

DOI: 10.13376/j.cblls/2023041

文章编号: 1004-0374(2023)03-0340-07



朱永亮, 博士, 毕业于加州大学伯克利分校, 美国 FDA 批准的全球首个精准医疗新药威罗菲尼 (Vemurafenib®) 的发明人之一。普瑞森生物科技创始人、董事长, 曾任职多家美国公司, 如 Double Twist、Gene Logic、Plexxikon、Elan Pharmaceuticals PLC 等。朱博士已经获得 PCT、美国、国内专利授权共 34 多项, 发表论文 30 余篇。2021 年获科技部高级外国专家称号。朱博士还是国家重大新药创制项目首席科学家、科技部中小企业创新基金首席科学家、国家重点基础研究发展计划子课题负责人等。应邀作国际学术大会报告多次。曾获美国加州大学伯克利分校博士论文奖学金、Earl C. Anthony 学者奖、美国 In Vitro Biology Society 论文奖等。

活体菌药物产业化

朱永亮

(苏州普瑞森生物科技有限公司, 苏州 215125)

摘要: 肠道微生物组通常被认为与胃肠道疾病, 如传染性腹泻相关。然而, 肠道细菌也可以通过调节人体免疫系统、新陈代谢, 甚至神经功能来影响身体远端部位的功能。这是一种进化的功能, 允许细菌与身体系统相互作用, 并调节身体系统。活体菌药物通过多种机制与人类生物系统相互作用。尽管宿主和微生物相互作用通常在肠道中启动, 但产生的下游通路变化是多种多样的, 影响身体的肠道和肺部, 甚至中枢神经系统。过去 10 来年基因组学的发展带动人体微生物组学的繁荣, 逐步阐明了人体微生物与人体健康、疾病的关系, 也促进了微生物组学产业化的进程。活体菌药物提供了一种治疗广泛范围疾病的新方法, 如从癌症到哮喘和中枢神经系统疾病。在临床治疗上, 活体菌药物产品也逐渐从研究、发现进入到后期临床阶段。

关键词: 活体菌药物; 基因编辑微生物; 免疫治疗; 粪菌移植; 单菌株药物

中图分类号: R37; R915 **文献标志码:** A

Industrialization of living bacteria drug

ZHU Yong-Liang

(Suzhou Precision Biotech Co., Ltd., Suzhou 215125, China)

Abstract: Intestinal microbiota is generally believed to affect gastrointestinal diseases, such as infectious diarrhea. However, intestinal bacteria can also affect diseases in remote parts of the body by regulating the human immune system, metabolism and even nerve function. It is an evolutionary function that allows bacteria to interact with and regulate the body system. Living bacterial drugs interact with human biological systems through a variety of mechanisms. Although host-microorganism interactions are usually initiated in the gut, the resulted downstream pathway changes are diverse, affecting the intestine, lungs, and even the central nervous system. The development of genomics in the past 10 years has led to the prosperity of human microbiology, gradually clarified the relationship between human microorganisms and human health & diseases, and also promoted the industrialization of

收稿日期: 2023-02-25

通信作者: E-mail: zhuyongliang@precisiongene.cn

microbiology. Living bacteria drugs provide a new method to treat a wide range of diseases, from cancer to asthma and central nervous system diseases. In terms of clinical treatment, living bacteria drug products have gradually moved from research and discovery to later clinical stage.

Key words: living bacteria drug; gene-editing microorganism; immunotherapy; fecal microbiota transplantation; single strain drug

传统上, 很多胃肠道疾病都被认为是由肠道的微生物紊乱造成的。但是, 近年的研究发现, 肠道微生物紊乱除了导致肠道的疾病外, 还会影响人体免疫系统、新陈代谢, 甚至神经功能。这不仅仅是一种生态效应——它是一种进化的功能, 允许细菌与身体系统相互作用并调节身体系统。理解和利用这种精确的功能提供了一种治疗范围广泛的疾病的新方法, 包括从癌症到哮喘和中枢神经系统疾病。这种新的治疗方法就是微生物药物, 或称为活体菌药物 (live biotherapeutic products, LBPs), LBPs 有可能改变现有的许多疾病的治疗方式。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 将 LBPs 定义为一种生物产品: (1) 含有活生物体, 如细菌; (2) 适用于人类疾病或病症的预防、治疗或治愈; (3) 不是疫苗。美国卫生与公众服务部、FDA、生物制品评估与研究中心 (CBER) 于 2012 年 (2016 年更新) 发布了《活体生物治疗产品的早期临床试验: 化学、制造和控制信息指南》, 这是全球第一个国家监管机构发布的活体生物治疗产品指南。

