

## 专栏: 免疫治疗药物研究及前沿进展

· 专家评述 ·

### 基于免疫调控的药物研发进展

徐云根

(中国药科大学药学院药物化学系, 南京 211198)



**[专栏主编]** 徐云根, 中国药科大学药学院教授, 博士生导师, 江苏省药物设计与成药性优化重点实验室副主任, 江苏省第六届十大杰出专利发明人, 江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人。兼任中国药学会药物化学专业委员会委员, 全国卫生产业企业管理协会精准医疗分会理事, 江苏省药学会药物化学专业委员会副主任委员。主要针对肿瘤、炎症和心脑血管疾病等领域, 开展靶向和免疫治疗药物的设计、合成和结构优化研究, 并在药物合成工艺方面积累了良好的经验。主持完成了国家“重大新药创制”科技重大专项、国家自然科学基金以及省部级科研项目 30 余项, 主持成果转化项目 3 项, 发表科研论文 200 余篇, 其中 SCI 论文 150 余篇, 申请中国和 PCT 发明专利 100 余件, 获得国内外授权发明专利 70 余件、软件著作权 1 件; 多项专利技术已转让或许可实施, 经济效益显著; 获得二类、三类、四类新药证书 12 本; 主编或参编教材和专著 9 本。获国家级教学成果二等奖 1 项、安徽省科学技术奖二等奖 1 项、江苏省教育教学与研究成果一等奖 1 项。

中图分类号 R914.2; R730.51 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)01-0001-04  
doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024022601

免疫系统是由免疫器官、免疫细胞和免疫活性物质组成的复杂系统。正常的免疫系统是人体维持健康的重要武器。但免疫力低下的患者, 免疫监视机制不能正常运转, 不能及时地发现并清除恶性的转化的细胞, 导致肿瘤细胞在体内迅速增殖, 形成肿瘤。但如果免疫系统被过度激活, 其功能的亢进会对自身器官和组织产生伤害, 并诱发自身免疫性疾病。因此, 人体免疫系统的失调与肿瘤和自身免疫性疾病等的发生和发展密切相关。针对免疫低下或免疫过激所致的疾病, 可以使用相应的免疫调控药物进行治疗。免疫调控药物是指一类具有调节机体免疫功能的药物。其中, 增强机体免疫功能或解除机体免疫抑制的药物可用于治疗肿瘤; 而抑制机体免疫功能或调节免疫系统紊乱的药物可用

于治疗自身免疫性疾病。免疫调控药物的种类很多, 广泛应用于肿瘤、自身免疫性疾病及微生物感染性疾病的治疗。由于期刊篇幅有限, 本专栏聚焦于肿瘤和自身免疫性疾病相关的免疫调控类部分药物。

#### 1 肿瘤免疫治疗相关药物的研究进展

肿瘤免疫治疗是指通过主动或被动方式使机体产生肿瘤特异性免疫应答, 进而抑制和杀伤肿瘤细胞的一种治疗方法。肿瘤免疫治疗的方法较多, 包括单克隆抗体疗法、免疫检查点抑制剂疗法、过继细胞疗法、溶瘤病毒疗法以及肿瘤疫苗等。

免疫检查点(immune checkpoint)是一类表达在 T 细胞表面的抑制性分子, 当这类抑制性分子与

表达在肿瘤细胞表面的配体结合时,机体的抗肿瘤免疫功能就会被抑制,肿瘤细胞就能逃避免疫监视而存活。肿瘤细胞通过高表达 PD-L1,与 T 细胞表面的 PD-1 结合后会抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,从而使肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。抗 PD-1 或抗 PD-L1 单抗已被批准用于多种恶性肿瘤的治疗,而 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂则是近年来肿瘤免疫治疗的研究热点。本期专题中由南方医科大学药学院陈建军教授课题组撰写的《靶向 PD-1/PD-L1 的新策略:降解剂、双功能分子及共价抑制剂》一文简要介绍了 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研究进展,并重点介绍了靶向 PD-1/PD-L1 通路的 PROTACs 分子、基于 PD-L1 的双功能分子以及 PD-L1 共价抑制剂。这些靶向 PD-L1 的功能分子,拓宽了 PD-1/PD-L1 通路药物研发的思路,并有望提高肿瘤免疫治疗效果。

