、Syk 等的活性，还可以活化 PI3K、磷酯酶 Cg 2、Rel/NF-κB，诱导 BCL-xL、Cdk4 和 Cdk6 蛋白。CD40 的天然配体是 CD40L，CD40 与之结合后可促进 DC 产生细胞因子和趋化因子，诱导共刺激分子表达，促进抗原呈递。B 细胞表面的 CD40 也可在表达 CD40L 的 T 细胞的帮助下，增加 MHC-II和 CD80 或 CD86 等共刺激分子表达，加强抗原呈递而激活 T 细胞，CD40 活化的 B 细胞可通过分泌促进具有广泛免疫调节作用的淋巴因子、IFN-γ 等细胞因子来诱导产生抗原特异性 $CD8^{+}$T 细胞，CD40 还将巨噬细胞从促进肿瘤的 M2 型转变为抑制肿瘤的 M1 型，巨噬细胞激活并刺激产生具备抗肿瘤作用的自然杀伤（natural killer，NK）细胞。综上所

述，CD40L 与 CD40 的结合促进了 CD40 的聚集，并诱导了已知 TNFR 相关因子（TRAF）的衔接蛋白聚集到 CD40 的细胞质域。如果 CD40 活性不足，会导致肿瘤免疫逃逸；如果 CD40-CD40L 激活过强，则 B 细胞过度活化，打破免疫耐受，则易发生自身免疫性疾病。

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

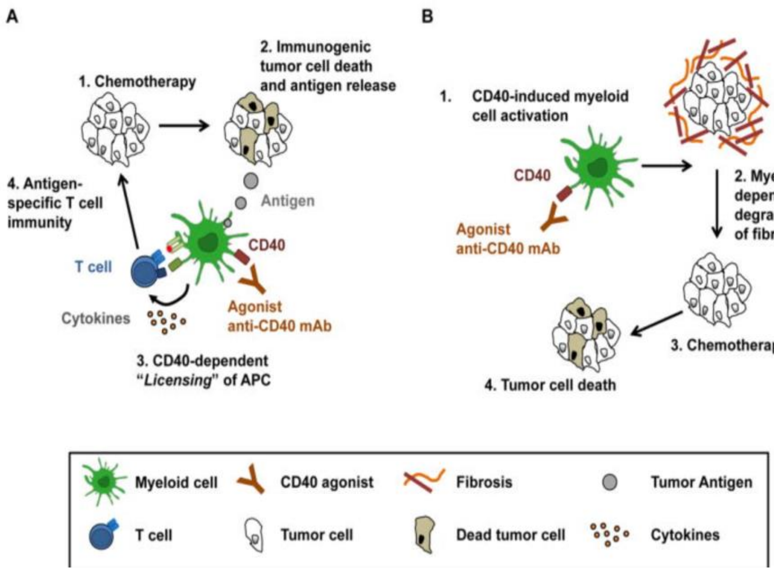


图 29

图片来源：Beatty GL,Li Y,Long KB.Cancer immunotherapy:activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists[J].Expert Rev Anticancer Ther,2017,17(2):175-186. doi: 10.1080/ 14737140. 2017.1270208.

2. 临床研究申报概况

在 2022 年申报的临床研究中，有 24 项研究涵盖抗 CD40 治疗，其中新申报的临床研究 5 项，包括 CDX-1140（激动性抗体）针对复发性卵巢癌的Ⅱ期临床试验，SL-172154 针对铂耐药的卵巢癌的Ⅰb 期试验和针对头颈鳞癌或皮肤鳞癌的Ⅰ期试验，评价 YH003、YH001 和帕博利珠单抗联合治疗晚期实体瘤受试者的安全性、耐受性和药代动力学的多中心、开放标签、I期剂量递增研究，多中心、单臂、开放标签的Ⅱ期研究，旨在评价 YH003 联合帕博利珠单抗和白蛋白紫杉醇一线治疗不可切除/转移性黏膜型黑色素瘤患者的有效性和安全性，评价注射用重组人源化单克隆抗体 MIL97 治疗局部晚期或转移性实体瘤的安全性、耐受性、药代动力学和有效性的Ⅰ期、多中心、开放、剂量递增临床研究。

2022 年公布结果的 2 项研究分别为：SEA-CD40（首个靶向 CD40 的新型非岩藻糖基化单克隆受体激动性抗体）联合化疗（吉西他滨和白蛋白紫杉醇）和帕博利珠单抗对初治转移性胰腺癌进行的Ⅰ期临床试验，获得 ORR 为 44%，中位无进展生存期（mPFS）为 7.2 个月，中位总生存期（mOS）为 15.0 个月。OPTIMIZE-1（NCT04888312)是一项开放标签的多中心研究，评估 CD40 导向的单克隆抗体 Mitazalimab 与 mFOLFIRINOX 联合治

疗转移性胰腺癌患者的安全性和有效性，在 2022 年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上公布的该试验Ⅰb 期的安全性研究结果中，5 名经组织学确认、先前未治疗的转移性胰腺癌患者接受了 450μg/kg 的 Mitazalimab，研究结果表明，疾病控制率大于 90%。安全性数据与试验的Ⅰb 期剂量递增部分的数据一致，其中该组合推荐的Ⅱ期剂量 900μg/kg 具有安全性和良好的耐受性。

2022 年更新的临床研究共涉及 7 款 CD40 抗体类药物，分别为礼进生物的 LVGN7409（激动性抗体）针对实体瘤的Ⅰ期试验，Alligator Bioscience 公司的 CDX-1140（激动性抗体）针对复发性卵巢癌的Ⅱ期临床试验，CDX1140 亦作为肿瘤疫苗辅助剂针对恶性黑色素瘤的Ⅰ/Ⅱ期试验，或联合 CDX-301 针对转移性三阴乳腺癌的Ⅰ期试验，或联合奥替葡聚糖针对转移性胰腺癌的Ⅰ期试验，或单药或联合 CDX-301、帕博利珠单抗或化疗治疗实体瘤的Ⅰ期试验，Darell Bigner 公司的 2141-V11 针对复发恶性胶质瘤、非肌层浸润性膀胱癌或皮肤转移实体瘤的Ⅰ期试验,Shattuck Labs 的 SL-172154 针对铂耐药卵巢癌的Ⅰb 期试验和针对头颈或皮肤鳞癌的Ⅰ期试验，Apexigen 公司的 APX005M 针对晚期恶性黑色素瘤的Ⅱ期试验，或针对晚期初治胰腺癌联合吉西他滨+白蛋白紫杉醇加或不加纳武利尤单抗的Ⅰ/Ⅱ期试验，或 5x5 放疗联合 mFOLFOX 化疗加或不加 APX005 针对局部进展期直肠癌的Ⅱ期试验，或放疗联合紫杉醇加卡铂加 APX005 针对食管癌/胃食管结合部癌的Ⅱ期试验，或 APX005M 联合 Domvanalimab 和 Zimberelimab 针对胰腺癌的Ⅰb/Ⅱ期试验，RO7009789 加入吉西他滨联合白蛋白紫杉醇针对胰腺癌的Ⅰ期试验，TQB2916 针对实体瘤的Ⅰ期试验。

涉及双特异性抗体或溶瘤病毒的临床研究在 2022 更新的有 5 项，包括 MP0317（一种靶向 FAP 和 CD40 的 DARPin®药）针对复发/难治的晚期实体瘤患者的Ⅰ期试验；NG350A（一种表达全长激动性 CD40 抗体的溶瘤腺病毒载体）针对转移性上皮肿瘤的Ⅰ期试验；LOAd703（一种编码 TMZ-CD40L 和 4-1BBL 溶瘤病毒血清型）针对胰腺癌、卵巢癌、胆道癌和结直肠癌的Ⅰ/Ⅱ期试验，或 LOAd703 联合阿替利珠单抗针对恶性黑色素瘤的Ⅰ/Ⅱ期试验；MEM-288（一种编码 IFNβ和重组嵌合形式的 CD40 配体转基因的溶瘤病毒载体）针对包括非小细胞肺癌在内的实体瘤的Ⅰ期试验。

3. 简评

全球靶向 CD40 的药物百家争鸣，开发的适应证繁杂多样，但大多处于Ⅰ/Ⅱ期研究，包括单克隆抗体、双特异性抗体、溶瘤病毒等，联合其他靶点的研究占大多数，在提高疗效的同时需注意联合治疗的毒副作用，才能最终推进它在临床中的广泛应用。

（执笔：何　婉）

（审校：郭　晔）

十、CD47（cluster of differentiation 47，分化簇 47)

1. 靶点机制(图30)

CD47 又称整合素相关蛋白（integrin-associated protein，IAP），属于免疫球蛋白超家族，是一种具有糖基化的跨膜蛋白，由胞外可变区、跨膜区和亲水羧基端胞内区构成，胞外区可结合的配体有整合素、SIPRα 和 TSP1。配体中的 SIRPα 主要表达于巨噬细胞、树突状细胞等细胞膜表面，二者结合后，通过传递“别吃我”的信号抑制巨噬细胞的吞噬作用。

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

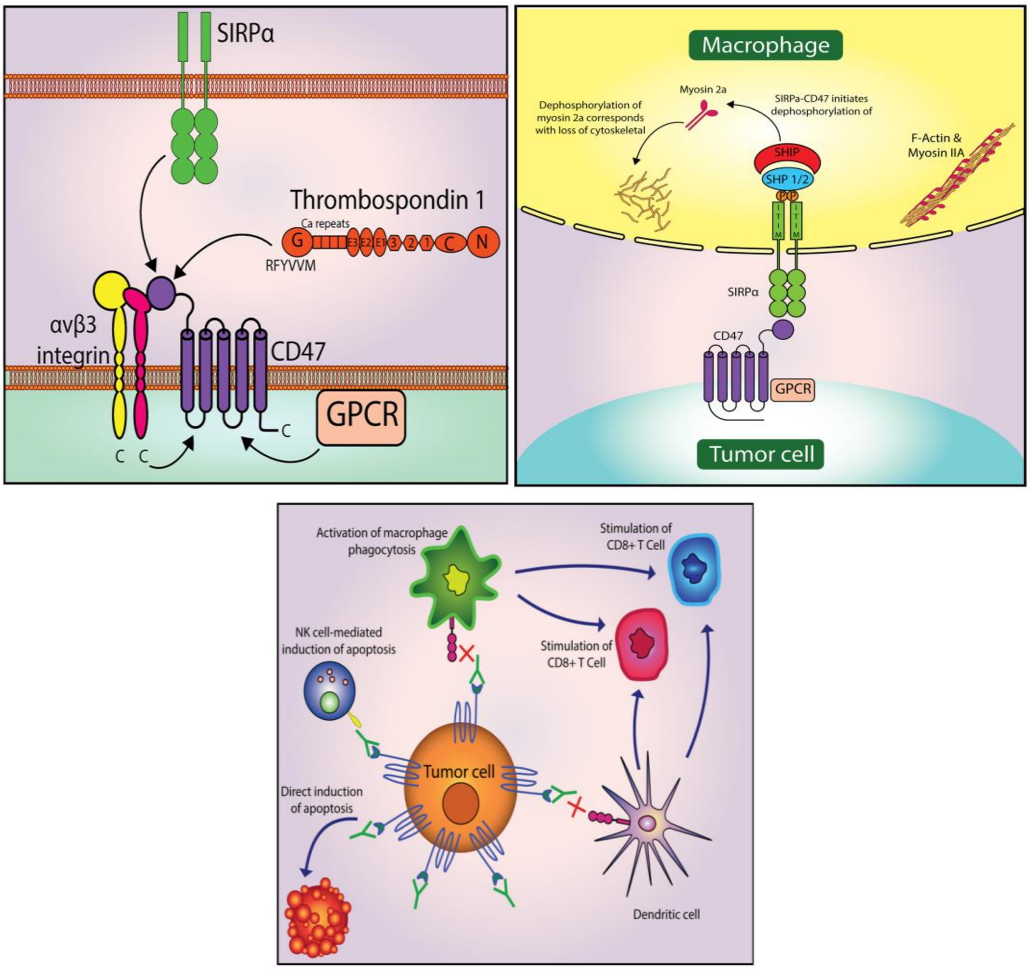


图 30

资料来源：Hayat SMG,Bianconi V,Pirro M,et al.CD47:role in the immune system and application to cancer therapy[J].Cell Oncol(Dordr),2020,43(1):19-30.doi:10.1007/s13402-019-00469-5.Epub 2019 Aug14. PMID: 31485984.

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

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

2. 临床研究申报概况

目前，在中国针对 CD47 的抗肿瘤新药研发呈井喷式上涨，已成为后 PD-1 时代竞争最为激烈的赛场之一。今年在此领域布局的中国药企已达 48 个之多，其中步伐较快的药企已拥有 1 项Ⅲ期临床试验，1 项Ⅱ期临床试验；单个药企拥有项目数较多的目前已拥有 14 个新药在研，其中包括进入Ⅱ期的有 1 项，I期的 2 项，另有 10 个尚处于临床前研究及 1 个刚获批临床研究；紧随其后的分别是拥有 4 项临床前与 1 项I期及拥有 2 项临床前的 2 家企业。总的说来，今年针对 CD47 的全球在研新药数目为 144 项，我国就有 78 项，不仅在数量上有所提升，还在质的方面有所飞跃，其中进入Ⅲ期临床试验的有 Letaplimab，进入Ⅱ期临床试验的有 6MW3211、HX-009、IBI322、莱法利单抗、Lemzoparlimab，处于Ⅰ/Ⅱ期的有 IBC0966、JMT601。其余 70 项则均处于I期或临床前研究中。可见今年针对 CD47 的抗肿瘤新药热度有增无减，而我国新药研发已占据全球市场的半壁江山。

3. 简评

CD47 作为天然免疫重要的“免疫检查点”分子，对细胞的迁移、黏附、增殖和凋亡都能发挥作用。靶向免疫检查点 CD47-SIRPα 的单一疗法和联合疗法具有独特的作用机制，越来越多的新药已开展临床研究，但多数仍然徘徊在早期阶段。靶点 CD47 的赛道火热，

引起群雄逐鹿，差异化竞争日趋明显。一方面显示该领域具有极大的治疗潜力，临床上对新型、安全、有效的肿瘤免疫治疗药物和技术的需求强烈；另一方面也提示其临床疗效与安全性尚处于确证和优化阶段，特别是严重贫血仍为该药物研发应用的巨大挑战。从初步的I期临床研究的数据看，CD47 单抗不仅会引起严重贫血，还对整体骨髓造血功能都有较强烈的抑制作用。因此，其临床价值只有在骨髓造血系统与肿瘤组织之间的 CD47 分子差异化分析解决之后才能得到体现。

（执笔：姬颖华）

（审校：韩宝惠）

十一、CD70

1. 靶点机制(图 31)

正常组织中 CD70 是一种II型跨膜糖蛋白，仅短暂地表达在活化的 T 细胞、B 细胞及成熟的树突状细胞（DC）中。CD70 受体为 CD27，CD27 作为一种协同刺激的 T 细胞受体，与 0X40、4-1BB 的共刺激还可促进活化 T 细胞的存活，是 T 细胞启动和记忆分化的关键；CD70 与 CD27 的作用可以促进 T 细胞和 B 细胞的活化、增殖及分化，调节免疫应答。正常情况下，CD70 主要在活化的淋巴细胞表达。病理情况下 CD70 高表达于多种肿瘤组织。肿瘤细胞通过表达 CD70 与 T 细胞 CD27 分子结合，缓慢地共刺激导致 T 细胞表达 PD-1、TIM-3 等免疫检查点，从而导致免疫功能耗竭，诱导免疫逃逸。因此，CD70 可作为肿瘤治疗的潜在靶点，给肿瘤的免疫治疗带来新的方向。鉴于 CD70 在肺癌、肾细胞癌、血源性肿瘤、中枢神经系统胶质瘤等多种恶性肿瘤中均异常表达，与肿瘤的发生、发展及患者的预后密切相关，可作为恶性肿瘤早期诊断的新型生物标志物、临床诊断治疗及监测疾病预后的新靶点。

2. 临床研究申报概况

CD27 激动剂及肿瘤细胞 CD70 信号阻断剂已经成为免疫靶向药物开发的新思路。目前，国外已有 20 项以 CD70 为靶点的新药临床研究登记，包括 12 项单克隆抗体临床研究、6 项抗体偶联药物临床研究和 4 项 CAR-T 细胞治疗临床研究，涉及的瘤种包括骨髓增生异常综合征、髓系白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤等血液肿瘤和肾透明细胞癌、鼻咽癌等实体瘤。抗 CD70 单抗 ARGX-110（Cusatuzumab）在血液肿瘤急性髓系白血病患者中进行的 I 期临床研究中展现出较高的血小板减少症副作用。在我国，重庆精准生物技术有限公司自主研发了靶向 BCMA/CD70 双靶点的 CAR-T 细胞治疗产品，为国内首个申报注册临床并获默示许可的靶向 CD70 疗法，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者，目前此项目 I 期临床研究正在有序开展中。此外，百济神州生物科技有限公司的单

克隆抗体 SEA-CD70 也已在我国获批开展临床研究，用于治疗复发/难治性骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者。2022 年 6 月 24 日，宜明昂科的 IMM40H 注射液临床试验申请获受理，用于治疗晚期实体肿瘤、复发/难治性恶性血液系统肿瘤，这是国内第 3 款申报临床的 CD70 单抗。2022 年 10 月 28 日，新码生物新药 ARX305（CD70-ADC）治疗晚期实体瘤I期临床研究完成了首例患者给药。

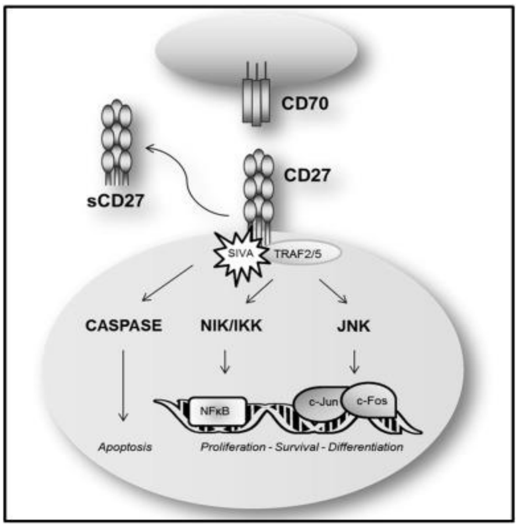


图 31

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

3. 简评

CD70 是血液肿瘤、部分实体瘤及自身免疫性疾病中的一种免疫检查点蛋白，目前临床在研管线集中在临床Ⅰ期，正在发多种药物类型，包括单克隆抗体、ADC、CAR-T 细胞治疗等。CD70 在肿瘤治疗中具有潜在的应用前景，但仍需更多的 9 研究数据验证靶向 CD70 的药物在临床治疗中的有效性及安全性。

（执笔：寻　琛）

（审校：侯　健）

十二、CDK4/6（cyclin dependent kinases 4/6，细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6）

1. 靶点机制（图 32）

正常细胞的增殖过程受到一系列细胞周期蛋白（cyclin）和细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）的严密调控。肿瘤细胞一大特征是细胞周期调控紊乱，

导致细胞生长不受控制，CDK 在细胞周期的启动和各个时期的转换调节中发挥重要作用。CDK4/6 是 Ras/MAPK、ER 和 PI3K/mTOR 等多条促生长信号通路的共同下游靶点。CDK4/6 通过与细胞周期蛋白 D（cyclin D）相结合，磷酸化视网膜母细胞瘤（retinoblastoma，RB）蛋白，包括 RB1 和 RB 样蛋白 RBL1 和 RBL2，最终激活 E2F 转录程序，促进细胞进入细胞周期的 S 阶段。CDK4/6 抑制剂通过选择性抑制 CDK4/6，恢复细胞周期控制，阻断肿瘤细胞增殖。CDK4/6 抑制剂的成功与该激酶位于细胞周期中的位置和作用密不可分。通过靶向 CDK4/6 可以有效地控制细胞周期从 G1 期到 S 期的转换。

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

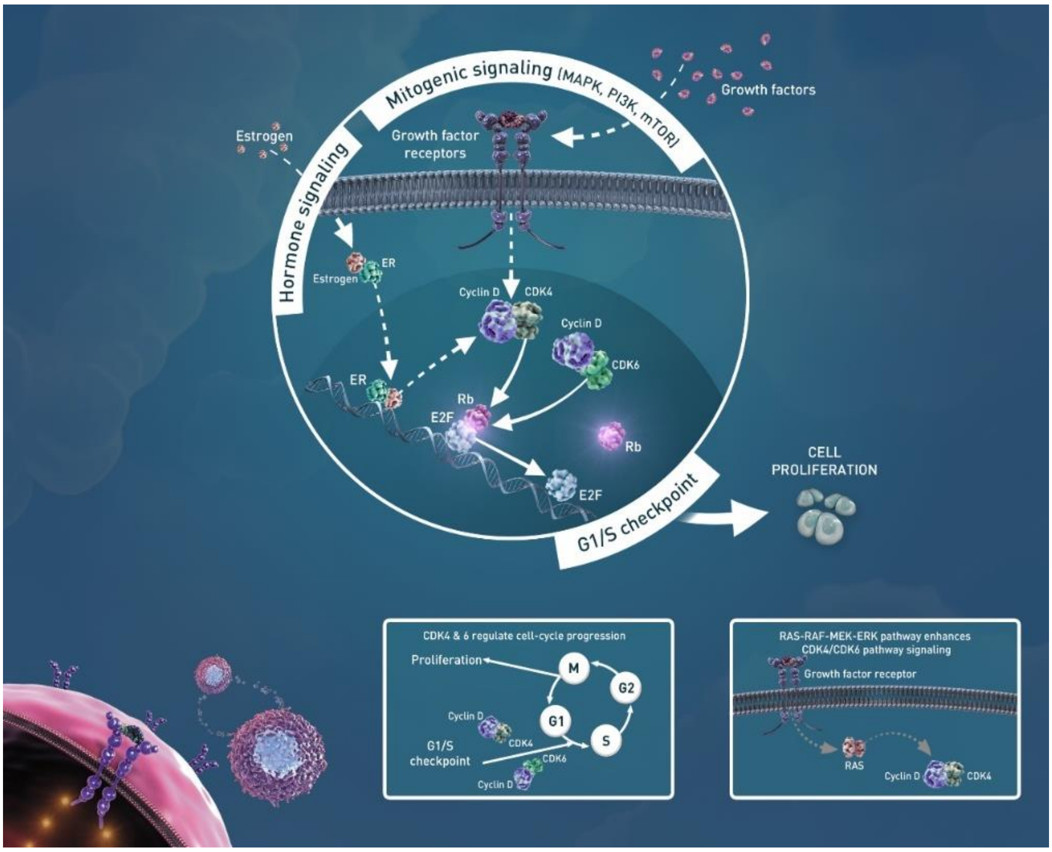


图 32

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

2. 临床研究申报概况

2022年度国内申报的CDK4/6抑制剂临床研究共有20项，包括国际多中心研究2项：在高风险转移性激素敏感性前列腺癌男性患者中评价阿贝西利联合阿比特龙及泼尼松的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究（CYCLONE 3）；在晚期实体瘤受试者中评估 PF-07220060（选择性CDK4抑制剂）单药治疗和联合治疗的安全性、耐受性、药代动力学、药效学和抗肿瘤活性的Ⅰ/Ⅰb 期研究，目前都在进行中。

在国内进行的Ⅲ期研究有5项，包括BPI-16350联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往接受内分泌治疗后进展的HR阳性HER2阴性的局部晚期、复发或转移性乳腺癌受试者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究；评价TQB3616联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群在既往未经治疗的HR阳性、HER2阴性晚期乳腺癌中有效性和安全性的随机、双盲、平行对照的Ⅲ期临床试验；吡罗西尼片（XZP-3287）联合来曲唑/阿那曲唑对比安慰剂联合来曲唑/阿那曲唑治疗HR阳性HER2阴性晚期乳腺癌的多中心、随机、对照、双盲、Ⅲ期临床研究等。申报的Ⅱ期研究有1项：TQB3616胶囊对比安慰剂治疗去分化脂肪肉瘤的随机、双盲、安慰剂对照、多中心、Ⅱ期临床试验。此外，还有12项Ⅰ期临床研究，SPH4336片在中国健康受试者中单中心、随机、开放、单次给药、两周期、两序列交叉设计的食物影响研究已经完成，其适应证为实体瘤；达尔西利在肾功能不全和健康受试者中的多中心、非随机、开放、平行对照的药代动力学研究正在进行中。Ⅰ期临床研究涉及的瘤种还包括乳腺癌、急性髓系白血病、非霍奇金淋巴瘤。评估哌柏西利片（规格：125mg）受试制剂（齐鲁制药）与参比制剂（IBRANCE®）在健康成年受试者空腹状态及抑酸剂作用下的单中心、开放、随机、单剂量、两周期、两序列、交叉生物等效性研究已经完成。

3. 简评

靶向CDK4/6的药物可以选择性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶，从而有效控制细胞周期从G1期到S期的转换，阻断肿瘤细胞增殖。AI、氟维司群等内分泌药物联合CDK4/6抑制剂已经成为HR阳性HER2阴性晚期乳腺癌内分泌治疗的一线标准治疗。MonarchE研究证实在标准内分泌治疗基础上联合阿贝西利可以进一步提高HR阳性乳腺癌根治术后高复发风险患者的生存获益。曲拉西利已获批在化疗前给药，降低广泛期小细胞肺癌患者骨髓抑制的发生率。

随着多项临床研究的进行，CDK4/6抑制剂的适应证有望从乳腺癌逐渐扩展到急性髓系白血病、非霍奇金淋巴瘤等血液系统肿瘤，以及激素敏感性前列腺癌、去分化脂肪肉瘤等晚期实体瘤。目前新一代高选择性CDK4抑制剂PF-07220060已经开展用于晚期实体瘤的国际多中心Ⅰ期研究，期待能够为肿瘤患者带来高效低毒的靶向药物新选择。

（执笔：朱程君）

（审校：魏　嘉）

十三、CDK8（cyclin dependent kinase 8，细胞周期蛋白依赖性激酶 8）

1. 靶点机制（图 33）

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

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

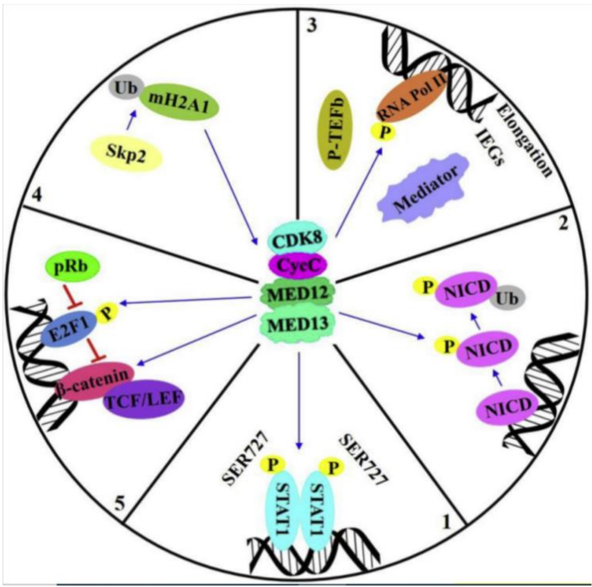


图 33

图片来源：Xi M,Chen T,Wu C,et al.CDK8 as a therapeutic target for cancers and recent developments in discovery of CDK8 inhibitors[J].Eur J Med Chem,2019,164:77-91.doi:10.1016/j.ejmech. 2018.11. 076.Epub 2018 Dec 21.PMID:30594029.

2. 临床研究申报概况

2022 年，国内有关于 CDK8 靶点的研究多集中在临床前，仅有一项I期临床试验，泰励生物科技（上海）有限公司研发的 TSN084 片治疗晚期恶性肿瘤的Ⅰa/Ⅰb 期研究，旨在评估受试者的安全性、耐受性、药代动力学、药效动力学特征及初步疗效。

另外，国外还有该靶点的药物 RVU-120 的国际多中心临床研究，近期有数据揭露：在Ⅰ/Ⅱ期晚期实体瘤研究中，2 例病情稳定；I期急性髓系白细胞和骨髓异常增生综合征临床试验中，17 名患者中 1 例完全缓解，10 例病情稳定，5 例患者因不良反应终止治疗。

3. 简评

虽然 CDK8 被认为是恶性肿瘤治疗的重要靶点之一，但目前仍有较长的探索之路要走，仅有的试验数据并不尽如人意，但为后续的药物开发提供了宝贵的经验。药物结构的优化，优势人群的筛选，都是未来努力的方向。

（执笔：薛俊丽）

（审校：宋正波）

十四、c-Kit（c-Kit-proto-oncogeneprotein，原癌基因蛋白 Kit）

1. 靶点机制（图 34）

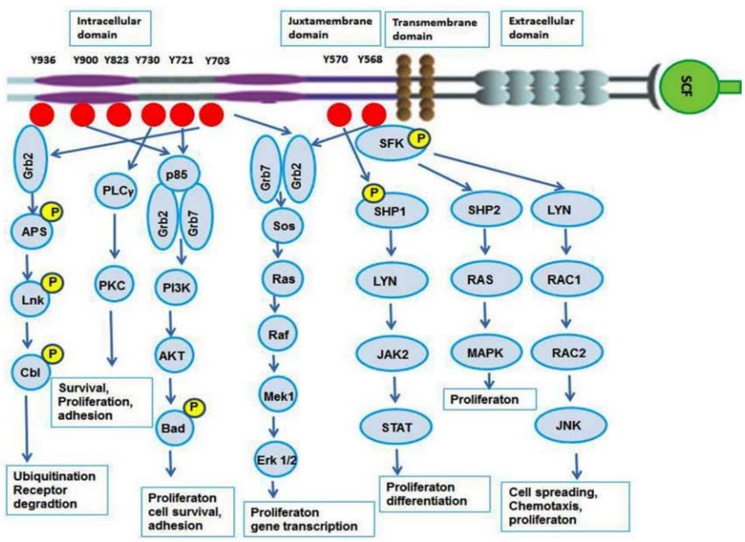


图 34

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

c-Kit 是编码受体酪氨酸激酶蛋白的基因，称为酪氨酸蛋白激酶 Kit、CD117 或肥大/干细胞生长因子受体（stem cell factor receptor，SCFR）。c-KIT 蛋白通过激活各种信号通路，对细胞的增殖、分化、存活及迁移起着重要的作用。Kit 属于Ⅲ 型受体酪氨酸激酶，它与干细胞因子（stem cell factor，SCF）结合，当该受体与 SCF 结合时，c-Kit 会发生二聚化，二聚化的单体相互在 Y568、Y570 和/或 Y823 发生自身磷酸化激活其内在的酪氨酸激酶活性，进而磷酸化并激活信号转导分子，从而激活下游信号通路，引起细胞生长和分化。一些含有 SH2 和蛋白酪氨酸结合域的蛋白，如蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-1，细胞因子抑制剂 6 等，是 c-Kit 活性的负调控蛋白。已有研究表明，c-Kit 的功能丧失突变会导

致耳聋、便秘等；而获得功能的突变则与胃肠基质瘤、套细胞淋巴瘤、急性髓系白血病等疾病有关。临床上已广泛使用针对酪氨酸激酶 c-Kit 的小分子抑制剂来治疗相关的肿瘤，如伊马替尼、多靶点激酶抑制剂索拉非尼和苏尼替尼，也抑制 c-Kit 的活性。

2. 临床研究申报概况

c-Kit 基因突变与表达过度可激活其下游的 Ras/Raf/MEK/ERK 与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路，促进肿瘤的发生与发展。在我国，c-Kit 基因的突变率高于世界上其他国家，因此，以 c-Kit 为靶点的分子靶向药对于我国的恶性肿瘤患者十分重要。虽然 c-Kit 是一个非常老的靶点，2022 年我国申报的临床研究仍有 23 项，大多数属于仿制。这些药物包括伊马替尼、瑞戈非尼、仑伐替尼、帕唑帕尼、尼洛替尼。此外，达沙替尼用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药，或不耐受的费城染色体阳性慢性髓细胞白血病慢性期、加速期和急变期（急粒变和急淋变）成年患者 3 个临床研究也正在进行中。

3. 简评

c-Kit 是一个很有潜力的靶点，在胃肠基质瘤、套细胞淋巴瘤、急性髓系白血病、转移性结直肠癌、肝癌、甲状腺癌、卵巢癌、乳腺癌、肉瘤中均有作用于此靶点的药物被发现，并进入临床研究。甲磺酸伊马替尼上市 10 多年，一方面虽改善了患者的生存和预后，但另一方面也出现了部分患者不能耐受或出现耐药等反应，尼洛替尼、达沙替尼等用于伊马替尼耐药的靶向药目前在国内研究已进入仿制阶段；未来，瑞戈非尼、仑伐替尼、帕唑帕尼、安罗替尼、Sitravatinib、西奥罗尼、XY0206、法米替尼等对 c-Kit 有抑制作用的靶向药物可能会进行探索。第二代或第三代的 c-Kit 抑制剂可为耐药的肿瘤患者提供更多治疗机会。

（执笔：董　超）

（审校：李　进）

十五、CLDN18.2（Claudin18.2，紧密连接蛋白 18.2)

1. 靶点机制（图 35）

紧密连接蛋白（Claudins）最早由日本京都大学的 Mikio Furuse 和 Tsukita Shoichiro 于 1998 年首先发现并命名，Claudins 来源于拉丁文 claudere（关闭），表明这些蛋白质具有屏障作用。Claudins 是一种小分子（20～24/27kD）四次跨膜蛋白，广泛存在于从线虫到人类的许多生物中。它们都具有非常相似的结构，N 末端和 C 末端均位于细胞质中，由一排排蛋白质颗粒组成紧密连接，这些蛋白颗粒形成连续的纤维，将相邻细胞间的空隙封闭上，只允许水分子和离子从衔接处的小孔透过，而使大分子物质难以穿过，Claudins 参

与机体细胞旁通透性和电导的调节。CLDN18 是 Claudin（CLDN）蛋白家族的成员，其有 CLDN18.1 和 CLDN18.2 两种异构体。CLDN18.2 蛋白的表达具有组织特异性，在正常生理状态下，CLDN18.2 仅在胃黏膜上已分化的上皮细胞中表达，在其他的健康组织中均无表达；但在胃癌、胰腺癌高表达，乳腺癌、结肠癌、肝癌等原发性恶性肿瘤中也较高表达。同时，*CLDN18.2* 基因也会出现异常激活，高度选择性、稳定地表达于特定肿瘤组织，参与肿瘤细胞的增殖分化和迁移，这使 CLDN18.2 成为潜在的抗肿瘤药物有效分子靶点。目前，全球针对 CLDN18.2 为靶点的产品类型包括单克隆抗体、双特异性抗体、CAR-T 细胞治疗和 ADC。

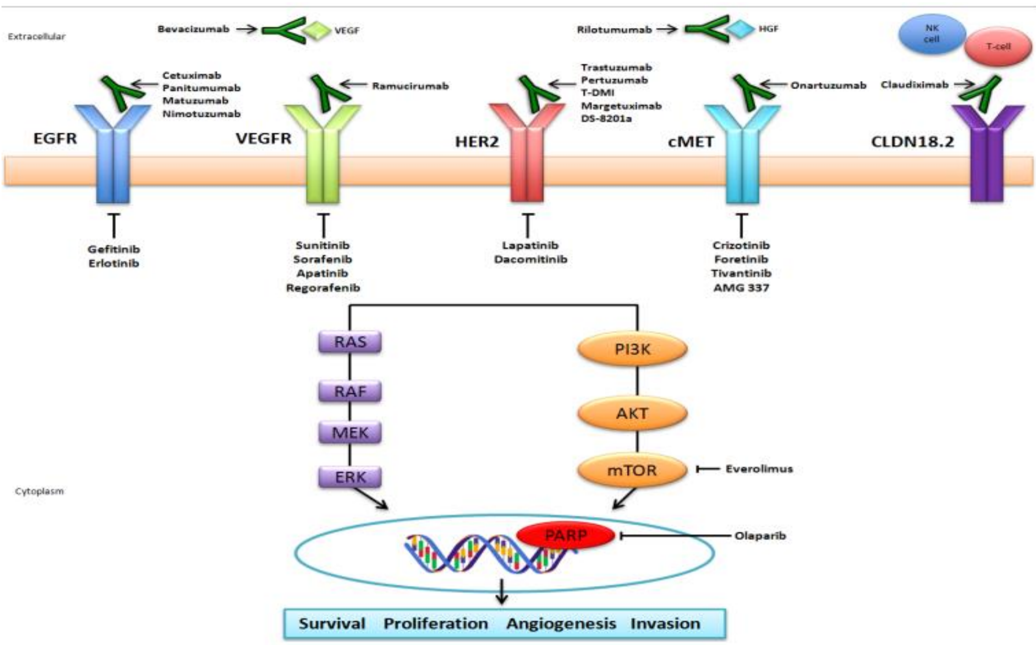


图 35

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

2. 临床研究申报概况

目前靶向 CLDN18.2 的生物药在中国开展的临床研究申报已经超过 30 项，涉及 30 余款药物。

（1）单抗类药物

2022 年，进展最快的 CLDN18.2 单抗仍然是安斯泰来/Ganymed Pharmaceuticals 的 Zolbetuximab。目前，该药物已进入III期临床试验，包括探索 CAPOX（卡培他滨+奥沙利铂）±Zolbetuximab 在 CLDN18.2 阳性/HER2 阴性晚期/转移胃癌/胃食管交界腺癌患者中作为一线治疗的 GLOW 研究（NCT03653507）；探索 mFOLFOX6（奥沙利铂+四氢叶酸+氟尿嘧啶）±Zolbetuximab 在 CLDN18.2 阳性/HER2 阴性晚期/转

移胃癌/胃食管交界腺癌患者中作为一线治疗的SPOTLIGHT研究（NCT03504397）。其中，尽管具体数据尚未披露，安斯泰来已宣布SPOTLIGHT研究达到了无进展生存期和总生存期的终点，并表示即将发表具体结果。其他临床试验包括国内开展的Zolbetuximab+吉西他滨/白蛋白紫杉醇治疗claudin18.2+转移性胰腺癌Ⅱ期国际多中心临床试验正在进行。其他claudin18.2单抗，包括奥赛康ASKB589、礼新医药LM-102的Ⅰ/Ⅱ期临床试验正在进行，其他CLDN18.2单抗包括明济生物M108、信达生物IBI360、君实生物JS012、再鼎医药ZL-1211、道尔生物DR30303、宝船生物BC008正在进行Ⅰ期临床试验。由于将CLDN18.2作为肿瘤相关抗原（tumor associated antigen，TAA）进行药物开发，除常规单抗外，还有增强ADCC效应的工程化抗体，如天广实MIL93、石药集团NBL-015、博安生物BA1105正在开展Ⅰ期临床试验。

（2）ADC类药物

比起单抗类药物，CLDN18.2 ADC整体处于更早期的开发阶段。恒瑞医药SHR-A1904、礼新医药LM-302、荣昌生物RC118正在进行Ⅰ/Ⅱ期临床试验，乐普生物/康诺亚CMG901、石药集团SYSA1801、荣昌生物RC118、科伦博泰SKB315、君实生物JS107、信达生物IBI343均正在进行Ⅰ期探索。

（3）双特异性抗体

随着抗体工程的发展，越来越多以双特异性抗体为代表的多特异性抗体逐渐崭露头角。CLDN18.2双特异性抗体主要分为CLDN18.2/CD3 T细胞衔接器（T cell engager，TCE）、CLDN18.2/4-1BB共刺激重定向双抗和CLDN18.2/PD-L1、CLDN18.2/CD47共抑制重定向双抗。安进/百济神州的CLDN18.2/CD3 TCE AMG 910的I期临床试验已在2022年下半年完成，因效果不及预期已终止开发并从管线剔除。信达生物的CLDN18.2/CD3 TCE IBI389±信迪利单抗、齐鲁制药QLS31905的I期临床试验正在进行。启愈生物CLDN18.2/PD-L1双抗Q-1802、普米斯CLDN18.2/4-1BB双抗PM1032和宝船生物CLDN18.2/CD47双抗BC007的I期临床试验正在进行。CLDN18.2是否能作为多特异性抗体靶点获得出色表现仍有待观察。

（4）CAR-T细胞治疗

科济药业的CT041自体CAR-T细胞注射液在消化系统癌症患者中的安全性、有效性、药代动力学和免疫原性的Ⅰ期临床试验中期结果已经公布。客观缓解率和疾病控制率分别达到48.6%和73.0%。持续6个月的缓解率为44.8%。在胃癌患者中，客观缓解率和疾病控制率分别达到57.1%和75.0%，6个月总生存率为81.2%。表明CT041在经过大量预处理的CLDN18.2阳性消化系统癌症患者中，尤其是在胃癌患者中具有良好的效应和可接受的安全性。目前正在开展CT041的多项Ⅰ期和I/Ⅱ期临床试验。信达生物和东阳光紧随其后正在分别开展IBI345和HEC-016的Ⅰ期临床试验。

3. 简评

随着安斯泰来的 CLDN18.2 单抗获得成功，CLDN18.2 作为消化系统 TAA 进行药物开发越来越受到重视，因此，国内针对 CLDN18.2 的研究和药物开发比前一年竞争更加激烈。目前最佳的临床效应仍然仅在单抗和 CAR-T 细胞治疗上观察到，若 Zolbetuximab Ⅲ期临床数据优秀，则可能会在 2023～2024 年被批准上市。创新药物形式 ADC 和多特异性抗体是否能为 CLDN18.2 增色仍不明朗。鉴于开发难度，大多数后入场者还是针对单抗进行攻坚开发。抗体工程和结合表位的具体选择可能为单抗的更高的亲和性、靶点占有率和效应提供优势。作为一个 TAA 抗体，后续可能会涌现出与其他 TAA 抗体一样的耐药等问题，联合多种疗法是一个可以探索的方向。

（执笔：薛建新）

（审校：李　薇）

十六、CSF1R（colony-stimulating factor 1 receptor，集落刺激因子受体）

1. 靶点机制（图 36）

集落刺激因子-1（colony-stimulating factor 1，CSF-1）是一种分泌型细胞因子，可使造血干细胞分化为巨噬细胞或其他相关细胞类型。CSF-1以几种方式影响巨噬细胞和单核细胞的生理功能，包括刺激吞噬和趋化活性增加，肿瘤细胞毒性增加，调节早期造血祖细胞增殖，并影响参与免疫学、代谢、生育力和妊娠的许多生理过程。CSF-1R又称CD115、M-CSF-R，是原癌基因c-fms编码的产物，与FLT3、c-KIT、FDGFR、PDGFR同属于第Ⅲ类受体酪氨酸激酶家族。CSF-1R激活需要CSF-1结合和受体二聚化，CSF-1R与其配体CSF-1和IL-34结合后被激活，从而对单核-巨噬细胞的增殖分化与生长起着重要作用。此外，CSF-1R在肿瘤细胞上的高表达与某些恶性肿瘤预后差相关。靶向CSF-1R有望减少TAM，特别是免疫抑制的M2型TAM。靶向CSF-1R的可能药物包括CSF-1R小分子抑制剂或单抗，两者均可阻止CSF-1R与配体结合，可促进巨噬细胞向M1表型复极化，降低TAM增殖、分化、存活，增强免疫细胞的抗肿瘤活性。

2. 临床研究申报概况

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

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

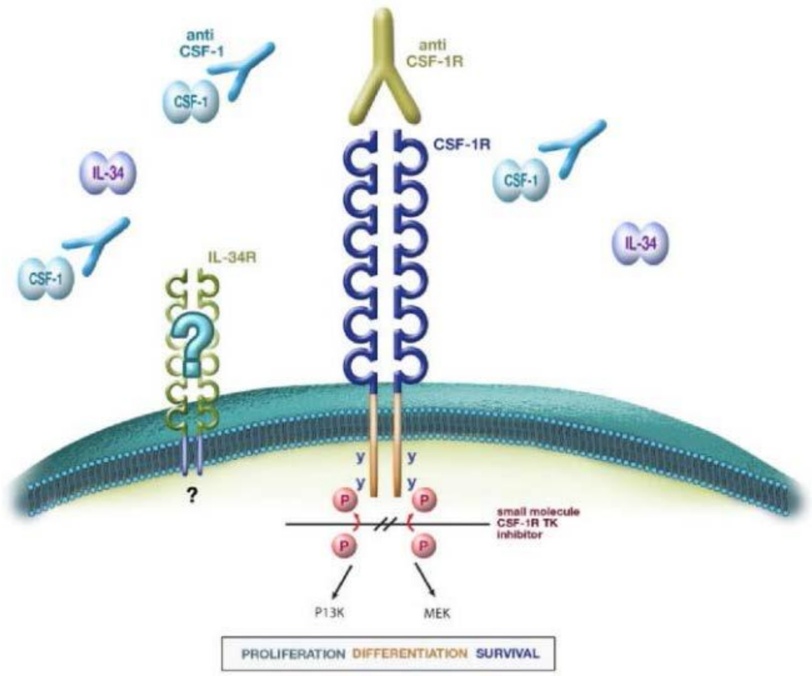


图36

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

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

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

3. 简评

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

（执笔：许春伟）

（审校：李子明）

十七、CTLA-4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4）

1. 靶点机制（图 37）

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

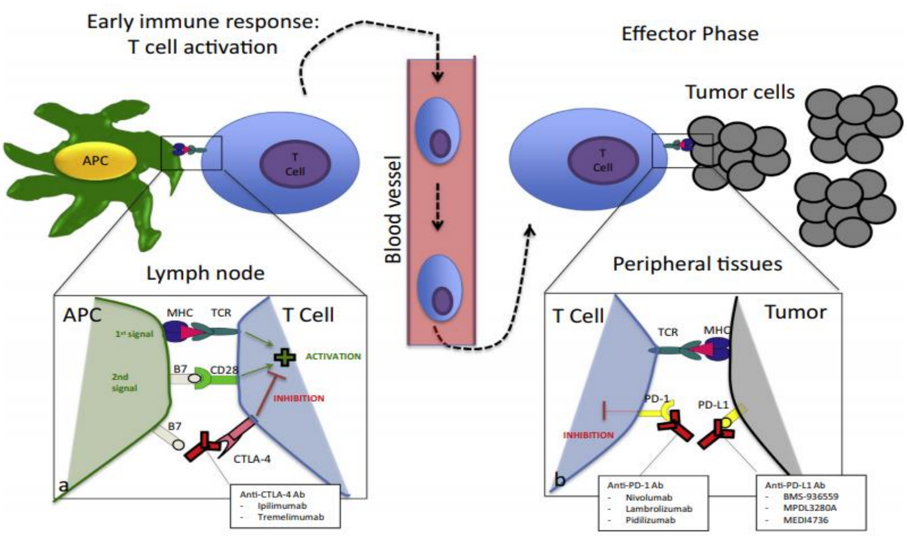


图 37

资料来源：Chrisann Kyi,Michael A Postow.Checkpoint blocking antibodies in cancer immune-therapy[J]. FEBS Lett,2014,588(2):368-376.doi:10.1016/j.febslet.2013.10.015. Epub 2013 Oct23. PMID:24161671.