过去 10 来年基因组学的发展, 带动人体微生物组学的繁荣, 逐步阐明了人体微生物与人体健康、疾病的关系, 也促进了微生物组学产业化的进程。在临床治疗上, 肠道微生物的作用也备受关注。肠道微生物已被证实会显著影响癌症患者和小鼠模型中 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效。这又吸引很多公司开发活体菌药物, 活体菌药物产品也逐渐从研发进入到后期临床阶段。活体菌药物按菌种组成方式可分为单菌株、多菌株、全菌 (粪菌移植)。单菌株可以是天然或人体样品里分离得到的天然菌株, 也可以是用合成生物学的方法对细菌进行基因改造, 使菌株的治疗机理更明确、药效更高。根据制造方法的区别, 当前活体菌药物主要分为以下 4 类。

1 粪菌移植新药

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是指将健康人粪便中的微生物菌群移植到患者胃肠道内, 重建新的肠道菌群, 实现治愈疾病的疗法。在中国, FMT 在很多医院得到推广应用, 已经有多

年的应用基础。

2018 年 *Science* 上的一项研究显示, 对 249 名肺癌、肾癌、尿路上皮癌患者的 PD-1/PD-L1 疗法分析发现, 接受广谱抗生素 ATB (氨苄青霉素 + 黏杆菌素 + 链霉素) 治疗的患者的平均总生存期为 8.3 个月, 远低于非 ATB 组患者的 15.3 个月; 同时发现在对 PD-1 疗法响应的患者 (responder) 中, 黏膜嗜热链球菌富集^[1]。在后续的小鼠实验中, 将对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 响应患者的粪菌移植给无菌小鼠, 可以改善 PD-1/PD-L1 对小鼠肿瘤的抑制作用。将对 ICI 不响应患者 (non-responder) 的粪菌移植给无菌小鼠, 再口服黏膜嗜热链球菌, 也能恢复小鼠对 PD-1 抑制剂的响应。2018 年另一篇 *Science* 上的论文也展现了相似的结果, 对 112 名接受 PD-1/PD-L1 疗法的黑色素瘤患者分析, 发现响应者和无响应者的肠道菌群也存在差异: 例如在响应者的肠道菌群中柔嫩梭菌丰度高, 平均无进展生存期 (PFS) 达 393 天, 远高于无响应者的 232 天; 后续对无菌小鼠进行响应者的粪菌移植, 也增强了小鼠的系统免疫和抗肿瘤免疫^[2]。

在人体临床试验方面, 2021 年 *Science* 报导了在黑色素瘤患者身上观察到, FMT 和抗 PD-1 改变了肠道微生物组, 重新编程了肿瘤微环境, 克服了 PD-1 晚期亚群对抗 PD-1 的耐药性^[3]。在其他癌症如结直肠癌、肺癌等领域, 也有研究报道活体菌药物提高免疫抑制剂的响应率^[4]。

随着近年来行业的发展, 活体菌药物的产业化也到了即将喷薄的阶段, 本文将对活体菌药物的产业化做介绍。目前, 全球多家公司在开发 FMT 药物, 如表 1 所示。

在欧美和澳大利亚等国最新兴起的 FMT 疗法最早是为了治疗艰难梭菌感染 (CDI), 科学家和医生们后来发现该疗法在其他疾病领域也有明显效果^[5-6]。全球最先获批的活体菌药物是澳大利亚 Biomebank Bioscience 公司的产品 BIOMICTRA, 属于 FMT 领域, 于 2022 年 11 月 9 日被澳大利亚医疗用品管理局 (TGA) 批准使用。该产品旨在恢复治疗复发性 CDI 造成的肠道微生态失调, 先期被开发