cGAS-STING 信号通路的失调与肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病等疾病的的发生与发展密切相关。cGAS 在识别双链 DNA 之后可以激活下游 STING 蛋白,激活的 STING 构象发生改变并进一步激活下游的 TBK1 以及转录因子 IRF3,诱导 I 型干扰素(IFN-I)和促炎细胞因子表达,从而激活机体的免疫应答,增强抗肿瘤免疫反应和抗病原体感染。本期专题中由中国科学院上海药物研究所陈凯先院士团队撰写的《cGAS-STING 信号通路调节剂在免疫治疗中的研究进展》一文介绍了 cGAS-STING 信号通路在多种免疫相关疾病的发生发展中所起的重要作用,详细介绍了 STING 激动剂、cGAS 抑制剂和 STING 抑制剂的研究进展。其中,STING 激动剂通过激活 cGAS-STING 信号通路,诱导抗肿瘤天然免疫,显示出较好的抗肿瘤效果;而 cGAS 抑制剂和 STING 抑制剂则可用于自身免疫性疾病的治疗。

研究发现,临床使用的化疗药物如经典的铂类药物等可诱导免疫原性细胞死亡(ICD),提高机体的免疫应答能力。由于化疗药物能够改变免疫细胞亚群的数量和比例,改善肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力,这为化疗和免疫治疗的联合应用策略提供了依据。本期专题中由东南大学化学化工学院苟少华教授课题组撰写的《具有抗肿瘤免疫治疗作用的铂类药物研究进展》一文介绍了具有免疫调节功能的抗肿瘤铂配合物,包括具有 IDO 或 TDO 抑制

作用的铂(IV)配合物、具有 IDO 抑制和 STING 激动作用的铂(IV)纳米药物等,此外,还简要介绍了铂类药物和肿瘤免疫治疗药物联合用药克服耐药的相关研究。上述配合物、纳米药物或联合用药,均可通过协同作用改善铂类药物的治疗效果,提高抗肿瘤免疫活性,为新型铂类药物的研发提供了新思路。

趋化因子配体 2(CCL2)及其趋化因子受体 2(CCR2)与肿瘤的发生、发展密切相关。CCL2 可与肿瘤细胞表面的 CCR2 结合,维持肿瘤细胞的增殖和转移;CCL2 可通过招募作用,使肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、髓系抑制性细胞(MDSCs)和 Th2 细胞等聚集至肿瘤免疫微环境中,进而抑制免疫细胞的功能和活性,促进肿瘤进展。本期专题中由南京中医药大学药学院胡立宏教授课题组撰写的《基于 CCL2/CCR2 信号轴的肿瘤免疫治疗药物的研究进展》一文介绍了 CCL2/CCR2 信号轴及其在肿瘤发生发展中的作用,以及该信号轴对肿瘤微环境中相关免疫细胞的影响。重点综述了靶向 CCL2/CCR2 信号轴的抗 CCR2 的人源化单克隆抗体、靶向 CCR2 的免疫刺激抗体偶联物 TAK-676 以及 CCR2 抑制剂。其中 CCR2 抑制剂表现出更为积极的抗肿瘤效果,提示开发既能抑制免疫抑制性细胞趋化又能破坏其功能的 CCR2 抑制剂将具有广阔的发展前景。

蛋白质的 S-棕榈酰化是细胞内一种可逆且动态的蛋白质翻译后修饰(PTMs),影响蛋白的定位和功能,在将健康细胞转化为癌细胞的过程中发挥着关键作用。因此,S-棕榈酰化有望成为抗癌药物的新靶点。本期专题中由中国药科大学生命科学与技术学院童玥副教授课题组撰写的《靶向蛋白 S-棕榈酰化修饰在 T 细胞免疫疗法中的研究进展》一文介绍了 S-棕榈酰化对 T 细胞信号转导的影响,靶向 S-棕榈酰化可作为 T 细胞免疫治疗的新策略,并指出可通过开发特异性的 DHHC 抑制剂或设计与底物蛋白竞争性结合 DHHC 的多肽抑制剂来抑制蛋白棕榈酰化,加强抗肿瘤免疫治疗效果。