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

2. 临床研究申报概况

在 2022 年度申报的临床研究中，有 20 余项研究涵盖抗 CTLA-4 治疗，其中国际多中心临床研究 3 项。共涉及 8 款 CTLA-4 抗体类药物，其中 5 款为 CTLA-4 单克隆抗体，分别为阿斯利康的 Tremelimumab、天演药业的 ADG126 注射液、宜明昂科的 IMM27M 注射液、恒瑞医药的 SHR-8068 注射液、百奥赛图的 YH001 注射液。除 Tremelimumab 有 2 项研究为Ⅲ期临床设计（EMERALD-3 研究、度伐利尤单抗联合 Tremelimumab 一线治疗不可切除肝细胞癌）外，其余 CTLA-4 单抗药物尚处于早期临床研究阶段。此部分Ⅱ期及Ⅲ期临床研究设计均为双免联合治疗。

双抗类药物分别为康方生物的 AK104 注射液、齐鲁制药的 QL1706 注射液、康宁杰瑞的 KN046 注射液，前者为 CTLA-4/PD-1 双抗，QL1706 为双免疫的组合抗体，KN046 为 CTLA-4/PD-L1 双抗。AK104 基于宫颈癌含铂化疗后二线治疗的适应证上市，目前有 3 项研究进入Ⅲ期临床，分别为 AK104 联合化疗用于晚期胃癌一线治疗、AK104 用于高复发风险肝细胞癌根治术后辅助治疗、AK104 联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌。QL1706 也有 2 项研究进入Ⅲ期临床，分别为 QL1706 联合含铂化疗辅助治疗完全手术切除后的Ⅱ～Ⅲb 期非小细胞肺癌、QL1706 联合紫杉醇-顺铂/卡铂加或不加贝伐珠单抗用于一线治疗持续、复发或转移性宫颈癌。其余的I期及Ⅱ期研究设计以双抗药物联合化疗或其他小分子靶向药为主。

本年度 CTLA-4 抗体类药物开发的适应证主要集中在实体瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、肝细胞癌、肾细胞癌、鼻咽癌、结直肠癌，包含新辅助治疗、辅助治疗、一线治疗、二线治疗及后线治疗。

3. 简评

全球 CTLA-4 药物百家争鸣，开发的适应证繁杂多样。但因 CTLA-4 单抗单药治疗应答率有限，2022 年度临床研究布局依然以联合治疗为主，其中以与 PD-1/PD-L1 抑制剂联

合更为常见，并且双抗类药物的临床研究也在进一步做加法（与化疗或小分子靶向药进行联合）。多种治疗手段的联合势必会进一步增加不良反应的发生率。未来需进一步探索如何让 CTLA-4 抑制剂的联合治疗增效但不加毒，才能最终推进其在临床中的广泛应用。

（执笔：邓　婷）

（审校：梁　军）

十八、EGFR（epidermal growth factor receptor，表皮生长因子受体）

1. 靶点机制（图 38）

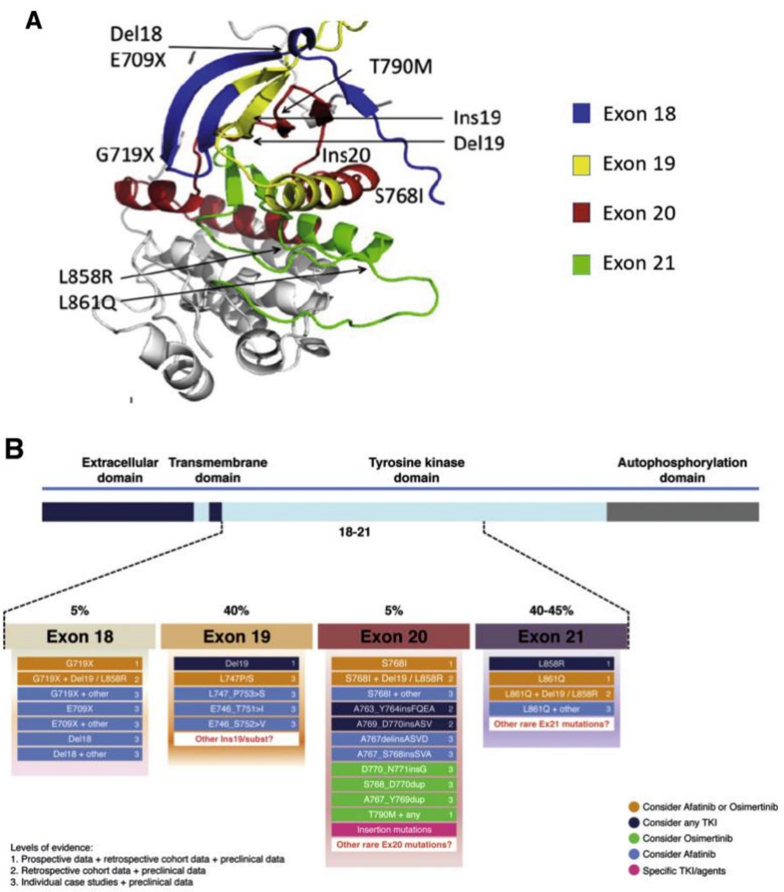


图 38

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

EGFR 是一种跨膜糖蛋白，为酪氨酸蛋白激酶 ErbB 受体家族的成员，该家族还包括 HER2/neu、HER3 和 HER4。EGFR 受体的激活发生在特异性表皮生长因子（EGF）配体，

如与 EGF 或转化生长因子 α（TGFα）结合后，这些配体会引起结构改变导致两种受体二聚化。在这一过程中，激酶结构域诱导酪氨酸磷酸化，通过下游信号传导通路导致细胞增殖的增强和凋亡障碍。

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

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

2. 临床研究申报概况

2022 年国内新增以 EGFR 为研究靶点的在研临床研究共有 45 项。其中，Ⅰ期或Ⅰ/Ⅱ期研究 22 项，Ⅲ期研究 5 项。研究药物除传统 TKI 及单克隆抗体外，多靶点 TKI 及双特异性抗体等药物研究占比增加。Ⅰ期新药临床研究占比较高。

在 TKI 药物中，奥希替尼、伏美替尼、达可替尼、奈拉替尼、吡咯替尼等已上市药物研究占较大比重（24.4%，11/45），主要涉及瘤种为非小细胞肺癌及乳腺癌，研究目的在于现有适应证拓展及治疗方案优化。针对现有药物治疗后耐药，新型药物如第四代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 QLH11811、WJ13404、BLU-945 等药物正在开展Ⅰ期临床研究。同时，治疗耐药后 *EGFR* 突变或罕见突变，如靶向 EGFR/HER2 exon20ins 的 NIP142、BAY 2927088 等药物亦开展Ⅰ期临床研究。

SCT200 是一种自主研制的全人源 EGFR 单抗（IgG1 亚型），拟用于治疗结直肠癌、头颈鳞癌等多种实体瘤。其结直肠癌Ⅱ期临床研究结果显示，56 例接受≥1 剂量 SCT200 的 KRAS/NRAS/BRAF 野生型结肠癌患者中，客观缓解率（ORR）为 30.4%(17/56，95%CI 18.8%～44.1%)。剂量拓展组(6.0mg/kg qw)的 ORR 为 48.0% (12/25，95%CI 27.8%～68.7%)，中位无进展生存期为 5.2 个月(95%CI，3.6～5.5)，中位生存期为 20.2 个月(95%CI 12.1-未达到)。重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液（CPGJ602）联合伊尼妥单抗及化疗在 HER2 阳性且 KRAS、NRAS 和 BRAF 野生型的转移性结直肠癌患者中有效性和安全性的 Ib/II期临床研究正在进行。这是中国区域内首个获得 NMPA 批准的抗 HER2 及抗 EGFR

大分子生物药联合治疗的临床试验。EGFR 单抗靶向新药 CDP1 治疗晚期恶性实体瘤（头颈部鳞癌、结直肠癌、阴茎鳞癌）患者的安全性、耐受性和药代动力学的临床研究结果有待公布。HLX07 是创新型 EGFR 人源化单克隆抗体，目前该新药处于Ⅰb/Ⅱ期临床试验中。EMab-17 在 HSC-2 和 SAS 两种口腔鳞癌细胞系构建的小鼠异种移植模型显示抗肿瘤活性，表明该药物可用于 EGFR 阳性口腔鳞癌治疗（PMID:32218834），但尚未开展相关临床研究。

抗 EGFR 抗体药物中，EGFR、MET 双特异性抗体 Amivantamab 在肺癌及结直肠癌中均有一项研究正在进行，其中肺癌研究为国际多中心Ⅲ期研究，旨在评估奥希替尼及化疗后进展的 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者接受 Lazertinib 联合 Amivantamab 治疗的有效性。另有 EGFR/MET 双特异性抗体药物 EMB-01 及 EGFR/cMET/cMET 三特异性抗体药物 GB263T（靶向 EGFR 和两个不同 cMET 表位）正在开展国际多中心Ⅰ/Ⅱ期研究，适应证为非小细胞肺癌及结直肠癌。此外，2 款针对 EGFR 及 HER3 的药物，SI-B001 为 EGFR/HER3 双抗，正在第三代 EGFR TKI 治疗失败的非小细胞肺癌人群中进行 SI-B001 联合甲磺酸奥希替尼片治疗的Ⅱ/Ⅲ期临床研究；BL-B01D1 作为一个靶向 EGFR 及 HER3 的双特异性 ADC 药物，有 3 项Ⅰ期临床研究正在进行中，以乳腺癌、泌尿系肿瘤及消化道肿瘤等晚期实体瘤为入组人群。此外，EGFR/4-1BB 双抗药物 BNA035 也尚在Ⅰ期临床研究阶段。抗 EGFR 单克隆抗体安美木单抗及匹姆瑞妥单抗相关研究有 10 项。其中，9 项研究涉及匹姆瑞妥单抗，该药物为改良型抗 EGFR 单克隆抗体，均为国内Ⅱ期研究，涉及鼻咽癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、肺鳞癌、胃癌等多瘤种。

3. 简评

相较 2021 年，抗 EGFR 药物相关临床研究仍是实体肿瘤研究热点，肺癌及消化道肿瘤是主要研究瘤种。针对 EGFR 耐药后突变或罕见突变的新药Ⅰ期临床研究数量增长显示企业对于耐药后药物研发的持续投入。新型抗 EGFR 抗体如双特异性抗体、ADC 等相关研究数量较少，但已显示出初步成效，该领域未来发展具有很大潜力。随着肿瘤免疫治疗时代的到来，结直肠癌抗 EGFR 治疗也迎来了巨大机遇，如包含抗 PD-1/PD-L1/CTLA-4 抗体的 ICIs 联合抗 EGFR 治疗是否能提高疗效，并进一步转化为患者的生存益处值得更多研究开展验证。

（执笔：周尘飞）
（审校：刘天舒）

十九、EP4（prostaglandin E2 receptor 4，前列腺素 E2 受体 4 亚型）

1. 靶点机制（图 39）

EP4 表达于肿瘤基质中的肿瘤细胞、成纤维细胞和免疫细胞表面。动物实验表明，免疫细胞上的 EP4 受体参与肿瘤生长，其机制与 PGE2 的功能直接相关。PGE2 的经典功

能包括能通过 PI3K/AKT 和 Ras-MAPK、ERK 信号转导途径增强肿瘤细胞的存活能力。近年来研究发现，PGE2 还可通过抑制 NK 细胞功能来减缓恶性肿瘤免疫循环（cancer-immunity cycle，C-IC），抑制树突状细胞前体对 TME 的作用。这对于 $CD8^+T$ 细胞的肿瘤相关抗原启动及其从肿瘤引流淋巴结转移到肿瘤组织至关重要。此外，PGE2 可激活肿瘤组织中存在的几个关键免疫抑制细胞，并抵消效应 $CD8^+T$ 细胞的杀肿瘤特性。在上述作用的驱使下，肿瘤发展为非 T 细胞敏感的肿瘤，并导致对免疫治疗耐药。选择性抑制 EP4，可激活 cAMP-ERK 和 PI3K 的信号传导，抑制肿瘤生长，能够恢复肿瘤的免疫反应性。因此，普遍认为 EP4 拮抗剂治疗可通过抑制 PGE2 在肿瘤中的免疫抑制和致瘤作用，并可能使免疫检查点抑制剂在非炎症和 C-IC 缺陷型肿瘤患者中的治疗更加敏感。

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

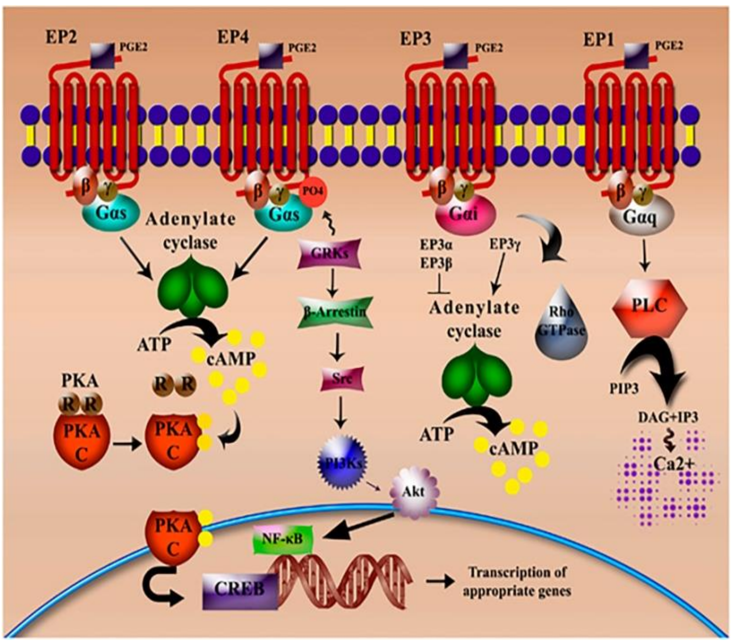


图 39

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

2. 临床研究申报概况

目前新一代 EP4 受体小分子拮抗剂进入临床研究阶段，YY001 是国内首个自主原研高选择性 EP4 受体拮抗剂，该靶点全球尚无同类药物上市。2022 年，评价 YY001 治疗晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征的开放性I期临床研究正式启动。

3. 简评

如 2021 年度 EP4 简评所述，抗 EP4 治疗联用抗 PD-1 治疗可以发挥强大的协同作用，YY001 的临床前研究已证实，与 PD-1 抑制剂联用可显著增强治疗效果，有望将 PD-1 抗

体治疗不敏感的冷肿瘤转变为热肿瘤，未来 EP4 抑制剂与 PD-1 抑制剂的联用，仍是值得探索与期待的晚期实体瘤新型治疗策略。

（执笔：薛俊丽）

（审校：徐瑞华）

二十、**EZH1/2**（enhancer of zeste homolog 1/2，组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1/2）

1. 靶点机制（图 40）

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

资料来源：Jung CK,Kim Y,Jeon S,et al.Clinical utility of EZH1 mutations in the diagnosis of follicular-patterned thyroid tumors[J].Hum Pathol,2018,81:9-17.doi:10.1016/j.humpath.2018.04.018.

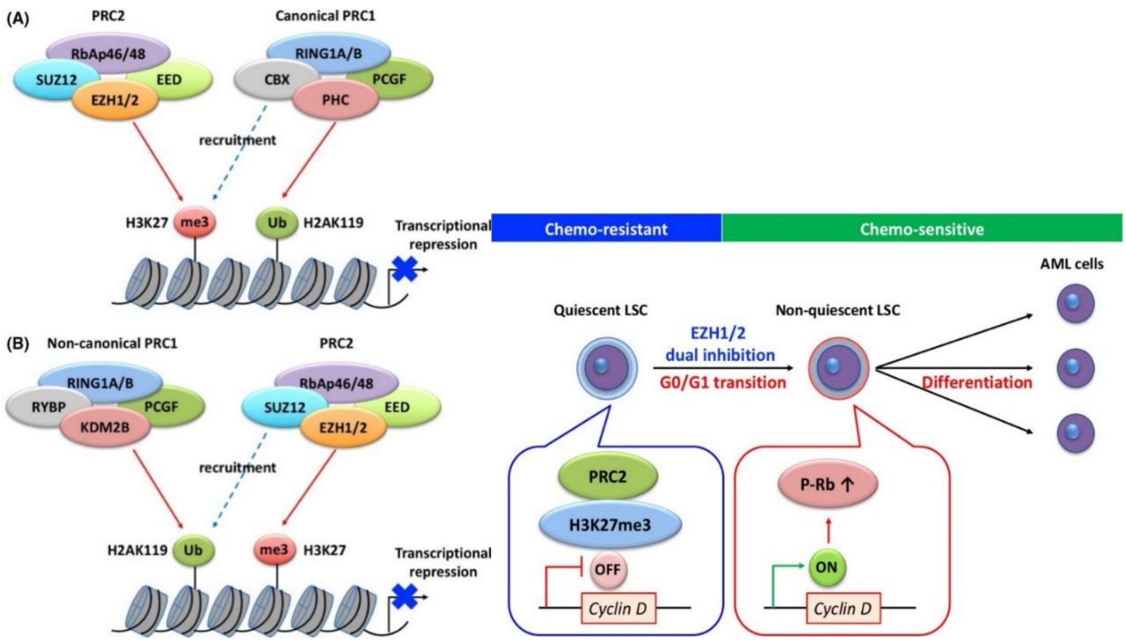


图 40

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

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

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

2. 临床研究申报概况

2022 年 9 月 26 日，第一三共（Daiichi Sankyo）宣布，日本厚生劳动省已经批准了 EZH1/2 双重抑制剂 Ezharmia（Valemetostat，伐美妥司他）(DS-3201，DS-3201b)的上市申请，用于治疗复发/难治性 T 细胞白血病/淋巴瘤成人患者，这也是全球第一个获得监管单位批准的 EZH1/2 双重抑制剂。目前伐美妥司他在美、澳、欧洲的 2 项Ⅱ期临床试验正在进行中（ClinicalTrial 登记号：NCT04842877、NCT04703192），以研究伐美妥司他针对复发/难治性 B 细胞淋巴瘤的疗效，以及伐美妥司他针对复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤的疗效。

根据中国药物临床试验登记与信息公示平台登记情况，国内唯一在中国申报临床研究的 EZH1/2 双重抑制剂 HH2853，在 2022 年度开启了评价口服 HH2853 在复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者中有效性和安全性的开放、多国、多中心、单臂Ⅰb/Ⅱ 期临床研究（CTR20221416）。

3. 简评

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

（执笔：薛俊丽）

［审校：张力（中山大学附属肿瘤医院）］

二十一、**FcγRⅡB**（Fc fragment of IgG receptor Ⅱb，IgG 受体Ⅱb 的 Fc 片段）

1. 靶点机制（图 41）

FcγRIIB（也可简写为 FCGR2B）属于 Fcγ 受体家族，是典型的抑制性 Fcγ 受体，该基因编码的蛋白是免疫球蛋白γ复合物 Fc 区的低亲和力受体。其编码蛋白参与免疫复合物的吞噬作用和 B 细胞产生抗体的调节，可以抑制附近的免疫受体酪氨酸激活基序 ITAM 通路，降低抗体免疫治疗效果。正是由于其表达异常的情况，以及与肿瘤发展之间的关系，被定位于可能用于治疗肿瘤的新靶点。研究发现，FcγRIIB 在多种类型的非霍奇金淋巴瘤中过度表达，且其过度表达与 难治性非霍奇金淋巴瘤的不良预后相关。

资料来源：*https://bioinvent.com/*.

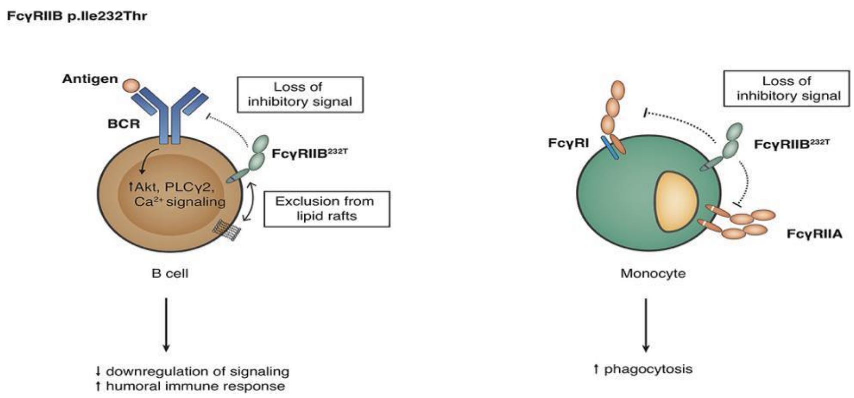


图 41

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

2. 临床研究申报概况

由 BIOINVENT 公司研发的 FcγRⅡB 单抗 BI-1206 于 2022 年 1 月获得 FDA 授予的孤儿药资格。同时，凯信远达公司将 BI-1206 引进，使它成为目前唯一获批在中国进行临床研究的 FcγRⅡB 靶向药，目前 BI-1206 正在进行Ⅰ期临床研究，旨在评价 BI-1206 与利妥昔单抗联合治疗复发/难治性的惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的安全性和耐受性。

3. 简评

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

FcγRⅡB 蛋白在非霍奇金淋巴瘤中过度表达，且其过度表达与难治性非霍奇金淋巴瘤的不良预后相关，因此，针对这一靶点的药物选择了非霍奇金淋巴瘤作为主要的适应证正在进行探索。如果不能够在其他肿瘤的适应证方面有新的考虑，如在基础研究中新的发现，其临床应用范围比较小，即使是探索一下联合治疗的方案，也难以有大的突破，因为非霍奇金淋巴瘤的标准治疗的疗效较好，可选择的药物也多，不属于未被满足的急需治疗的适应证范围。

（执笔：薛俊丽）

［审校：张力（北京协和医院）］

二十二、FGFR（fibroblast growth factor receiptor，成纤维细胞生长因子）

1. 靶点机制（图 42）

肿瘤微环境重要的组成之一是肿瘤相关成纤维细胞；与正常纤维细胞相比，是肿瘤相关成纤维细胞是体积较大的纺锤形间充质细胞；活性受肿瘤细胞分泌的生长因子调控；同时，其自身还可以分泌成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）。FGF 作为 FGFR 的配体家族，由 22 个功能不同的配体组成，其中 18 个配体通过 4 个高度保守的跨膜酪氨酸激酶受体 FGFR1-4 发挥作用，配体与受体结合可促进受体二聚化，激活下游信号传导通路，如 PLC-γ/Ca2+、RAS/MAPK、FRS2/PI3K/AKT 及 PLC-γ/PKC 等通路。这些信号传导途径在多种生理过程如细胞增殖、分化、迁移和凋亡中均起着至关重要的作用。FGFR 在多种细胞类型上表达。当 FGFR 发生突变或过表达时，会引起 FGFR 信号通路过度激活，并进一步诱发正常细胞癌变。

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

2. 临床研究申报概况

目前，国内进入临床研究阶段的有 24 项（有 2 项是国际多中心试验），已完成 3 项，21 项正在进行中。这些产品大致可分为泛（多靶点）FGFR 抑制剂和选择性 FGFR 抑制剂。泛 FGFR 亚型的研究药物较多共 9 款，包括仑伐替尼、瑞戈非尼、帕唑帕尼、Gunagratinib、法米替尼、MAX-40279、安罗替尼、FH-2001、CGT-6321。选择性 FGFR 药物共 4 款，为

SYHX2005、Fexagratinib、索凡替尼、ABSK061。其中，进入III期临床试验阶段的药物有1 款，为安罗替尼。进入II期临床试验阶段的药物有 4 款，为 Fexagratinib、Gunagratinib、索凡替尼、MAX-40279。进入I期临床试验阶段的药物有 6 款，为 SYHX2005、法米替尼、ABSK061、MAX-40279、FH-2001、CGT-6321。有 3 款处于 BE 阶段的药物，为仑伐替尼、瑞戈非尼、帕唑帕尼。

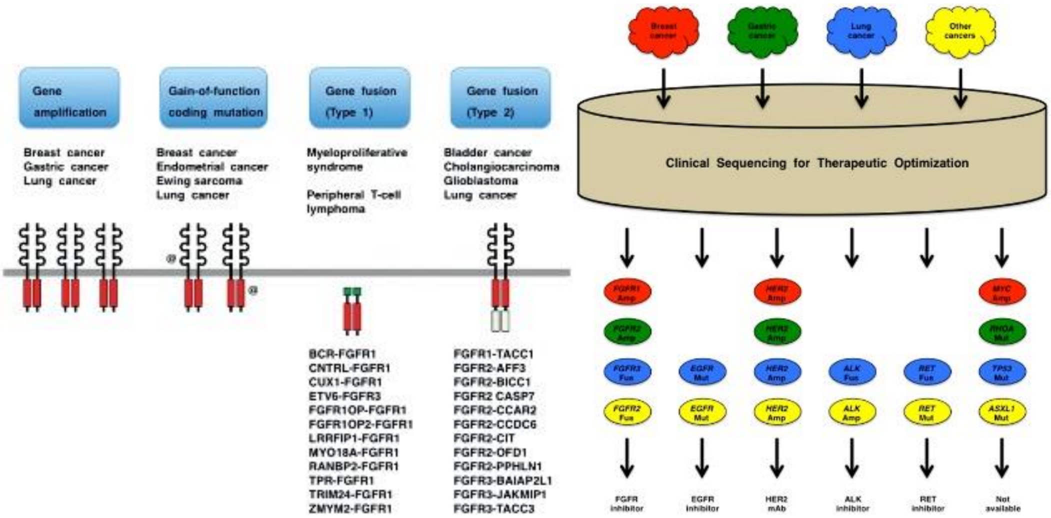


图 42

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

抗 FGFR 或 FGF 是针对于有 FGF 和/或 FGFR 改变肿瘤的一种有前景的治疗方法。2019 年 4 月,Erdafitinib 被加速批准用于 FGFR 改变的尿路上皮癌，pemigatinib 在 2020 年 4 月被加速批准用于 FGFR2 融合或其他重排的胆管癌。FGF-FGFR 信号通路受到了更多的关注。针对这一途径的药物，包括非选择性和选择性 FGFR TKI、抗 FGF/FGFR 单克隆抗体和 FGF 配体陷阱。另外，选择性 FGFR 抑制剂又可分为非共价 FGFR 抑制剂和共价 FGFR 抑制剂。由于泛 FGFR 抑制剂的全身毒性，更多的选择性非共价 FGFR 抑制剂被开发出来。尽管非选择性 TKI 药物 Pazopanib 和 Ponatinib 在伴有 FGFR2 融合的肝内胆管癌（intrahepatic Cholangiocarcinoma，ICCA)患者中显示出了抗肿瘤活性，但其他临床前和临床试验强调了使用非选择性 FGFR-靶向治疗药物的缺陷，包括脱靶副作用的问题。因此，使用选择性 FGFR 激酶抑制剂是解决这些问题的合理方法。

3. 简评

过去 10 年对 FGF 及其相关的 FGFR 进行了广泛研究，研究重点是 FGF-FGFR 信号的治疗潜力。FGF 通路由 22 个人类 FGF 和 4 个高度保守的跨膜受体组成，即 FGFR1-4，具有细胞内酪氨酸激酶结构域，由 4 种独立基因编码，通过硫酸乙酰肝素或 Klotho 依赖性途径介导 FGF 信号转导。FGFR 是单链糖蛋白，由胞外区、跨膜区和胞内区组成。在细

胞表面结合 FGF 后，配体依赖的受体二聚体触发 FGF-FGFR 信号通路。这导致受体激酶结构域的细胞内磷酸化，细胞内信号的级联，以及激活许多细胞内生存和增殖途径的基因转录。FGF-FGFR 相互作用的特异性受到受体副核苷酸的不同配体结合能力、FGFR 的选择性剪接、配体和受体的组织特异性表达，以及促进 FGF-FGFR 相互作用并增加配体特异性的细胞表面或分泌蛋白的影响。虽然 FGFR 抑制剂的疗效令人鼓舞，但其反应率和反应持续时间低于传统上在其他癌基因成瘾肿瘤（如 EGFR 或 ALK 驱动的肺癌)中观察到的疗效。虽然多克隆 FGFR2 激酶结构域突变形式的获得性耐药缩短了患者受益的持续时间，但连续活检和 ctDNA 分析可以帮助确定耐药机制，并指导 FGFR 抑制剂的后续使用。总之，为了扩大和延长 FGFR 抑制剂对患者的益处，我们需要更好地了解其原发性和继发性耐药机制，并针对其机制开发可以延迟或克服耐药的联合抑制剂和下一代抑制剂。

（执笔：李因涛）

（审校：刘子玲）

二十三、**HDAC**（histone deacetylase,组蛋白去乙酰化酶）

1. 靶点机制(图 43)

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

2. 临床研究申报概况

在 2022 年度申报的临床研究中，仅 2 项涉及 HDAC 抑制剂，分别为贵州百灵的普依司他（选择性抑制 HDAC1、HDAC2）和西达本胺，均为特异性 HDAC 亚型选择性抑制剂。前者已进入临床Ⅱ期，旨在探索注射用甲磺酸普依司他治疗复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的有效性和安全性；后者也是目前我国最早且唯一获批的 HDAC 抑制剂，本年度申报的研究为联合用药的新适应证探索，即联合替雷利珠单抗一线治疗 PD-L1 表达阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的随机、双盲、对照、多中心Ⅱ期临床试验。

除已获批上市的 5 款药物外，目前全球仍有多款 HDAC 药物处于单药或联合用药的临床开发中，亦有多款 HDAC 双靶点抑制剂处于临床早期开发阶段。其中单药研究多集中在不同类型的淋巴瘤领域，而在实体瘤的探索中，多采用联合治疗方案或双靶点药物。

其中研发最快的为选择性抑制 HDAC1、2 和 3 亿腾景昂公司的恩替诺特（Entinostat），中国国家药监局已正式受理恩替诺特的新药上市申请，其适应证为：联合芳香化酶抑制剂用于治疗 HR 阳性、HER2 阴性，经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

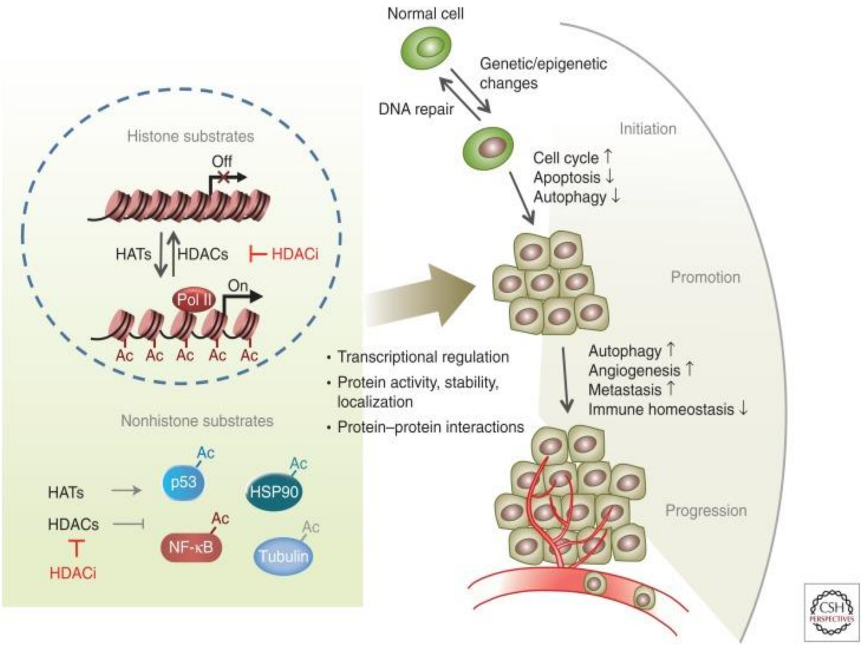


图 43

资料来源：Li Y,Seto E.HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy[J].Cold Spring Harb Perspect Med,2016,6(10):a026831.doi:10.1101/cshperspect.a026831.PMID:27599530;PMCID:PMC 5046688.

3. 简评

随着 5 款 HDAC 抑制剂的上市获批，确立了 HDAC 作为肿瘤治疗靶点的重要性，并掀起了该靶点的临床开发热潮。但由于 HDAC 在体内以多蛋白复合物存在，且缺乏 HDAC 亦会引发相关副作用，致使该靶点的药物开发亦存在一定的挑战。特别是在实体瘤领域，单药疗效有限。因此，除继续探索和开发高选择性高活性的抑制剂外，联合用药、双靶点抑制剂已是目前的研究热点。此外，新型的蛋白降解靶向联合体（proteolysis targeting chimeras，PROTAC）技术用于抑制 HDAC 的开发也是目前的热点，尽管还处于起步阶段，但其靶向诱导选择性蛋白降解的独特机制，不仅增强了选择性，且减少了药物的暴露剂量，理论上较传统抑制剂可能更优，其疗效和安全性还需更多的临床研究来进一步验证。

资料来源：

1. Shanmugam G,Rakshit S,Sarkar K.HDAC inhibitors:Targets for tumor therapy,immune modulation and lung diseases[J].Transl Oncol,2022 Feb;16:101312.doi:10.1016/j.tranon.2021.101312.Epub 2021 Dec 16.

2. Smalley JP,Cowley SM,Hodgkinson JT.Bifunctional HDAC therapeutics:one drug to rule them all?[J].Molecules,2020,25(19):4394.doi:10.3390/molecules25194394.

（执笔：石　燕）

（审校：陆　舜）

二十四、HER2（human epidermal growth factor receptor 2，人表皮生长因子受体 2）

1. 靶点机制（图 44）

原癌基因 *HER2* 又称 *C-erbB-2* 基因，定位于染色体 17q12-21.32 上，编码相对分子质量为 185kD 的跨膜受体样蛋白。HER2 同其他 ERBB 家族成员均为具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，由胞外配体结合区、单链跨膜区及胞内蛋白酪氨酸激酶区三部分组成。HER2 蛋白主要通过与家族中其他成员，包括 HER1（EGFR）、HER3 和 HER4 形成异二聚体而与各自的配体结合。HER2 蛋白常为异二聚体首选伴侣，且活性常强于其他异二聚体。当 HER2 与配体结合后，主要通过引起受体二聚化及胞质内酪氨酸激酶区的自身磷酸化，激活酪氨酸激酶的活性。HER2 蛋白介导的信号转导途径主要有 RAS/RAF/分裂素活化蛋白激酶（MAPK）、PI3K/AKT、信号转导及转录激活（STAT）和磷酸酯酶 C（phospholipase C，PLC）等。*HER2* 的变异形式包括过表达、突变及扩增。*HER2* 过表达的发生率在乳腺癌中比例最高，在胃癌、结肠癌中阳性率依次降低。

目前，获得国内外药监部门批准的针对 HER2 的靶向药主要有 4 大类：第一类是小分子酪氨酸激酶抑制剂，包括来那替尼（Neratinib）、吡咯替尼（Pyrotinib）、拉帕替尼（Lapatinib）和图卡替尼（Tucatinib）；第二类是大分子单克隆抗体，包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和伊尼妥单抗；第三类是抗体偶联药物，如恩美曲妥珠单抗（T-DM1）、Trastuzumab Deruxtecan（DS-8201）和维迪西妥单抗；第四类是双特异性抗体，如泽尼达托单抗、Anbenitamab（KN026）、MBS301、KM2577。 这些靶向药的主要适应证为 *HER2* 阳性的乳腺癌和胃癌。抗 *HER2* 突变的其他药物及适应证的临床研究也在进行之中。

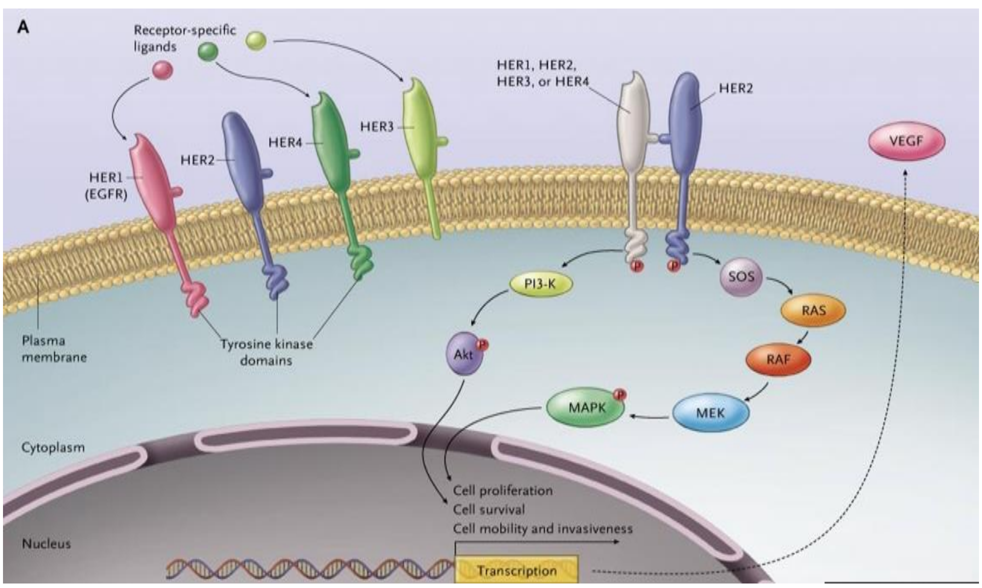


图 44

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

2. 临床研究申报概况

（1）HER2 抗体

2022 年新增 11 项 HER2 单抗的临床研究。其中，比较帕妥珠单抗生物类似药 HLX11 和欧盟市售的 Perjeta®对早期或局部晚期 *HER2* 阳性 *HR* 阴性乳腺癌患者新辅助治疗的疗效和安全性的双盲、随机、平行组、多中心、Ⅲ期临床研究是 1 项国际多中心研究；其余的国内临床研究仍然多集中在乳腺癌中，但也不乏泛瘤种或其他瘤种的研究，如为从既往研究治疗中获益的肿瘤患者继续提供 KN026 和/或 KN046 的开放、多中心、扩展临床研究（Rollover Study）；评估注射用 TQB2930 在晚期恶性肿瘤受试者中耐受性和药代动力学的Ⅰ期临床试验；评估 KN026 联合化疗在一线治疗失败的 *HER2* 阳性胃癌（包括胃-食管结合部腺癌）受试者中有效性、安全性、药代动力学及免疫原性的多中心、随机双盲、安慰剂对照Ⅱ/Ⅲ期临床研究。

此外，HER2 双特异性抗体继续崭露头角，2022 年新增 4 项，但都处于Ⅰ期临床试验。步长制药的 BC004 为靶向 HER2 及 CD3，2022 年获批了一项评估注射用 BC004 在 *HER2* 阳性的晚期实体瘤患者中的安全耐受性、初步有效性和 PK 特征的Ⅰ期临床研究。华润医药的 NIP142 和拜耳医药的 BAY 2927088 为靶向 EGFR 和 HER2 的药物，分别于 2022 年获批了评价 NIP142 胶囊在 *EGFR* 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和有效性的单臂、开放、多中心的Ⅰa/Ⅰb 期临床试验，一项在携带 *EGFR* 和/或 *HER2* 突变的晚期 NSCLC 受试者中评估 BAY 2927088 的开放、首次人体研究。四环医药的 KM257 为重组抗 HER2 结构域Ⅱ和结构域Ⅳ双特异性抗体，2022 年获批了一项评价 KM257 在 *HER2* 阳性或表达的晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和有效性的单臂、开放、多中心的Ⅰ期临床研究。

（2）HER2 TKI

2022 年新增 HER2 TKI 临床研究 11 项。其中 2 项为国际多中心实验，分别为：1 项在 *HER2* 异常的晚期或转移性实体瘤患者中进行的 BI 1810631 单药治疗的开放性、Ⅰ期、剂量递增（含剂量确证和扩展）试验；Tucatinib 或安慰剂联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗维持治疗转移性 *HER2* 阳性乳腺癌受试者的随机、双盲、Ⅲ期临床研究为国际多中心试验。另有 6 项关于来那替尼和达可替尼的生物等效性研究，这 6 项均为在健康受试者中进行的等效性试验。3 项Ⅰ期临床试验，包括一项探讨 Tucatinib（MK-7119）用于中国 *HER2* 阳性晚期实体瘤（包括乳腺癌、胃或胃食管交界处腺癌和结直肠癌）受试者的安全性和药代动力学的Ⅰ期临床研究；评价 TL938 在 *HER2* 阳性晚期肿瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征的剂量递增的Ⅰ期临床试验等。

（3）HER2 ADC 药物

2022 年 HER2 ADC 临床研究仍然呈现百家争鸣景象。来自 12 家药企的 21 个项目共涉及了 11 个 HER2 ADC 药物。其中阿斯利康的 Trastuzumab Deruxtecan（T-DXd）单药或

T-DXd 序贯 THP 对比 ddAC-THP 用于高危 *HER2* 阳性早期乳腺癌受试者新辅助治疗的Ⅲ期开放性试验（DESTINY-Breast11）为一项国际多中心试验。已上市的维迪西妥单抗分别开展了 1 项Ⅱ期和Ⅲ期临床研究，研究范围分别为膀胱癌和尿路上皮癌。百奥泰在继 BAT8001 停止研究后，又开启了一项评价注射用 BAT8010 在局部晚期或转移性实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步临床有效性的多中心、开放的Ⅰ期临床研究。百利天恒的 BL-M07D1 和复旦张江的 FDA022 仍处于Ⅰ期临床研究，浙江医药的 ARX788、百力司康的 BB-1701、映恩生物的 DB-1303、石药集团的 DP303C、杭州多禧的 DX126-262、复星医药的 IKS014（FS-1502）、乐普医疗的 MRG002 已进入Ⅱ期临床研究。恒瑞医药的 SHR-A1811 新获批了 3 项Ⅰ/Ⅱ期临床研究和一项Ⅲ期临床研究。上述新增 24 项临床研究涉及了乳腺癌、尿路上皮癌、消化道肿瘤、胃癌等多个瘤种，研究所涉及的治疗策略包含了 HER2-ADC 单药、HER2-ADC 联合 HER2-TKI、HER2-ADC 联合 PD-1 抗体。

3. 简评

抗 HER2 治疗作为靶向治疗，已有丰富的临床应用数据。从乳腺癌中的应用延伸到了胃癌等消化道肿瘤，2022 年也有多项在肺癌、尿路上皮癌等肿瘤中开展的临床研究。肿瘤治疗以抗 HER2 治疗为契机，开启了异病同治的局面。2022 年的临床研究仍以 ADC 为热点，在通过临床研究寻找最佳治疗策略和治疗患者群的同时，未来的基础研究仍需要集中在如何提高 ADC 的 DAR、循环中两种药物成分链接的稳定性、肿瘤局部的渗透性等。此外，对 *HER2* 低表达患者，ADC 的旁观者效应及其临床应用价值也有待进一步研究。已趋于成熟的 HER2 单抗，在乳腺癌治疗中已获得不可动摇的地位，如曲妥珠单抗、帕托珠单抗联合治疗 *HER2* 阳性的晚期乳腺癌患者，并且依然能为患者带来总生存期获益。然而，HER2 单抗目前在非小细胞肺癌中的临床数据并不理想，仍然是 ADC 有望为晚期非小细胞肺癌患者带来治疗上的希望。HER2 TKI 属于小分子药物，作用于 HER2 的胞内段，当于 HER2 单抗联用时，可以同时从胞内、胞外阻断 HER2 信号，降低耐药率，提高治疗响应性，同时小分子药物在穿透血脑屏障中具有一定优势，HER2CLIMB 研究数据说明，在治疗脑转移患者中，HER2 TKI 联合曲妥珠单抗和卡陪他滨可使 *HER2* 阳性的脑转移乳腺癌患者在无病生存期及总生存期获益。