表1 开发FMT药物的公司

公司名	项目代号	适应症	研究阶段
深圳未知君(Xbiome)	M201	UC	临床1b
	GI-XBI-302	aGvHD	临床I期
厦门承葛生物(Treatgut)	未公开	UC	临床前
杭州奕景生物(Intuition Biosciences)	MET-3	肥胖	临床II期
赛里斯医疗(Seres Therapeutics)	SER-109	CDI	BLA
	SER-287	UC	临床II期
	SER-301	IBD	临床前
Rebiotix	RBX2660	CDI	批准上市
MaaT Pharm	MAAT033	急性髓系白血病	临床I期
	MAAT013	aGvHD	临床II期
Finch Therapeutics	CP-101	CDI	临床II期结束
NUBIYOTA INC	MET-4	固体肿瘤、头颈鳞状细胞癌	临床I期
	MET-2	肥胖	临床I期
Biomebank Bioscience	BIOMICTRA	CDI	TGA批准生产
MRM health	MH002		临床I期
EnteroBiotix		血液癌症	临床前

CDI, 艰难梭菌感染; UC, 溃疡性结肠炎; IBD, 炎症性肠病; aGvHD, 急性移植物抗宿主病

成冻干粉形式用于灌肠, 后期会被开发成口服药物用于提高治疗便利性。辉凌药业的 RBX2660^[7] 由 FDA 于 2022 年 12 月 1 日批准上市, 这是 FDA 批准的首款粪菌微生物群产品, 开启了微生物疗法的新篇章。RBX2660 通过灌肠给药治疗 CDI。在 2022 年 9 月 22 日 FDA 召开生物制品咨询委员会对 RBX2660 的有效性和安全性进行讨论时, RBX2660 在上述两个方面均获得专家的高票支持, 目前启动了 9 个适应症的临床试验。一项 III 期临床结果显示, 267 名受试者, 8 周后的治疗成功率为 70.6%, 而安慰剂组为 57.5%, 并且超过 90% 的治疗成功的参与者在六个月内没有 CDI 复发。RBX2660 最早由 Rebiotix 公司开发, 2018 年被辉凌药业收购, 目的是为了和 Finch Therapeutics 竞争。赛里斯医疗(Seres Therapeutics)公司的 SER-109^[8], 适应症为复发性 CDI, 口服给药, 目前处于 BLA 阶段, 获得 FDA 的优先审评。SER-109 将 FMT 疗法规范化和商业化, 使得其在医院能够正式广泛使用。Seres 公司的 SER-109 项目和其他 FMT 全菌胶囊的主要不同点在于, 其产品经过了乙醇的洗涤纯化, 除去不需要的微生物, 降低了病原体传播的风险。SER-109 旨在将破坏了肠道微生物组调节到能够抵御艰难梭菌定植和生长的状态, 以减少 CDI 的复发。临床结果显示, 对比安慰剂, 经过 8 周治疗后, SER-109 组有 88% 的患者没有发生 CDI 复发, 而安慰剂组为 60%; 治疗 24 周后, SER-109 组有 79% 没有复发,

安慰剂组为 53%。上述研究数据证明 SER-109 疗效持久, 并且安全性和耐受性良好, 无严重不良反应事件。Seres、Finch Therapeutics、辉凌药业、深圳未知君、MaaT Pharm 等公司均侧重 FMT 研发, 但是各公司对菌群的处理工艺有差异。

2 单菌株药物

这一类包括单菌株或者混合株药物单菌药物, 也有开发少数复合菌的项目。目前临床阶段项目如表 2 所示。

4D Pharma 公司于 2019 年开始联用其 MRX-0518 (一种鹌鹑肠球菌) 和 K 药 (Keytruda) 治疗各种实体瘤, 包括乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、尿路上皮癌、头颈癌、肾癌、膀胱癌、肺癌、胰腺癌等, 招募 120 位患者的临床 I 期试验即将结束。Evelo Bioscience 公司的 EDP-1503 联合 K 药治疗多种实体瘤, 目前已经完成临床 II 期实验, 即将开始临床 III 期^[9], 还有联用治疗黑色素瘤的临床试验处于 II 期^[10]。EDP-1503 联合 O 药 (Opdivo, Nivolumab) 治疗实体瘤的试验即将开始临床。Vedanta Biosciences 公司的 VE800 和施贵宝的 O 药 Opdivo 联用治疗多种实体瘤, 包括胃癌、胃食管癌、结直肠癌、黑色素瘤等, 目前已经完成临床 II 期试验, 即将开始 III 期^[11]。Seres 公司的 SER-401 和 O 药 Opdivo 联合使用治疗转移性黑色素瘤, 已经完成临床 I 期试验。Genome& Company 公司的 GEN-001 (乳酸乳球菌)