以嵌合抗原受体(CAR)为基础的细胞免疫治疗已成为治疗恶性肿瘤的一种新兴形式。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法是一种利用基因工程技术改造人体 T 细胞,使其能够特异性识别和杀灭肿瘤细胞的免疫治疗方法。目前全球已有 10 个 CAR-T 细胞疗法产品获批上市,主要用于治疗血液

系统癌症。本期专题中由中国药科大学药学院尹莉芳教授课题组撰写的《基因介导的精准免疫疗法在急性髓系白血病治疗中的进展》一文综述了 CAR 免疫细胞基因工程改造新策略, 包括使用 CAR 改造多种免疫细胞制备 CAR-NK、CAR-NKT, 为 CAR-T 安装“开关”等; 该文还介绍了原位编辑产生 CAR-T 的研究进展, 同时对体内递送基因药物的新方法进行了简要介绍, 旨在为扩展和改进精准免疫疗法在急性髓系白血病(AML)中的应用提供新的思路。

## 2 自身免疫性疾病相关治疗药物的研究进展

正常情况下, 免疫系统通过识别和清除外来入侵物质保护机体, 同时也可清除机体受损的细胞。但如果免疫应答超过正常范围, 免疫系统被过度激活, 则会发展为免疫过激。免疫过激会对自身组织和无害物质发起攻击, 并诱发自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎、过敏性哮喘、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、荨麻疹、多发性硬化病、重症肌无力、慢性非特异性的溃疡性结肠炎、慢性活动性肝炎等。靶向药物是近年来自身免疫性疾病治疗药物的研发热点。由于篇幅有限, 本期专栏主要介绍了 BTK 抑制剂、ROR $\gamma$ t 反向激动剂、cGAS 抑制剂和 STING 抑制剂、间充质干细胞等, 同时刊登 1 篇 BTK/JAK3 双靶点抑制剂的研究性论文。其中 cGAS 抑制剂和 STING 抑制剂的介绍见《cGAS-STING 信号通路调节剂在免疫治疗中的研究进展》一文。

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)属于非受体酪氨酸激酶 Tec 家族的一员, 也是 B 细胞受体(BCR)信号转导通路中的关键激酶, 参与 B 细胞的增殖、分化与凋亡过程。BTK 小分子抑制剂的特异性好, 对许多 B 细胞恶性肿瘤的疗效显著。近年来, BTK 抑制剂在炎症免疫性疾病的治疗中也显示出潜在的应用前景。本期专题中由中国药科大学药学院邹毅副教授课题组撰写的《布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂在治疗炎症免疫性疾病中的研究进展》一文介绍了 BTK 在免疫相关疾病中的作用机制, 并对目前临床在研的可逆和不可逆 BTK 抑制剂在治疗自身免疫性疾病和炎症性疾病中的进展进行了综述, 旨在为 BTK 抑制剂应用于非肿瘤适应证提供新的思路。

JAK-STAT、BCR、PI3K 等多种信号通路与类风湿性关节炎(RA)的发生发展密切相关。BTK 和 JAK3 都能调节下游 STAT5 的磷酸化, 进而调节炎症因子的产生。开发 BTK/JAK3 双靶点抑制剂有望发挥协同作用, 增强对 RA 的疗效。本期专题中由中国药科大学药学院徐云根教授课题组研究并撰写的《BTK/JAK3 双靶点抑制剂的设计合成和生物活性评价》一文报道了同时具有 BTK 和 JAK3 抑制活性的化合物 I-3, 其对 Daudi 细胞和 BaF3-JAK3 细胞具有增殖抑制活性, 并能有效抑制 RAW264.7 细胞中炎症因子 IL-6 的产生; 在小鼠二甲苯致耳廓肿胀模型中, 化合物 I-3 显示出优于依鲁替尼(ibrutinib)的抗炎活性。该研究为进一步开发抗炎活性强的 BTK/JAK3 双靶点抑制剂提供了依据。

视黄酸受体相关孤儿受体  $\gamma$ t(ROR $\gamma$ t)是 Th17 细胞分化的关键转录因子, 在炎症和自身免疫性疾病等的发生和发展过程中发挥着重要作用。ROR $\gamma$ t 小分子反向激动剂已成为银屑病、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病治疗药物研发的热点。本期专题中由复旦大学药学院王永辉教授课题组撰写的《ROR $\gamma$ t 反向激动剂用于自身免疫性疾病治疗的研究进展》一文介绍了 ROR $\gamma$ t 的结构与生物学功能, 并对处于临床和临床前研究中的一些 ROR $\gamma$ t 反向激动剂以及近年来发现的变构位点反向激动剂进行了综述, 为 ROR $\gamma$ t 反向激动剂的进一步研发提供了参考。