（执笔：郭　卉）

（审校：潘宏铭）

二十五、HIF-2α（hypoxia-inducible factor 2 alpha，缺氧诱导因子 2α）

1. 靶点机制（图 45）

HIF-2α是 HIF 转录因子家族成员，其活性异常可驱动肾透明细胞癌等恶性肿瘤的发生发展。HIF-2α是一种参与对氧浓度生理反应的转录因子，其活性受氧依赖的缺氧诱

导因子脯氨酰羟化酶（PHDs）调控。当氧利用率高（正常氧）时，这些酶会羟化氧依赖域上特定脯氨酸的残基，形成 VHL（von Hippel-Lindau）底物识别位点。VHL 识别 HIF-2α 的羟基化修饰构象形式并与之结合，通过蛋白酶将其快速降解。缺氧条件下，PHDs 没有足够的氧气底物来催化 HIF-2α 羟基化，而 VHL 无法结合未经修饰的 HIF-2α，导致 HIF-2α 积累并转移到细胞核中，与组成型表达的芳烃受体核转运子（ARNT，又称 HIF-1β）异二聚化形成活性转录因子复合物，该复合物识别缺氧反应元件（HRE），导致促红细胞生成素、VEGF 等数种蛋白表达增加，调节血管生成、增殖、迁移和免疫逃逸。

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

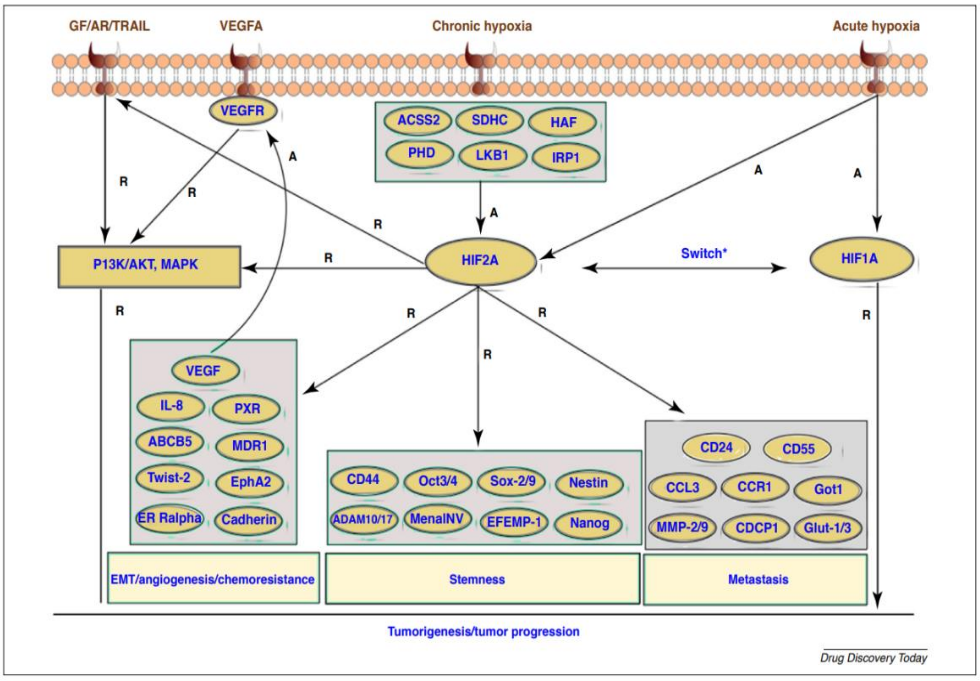


图 45

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

2. 临床研究申报概况

HIF-2α 抑制剂 Belzutifan 已经成功获批，为了进一步扩充适用人群，2022 年新增加了 1 项 Belzutifan 单药的Ⅱ期国际多中心单臂研究，研究人群包括胰腺神经内分泌肿瘤（pNET）（A2 组）或 von Hippel-Lindau（VHL）病（B1 组）、VHL 病需要有肾透明细胞癌、嗜铬细胞瘤/副神经节瘤（PPGL）或 pNET 患者。

3. 简评

2021 年 FDA 已批准 Belzutifan 用于 VHL 病相关的肾癌、中枢神经系统（CNS）血管母细胞瘤或 pNET。获批适应证的 Belzutifan 临床研究仅纳入 VHL 病患者，新增加的这项

研究不仅纳入了更广泛的 VHL 病患者，并且 A2 组纳入的 pNET 患者对基因并无限定。HIF-2α 抑制剂目前在肾细胞癌（RCC）中的探索已不再局限于 *VHL* 基因改变患者，包括和 PD-1 单抗、VEGFR-TKI 如仑伐替尼或 PARP 抑制剂等多个联合治疗临床研究也在开展之中，相信单药扩展适应证或联合治疗的探索将进一步扩展 HIF-2α 抑制剂适用人群，并提高治疗有效率。然而，国内药企目前尚未有获批进行Ⅰ期临床的产品。

（执笔：贾　茹）

（审校：任胜祥）

二十六、IL-15（Interleukin-15，白介素 15）

1. 靶点机制（图 46）

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

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

2. 临床研究申报概况

国际上已于数年前开始靶向 IL-15 或 IL-15RA 的药物临床试验。2019 年 12 月，美国 FDA 授予 ImmunityBio 的 IL-15 超级激动剂 Anktiva（N-803/ALT803）突破性疗法认定和快速通道指定。2022 年 7 月，FDA 已受理 Anktiva 的生物制品许可申请（BLA），用于治疗卡介苗（BCG）无反应的非肌层浸润性膀胱癌原位癌患者。2021 年 1 月，Bioniz Therapeutics 的新型免疫调节剂 BNZ-1（IL-2、IL-9 和 IL-15 选择性抑制剂），其Ⅱ期临床结果的得到 FDA 的积极反馈，相应Ⅲ期试验正在设计与启动。此前 BNZ-1 已获得 FDA 及欧盟委员会治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤孤儿药资格认定。国外其他新药的最新研究，如 SOTIO 的 IL-15 超级激动剂 SOT101 与 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联用治疗实体瘤的Ⅱ期临床试验（NCT05256381），Neoleukin 的针对 IL-2 和 IL-15 的新型细胞因子受体激动剂

NL-201 单药或联合帕博利珠单抗治疗实体瘤的Ⅰ期临床试验（NCT04659629），Nektar Therapeutics 的 IL-15 受体激动剂 NKTR-255 联合 CAR-T 细胞治疗大 B 细胞淋巴瘤的Ⅱ～Ⅲ期临床试验（NCT05664217），Obsidian Therapeutics 的具有可调控膜结合 IL-15 装甲的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte，TIL)cytoTIL15（OBX-115）治疗转移性黑色素瘤研究拟进入临床阶段，可见国际上已掀起对该靶点的研究热潮。

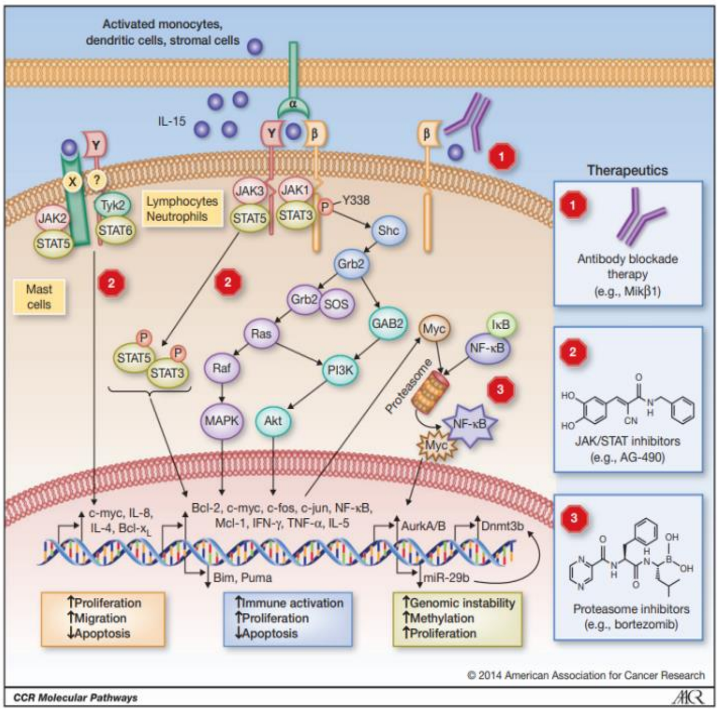


图 46

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

目前国内暂无相关药物上市，但近年来，许多企业已经关注到了此靶点，设计并启动了相关的药物临床试验，如恒瑞医药的 IL-15 融合蛋白 SHR-1501、博际生物的肿瘤靶向性 IL-15 融合蛋白 BJ-001、复诺健的新型抗肿瘤免疫增强型Ⅰ型单纯疱疹溶瘤病毒 VG161（同时携带 IL12、IL15/15RA 和 PD-L1 阻断肽的基因）等药物投入了临床研究。

现国内已登记的 IL-15 或 IL-15RA 靶向药临床试验约 11 项。其中，今年新登记及公示的共 5 项（2 项Ⅰ期国内试验、2 项 I/Ⅱ期国内试验、1 项Ⅱ期国际多中心试验），如赛诺菲的 IL-2 靶向药物 SAR444245（THOR-707），与 IL-2Rα低亲和力、IL-2/15Rβγ天然亲和力，其联合其他抗癌疗法治疗晚期和转移性胃肠癌患者临床获益的Ⅱ期国际多中心试验已完成招募；恒瑞医药 SHR-1501 单药或联合卡介苗（BCG）膀胱灌注治疗膀胱癌的剂量递增和剂量拓展的Ⅰ/Ⅱ期临床研究；奥赛康的重组人 IL-15 前药-Fc 融合蛋白 ASKG315 治疗实体瘤的安全性、耐受性、人体药代动力学特征Ⅰ期临床研究。新增的两种溶瘤病毒临床试验：复诺健的 VG161 与纳武利尤单抗联合治疗晚期胃癌的Ⅰb/Ⅱa 期临床试验进行中；

复诺健的重组人 IL-12/15 单纯疱疹Ⅰ型双调控溶瘤病毒 VG2025 治疗晚期实体瘤的Ⅰ期临床试验已开始招募受试者。

此前已登记及公示的共 6 项（5 项Ⅰ期国内试验，1 项Ⅱ期国内试验）。包括 VG161 治疗晚期恶性肿瘤、晚期原发性肝癌的Ⅰ期临床试验；SHR-1501 治疗晚期恶性肿瘤的Ⅰ期临床试验；BJ-001 治疗晚期实体瘤的Ⅰ期临床试验。另有 3 家国内药企也已开展单剂量重组人白介素 15（rhIL-15）在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和免疫原性研究和联合治疗的探索。

3. 简评

当前靶向 IL-15 或 IL-15RA 的药物研发，主攻实体瘤和感染性疾病领域，部分国外团队已在临床试验中取得突破性进展，国内头部药企也在迎头赶上。目前，单药 IL-15 的临床前研究结果较好，但在临床试验中单独使用 IL-15 机制药物疗效有限。近年，国内外多项临床试验已开始探索应用 IL-15 联合其他药物及疗法（如放化疗、CAR-T 细胞治疗、TIL（Tumor Infiltrating Lymphocytes, 肿瘤浸润淋巴细胞）疗法、肿瘤靶向单克隆抗体、免疫检查点抑制剂和卡介苗等）治疗晚期恶性肿瘤，这些潜在协同作用的结果值得期待，药物及疗法的组合将为抗肿瘤临床实践带来新的希望。

（执笔：李　杰）

（审校：沈　琳）

二十七、**KRAS**（Kirsten rat arcomaviral oncogene homolog，Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）

1. 靶点机制（图 47、48）

RAS（rat sarcoma）基因是最早被发现的一种重要的致癌基因，其突变存在于约 30% 的人类肿瘤中，是人类肿瘤最常见的致癌基因突变。在 RAS 家族中，KRAS 是 RAS 的 3 个亚型之一，且相比于其他 2 种 RAS 亚型更易出现突变，在实体瘤中尤为常见，数十年来 KRAS 一直是精准治疗努力攻克的靶点，包括靶向 KRAS 蛋白本身、或其翻译后修饰、膜定位、蛋白质-蛋白质相互作用及 RAS 下游信号通路。但既往靶向 KRAS 突变的化合物研发均以失败告终，直至 2019 年 KRASG12C 抑制剂问世。近年来，研究的不断深入为肿瘤靶向 KRAS 治疗提供了新的可能性，KRAS 抑制剂的研发也因此取得了显著的进展。

研究发现，KRAS 蛋白作为分子开关发挥作用：它响应上游 EGFR 激活并调下游 MAPK 和 PI3K/mTOR 通路，最终控制细胞增殖、分化和存活。SOS1 是 KRAS 的关键鸟嘌呤交换因子（GEF），它在其催化结合位点结合并激活 GDP 结合的 RAS 家族蛋白，从

而促进 GDP 与 GTP 交换。除催化位点外，SOS1 还可以在变构位点与 GTP 结合的 KRAS 结合，从而增强其 GEF 功能，构成正反馈调节机制。SOS1 的消耗或其 GEF 功能的特定遗传失活已被证明会降低携带 *KRAS* 突变的肿瘤细胞的存活率。

KRAS 基因在肿瘤中突变有几种主要的亚型，除 G12C 外，还有 *G12V*、*G13V*、*G12D*、*G13D*，也就是蛋白的第 12 个或第 13 个氨基酸发生了特殊突变，从而产生强致癌基因。*KRAS-G12C* 突变指 KRAS 蛋白序列的第 12 个氨基酸，从正常的甘氨酸（代号为 G）突变为半胱氨酸（代号为 C)，导致其基因功能完全失控，细胞癌变。G12C 突变亚型占 RAS 总突变比例占非小细胞肺癌的 13%，结直肠癌为 3%～5%，其他众多实体瘤为 1%～2%。KRAS 是完美的抗癌靶点，曾被称为“肿瘤靶向药的圣杯”。靶向 KRAS G12C 抑制剂可以通过抑制核苷酸交换的重新激活，将癌蛋白捕获在非活性状态，达到显著抑制肿瘤的效果。基础科研人员和临床医务人员正在共同努力，以期开辟针对其他 KRAS 突变体的靶向治疗。继 G12C 之后，G12D 有望成为下一个被突破的 KRAS 突变亚型，其中结直肠癌占 12%，胰腺癌占 36%，非小细胞肺癌占 4%.

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

2. 临床研究申报概况

安进公司的索托拉西布（AMG510，Sotorasib)是目前全球范围内首个获批的高选择性、不可逆转的 KRAS G12C 突变抑制剂。2021 年 5 月 29 日，FDA 批准其上市，用于治疗携带 *KRAS-G12C* 突变且一线治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者，这是抗癌药物领域一个重要的里程碑事件。Mirati 公司的阿达格拉西布（MRTX849，Adagrasib）是全球第二个获批的 KRAS G12C 突变抑制剂。2022 年 12 月 12 日由 FDA 批准上市，用于治疗一线治疗失败且携带 *KRAS G12C* 突变的非小细胞肺癌患者。2021 年加科思药业的 KRAS G12 抑制剂 JAB-21822 于 2021 年 5 月获批 IND 进入临床阶段，同期获批的还有上海益方 D-1553，劲方医药的 GFH925 等 11 家药企，2022 年新增 5 家药企包括德昇济医药、默沙东、罗氏、济煜医药、江苏豪森，药物包括 D3S-001、MK-1084、RO7435846、JMKX001899、HS-10370 等。2022 年针对 KRAS G12C 抑制剂有 20 项临床研究在进行中，其中 3 项为Ⅲ期国际多中心临床研究，如在既往接受过治疗的局部晚期或转移性 *KRAS G12C* 突变非小细胞肺癌受试者中比较 JDQ443 与多西他赛的疗效和安全性的随机、对照、开放性、Ⅲ期研究；在携带 KRAS G12C 突变的既往经治的非小细胞肺癌患者中评价 MRTX849 对比多西他赛的随机、Ⅲ期研究；在标准一线治疗期间或治疗后疾病进展的携带 *KRAS G12C* 突变的晚期结直肠癌患者中评价 MRTX849 联合西妥昔单抗治疗对比化疗的随机、Ⅲ期研究。其余均为Ⅰ期/Ⅱ期临床研究（包括Ⅱ期注册临床研究），如 GEC255、MRTX849、D-1553、GFH925、GH35 片、JAB-21822 和 ZG19018。这些探索主要集中在 *KRAS G12C* 突变的非小细胞肺

癌和结直肠癌，也有在其他的晚期实体瘤患者中安全性、耐受性、药代动力学特征及初步抗肿瘤活性的I期剂量递增和剂量扩展研究。

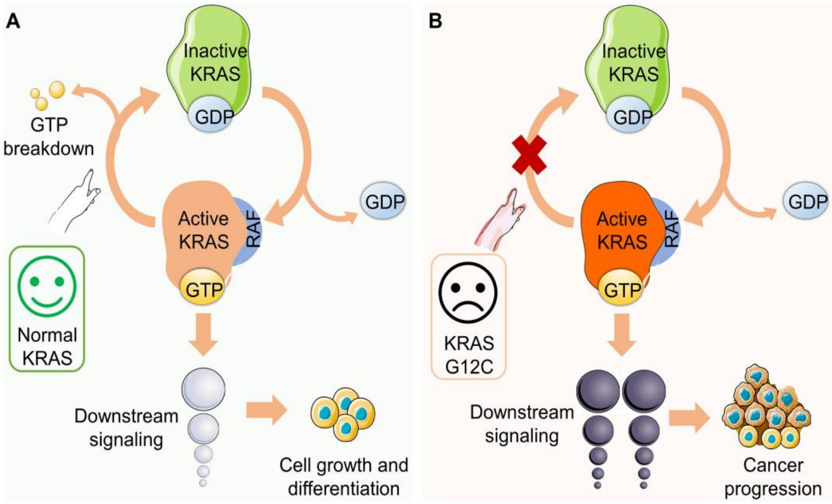


图 47 *KRAS* 生理作用及 *KRAS*（G12C）诱导肿瘤机制简图

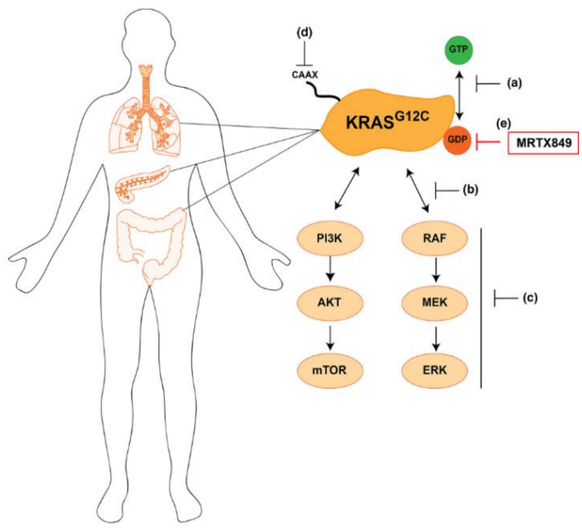


图 48

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

继 KRAS G12C 突变取得进展后，Mirati Therapeutics 公司的 MRTX1133 是首个公布临床前数据的 KRAS G12D 抑制剂，在体外研究中展现出剂量依赖性抑制 KRAS 信号通路的活性。2022 年 8 月，恒瑞医药获批启动了“评估在研 1 类新药 HRS-4642 注射液在携带 *KRAS G12D* 突变的晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性和药代动力学的临床研究”。这是国内首个获批临床研究的针对 KRAS G12D 的晚期实体瘤药物。

SOS1 作为 KRAS 通路负反馈调节的重要节点被认识到可能成为 KRAS 突变的肿瘤治疗的新靶点，因此，勃林格开发了 BI1701963，作为 first-in-class 的小分子泛 KRAS SOS1

抑制剂；据称可防止 KRAS 与关键调节因子 SOS1 结合。初步研究发现，BI1701963 显示出拮抗 G12、G13 突变 KRAS 等位基因的广泛活性，包括最普遍的 G12C 和 G12V 致癌变体。其机制可能是 pan-KRAS SOS1 抑制剂与 SOS1 结合并抑制 KRAS 和 SOS1 蛋白之间的相互作用，减少负载 GTP 的 KRAS 的形成。SOS1 抑制剂还拮抗由 RAF/MEK/ERK 通路抑制剂诱导的负反馈环节。由于安全性问题和有限的疗效，勃林格殷格翰公司已主动终止了 BI1701963 联合伊立替康治疗不可切除的局部晚期或转移性结直肠癌 KRAS 突变阳性患者的I期、开放、剂量递增试验。

3. 简评

从 1982 年，KRAS 被确定是人类肿瘤的致癌基因，到 2021 年有新药上市，花了整整 40 年，才成功开发出了针对该基因的分子靶向药物。KRAS 基因具备 3 个重要的特质：①在肿瘤中突变比例高，针对性抑制受益患者多。②携带 *KRAS* 突变肿瘤细胞的生长强烈依赖此基因。一旦被抑制，肿瘤细胞就会停止生长或者死亡。③正常细胞无 *KRAS* 突变，也不依赖此基因。故理论上，靶向 KRAS 的药物选择性高，毒副作用较小。因此，从 *KRAS* 突变被发现开始，科学家便一直在探索各种各样的办法来抑制 KRAS 的功能。无数科学家和药企前仆后继做出了不懈努力，但由于复杂的生物学原因，接踵失败，无数金钱和时间付之东流。直到 2013 年，美国科学家 Kevan Shokat 发现一种新的抑制 *KRAS* 突变的方法，并发表于《自然》杂志，才为开发 KRAS 靶向药物带来全新的思路。2021 年上市的索托拉西布就是由此而优化出来的新药。此后的 MRTX849、ARS-3248 等药物，均借鉴了类似的思路和方法。

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

（执笔：梁婷婷）

（审校：王　洁）

二十八、LAG-3（ympocyte activation gene-3，淋巴细胞激活基因 3）

1. 靶点机制（图 49）

LAG-3 定位于人 12 号染色体 20p13.3，包括 8 个外显子，相对应的 cDNA 编码含有 498 个氨基酸的膜蛋白，它是一种在效应 T 细胞和 Treg 表面表达的免疫检查点蛋白，可

调控 T 淋巴细胞和抗原呈递细胞的信号通路，在适应性免疫反应中起到重要作用。与 PD-1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（CTLA-4）一样，LAG-3 在原始 T 细胞上不表达，但在抗原刺激下可在 $CD4^+$和 $CD8^+$T 细胞上诱导表达。LAG-3 的抑制功能与它在细胞表面的表达水平密切相关，长期感染病毒、细菌和寄生虫引起抗原的持续暴露，会导致 $CD4^+$和 $CD8^+$T 细胞上 LAG-3 及其他抑制性共受体的高水平持续表达。这些 T 细胞失去了强大的效应器功能，称为衰竭性 T 细胞，导致肿瘤杀伤力下降，增强 Treg 活性，使 Treg 免疫抑制功能上调。研究表明，抑制 LAG-3 可让 T 细胞重新获得细胞毒活性，降低 Treg 抑制免疫反应的功能，从而增强对肿瘤的杀伤效果；而同时阻断 LAG-3 及 PD-1 或 PD-L1，有双重抑制效果，包括抑制 Treg 活性、促进 DC 成熟及挽救功能异常的 $CD4^+$/$CD8^+$T 细胞。LAG-3 的高表达与多种肿瘤的预后不良相关。LAG-3 已成为继 CTLA-4/PD-1/PD-L1 之后新型的肿瘤免疫治疗靶点。

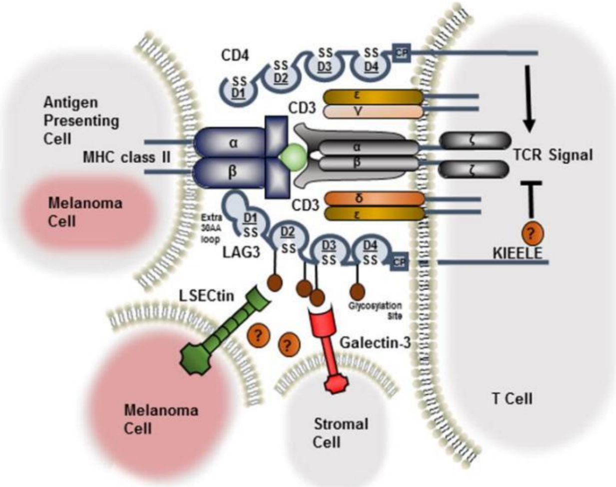


图 49

资料来源：Andrews LP,Marciscano AE,Drake CG,et al.LAG3(CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. Immunol Rev,2017,276(1):80-96.doi:10.1111/imr.12519.PMID:28258692; PMCID: PMC 5338468.

2. 临床研究申报概况

根据 ClinicalTrial 上的检索结果，全球针对 LAG-3 靶点正在进行的临床研究有近 60 项，目前绝大多数处于 Ⅰ/Ⅱ期临床研究阶段，占到所有研究的 80%以上。目前 BMS 的 Relatlimab、默沙东的 Favezelimab（MK-4280）、再生元的 Fianlimab（REGN3767）、Immutep 的 eftilagimod alpha（IMP321）和 MacroGenics 的 Tebotelimab（MGD013）进入了Ⅲ期临床研究，其余药物目前仍在 Ⅰ/Ⅱ期临床研究。

在一项I期临床研究中，默沙东公司的MK-4280单药疾病控制率仅达到17%，提示LAG-3 单抗单药使用疗效并不理想。而在与帕博利珠单抗联合治疗组中，其疾病控制率可以达到 40%，因此，后续的临床研究多采用联合用药模式。在过去的一年里，我国新注册了 17 项以 LAG-3 为靶点的临床研究，药物种类包括 LAG-3 单抗、与纳武利尤单抗或帕博利珠

单抗固定剂量复方制剂及融合蛋白。其中国外公司药物进展居前，17 项研究中的 4 项III期研究均为国外公司开展的国际多中心研究，包括默沙东公司的 MK-4280A（favezelimab 和帕博利珠单抗组成的复方制剂)和 BMS 公司的 Relatlimab/Nivolumab 固定剂量复方注射液，瘤种涉及非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、肝细胞肝癌和结直肠癌，治疗时机包括后线治疗及黑色素瘤术后辅助治疗。除后线治疗外，BMS 公司已经开始布局 Relatlimab 在肝细胞肝癌中的一线治疗，该公司注册了一项评价 Relatlimab 联合纳武利尤单抗和贝伐珠单抗用药治疗初治的晚期/转移性肝细胞癌的Ⅰ/Ⅱ期、安全性确认、双盲、安慰剂对照、随机研究（RELATIVITY-106）。

相比之下，2022 年国产的 LAG-3 单抗产品新注册有 8 项研究，都处在Ⅰ/Ⅱ期临床试验阶段（涉及药物包括 DNV3、HLX 26、LBL-007、GLS-012、MIL98 和 SHR-1802）。时迈药业、复星医药、誉衡生物、维立志博、天广实生物和恒瑞医药都开发了自己的 LAG-3 单抗产品。其中有 5 项是联合 PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期实体瘤/淋巴瘤的Ⅰ/Ⅱ期研究，1 项是联合卡瑞利珠单抗及苹果酸法米替尼用于晚期实体瘤的Ⅰ/Ⅱ期研究，2 项是 LAG-3 单抗单药用于局部晚期或转移性实体瘤的Ⅰ/Ⅱ期研究。国产 LAG-3 融合蛋白产品则是亿腾景昂的 EOC202，该公司在 2021 年注册了 EOC202 联合紫杉醇治疗转移性乳腺癌的Ⅱ期临床研究，2022 年底将 EOC202 与帕博利珠单抗联合开启了 EOC202 治疗头颈部鳞癌的探索。

3. 简评

LAG-3 是目前免疫检查点二代靶点中，临床数据较多、成药性相对确定的靶点，针对该靶点的抗体药物将来有可能成为重要的抗肿瘤药物。虽然研究已经很好地阐明了 LAG-3 作为检查点的免疫抑制效果，但 LAG-3 下游信号转导等具体机制尚不明确。早期临床研究数据也显示，针对 LAG-3 靶点的单药有效率有限。因此，目前的研究中探索的治疗方案多是与其他药物联合使用，特别是与 PD-1/PD-L1 单抗联合。与其他靶向药物如多靶点蛋白酪氨酸激酶抑制剂苹果酸法米替尼的联合也已提上日程。今后的研究中可以期待 LAG-3 单抗与其他靶点药物的联合。同时，针对 LAG-3 的抗体偶联药物仍有待进一步开发，是否能让 LAG-3 单抗携带某种激活 T 细胞的小分子去激活肿瘤微环境中的耗竭前 T 细胞值得期待。

（执笔：何雅億）
（审校：魏　嘉）

二十九、MET（mesenchymal to epithelial transition factor，间质表皮转化因子）

1. 靶点机制（图 50）

MET 编码合成的蛋白 c-MET，是一种可以与肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）结合的受体酪氨酸激酶。c-MET 通路正常表达时可促进组织的分化与修复，当表达

或调节异常时则可促进肿瘤细胞增殖与转移。MET 通路异常激活存在于诸多实体瘤中，包括脑瘤、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、头颈癌、肺癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌及软组织肉瘤等。MET 通路的异常激活可以通过非 HGF 依赖性机制发生，主要包括 MET 14 外显子跳跃突变、MET 扩增/重排和 MET 蛋白过表达等。目前认为，MET 高水平扩增和 14 外显子跳跃突变是 2 种可治疗的变异，在非小细胞肺癌患者中发生率约 5%。临床上的 MET 抑制剂分为 2 大类：小分子激酶抑制剂和单克隆抗体。小分子酪氨酸激酶抑制剂包括卡博替尼、克唑替尼和赛沃替尼等，以及部分多靶点激酶抑制剂。

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

2. 临床研究申报概况

2022 年，国内外药企在中国申请开展的围绕抗 MET 单靶点或多靶点抑制剂的研究有 14 项，其中 4 项进入III期，均为国际多中心研究，包括评价拉泽替尼（Lazertinib）联合皮下注射埃万妥单抗（Amivantamab）与埃万妥单抗静脉内给药或皮下给药治疗奥希替尼和化疗后进展的 *EGFR* 突变晚期或转移性 NSCLC 研究；比较赛沃替尼联合奥希替尼与含铂二联化疗治疗既往奥希替尼进展的 *EGFR* 突变 MET 过表达和/或扩增的局部晚期或转移性 NSCLC 的研究；比较赛沃替尼+度伐利尤单抗与舒尼替尼和度伐利尤单抗单药治疗 MET 驱动、不可切除和局部晚期或转移性乳头状肾细胞癌的研究；抗体偶联药物 Telisotuzumab Vedotin（ABBV-399）和多西他赛治疗既往接受过治疗的 c-MET 过表达、*EGFR* 野生型、局部晚期/转移性非鳞状 NSCLC 的研究。在Ⅰ/II期研究中，5 项为 MET 选择性抑制剂，TQ-B3139、SPH3348 在健康人群中进行早期的吸收、代谢和排泄临床研究；伯瑞替尼在 2022 年 9 月拟纳入 CDE 优先审评，用于 MET 14 外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者，目前正在开展健康受试者空腹单次口服生产场地变更前后的人体生物等效性试验；TPX-0022 和 ASKC202 正在开展实体瘤的Ⅰ/II期研究。EGFR/MET 双特异性抗体 EMB-01 有 2 项研究正在进行，一项是单药治疗晚期/转移性消化系统癌症患者的研究，另一项为 EMB-01 联合奥希替尼治疗晚期/转移性 *EGFR* 突变型 NSCLC 患者的研究。荣昌生物的 ADC RC108 也在 c-MET 阳性晚期消化系统恶性肿瘤患者中开展了有效性、安全性和药代动力学的Ⅱa 期临床研究。嘉和生物的 EGFR/cMET/cMET 三特异性抗体 GB263T 治疗晚期 NSCLC 和其他实体瘤患者的国际多中心的Ⅰ/II期临床研究也在进行中。

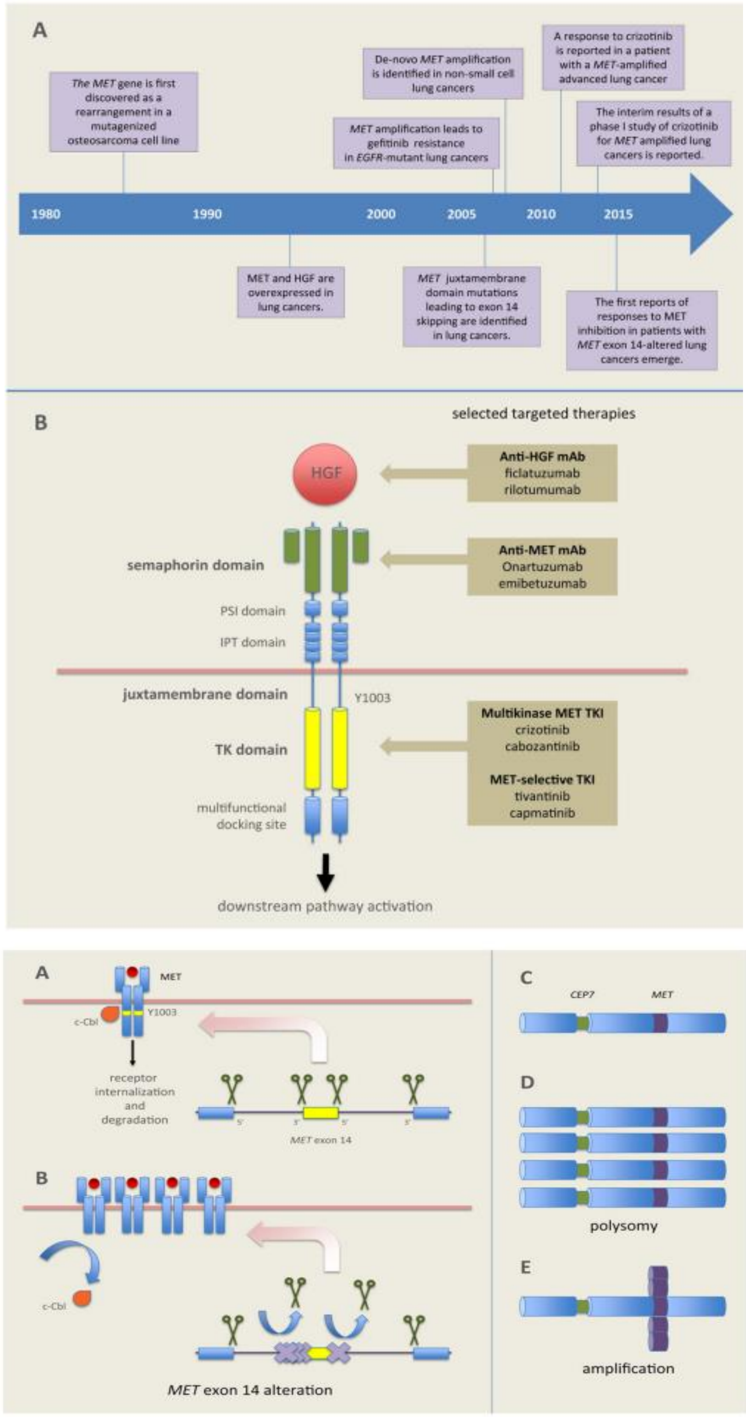


图 50

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

3. 简评

MET 抑制剂对于 MET 各种类型变化形式均展现出一定的疗效，但与针对 EGFR、ALK、ROS1 等不断迭代的靶向药物一样，包括针对 MET 抗体在内的各种 MET 抑制剂的

作用位点、相关机制和特点都不尽相同，因此，在疗效上存在差异，不良反应的特点也轻重不一。目前，国内外已经有超过 80 项的 MET 抑制剂相关临床研究正在如火如荼地进行，竞争异常激烈，而最终疗效和安全性将最终决定哪种产品能够胜出。考虑到 *MET* 突变的为少见突变，因此，未来的众多产品都要开展临床研究和上市必将进行一番激烈的角逐。

（执笔：柳菁菁）

（审校：宋正波）

三十、NTRK（neurotrophin receptor kinase，神经营养因子受体络氨酸激酶）

1. 靶点机制（图 51）

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

NTRK 融合是目前首个被发现并被认可的全癌种共发的可用药突变基因，由 *NTRK* 基因家族与其他基因融合所致，是一种罕见的靶点，在高加索人种的非小细胞肺癌患者中检出率仅约 0.2%，在所有癌症中的检出率也仅约 0.5%；尚无中国人群的流行病学统计数据，但整体检出率也非常低，是名副其实的“罕见靶点”。常见肺癌、乳腺癌、结直肠癌、类似乳腺分泌性癌（mammary analogue secretory carcinoma，MASC）、甲状腺癌、胰腺癌及各种肉瘤等均可能发生，其发生率＜1%；但在部分罕见肿瘤，如婴儿纤维肉瘤和分泌型乳腺癌，NTRK 融合发生率可达 90%～100%。

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

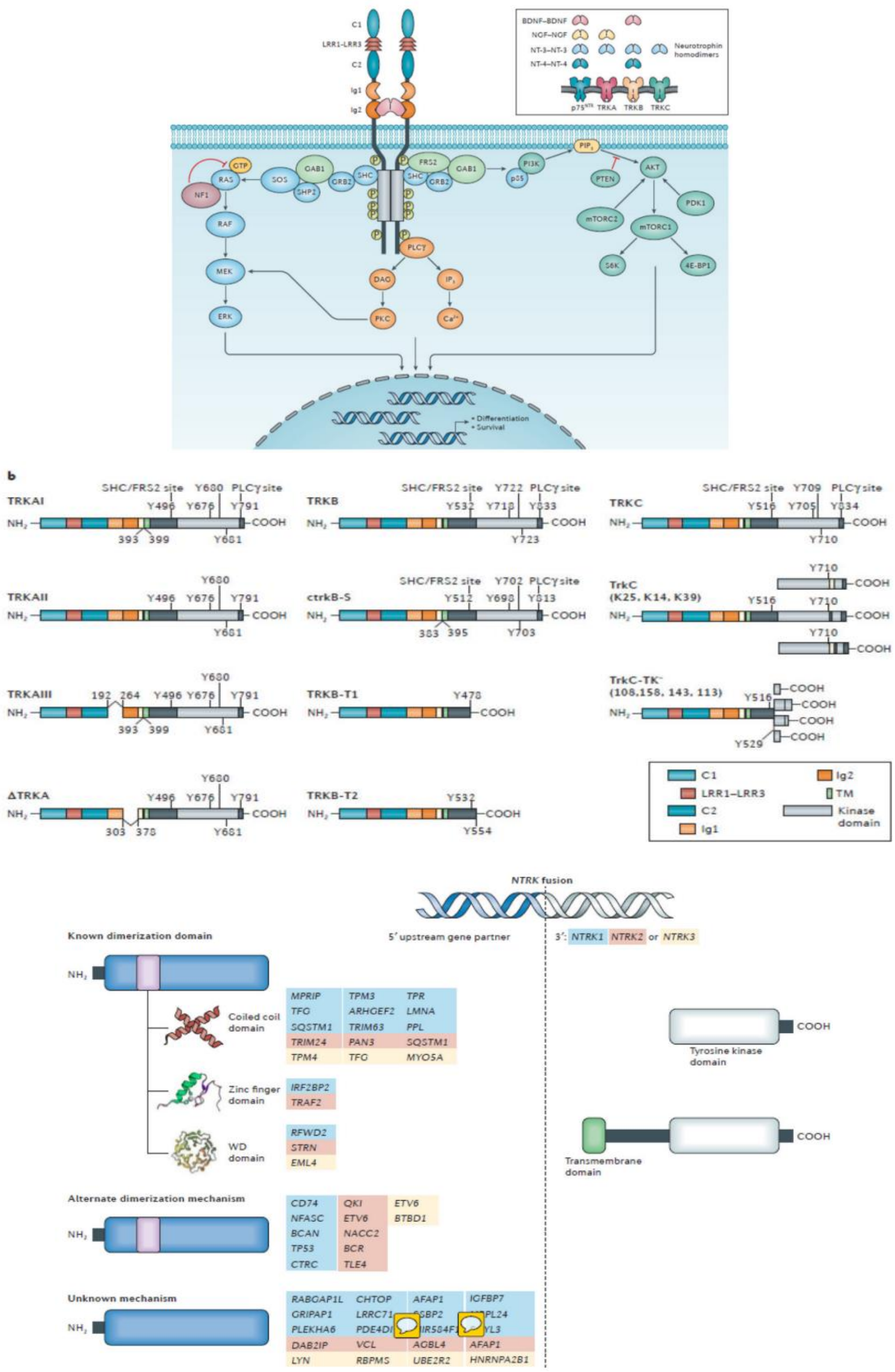


图 51

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

2. 临床研究申报概况

在 2022 年度申报的临床研究中，正在进行中的 NTRK 抑制剂临床研究共 7 项，其中国际多中心临床研究 2 项，国内开展的临床研究主要为中国药企，大部分处于Ⅰ/Ⅱ期临

床研究阶段，如评价 CG001419 治疗 *NTRK* 基因融合、*NTRK* 基因点突变和 *NTRK* 基因扩增或过表达的局部晚期/转移性成人实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效Ⅰ/Ⅱ期临床研究；TL-118 治疗 *NTRK* 融合基因阳性肿瘤患者的Ⅱ期临床研究；TY-2136b 单药治疗携带 *NTRK1/2/3*、*ROS1* 或 *ALK* 基因融合晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和疗效I期研究；HS301 治疗 *NTRK* 或 *ROS1* 或 *ALK* 基因突变阳性局部晚期或转移性实体瘤的安全性和有效性的Ⅰ/Ⅱ期临床研究；VC004 在健康成年受试者中评估食物对 VC004 胶囊药代动力学影响的临床试验等。

3. 简评

目前研究发现，至少 45 种肿瘤存在 *NTRK* 基因融合，总发生率约为 0.30%，融合伴侣呈现多样化多，NTRK 抑制剂在 *NTRK* 基因融合肿瘤中取得了优异疗效，2022 年有 7 项临床研究正在国内开展，竞争赤热化。由于 NTRK 抑制剂治疗后往往因为 *NTRK* 突变而发生继发耐药，未来 NTRK 抑制剂药物研发应着力于克服耐药和药物优化，第二代 NTRK 抑制剂如 Selitrectinib、Repotrectinib 有望为第一代 NTRK 抑制剂治疗后耐药突变的患者开创一个全新的治疗局面。

（执笔：王筱雯）

（审校：徐瑞华）

三十一、PARP（poly ADP-ribose polymerase，聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶）

1. 靶点机制（图 52）

PARP 定位在细胞核内，是负责修复 DNA 断裂单链、保持染色体完整的关键酶。同时，PARP 是胱天蛋白酶 3（caspase3）的主要剪切底物，在细胞凋亡中也发挥重要作用。PARP 有 18 种亚型，不同亚型间具有高度的同源性，结构相似，且可对包括组蛋白、RNA 聚合酶、DNA 聚合酶、DNA 连接酶等多种核蛋白进行聚腺苷二磷酸核糖基（PAR）修饰。PRAP 的酶活性对细胞稳定和存活至关重要，PARP 失活会导致 DNA 断裂增多，加速细胞不稳定。因此，PARP 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复，使 DNA 复制停滞，促进肿瘤细胞凋亡。PARP 抑制剂多与细胞杀伤性疗法（如放疗、化疗）联合使用，通过削弱肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力以增强抗肿瘤作用。此外，PARP 抑制剂还可单药用于携带 *BRCA* 突变的恶性肿瘤（如卵巢癌、乳腺癌）时，通过“协同致死”作用实现肿瘤杀伤。其协同致死的原理为：PARP 蛋白通过与 DNA 损伤位点结合，募集 DNA 修复蛋白修复 DNA 损伤；PARP 抑制剂可结合 PARP 催化位点，使 PARP 蛋白无法从 DNA 损伤位点脱落，导致 DNA 复制叉停滞，复制中断；此时，细胞会激活同源重组修复（homologous recombination repair，HRR）以应对这一错误，但在携带 *BRCA* 基因突变的细胞中，HRR 无法正常启动，从而导致 DNA 损伤扩大、细胞死亡。

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

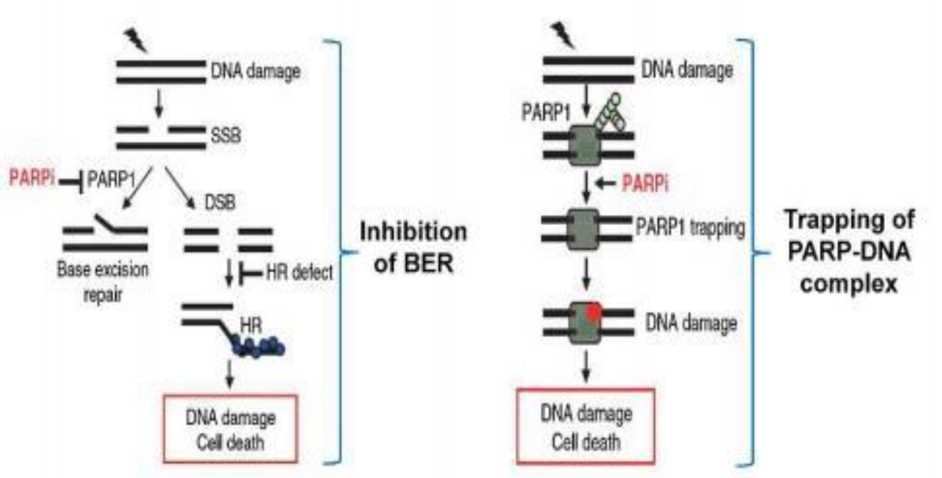


图 52

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

2. 临床研究申报概况

全球共有 6 款 PARP 抑制剂获批上市，分别是阿斯利康/默沙东的奥拉帕利、Clovis 公司的芦卡帕利（Rucaparib，Rubraca）、Tesaro/GSK/再鼎医药的尼拉帕利、辉瑞的他拉唑帕利（Talazoparib，Talzenna）、恒瑞医药的氟唑帕利和百济神州的帕米帕利。其中奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利和他拉唑帕利已在国内获批。