表2 全球LBP项目进展情况

公司名称	项目号码	适应症	临床状态	菌种类
广州知易生物 (Zhiyi Biotechnology)	SK08活菌散	肠易激综合征和UC, 联合PD-1 治疗肿瘤	临床II期	脆弱拟杆菌
	SK10散	联合PD1/PD-L1治疗晚期实体瘤 炎症性肠病、克罗恩病、化疗 相关性腹泻	批临床 NMPA的IND、 FDA批准临床	脆弱拟杆菌 脆弱拟杆菌、灭活型解纤维素拟杆菌
慕恩生物(Moonbiotech)	MN0-863	肥胖、代谢疾病、T2DM	临床前	吉氏副拟杆菌
	MN0-163	NASH	临床前	克里斯滕森菌
	MNC-168	晚期恶性实体瘤	临床I期	Megasphaera属的细菌MNC-992 乳酸肠球菌
赛里斯医疗 (Seres Therapeutics)	SER-262	CDI	临床I期	<i>Aerotolerant anaerobes</i>
	SER-401	联合O药治疗黑色素瘤	临床I期	Ruminococcaceae
	SER-155	抑制免疫、抗生素感染	临床I期	未公开
Vedanta Biosciences	VE202	IBD	临床II期	人体共生菌
	VE800	癌症	临床II期	11种人体共生菌
	VE3030	CDI	临床II期	8种组合菌
4D Pharma	MRX-0518	联合K药治疗实体瘤, 口服	临床II期	鸪鸡肠球菌(<i>Enterococcus gallinarum</i>)
	MRX-0518	单药, 胰腺癌	临床I期	
	MRX-0029	帕金森病	临床I期	<i>Megasphaera massiliensis</i>
	MRX-0005	帕金森病	临床I期	<i>Parabacteroides distasonis</i>
	Blautix	过敏性肠道综合征、CD	临床II期	登记号NCIMB 42380寄存的细菌
	MRX-0004	哮喘、新冠肺炎	临床II期	短双歧杆菌(<i>Bifidobacterium breve</i>)
	MRX-1299		临床前	马赛巨型球菌(<i>Megasphaera massiliensis</i>)
Assembly Biosciences	Thetanix	CD	临床I期	多形拟杆菌(<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>)
	ABI-M201	UC	临床I期	多形拟杆菌(<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>)、 霍氏真杆菌(<i>Eubacterium hallii</i>)
Microbiotica	MB097	肿瘤免疫	临床前	
	MB310	UC、CDI	临床1B	第三代头孢菌肠杆菌、碳碱耐药肠 杆菌、氟代喹啉抗肠杆菌、 <i>Salmonella</i> SPP
AOBiome	AOB244	特应性皮炎、瘙痒症	临床2b	氨氧化微生物
	AOB101	皮肤病	临床II期	亚硝化单胞菌(<i>N. eutropha</i>)
Evelo Biosciences	EDP-1503	结直肠癌、三阴乳腺癌	临床II期	乳脂乳球菌
	EDP-1066	牛皮癣特异性皮炎	临床I期	单克隆微生物
	EDP1815	银屑病	临床II期	<i>Fournierella massiliensis</i>
OxThera	Oxabact	原发性高草尿酸症	临床III期	草酸盐还原菌
Genome&Company	GEN-001	联合K药治疗胆管癌	临床II期	乳酸乳球菌, 一天一次, 10 ¹¹ CFU
Adiso Therapeutics		UC	临床II期	未公开
	ADS-024	CDI	临床I期	未公开
Da Volterra	DAV-132	CDI	临床II期	未公开
Infant Bacterial Therapeutics AB	IBP-9414	婴儿溃疡性结肠炎	临床III期	罗伊氏乳杆菌
Axial Therapeutics	AB-2004	孤独症谱系障碍	临床II期	调节微生物体内隔离
瑞典Probi公司	LP299V	移植物抗宿主病	临床III期	很老的乳酸菌LP299V
City of Hope Medical Center	CBM588	肾癌	临床I期	丁酸梭菌
Servatus Biopharm	SVT-C469	幽门螺杆菌感染	临床I期	未公开
	未公开	类风湿关节炎	临床前	未公开
	SVT-B149	慢性功能性便秘或便秘型肠易 激综合征	临床I期	未公开