干细胞是一类具有高度自我更新和多向分化潜能的细胞。干细胞治疗是继化学药和生物药等分子治疗药物之后发展起来的新型细胞治疗手段之一。干细胞治疗产品对自身免疫性疾病、炎性疾病、退行性疾病等疗效明显。间充质干细胞(MSCs)是一种多能干细胞, 具有自我更新和多向分化能力。MSCs 能定向归巢到结肠炎症部位, 具有强大的免疫调节能力, 可有效治疗炎症性肠病(IBD)。本期专题中由中国药科大学药物代谢动力学重点实验室王广基院士团队撰写的《间充质干细胞产品及其外泌体在炎症性肠病治疗中的研究进展》一文介绍了 MSCs 产品及其衍生的外泌体在临床上的应用、作用机制以及 MSCs 的工程化改造等方面的研究进展, 展示了 MSCs 及其外泌体产品在 IBD 治疗中的潜力。

### 3 展望

免疫调控药物在肿瘤和自身免疫性疾病的治疗中展示出广阔的前景,是当前新药研发的热点领域。然而,免疫系统非常复杂,免疫增强剂或免疫激活剂可用于抗肿瘤和抵御外界微生物的入侵,但可能会损伤正常器官和组织,诱发或加重自身免疫性疾病。而免疫抑制剂能减弱或阻断机体免疫应答能力,可用于治疗自身免疫性疾病,但易引发感染,甚至肿瘤。华人科学家陈列平教授提出的免疫正常化(normalization),即矫正缺陷的免疫机制,使免疫回归人体自然水平,这可能是免疫治疗的方向之一。“精准医疗”原则同样适用于免疫相关治疗,如果能够确定肿瘤或自身免疫性疾病患者在免疫方面的缺陷或相关生物标志物(biomarker),就可筛选出能从相关免疫治疗中获益的人群,进而拟定最适宜的免疫治疗方案,从而最大程度地改善肿瘤或自身免疫性疾病患者的预后。以免疫检查点PD-1/PD-L1为例,多项临床试验发现,携带BRCA、POLE、P53、POLD、PBRM1、MSI等基因突变的患者,能显著增强PD-1/PD-L1抑制剂的疗效,而携带EGFR敏感突变、ALK敏感突变或PTEN基因功能

缺失突变的患者,不仅对PD-1/PD-L1抑制剂不敏感,甚至会出现肿瘤爆发进展的情况。一般情况下,PD-1/PD-L1抑制剂对免疫细胞浸润性“热肿瘤”的疗效较好,但对于缺少免疫细胞浸润的“冷肿瘤”不敏感。免疫耐药是影响免疫治疗效果的主要原因之一。PD-1/PD-L1抑制剂发生免疫耐药的原因包括PD-L1靶点缺失型耐药、原发性耐药和继发性耐药。免疫治疗药物与其他药物联合使用可以增加疗效,延缓免疫耐药。如PD-1抑制剂单独使用,患者的响应率只有20%左右,但当与化疗药物联用时,响应率可提高至50%左右。临幊上,PD-1/PD-L1抑制剂与放疗、靶向药物及其他免疫治疗药物联用均取得了较好的效果。

免疫调控药物和细胞治疗产品在肿瘤和自身免疫性疾病的治疗中取得了积极的效果。卓越的治疗效果和较小的副作用一直是医学和药学工作者追求的目标。随着越来越多的免疫调控药物推向临幊,将为肿瘤和自身免疫性疾病患者提供更多的治疗选择。而预测免疫治疗疗效和毒性的生物标志物的不断发现,将极大地促进“个体化”免疫治疗方案的制订和应用,并帮助肿瘤和自身免疫性疾病患者获得更好的预后。

引用本文 徐云根. 基于免疫调控的药物研发进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(1): 1–4.

Cite this article as: XU Yungen. Advances in drug development based on immunoregulation[J]. J China Pharm Univ, 2024, 55(1): 1–4.