在 2022 年度更新或新申报的临床研究中，有 205 项涵盖 PARP 抑制剂治疗的研究在美国 FDA 临床试验登记网站（ClinicalTrials.gov）登记，其中新申报的临床研究 56 项，涉及小细胞肺癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢上皮性癌、肺鳞癌、子宫平滑肌肉瘤、胰腺癌、子宫内膜癌、大肠癌、头颈部鳞癌及其他实体瘤，在国内进行的多中心临床研究包括食物对氟唑帕利胶囊在中国健康成年受试者中随机、开放、双周期、双序列、交叉对

照的药代动力学影响的临床研究；比较中国健康受试者在空腹状态下 IMP4297 胶囊两种规格（10mg 和 20mg）的生物等效性的开放、随机、单剂量、二交叉研究；比较中国健康受试者在餐后状态下 IMP4297 胶囊两种规格（10mg 和 20mg）的生物等效性的开放、随机、单剂量、二交叉研究；在既往新型激素药物治疗失败且携带 *BRCA1/2* 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌中国患者中评估奥拉帕利与恩扎卢胺或醋酸阿比特龙相比的疗效和安全性的随机、开放性研究（PROfound-CN）；中国卵巢癌症患者同源重组缺陷（HRD）评分评价 PARP 抑制剂靶向治疗获益的探索性研究等。

2022 年 ESMO 大会报告了 2 项对新诊断的晚期卵巢癌患者进行奥拉帕利维持治疗的Ⅲ期临床试验的长期随访数据。根据Ⅲ期 PAOLA-1/ENGOT-ov25 试验的最终总生存期（OS）结果，一线标准治疗后维持奥拉帕利+贝伐珠单抗对比安慰剂+贝伐珠单抗治疗可提高新诊断 *HRD* 阳性晚期卵巢癌患者的总生存期（NCT02477644）。另一项Ⅲ 期 SOLO1/GOG-3004 试验评估了奥拉帕利 vs 安慰剂用于 *BRCA* 突变晚期卵巢癌患者维持治疗的结果，最新分析报告了 7 年随访后的 OS 数据（#517O），在 2022 年 3 月 OS 数据成熟度为 38.1%时，奥拉帕利组的中位 OS 未达到，而安慰剂组的中位 OS 为 75.2 个月（HR=0.55；95%CI 0.40～0.76）。在药物不良反应方面，奥拉帕利组和安慰剂组的骨髓增生异常综合征/急性髓细胞白血病的发生率都较低（1.5% vs 0.8%），新的原发性恶性肿瘤保持均衡（5.4% vs 6.2%），5 名接受奥拉帕利治疗的患者发生肺炎。

2022 年在中国药物临床试验登记与信息公示平台中新增的奥拉帕利临床研究共 7 项，主要集中在铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗，未检出 *BRCA* 突变的铂耐药卵巢癌以及体细胞或胚系 *BRCA* 突变的去势抵抗前列腺癌。新增的氟唑帕尼临床研究共 2 项，包括氟唑帕利联合 SHR-A1811 治疗伴有 *HER2* 表达的晚期实体瘤的剂量探索、疗效拓展的Ib/II期研究及食物对氟唑帕利胶囊在中国健康成年受试者中的药代动力学影响研究。

3. 简评

从目前披露的临床研究结果来看，PARP 抑制剂单药主要应用于维持治疗，如卵巢癌、*BRCA1/2* 突变的胰腺癌等，带来了无进展生存期（PFS）和 OS 的获益。在头颈鳞癌、肺鳞癌中，临床研究主要涉及 PARP 抑制剂联合 PD-1 或 PD-L1 抗体进行维持治疗，结果值得期待。目前，大多数临床研究会探究 PARP 抑制剂联合化疗或放疗或不同作用机制的靶向药，大多处于 PARP 抑制剂相关的临床试验处于早期阶段（Ⅰ或Ⅱ期），赛道拥挤，需设计巧妙，方可取胜。

（执笔：何　婉）

［审校：张　力（中山大学附属肿瘤医院）］

三十二、**PD-1/PD-L1**（programmed cell death 1,程序性死亡 1/ programmed cell death ligand 1,程序性死亡配体 1）

1. **靶点机制**（图53）

肿瘤细胞表面表达PD-1的配体，即PD-L1（B7-H1/CD274）或PD-L2（B7-DC/CD273），该配体与PD-1结合后，可抑制T细胞活化并诱导其凋亡，是肿瘤细胞逃避免疫攻击的重要途径之一。PD-1/PD-L1除抑制效应T细胞的功能外，还可诱导Treg的免疫抑制功能。目前全球共有超过10个PD-1/PD-L1单抗药物获批上市。自2014年PD-1单抗药物纳武利尤单抗和帕博利珠单抗上市以来，PD-1单抗药物在全球销售额快速增长。其中，帕博利珠单抗已获批上市30个适应证，几乎囊括了美国所有高发的肿瘤类型。纳武利尤单抗也获批上市23个适应证。在国内，获批的国产PD-1/PD-L1单抗包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、恩沃利单抗、赛帕利单抗、斯鲁利单抗、派安普利单抗单抗、舒格利单抗等。其中获批适应证最多的是卡瑞利珠单抗，覆盖了非小细胞肺癌、肝癌、食管鳞癌、鼻咽癌、淋巴瘤等高发肿瘤。

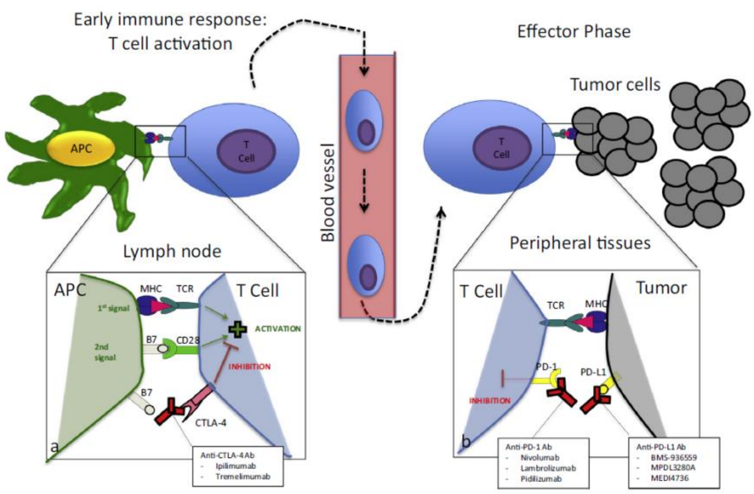


图 53

资料来源：Chrisann Kyi,Michael A Postow.Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy[J]. FEBS Lett,2014,588(2):368-376.doi:10.1016/j.febslet.2013.10.015.Epub 2013Oct23. PMID: 24161671.

2. **临床研究申报概况**

作为免疫治疗药物的核心，免疫检查点抑制剂的研发依然火热，今年在研项目数量依然在飞速增长。布局 PD-1 相关的国内企业就有 86 家，其中进入III期临床研究的有 AK129、IBI318、QL1706、QL1604、Nofazinlimab、SCT-I10A、洛奈利单抗。其余 79 个项目均处于临床Ⅰ/Ⅱ期，或临床前研究中，而部分 PD-1/PDL1 为双靶点双抗。全球共计有 268 项新药正在开发或已获批临床。布局 PD-L1 相关的药企多达三百余家，其中国内企业就有 105 家，占据全球近 1/3 份额。我国药企在研新药中，正在申请上市的有阿得贝利单抗，

进入Ⅲ期临床研究的有 IBI318、KN046、TQB2450，其余项目则尚处于临床Ⅰ/Ⅱ期，或临床前研究中。总之，针对 PD-1/PD-L1 靶点开发的新药适应证依然集中于非小细胞肺癌、淋巴瘤、鼻咽癌、膀胱癌、肝癌、宫颈癌、食管癌、头颈癌、胃癌等常见瘤种，全球在研新药合计超过 600 个，在研临床项目超过 4000 个，依然是当前抗肿瘤药物研发中赛道最拥挤的产品。

3. 简评

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

（执笔：姬颖华）

［审校：张力（北京协和医院）］

三十三、PI3K（phosphatidylino-sitol3-kinases，磷脂酰肌醇-3-激酶）

1. 靶点机制（图 54）

PI3Ks 作为脂质激酶家族，可根据其结构和底物特异性分为 3 个主要类别（I、II和III类）。I类 PI3K（p110α、p110β、p110δ、p110γ）是与人类癌症最相关的类型，II类 PI3K 有助于调节膜运输，III类 PI3K 主要在内吞、吞噬和胞内运输中起作用。PIK3CA 定位于 3q26.3，长 34kb，包含 21 个外显子，编码I类 PI3K 的 p110 催化亚单位，即 PI3Kp110a。约 4/5 的 PIK3CA 突变发生在螺旋区（exon9）和激酶区（exon20）这两个热点区域，二者分别通过与 PI3K 的调节亚单位 p85 和 RAS-GTP 相互作用的不同机制导致 PI3K 活化，提高其下游激酶 PI3K 的活性，不仅可以减少细胞凋亡，还可以促进肿瘤浸润。PI3K/AKT/mTOR 通路在众多血液瘤或实体瘤中起到了促进细胞增殖、存活和血管生成的关键作用。在肿瘤治疗之外，PI3K 信号通路也常与葡萄糖代谢、炎症发生和免疫等多个疾病领域相关。

2. 临床研究申报概况

PI3K 的研究始于 20 世纪 80 年代，并在 1994 年就发现了首个 PI3K 抑制剂。目前全球上市的 PIK3 抑制剂共有 5 款，包括吉利德的 PI3Kδ 抑制剂 Idelalisib（Zydelig®，2014 年），拜耳的 pan-PI3K 抑制剂库潘尼西（Copanlisib/Aliqopa®，2017 年），Secura Bio 的

PI3Kδ/PI3Kγ 双重抑制剂度维利塞（Duvelisib/Copiktra®，2018 年)，诺华的 PI3Kα 抑制剂阿培利司（Alpelisib/Piqray®，2019 年），以及 TGTherapeutics 的 PI3Kδ 和 CK1ε 抑制剂厄布利塞（Umbralisib/Ukoniq®，2021 年，基于最新的III期研究结果，于 2022 年 4 月撤回上市申请）。其中，石药集团获得在中国（包含香港、澳门及台湾地区）开发和商业化度维利塞（Copiktra®）的独家产品特许及合作协议，于 2022 年 3 月在国内获批上市。2022 年 11 月 9 日，NMPA 正式批准中国首个高选择性 PI3Kδ 抑制剂林普利塞（因他瑞®，恒瑞/璎黎）上市，用于治疗既往接受过至少 2 种系统性治疗的复发/难治性滤泡性淋巴瘤成人患者。此前，该药已获 FDA 颁发的针对滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤三项适应证的孤儿药资格认定。

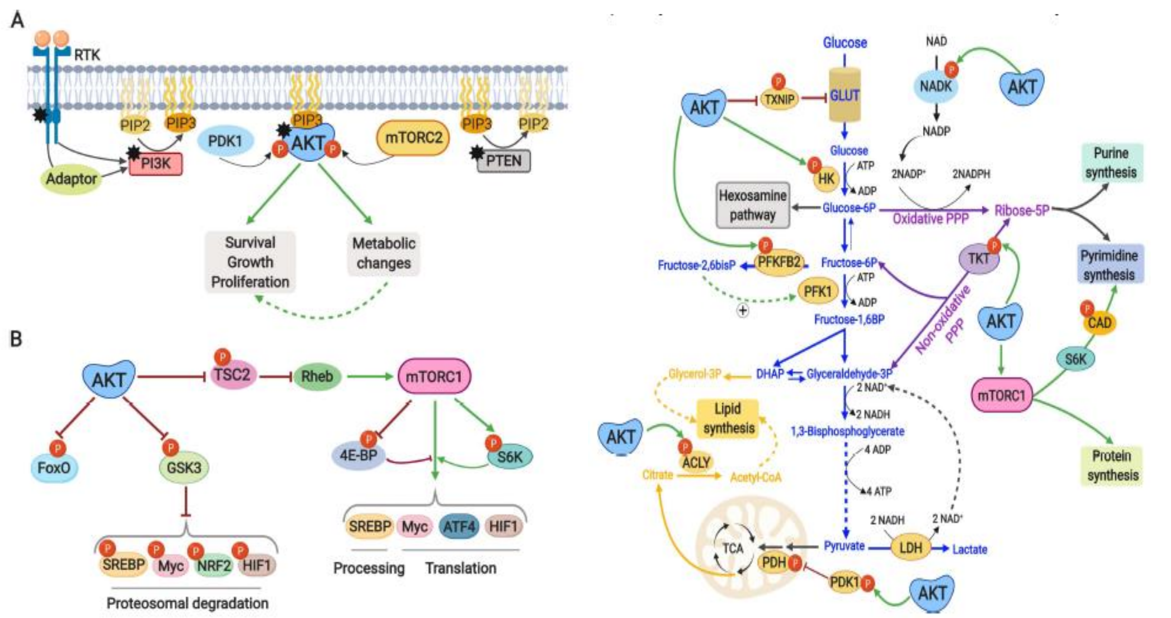


图 54

资料来源：Hoxhaj G,Manning Bd.The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J].Nat Rev Cancer,2020,20（2）:74-88.doi:10.1038/s41568-019-0216-7. Epub2019 Nov4. PMID: 31686003;PMCID:PMC7314312.

以上 PI3K 抑制剂大多数的适应证为血液系统肿瘤（复发/难治性慢性淋巴细胞白血病、复发性滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤等），仅阿培利司联合氟维司群获批治疗 *PI3KCA* 基因突变的 HR 阳性/HER2 阴性的男性/女性绝经后晚期乳腺癌。目前，阿培利司用于宫颈癌复发患者的多线治疗的小样本研究业已初显疗效。

正在中国进行的 PI3K 抑制剂国际及国内多中心临床研究 10 余项，研究药物包括江苏豪森的 HS-10352（PI3Kα），上海嘉坦的 WXFL-10030390（PI3Kα,mTOR），君实润佳的 JS105（PI3Kα），瀚晖的 HS248（PI3Kγ），石药的度维利塞（duvelisib；PI3Kδ,PI3Kγ），正大天晴的 TQ-B3525（PI3Kα,PI3Kδ），恒瑞璎黎的林普利塞（PI3Kδ），南京圣和的赛博利塞（PI3Kδ），百济神州的 BGB-10188（PI3Kδ），上海海和的 CYH33（PI3Kα），南京征祥的 ZX-101A（PI3Kδ,PI3Kγ）。除前文提及的度维利塞和林普利塞所批适应症外，目前都在

Ⅰ/Ⅱ期临床研究阶段，癌种包括各种淋巴瘤、晚期实体瘤、乳腺癌和复发/持续性卵巢、输卵管或原发性腹膜透明细胞癌等。

3. 简评

PI3K 是新药研发的热门信号通路，与恶性肿瘤、葡萄糖代谢、炎症发生、免疫等多个疾病领域相关；同时 PI3K 涉及多个类别和多个亚型，每一个亚型都是潜在的药物靶点。因此，业界都对其市场前景寄予厚望。乳腺肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等为全球在研企业关注的热门适应证。

PI3K 相关靶点的新药研发看似火爆，但 30 多年来几经波折。首个上市的 PI3K 抑制剂艾代拉利司在血液瘤领域的销售额逐年下降，2020 年更是下降 30%。据统计，目前全球共有 335 款 PI3K 抑制剂在研，涉及 100 余家企业，其中为研发活跃状态的占比仅为 49.55%，其余均为“研究终止”“研究暂停”或“无后续进展报道”。而 2022 年全球有 4 条撤市（打回）申请，其中 3 条都是已经上市的药物。究其原因，除未满足临床疗效的预期，还在于 PI3K 抑制剂的高毒性。例如，临床研究中发现，Idelalisib 在联用其他靶向或化疗药物后，出现了免疫性毒性和感染等并发症。其他已获批上市的 PI3K 抑制剂也或多或少存在安全性问题。

未来，中国 PI3K 抑制剂可能面临激烈的研发和市场竞争。首先，需要尽可能提高 PI3K 抑制剂的临床疗效，包括 PI3K 抑制剂与其他靶点药物（如 RK、EGFR、CDK4/6、SGLT 2 抑制剂）联合、PI3K/mTOR 双靶点药物的研发、精准选择获益人群等。其次，通过基于可变结构和结合位点设计特异性亚型 PI3K，将比泛 PI3K 或双 PI3K 抑制剂毒性更低。另外，滤泡性淋巴瘤一线药物来那度胺、利妥昔单抗、苯达莫司汀及替伊莫单抗等药物已显示良好的临床获益，也就相应地推迟或减少了接受 PI3K 抑制剂等后线用药的时间与患者人数。伴随中国同质化竞争日益激烈，产品的差异化潜质和适应证选择或将成为制胜的一个关键因素。

（执笔：寻　琛）

（审校：王碧芸、张小田）

三十四、PIM3（serine/threonine-protein kinase pim-3，原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3）

1. 靶点机制（图 55）

PIM 基因（MINERAL SPRINGS）发挥多方面的生物学功能，包括肿瘤的发生发展、细胞周期、细胞凋亡、细胞代谢、细胞自噬及胚胎干细胞干性维持等多个方面。PIM 激酶

家族包括 PIM1、PIM2 和 PIM3 三个成员，该家族蛋白氨基酸序列同源性很高，功能相近，但其分布具有组织特异性。PIM 激酶家族的表达和活性在正常组织中受到严格调控，但在多种肿瘤中高表达，并在肿瘤形成和转移中发挥重要功能，起着重要的调节作用。因此，PIM 激酶有望成为抗癌药物的新靶点，可能具有良好的应用前景。

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

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

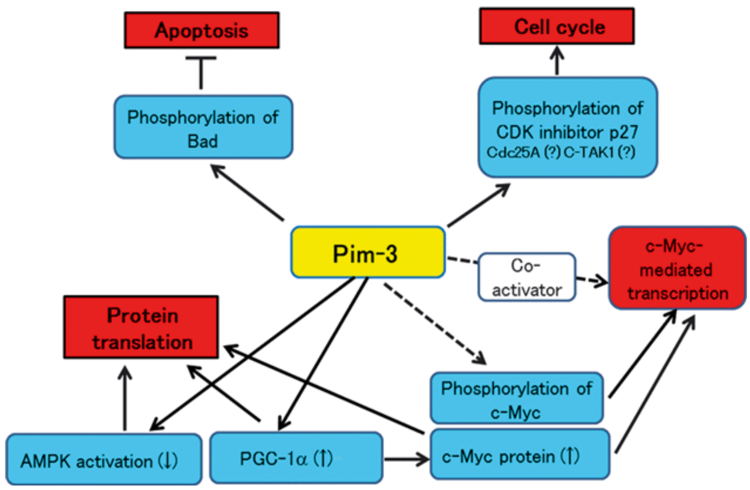


图 55

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

2. 临床研究申报概况

生科医药的 ETH-155008 是唯一已进入国内临床的 PIM3 抑制剂，其同时靶向 CDK4/6，发挥双重靶向抗肿瘤作用。评价 ETH-155008 在复发/难治性急性髓系白血病和非霍奇金淋巴瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的 I期临床研究正在进行中。

3. 简评

PIM 激酶参与范围广泛的生物活动，包括细胞生长、细胞凋亡、耐药性和免疫反应。对骨髓瘤肿瘤发生至关重要的各种分子和途径已被认为是 PIM 激酶的下游靶标。PIM 激

酶的抑制剂探索需要进一步加强，特别是在成药性上目前尚缺乏临床证据。除多靶点抑制剂外，其特异性抑制剂的探索也可能成为治疗肿瘤的新兴热点。

（执笔：薛俊丽）

（审校：王碧芸、张小田）

三十五、**PRMT5**（Protein Arginine Methyltransferase 5，蛋白精氨酸甲基转移酶 5）

1. 靶点机制（图 56）

PRMT5是一种具有临床潜力的表观遗传靶点，它作为主要的II型精氨酸甲基转移酶，在哺乳动物的细胞核和细胞质中均有表达，可以甲基化组蛋白和多种非组蛋白。PRMT5 可与染色质重塑复合体 SWI/SNF 及核小体重构和组蛋白脱乙酰酶形成染色质重塑复合体，并甲基化修饰多种癌症相关基因和转录因子，进而调控特定靶基因的表达。研究发现，PRMT5 在许多类型的癌症中上调，包括淋巴瘤、肺癌、乳腺癌和结直肠癌等。此外，PRMT5 也可以抑制一些抑癌基因的转录，包括致瘤性抑制因子、非转移性基因、视网膜母细胞瘤家族和程序性死亡相关基因等。因此，PRMT5 有可能是一个治疗癌症的潜在靶点。

2. 临床研究概况

据不完全统计，目前在研的 PRMT5 抑制剂共 26 个，多数处于早期临床研究阶段。适应证以晚期实体肿瘤为主，如非小细胞肺癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤、膀胱癌等，还包括急性髓性白血病、慢性粒-单核细胞白血病在内的血液肿瘤。第一代 PRMT5 抑制剂的代表药物有葛兰素史克公司的 GSK-3326595，强生公司的 JNJ-64619178，辉瑞公司的 PF-06939999 等。其中 GSK-3326595 的一项Ⅱ期、随机、开放标签、多中心、平行设计、机会窗研究（NCT04676516）已于 2022 年 8 月完成入组，共入组 40 例早期激素受体阳性的乳腺癌患者，以 2∶1 的比例随机分组，患者在乳腺手术前 15±3 天内接受 GSK-3326595 或不接受治疗，目前该临床研究尚未报道相关数据。第一代抑制剂由于对正常细胞的 PRMT5 抑制，可导致剂量限制性血液学毒性，如血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症。第二代抑制剂的研发基于 PRMT5 在 MTAP 缺失肿瘤中的“合成致死”效应，其代表药物有 Mirati 公司的 MRTX1719、AMGEN 公司的 AMG-193 等。

2022 年在国内申报的临床研究目前均在进行中。分别是石药集团的在晚期恶性实体瘤患者中评价 SYHX2001 的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的I期临床研究；先声药业的评价 SCR-6920 在晚期恶性肿瘤患者中的安全性和耐受性、有效性及药代动力学的多中心I期临床研究。

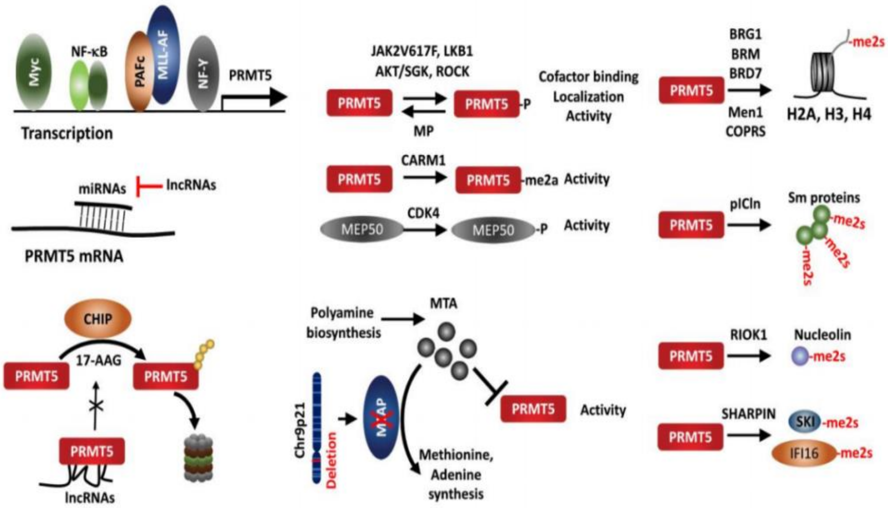


图 56

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

3. 简评

PRMT5 是一种具有临床潜力的表观遗传靶点，在实体瘤和血液系统的恶性肿瘤中表现出广阔的治疗前景。在 2022 年 4 月举行的美国癌症研究协会（American Association for Cancer Research，AACR）年会上，先声制药公布的临床前数据显示，第二代 PRMT5 抑制剂 SCR-6277 在获得更好抑瘤效果的同时具有更低的血浆暴露量，可以降低靶点相关的血液毒性。PARP 抑制剂是第一个利用“合成致死”概念在临床上获得成功的药物，第二代 PRMT5 抑制剂是下一个有临床应用希望的“合成致死”治疗方法，相信随着 PRMT5 研发的不断投入，不久的将来会有 PRMT5 药物获批上市，为肿瘤患者带来福音。

（执笔：朱程君）

（审校：赵洪云）

三十六、PVRIG（poliovirus receptor related immunoglobulin domain containing protein，脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域包含蛋白)

1. 靶点机制（图 57）

跨膜蛋白 PVRIG 又称 CD112R，属于脊髓灰质炎病毒受体（PVR）家族的共抑制受体，在 2016 年首次被报道。PVRIG 作为新型抑制性肿瘤免疫检查点，可表达在 T 细胞和 NK 细胞表面，具有与 CD112 结合的活性，但不与 CD155 结合。PVRIG 与肿瘤细胞表面的配体 CD112 具有高亲和力，结合后可以抑制淋巴细胞的杀伤作用。PVRIG 作为抑制性受体，可和 DNAM-1 竞争与 CD112 的结合。阻断 PVRIG 与 CD112 结合可增强 T 细胞杀伤作用。

同时，阻断 PVRIG 和 TIGIT 可增强 Trastuzumab 介导的 NK 细胞对乳腺癌的杀伤效果。上述研究结果提示，通过阻断 PVRIG 和 CD112 的结合，或可提高现有免疫治疗疗效。

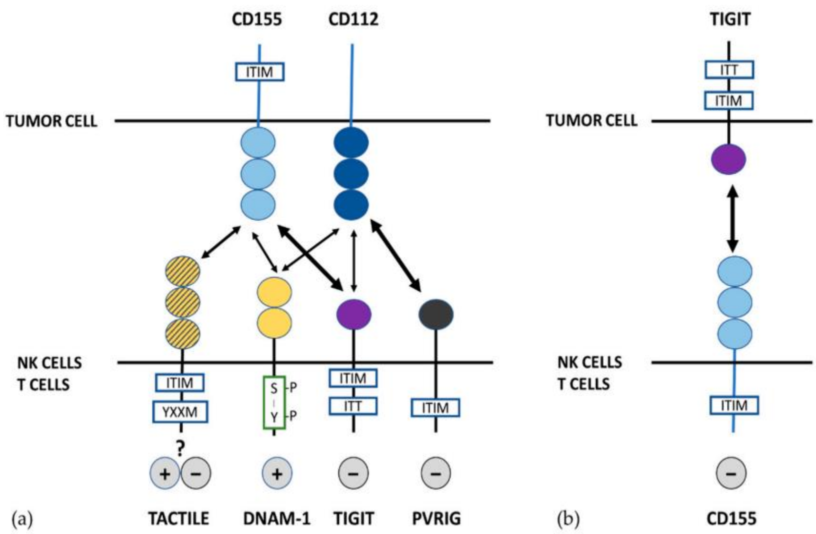


图 57

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

2. 临床研究申报概况

PVRIG 是一个较新的靶点，其相关临床研究尚在早期临床试验阶段。2022 年国内新增 2 项早期临床研究，分别来自恒瑞医药和普米斯生物。恒瑞医药 SHR-2002 用于晚期恶性肿瘤患者的I期研究，评估 SHR-2002 单药和联合免疫检查点抑制剂在晚期恶性肿瘤患者中的安全性和耐受性，确定 MTD（如适用）与 RP2D。普米斯生物的 PM1009 在晚期恶行性肿瘤患者中的I期研究，主要评估该药的耐受性、安全性、药代动力学特征和初步疗效。此外，天港医诺研发的抗 PVRIG 单抗隆抗体 TIG-2/NM1F 用于治疗实体瘤的临床试验申请在 2022 年 12 月获得美国 FDA 默示许可，也将于近期在美国开展 I 期临床试验。

3. 简评

免疫+免疫联合治疗是除与化疗联用外最热门的联合用药选择，越来越多不同机制的免疫疗法组合正在进行。PVRIG 与其他免疫检查点抑制剂的协同效应，能否在免疫联合疗法中占据一席之地，值得期待。

（执笔：薛俊丽）

（审校：赵洪云）

三十七、**RET**（proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor，原癌基因酪氨酸激酶受体）

1. 靶点机制（图 58）

RET 基因位于 10 号染色体的长臂上，编码 RET 蛋白。它属于受体酪氨酸激酶，在正常神经元、交感神经和副交感神经节、甲状腺 C 细胞、肾上腺髓细胞、睾丸生殖细胞都有表达。RET 蛋白活化后会激活下游的信号通路（包含 RAS、ERK、PI3K、AKT 等），导致细胞增殖、迁移和分化。*RET* 基因异常可表现为融合和突变两种重要方式，在多种肿瘤中都有发生，但在不同的肿瘤中，*RET* 突变或融合的发生率不同。1%～2%的非小细胞肺癌患者发生 *RET* 基因融合，超过 50%的甲状腺髓样癌患者发生 *RET* 基因点突变，10%～20%的乳头状甲状腺癌患者发生 *RET* 基因融合。此外，在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和其他癌症中也观察到 *RET* 基因突变，而在发生耐药的 *EGFR* 突变非小细胞肺癌患者中也观察到 *RET* 融合。目前 FDA 批准礼来公司的塞普替尼（Selpercatinib，LOXO-292）和基石药业的普拉替尼（BLU-667）两款选择性 RET 抑制剂用于治疗成人转移性 *RET* 融合阳性非小细胞肺癌。2021 年 3 月，普拉替尼获得 NMPA 批准，作为国家一类新药用于接受过含铂化疗的 *RET* 融合非小细胞肺癌患者的治疗，成为中国第一个获批的高选择性 RET 抑制剂。Turning Point Therapeutics 公司发布了自己研发的第二代 RET 靶向药 TPX-0046 的初步临床研究数据，显示 TPX-0046 对曾接受过 RET 靶向治疗的患者有一定疗效。

2. 临床研究申报概况

为了改善安全性和提高疗效，RET 抑制剂的开发趋势正在从开发多靶点激酶抑制剂向高选择性 RET 抑制剂的方向不断进展。选择性 RET 抑制剂塞普替尼和普拉替尼已分别在 2022 年和 2021 年被 NMPA 批准。2022 年国内研发的药物包括几款多靶点激酶抑制剂 Sitravatinib、法米替尼和 XY0206，以及 ALK、RET 双靶点激酶抑制阿来替尼和几款选择性 RET 抑制剂 APS03118、FHND5071 和 BYS10 均有一些新的研究成果。

百济神州 Sitravatinib 在 2022 年已完成多项单药或联用抗 PD-1 抗体（纳武单抗或替雷利珠单抗）的Ⅱ期临床试验，并显示出有希望的抗肿瘤活性，针对不同适应证的多项Ⅲ期临床试验正在进行。恒瑞医药法米替尼在 2022 年也同样完成多项联用抗 PD-1 抗体（卡瑞利珠单抗）在晚期或转移性结直肠癌、胰腺癌、胆道癌、尿路上皮癌、甲状腺癌、宫颈鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌等癌种的Ⅱ期临床试验，并显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性和可耐受的安全性，针对不同适应证的多项Ⅲ期临床试验正在进行。以岭药业 XY0206 已完成对复发/难治性急性髓系白血病的Ⅰ期探索。

罗氏制药/Genentech 的 ALK、RET 双靶点激酶抑制阿来替尼早在 2015 年已被 FDA 批准治疗 *ALK* 阳性非小细胞肺癌，由于对 *RET* 同样具有抑制效应，2022 年一项对 *ALK* 阳性或 *RET* 阳性的癌症患者的Ⅲ期国际多中心临床试验在国内开展。

对于选择性 RET 抑制剂，比起前一年的状态，2022 年已经有几款国产药物从临床前阶段进入Ⅰ期临床试验。志健金瑞 APS03118 对携带 *RET* 突变或融合的不可切除、局部晚期或转移性实体瘤的I期研究、正大丰海 FHND5071 对晚期实体瘤的I期研究、白云山 BYS10 对携带 *RET* 基因融合或突变的晚期实体瘤的Ⅰ/Ⅱ期临床试验目前正在进行中。其他经典多靶点激酶抑制剂如仑伐替尼和瑞戈非尼主要在继续开展生物等效性试验。

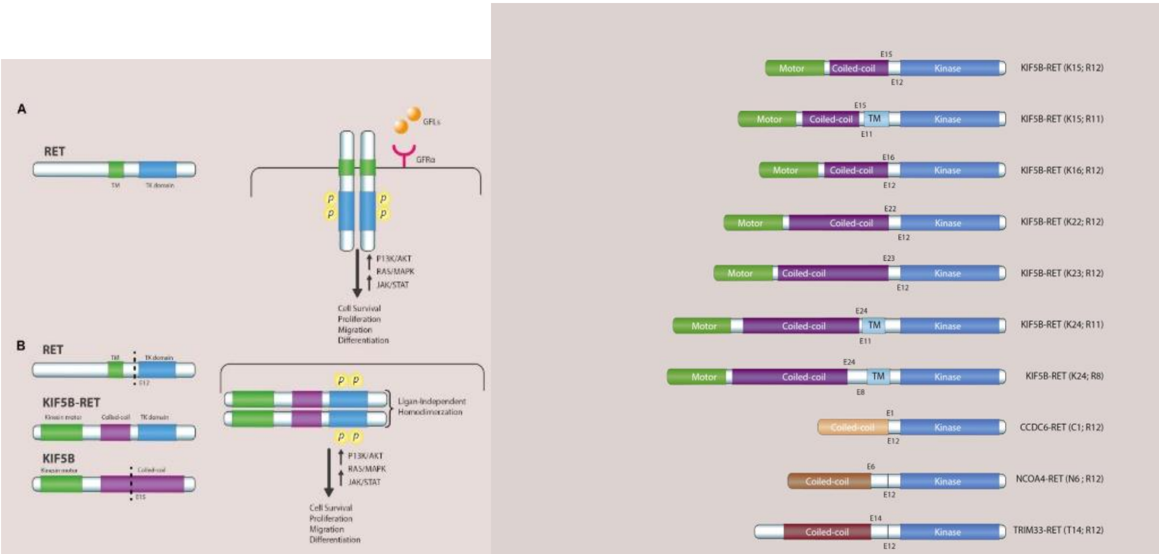


图 58

资料来源：Ferrarar,Augern,Aucline,et al.Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer[J].J Thorac Oncol,2018,13(1):27-45.doi:10.1016/j.jtho. 2017.10.021. Epub2017 Nov8.PMID:29128428.

3. 简评

国产选择性 RET 抑制剂从临床前研究状态逐渐跨入临床试验阶段，开发有所推进。同时，多靶点激酶抑制剂的临床应用价值正在继续开展探索。由于这几款选择性 RET 抑制剂的临床试验数据均未披露，前景尚不明确，有待继续观察。

（执笔：薛建新）

（审校：赵　军）

三十八、ROR1（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1，Ⅰ型受体酪氨酸激酶样孤儿受体）

1. 靶点机制（图 59）

ROR1 是 ROR 受体家族中的跨膜蛋白，参与细胞间信号交流、胞内信号转导等过程，调节细胞增殖、分化和转移。在胚胎发育时，它通过介导 Wnt 信号通路的信号传递，在

多种生理过程中发挥重要作用，包括调节细胞分裂、增殖、迁移和细胞趋化性。ROR1 在胚胎和婴儿发育阶段高度表达，在儿童和成人阶段显著下降，但在多种血液肿瘤和实体瘤中却显著提高。高度表达 ROR1 的血液肿瘤包括慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤和髓系血液肿瘤。在实体瘤中，表达 ROR1 的癌症类型包括结肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌等多种癌症。ROR1 主要通过两种途径与肿瘤发生发展相关，促进肿瘤干细胞发育和上皮间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）。肿瘤干细胞是肿瘤中更具有干细胞特征的癌细胞，它们通常对化疗药物具有更高的耐药性。而 EMT 过程让细胞的形态从上皮细胞的形态转化为间质细胞的形态，让它们更具侵袭性，促进癌症的转移，参与药物耐受等。

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

资料来源：Ashwini Balakrishnan,Tracy Goodpaster,Randolph-Habecker J,et al.Analysis of ROR1protein expression in human cancer and normal tissues[J].Clin Cancer Res,2017,23(12):3061-3071.doi:10.1158/1078-0432.

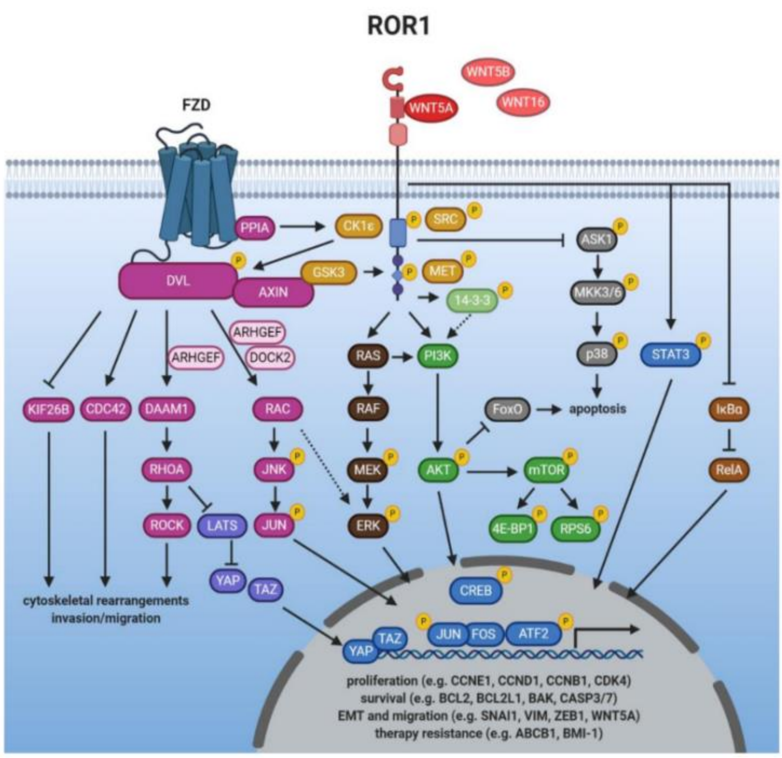


图 59

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

2. 临床研究申报概况

ROR1 在肿瘤细胞中高度表达，而在成人健康组织中表达量很低，因此，它成为药物开发人员关注的肿瘤特异性靶点。目前在全球范围内，已有包括单克隆抗体、双特异性抗体或多特异性抗体、ADC 及 CAR-T 细胞治疗等多种以 ROR1 为靶点的药物获批开展临床试验，所涉及的瘤种包括慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤等血液肿瘤和非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌及去势抵抗性前列腺癌等实体瘤。目前国内有多个正在进行的临床研究：①临床Ⅲ期。MK-2140-003 是一项在美国开展的随机、开放标签、剂量确认/扩展的Ⅱ/III期临床研究，评估 MK-2140＋SOC 用于复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（n=420）的疗效和安全性。②临床Ⅱ期。NBE-002 是一种抗体偶联药物，用于治疗实体瘤和 S 三阴性乳腺癌；NVG-111 是 ROR1-CD3 双特异性抗体 T 细胞接合剂，可以将内源性 T 细胞定向到肿瘤部位，选择性杀死肿瘤细胞；Zilovertamab 属于 IgG1 单抗，用于治疗 CLL 和实体瘤。③临床Ⅰ期。GNC-035 是靶向 ROR1、PD-1、4-1BB 和 CD3 的四特异性抗体，用于治疗淋巴瘤和实体瘤；JCAR-024 属于 CAR-T 细胞治疗，用于治疗三阴性乳腺癌、慢性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、非小细胞肺癌和套细胞淋巴瘤；ROR1 chimaericantigen receptor therapy 是 CAR-T 细胞治疗，用于治疗血液肿瘤。2022 年国内获批的临床试验在晚期实体瘤和淋巴瘤患者中评价 CS5001（一种抗-ROR1 抗体偶联药物）的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的Ⅰ期、剂量递增和剂量扩展研究正在进行中。

3. 简评

ROR1 被认为是一个非常有潜力的靶点，首先，它作为酪氨酸激酶受体，具有可成药性；其次，它在细胞表面表达；更重要的是，它在肿瘤细胞中高度表达，而在成人健康组织中表达量很低。目前有多家公司在开发靶向 ROR1 的抗肿瘤药物，其中包括单克隆抗体、抗体偶联药物、双特异性抗体及 CAR-T 细胞治疗等多种治疗模式。除此之外，免疫检查点疗法（immune checkpoint therapy，ICT）已经改变许多肿瘤的治疗模式，然而有些肿瘤类型对 ICT 的响应率低，采用 ICT 联合靶向 ROR1/Wnt5a 的疗法有可能解决响应率低的问题。目前正在进行的临床试验数量多，进展快速，以 ROR1 为靶点的药物可能在不久之后会有很大的进展，为抗肿瘤治疗提供新的治疗手段。

（执笔：董　超）

（审校：周彩存）

三十九、SHP2（src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2,蛋白酪氨酸磷酸酶 2 抗体）

1. 靶点机制（图60）

SHP2 是近年新兴的一个明星抗癌药靶点，是由 *PTPN11* 基因编码的细胞质非受体蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatase，PTP），参与细胞增殖、分化和存活，直接

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

资料来源：Chen YN,LaMarche MJ,Chan HM,et al.Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases[J].Nature,2016,535(7610):148-152.doi:10. 1038/ nature18621.

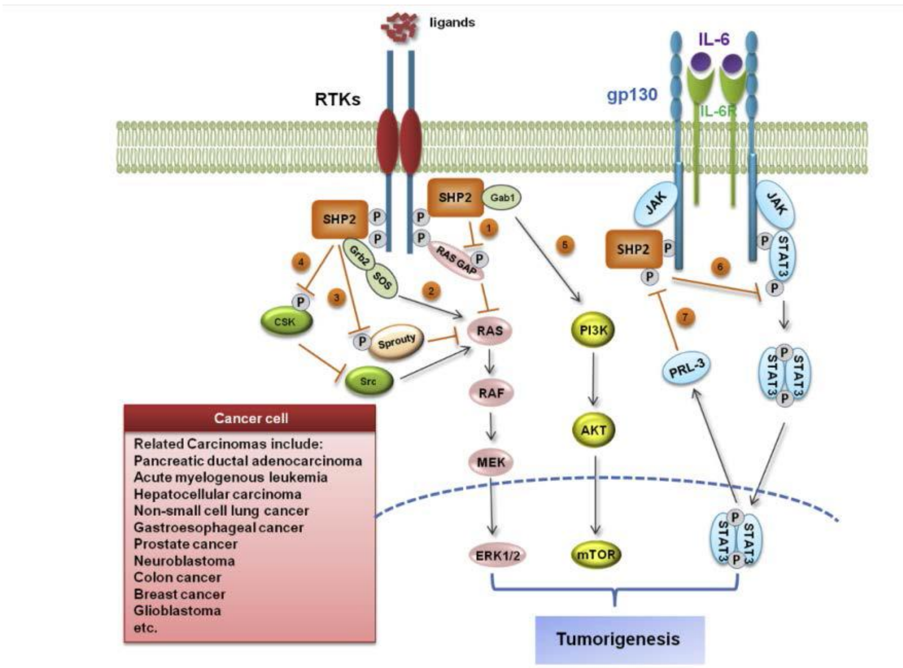


图 60

图片来源： Liu Q,Qu J,Zhao M,et al.Targeting SHP2 as a promising strategy for cancer immunotherapy[J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104595. doi:10.1016/ j.phrs. 2019. 104595.