表2 全球LBP项目进展情况(续表)

公司名称	项目号码	适应症	临床状态	菌种类
君实生物		肿瘤免疫增效剂	临床前	芬式别样杆菌
Biomica	BMC128	肿瘤免疫	临床I期	组合菌: 酒类酒球菌PSU-1、酪丁酸梭菌KCTC 5387、嗜酸乳杆菌ATCC BAA-474、嗜甘胺酸棒状杆菌AJ 3170、食纤维梭菌743B
Kobiolabs	KBLP-007	肿瘤	临床II期	未公开
	KBL693	哮喘、新冠肺炎	临床I期	
	KBL697	牛皮癣、结肠炎	临床I期	

CDI, 艰难梭菌感染; UC, 溃疡性结肠炎; IBD, 炎症性肠病

联合辉瑞的 B 药治疗胃癌和胃食管癌的研究处于临床 II 期阶段, 治疗非小细胞肺癌、尿路上皮癌、头颈癌的研究处于临床 I 期。City of Hope Medical Center 的 CBM588 (丁酸梭菌) 联合 O 药和卡博替尼治疗各种类型的肾癌, 目前在临床 I 期。英国的 Entero-Biotix 公司在 2021 年融资 2 150 万美金, 开发血液病治疗药物, 目前处于临床前阶段。Microbiotica 公司的单菌活体药物 MB097 于 2022 年获得腾讯领投 6 700 万美金, 用于开发肿瘤免疫治疗方案。以色列的医药初创公司 Biomica 筛选出 4 个菌株, 联用 O 药治疗肿瘤, 在 2022 年 ASCO 会议上公开了其 BMC128 临床前的结果, 显示能有效增强 ICI 在小鼠乳腺癌和黑色素瘤中的效果, 目前处于临床 I 期^[12]。君实生物和中山大学肿瘤防治中心合作, 将 PD-1 联合芬式别样杆菌以提高肿瘤患者对 ICI 的响应率。知易生物的 SK08 于 2022 年 3 月被 NMPA 批准临床, 是中国首个获批联用 PD-1 单抗治疗晚期实体瘤的单菌株药物, 该公司还在 2022 年 7 月获得 3 亿人民币的 B 轮融资, 用于其临床药物的开发。

总体来说, Seres 公司同时布局了 FMT 和单菌株药物, 是行业的领头羊^[13-14]。4D Pharma 管线最丰富, 临床上和临床前有 17 个项目在推进中, 以单菌株为主, 其中 Blautix、MRX-0518 都已经进入临床 II 期^[15-16]。MRX-0518 是一株鸡肠球菌, 通过刺激身体的免疫系统, 引导机体产生细胞因子以及促进免疫细胞攻击肿瘤细胞。在 MRX-0518 联合 K 药的 2b 临床试验中, 肾细胞癌患者达到初步临床终点; 在非小细胞癌患者方面, 疾病控制率也达到了 42%; 该微生物药物具有极高的安全性, 没有任何与疾病治疗相关的不良事件或者停药。

活体菌药物的开发公司很多, 但是各个公司开发侧重点不一样: 4D Pharma、Evelo Bioscience、知易等公司侧重单菌株药物的开发和联用; Vedanta

Biosciences 侧重于多个菌株的混合用药; 君实、Biomica、Evelo Bioscience、Genome&Company 等侧重于 ICI 联用微生物。

3 基因工程菌株

用基因工程方法, 使外源基因获得高效表达的菌株系一般称为工程菌。工程菌是采用现代生物工程技术加工出来的新型微生物, 具有多功能、高效和适应性强等特点。近年来, 微生物药物领域有很多工程菌已经进入临床研究阶段(表 3), 具有代表性的有: Advaxis 的 ADXS-503 (减毒活单核细胞增生李斯特菌), 单用和联合派姆单抗治疗非小细胞肺癌(NSCLC), 目前处于临床 II 期阶段; 安进生物支付 4 000 万美金预付款和 2 500 万美金投资, 与其合作开发肿瘤免疫疗法。

工程菌的药物开发略晚, 目前大部分处于临床 I、II 期, 适应症以肿瘤为主, 临床上已经体现出优秀的疗效, 也是目前活体菌药物开发的一大热点。Synlogic 公司在工程菌领域布局广泛, 多个项目进入临床 I、II 期, 适应症广泛, 是该领域的开拓者^[17]。Synlogic 有单菌株药物开发项目, 并逐渐将重点转移至工程菌领域。2022 年 11 月, Synlogic 通过基因工程改造益生菌 *E. coli* Nissle 得到苯丙酮尿症治疗药物 SYN1934, 临床 II 期研究取得了积极结果, 两周的临床试验显示治疗组成员的空腹血浆苯丙氨酸平均降低 34%。该公司确定该项目在 2023 年将进入关键性临床 III 期和后期商业化运作。

Synlogic 和 Ginkgo Bioworks 联合开发了治疗高尿酸的项目 SYN1353, 该菌株旨在消耗蛋氨酸, 用于治疗高胱氨酸尿症。该疾病是一种遗传性疾病, 有效药物不多, 该项目为患者提供了一种新的疗法, 临床前实验显示在非人类灵长类动物和小鼠模型血液半胱氨酸水平明显降低, 2023 年将公布临床 I

表3 工程菌药物开发

公司名称	项目代号	治疗领域	临床状态
蓝晶微生物	未知	工程大肠杆菌治疗疾病	临床前
Aurealis Therapeutics	AUP1602-C	糖尿病足溃疡	临床II期
Advaxis	ADXS-503	单用和联合派姆单抗治疗NSCLC	临床II期
	ADXS11-001	宫颈癌，单臂	临床II期
	ADXS31-164	HER2表达的肿瘤	III期完成
	ADXS31-142	联合派姆单抗治疗前列腺癌	临床II期
VAXIMM GmbH	VXM01	联合阿维鲁单抗治疗恶性胶质母细胞瘤、结直肠癌	临床II期
Novome Biotechnologies	NOV-001	肠道高草酸尿症	临床II期
Actobio/Actogenix	AG013	口腔黏膜炎	临床II期
	AG019	1型糖尿病	临床I期
Aduro Biotech		恶性胸膜间皮瘤	临床I期
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins	CRS-207	胰腺癌、转移性胰腺癌	临床II期
Andrew Sikora	ADXS11-001	头颈癌、口咽鳞状细胞癌	临床II期
Baylor College of Medicine	CVD908ssb-TXSVN	多发性骨髓瘤	临床I期
Anaeropharma Science	APS001F	晚期或转移性难治实体瘤	临床II期
IQVIA	bacTRL-IL-12	进展的难治性实体瘤	临床I期
Synlogic	SYNB1020	高血氨症	临床II期失败
	SYNB1353	同型胱氨酸尿症	临床I期
	SYNB1618、SYNB1934	苯丙酮尿症	临床II期
	SYNB2081	痛风	临床I期
	SYNB1891	瘤内注射激活免疫	临床I期

期结果。

4 小分子微生物生态调节剂

小分子微生物生态调节剂 (small molecule microbiome modulator, SMMM) 是指能选择性地促进宿主肠道内的有益细菌生长繁殖的物质，通过促进有益菌的繁殖，抑制有害细菌的生长，达到调整肠道菌群，促进机体健康的目的。该领域的代表公司有 Second Genome、Enterome、绿谷药业和 Intrinsic Medicine 等。Second Genome 的 SGM-1019 治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)，目前处于临床 II 期阶段，辉瑞、罗氏等都和其有合作。Enterome 的 EB8018 用于治疗 IBD，和武田制药合作开发，处于临床 II 期。绿谷制药于 2019 年 11 月在中国上市了甘露特钠胶囊 (GV-971)，GV-971 可以调节肠道菌群失衡，抑制 α -突触核蛋白的聚集，减少肠道与脑内 α -突触核蛋白的沉积，减轻神经炎症并保护多巴胺能神经元，改善运动和非运动症状。2022 年 1 月，GV-971 被 FDA 批准开展治疗 PD 的国际多中心 II 期临床试验 (IND159315)。Intrinsic Medicine 使用人乳寡糖 SMMM 治疗疼痛、调节肿瘤免疫、抗病毒和呼吸道感染等，产品处于临床前阶段。临床上开发的 SMMM 药物