2. 临床研究申报概况

迄今为止，全球还没有SHP2抑制剂获批上市，且进入临床研究阶段的产品并不多。除诺华的TNO155外，还有来自国内企业研发的SHP2抑制剂，如加科思的JAB 3068 和JAB3312、奕拓医药的ET0038、圣和药业的SH3809、诺华的TNO155 及诺诚健华的ICP-189等均已进入临床研究阶段。目前国内10项临床研究正在进行中，均为Ⅰ期临床研究，如评价JAB-3312与帕博利珠单抗或MEK抑制剂Binimetinib联合用药在成人晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步抗肿瘤活性的多中心、开放、Ⅰ/Ⅱa期临床研究；SH3809片在晚期实体瘤患者中的单、多次剂量递增的安全性、耐受性和药代动力学的Ⅰ期临床研究；探索TNO155与LEE011（CDK4/6 抑制剂）或TNO155 与PDR001（PD-

1抑制剂斯巴达珠单抗）在特定实体瘤患者中的安全性、耐受性和初步有效性的开放、多中心、Ⅰb期研究；评估SHP2抑制剂ET0038 单药在晚期实体肿瘤受试者中的安全性、药代动力学和初步疗效的开放、多中心、剂量探索Ⅰ期研究等。

3. 简评

一直以来，SHP2被认为是“不可成药”靶点，这是由于其PTP催化位点的高度保守和正电性。但随着近年来基础研究的进展，SHP2靶向成药研发逐渐获得突破，已成为当下新药研发的前沿靶点之一。作为酪氨酸激酶下游的信号通路，具有广泛的应用开发前景，但其临床应用价值仍需更多临床研究数据支持。预计未来几年SHP2将成为具有抗肿瘤治疗潜力靶点，靶向SHP2的抗肿瘤药物的开发会成为热点之一。

（执笔：许春伟）

（审校：朱　军）

四十、**TIGIT**（T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains,T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白)

1. 靶点机制（图 61）

TIGIT 又称 WUCAM、Vstm3、VSIG9，是脊髓灰质炎病毒受体（PVR）/Nectin 家族的成员，由 1 个细胞外 Ig 可变结构域、1 型跨膜结构域和 1 个胞内结构域组成。胞内结构域具有 2 个在小鼠和人类中保守的抑制基序：免疫受体基于酪氨酸的抑制基序（ITIM）和 Ig 酪氨酸尾（ITT）基序。TIGIT 在淋巴细胞中表达，特别是效应和调节性 $CD4^+$T 细胞、滤泡辅助 $CD4^+$T 细胞、效应 $CD8^+$T 细胞和 NK 细胞中高表达；TIGIT 配体包括 CD155、CD112 和 CD113，其中 TIGIT-CD155 之间的相互作用最强。CD155 主要在树突状细胞、T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等免疫细胞表面表达，在非免疫细胞如肾、肺、胰腺等组织上也有少量表达。CD112 在造血系统细胞和非造血系统细胞表面均广泛表达，但 CD113 只在非造血系统细胞表面表达。CD155 和 CD112 在许多恶性肿瘤，如结直肠癌、黑色素瘤表面高表达。TIGIT 通过多种机制抑制固有免疫和适应性免疫。TIGIT 与树突状细胞或肿瘤细胞上表达的 CD155 结合，诱导 CD155 磷酸化并触发信号级联反应，促进免疫耐受性树突状细胞形成，减少 IL-12 产生并促进 IL-10 分泌。TIGIT 还可以直接抑制 $CD8^+$T 细胞效应，或 TIGIT+Treg 可以抑制 $CD8^+$T 细胞，阻止癌细胞的免疫清除。抗 TIGIT 激动剂抗体通过减弱 T 细胞受体驱动的激活信号来抑制 T 细胞增殖和功能。此外，多项证据表明，TIGIT 阻碍 CD155 介导的 CD226 活化，TIGIT/CD226 表达可平衡调节 T 细胞和 NK 细胞的效应功能。

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

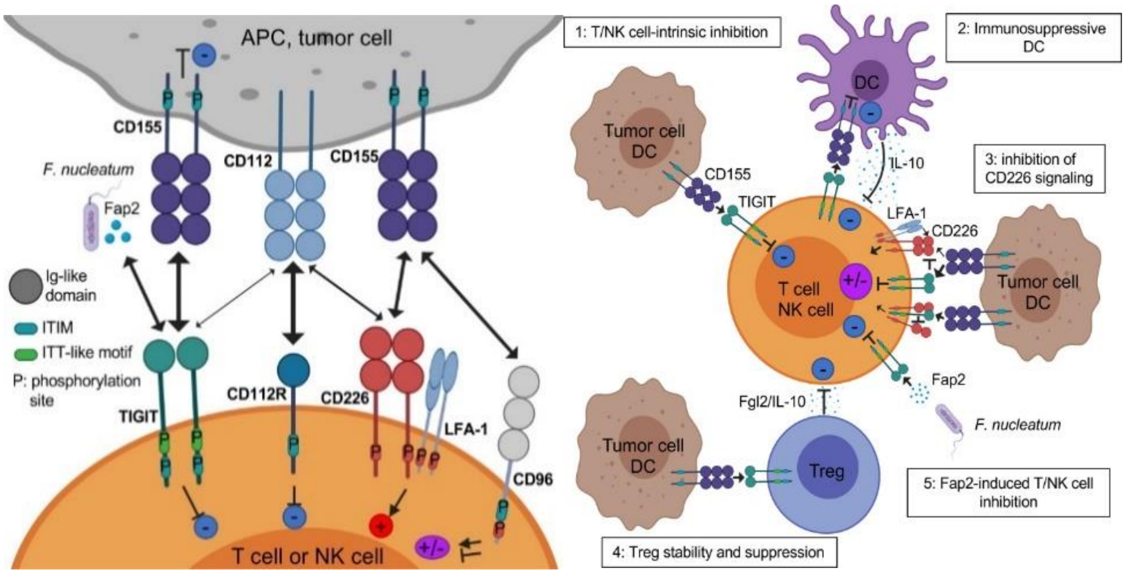


图 61

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

2. 临床研究申报概况

在 2022 年度申报的临床研究中，共有 14 项研究涵盖抗 TIGIT 治疗，其中国际多中心临床研究 5 项。共包含 12 款 TIGIT 药物，其中 4 款为 TIGIT 单克隆抗体，8 款为双抗类药物。在单抗类药物中，除罗氏的 Tiragolumab 已进入临床Ⅲ期（在既往未经治疗的晚期非鳞状非小细胞肺癌患者中比较 Tiragolumab 联合阿替利珠单抗+培美曲塞和卡铂/顺铂与帕博利珠单抗+培美曲塞和卡铂/顺铂）外，其余药物尚在早期临床研究阶段。

在双抗类药物中，4 款为 PD-1/TIGIT 双抗，3 款为 PD-L1/TIGIT 双抗，还有 1 款为 TIGIT/PVRIG 双抗。其中，只有默沙东的 MK-7684A 注射液（PD-1/TIGIT 双抗）有 3 项研究进入临床Ⅲ期，适应证均为肺癌，分别为：①在转移性非小细胞肺癌受试者中比较 MK-7684A 联合化疗与帕博利珠单抗联合化疗。②在不可切除的局部晚期、Ⅲ期非小细胞肺癌受试者中比较 MK-7684A 联合同步放化疗后给予 MK-7684A，与同步放化疗后给予度伐利尤单抗治疗。③在广泛期小细胞肺癌受试者中比较 MK-7684A 联合依托泊苷和铂类治疗后给予 MK-7684A 与阿替利珠单抗联合依托泊苷和铂类治疗后给予阿替利珠单抗。其余双抗类药物尚在探索安全性、耐受性的早期阶段。

3. 简评

从目前披露的临床研究结果来看，TIGIT 抑制剂单药作用有限，联合用药的策略大多是 TIGIT 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂方案，本年度申报的Ⅲ期研究均为联合策略。但

2022 年度公布的 SKYSCRAPER-02 阴性的研究结果给 TIGIT 抑制剂的竞争赛道蒙上了阴影。未来仍需从 TIGIT 作用机制、药物结构改造、生物标志物筛选、联合用药策略（联合化疗？放疗？抗血管生成药物？）等多方面进行深入探索，才能看到 TIGIT 抑制剂的曙光。

（执笔：邓　婷）

（审校：潘宏铭）

四十一、**TIM-3**（T cell immunoglobulin domain and mucindomain-3，T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3）

1. 靶点机制（图 62）

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

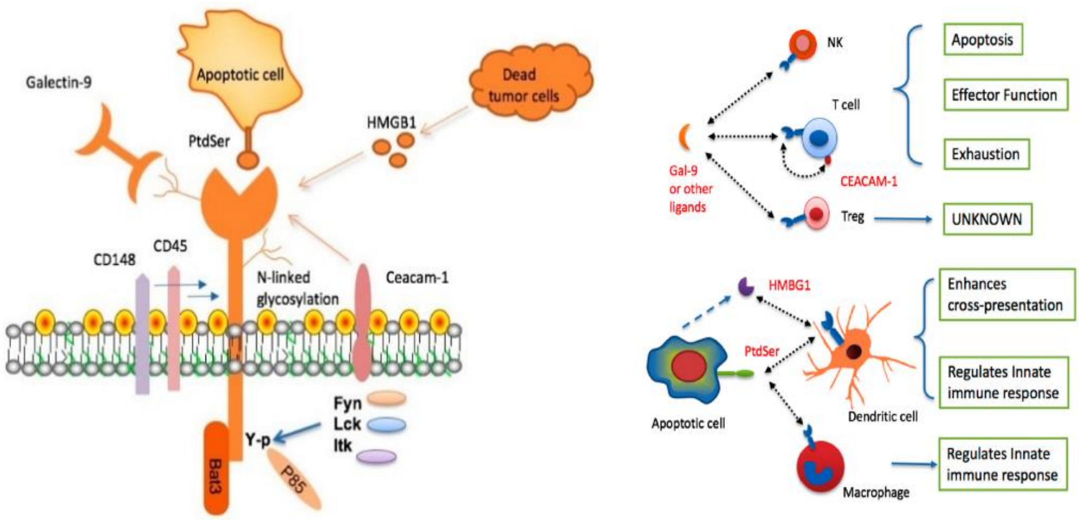


图 62

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

2. 临床研究申报概况

目前全球范围内尚无靶向 TIM-3 药物获批上市，研究该靶点成药的企业数量较 2021 年无显著增加。2022 年，正在开展 4 项 TIM-3 抑制剂 I 期临床研究，涉及药物包括沙巴托利单抗、TQB2618 及 BIS5。

沙巴托利单抗（MBG453）是开发进度较快的 TIM-3 单克隆抗体，目前一项Ⅰb 期多中心、开放标签临床研究，正在评价较低危（极低危、低危、中危）成年骨髓增生异常综合征患者接受沙巴托利单抗的安全性及有效性。TQB2618 为另一种 TIM3 受体单克隆抗体，一项Ⅰb 期研究评价 TQB2618 联合 TQB2450 注射液（抗 PD-L1 单抗）在晚期实体瘤患者中的有效性和安全性；一项Ⅰ期临床试验评价 TQB2618 联合去甲基化药物在复发/难治性急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征受试者安全性及有效性。BIS5 是国内首创的 TIM-3/PD-1 双特异性抗体，目前正在晚期恶性肿瘤中开展安全性、耐受性、药代动力学、药效学和免疫原性的多中心、开放的Ⅰ期临床研究。

3. 简评

TIM-3 是抗肿瘤免疫治疗领域重要靶点之一，具有逆转免疫抵抗、潜在提高免疫治疗整体疗效的作用。然而，目前布局 TIM-3 靶点的制药企业数量有限，亦无成功前例可循，整体研发尚处于谨慎探索阶段。随着药物研发理念的推进，除单克隆抗体外，双特异性抗体、ADC 药物的出现为靶向 TIM-3 药物研发提供新的思路，该靶点未来研发前景仍然可期。

（执笔：周尘飞）
（审校：任胜祥）

四十二、**TNFR2**（tumor necrosis factor receptor 2，肿瘤坏死因子受体 2）

1. 靶点机制（图 63）

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

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

2. 临床研究申报概况

目前，国内进行的 2 项 TNFR 研究处于临床I期试验阶段。一项为评估 SIM1811-03 在晚期肿瘤患者中的安全性、有效性和药代动力学/药效动力学特征的开放、多中心I期临床

研究。另一项评价了 LBL-019 单药或联合抗 PD-1 单抗治疗晚期恶性肿瘤患者安全性、耐受性、药物代谢动力学及有效性的多中心、开放性、I/II期临床研究。SIM1811-03 用于实体瘤和皮肤 T 细胞淋巴瘤，LBL-019 用于晚期恶性肿瘤。

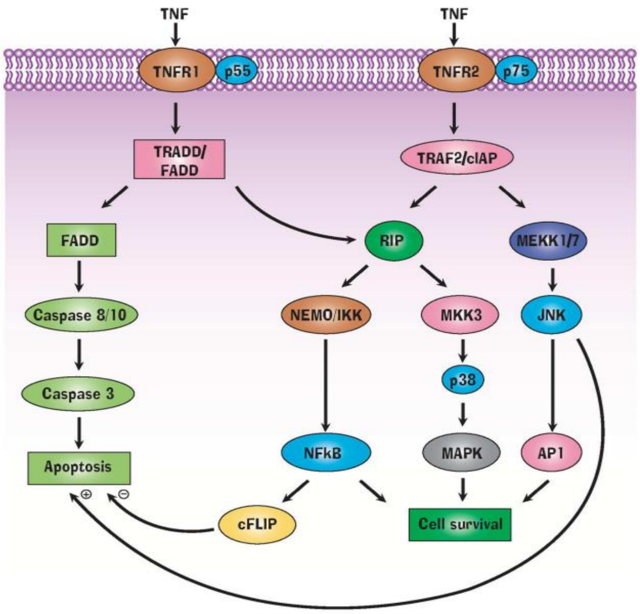


图 63

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

3. 简评

TNFR2 是一种Ⅱ型跨膜蛋白，是 TNFR 超家族（TNFRSF）的成员。TNFR2 属于 TNFRSF 的 TRAF （TNF 受体相关因子)相互作用亚群，并介导促炎作用，但也可以刺激强烈的抗炎活性。在肿瘤细胞中，TNFR2 通过维持对肿瘤有利的免疫微环境并通过不同的信号通路直接或间接地促进肿瘤进展。TNFR2 的表达仅限于某些肿瘤细胞和淋巴系统亚群，特别是免疫抑制细胞。这些特性使 TNFR2 成为精确治疗癌症的理想靶点。尽管 TNF 受体阻滞剂在治疗自身免疫性疾病方面取得一定成功，并且 TNF 被确定为在许多方面影响肿瘤发展的因素，但 TNFR2 在肿瘤生物学中的作用及在癌症治疗中作为治疗靶点的潜在适用性一直被低估。随着 TNFR2 作为 Treg 刺激因子的识别和免疫治疗方法的一般临床突破，这种情况已经从根本上改变。鉴于广泛的癌症相关的 TNFR2 活性，考虑 TNFR2 的拮抗剂和激动剂用于肿瘤治疗，并且在临床前研究中确实显示出压倒性的抗肿瘤活性。虽然肿瘤免疫检查点抑制剂治疗已有新的突破，但依靠联合治疗提高治疗效果已成为趋势。我们预测 TNFR2 联合其他靶点的治疗效果在未来有可能与 PD-L1 靶向治疗的效果相匹配。

（执笔：李因涛）

（审校：沈　琳）

四十三、**TROP2**（trophoblast cell-surface antigen 2，人滋养层细胞表面糖蛋白抗原 2)

1. 靶点机制(图 64)

TROP2 又称肿瘤相关钙信号转导子 2（TACSTD2）、上皮糖蛋白 1（EGP-1）、胃肠道抗原 733-1（GA733-1）、膜表面标志物 1（M1S1），是 TACSTD2 基因的蛋白质产物，是在人类癌症中高度表达的 I 型细胞表面糖蛋白。TROP2 介导的信号通路主要通过调节钙离子信号通路、细胞周期蛋白表达及降低纤黏蛋白黏附作用、促进肿瘤细胞生长、增殖和转移，其介导的肿瘤细胞增殖转移机制包括 TROP2 的尾部结构域 PIP2 酶解后调节钙离子介导的细胞周期进程；TROP2 通过膜内水解调节细胞周期，促进细胞增殖；TROP2 介导的细胞凋亡和增殖信号通路；TROP2 通过降低肿瘤细胞黏附作用促进其侵袭转移。

资料来源：Goldenberg DM,Stein R,Sharkey RM.The emergence of trophoblast cell-surface antigen2 （TROP-2） as a novel cancer target[J].Oncotarget,2018,9(48):28989-29006.

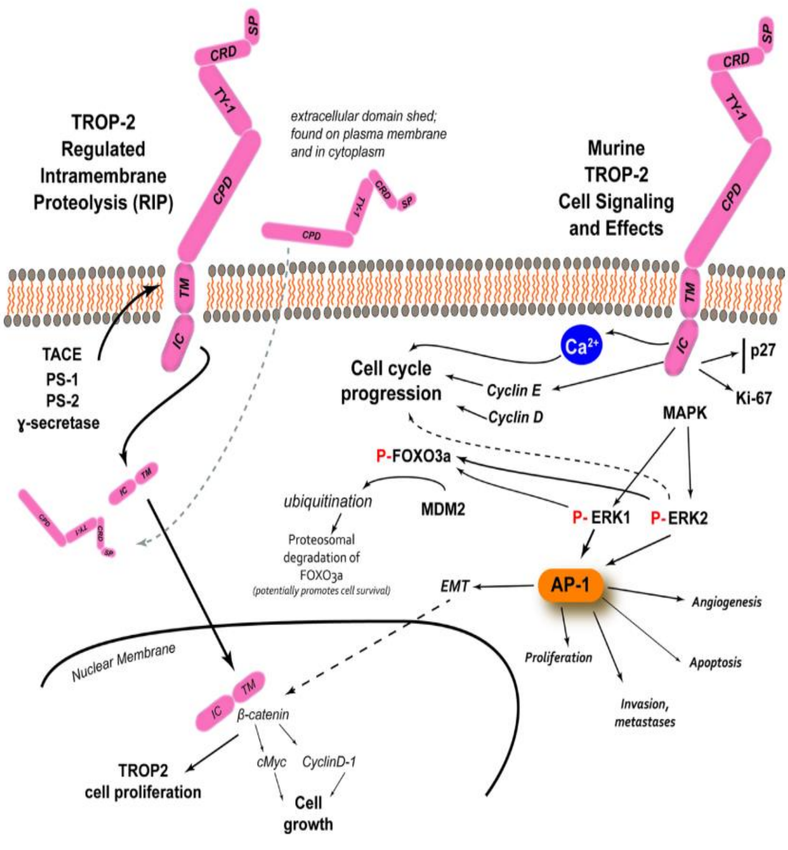


图 64

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

2. 临床研究申报概况

国内外已有多家药企布局 TROP2 赛道，产品类型以 TROP2-ADC 为主。在 2022 年度国内申报的临床研究中，申办的企业包括百奥泰生物、科伦博泰、成都百利和第一三共等；其中 5 项为国际多中心临床试验，5 项为Ⅲ期临床研究，Ⅲ期临床研究集中在乳腺癌（三阴和激素受体阳性，HER2 阴性）和非小细胞肺癌。此外，第一三共在该赛道布局广泛不亚于 DS8201 的布局，今年共申报 6 项研究，占到今年总申报项目的 50%，涵盖Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ期泛实体瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃/胃食管结合部癌、尿路上皮癌等多种适应证，以及探索单药和联合用药的多种治疗策略。如在不适用 PD-1/PD-L1 抑制剂的局部复发无法手术或转移性三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC)一线治疗的患者中比较 Datopotamab Deruxtecan（Dato-DXd）与研究者所选化疗的开放性、随机化、Ⅲ期研究（TROPION-Breast02）；在无驱动基因改变的未经治疗的晚期或转移性 PD-L1 高表达（TPS≥50%）非小细胞肺癌受试者中比较 Dato-DXd 联合帕博利珠单抗用药与帕博利珠单抗单独用药的随机、开放性、Ⅲ期试验（Tropion-Lung08）；在既往接受过一线或二线全身化疗的无法手术或转移性激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌受试者中比较 Dato-DXd 与研究者所选化疗的开放性、随机化Ⅲ期研究（TROPION-Breast01）。此外，科伦博泰也有一项研究进入了Ⅲ期阶段，即注射用 SKB264 对比研究者选择方案用于治疗既往经二线及以上标准治疗的不可手术切除的局部晚期、复发或转移性三阴性乳腺癌患者的随机、对照、开放性、多中心Ⅲ期临床试验。

3. 简评

随着吉利德（云顶新耀）的戈沙妥珠单抗在三阴乳腺癌的卓越表现及其快速获批上市，Trop2-ADC 赛道已成为众药企追捧的焦点，特别是在乳腺癌、非小细胞肺癌和尿路上皮癌等适应证的单药或联合免疫治疗领域。但就目前现有临床及临床前数据来看，靶点表达与临床获益之间似无明确关联，如何精准筛选获益人群仍是未来探索的重点之一。此外，该靶点在实体瘤中的广泛表达增高也提示该类药物潜在的适应症或许更为广泛，如进行差异化、精准化的临床开发或是该类靶点药物未来面临的挑战。

（执笔：石　燕）

（审校：王　洁）

四十四、WEE1（WEE1 G2 checkpoint kinase, WEE1 G2 检查点激酶）

1. 靶点机制（图 65）

WEE1 蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的一员，其家族在非恶性细胞和癌细胞的细胞周期调节、DNA 损伤识别和修复中均起着关键作用。正常细胞在 G1 期停滞时

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

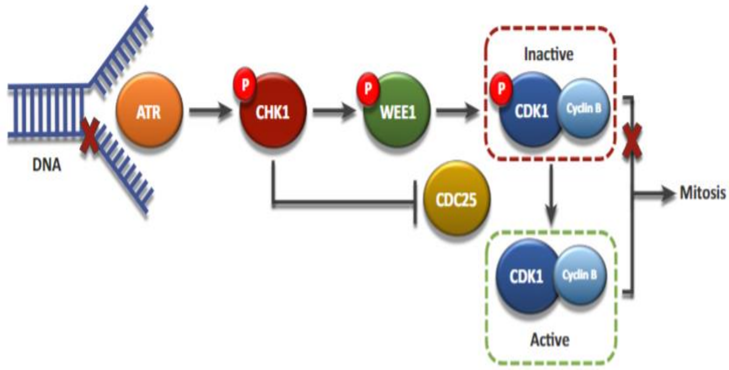


图 65

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

2. 临床研究申报概况

据不完全统计，目前在研的 WEE1 药物十余种，国内已有多家企业布局 WEE1 抑制剂，如上海瑛派药业的 IMP7068 片、正腾康生物 ZN-c3 片、首药控股 SY-4835 片及智康弘仁 SC0191 片等，但均处于临床研究早期阶段。2022 年新增 2 项临床研究，一项为晚期结直肠癌的国内多中心Ⅰ/Ⅱ期临床研究，旨在评价晚期转移性结直肠癌患者接 ZN-c3 联合化疗和/或靶向治疗的有效性、安全性、耐受性、药代动力学。另一项为国际多中心随机、单臂、开放性临床研究，基于客观缓解率，评价 ZN-c3 在子宫浆液性癌的抗肿瘤活性。2 项研究均开始尚未招募。

3. 简评

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

（执笔：薛俊丽）

（审校：赵　军）

深 度 解 读 篇

一、CLDN18.2（Claudin 18.2，紧密连接蛋白 18.2）

Claudin18.2 可谓是近些年胃癌领域的明星靶点。靶向 Claudin18.2 的药物研发取得很大进展，包括单克隆抗体、双特异性抗体、ADC 以及 CAR-T 疗法等多种类型的新药迅速应用于临床。Claudin18.2 单抗 Zolbetuximab III期试验的成功为该领域的突破性进展带来了新的希望。然而，随着大量国内外企业涌入 Claudin18.2 赛道，如何根据不同药物特点合理开发适应证，如何精准筛选获益人群，以及相关不良反应如何管理等，成为各企业新药能否成功的关键。

1. Claudin18.2 靶点介绍

Claudin 是一类存在于上皮和内皮紧密连接中的整合素膜蛋白，最早由 Shoichiro Tsukita 等在 1998 年发现。Claudin 蛋白家族是构成紧密连接重要的组成及功能结构，包括至少 27 个家族成员，均是定位于细胞膜表面的跨膜蛋白，且结构具有高度一致性，包括 4 个跨膜区和 2 个胞外环，这种高度一致性在跨膜区尤为显著。就肿瘤而言，Claudin 生物学功能尤其是在肿瘤发生发展中的角色目前尚无定论，而可以肯定的是，Claudin 蛋白表达紊乱（包括表达数量及空间分布的紊乱）会影响细胞与细胞、细胞与细胞外基质连接，影响细胞屏障功能及极性的维持，从而引起细胞间细胞因子、离子渗透性的变化，引起细胞增生性转化。

Claudin18.2 属于 Claudin 家族成员，属于 Claudin18 的亚型，是一种 CD20 样分化的蛋白，是目前为止 Claudin 家族中最受关注的靶点。Claudin18 是肺和胃上皮细胞紧密连接的一个主要成分，包括 Claudin18.1 和 Claudin18.2 两个异构体。正常情况下，Claudin18.1 主要在肺部表达，Claudin18.2 通常埋藏在胃黏膜中，单克隆抗体基本上接触不到正常组织中的 Claudin18.2。尽管在正常组织中表达高度受限，但在恶性肿瘤发生后，紧密连接蛋白会遭到破坏，使肿瘤细胞表面的 Claudin18.2 表位暴露出来，成为特定的治疗靶点。除 70%～80%的胃癌患者可以检测到 Claudin18.2 的表达之外，随后研究表明，Claudin18.2 也能在其他多种肿瘤组织中高度表达，包括胰腺癌、肺癌、卵巢癌、胆管癌等。因此，Claudin18.2 的高度组织表达特异性使得它成为良好的抗肿瘤新兴靶标。

作为继 HER2 之后胃癌治疗的第二个关键靶点，目前针对 Claudin18.2 的检测方法尚未得到统一，不同研究中所报道的阳性率和高表达率存在一定差异。因此，关于 Claudin18.2 阳性胃癌的临床病理特征目前不同研究结果尚未达成一致结论，包括 Claudin18.2 阳性是否可以作为晚期胃癌的预后标志物，Claudin18.2 的表达是否和 Lauren 分型，以及 HER2 的表达之间存在相关性等。

总之，尽管 Claudin18.2 在胃癌发生发展中的生物学功能还有待进一步探索，随着目前新药研发手段的进步，Claudin18.2 在肿瘤组织中的特异性高表达特性足以使其成为理想的成药靶点。目前已经进入临床试验中的药物包括单克隆抗体、双特异性抗体、CAR-

T 细胞和 ADC 等，随着药物的安全性和疗效逐渐公布，靶向 Claudin18.2 在胃癌领域的应用前景也逐渐明朗。

2. 靶向 Claudin18.2 治疗临床研究现状

虽然目前还没有药物获得批准，但针对 Claudin18.2 的多个药物正在进行临床试验，并展示出很好的前景。根据 clinical trial 网站登记的数据，截至 2022 年 12 月，全球在研的 Claudin18.2 相关项目已经多达 56 个，与国内公司相关的占比近 80%。

（1）靶向 Claudin18.2 的单克隆抗体

Zolbetuximab 是一个人鼠嵌合 IgG1 单克隆抗体，是全球第一个针对 Claudin18.2 靶点的单抗。它与肿瘤细胞表面的 Claudin18.2 特异性结合（不与 Claudin18.1 结合），引发 ADCC（抗体以来细胞介导的细胞毒性作用）、CDC（补体依赖的细胞毒作用）、细胞凋亡，抑制肿瘤细胞增殖。自从美国临床肿瘤学会（ASCO）2016 大会上 Ganymed 公布了 Zolbetuximab 的IIb 期胃癌临床试验的积极结果，Claudin18.2 开始受到广泛关注。FAST 研究结果显示，Zolbetuximab 联合 EOX 可显著延长晚期胃癌患者的中位生存期（13.2 vs 8.4 个月），并使死亡风险降低 49%。尤其在 Claudin18.2 高表达的亚组中，对于 OS 的改善更加明显（16.6 vs 9.3 个月），死亡风险降低 56%。2022 年 11 月 16 日，安斯泰来宣布了III期 SPOTLIGHT 临床试验达到主要终点，研究结果证明，Zolbetuximab 联合 mFOLFOX6 对比单纯化疗，对 Claudin18.2 阳性、HER2 阴性晚期胃癌的 PFS 和 OS 有积极影响。基于此，Zolbetuximab 有望成为全球首款上市的 Claudin18.2 单抗。

但 Zolbetuximab 的潜在问题在于与 Claudin18.2 结合的亲和力较低，亚组分析显示治疗获益难以覆盖 Claudin18.2 低表达人群。随后开发的多个 Claudin18.2 单抗均在分子结构上进行了一定改进。例如，创胜集团开发的 TST001 作为继 Zolbetuximab 之后全球第二款针对 Claudin18.2 的单抗，也是国内研究进展最快的一款，目前已经进入临床II期。一方面，TST001 拥有与 Zolbetuximab 不同的结合表位，具有与肿瘤细胞更高的亲和力，以及和 NK 细胞更好的结合效率。另一方面，TST001 降低了 Fc 区域的岩藻糖含量，进一步增强了它与 NK 细胞上 Fc 受体的结合能力。若 TST001 最终能够覆盖到中、低表达患者，将会成为超越 Zolbetuximab 的一大优势。今年欧洲肿瘤内科学会年会（ESMO）大会上也公布了 TST001 联合 XELOX 作为晚期胃癌一线治疗的I期临床研究剂量递增部分的试验结果，并观察到良好的耐受性及初步抗肿瘤活性。在 9 例可评估患者中，观察到 5 例 PR 和 3 例 SD 的疗效，期待未来 TST001 能够为更多的 Claudin18.2 中低表达的患者带来获益。

此外，靶向 Claudin18.2 的单抗类药物还有 ASKB585、M108、MIL93、AB011、NBL-015、LM-102 等均已经开展临床试验，不同的药物具有各自的分子结构特点，因此具有不同的靶点亲和力，不同的潜在获益人群及相应的不良反应。靶向 Claudin18.2 胃癌领域一线赛道非常拥挤，如何根据药物自身优势开发不同的适应证，如何尽快地探索联合免疫治

疗用于晚期胃癌一线治疗的可能，成为能否在激烈竞争中胜出的关键。例如 Zolbetuximab 目前有胃癌和胰腺癌两个适应证正在开发，而创胜在这两者基础上，还进一步探索了 TST001 在胆道肿瘤等其他消化道肿瘤方面应用的可能性。此外，Zolbetuximab 与 TST001 均已开始了联合 PD-1 单抗用于胃癌一线的全球临床试验，相信不久的将来会有更多的临床研究结果公布。

（2）靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞治疗

CAR-T 细胞治疗已经在血液系统恶性肿瘤的治疗中取得突破性进展，但在实体瘤领域仍未走出困境。靶点选择的困难、实体瘤的高度异质性、免疫抑制的微环境仍然是阻碍 CAR-T 细胞治疗在实体瘤成功应用的关键因素。Claudin18.2 在肿瘤细胞的特异性表达为 T 细胞疗法提供了一种特异性强，而副作用弱的靶标抗原。靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞治疗为实体瘤领域细胞治疗带来前所未有的突破。

科济药业的 CT-041 由经融合了人源化的抗 Claudin18.2 单链片段变体的 CAR 遗传修饰的 T 细胞组成，具备有效靶向及消除在细胞表面表达 Claudin18.2 的肿瘤细胞的可能。发表在 *Nature Medicine* 上的临床研究数据结果显示在二线及以上的消化系统肿瘤中 ORR 达到 48.6%，胃癌的 ORR 高达 61.1%，DCR 为 83.3%，中位 PFS 和 OS 分别为 5.6 个月和 9.5 个月，在接受过 PD-1/PD-L 单抗的患者中也显示出较好的疗效，并且未出现 3 级及以上的细胞因子释放综合征，整体安全性可控。目前，CT-041 针对晚期胃癌/胃食管胃结合部腺癌的研究，已经处于确证性II期临床试验。若后续临床数据优异，CT-041 也将有潜力成为晚期胃癌末线治疗的主力疗法。

与其他 CAR-T 细胞治疗一样，细胞因子释放综合征是最主要的潜在不良反应，使其临床应用具有一定的挑战性，新一代 CAR-T 细胞治疗将结合基因工程与合成生物学的进步，以增强疗效的持久性，并减少与治疗相关的毒性。许多公司已经开始布局新一代 CAR-T 及异体 CAR-T 技术。例如，为了提升 CAR-T 细胞在实体瘤中的浸润、积累和生存，科济公司基于 Cyclo CAR-T 技术开发了表达 IL-7 和 CCL-21 细胞因子的 CAR-T 细胞（7×21 CAR-T），有可能提高临床疗效并降低对淋巴细胞清除的需求。临床前研究表明，IL-7 可以增强 CAR-T 细胞增殖和存活，抑制 CAR-T 细胞凋亡，CCL-21 可驱动 T 细胞和树突状细胞浸润到肿瘤部位，提高抗肿瘤作用。CycloCAR-T 细胞（7×21CAR-T）与传统 CAR-T 相比，可以改善对小鼠实体瘤的治疗效果，甚至诱导肿瘤完全缓解。此外，隆耀生物、传奇生物、北恒生物开发的靶向 Claudin18.2 的下一代 CAR-T 细胞治疗均已经进入临床 I 期试验，用于治疗胃癌或胰腺癌。期待新的技术突破能进一步优化 CAR-T 疗法在实体瘤中的应用。

（3）靶向 Claudin18.2 的双特异性抗体

双特异性抗体是靶向 Claudin18.2 药物研发的一个重要方向，双抗药物主要存在 3 种

作用机制，包括聚集/定位免疫细胞、免疫细胞激活、阻断信号通路。同时靶向免疫治疗相关靶点是 Claudin18.2 领域研发的主流。目前进入临床试验的双抗包括 Claudin18.2/CD3 双抗、Claudin18.2/4-1BB 双抗、Claudin18.2/PD-L1 双抗、Claudin18.2/CD47 双抗。研究表明，与单克隆抗体相比，这些双抗药物增加了一个特异性抗原结合位点，因而特异性更强、可较准确靶向肿瘤细胞并降低脱靶毒性，在胃癌和胰腺癌的治疗中具有很大潜力。

2020 AACR 年会上公布了全球首个 Claudin18.2/PD-L1 双特异抗体 SPX-301 临床前数据，SPX-301 与 Claudin18.2、PD-L1 结合力、免疫原性和聚合性都与单抗类似，但在细胞试验中显示优于单抗的功能活性。2021 年 3 月 4 日，启愈生物的 Q-1802 成为国内首个申报临床的 Claudin18.2/PD-L1 双特异性抗体，2022 ASCO 大会报告了 Q-1802 的安全性，并显示出初步疗效。

安进/百济神州的 AMG 910 为靶向 CLDN18.2 和 CD3 的双特异性 T 细胞接合剂（BiTE）分子，是首个进入临床的 Claudin18.2/CD3 双抗，目前正在全球处于胃癌或胃食管交界处癌的I期临床阶段。但相比单克隆抗体，双抗药物开发的复杂性和技术壁垒更高，因此，对技术平台和靶点选择的要求也有所提高，细胞因子释放综合征（CRS）等安全性问题也是药物研发需要解决的关键问题。国内信达公司的 IBI389（NCT05164458）以及齐鲁制药的 QLS31905（NCT05278832）也有类似药物正在I期临床试验阶段。

（4）靶向 Claudin18.2 的 ADC

ADC 是近年来肿瘤领域最受关注的热点研究方向之一。康诺亚生物的 CMG901，是全球首个 Claudin18.2 ADC，CMG901 是由靶向 Claudin18.2 的人源化单抗 CM311 和微管聚合蛋白抑制剂 MMAE 通过可裂解连接臂偶联而成的 ADC。临床前数据显示，CMG901 在疗效和耐受性方面均优于裸抗。另外，荣昌、石药、恒瑞、礼新医药等均在靶向 Claudin18.2 的 ADC 领域不断探索，目前正在开展I/II期临床研究。

相比单克隆抗体，ADC 的最大潜在优势在于可能通过“旁观者效应”在 Claudin18.2 低表达人群中实现突破，此外，单抗治疗失败的患者能否从 ADC 中获益成为药物研发的关键。未来一方面应重点关注其获益人群，开发伴随诊断，同时 ADC 药物相关的特殊副作用的管理，例如眼毒性等也需要做好相应管理。

3. Claudin18.2 靶点的前景和挑战

作为中国高发肿瘤，胃癌患者群体面临巨大的治疗需求，Claudin18.2 作为极具潜力和价值的靶点，是目前胃癌靶向治疗领域的理想补充。Zolbetuximab III期临床试验的成功无疑为该领域靶向药物的研发提供了新的希望，同时也面临着巨大挑战。面对如此激烈的竞争，每一个药物都需要结合自身优势找准定位、合理开发适应证、形成差异化竞争策略。基于临床真正需求，精准定义 Claudin18.2 阳性，精准筛选获益人群，并且管理好药物相

关不良反应，都成为药物研发过程必须解决的关键问题。尽管 Zolbetuximab 有望成为 Claudin18.2 阳性晚期胃癌患者新的治疗选择，但仍然难以覆盖中低表达患者，需要开发疗效更优的药物以用于低表达人群和单抗治疗失败的人群。因此，双抗药物、ADC 成为极具前景的方向，但能否真正实现 1+1＞2 的效果还需要研发平台不断改进，以及最终的临床试验数据来证实。相信对于 Claudin18.2 阳性胃癌患者，在不久的将来临床诊疗策略会发生很大变化。

此外，现有疗法所采用的靶点筛查方法均以免疫组化为基础，不同的公司在临床试验开展的同时也开发了伴随诊断。但值得注意的是，同 HER2 等其他靶点相似，Claudin18.2 的表达也呈现出一定程度的时空异质性，不同的研究所采用的检测抗体不同，纳入的患者人群不同，因此 Claudin18.2 的阳性率存在差异，跟靶向治疗疗效的匹配性尚不确定。因此，针对 Claudin18.2 的精准诊断，积极开展转化研究，应用包括免疫组织化学、液体活检等多种手段多维度筛查 Claudin18.2 阳性患者，对于未来临床试验的开展及胃癌的精准治疗至关重要。

总之，目前临床研究正在积极改变着 Claudin18.2 阳性消化系统肿瘤的治疗模式，围绕着 Claudin18.2 的药物角逐愈发激烈，前途值得期待。为实现进一步疗效优化，一线治疗需尽快探索联合 PD-1 单抗治疗晚期胃癌的前景；为了实现精准治疗，靶向 Claudin18.2 药物还需要探索伴随诊断工具去筛选真正获益人群；CAR-T 细胞治疗需要进一步攻克实体瘤微环境在治疗中的局限，可以说是目前该领域面临的最紧迫的挑战之一；双抗药物、ADC 能否针对单抗治疗失败之后的患者实现强强联手，提高抗体亲和力的同时能否管理好靶点相关不良反应，都是未来药物研发过程需要解决的关键问题。总之，靶向 Claudin18.2 的临床研究及转化研究仍有非常广阔的探索空间。只有通过精准筛选获益人群，在临床试验中对各线治疗进行合理的排兵布阵，才有可能给患者带来最大限度的生存获益。

（执笔：张小田、王雅坤）

参考文献

1. 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 occluding[J].J Cell Biol,1998,141 （7）:1539-1550.

2. Singh AB，Sharma A，Dhawan P.Claudin family of proteins and cancer:an overview[J].J Oncol,2010,2010:541957.

3. Hong JY，An JY，Lee J,et al.Claudin 18.2 expression in various tumor types and its role as a potential target in advanced gastric cancer[J].Transl Cancer Res,2020,9（5）:3367-3374.

4. Sahin U，Koslowski M，Dhaene K,et al.Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development[J].Clin Cancer Res,2008,14 （23）:7624-7634.

5. Sahin U，Türeci Ö，Manikhas G,et al.FAST:a randomised phase II study of zolbetuximab （IMAB362）

plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma[J].Ann Oncol,2021,32 （5）:609-619.

6. Türeci O，Sahin U，Schulze-Bergkamen H,et al.A multicentre，phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus:the MONO study[J].Ann Oncol,2019,30 （9）:1487-1495.

7. Ungureanu BS，Lungulescu CV，Pirici D,et al.Clinicopathologic Relevance of Claudin 18.2 Expression in Gastric Cancer:A Meta-Analysis[J].Front Oncol,2021,11:643872.

8. Baek JH，Park DJ，Kim GY et al.Clinical Implications of Claudin18.2 Expression in Patients With Gastric Cancer[J].Anticancer Res,2019,39 （12）:6973-6979.

9. Hong JY，An JY，Lee J,et al.Claudin 18.2 expression in various tumor types and its role as a potential target in advanced gastric cancer[J].Translational Cancer Research,2020,9 （5）:3367-3374.

10. Türeci Ö，Mitnacht-Kraus R，Wöll S,et al.Characterization of zolbetuximab in pancreatic cancer models[J].Oncoimmunology,2019,8 （1）:e1523096.

11. Teng F，Gu Y，Chai H,et al.Abstract 5183:The preclinical characterization of TST001，a novel humanized anti-claudin18.2 mAb with enhanced binding affinity and anti-tumor activity[J].Cancer Research,2020, 80 （16_Supplement）:5183-5183.

12. Shen L，Gong J，Li N et al.1254P Updated report of a phase I study of TST001，a humanized anti-CLDN18.2 monoclonal antibody，in combination with capecitabine and oxaliplatin （CAPOX） as a first-line treatment of advanced G/GEJ cancer[J].Annals of Oncology,2022,33:S1121.

13. Klempner SJ，Ajani JA，Al-Batran S-E,et al.Phase II study of zolbetuximab plus pembrolizumab in claudin 18.2:Positive locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma （G/GEJ）—ILUSTRO Cohort 3[J].Journal of Clinical Oncology, 2021,39 （3_suppl）:TPS260-TPS260.

14. Gabrail NY，Tolcher A，Alese OB,et al.A phase I clinical trial to evaluate the safety，tolerability，and pharmacokinetics of TST001 in patients with locally advanced or metastatic solid tumors[J].Journal of Clinical Oncology,2022,40 （4_suppl）:TPS375-TPS375.

15. June CH，O'Connor RS，Kawalekar OU,et al.CAR T cell immunotherapy for human cancer.Science,2018,359 （6382）:1361-1365.

16. Qi C，Gong J，Li J,et al.Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers:phase 1 trial interim results[J].Nature Medicine,2022,28 （6）:1189-1198.

17. Young RM，Engel NW，Uslu U,et al.Next-Generation CAR T-cell Therapies.Cancer Discov,2022,12 （7）:1625-1633.

18. Luo H，Su J，Sun R,et al.Coexpression of IL7 and CCL21 Increases Efficacy of CAR-T Cells in Solid Tumors without Requiring Preconditioned Lymphodepletion[J].Clin Cancer Res,2020,26 （20）:5494-5505.

19. Kang J，Sun T，Zhang Y.Immunotherapeutic progress and application of bispecific antibody in cancer[J]. Front Immunol,2022,13:1020003.

20. Zhu G，Foletti D，Liu X,et al.Targeting CLDN18.2 by CD3 Bispecific and ADC Modalities for the Treatments of Gastric and Pancreatic Cancer[J].Scientific Reports,2019,9 （1）:8420.

21. Zhu G，Ye J，Ma J,et al.Abstract 534:Discovery of an anti-claudin18.2/anti-PD-L1 bispecific antibody SPX-301 in the SMARTOPTM format[J].Cancer Research,2020,80 （16_Supplement）:534-534.

22. Gong J，Shen L，Hou J,et al.Safety results of Q-1802，a Claudin18.2/PD-L1 bsABs，in patients with relapsed or refractory solid tumors in a phase 1 study[J].Journal of Clinical Oncology,2022,40（16_suppl）:2568-2568.

23. Rohde C，Yamaguchi R，Mukhina S,et al.Comparison of Claudin 18.2 expression in primary tumors and lymph node metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma[J].Jpn J Clin Oncol,2019,49（9）:870-876.

二、**CLIP1-LTK**（CAP-Gly domain-containing linker protein 1- Leukocyte tyrosine kinase，CAP-Gly 结构域连接蛋白 1-白细胞受体酪氨酸激酶）

1. 靶点机制（图 66）

CLIP1-LTK（CAP-Gly 结构域连接蛋白 1 和白细胞受体酪氨酸激酶）是新近发现的肺癌罕见基因突变，由日本国立癌症中心研究人员利用团队自主开发的肺癌基因组筛选平台（LC-SCRUM-Asia）成功筛选，通过激活下游的 PI3K/AKT 及 RAS/MEK/ERK 通路导致肿瘤的发生，在肺癌中发生率约为 0.4%。

2021 年 11 月 24 日发表在 *Nature* 杂志的研究结果显示，对 LC-SCRUM-Asia 筛查中未发现致癌基因的 NSCLC 病例样本进行了全转录组测序（WTS），其中一个标本发现 *CLIP1-LTK* 致癌基因融合。随后，为了进一步证实 *CLIP1-LTK* 在体内的转化活性，研究者将转染了模拟病毒、CLIP1、LTK、CLIP1-LTK、CLIP1-LTK（K1140M）(带有 *K1140M* 突变的 CLIP1-LTK 转导细胞，该细胞可使融合蛋白激酶失活）的 NIH3T3 细胞皮下注射到裸鼠侧壁，发现只有注射了 NIH3T3-CLIP1-LTK 细胞的裸鼠长出了肿瘤，表明 CLIP1-LTK 是通过激活其激酶而诱导肿瘤发生发展。

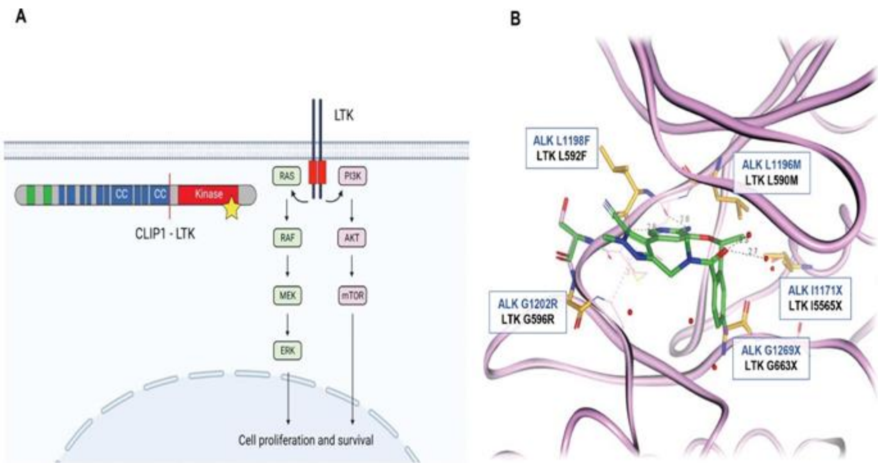


图 66

资料来源：Cooper AJ.LTK fusions:A new target emerges in non-small cell lung cancer [J].Cancer Cell, 2022,40（1）:23-25.

由于 *LTK* 与 *ALK* 基因具有 80%同源性激酶结构域，为了寻找 *CLIP1-LTK* 融合的临床治疗价值，研究人员应用 7 种 ALK 酪氨酸激酶抑制剂，发现 lorlatinib 处理表达 CLIP1-LTK 的 Ba/f3 细胞，可抑制 CLIP1-LTK 激酶的活性，继而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡，并在患者中验证了这一发现。

2. 临床研究申报概况

CLIP1-LTK 融合于 2021 年 12 月首次发现，目前从中国临床研究注册网址 http://www.chictr.org.cn/和北美临床研究注册网址 https://clinicaltrials.gov/均未搜索出针对 *CLIP1-LTK* 融合的前瞻性临床研究。既往病例研究发现，*CLIP1-LTK* 的 NSCLC 患者接受了三代 ALK 抑制剂 Lorlatinib 治疗，取得了疾病缓解。而 *CLIP1-LTK* 融合发生部位与 *ALK*、*ROS1* 融合部位相近，提示 ALK 和 ROS1 抑制剂可能用于治疗 *CLIP1-LTK* 融合患者，更加期待特异性 *CLIP1-LTK* 融合基因抑制剂的研发。

3. 简评

随着二代测序特别是转录组等新技术在临床应用的不断深入，越来越多少见或罕见驱动基因突变被发现，CLIP1-LTK 融合的发现为典型代表。发现新靶点重要，而如何实现其向可靶向治疗靶点转变更为重要。由于 LTK 与 ALK 激酶结构域高度同源，已经有临床病例显示，三代 ALK 抑制剂 Lorlatinib 治疗部分患者可获得疾病缓解。这些发现，为 *CLIP1-LTK* 融合肺癌患者的靶向治疗研发指明了方向，期待其特异性靶向治疗药物研发的成功。

（执笔：任胜祥）

参考文献

1. Izumi H，Matsumoto S，Liu J,et al.The CLIP1-LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer[J].Nature,2021,600（7888）:319-323.doi:10.1038/s41586-021-04135-5.Epub 2021 Nov 24.

2. The CLIP1-LTK Fusion Is an Oncogenic Driver of NSCLC.Cancer Discov，2022,12（2）:286.doi:10.1158/2159-8290.CD-RW2021-177.Epub 2021 Dec 10.

3. Cooper AJ，Sequist LV，Johnson TW，et al.LTK fusions:A new target emerges in non-small cell lung cancer[J].Cancer Cell,2022,40（1）:23-25.doi:10.1016/j.ccell.2021.12.012.

三、**CXCR6**（CXC chemokine receptor 6，CXC 趋化因子受体 6）

T 细胞和 NK 细胞在机体抗肿瘤过程中发挥着关键作用，但细胞免疫治疗长期存在的一个问题是如何特异性地募集和激活免疫细胞，同时避免诱导过度的全身免疫激活。实现这个目标需要特异性的标志物来识别这些免疫活性细胞。近年来，肿瘤免疫学的进展强烈地表明 CXCR6（又称 CD186）可能就是一个很好的标志物。CXCR6 不仅是组织定居细胞

的标志物，还参与趋化、招募 $CD4^+$/$CD8^+$T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞浸润肿瘤组织，发挥抗肿瘤效能，在细胞免疫中发挥着重要的作用。

1. 趋化因子受体 CXCR6 及其配体 CXCL16

（1）趋化因子受体 CXCR6

趋化因子是一类分泌性小分子细胞因子，主要参与调节细胞迁移、聚集等。趋化因子按照 N 端半胱氨酸（C）残基的位置和数目可分为 4 个亚族：C、CC、CXC 和 CX3C，其相应的受体为 CR、CCR、CXCR 和 CX3CR。趋化因子受体 CXCR6 属于 CXCR 亚族，也称孤儿受体 BONZO 或 STRL33，是 CXC 型趋化因子配体 16（CXC chemokine ligand 16，CXCL16）的唯一受体。*CXCR6* 基因位于第 3 号染色体上，属于 G 蛋白偶联受体，具有 7 个富含疏水氨基酸的 α 螺旋跨膜区结构。CXCR6 主要在免疫细胞中表达，包括幼稚 $CD8^+$ 细胞、活化的 $CD4^+$和 $CD8^+$T 细胞、NK 细胞、自然杀伤 T （NKT）细胞，以及 30%～40% 的 γδ T 细胞。

CXCR6 在树突状细胞（dendritic cell，DC）促使 T 细胞分化期间表达增加，主要在 T 辅助细胞 1（Th1） 或细胞毒性 T 细胞 1 上表达。其他一些类型的 T 细胞也有表达。大多数表达 CXCR6 的细胞缺乏至少 1 种淋巴器官归巢受体，这表明，CXCR6 表达是免疫细胞分化的标志。部分研究认为，CXCR6 也可在 $CD19^+$B 细胞中表达。体内试验显示，DC、巨噬细胞、单核细胞或中性粒细胞不表达 CXCR6。然而，体外研究显示，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）在刺激巨噬细胞分化的过程中，M1 巨噬细胞亚群 CXCR6 表达高于 M2 亚群。这表明如果被适当的因素极化，巨噬细胞也可以具有 CXCR6 表达。

在正常组织中，阑尾、淋巴结、胎盘、脾和胸腺中可以观察到 CXCR6 高表达。

（2）趋化因子 CXCL16

CXCL16 是 Matloubian 等在 2000 年发现并命名的新型趋化因子。它属于 CXC 型趋化因子家族成员，又称磷脂酰丝氨酸及氧化低密度脂蛋白的清道夫受体。人类 *CXCL16* 基因定位于染色体 17p13 上，有 2 种存在形式，即跨膜型（transmembrane CXCL16，TM-CXCL16）和可溶性（soluble CXCL16，sCXCL16）。前者由 4 个结构域组成，即趋化结构域、糖基化黏蛋白样柄、单螺旋的跨膜结构域及胞质结构域，介导细胞黏附，通过促进免疫细胞趋化，促使肿瘤细胞凋亡，抑制血管生成；趋化结构域被膜整合素蛋白酶（如 ADAM10 和 ADAM17）裂解，从细胞表面脱落后形成 sCXCL16，主要作用是诱导免疫细胞趋化，抑制免疫应答、凋亡及促进肿瘤血管生成。CXCL16 主要表达于树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞表面。

（3）CXCR6 胞内信号传导通路

活化的 CXCR6 可激活数条信号通路。第一条通路是 sCXCL16 与之结合后的钙动员，

作用是介导活化 CXCR6 细胞的趋化性。所有的其他 7 种跨膜趋化因子受体均为 DRY 基序，CXCR6 则是一个 DRF 基序，这会增加细胞与 TM-CXCL16 的黏附，降低对 sCXCL16 的趋化反应，但这种效应似乎具有细胞特异性的。CXCR6 激活的第二条通路是 PI3K→Akt/PKB 轴。PI3K→Akt/PKB 通路激活其他蛋白质和途径，如核因子 κB（NF-κB）导致的 TNF-α 与 CXCL16 表达、细胞增殖和迁移。Akt/PKB 可以激活雷帕霉素的哺乳动物靶标（mTOR），与增殖、CXCL8/IL-8、VEGF 表达增加有关。Akt/PKB 也可激活叉头盒 O3a（FOXO3a），导致纤维化。CXCR6 激活 Akt/PKB 可以增加二磷酸腺苷对血小板的作用，从而导致血小板黏附和血小板活化。CXCR6 激活的第三种途径是 ERK/MAPK 通路。这导致 RhoA 激活和 F-肌动蛋白的形成，从而导致细胞迁移。ERK/MAPK 通路和 Akt/PKB 通路可引起 HIF-1α 磷酸化，从而增加后者在常氧环境中的稳定性。

2. CXCR6 与免疫细胞

CXCL16/CXCR6 趋化轴在调节免疫细胞归巢、活化、扩增及细胞毒性方面有重要作用，既往的报道多集中在风湿免疫、肝炎、新型冠状病毒等免疫及炎症相关疾病中。近年来，CXCL16/CXCR6 在恶性肿瘤中通过各种免疫细胞发挥的免疫调节作用引起了人们关注。

（1） CXCR6 与组织定居记忆 $CD8^+T$ 细胞

组织定居记忆 $CD8^+T$ 细胞（resident memory $CD8^+T$ cell，$CD8^+TRM$）是近年来新发现的一群记忆细胞，表达 CD103、CD49a 和 CD69 等保留性受体，存在于非淋巴外周组织中，不参与外周循环。$CD8^+TRM$ 细胞可以生成循环效应和记忆性 T 细胞，但它们仍然倾向于迁移回其起源组织。这些细胞通过分泌细胞因子和趋化因子来募集循环免疫细胞，以放大局部免疫反应，似乎比其他 $CD8^+T$ 效应细胞更具细胞毒性，CD103 表达与颗粒酶水平相关。$CD8^+TRM$ 细胞是能够最早在健康或肿瘤组织中起作用的细胞之一，在组织免疫监视中发挥重要作用。目前已经在肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、子宫内膜癌等多种肿瘤中发现 TRM，并与更好的生存相关。

TRM 在肿瘤微环境中定位和保留的机制尚未完全明确，DC 特殊亚型的诱导、HOBIT 等特异性转录调节因子的表达、整合素的获取等都可能参与其中。CXCR6 具有促进淋巴细胞向非淋巴组织归巢的作用，这可能是 TRM 定位的重要机制之一。CXCR6 在感染性疾病中 TRM 的定位作用已被证实。CXCR6 被认为是 TRM 的重要标志物，其 DRF 基序相对于其他受体的 DRY 基序具有更强的黏附作用，在动物和人类研究中都可以观察到 CXCR6 和 CD103（组织定居的标志）的强关联性。T 细胞一旦进入肿瘤微环境中，CXCR6 就作为保留因子将其保留在肿瘤组织中，同时进一步增加 T 细胞暴露于 IL-15，TGF-β 等细胞因子和驱动 TRM 发育的其他组织因子的可能性。

肺癌模型显示，具有 TRM 表型的 $CD8^+T$ 细胞相对于效应性 $CD8^+T$ 细胞具有更高的 CXCR6 表达，在肿瘤、肺实质和支气管灌洗液中 TRM 的 CXCR6 阳性比例远高于效应

CD8$^+$T 细胞。TRM 的 CXCR6 平均荧光强度（MFI）也高于效应性 T 细胞。CXCR6$^+$TRM 更强烈地表达 PD-1。在头颈部肿瘤小鼠模型中，鼻腔内疫苗治疗可以诱导生成 TRM 表型的 CD8$^+$T 细胞，在敲除 CXCR6 后，肺实质和支气管灌洗液中 TRM 的数量显著减少，这种情况下预防性接种疫苗或治疗性接种疫苗所取得的抗肿瘤作用显著下降。在另一项卵巢癌的研究中，也同样观察到人类肿瘤定居记忆性 CD8$^+$T 细胞 CXCR6 高表达，敲除 CXCR6 后 TRM 显著减少，同时肿瘤进展，而预防性接种肿瘤疫苗联合 CXCR6-ACT 则增强抗肿瘤作用。皮肤中 TRM 的形成和移行也依赖于 CXCR6，CXCR6 敲除小鼠皮肤中 TRM 数量显著减少。

以上的数据表明，CXCR6 是肿瘤微环境中记忆 CD8$^+$T 细胞驻留和维持的关键调节因子，在肿瘤的免疫监视和控制有重要作用。可以将 CXCR6 或 CXCL16 以纳米颗粒或基因治疗的方式递送到 T 细胞或肿瘤微环境，增强肿瘤微环境内的抗肿瘤 TRM 的保留，从而改善治疗结果。

（2）CXCR6 与 CD8$^+$细胞毒性 T 细胞

除 TRM 外，CXCR6 还高表达于其他的细胞毒性的 CD8$^+$T 细胞群体，如 CD6$^+$CD8$^+$T 细胞，GZMK$^+$CD8$^+$T 细胞和 CD160$^+$CD8$^+$T 细胞，NK 和 CD4$^+$T 细胞中也有表达 CXCR6，但丰度较低。CXCR6 是效应 T 细胞细胞毒性和活化程度的标志，CXCR6$^+$CD8$^+$T 细胞表达更多的细胞毒性或活化标志物，如 IFN-γ、PRF1、GZMB、CD69 和 CD44，幼稚 T 细胞的标志物 CD62L 则不表达。转录组测序显示 CXCR6$^+$CD8$^+$T 细胞相对于 CXCR6$^-$CD8$^+$T 细胞亚群，表达更高水平的效应分子（Gzmk 和 Gzmb）、激活分子（Ptx3 和 Cd48）、趋化因子和趋化因子受体（CCL24、CCR4 和 CXCL12），以及经典炎症因子或炎症因子受体（IL-17f、IL-1a、IL-23r 和 IL-6st），CXCR6$^+$CD8$^+$T 细胞具有更为成熟的分化状态和免疫潜能。

在 CXCR6 敲除小鼠肿瘤中，细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T-cell lymphocyte，CTL）亚群的 Ki-67 及抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达水平显著地低于野生型组，而转染 BCL-2 则能够增加 CXCR6 敲除小鼠的 CTL 数量，明显恢复其抗肿瘤水平至野生型组水平。肿瘤微环境通常不如淋巴组织支持 CTL 存活，TCR 驱动的活化诱导的细胞死亡（activation induced cell death，AICD）进一步促进 CTL 凋亡，这种作用对于 CXCR6 缺陷型 CTL 更为显著，导致其数量降低。Cxcr6 KO：WT/WT 照射骨髓嵌合模型中也可以观察到在 PD-1$^+$CTL 中 CXCR6 野生型细胞数量远远大于 CXCR6 敲除细胞。利用 CXCR6 敲除小鼠构建移植肿瘤模型发现，与对照组野生型相比，CXCR6 敲除小鼠与删除 CTL 的小鼠一样，肿瘤生长迅速，采用抗 CXCR6 单克隆抗体消除 CXCR6$^+$CD8$^+$T 细胞也同样出现肿瘤进展，抗肿瘤免疫反应遭到损害。这些数据均支持 CXCR6 在细胞毒性 T 细胞抗肿瘤治疗中的作用。

（3） CXCR6 与 CD4$^+$T 细胞和 NK 细胞

NK 细胞无须预先致敏就能非特异性杀伤肿瘤细胞，CD4$^+$T 细胞又称辅助 T 细胞，能辅

助 $CD8^+T$ 细胞参与细胞免疫杀伤,同时还能清除肿瘤细胞，两者均是抵抗癌症的第一道防线，基于 NK 细胞和与 $CD4^+T$ 细胞的免疫治疗在各种癌症治疗中吸引了越来越多的关注。

CXCR6 依赖性 $CD4^+T$ 细胞和 NK 细胞可能参与了癌前衰老肝细胞的识别和随后的清除，这在早期抗肿瘤免疫应答中具有重要作用。在 CXCR6 敲除肝癌小鼠模型中，11 周时部分小鼠即出现大量的恶变前或早期转化的恶性肝细胞，22 周时半数的小鼠出现肉眼可见的肿瘤，而野生型小鼠则是在 44 周时出现显微镜下或肉眼可见的肿瘤，恶变前或早期转化的衰老细胞在各个时间段也更少。与野生型相比，CXCR6 敲除小鼠早期表现为 $CD8^+T$ 细胞和 $CD4^+T$ 细胞降低，晚期表现为 NKT 细胞和 $CD4^+T$ 细胞减少，IFN-γ 的 mRNA 水平降低。野生型小鼠肝脏的 $CD4^+T$ 细胞显示出更多的与炎症和细胞毒性相关的基因、更多的与 $CD8^+T$ 细胞和 NK 细胞活化相关的基因、水平显著升高的细胞因子（包括 TNF、IFN-γ 及促进 $CD8^+T$ 细胞和 NK 细胞活化的 IL2、IL17a 和 IL21）。此外，$CXCR6^+CD4^+T$ 细胞也表现出较高的丝氨酸蛋白酶颗粒酶 B 的 mRNA 表达（GzmB，参与 T 细胞依赖性抗肿瘤细胞毒性）。使用 NKT 细胞激活剂 α-GalCer 处理野生型肝癌小鼠可以观察到 NKT 细胞表达活化标志物 CD25 和 Fas 配体（CD178）增加，$CD4^+T$ 和 NKT 细胞增加，衰老细胞和肿瘤减少。但在 CXCR6 敲除小鼠中，仅观察到 CD25 上调，CD178 并没有反应，NKT 细胞数量轻度减少，也没有观察到衰老肝细胞的数量减少。目前现有的临床数据表明，肿瘤内大量的 iNKT 细胞或肿瘤性 IFN-γ 者具有更长的无复发相关生存。肝癌术后接受细胞因子诱导的杀伤细胞（即 NKT，T 和 NK 细胞）的辅助免疫治疗增加了无复发和总生存期。

目前 NK 细胞治疗的主要问题是过继浸润不足限制了它的临床应用。通过使用各种细胞因子在过继治疗之前体外扩增 NK 细胞或 CAR NK 细胞可能会改变了趋化因子受体的分布，从而加强 NK 细胞向肿瘤组织的浸润和抗肿瘤作用。

（4）CXCR6 与 DC

DC 不仅在肿瘤引流淋巴结中启动抗肿瘤反应，还支持和调节肿瘤微环境中的 T 细胞功能。DC 常分为 3 个子集，DC1 更有效地将肿瘤细胞衍生的抗原交叉呈递给 CTL，cDC2s 可能与 $CD4^+T$ 细胞激活更相关，DC3 则是一种肿瘤内 DC 状态，其特征是 IL-12b、Fascin1 和趋化因子受体 CCR7 的共表达。DC3 分布在肿瘤周围的基质中，大部分与血管紧密排列，在血管周围形成密集的血管周围簇。在免疫细胞中，DC3 表达 CXCL16 丰度最高，大量的 TCF-1 阴性 CTLs 通过 CXCR6-CXCL16 轴聚集在高密度 DC3 细胞簇旁。外周 CXCR6 野生型 CTL 与 CXCR6 敲除细胞有相同的迁移速度，但前者更容易聚集 DC3 簇附近；在远离血管周围 DC3 簇的区域，CXCR6 敲除细胞则是迁移更快，所经路线更直，移位更多，这表明在远端区域，$CXCR6^+CTL$ 也有与 CXCL16 存在相互作用。IL-12 p40-YFP 动物模型中可以观察，到 DC3 簇附近，CXCR6 野生型 TIL 的数量是 CXCR6 敲除型细胞的 4 倍，在远端也为 2 倍。这些结果表明，CXCR6 有助于将 CTL 定位在由 DC3 密

集占据的血管周围，并有可能优化它们之间的相互作用。

另外，DC3s 在所有免疫细胞中表达最高浓度的 IL-15Ra，IL-15 通过抑制促凋亡因子 Bim 的基因转录和促进 Bim 的蛋白酶体降解来促进 T 细胞存活，从而对抗 TCR 驱动的 AICD。IL-15R 敲除小鼠中 Bim 表达升高，CTL 凋亡水平明显升高，与 CXCR6 敲除 IL15R$^+$ 小鼠相同。

总之，DC3 具备 3 个特征：①与 TCF-1 阴性 CTLs 有紧密共定位。②表达最高的 CXCR6 配体 CXCL16。③也表达最高量的 IL-15Ra，因此，DC3 在趋化、刺激 TCF-1 阴性 CTLs 发挥抗肿瘤作用方面有重要的地位。TCF-1 阴性 CTL 需要 CXCR6 暴露于 IL-15Ra$^+$DC3，接受 IL-15 存活信号，从而在肿瘤微环境中聚集、存活并发挥作用。

3. CXCR6 与治疗

（1）CXCR6 与 CAR-T 细胞

过继性 T 细胞疗法（adoptive T cell therapy，ACT）是利用肿瘤特异性 T 细胞进行抗癌症治疗，其中 CAR-T 细胞在治疗血液恶性肿瘤方面显示出可喜的成果。然而，实体肿瘤的临床效果却受到限制，主要原因包括运输效率低下和肿瘤组织中归巢性差导致 T 细胞聚集有限。如果不能进入癌症部位，任何体外活性药物都不太可能转化为临床获益。经过修饰或诱导的 T 细胞只有在正确的时间和位置才能发挥作用。

趋化因子及其受体对于淋巴细胞的迁移和归巢至关重要，并在免疫系统的发育和稳态中发挥关键作用。肿瘤组织下调 CTL 相关趋化因子，吸引免疫抑制性骨髓或调节性 T 细胞，从而逃避免疫系统的攻击。针对这些特征，临床前研究显示可使用趋化因子受体增强治疗性 T 细胞的运输，从而达到治疗的目的。

胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）及其骨髓基质细胞高表达 CXCL16，CXCR6$^+$细胞毒性 T 细胞则几乎不存在。PDAC 有明显的促纤维化反应和血管化不良，免疫细胞浸润受到明显的限制，单纯 ACT 治疗效果不佳。体外和体内研究显示，将 CXCR6 转导到原代 T 细胞中，它们即可向瘤体内 CXCL16 迁移。同时，抗原特异性 T 细胞上的 CXCR6 促进了它们与癌细胞黏附，从而增强对肿瘤细胞的识别和杀伤。CXCR6 与肿瘤特异性 T 细胞受体（TCR）或嵌合抗原受体（CAR）共转导可以促进 T 细胞进入肿瘤部位，大大地提高了 ACT 的抗肿瘤活性。在 PDAC 小鼠模型中，抗 MSLN（间皮蛋白）-CAR-CXCR6 共转导的 T 细胞治疗的 10 只小鼠中有 9 只出现显著的抗肿瘤效果，并在整个 100 天的观察期内保持无瘤状态。在抗 MSLN-CAR 转导的 T 细胞组的 10 只小鼠中，8 只出现复发，7 只由于肿瘤死亡，而所有用对照转导的 T 细胞治疗的荷瘤小鼠都在第 42 天达到了预定的肿瘤进展中止标准。在胰腺癌患者来源的类器官（PDO） 中，3 例患者的 CXCR6$^+$T 细胞都被特异性地招募到器官中发挥抗肿瘤作用，而 CXCL16 中和抗体则会逆

转这一过程。在 PDX 模型中，与抗 MSLN-CAR 转导的 T 细胞相比，抗 MSLN-CAR-CXCR6 共转导的 T 细胞治疗表现出更强的肿瘤控制，在终止实验时，抗 MSLN-CAR-CXCR6 共转导的 T 细胞治疗的小鼠的肿瘤明显小于用抗 MSLN-CAR 转导的 T 细胞治疗的小鼠。

在卵巢癌中，采用组织外植体的方法将 CXCR6 转导或未经转导的原代人 T 细胞与未经处理的患者手术切除标本共同培养。对组织浸润性 T 细胞的进行定量分析发现，与对照转导的 T 细胞相比，CXCR6 转导的 T 细胞显著增加。此外，在肺癌模型中也可以观察到 CXCR6 在 CAR-T 细胞向肿瘤组织迁移中的促进作用。

影响过继细胞疗法在实体瘤中的效果的主要原因是，过继 T 细胞进入体内后，受到了免疫抑制细胞及其细胞因子的抑制，无法很好地扩增，因而无法持久。在复杂的趋化因子网络中，CXCR6-CXCL16 轴具有几个独有的特征：①CXCR6 是 CXCL16 唯一的受体。②CXCL16 以跨膜形式（介导黏附）和作为化学引诱剂的可溶形式存在。③CXCR6 结合 CXCL16 后迅速内化，然后再循环到细胞表面以重新暴露于重组配体，不存在结合脱敏现象。④CXCL16 在多种癌细胞表中高表达，且与预后相关。CXCR6-CXCL16 轴的趋化和黏附效应将与过继细胞疗法起到很好的协同作用，在以 T 细胞为基础的免疫治疗中，CXCR6 在促进细胞迁移和细胞间相互作用方面的协同作用值得进一步研究。

（2） CXCR6 与免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂通过抑制免疫负调控因子，激活免疫系统，增强免疫细胞对肿瘤的识别和杀伤，为肿瘤免疫治疗打开了一扇新的大门。但在纤维化或免疫耗竭型肿瘤中，$CD8^+T$ 淋巴细胞定位于侵袭边缘，或肿瘤及其周围不存在 $CD8^+T$ 淋巴细胞，各种物理和化学屏障影响免疫检查点抑制的治疗效果，调节 CXCR6 等趋化因子可能会改善 T 细胞浸润的浸润能力。

鉴于抗 CD40 治疗后 $CXCR6^+CD8^+T$ 细胞亚群显著增加，Binglin Wang 等学者推测，$CXCR6^+CD8^+T$ 细胞可能是对免疫检查点治疗起反应的主要 $CD8^+T$ 细胞亚群。在对 PD-1 单抗治疗有效的 MC38 肿瘤细胞系小鼠模型中，敲除 CXCR 明显影响 PD-1 单抗的治疗效果。在接受了抗 PD-1 治疗的情况下，CXCR6 敲除小鼠肿瘤内 $CD8^+T$ 细胞和细胞因子显著下降。在单药 ACT 方案中，与野生型相比，CXCR6 敲除小鼠抗肿瘤活性弱，表现为更大的肿瘤体积和更短的小鼠生存时间。当接收 $CXCR6^+CD8^+T$ 细胞联合抗 PD-1 抗体治疗策略时，$CXCR6^+T$ 细胞可以明显增强抗 PD-1 治疗的效果，1 只小鼠甚至出现肿瘤消失。联合组的瘤内 $CD8^+T$ 细胞比例相对于单药 CXCR6 敲除组、单药野性型组也有上升。同样的，抗 PD-1 治疗有效的患者浸润 $CD8^+T$ 细胞上 CXCR6 的表达显著增加，细胞内细胞因子染色显示 $CD8^+T$ 细胞，尤其是 $CXCR6^+CD8^+T$ 细胞中 GZMB 和 IFN-γ 的表达增加。

此外，与微卫星稳定性结肠癌相比，微卫星不稳定者具有更高的活化 $CD8^+CTL$ 浸润，CXCR6 表达丰度也更高，同时这类患者使用免疫检查点抑制剂效果更好。在免疫检查点

抑制剂诱导的结肠炎中也观察到具有高度细胞毒性和增殖状态 $CD8^+T$ 细胞聚集，同时高表达 CXCR6。这些结果也从侧面支持 $CXCR6^+CD8^+T$ 细胞是免疫检查点抑制剂起反应的主要细胞亚群。

总之，CXCR6 在介导免疫检查点治疗的疗效中发挥了重要作用，$CXCR6^+CD8^+T$ 细胞是免疫检查点抑制剂发挥抗肿瘤作用的主要细胞亚群。富含 $CXCR6^+CD8^+T$ 细胞的患者对抗 PD-1 治疗反应更敏感，而 CXCR6 缺失型 $CD8^+T$ 细胞几乎失去了抗肿瘤功能，这类患者即使接受抗 PD-1 治疗也不能获得解救，需要过继 $CXCR6^+T$ 细胞治疗或联合其他激活免疫治疗。

（3） CXCR6 与肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是近年研究的热点之一，其原理是将肿瘤抗原（包括肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等多种形式）导入患者体内，激活患者自身的免疫系统，诱导机体产生免疫应答，从而达到控制或清除肿瘤的目的。

在头颈部肿瘤小鼠模型中，鼻腔内疫苗接种可以诱导生成抗原特异性效应性 $CD8^+T$ 细胞和 TRM 表型的 $CD8^+T$ 细胞。CXCR6 表达缺乏会损害疫苗接种对这两种细胞的诱导。在 CXCR6 敲除小鼠模型中，可以观察到在疫苗接种后在支气管灌洗液和肺实质中特异性 $CD8^+T$ 和 TRM 细胞的总数显著减少，这种减少在具有 TRM 表型的 E7 特异性 T 细胞上比具有效应表型的更明显。脾脏来源的 $CD8^+T$ 细胞则并未观察到减少，这与 CXCR6 缺陷小鼠感染模型的结果相似。

CXCR6 功能缺失会影响疫苗的抗肿瘤功能。与未接种疫苗的小鼠相比，接种疫苗的野生型小鼠显示出对肿瘤生长的显著抑制。CXCR6 敲除型小鼠部分丧失了对肿瘤的控制。分别对 CXCR6 野生型小鼠和 CXCR6 敲除型小鼠进行预防性疫苗接种（肿瘤移植前）或治疗性疫苗接种（肿瘤移植后），所有接种疫苗的野生型小鼠在预防模型的第 60 天和治疗模型的第 25 天时都为存活状态。在 CXCR6 敲除型中，只有 60%的接种小鼠存活。生存曲线表明，与野生型小鼠相比，接种疫苗的 CXCR6 敲除型小鼠的存活率显著降低。在另一项卵巢癌小鼠试验中也得到相似的结果。此外，相对于单纯预防性疫苗接种方案或单纯 TRM 方案，预防性疫苗接种+TRM 联合方案肿瘤控制率有明显的提高。

肿瘤疫苗主要包括增强免疫原性和激活患者自身的免疫系统两部分，前者需要增强疫苗的特异性，提升疫苗技术，而后者在于 CTL 的特异性激活。鉴于 CXCR6 在效应性 $CD8^+$体细胞和 TRM 中的作用，肿瘤疫苗联合 CXCR6 调节治疗理论上将进一步加强其抗肿瘤的能力。

（4）CXCR6 与放射治疗

放疗可以通过多种机制激活局部和全身的免疫反应，促进肿瘤细胞的死亡，其中 CXCR6/CXCL16 轴发挥着重要的作用。

乳腺癌细胞 CXCL16 表达阳性，放射治疗可进一步上调 CXCL16 的表达和释放，诱导 $CD8^+CXCR6^+T$ 细胞与之结合，从而增加活化的 T 细胞向肿瘤的迁移。局部放疗+免疫疗法联合治疗使小鼠的肿瘤生长受到明显抑制。CXCR6 缺陷小鼠在接受放射治疗后肿瘤中活化的 $CD8^+T$ 细胞数量减少，肿瘤消退现象不明显。小鼠黑色素瘤 B16/F10、纤维肉瘤 MC57、结肠癌 MCA38 和前列腺癌 TRAMP-C1 细胞均为 CXCL16 低表达或无表达，放射治疗同样也可以显著上调了 CXCL16 的表达水平。此外，在放射治疗中，活化的 NK 细胞表达 CXCR6，NK 细胞向肿瘤内的迁移与 CXCL16 的浓度相关，而后者与照射治疗呈时间和剂量依赖性。20Gy 的照射可使 NK 细胞迁移率增加 22%。使用 CXCR6 抗体阻断，所有癌细胞系中活化 NK 细胞的迁移显著减少。

总之，放射治疗可诱导癌细胞的趋化因子 CXCL16 表达上调和释放，进而招募各种炎性细胞进入肿瘤微环境中发挥抗肿瘤作用。但如果宿主中存在 $CXCR6^+$免疫细胞，则肿瘤细胞高表达的 CXCL16 是有益的，但在没有抗肿瘤免疫应答的情况下则可能驱动肿瘤生长，如何更好地提高放射治疗的效果值得进一步的探索。

4. 总结

CXCR6 是重要的趋化因子受体，通过与树突状细胞和肿瘤细胞表达的 CXCL16 结合，促使免疫细胞向肿瘤组织迁移。CXCR6/CXCL16 结合加强了细胞间的黏附和相互作用，同时降低免疫细胞 TCR 驱动的活化诱导的细胞死亡，激活免疫细胞发挥更强烈的细胞毒性作用。CXCR6 在驻留和维持 TRM、促使 $CD8^+T$ 细胞、$CD4^+T$ 细胞和 NK 细胞发挥抗肿瘤作用、维持对免疫检验点抑制剂起反应方面是关键的调节因子。加之 CXCR6 与 CXCL16 为特异性相互作用，$CXCR6^+$效应细胞具有高抗肿瘤活性，以 CXCR6 为基础的免疫治疗在抗肿瘤治疗中极具前景。临床前研究也观察到肿瘤特异性 T 细胞或 CAR-T 细胞共转导 CXCR6 可以产生更强的细胞迁移、黏附和识别能力，从而大大地提高了 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤的效果。此外，$CXCR6^+CD8^+T$ 细胞是免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗发挥抗肿瘤作用的主要细胞亚群。上调 CXCR6 表达或扩增 $CXCR6^+CD8^+T$ 细胞联合 ACT、免疫检验点抑制剂或肿瘤疫苗将有望成为有效的抗肿瘤免疫治疗。另外，放射治疗通过上调 CXCL16 可增加 CXCR6/CXCL16 介导的抗肿瘤作用，整合免疫治疗、放射治疗及 CXCR6 调节治疗可能也会产生良好的协同作用。需要注意的是，激活效应 $CXCR6^+T$ 细胞也可能在正常组织中募集，从而导致非预期的组织损伤，如何避免效应 $CXCR6^+$免疫细胞在正常组织的过度激活，也是在未来研究中需要注意的问题。

（执笔：鄢谢桥、郭　军）

参考文献

1. Stone MJ，Hayward JA，Huang C，et al.Mechanisms of regulation of the chemokine-receptor network [J]. Int J Mol Sci，2017,18（2）.

2. Han X.Constitutively active chemokine cxc receptors [J].Advances in pharmacology （San Diego，Calif），2014,70：265-301.

3. Deng HK，Unutmaz D，KewalRamani VN，et al.Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses [J].Nature，1997,388（6639）:296-300.

4. Liao F，Alkhatib G，Peden KW，et al.Strl33，a novel chemokine receptor-like protein，functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and t cell line-tropic hiv-1 [J].The Journal of experimental medicine，1997,185（11）:2015-2023.

5. Matloubian M，David A，Engel S，et al.A transmembrane cxc chemokine is a ligand for hiv-coreceptor bonzo [J].Nature immunology，2000,1（4）:298-304.

6. Zlotnik A，Yoshie O.The chemokine superfamily revisited [J].Immunity，2012,36（5）:705-716.

7. Korbecki J，Bajdak-Rusinek K，P.K，et al.The role of cxcl16 in the pathogenesis of cancer and other diseases [J].Int J Mol Sci，2021,22（7）.

8. Kim CH，Kunkel EJ，Boisvert J，et al.Bonzo/cxcr6 expression defines type 1-polarized t-cell subsets with extralymphoid tissue homing potential [J].The Journal of clinical investigation，2001,107（5）:595-601.

9. Sharron M，Pöhlmann S，Price K，et al.Expression and coreceptor activity of strl33/bonzo on primary peripheral blood lymphocytes [J].Blood，2000,96（1）:41-49.

10. Xuan W，Qu Q，Zheng B，et al.The chemotaxis of m1 and m2 macrophages is regulated by different chemokines [J].Journal of leukocyte biology，2015,97（1）:61-69.

11. Shimaoka T，Kume N，Minami M，et al.Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein，sr-psox，on macrophages [J].The Journal of biological chemistry，2000,275（52）:40663-40666.

12. Shi JW，Yang HL，Fan DX，et al.The role of cxc chemokine ligand 16 in physiological and pathological pregnancies [J].American journal of reproductive immunology（New York，NY :1989），2020,83（4）:e13223.

13. Gough PJ，Garton KJ，Wille PT，et al.A disintegrin and metalloproteinase 10-mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of cxc chemokine ligand 16 [J].Journal of immunology（Baltimore，Md :1950），2004,172（6）:3678-3685.

14. Koenen A，Babendreyer A，Schumacher J，et al.The drf motif of cxcr6 as chemokine receptor adaptation to adhesion [J].PLoS One，2017,12（3）:e0173486.

15. Shimaoka T，Nakayama T，Fukumoto N，et al.Cell surface-anchored sr-psox/cxc chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of cxc chemokine receptor 6-expressing cells [J].Journal of leukocyte biology，2004,75（2）:267-274.

16. Singh SP，Foley JF，Zhang HH，et al.Selectivity in the use of gi/o proteins is determined by the drf motif in cxcr6 and is cell-type specific [J].Molecular pharmacology，2015,88（5）:894-910.

17. Borst O，Münzer P，Gatidis S，et al.The inflammatory chemokine cxc motif ligand 16 triggers platelet activation and adhesion via cxc motif receptor 6-dependent phosphatidylinositide 3-kinase/akt signaling [J].Circulation research，2012,111（10）:1297-1307.

18. Chandrasekar B，Bysani S，Mummidi S.Cxcl16 signals via gi，phosphatidylinositol 3-kinase，akt，i kappa b kinase，and nuclear factor-kappa b and induces cell-cell adhesion and aortic smooth muscle cell proliferation [J].The Journal of biological chemistry，2004,279（5）:3188-3196.

19. Hong L，Wang S，Li W，et al.Tumor-associated macrophages promote the metastasis of ovarian carcinoma cells by enhancing cxcl16/cxcr6 expression [J].Pathology，research and practice，2018,214（9）:1345-1351.

20. Liang K，Liu Y，Eer D，et al.High cxc chemokine ligand 16 （cxcl16） expression promotes proliferation and metastasis of lung cancer via regulating the nf-κb pathway [J].Medical science monitor :international medical journal of experimental and clinical research，2018,24：405-411.

21. Ma Z，Yu R，Zhu Q，et al.Cxcl16/cxcr6 axis promotes bleomycin-induced fibrotic process in mrc-5 cells via the pi3k/akt/foxo3a pathway [J].International immunopharmacology，2020,81：106035.

22. Peng Y，Ma J，Lin J.Activation of the cxcl16/cxcr6 axis by tnf-α contributes to ectopic endometrial stromal cells migration and invasion [J].Reproductive sciences （Thousand Oaks，Calif），2019,26（3）:420-427.

23. Xiao G，Wang X，Wang J，et al.Cxcl16/cxcr6 chemokine signaling mediates breast cancer progression by perk1/2-dependent mechanisms [J].Oncotarget，2015,6（16）:14165-14178.

24. Dudek M，Pfister D，S.D，et al.Auto-aggressive cxcr6（+） cd8 t cells cause liver immune pathology in nash [J].Nature，2021,592（7854）:444-449.

25. Payne DJ，Dalal S，Leach R，et al.The cxcr6/cxcl16 axis links inflamm-aging to disease severity in covid-19 patients [J].bioRxiv，2021:2021.2001.2025.428125.

26. Hou L，Rao DA，Yuki K，et al.Serpinb1 controls encephalitogenic t helper cells in neuroinflammation [J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America，2019,116（41）:20635-20643.

27. Di Pilato M，Kfuri-Rubens R，Pruessmann JN，et al.Cxcr6 positions cytotoxic t cells to receive critical survival signals in the tumor microenvironment [J].Cell，2021,184（17）:4512-4530.e4522.

28. Lesch S，Blumenberg V，Stoiber S，et al.T cells armed with c-x-c chemokine receptor type 6 enhance adoptive cell therapy for pancreatic tumours [J].Nature biomedical engineering，2021,5（11）:1246-1260.

29. Karaki S，Blanc C，Tran T，et al.Cxcr6 deficiency impairs cancer vaccine efficacy and cd8（+） resident memory t-cell recruitment in head and neck and lung tumors [J].Journal for immunotherapy of cancer，2021,9（3）.

30. Wang B，Wang Y，Sun X，et al.Cxcr6 is required for antitumor efficacy of intratumoral $CD8^+$ T cell [J].Journal for immunotherapy of cancer，2021,9（8）：e003100..

31. Muthuswamy R，McGray AR，Battaglia S，et al.Cxcr6 by increasing retention of memory $CD8^+$ T cells in the ovarian tumor microenvironment promotes immunosurveillance and control of ovarian cancer [J].Journal for immunotherapy of cancer，2021,9（10）：e003329.

32. Stolley JM，Johnston TS，Soerens AG，et al.Retrograde migration supplies resident memory t cells to lung-draining ln after influenza infection [J].The Journal of experimental medicine，2020,217（8）:e20192197.

33. Fonseca R，Beura LK，Quarnstrom CK，et al.Developmental plasticity allows outside-in immune responses by resident memory t cells [J].Nature immunology，2020,21（4）:412-421.

34. Schenkel JM，Masopust D.Tissue-resident memory t cells [J].Immunity，2014,41（6）:886-897.

35. Ganesan AP，Clarke J，Wood O，et al.Tissue-resident memory features are linked to the magnitude of cytotoxic t cell responses in human lung cancer [J].Nature immunology，2017,18（8）:940-950.

36. Beura LK，Mitchell JS，Thompson EA，et al.Intravital mucosal imaging of cd8（+） resident memory t cells shows tissue-autonomous recall responses that amplify secondary memory [J].Nature immunology，2018,19（2）:173-182.

37. Mami-Chouaib F，Blanc C，Corgnac S，et al.Resident memory t cells，critical components in tumor

immunology [J].Journal for immunotherapy of cancer，2018,6（1）:87.

38. Djenidi F，Adam J，Goubar A，et al.Cd8+cd103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory t cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients [J].Journal of immunology（Baltimore，Md :1950），2015,194（7）:3475-3486.

39. Blanc C，Hans S，Tran T，et al.Targeting resident memory t cells for cancer immunotherapy [J].Frontiers in immunology，2018,9：1722.

40. Hughes CE，Nibbs RJB.A guide to chemokines and their receptors [J].The FEBS journal，2018,285（16）:2944-2971.

41. Lee LN，Ronan EO，de Lara C，et al.Cxcr6 is a marker for protective antigen-specific cells in the lungs after intranasal immunization against mycobacterium tuberculosis [J].Infection and immunity，2011,79（8）:3328-3337.

42. Kumar BV，Ma W，Miron M，et al.Human tissue-resident memory t cells are defined by core transcriptional and functional signatures in lymphoid and mucosal sites [J].Cell reports，2017,20（12）:2921-2934.

43. Mackay LK，Minnich M，Kragten NA，et al.Hobit and blimp1 instruct a universal transcriptional program of tissue residency in lymphocytes [J].Science，2016,352（6284）:459-463.

44. Zhang N，Bevan MJ.Transforming growth factor-β signaling controls the formation and maintenance of gut-resident memory t cells by regulating migration and retention [J].Immunity，2013,39（4）:687-696.

45. Mackay LK，Rahimpour A，Ma JZ，et al.The developmental pathway for cd103（+）cd8+ tissue-resident memory t cells of skin [J].Nature immunology，2013,14（12）:1294-1301.

46. Nizard M，Roussel H，Diniz MO，et al.Induction of resident memory t cells enhances the efficacy of cancer vaccine [J].Nature communications，2017,8：15221.

47. Zaid A，Hor JL，Christo SN，et al.Chemokine receptor-dependent control of skin tissue-resident memory t cell formation [J].Journal of immunology （Baltimore，Md :1950），2017,199（7）:2451-2459.

48. Mossanen JC，Kohlhepp M，Wehr A，et al.Cxcr6 inhibits hepatocarcinogenesis by promoting natural killer T- and $CD4^+$ T-cell-dependent control of senescence [J].Gastroenterology，2019,156（6）:1877-1889.e1874.

49. Xiao YS，Gao Q，Xu XN，et al.Combination of intratumoral invariant natural killer t cells and interferon-gamma is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection [J].PLoS One，2013,8（8）:e70345.

50. Lee JH，Lee JH，Lim YS，et al.Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma [J].Gastroenterology，2015,148（7）:1383-1391.e1386.

51. Ran GH，Lin YQ，Tian L，et al.Natural killer cell homing and trafficking in tissues and tumors:From biology to application [J].Signal transduction and targeted therapy，2022,7（1）:205.

52. Gerhard GM，Bill R，Messemaker M，et al.Tumor-infiltrating dendritic cell states are conserved across solid human cancers [J].The Journal of experimental medicine，2021,218（1）.

53. Broz ML，Binnewies M，Boldajipour B，et al.Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for t cell immunity [J].Cancer cell，2014,26（5）:638-652.

54. Binnewies M，Mujal AM，Pollack JL，et al.Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor $CD4^+$ T cell immunity [J].Cell，2019,177（3）:556-571.e516.

55. Huntington ND，Puthalakath H，Gunn P，et al.Interleukin 15-mediated survival of natural killer cells is determined by interactions among bim，noxa and MCL-1 [J].Nature immunology，2007,8（8）:856-863.

56. Pocaterra A，Catucci M，Mondino A.Adoptive t cell therapy of solid tumors:Time to team up with immunogenic chemo/radiotherapy [J].Current opinion in immunology，2022,74：53-59.

57. Tokarew N，Ogonek J，Endres S，et al.Teaching an old dog new tricks:Next-generation car t cells [J].Br J Cancer，2019,120（1）:26-37.

58. Srivastava S，Furlan SN，Jaeger-Ruckstuhl CA，et al.Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of car-t cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade [J]. Cancer cell，2021,39（2）:193-208.e110.

59. Naimi A，Mohammed RN，Raji A，et al.Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors（ICIS）; the pros and cons [J].Cell communication and signaling :CCS，2022,20（1）:44.

60. Bagaev A，Kotlov N，Nomie K，et al.Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy [J].Cancer cell，2021,39（6）:845-865.e847.

61. Luoma AM，Suo S，Williams HL，et al.Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy [J].Cell，2020,182（3）:655-671.e622.

62. Sellars MC，Wu CJ，Fritsch EF.Cancer vaccines:Building a bridge over troubled waters [J].Cell，2022,185（15）:2770-2788.

63. Heesch K，Raczkowski F，Schumacher V，et al.The function of the chemokine receptor cxcr6 in the t cell response of mice against listeria monocytogenes [J].PLoS One，2014,9（5）:e97701.

64. Hau E，Clements W.Immunotherapy，radiation oncology and radiology:An alliance into the future [J]. Journal of medical imaging and radiation oncology，2022,66（4）:475-477.

65. Matsumura S，Wang B，Kawashima N，et al.Radiation-induced cxcl16 release by breast cancer cells attracts effector t cells [J].Journal of immunology （Baltimore，Md :1950），2008,181（5）:3099-3107.

66. Matsumura S，Demaria S.Up-regulation of the pro-inflammatory chemokine cxcl16 is a common response of tumor cells to ionizing radiation [J].Radiation research，2010,173（4）:418-425.

67. Yoon MS，Pham CT，Phan MT，et al.Irradiation of breast cancer cells enhances cxcl16 ligand expression and induces the migration of natural killer cells expressing the cxcr6 receptor [J].Cytotherapy，2016,18（12）:1532-1542.

68. Li T，Pan J，Chen H，et al.Cxcr6-based immunotherapy in autoimmune，cancer and inflammatory infliction [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B，2022,12（8）:3255-3262.

四、**DDR1/2**（Discoidin Domain Receptor 1/2，盘状结构域受体 1/2）

DDR 包括 DDR1（CD167a）和 DDR2（CD167b），是近年来发现的一种特殊类型的跨膜受体酪氨酸激酶（RTK）。与典型的 RTK 不同，DDR 通过与细胞外基质中含量最丰富的胶原蛋白结合而被激活，在调节胶原的产生和降解中起关键作用。DDR 表现出不同的表达谱，其中 DDR1 在肺、肾、结肠和脑的上皮细胞中广泛表达，而 DDR2 主要在肾、

皮肤、肺、心脏和结缔组织中的间充质细胞中表达。

近年来研究发现，DDR1 和 DDR2 在许多恶性肿瘤中异常表达，并与肿瘤进展和患者预后不良有关。被激活后的 DDR 通过刺激肿瘤细胞的信号通路，促进或抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。目前许多公认的酪氨酸激酶抑制剂，如 BCR-ABL 抑制剂尼洛替尼和达沙替尼，都能有效地抑制 DDR1 或 DDR2 的活性。然而，这些抑制剂均是非选择性的。自 2013 年以来，新的 DDR 抑制剂的开发迅速增长，这表明抑制 DDR 可能会成为一种新的肿瘤治疗策略。

DDR 的亚型、结构和活化 DDR1 有 5 种异构体，包括 DDR1a-e，这些异构体之间的差异是由细胞内激酶结构域 mRNA 的选择性剪接或缺失造成的。由于缺乏完整的阅读框架，DDR1d 和 DDR1e 亚型是激酶缺陷型受体，而 DDR1a、DDR1b 和 DDR1c 是编码全长的酶活性受体。此外，DDR2 只有 1 种异构体。

与其他 RTK 一样，DDR 的分子结构包括 3 个部分：胞外结构域、跨膜结构域和胞内激酶结构域。胞外结构域由盘状 （DS）结构域和 DS 样结构域组成，主要用于 DDR 与胶原结合。跨膜结构域由一个胞外旁膜区和一个跨膜螺旋组成，胞外旁膜区含有可磷酸化的酪氨酸，是 DDR 结合蛋白的对接区域；而跨膜螺旋则用于介导胶原蛋白非依赖性二聚体。胞内激酶结构域包含一个胞内近膜区和一个催化酪氨酸激酶区，主要参与胶原诱导受体的激活，招募下游分子调节细胞信号通路。

与其他 RTK 不同的是，DDR 可被不同类型的三维螺旋胶原激活，而不是典型的肽样生长因子。各种类型的胶原都可以充当 DDR 配体，但也有部分胶原具有受体选择性，如 DDR1 可以与几乎所有类型的胶原结合，而 DDR2 则只能与I型、II型、III型纤维胶原以及非纤维型的X型胶原结合。除此之外，典型的 RTK 激活是在与配体结合后几秒钟内触发的，而 DDR 的磷酸化过程非常缓慢，需要几个小时才能达到完全激活。之前的研究表明，DDR 只能通过胶原结合才能激活，近年来研究人员通过与 IIGF 系统的相互作用发现了 DDR 的一种新的激活模式。胰岛素、IGF1 和 IGF2 可以上调 DDR1 的表达，并以非胶原依赖的方式诱导其磷酸化；反过来，DDR1 的表达增强了胰岛素受体和 IGF1R 的活性，这表明 IIGF-DDR1 存在正反馈调节 20，具体调节机制还在进一步探索。

1. DDR 在肿瘤中的作用

根据对临床前模型和临床标本的研究，研究人员发现正常的 DDR 信号在胚胎发育、乳腺发育等生理过程中起调控作用，而异常的 DDR 表达则通过各种信号通路调控多种恶性肿瘤的发生发展。

多项研究已经证实，DDR1 或 DDR2 的异常表达与乳腺癌、肺癌、结直肠癌等多种肿

瘤密切相关。Toy KA 等的研究发现，DDR1 和 DDR2 在乳腺浸润性导管癌中高表达，并且其表达水平与肿瘤 TNM 分期和淋巴结转移显著相关。Yang SH 等人分析了 171 例 NSCLC 的表达，发现侵袭性 NSCLC 患者的 DDR1 阳性率高达 61%。在结直肠癌中有研究表明，DDR2 的表达水平与患者的肿瘤分期、淋巴结转移以及预后不良相关。然而，一些研究也发现 DDR1 具有抑制肿瘤的作用。在管腔型乳腺癌小鼠模型中 Takai 等发现，与对照组相比，DDR1 敲除组的肿瘤更具侵袭性。因此，DDR 在肿瘤中的作用是有争议的，这可能与肿瘤类型以及分期有关。

2. DDR 与肿瘤细胞增殖

体内外研究表明，DDR 参与了肿瘤细胞的增殖。在乳腺癌、结肠癌和骨肉瘤细胞系中，DDR1 可通过 RAS/Raf/有丝分裂原激活的蛋白激酶途径促进细胞在基因毒性应激下的存活。在 *KRAS* 突变的肺癌中，DDR1 通过激活 PI3K/AKT 信号通路促进肺癌细胞增殖。此外，Han JA 等人发现，环氧合酶-2（COX-2）诱导的 DDR2 过表达可以促进 U2OS 人骨肉瘤细胞增殖。这些数据表明，DDR 可促进肿瘤细胞增殖，尽管也有研究显示 DDR2 可通过阻断 G0/G1 细胞周期来抑制纤维肉瘤细胞的生长。因此，针对不同的肿瘤细胞类型 DDR 的作用具有差异性。

3. DDR 与肿瘤上皮间充质转化

许多研究已经证实 DDR 主要以配体和细胞类型依赖性方式促进或抑制上皮间充质转化（EMT）。在前列腺癌细胞中，DDR1 的激活可以诱导 PYK2/MKK7 磷酸化，从而促进 EMT 的发生。在上皮性卵巢癌 EOC 细胞中，降低 DDR1 的表达可以通过其启动子的 CpG 高甲基化来诱导 EMT 发生，这表明在 EOC 细胞中 DDR1 表达与 EMT 过程呈负相关。在乳腺癌中，I型胶原激活的 DDR2 通过 ERK2/SNAIL1 信号转导促进 EMT34。在 A549 肺癌细胞中，敲除 DDR1 和 DDR2 可抑制I型胶原或转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β）诱导的 EMT 发生。因此，DDR 通过与不同细胞类型的不同下游信号通路相互作用而促进或者抑制肿瘤细胞发生 EMT。

4. DDR 与肿瘤细胞迁移

在乳腺癌细胞中，DDR1 通过激活 PKCα/JAK/STAT 通路与 TM4SF1 相互作用，诱导肿瘤细胞发生转移。在结直肠癌中，DDR1 通过 Wnt/β-catenin 依赖性、RAS 依赖性，以及 BCR 和 PEAK1 依赖性机制调控肿瘤转移。另有研究表明，DDR 也具有抑制肿瘤细胞迁移的能力，如在 DDR1 缺失的乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 中，DARPP-32（一种受多巴胺和 cAMP 调节的神经元磷酸蛋白）单独表达对肿瘤细胞迁移没有影响，而 DDR1 和 DARPP-32 的共表达则可以抑制细胞迁移。综上，DDR1 对不同肿瘤细胞迁移行为具有不同的影响，将进一步综述该受体功能的复杂性。

5. DDR 与肿瘤细胞侵袭

肿瘤细胞侵袭是一个细胞外基质降解和组织重塑的过程，其中基质金属蛋白酶（MMP）是一类细胞外基质降解酶，对肿瘤细胞的侵袭起重要作用。在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中，DDR1 通过上调 MMP2 和 MMP9 的分泌诱导肿瘤细胞发生侵袭。在结肠癌细胞中，DDR1 可通过上调 MMP2 的表达诱导细胞侵袭。Poudel B 等的研究发现，抑制 DDR2 可以降低 B16BL6 黑色素瘤细胞的侵袭能力，DDR2 通过 ERK/NF-κB 信号通路调控 MMP2 和 MMP9 的表达，进而影响肿瘤发生侵袭。然而，Reger de Moura C 等发现，在小鼠 B16-F10 黑色素瘤细胞中下调 DDR2 表达对肺转移没有任何影响。因此，需要进一步研究来阐明 DDR 在不同肿瘤细胞侵袭中的具体分子机制。

6. DDR 与免疫调节

近年来陆续有报道证明 DDR 具有免疫调节功能。研究人员发现，DDR1 通过调节肿瘤浸润 $CD4^{+}$T 细胞和 $CD8^{+}$T 细胞调节乳腺癌细胞的生长，与此一致的是，通过单克隆抗体抑制 DDR1 可以减少体内乳腺癌的生长。此外，2021 年 Sun XJ 等在 *Nature* 中报道了三阴性乳腺癌 DDR1 表达的研究，指出 DDR1 的表达不仅与肿瘤中 T 细胞的浸润水平呈负相关，且可抑制 $CD4^{+}$和 $CD8^{+}$T 细胞中 IFN-γ 的分泌，其机制可能是 DDR1 促进胶原纤维的排列引起了免疫排斥。最新发现在结肠癌中，DDR1 可以通过抑制 IL-18 分泌减少肿瘤中 $CD4^{+}$和 $CD8^{+}$T 细胞的浸润，进而促进肿瘤生长。2019 年 Tu 等报道了一项使用同基因小鼠模型的体内研究，该研究表明，DDR2 的减少增加了 $CD8^{+}$T 细胞的数量，并增加了对抗 PD-1 治疗的敏感性。然而，具体的调控机制以及 DDR 是否影响其他免疫检查点仍不清楚。

7. DDR 抑制剂进展

目前大多数 DDR 抑制剂都是竞争性 ATP 抑制剂，它们或者结合活性构象（I抑制物），或者结合非活性构象（II型抑制物），阻断末端磷酸基团向蛋白质底物的转移。由于 DDR 激酶结构域的结构具有相似性，许多公认的 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂，如伊马替尼（II 型）和达沙替尼（I 型），已被发现对 DDR 具有抑制作用。伊马替尼是一种非选择性的 DDR1 抑制剂，可同时抑制 DDR1（IC50=337±56nmol/L）和 DDR2（IC50=675±127nmol/L）。达沙替尼是一种多激酶 RTK 抑制剂，可以在非常低的浓度下抑制 DDR1 活性（IC50=3.7±1.2nmol/L）。在 MC38 结肠癌小鼠模型和 1956 肉瘤小鼠模型中，达沙替尼和抗 PD-1 抗体联合使用可协同降低肿瘤负荷。我们推测，DDR 抑制剂和免疫检查点抑制剂联合使用可能会获得更好的治疗效果。

近年来，许多新的选择性 DDR 抑制剂出现。例如，Kim D 等设计了一系列II型抑制剂，如 DDR1-IN-1（IC50=105nmol/L），可以有效抑制 DDR1 磷酸化，但研究结果显示，DDR1-IN-1 并不能显著抑制肿瘤细胞增殖，这表明 DDR1-IN-1 可以降低 DDR1 的活性但

并不足以抑制细胞增殖。此外也有研究发现，吡唑并吡啶类化合物（7rh and 7rj）和四氢异喹啉类化合物（compound 10）可以高亲和力选择性地抑制 DDR1 活性。2020 年 Mo 等研究了一种高选择性的 DDR1 抑制剂化合物 8v，该化合物为 3'-（咪唑并[1，2-a]吡嗪-3-基）-[1，1'-联苯]-3-甲酰胺，对 DDR1 有选择性抑制作用（IC50=23.8nmol/L），且功能研究表明，化合物 8v 可抑制 NSCLC 细胞的增殖和迁移。

由于具有高度的特异性，单抗被认为是很有前途的 DDR 抑制剂，例如，DDR1 单抗 48B3 可以抑制 G140 人脑胶质瘤细胞的侵袭和迁移。2019 年，Tao 等开发了一种名为 T4H11-DM4 的 DDR1 抗体 DM4 （一种阻断细胞分裂的抗微管蛋白试剂）药物结合物，可以抑制结肠癌的发生发展。

人工智能设计的 DDR1 抑制剂也得到了进一步探索。一项研究报告了一种专门针对 DDR1 的抑制剂，该抑制剂使用一种名为生成性张量强化学习（GENTRL）的机器学习方法。通过运行 GENTRL 和已知的数据库，研究人员获得了 30 000 个 DDR1 抑制剂的结构，并最终选择了 6 个结构来合成抑制剂分子。经过一系列生物学评估，Compound 1 被认为是最有效的 DDR1 抑制剂，其 IC50 为 10nmol/L。

8. 总结与展望

由于 DDR1 和 DDR2 对多种肿瘤的发生进展起着关键作用，有望成为肿瘤治疗中极具吸引力的新靶点和生物标志物。本文初步综述了 DDR 的结构、功能、在部分肿瘤发生发展阶段的作用和信号调控通路，以及 DDR 抑制剂的最新进展，为肿瘤靶向及免疫治疗提供了新思路，也能更好地指导选择性 DDR1 或 DDR2 抑制剂的开发应用。目前已研制出具有不同作用机制的多种 DDR 抑制剂，其在肿瘤治疗中表现出初步疗效，因此继续寻找高选择性 DDR 抑制剂是我们未来科研工作的重点。 随着 DDR 研究的深入，我们期待着 DDR 能成为肿瘤治疗的有效靶点，为肿瘤患者带来新的治疗希望。

（执笔：高沙尔、李　进）

参考文献

1. Nana Dang JH，Xinping Liu，Xia Li，et al.CD167 Acts as a Novel Costimulatory Receptor in T-Cell Activation[J]. Journal of Immunotherapy,2009,32:773-784.

2. Fridman R， Agarwal G.New Concepts on the Interactions of Discoidin Domain Receptors with Collagen[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2019, 1866:118527.

3. Henriet E，Sala M，Abou Hammoud A，et al.Multitasking discoidin domain receptors are involved in several and specific hallmarks of cancer[J].Cell Adh Migr,2018,12:363-377.

4. Yeh YC，Lin HH，Tang MJ.Dichotomy of the function of DDR1 in cells and disease progression[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2019, 1866:118473.

5. Rammal H，Saby C，Magnien K，et al.Discoidin Domain Receptors:Potential Actors and Targets in Cancer[J].Front Pharmacol,2016,7:55.

6. Jeitany M，Leroy C，Tosti P，et al.Inhibition of DDR1-BCR signalling by nilotinib as a new therapeutic strategy for metastatic colorectal cancer[J].EMBO Mol Med,2018,10.

7. Miao L，Zhu S，Wang Y，et al.Discoidin domain receptor 1 is associated with poor prognosis of non-small cell lung cancer and promotes cell invasion via epithelial-to-mesenchymal transition[J].Med Oncol,2013, 30:626.

8. Borza CM，Pozzi A.Discoidin domain receptors in disease[J].Matrix Biol,2014,34:185-192.

9. Raquel Carvalho Montenegro AH，Alessandro Ceroni,Vita Fedele,et al.Identification of molecular targets for the targeted treatment of gastric cancer using dasatinib[J].Oncotarget,2020,11:535-549.

10. Hanson SM，Georghiou G，Thakur MK，et al.What Makes a Kinase Promiscuous for Inhibitors? [J].Cell Chem Biol,2019,26:390-399.

11. Chen EA，Lin YS.Using synthetic peptides and recombinant collagen to understand DDR-collagen interactions[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2019,1866:118458.

12. Frauke Alves SS，Marco Ledwon，Frank Schaub，et al.Identification of two novel，kinase-deficient variants of discoidin domain receptor 1:differential expression in human colon cancer cell lines[J].The FASEB Journal,2001,15:1321-1323.

13. Carafoli F，Hohenester E.Collagen recognition and transmembrane signalling by discoidin domain receptors[J].Biochim Biophys Acta,2013, 1834:2187-2194.

14. Moll S，Desmouliere A，Moeller MJ，et al.DDR1 role in fibrosis and its pharmacological targeting[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2019,1866:118474.

15. Yeung DA，Shanker N，Sohail A，et al.Clustering，Spatial Distribution，and Phosphorylation of Discoidin Domain Receptors 1 and 2 in Response to Soluble Collagen I[J].J Mol Biol,2019,431:368-390.

16. Leitinger B.Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions[J].Int Rev Cell Mol Biol,2014,310:39-87.

17. Fu HL，Valiathan RR，Arkwright R，et al.Discoidin domain receptors:unique receptor tyrosine kinases in collagen-mediated signaling[J].J Biol Chem,2013,288:7430-7437.

18. 徐世霞，王小娟，张德奎，等.盘状蛋白结构域受体 1 与肿瘤细胞信号通路关系的研究进展[J].中国肿瘤，2019，8:608-614.

19. Vella V，Malaguarnera R.The Emerging Role of Insulin Receptor Isoforms in Thyroid Cancer:Clinical Implications and New Perspectives[J].Int J Mol Sci，2018，19.

20. Vella V，Malaguarnera R，Nicolosi ML，et al.Insulin/IGF signaling and discoidin domain receptors: An emerging functional connection[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2019,1866:118522.

21. Dorison A，Dussaule JC，Chatziantoniou C.The Role of Discoidin Domain Receptor 1 in Inflammation，Fibrosis and Renal Disease[J]. Nephron,2017,137:212-220.

22. Juan Pablo Labrador VA，Jan Tuckermann,CalvinLin，et al.The collagen receptor DDR2 regulates proliferation and its elimination leads to dwarfism[J].EMBO reports,2001,2:446–452.

23. 廖洪利.盘状结构域受体 1 在实体瘤中作用的研究进展[J].成都医学院学报,2015,10:487-490.

24. Toy KA，Valiathan RR，Nunez F，et al.Tyrosine kinase discoidin domain receptors DDR1 and DDR2 are coordinately deregulated in triple-negative breast cancer[J].Breast Cancer Res Treat,2015,150:9-18.

25. Yang SH，Baek HA，Lee HJ，et al.Discoidin domain receptor 1 is associated with poor prognosis of non-small cell lung carcinomas[J].Oncol Rep,2010,24:311-319.

26. Sasaki S，Ueda M，Iguchi T，et al.DDR2 Expression Is Associated with a High Frequency of Peritoneal Dissemination and Poor Prognosis in Colorectal Cancer[J].Anticancer Res,2017,37:2587-2591.

27. Takai K，Drain AP，Lawson DA，et al.Discoidin domain receptor 1 （DDR1） ablation promotes tissue fibrosis and hypoxia to induce aggressive basal-like breast cancers[J].Genes Dev,2018,32:244-257.

28. Pat P Ongusaha J-iK，Li Fang，Tai W Wong，et al.Aaronson and Sam W.Lee.p53 induction and activation of DDR1 kinase counteract p53-mediated apoptosis and in¯uence p53 regulation through a positive feedback loop[J].The EMBO Journal,2003,22:1289-1301.

29. Saverio Candido, Stephen L Abrams，et al.Influences of TP53 and the anti-aging DDR1 receptor in controlling Raf/MEK/ERK and PI3K/Akt expression and chemotherapeutic drug sensitivity in prostate cancer cell lines[J].Aging,2020,12:10194-10210.

30. Han JA，Kim J-Y，Kim J-I.Analysis of Gene Expression in Cyclooxygenase-2-Overexpressed Human Osteosarcoma Cell Lines[J].Genomics & Informatics,2014,12.

31. Wall SJ，Werner E，Werb Z，et al.Discoidin domain receptor 2 mediates tumor cell cycle arrest induced by fibrillar collagen[J].J Biol Chem,2005,280:40187-40194.

32. Reza Azizi FF，Mahmoud Aghaei，Zahra Salemi.Down-Regulation of DDR1 Induces Apoptosis and Inhibits EMT through Phosphorylation of Pyk2/MKK7 in DU-145 and Lncap-FGC Prostate Cancer Cell Lines[J].Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry,2020,20:1009-1016.

33. Chung VY，Tan TZ，Huang RL，et al.Loss of discoidin domain receptor 1 （DDR1） via CpG methylation during EMT in epithelial ovarian cancer[J].Gene,2017,635:9-15.

34. Zhang K，Corsa CA，Ponik SM，et al.The collagen receptor discoidin domain receptor 2 stabilizes SNAIL1 to facilitate breast cancer metastasis[J].Nat Cell Biol,2013,15:677-687.

35. Walsh LA，Nawshad A，Medici D.Discoidin domain receptor 2 is a critical regulator of epithelial-mesenchymal transition[J].Matrix Biol,2011,30:243-247.

36. Gao H，Chakraborty G，Zhang Z，et al.Multi-organ Site Metastatic Reactivation Mediated by Non-canonical Discoidin Domain Receptor 1 Signaling[J].Cell,2016,166:47-62.

37. Lafitte M，Sirvent A，Roche S.Collagen Kinase Receptors as Potential Therapeutic Targets in Metastatic Colon Cancer[J].Front Oncol,2020,10:125.

38. Hansen C，Greengard P，Nairn AC，et al.Phosphorylation of DARPP-32 regulates breast cancer cell migration downstream of the receptor tyrosine kinase DDR1[J].Exp Cell Res,2006,312:4011-4018.

39. Fu HL，Sohail A，Valiathan RR，et al.Shedding of discoidin domain receptor 1 by membrane-type matrix metalloproteinases[J].J Biol Chem,2013,288:12114-12129.

40. Castro-Sanchez L，Soto-Guzman A，Guaderrama-Diaz M，et al.Role of DDR1 in thegelatinases secretion induced by native type IV collagen in MDA-MB-231 breast cancer cells[J].Clin Exp Metastasis,2011,28:463-477.

41. Le CC，Bennasroune A，Collin G，et al.LRP-1 Promotes Colon Cancer Cell Proliferation in 3D Collagen Matrices by Mediating DDR1 Endocytosis[J].Front Cell Dev Biol,2020,8:412.

42. Poudel B，Lee YM，Kim DK.DDR2 inhibition reduces migration and invasion of murine metastatic melanoma cells by suppressing MMP2/9 expression through ERK/NF-kappaB pathway[J].Acta Biochim Biophys Sin （Shanghai）,2015,47:292-298.

43. Reger de Moura C，Battistella M，Sohail A，et al.Discoidin domain receptors:A promising target in melanoma[J].Pigment Cell Melanoma Res,2019,32:697-707.

44. Gao Y，Zhou J，Li J.Discoidin domain receptors orchestrate cancer progression:A focus on cancer

therapies[J].Cancer Sci,2021,112:962-969.

45. Zhong X，Zhang W，Sun T.DDR1 promotes breast tumor growth by suppressing antitumor immunity[J].Oncol Rep,2019,42:2844-2854.

46. Sun X，Wu B，Chiang HC，et al.Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion[J].Nature,2021,599:673-678.

47. Duan X，Xu X，Zhang Y，et al.DDR1 functions as an immune negative factor in colorectal cancer by regulating tumor-infiltrating T cells through IL-18[J].Cancer Sci, 2022，13(11):3672-3685.

48. Megan M Tu, Francis Y F Lee, Robert T Jones,et al.Targeting DDR2 enhances tumor response to anti–PD-1 immunotherapy[J].Science Advances,2019,5(2):eaav2437.

49. Canning P，Tan L，Chu K，et al.Structuralmechanisms determining inhibition of the collagen receptor DDR1 by selective and multi-targeted type II kinase inhibitors[J].J Mol Biol,2014,426:2457-2470.

50. Day E，Waters B，Spiegel K，et al.Inhibition of collagen-induced discoidin domain receptor 1 and 2 activation by imatinib，nilotinib and dasatinib[J].Eur J Pharmacol,2008,599:44-53.

51. Kim D，Ko P，You E，et al.The intracellular juxtamembrane domain of discoidin domain receptor 2（DDR2） is essential for receptor activation and DDR2-mediated cancer progression[J].Int J Cancer,2014, 135:2547-2557.

52. Kim HG，Tan L，Weisberg EL，et al.Discovery of a potent and selective DDR1 receptor tyrosine kinase inhibitor[J].ACS Chem Biol,2013,8:2145-2150.

53. Kothiwale S，Borza CM，Lowe EW，et al.Discoidin domain receptor 1 （DDR1） kinase as target for structure-based drug discovery[J].Drug Discov Today,2015,20:255-261.

54. Wang Z，Bian H，Bartual SG，et al.Structure-Based Design of Tetrahydroisoquinoline-7-carboxamides as Selective Discoidin Domain Receptor 1 （DDR1） Inhibitors[J].J Med Chem,2016,59:5911-5916.

55. Mo C，Zhang Z，Li Y，et al.Design and Optimization of 3'-（Imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl）-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamides as Selective DDR1 Inhibitors[J].ACS Med Chem Lett,2020,11:379-384.

56. Ram R，Lorente G，Nikolich K，et al.Discoidin domain receptor-1a （DDR1a） promotes glioma cell invasion and adhesion in association with matrix metalloproteinase-2[J].J Neurooncol,2006,76:239-248.

57. Tao Y，Wang R，Lai Q，et al.Targeting of DDR1 with antibody-drug conjugates has antitumor effects in a mouse model of colon carcinoma[J].Mol Oncol,2019,13:1855-1873.

58. Guo J，Zhang Z，Ding K.A patent review of discoidin domain receptor 1 （DDR1） modulators （2014-present） [J].Expert Opin Ther Pat,2020, 30:341-350.

59. Zhavoronkov A，Ivanenkov YA，Aliper A，et al.Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors[J].Nat Biotechnol,2019,37:1038-1040.

五、**DNPH1**（2′-deoxynucleoside 5′-phosphate N-hydrolase 1，2-脱氧核糖核苷 5-单磷酸 N-糖苷酶 ）

近年来，癌症的靶向治疗逐渐兴起，它是以肿瘤细胞的标志性分子为靶点，特异性杀死肿瘤细胞的一种治疗方法。然而，对特定靶点的选择以及耐药问题仍旧是个难题。因此，

当下克服现有靶向药物的耐药问题成为了很多人的研究重点，其中，靶向核苷酸代谢过程中的重要蛋白和酶的药物研究成为研究热点。

DNPH1 是一种原始的核苷酸水解酶，又称 RCL（RNA terminal phosphate cyclase）。其蛋白名为 2-脱氧核糖核苷 5-单磷酸 N-糖苷酶，由 Lewis 等人最先鉴定。RCL 最初是 c-MYC 的靶标，它参与正常哺乳动物细胞的细胞周期调节、细胞转化和凋亡，同时发现 DNPH1 在包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、人类多形性胶质母细胞瘤和慢性淋巴细胞白血病在内的人类癌症类型中过表达。DNPH1 是一种消除细胞毒性核苷酸羟甲基脱氧尿苷（HmdU）单磷酸的蛋白质。催化 dNMPs 的水解形成游离的核苷酸碱基部分和 2-脱氧核糖-5-磷酸。在核苷酸代谢中发挥类似“清道夫”作用，可从用于构建 DNA 的核苷酸池中去除有缺陷的核苷酸，防止异常核苷酸编入 DNA。这一功能让它成为有望克服靶向药耐药的新的癌症治疗靶点。

深入了解 DNPH1 的分子机制并了解它与抗癌治疗的相关性，对于选择合适的靶点进行治疗干预至关重要。

1. DNPH1 的结构（图 67）

DNPH1 最初在大鼠成纤维细胞与肝组织和人类淋巴母细胞与淋巴瘤细胞中被表征。大鼠中 DNPH1 是一种核蛋白，其分子质量约为 23kD。在浓度大于 30μmol/L 时，重组大鼠脱酶 His-DNPH1 主要是二聚体。而在 3μmol/L 时主要是单体，在 10μmol/L 时，His-DNPH1 处于两种状态之间的平衡，但只有 DNPH1 的二聚体形式具有催化活性。其二聚体结构如图 1 所示。 其后，Amiable C 等人对人类 DNPH1 的类似催化活性进行了表征。此外，有研究发现，DNPH1 的基因组和蛋白质一级结构是高度保守的，任何修饰都会将基因产物转化为另一种具有新结构和功能特征的蛋白质。NDT（核苷 2-脱氧核糖转移酶）是一种独特的蛋白质，被认为是在较晚的阶段从 DNPH1 中分离出来的，并获得了新的催化特性。

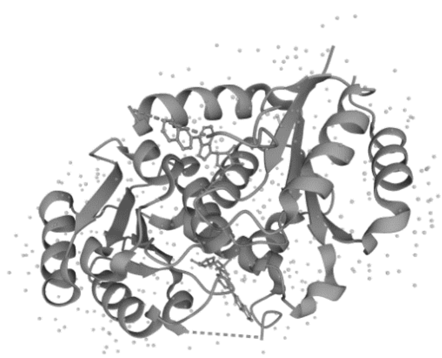


图 67 DNPH1 的蛋白结构（二聚体形式结构）

2. DNPH1 的功能及作用机制

DNPH1 是一种具有致瘤潜力的 c-MYC 的靶点。DNPH1 是一个脱氧核糖核苷 5-单磷酸 N-糖苷酶，负责催化 dNMPs 降解成相应的核苷酸碱基和 2-脱氧核糖-5-磷酸。其催化产物参与血管生成和细胞增殖。同时 DNPH1 是一种偏好嘌呤的酶，对 dGMP、DAMP 和 DIMP 的 Km 值为 48～450μm，而对 dCMP 和 DUMP 的 Km 值分别为 4000 和 15 600μm。此外，DNPH1 还是一种消除细胞毒性核苷酸羟甲基脱氧尿苷（HmdU）单磷酸的蛋白质。

DNPH1 已经被证明具有促肿瘤特性，并可以部分解释 c-MYC 转化细胞中的这种活性。c-MYC 的失控表达在人类癌症的发生发展中起着重要作用,染色体易位、扩增或信号转导改变对 c-MYC 表达的调节失调在人类癌症中很常见。c-MYC 蛋白是一种螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链癌基因转录因子，参与细胞增殖、分化和凋亡的调节。这表明 DNPH1 是潜在的治疗靶点。

3. DNPH1 的抑制剂

Aas-Valleriani N 等首次揭示了 GTP 和 ATP 是 DNPH1 天然的抑制剂。另外 DNPH1 的晶体结构表明，AMP 的各种类似物可能抑制该酶。Amiable C 等人表征了 N6 取代的 AMP 与 DNPH1 相互作用的结构和热力学方面，表明在抑制细胞生长的浓度下，N6-取代的 AMP 衍生物在小摩尔范围内抑制 DNPH1。随后通过 SuzukieMiyaura 交叉偶联反应合成了一系列新型的 6-芳基和 6-杂芳基嘌呤核苷 50-单磷酸作为潜在的 DNPH1 抑制剂。DNPH1 抑制剂的发现给抗癌治疗提供了新方向。

4. DNPH1 在抗癌治疗中的作用

BRCA1 或 *BRCA2* 肿瘤抑制基因突变使个体更易患乳腺癌和卵巢癌。在临床中，这些癌症通常使用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 PARP 的抑制剂进行治疗。PARP 抑制剂能够抑制肿瘤细胞 DNA 单链损伤修复，从而导致 DNA 双链损伤的累积，引发 DNA 双链断裂，在 DNA 同源重组修复缺陷的肿瘤细胞中，双链断裂不能进行高保真的修复，从而产生"合成致死"的作用。尤其对携带 *BRCA* 基因突变的 DNA 修复缺陷的肿瘤细胞，PARP 抑制剂敏感度更高，可通过合成致死作用而产生单药抗肿瘤活性。尽管这种初始治疗效果很好，但肿瘤的发展会导致 PARPi 耐药，导致肿瘤侵袭性生长。

Fugger K 等为了寻求确定增强 PARPi 治疗的方法，并克服 HR 缺陷癌细胞的耐药。他们首先利用 CRISPR 技术对 PAPRi 敏感性的调节元件进行了筛选，发现筛选结果中排名最高的是 DNPH1，同时发现 DNPH1 和 ITPA 的靶核苷酸是 PARPi 细胞毒性潜在的内源性 DNA 损伤的来源。为了确定 DNPH1 的靶标， Fugger K 等人又对 WT，DNPH1-/-和 ITPA-/-细胞中基因组 DNA 的核苷组成进行了代谢组学分析。结果显示，在 ITPA-/-细胞中发现了数量更多的基因组脱氧肌苷（dI），然而在 DNPH1-/-细胞中，基因组 DNA 中 5-羟甲基-脱氧尿苷（hmdU）发生特异性增加。这些结果表明，DNPH1 作用于 hmdUMP，以限制其掺入 DNA。最后，研究发现 hmdU 的基因组修饰能够使 HR 缺陷型细胞对 PAPRi

更为敏感，从而证明了靶向 DNPH1 是提高 PAPRi 耐受性癌细胞的敏感性的新方法[22]。这将给很多 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的肿瘤患者提供新的有效的治疗方法。

ETV1（Er81）是一种可以被 HER2/Neu 激活的转录因子， Shin S 等人证明了 ETV1 的下调在体外抑制了 *HER2*/*Neu* 阳性的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的增殖和体内的肿瘤形成，表明 ETV1 在乳腺癌细胞生理中起到关键作用。同时他们发现 ETV1 和 HER2/Neu 协同激活 DNPH1 启动子，而显性负 ETV1 分子抑制 DNPH1 启动子，这表明 DNPH1 是 ETV1 的靶基因。此外，DNPH1 上调表达与乳腺癌分级增加显著相关。鉴于它在核苷酸代谢中的表达模式和酶功能，DNPH1 可能成为乳腺癌治疗的新靶点[6]。

Danilin 等人通过对前列腺癌细胞系检测 DNPH1 的表达发现 DNPH1 在前列腺癌表达上调。外泌体是多泡核内体与质膜融合后释放出的 50～150nm 大小的细胞外囊泡。外泌体在细胞与细胞通信中发挥重要作用，参与多种癌症过程，包括侵袭和转移。Wang YT 等人对前列腺癌患者的尿液中外泌体进行蛋白质组学分析，发现 DNPH1 是潜在的前列腺癌特异性生物标志物。这对早期诊断和治疗前列腺癌提供了潜在的临床意义。

非典型慢性髓细胞性白血病（aCML）是一种罕见的 *BCR-ABL1* 阴性克隆性疾病，属于骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤（MDS/MPN）。Diletta Fontana 等人通过对 aCML 患者的基因表达分析和临床预后分析，发现 *DNPH1* 过表达对其预后不良的预测效果显著。这对 aCML 的预后分析及临床治疗提供了新的线索。

5. 总结与展望

DNPH1 作为一种参与核苷酸代谢的蛋白酶，能够催化 dNMPs 降解成相应的核苷酸碱基和 2-脱氧核糖-5-磷酸。靶向核苷酸代谢不仅可以抑制肿瘤的发生和发展，而且还会产生严重的副作用。随着对核苷酸代谢的深入研究，人们发现核苷酸抗代谢药物在加强免疫治疗方面具有潜在的有效性。目前研究显示，DNPH1 在许多恶性肿瘤（前列腺癌、慢性淋巴细胞白血病、乳腺癌、结肠癌与人类多形性胶质母细胞瘤）中过表达，其表达率与肿瘤的侵袭程度以及预后相关。目前，针对这一靶点的研究大部分处于临床前阶段，尚无相关药品进入临床试验，但很多研究提示该靶点具有极高的克服靶向药物耐药的潜力，相关领域的研究也正在开展。

未来可以继续探索 DNPH1 在不同肿瘤中发生发展中的作用机制及预后影响，并在 DNPH1 的通路机制中不断探索新的靶点。

（执笔：刘子玲）

参考文献

1. BC Lewis，H Shim，Q Li,et al.Identification of putative c-Myc-responsive genes:characterization of rcl，a novel growth related gene[J].J.Mol.Biol，1997，17 ：4967e4978.

2. BC Lewis，JE Prescott，SE Campbell，et al.Tumor induction by the c-Myc target genes Rcl and lactate

dehydrogenase A[J].Cancer Res,2000,60:6178e6183.

3. Zeller KI，Jegga AG，Aronow BJ,et al.An integrated database of genes responsive to the Myc oncogenic transcription factor:identification of direct genomic targets[J].Genome Biol,2003,4:R69.

4. Keller U，Nilsson JA，Maclean KH,et al. Nfkb 1 is dispensable for Myc-induced lymphomagenesis[J]. Oncogene,2005,24:6231–6240.

5. Kim SY ，Herbst A，Tworkowski KA，et al.Skp2 regulates Myc protein stability and activity[J].Mol Cell, 2003,11:1177–1188.

6. Shin S，Bosc DG，Ingle JN,et al.Rcl is a novel ETV1/ER81 target gene upregulated in breast tumors[J]. J Cell Biochem,2008,105（3）:866-74.

7. Rhodes DR，Barrette TR，Rubin MA,et al.Meta-analysis of microarrays:interstudy validation of gene expression profiles reveals pathway dysregulation in prostate cancer[J].Cancer Res,2002,62:4427–4433.

8. M.Uhlen，P.Oksvold，L.Fagerberg,et al.Towards a knowledge-based human protein atlas[J]. Nat.Biotechnol, 2010,28 :1248e1250.

9. Ghiorghi YK，Zeller KI，Dang CV，et al.The c-Myc target gene Rcl（C6orf108）encodes a novel enzyme，deoxynucleoside 5′-monophosphate N-glycosidase[J].J Biol Chem,2007,282:8150–8156.

10. Kiran Doddapaneni,Walter Zahurancik,Adam Haushalter et al.RCL hydrolyzes 2′-deoxyribonucleoside 5′-monophosphate via formation of a reaction intermediate.Biochemistry,2010,50（21）:4712–4719.

11. Claire Amiable，Julie Paoletti，Ahmed Haouz,et al.6-（Hetero）arylpurine nucleotides as inhibitors of the oncogenic target DNPH1:synthesis，structural studies and cytotoxic activities[J].Eur J Med Chem, 2014,85: 418–437.

12. Rampazzo C, Tozzi MG, Dumontet C,et al.The druggability of intracellular nucleotide-degrading enzymes[J].Cancer Chemother Pharmacol,2016,77（5）:883-893.

13. Akiyama S，Furukawa T，Sumizawa T，et al.The role of thymidine phosphorylase，an angiogenic enzyme，in tumor progression[J].Cancer Sci,2004,95:851–857.

14. CV Dang.c-Myc target genes involved in cell growth，apoptosis，and metabolism[J]. Mol.Cell.Biol, 1999, 19:1e11.

15. Blackwood EM，L Kretzner RN.Eisenman.Myc and Max function as a nucleoprotein complex[J]. Curr.Opin.Genet.Dev,1992,2:227-235.

16. Cole MD.Myc meets its Max.Cell,1991,65:715-716.

17. Dang CV.c-Myc oncoprotein function[J].Biochim Biophys Acta,1991,1072:103-113.

18. Griep AE，HF DeLuca.Decreased c-Myc expression is an early event in retinoic acid-induced differentiation of F9 teratocarcinoma cells Proc[J].Natl Acad Sci，USA,1986,83:5539-5543.

19. Kato GJ,CV Dang.Function of the c-Myc oncoprotein[J].FASEB J,1992,6:3065-3072.

20. Prendergast GC,EB Ziff.A new bind for Myc[J].Trends Genet,1992,8:91-96.

21. Strickland S,V Mahdavi.The induction of differentiation in teratocarcinoma stem cells by retinoic acid[J]. Cell,1978,15:393–403.

22. Fugger K，Bajrami I，Silva Dos Santos M，et al.Targeting the nucleotide salvage factor DNPH1 sensitizes BRCA-deficient cells to PARP inhibitors[J].Science，2021,372（6538）:156-165.

23. Aas-Valleriani N,Reintamm T,Kelve M.Deoxynucleoside 5-monophosphate N-glycosidase from a phylogenetically distant metazoa，sponge[J].Biochimie,2018,146:113-118.

24. Amiable C，Pochet S，Padilla A,et al.N （6）-substituted AMPs inhibit mammalian deoxynucleotide N-hydrolase DNPH1[J].PLoS One,2013 ,8（11）:e80755.

25. Bryant HE，Schultz N，Thomas HD,et al.Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly（ADP-ribose） polymerase[J].Nature,2005,434:913–917.

26. Farmer H，McCabe N，Lord CJ,et al.Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J].Nature,2005，434:917–921.

27. Pommier Y ，O'Connor MJ，de Bono J.Laying a trap to kill cancer cells:PARP inhibitors and their mechanisms of action[J].Sci Transl Med，2016,8（362）:362ps17.

28. Noordermeer SM，van Attikum H.PARP inhibitor resistance:A tug-of-war in BRCA-mutated cells[J]. Trends Cell Biol,2019,29:820–834.

29. Reintamm T，Aas-Valleriani N，Kelve M.Evolutionary distribution of deoxynucleoside 5-monophosphate N-glycosidase，DNPH1[J].Gene,2019,683:1-11.

30. Yang Y，Padilla A，Zhang C,et al.Structural characterization of the mammalian deoxynucleotide N-hydrolase Rcl and its stabilizing interactions with two inhibitors[J].J Mol Biol,2009,394（3）:435-47.

31. Danilin，Sabrina Amiable，Claire Coquard,et al.MP87-08 ROLE OF THE c-Myc TARGET DNPH1，A NEW N-HYDROLASE，IN KIDNEY AND PROSTATE CANCERS[J].The Journal of Urology, 2017, 197: e1168-e1169.

32. Danilin S，Amiable C，Kaminski PA，et al.286 Oncogenic versus tumour suppressor potential of the new N-hydrolase DNPH1 in prostate and kidney cancers[J].European Urology Supplements，2015,14.

33. Danilin S.Tumor suppressor versus oncogenic role of the new N-hydrolase DNPH1 in kidney and prostate cancers[J].European Urology Supplements,2017,16:3 .

34. Wang YT，Shi T，Srivastava S，et al.Proteomic Analysis of Exosomes for Discovery of Protein Biomarkers for Prostate and Bladder Cancer[J].Cancers （Basel）,2020,12（9）:2335.

35. Fujita K，Kume H，Matsuzaki K，et al.Proteomic analysis of urinary extracellular vesicles from high Gleason score prostate cancer[J].Sci Rep,2017,7:42961.

36. Fontana D，Ramazzotti D，Aroldi A,et al.Integrated Genomic，Functional，and Prognostic Characterization of Atypical Chronic Myeloid Leukemia[J].Hemasphere,2020,4（6）:e497.

37. Wu HL，Gong Y，Ji P，Xie YF，et al.Targeting nucleotide metabolism:a promising approach to enhance cancer immunotherapy[J].J Hematol Oncol,2022,15（1）:45.

六、**FR**（Folate Receptor，叶酸受体）和 **TRPV6**（Transient Receptor Potential Channel Subfamily V Member 6，瞬时受体电位通道香草醛亚型 6）

1. FR 和 TRPV6 在抗肿瘤新药的临床应用前景

靶点特异性药物是通过特异性地针对导致肿瘤发生发展的基因、膜蛋白等，阻断肿瘤的增殖、生长，而对其他非肿瘤组织影响较小，达到高效、低毒的抗肿瘤效果。目前靶点特异性抗肿瘤药物包括小分子酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体、抗体耦联药物等，是未来抗肿瘤新药研发的重要部分。

2. FRα

FR 是一种细胞膜糖蛋白，对叶酸、循环叶酸和（6S）N5 甲基四氢叶酸具有强亲和性。FR 可由 hFRα、hFRβ 和 hFRγ 三个基因编码，其中 hFRα 基因编码的 FRα 是最常见的亚型。FRα 尽管在成人健康组织中极化上皮细胞的管腔表面均有表达，但表达程度有限；而在肿瘤组织中，如卵巢癌、乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌等，FRα 的表达显著上调。研究结果表明，由于叶酸是细胞分裂的重要营养素，肿瘤组织中叶酸的摄取增加导致 FRα 表达上调；而 FRα 上调进一步诱导细胞复制，导致肿瘤对药物治疗效果差。不仅如此，FRα 还含有可被肿瘤相关淋巴细胞（TAL）识别的免疫原性序列，可以改善 TAL 诱导和抗癌作用。因此，FR 具有良好的抗肿瘤靶向治疗和免疫治疗药物新药设计潜力。

截至至 2022 年 8 月 31 日，在 ClinicalTrials.gov 注册的针对 FRα 靶点药物的各类研究共计 85 项。针对 FR 的靶点药物包括小分子靶向药、单克隆抗体、抗体/配体/肽耦联药物、CAR-T 等。其中，以抗体/配体耦联药物、CAR-T 等细胞免疫治疗类药物最为多见。

（1）FRα 单克隆抗体

靶向 FRα 单克隆抗体有 Farletuzumab（IgG1）、MOv18（IgG1）、MOv18（IgE）、I-MOv18（IgG1），目前进入临床研究阶段药物仅 Farletuzumab（IgG1）、MOv18（IgE）两种。

Farletuzumab（MORAb-003）是由卫材公司自主研发的全人源化 FRα IgG1 单克隆抗体，该药物研究走在靶向 FRα 类药物的最前端，目前已完成III期临床研究。在临床前研究中， Farletuzumab 与 FRα 阳性的肿瘤细胞结合后并非直接抑制叶酸摄取，而是通过抗体依赖性细胞毒性和补体依赖细胞毒效应诱导细胞自噬，抑制 Lyn 激酶信号通路，导致细胞增殖受损。在 Farletuzumab 单药的I期临床研究中在卵巢上皮肿瘤体现出初步的抗肿瘤活性和良好的耐受性。其不良反应主要是乏力、过敏反应、头痛、咳嗽等。后续的II期临床研究显示，在铂敏感性复发性卵巢癌患者中，Farletuzumab 联合卡铂、紫杉醇联合治疗 ORR 75%。但是III期研究中却未能延续精彩，PFS 未能达到研究终点。

MOv18（IgE）是新型的靶向 FRα 的 IgE 单克隆抗体，与靶点结合后迅速刺激肥大细胞产生免疫反应以杀伤肿瘤，在临床前研究中较 IgG1 抗体有更强的抗肿瘤活性。目前 MOv18 IgE 的 I 期临床研究（NCT02546921）已于 2015 年完成入组，但研究结果迟迟未正式发表，预计临床结果不理想。

因此，FRα 单克隆抗体在抗肿瘤研究中前景堪忧，但随着靶点耦联药物平台技术的发展，FRα 单克隆抗体的研发为靶点耦联药物打下坚实基础。

（2）抗体/配体/肽耦联药物

虽然 FRα 单克隆抗体在临床研究中未能看到可观疗效，但随着抗体/配体/肽耦联药物技术的成熟，靶向 FRα 的耦联药物成为该靶点的新型抗肿瘤药物。目前已有近 10 种靶向

FRα 的耦联药物进入临床研究，其中以 ImmunoGen 的 Mirvetuximab soravtansine 和卫材药业的 Vintafolide（IMGN853）走在临床研究的最前沿，分别在 FRα 阳性的肺腺癌和铂类耐药卵巢癌中分别开展了II和III期临床研究。但 Vintafolide 在卵巢癌的III期临床研究因中期分析未能达到预设终点而提前终止。而在近期发表的 Mirvetuximab soravtansine 治疗铂耐药的卵巢癌（既往一至三线治疗失败后）的III期随机对照研究中，与常规化疗（紫杉醇、脂质体多柔比星、拓扑替康）相比，在总体人群中未能显著提高 PFS；而在 FRα 阳性的患者中，PFS（4.8 vs 3.3 月）、OS（17.2 vs 12.0 月）均有提高趋势，但均未能达到临床研究终点。

随着 FRα 的抗体耦联药物III期临床研究均未达到终点；科学家在不断探索与 FRα 具有协同的其他靶点，以期通过联合来提高抗肿瘤活性。由同宜生物利用 BESTTM 平台自主研发 FR/ TRPV6 双配体耦联药物（CBP1008）走进大众视野。临床前研究显示，在肿瘤细胞系中，具有 FR/TRPV6 双靶点阳性的肿瘤细胞在接受 CBP-1008 处理后，肿瘤细胞退缩程度明显高于 FR 或 TRPV6 单靶点阳性的肿瘤细胞，提示 Rα 与 TRPV6 二靶点具有靶点协同作用。并且该药物具有靶向性好、分子量小、细胞穿透性好、缓慢释放的特点。目前 CBP1008 在实体瘤中开展了I期临床研究，其研究初步结果在 2022 年 ASCO 大会中公布。初步结果显示，截至 2022 年 2 月 28 日，共 139 例患者入组，104 例患者可评估疗效。在 49 例接受≥ 0.15mg/kg 的铂耐药卵巢癌患者（platinum-resistant ovarian cancer，PROC）中，9 例 PR 患者，21 例 SD 患者，ORR 达 18.4%，DCR 高达 61.2%。另有 2 例三阴性乳腺癌患者达到 PR。不良反应主要以血液学毒性（白细胞、中性粒细胞减少）最为常见，但可控。在 FRα/TRPV6 受体高表达且既往接受三线以内治疗的卵巢癌患者中观察到 ORR 33.3%，DCR 77.7%。该研究初步抗肿瘤疗效令人鼓舞，该药物将在 FRα/TRPV6 受体高表达的 OC 和实体瘤中开展II期临床研究，我们期待后续结果。

（3）小分子药物

CT900 是一个小分子的 FRα 介导的胸苷合酶抑制剂，是首个靶向 FRα 小分子药物。目前该药物已完成I期临床研究（NCT02360345）并且结果于 2022 年发表在 *Clinical Cancer Research* 杂志。该研究在剂量爬坡阶段，入组的 10 例 FRα 高表达的卵巢浆液性癌中，5 例达到 PR。扩展阶段仅纳入高级别卵巢浆液性癌，虽总体有效率仅 21.7%，但是 FRα 高表达的患者 ORR 明显高于低表达者（36.0% vs.7.7%）。我们期待后续的研究结果。

（4）免疫治疗药物

FRα 本身具有可被肿瘤相关淋巴细胞（TAL）识别的免疫原性序列，包括 E39 和 E41，是免疫治疗药物设计的基础。早期临床研究尝试将 T 细胞 CD3 分子与 FRα 相交联形成双抗，通过刺激自体活化外周血衍生 T 细胞靶向 FRα 高表达细胞，从而达到抗肿瘤目的。该研究中，FRα/CD3 双抗腹腔灌注联合 IL-2 治疗卵巢癌的 19 例患者中，腹腔缓解率 27%，其中 3 例患者达到 CR 并维持超过 1 年。在早期的免疫治疗中取得了较好的结果。而随

后，利用 FRα 所自带的 E39 制备的 EC90 疫苗也进入临床研究。该疫苗是混合粒-巨噬细胞刺激因子的 FRα 肽疫苗，用于子宫内膜癌和卵巢癌的术后治疗。I期临床研究结果表明，该疫苗可降低术后复发风险，2 年 DFS 可提高约 10%（43% vs 33.6%）。

近年来，编码细胞表面 CAR-T 细胞治疗逐渐占据细胞免疫治疗主导。通过将单链（scFv）抗 FR 连接到 Fc 受体 g 链的跨膜和细胞质结构域，从而产生 FR 特异性 T 细胞，成为针对 FRα 的免疫细胞治疗新秀。虽然在早期的 FRα CAR-T 细胞治疗的I期临床研究中显示在卵巢癌患者中安全性良好，细胞扩增良好，但存续时间短，因此未能显示出足够的抗肿瘤活性。但随着 CAR-T 技术的改良，目前已有新型的 FRα CAR-T 在临床前研究中表现出良好抗肿瘤活性，并计划在胃癌等实体瘤中开展临床研究，前景可期。

3. TRPV6

瞬时受体电位通道（TRP）由跨膜蛋白组成，通常组装为同源或异源四聚体，形成门控孔并起到调节跨细胞隔室离子分布的作用。目前，TRP 超家族中有 28 个成员，分为 6 个亚组：TRPA（锚蛋白型）、TRPC（经典型）、TRPM（美司他丁型）、TRPML（黏脂蛋白型）、TRPP（多囊蛋白型）和 TRPV（香草醛型）。其中，TRPV6 具有高度的 Ca2+选择性，并参与人体内钙稳态调节。近年来，研究结果表明，TRPV6 过表达与肿瘤的发生、发展有密切关系。与正常组织相比，癌组织（如前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌等）中 TRPV6 表达远远高于正常组织。现有细胞学研究结果表明，TRPV6 可促进肿瘤细胞增殖和转移。并且在临床前移植瘤模型中，阻断 TRPV6 可显著减缓肿瘤的增殖。提示 TRPV6 可能是一种原癌基因，并有可能成为一重要抗肿瘤治疗靶点。

目前针对 TRPV6 的药物较少，截至至 2022 年 8 月，在 ClinicalTrials.gov 注册的单独针对 TRPV6 靶点的药物仅 1 项：SOR-C13。目前 SOR-C13 的I期临床研究结果目前已发布。

SOR-C13 是从北美洲东部丰富的北短尾鼩（Blarina brevicauda）的唾液中发现的麻痹肽 Soricin-C 端的一个短片段（13 聚体），可强效阻断 TRPV6。SOR-C13 的I期临床研究结果目前已公布，该研究共入组标准治疗失败的晚期实体瘤患者 23 例，其中 12 例患者治疗后达到 SD。尤其是在 2 例胰腺癌患者（超过三线治疗失败）中观察到治疗获益，包括 1 例维持 SD 超过 6 个月，1 例肿瘤靶病灶退缩 27%。不良反应包括乏力、低蛋白血症、贫血等，但均为 1～2 级毒性。显示出 SOR-C13 在晚期标准治疗失败的实体瘤中具有初步抗肿瘤活性和良好的耐受性。

综上，针对、FRα 和 TRPV6 的单克隆抗体类、小分子类、受体/配体耦联药物等在现有新药临床研究中不同程度的抗肿瘤活性；针对 FRα 的疫苗、CAR-T 也在抗肿瘤治疗中崭露头角，具有良好应用前景的靶点。我们期待中国自主研发的、针对以上靶点的抗肿瘤新药在未来越走越远，创造国内抗肿瘤新药研究史上的里程碑。

（执笔：沈　琳、龚继芳、刘　丹）

参考文献（FOLR）

1. A.S.Wibowo，M.Singh，K.M.Reeder，et al.Structures of human folate receptors reveal biological trafficking states and diversity in folate and antifolate recognition[J].Proc Natl Acad Sci USA,2013，110(38):15180-8.

2. Yehuda G Assaraf，Christopher P Leamon，Joseph A Reddy.The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment[J].Drug Resist Updat,2014,17（4-6）:89-95.

3. Batoul Farran，Eluri Pavitra，Prameswari Kasa，et al.Folate-targeted immunotherapies:Passive and active strategies for cancer[J].Cytokine Growth Factor Rev,2019,45:45-52.

4. Wolfgang Ebel，Eric L Routhier，Brian Foley，et al.Preclinical evaluation of MORAb-003，a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha[J].Cancer Immun,2007,7:6.

5. Jason A Konner，Katherine M Bell-McGuinn，Paul Sabbatini，et al.Farletuzumab，a humanized monoclonal antibody against folate receptor alpha，in epithelial ovarian cancer:a phase I study[J].Clin Cancer Res,2010,16（21）:5288-95.

6. Deborah K Armstrong，Allen J White，Susan C Weil，et al. Farletuzumab （a monoclonal antibody against folate receptor alpha） in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer[J].Gynecol Oncol,2013,129（3）:452-8.

7. Ignance Vergote，Deborah Armstrong，Giovanni Scambia，et al.A Randomized，Double-Blind，Placebo-Controlled，Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse[J].J Clin Oncol,2016,34（19）:2271-8.

8. Sophia N Karagiannis，Qin Wang，Nick East，et al.Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells[J].Eur J Immunol,2003,33（4）:1030-40.

9. Ignace Vergote，Chiristopher P.Leamon.Vintafolide:a novel targeted therapy for the treatment of folate receptor expressing tumors[J].Ther Adv Med Oncol,2015,7（4）:206–218.

10. Mariana Scaranti，Elena Cojocaru，Susana Banerjee，et al.Exploiting the folate receptor α in oncology[J].Nat Rev Clin Oncol,2020,17（6）:349-359.

11. K.N.Moore，A.M.Oza，N.Colombo，et al.Phase III，randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer:primary analysis of FORWARD I[J].Ann.Oncol,2021,32（6）:757-765.

12. Lingying Wu，Lin Shen，Xichun Hu，et al.A Phase 1a/1b Study of CBP-1008，a Bi-specific Ligand Drug Conjugate，in Patients with Advanced Solid Tumors[J].ASCO 2022，Oral presentation，3000.

13. Susana Banerjee，Vasiliki Michalarea，Joo Ern Ang，et al.A phase I trial of CT900，a novel α-folate receptor-mediated thymidylate synthase inhibitor，with expansion cohorts in patients with high grade serous ovarian cancer[J].Clin Cancer Res,2022,19.CCR-22-1268.

14. Silvana Canevari，Gerrit Stoter，Flavio Arienti，et al.Regression of Advanced Ovarian Carcinoma by Intraperitoneal Treatment With Autologous TLymphocytes Retargeted by a Bispecific Monoclonal Antibody[J].J Natl Cancer Inst,1995,87（19）:1463-9.

15. Doreen O Jackson，Kevin Byrd，Timothy J Vreeland，et al.Interim analysis of a phase I/IIa trial assessing E39+GM-CSF，a folate binding protein vaccine，to prevent recurrence in ovarian and endometrial cancer patients[J].Oncotarget,2017,8（9）:15912-15923.

16. Michael H Kershaw，Jennifer A Westwood，Linda L Parker，et al.A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer[J].Clin Cancer Res,2006,12（20 Pt 1）:6106-15.

17. Minsung Kim，Suhkneung Pyo，Chung Hyo Kang，et al.Folate receptor 1 （FOLR1） targeted chimeric antigen receptor （CAR） T cells for the treatment of gastric cancer[J].PLoS One,2018,13（6）:e0198347.

参考文献（TRPV6）

1. G.Santoni，V.Farfariello.TRP channels and cancer:new targets for diagnosis and chemotherapy[J]. Endocr. Metab.Immune.Disord.Drug Targets, 2011（11）:54-67.

2. N.Prevarskaya，L.Zhang，G.Barritt.TRP channels in cancer[J].Biochim.Biophys.Acta,2007 （1772）:937-946.

3. V.Lehen’kyi，M.Raphaël，N.Prevarskaya.The role of the TRPV6 channel in cancer:TRPV6 and cancer[J]. J.Physiol.（Lond.） ,2012 （590）:1369-1376.

4. G.Santoni，V.Farfariello，C.Amantini.TRPV channels in tumor growth and progression[J]. Adv.Exp.Med. Biol,2011（704）:947-967.

5. V.Lehen’kyi，N.Prevarskaya; Oncogenic TRP channels[J].Adv.Exp.Med.Biol,2011（704）:929-945.

6. Raphael M，Lehen'kyi V，Vandenberghe M，et al; TRPV6 calcium channel translocates to the plasma membrane via Orai1-mediated mechanism and controls cancer cell survival[J].Proc Natl Acad Sci USA,2014，111（37）:E3870-3879.

7. Xiang Xu，Na Li，Yugang Wang，et al.Calcium channel TRPV6 promotes breast cancer metastasis by NFATC2IP[J].Cancer Lett,2021,519:150-160.

8. Jian-Hao Liu，Yan-Ming Cao，Zhi-Peng Rong，et al.Trichostatin A Induces Autophagy in Cervical Cancer Cells by Regulating the PRMT5-STC1-TRPV6-JNK Pathway[J].Pharmacology,2021,106（1-2）:60-69.

9. Hui Xue，Yuzhuo Wang，Tyson J MacCormack，et al.Inhibition of Transient Receptor Potential Vanilloid 6 channel，elevated in human ovarian cancers，reduces tumour growth in a xenograft model[J].J Cancer,2018,9（17）:3196-3207.

10. Bowen CV，DeBay D，Ewart HS，et al.In vivo de- tection of human TRPV6-rich tumors with anti-cancer peptides derived from soricidin[J].PLoS One,2013,8（3）:e58866.

11. S Fu，H Hirte，S Welch，et al.First-in-human phase I study of SOR-C13，a TRPV6 calcium channel inhibitor，in patients with advanced solid tumors[J].Invest New Drugs,2017,35（3）:324-333.

七、PAK4（p21-activated kinase 4，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4）

1. 靶点机制

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4（p21-activated kinase 4，PAK4）基因位于人染色体 19q13.2，编码分子量为 90kD 的 PAK4 蛋白。PAK4 蛋白在胚胎发育期高表达，在成人组织中相对较低表达。PAK4 是 p21 活化激酶（p21-activated kinases，PAKs）家族II类成员，受 Cdc42 调控，可被上游酪氨酸激酶受体（receptor tyrosine kinase，RTK）、G 蛋白偶联受体（G proteincoupled receptors，GPCRs）、雌激素受体（estrogen receptor，ER）、雄激素受体（androgen receptor，AR）和 WNT-FZD 受体等胞外信号激活；进而活化下游 PI3K/AKT/Bad、RhoU/Paxillin、LIMK1/Cofilin、Raf/MEK/ERK/Snail/Slug、β-catenin/TCF/ LEF 等信号通路，调控细胞运动、细胞骨架重构、细胞存活、增殖和浸润转移，与肿瘤发生发展密切相关。（图 68）目前已在多种癌症中发现 *PAK4* 基因扩增或突变，导致 PAK4 mRNA 或蛋白表达上调，包括乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、恶性黑色素瘤、肾癌、胃癌等。因此，监测 PAK4 表达水平可作生物标志物用于肿瘤诊断。此外，PAK4 表达上调被证实与抗肿瘤治疗耐药相关，这使得 PAK4 成为潜在靶点用于肿瘤治疗。

近 20 年来，PAK4 被广泛关注和研究，其间不断有新的 PAK4 抑制剂被研发出来。根据作用机制不同，PAK4 抑制剂可分为 ATP 竞争性抑制剂、变构抑制剂和 miRNA 抑制剂。其中，氨基吡唑并吡咯类 ATP 竞争性抑制剂的典型代表是 Pfizer 公司的 PF-3758309；苯并咪唑炔醇类 ATP 竞争性抑制剂的典型代表是 Genentech 公司的 GNE-2861，可抑制乳腺癌细胞活力；Karyopharm Therapeutics 公司研发的苯并呋喃类化合物 KPT-9274 为 PAK4 变构抑制剂，可通过抑制 β-catenin 信号通路抑制肾癌细胞侵袭和迁移。此外，KPT-9274 与免疫治疗联合应用也显示出一定的疗效：临床前研究显示，PD-1 抑制剂耐药肿瘤中 PAK4 高表达，联合使用 KPT-9274 可显著提高 PD-1 抑制剂的抑瘤作用；CAR-T 细胞联合 KPT-9274 对胶质母细胞瘤的抑瘤效果更佳，抑制 PAK4 可抑制肿瘤微环境血管生成，增加 T 细胞浸润，进而抑制肿瘤生长。

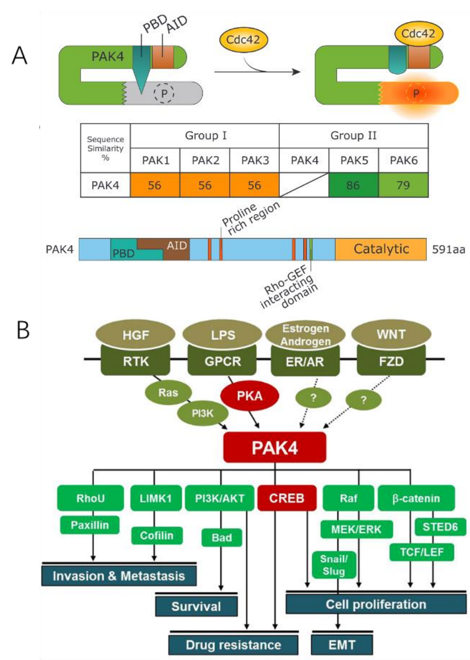


图 68

资料来源：

1. Hanxun Wang，Peilu Song，Yinli Gao,et al.Drug discovery targeting p21-activated kinase 4 （PAK4）:a patent review，Expert Opinion on Therapeutic Patents[J].Expert Opin Ther Pat,2021，31（11）:977-987.doi:10.1080/13543776.2021.1944100.Epub 2021 Aug 9. PMID:34369844.

2. So-Yoon Won,Jung-Jin Park,Eun-Young Shin,et al.PAK4 signaling in health and disease:defining the PAK4-CREB axis[J].Exp Mol Med,2019,12，51（2）:1-9.doi:10.1038/s12276-018-0204-0.PMID:30755582.

2. 临床研究申报概况

尽管 PAK4 抑制剂被广泛研发，然而针对 PAK4 的产品进入临床研究者屈指可数，目前全球范围尚无 PAK4 抑制剂获批上市。国内进入临床试验的 PAK4 抑制剂有德琪医药公司的 ATG-019。2021 年 ATG-019 获批开展评估 ATG-019（单药或联合 niacin ER）在中国晚期实体肿瘤或非霍奇金淋巴瘤患者中的安全性和耐受性的I期临床试验，目前仍处于招募阶段，预计将于 2023 年底结束。国外药企中曾进入临床试验的 PAK4 抑制剂有前文提及的 PF-3758309 和 KPT-9274。PF-3758309 于 2009 年进入I期临床研究，结果发现其生物利用度低、药代动学差，抑瘤效果不显著，被辉瑞公司放弃，未开展后期临床研究。KPT-9274 是 PF-3758309 结构优化产物（me-better），目前正在进行 2 项I期临床研究：KPT-9274 在晚期实体恶性肿瘤或非霍奇金淋巴瘤患者中的安全性、耐受性和有效性的I期临床研究，目前已完成招募，研究结果尚未公布；KPT-9274 在复发和难治性急性髓性白血病患者中的I期临床研究，目前仍处于招募阶段。

3. 简评

PAK4 是医学界新近发现的细胞信号调控重要分子，介导肿瘤发生发展与迁移浸润。近 20 年来多种结构类型的 PAK4 抑制剂已被研发出来且处于临床前研究阶段，但由于药代动力学特性差或抑制选择性低，目前只有 PF-3758309、KPT-9274 和 ATG-019 进入临床试验。其中 PF-3758309 临床试验研究结果以失败告终。尽管 PAK4 抑制剂可能实现对肿瘤的抑制，但当 PAK4 充当蛋白激酶时，可通过不同结构域触发的激酶依赖性功能传递信号；此外，PAK4 催化位点突变可增加 PAK4 激酶活性并产生对 ATP 竞争性抑制剂的耐药性。这强调了开发多种类型的 PAK4 抑制剂以对冲临床耐药风险的重要性。值得注意的是，临床前研究发现 PD-1 或 CAR-T 细胞治疗联合 PAK4 抑制剂可以克服免疫治疗耐药性，使联合免疫治疗可能是推动 PAK4 抑制剂进入临床的关键。

（执笔：潘宏铭）

八、**ROR1**（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor-1，受体酪氨酸激酶样孤儿受体-1）

作为肿瘤相关抗原（tumor associated antigens，TAAs）的成员，受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinases，RTKs）在肿瘤细胞的迁移、增殖、代谢、分化和生存等方面扮演重要的角色。迄今为止，RTKs 超家族具有 20 个亚家族，并包含 58 个成员。ROR 包含 ROR1 和

ROR2 这 2 个成员，其中 ROR1 作为肿瘤治疗新兴靶点得到广泛的关注。

现在已知 ROR 家族成员是 Wnt 家族信号分子 Wnt5a/b 和 Wnt16 的受体，Wnt5a 为主要配体。ROR1 通过与配体 Wnt5a 结合，介导非经典 Wnt 信号通路的信号传递。该信号参与多种细胞生理过程和多种癌症的发生和发展。研究提示，ROR1 在早期胚胎发育过程中高表达，并参与调节细胞分裂、增殖、迁移等，参与神经、骨骼和血管等器官的生成。伴随着胎儿发育的过程，ROR1 的表达量逐渐下降。在儿童和成人阶段，ROR1 在几乎所有正常组织中的表达都很低或不表达。与正常组织相反，ROR1 在多种癌症中表达，包括血液学癌症，如慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）、套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）和实体瘤（卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤和结肠直肠癌等）。ROR1 的表达特性使得该蛋白成为癌症治疗的理想药物靶点。作为一种I型跨膜蛋白，ROR1 包含细胞外部分、跨膜部分和细胞质区域。胞外区（ECD）又分为免疫球蛋白样（Ig）结构域（Ig-Like）、卷曲结构域（Frizzled，FZD）及环状结构域（kringle domains，KD）。FZD 通过与配体 Wnt5a 结合来调节非经典 Wnt 信号。KD 介导 ROR1 与其他受体如 ROR2 的相互作用。胞内结构域（ICD）主要包括 1 个酪氨酸激酶样结构域，2 个富含丝氨酸/苏氨酸结构域和 1 个富含脯氨酸结构域。

目前针对 ROR1 靶点的药物包括受体酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）、单克隆抗体、双特异性 T 细胞衔接体（bispecific T cell engager，BiTE）、抗体药物偶联物（antibody drug conjugate，ADC）和嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T cell）。ROR1 在 B 细胞血液肿瘤特别是 CLL 具有过度表达，成为理想的治疗靶点。

Zilovertamab（曾用名：Cirmtuzumab）是全球首个针对 ROR1 靶点的单克隆抗体，首先针对 CLL 开展了一项 1 期临床试验。该研究入组了 26 例 CLL 患者，接受每 2 周 1 次的 Zilovertamab 的静脉注射（剂量等级：0.015～20mg/kg），并没有观察到剂量限制性毒性（dose-limiting toxicity，DLT），并且有效地抑制了 ROR1/Wnt5a 信号通路。在疗效方面，大多数患者治疗后出现了绝对淋巴细胞计数下降，1 例患者的淋巴结缩小超过 50%达到了部分缓解（partial response，PR），3 例患者出现了疾病进展（progressive disease，PD），其余患者则为疾病稳定（stable disease，SD）。在 2022 年的 ASCO 会议上，Lee 等报道了 Zilovertamab 联合伊布替尼治疗 CLL 和 MCL 的I/II期临床试验。结果显示，这一联合具有良好的安全性，CLL 和 MCL 的客观缓解率（objective response rate，ORR）分别为 91.2%和 80.8%，无进展生存期（progression-free survival， PFS）分别为未达到和 35.9 个月，并且对于 *TP53* 突变和/或其他高危患者同样显示出很高的抗肿瘤活性，这些数据均优于历史对照的伊布替尼单药数据。目前一项名为 Zilo-301 的III期临床正在开展，所有复发/难治性套细胞淋巴瘤患者首先接受 4 个月的伊布替尼，达到 PR 或 SD 的患者后续接受联合 Zilovertamab 和安慰剂的治疗，主要终点为 PFS。

Zilovertamab vedotin（ZV）是在单克隆抗体基础上偶联抗微管细胞毒药物-甲基澳瑞他汀（Emonomethyl auristatin E，MMAE）的 ADC，主要通过抗体结合 ROR1 受体导致其内吞，从而释放 MMAE 至肿瘤细胞内通过抑制有丝分裂和干扰 DNA 合成发挥抗肿瘤作用。在针对人源异种移植模型（patient-derived xenografts ，PDX）的研究中，ZV 显示出对于 BTK 抑制剂耐药的 CLL 和 CAR-T 治疗失败的 MCL 良好的解救治疗作用和安全性。随后一项针对标准治疗失败的 B 细胞血液肿瘤的I期爬坡临床试验得以开展。这项研究入组了 32 例患者，其中 15 例 MCL，7 例 CLL，5 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL），3 例滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL），1 例 Richter 转化淋巴瘤（Richter transformation lymphoma）和 1 例边缘区淋巴瘤（marginal zone lymphoma，MZL），接受 ZV 每 3 周 1 次的静脉注射（剂量等级：0.5～2.5mg/kg）。安全性方面，65.6%的患者发生了≥3 级的不良事件，常见的不良事件包括中性粒细胞下降（34.3%）、贫血（15.6%）、血小板计数下降（12.5%）、外周神经毒性（12.5%）、腹泻（9.4%）和肺炎（9.4%）。疗效方面，MCL 和 DLBCL 队列的 ORR 分别为 47%和 60%。所有剂量均没有观察到 DLT，最终 2.5mg/kg 被确定最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）以及后续临床试验的推荐剂量。在 2022 年的 EHA 会议上，Wang 等报道了I期扩展队列的研究结果，MCL 和 DLBCL 队列的 ORR 分别为 52.9%（9/17）和 38.5%（5/13），中位缓解时间（duration of response，DoR）分别为 10 个月和 4.6 个月。基于上述研究，一项针对复发/难治 DLBCL 的关键性Ⅱ期临床试验（MK-2140-004）正在全球多中心开展。

（执笔：郭　晔）

参考文献

1. Casaletto JB，McClatchey AI.Spatial Regulation of Receptor Tyrosine Kinases in Development and Cancer[J].Nat Rev Cancer,2012，12:387–400.

2. Menck K，Heinrichs S，Baden C，et al.The WNT/ROR Pathway in Cancer:From Signaling to Therapeutic Intervention[J].Cells,2021,10（1）:142.

3. Zhao Y，Zhang D，Guo Y，et al.Tyrosine Kinase ROR1 as a Target for Anti-Cancer Therapies[J].Front Oncol,2021,11:680834.

4. Kamrani A，Mehdizadeh A，Ahmadi M，et al.Therapeutic approaches for targeting receptor tyrosine kinase like orphan receptor-1 in cancer cells[J].Expert Opin Ther Targets,2019,23（5）:447-456.

5. Kipps TJ.ROR1:an orphan becomes apparent[J].Blood,2022,140（14）:1583-1591.

6. Choi MY，Widhopf GF 2nd，Ghia EM，et al.Phase I Trial:Cirmtuzumab Inhibits ROR1 Signaling and Stemness Signatures in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia[J].Cell Stem Cell,2018,22:951-959.

7. Lee HJ，Choi MY，Siddiqi T，et al.Phase 1/2 study of zilovertamab and ibrutinib in mantle cell lymphoma（MCL） or chronic lymphocytic leukemia （CLL） [J].ASCO,2022,abstract 7520.

8. Yazji S，Hamburger S，Wang Y，et al.Study ZILO-301 A Phase 3，Randomized，Double-Blind，Placebo-Controlled，Multicenter Study of Zilovertamab Plus Ibrutinib vs.Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma EHA 2022;abstract P1154

9. Vaisitti T，Arruga F，Vitale N，et al.ROR1 targeting with the antibody-drug conjugate VLS-101 is effective in Richter syndrome patient-derived xenograft mouse models[J].Blood,2021,137（24）:3365-3377.

10. Jiang VC，Liu Y，Jordan A，et al.The antibody drug conjugate VLS-101 targeting ROR1 is effective in CAR T-resistant mantle cell lymphoma[J].J Hematol Oncol,2021,14（1）:132.

11. Wang ML，Barrientos JC，Furman RR，et al.Zilovertamab Vedotin Targeting of ROR1 as Therapy for Lymphoid Cancers[J].NEJM Evid,2022,1 （1）

12. Wang，M，Mei M，Barr PM，et al.Zilovertamab vedotin （mk-2140） for the treatment of non-hodgkin lymphoma:the phase 1 dose escalation and cohort expansion waveline-001 study of an anti-ROR1 antibody-drug conjugate[J].EHA,2022,abstract P1231

九、**SHP2**（Src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2，含 Src 同源性 2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 2）

1. 靶点介绍（图 69）

SHP2 是近年新兴的一个明星抗肿瘤药物靶点，是由 *PTPN11* 基因编码的细胞质非受体蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosinephosphatase，PTP），包含 2 个 SH2 结构域和 1 个 PTP 催化结构域，可以催化磷酸化的底物（如受体、激酶等）去磷酸化，从而调控下游信号。

SHP2 是 PTP 家族中第一个被证实的原癌蛋白，是生长因子信号通路和免疫检查点信号通路的重要调节因子，参与 Ras/Raf/MEK/ERK、JAK/STAT、PI3K/AKT/mTOR 和 PD-1/PD-L1 等多种信号通路，与细胞增殖、迁移、分化和凋亡等密切相关，可以促进肿瘤的发生和发展。SHP2 的活化突变或表达上调与肺腺癌、结肠癌、乳腺癌和黑色素瘤等多种实体瘤和白血病的发生有密切关系。 此外，SHP2 还介导了 MEK 等激酶被抑制之后的代偿性激活途径，从而促进肿瘤耐药。SHP2 同时也是潜在的免疫调节靶点，在肿瘤微环境中发挥着至关重要的调控作用。抑制 SHP2 可潜在抑制肿瘤细胞生长，克服肿瘤细胞靶向耐药、激活免疫系统，从而发挥抗肿瘤作用，SHP2 已成为当下抗肿瘤新药研发的热门靶点之一。

资料来源：

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

2. Kerr D L，Haderk F，BivonaT G.Allosteric SHP2 inhibitors in cancer:Targeting the intersection of RAS,resistance，and the immune microenvironment[J].Curr Opin Chem Biol,2021,62:1-12.doi:10.1016/j.cbpa.2020.11.007.

3. Yihui Song，ShuWang，Min Zhao,et al.Strategies targeting protein tyrosine phosphataseSHP2 for cancer therapy[J].Journal of Medicinal Chemistry,2022，65（4）:3066-3079.doi:10.1021/acs.jmedchem.1c02008.

4. Yihui Song，MinZhao，Huiqing Zhang,et al.Double-edged roles of protein tyrosinephosphatase SHP2 in

cancer and its inhibitors in clinical trials[J].Pharmacology & Therapeutics,2022, 230:107966. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107966.

2. 临床研究申报概况

迄今为止，全球还没有 SHP2 抑制剂获批上市。目前进入临床研发阶段的 SHP2 抑制剂共 15 种，均处于I～II期的早期临床研究阶段。国外在研的 SHP2 抑制剂包括诺华制药研发的 TNO155 和 SHP009、Revolution Medicines/赛诺菲公司联合研发的 RMC-4630、Erasca 公司的 ERAS-601、Relay Therapeutics 公司的 RLY-1971 和辉瑞公司的 PF-07284892 等；国内企业研发的 SHP2 抑制剂包括加科思药业的 JAB-3068 和 JAB-3312、联拓生物的 BBP-398、奕拓医药的 ET0038、圣和药业的 SH3809、上海歌斐木生物的 BR790 及诺诚健华的 ICP-189 等。

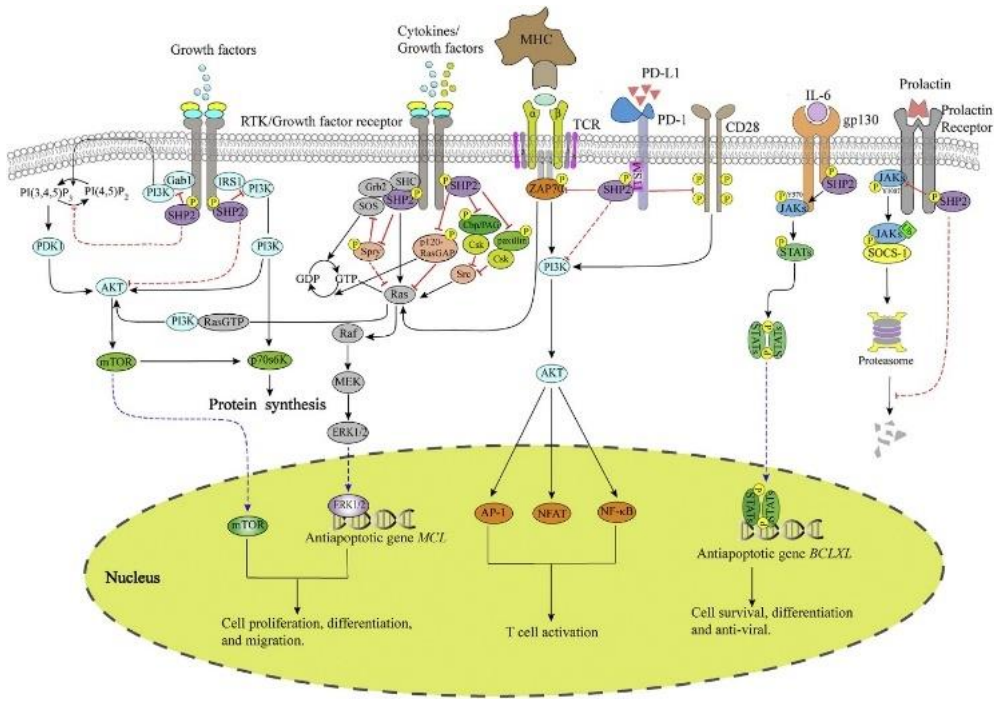


图 69

图片来源：Yihui Song，MinZhao，Huiqing Zhang,et al.Double-edged roles of protein tyrosinephosphatase SHP2 in cancer and its inhibitors in clinical trials[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022,230: 107966. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107966.

SHP2 抑制剂中目前研发较快的药物有 TNO-155、RMC-4630 及国内企业加科思药业的 JAB-3068 和 JAB-3312，这些药物均已进入II期临床阶段。JAB-3068 和 JAB-3312 分别于 2019 年 2 月和 2020 年 9 月通过了 FDA 治疗食管癌的孤儿药认定。

目前国内 10 余项临床研究正在进行中，由于 SHP2 抑制剂作用机制特殊、靶点新颖，多项包括 SHP2 抑制剂单药的安全性耐受性评价和 SHP2 抑制剂联合用药临床研究正在开展。

多个 SHP2 抑制剂单药治疗实体瘤的I期临床研究正在开展，其中部分研究公布了初步

临床研究结果。在 ASCO 2021 年会上，诺华披露了 TNO155 单药治疗实体瘤的I期临床试验初步结果。截至 2020 年 10 月，试验共纳入 118 名受试者，其中 SD 达 20%，中位 SD 持续时间为 4.9 个月。92%的受试者（109/118）退出了试验，其中，80%（94/118）的患者出现 PD，5%（6/118）由于不良事件退出了试验。TNO155 单药治疗耐受性良好，但疗效欠佳。2020 年美国癌症研究协会（American Association for Cancer Research，AACR）大会报道了由 Revolution Medicine/Sanofi 联合研发 RMC-4630 的I期临床研究数据，针对 *KRAS* 突变肺癌患者，RMC-4630 治疗的疾病控制率（DCR）为 67%，其中对 *KRAS G12C* 突变肺癌患者，DCR 可达 75%，且有 1 例患者疗效达 PR。RMC-4630 最常见的 3 级及以上不良事件包括血小板减少（14.3%）、贫血（12.2%）、高血压（8.2%）等，研究还发现间断给药较每日给药提升了药物的耐受性，不良事件显著降低。加科思药业招股说明书公布了 JAB-3068 的I期临床数据，在可评估的 23 名患者中，SD 达 39.1%（9/23）。其中有 11 名患者曾接受过 PD-1/PD-L1 治疗，6 名患者使用 JAB-3068 后达到 SD。3 级及以上 TRAE 达 34.4%，主要包括血小板减少、AST、ALT 水平升高等，8 名患者因 TRAE 终止治疗。JAB-3312 是加科思药业的另一个 SHP2 抑制剂，在美国开展的一项I期研究显示，JAB-3312 单药治疗实体瘤的 DCR 达 50%（6/12）。3 级及以上 TRAE 发生率达 26.7%，主要包括贫血（13.3%）和血小板减少（13.3%）。其他在研的多个研究还未发表 I 期临床研究结果。

从上面研究数据看来，SHP2 抑制剂单药治疗实体瘤疗效并不非常理想，或许联合用药才是未来突破的关键研发策略。SHP2 参与多条关键信号通路，还可作为小分子免疫调节剂。根据其联合靶点的不同，国内外药企开展了 SHP2 抑制剂联合用药临床研究又可以细分为 SHP2 抑制剂联合信号通路抑制剂、SHP2 抑制剂联合免疫治疗等多个联合探索研究。研究举例：评价 JAB-3312 与帕博利珠单抗或 MEK 抑制剂 Binimetinib 联合用药在成人晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步抗肿瘤活性的多中心、开放、I/IIa 期临床研究；探索 TNO155 与 LEE011（CDK4/6 抑制剂）或 PDR001（PD-1 抑制剂斯巴达珠单抗）在特定实体瘤患者中的安全性、耐受性和初步有效性的Ib 期、开放、多中心研究；评价 JAB-3068 联合特瑞普利单抗（JS001）用于晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的多中心、开放、剂量递增及扩展的Ib/IIa 期临床研究等 。

在 WCLC2022 年会上，Revolution Medicines/Sanofi 公布了 RMC-4630 联合 Sotorasib（索托拉西布，KRAS G12C 抑制剂）治疗 *KRAS G12C* 突变 NSCLC、CRC 或其他实体瘤的Ib 期临床研究（CodeBreak101）的数据。截至 2022 年 1 月 17 日，研究入组了 21 例既往接受过中位二线治疗的患者，包括 11 例 NSCLC、6 例 CRC 和 4 例其他实体瘤患者。在入组的 11 例 NSCLC 患者中，3 例 （27%）达到确认的 PR，7 例（64%）达到疾病控制。在接受最高剂量（140mg，200mg）RMC-4630 联合 Sotorasib 的 4 例 KRAS G12C 抑制剂初治 NSCLC 患者中，3 例（75%）达到确认的 PR，4 例全部（100%）达到疾病控制。在 6 例 CRC 患者中，5 例达到疾病控制。安全性方面，6 例（29%）患者发生 3 级 TRAE，

未观察到≥4 级的 TRAEs。联合治疗疗效明显优于 SHP2 单药治疗，毒性并未大幅增加，值得进一步探索。

资料来源：

1. Irene Brana.Initial results from a dose finding study of TNO155，a SHP2 inhibitor，in adults with advanced solid tumors[J].Journal of Clinical Oncology，20211，39:15_suppl:3005-3005.doi: 10.1200/JCO. 2021.39.15_suppl.3005

2. Marianna Koczywas.Abstract LB001:Anti-tumor activity and tolerability of the SHP2 inhibitor RMC-4630 as a single agent in patients with RAS-addicted solid cancers[J].Cancer Res，2021,81 （13_Supplement）. doi:10.1158/1538-7445.AM2021-LB001

3. G Falchook.2022 WCLC.OA03.03.Sotorasib in Combination with RMC-4630，a SHP2 Inhibitor，in KRAS p.G12C-Mutated NSCLC and Other Solid Tumors[J].Journal of Thoracic Oncology，2022,17:9, suppl:S8. doi:10.1016/j.jtho.2022.07.022.

3. 未来发展方向

由于其 PTP 催化位点的高度保守和正电性，SHP2 曾被认为是“不可成药”靶点。但随着近年来作用于蛋白磷酸酶催化域以外潜在位点的小分子变构抑制剂、蛋白降解靶向联合体（proteolysis-targeting chimeras，PROTACs）等技术的发展，SHP2 靶向成药研发逐渐获得突破性进展，新型的 SHP2 抑制剂临床应用结果值得期待。

因 SHP2 为多个信号通路的汇聚节点，SHP2 抑制剂与多个信号通路成员的抑制剂或抗体的联合用药（联合 RTKs、Raf、MEK、ERK 和 PD-1 抗体等）可潜在增强抗肿瘤应答、增加抗肿瘤免疫，表现出协同抗肿瘤作用。

SHP2 抑制剂联合其他激酶抑制剂能降低肿瘤细胞获得性耐药的风险、有克服耐药的潜力。在 Ras/Raf/MEK/ERK 通路中，SHP2 是关键上游因子。在受体酪氨酸激酶（RTK）获得性耐药/*KRAS* 突变耐药中，SHP2 促进了信号通路的代偿性激活，而抑制 SHP2 可以消除信号通路的重新激活，有助于克服靶向耐药。目前国内外制药企业均在探索 SHP2 抑制剂与 KRAS G12C 抑制剂的联合用药效果，早期临床研究观察到了有前景的临床疗效。

SHP2 小分子抑制剂可作为一种小分子肿瘤免疫治疗药物，调节免疫微环境。在 PD-1/PD-L1 信号通路中，SHP2 是关键的下游效应因子，抑制 SHP2 可以激活 T 细胞，增强免疫应答。此外，SHP2 抑制还能改变免疫微环境中肿瘤相关巨噬细胞的极化状态，这为 SHP2 抑制剂联合免疫治疗提供了坚实的理论基础。未来还可探究 SHP2 对肿瘤微环境中其他免疫细胞的影响， 进一步了解 SHP2 在抗肿瘤免疫中的作用。目前诺华、加科思药业等均在探索 SHP2 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抗体药物联合治疗的疗效，联合治疗的疗效值得期待。

SHP2 的作用机制也较为复杂，在 PI3K/AKT 通路中，SHP2 在不同细胞中调控作用不同，有研究发现 SHP2 抑制可导致重要的促癌因子 STAT3 的反馈激活，SHP2 抑制剂能

否与 JAK/STAT、PI3K/AKT/mTOR 通路成员的抑制剂联合，需要进一步的机制探索。

4. 简评

随着药物开发策略的不断开拓发展，靶向 SHP2 为抗肿瘤治疗提供了广阔的应用前景。初步的临床研究结果中提示 SHP2 抑制剂展现了良好的耐受性。靶向 SHP2 的联合治疗方案可能会成为未来探索的主要方向，其中 SHP2 抑制剂联合 KRAS 抑制剂的疗效尤其值得期待。预计未来几年靶向 SHP2 抗肿瘤药物的开发会成为热点之一。

（执笔：赵洪云）

PhIRDA
中国药促会

CSCO