如表 4 所示。

5 产业化展望

LBP 产品大多数还在早期临床开发阶段，单菌株药物还未有获批，目前研发的产品尚需 3~5 年的时间才能进入临床应用。新药开发的一个重要问题是药物的安全性。药物相关的副作用是患者和临床医生都关心的问题，并且通常是新药开发终止的原因，或者可能导致次优治疗方案或患者依从性差。LBPs 可能为患者提供一种安全、方便和有效的新疗法，它还可为现有疗法无法有效治疗的疾病提供了治疗机会。LBPs 以多种方式发挥其治疗作用，有些药物作用于与现有药物相同或相似的途径，其他药物则以新颖的方式发挥作用。LBPs 的发展为以全新的方式治疗许多疾病提供了机会。

LBPs 通过多种机制与人类生物系统 (免疫、代谢、神经元、内分泌) 相互作用。尽管宿主 - 微生物相互作用通常在肠道中启动，但由此产生的下游通路变化是多种多样的，并会影响全身——从肠道到肺部，甚至中枢神经系统 (CNS)。

目前，RBX-2660 已经于 2022 年 12 月 1 日被 FDA 批准上市。SER-109 即将上市走进医院。Biomictra

表4 小分子微生物生态调节剂

公司名	项目代号	适应症	临床状态	成分
绿谷药业	GV-971	肠-脑轴, 阿尔茨海默症	中国上市	寡糖
丹诺医药	TNP-2092	肝硬化肝性脑病、腹泻型肠易激综合症	临床前	多靶点偶联分子
Enterome	EB8018	IBD	临床II期	大肠杆菌
Second Genome	SGM-1019	NASH	临床II期	
Ritter Pharmaceuticals	RP-G28	乳糖不耐受	临床III期失败	
Synthetic Biologics	SYN-004	联用抗生素预防CDI	临床II期	
Intrinsic Medicine	OM	免疫调节、抗肿瘤、疼痛、抗病毒和呼吸道感染	临床前	母乳寡糖(HMO)
Kaleido Biosciences	KB-031	新冠	非IND	未公开
	KB-109	慢性阻塞性肺病	终止	寡糖
	KB-195	尿素循环障碍	临床II期	多糖

被澳大利亚 TGA 批准生产。另外, 很多临床 II、III 期的活体菌药物项目也在不断推进中。可以预见, 未来几年, LBP 的产业化开发必将百花齐放, 百家争鸣!

[参 考 文 献]

- [1] Routy B, Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2017, 359: 91-7
- [2] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2017, 359: 97-103
- [3] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*, 2021, 371: 595-602
- [4] LeMieux J. The microbiome gains momentum in cancer immunotherapy[EB/OL]. (2021-05-03)[2023-01-15]. <https://www.genengnews.com/insights/the-microbiome-gains-momentum-in-cancer-immunotherapy/>
- [5] Gasc C, Gaschet E, Plantamura E, et al. Pooling of faecal material results in standardized and high-richness microbiotherapy products MaaT013 and MaaT033[EB/OL]. (2022-11-08)[2023-01-15]. https://www.maatpharma.com/wp-content/uploads/2022/11/221003_Poster_IHMC_MaaT013_v2-3.pdf
- [6] Malard F, Thepot S, Cluzeau T, et al. Restoration of gut microbiota diversity with oral pooled fecal microbiotherapy in acute myeloid leukemia patients after intensive chemotherapy: the phase 1b Cimon trial. *Blood*, 2022, 140Suppl: 6215-7
- [7] Khanna S, Assi M, Lee C, et al. Efficacy and safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a Bayesian primary analysis for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Drugs*, 2022, 82: 1527-38
- [8] McGovern BH, Ford CB, Henn MR, et al. SER-109, an investigational microbiome drug to reduce recurrence after *Clostridioides difficile* infection: lessons learned from a phase 2 trial. *Clin Infect Dis*, 2021, 72: 2132-40
- [9] Naqash AR, Kihn-Alarcón AJ, Stavrika C, et al. The role of gut microbiome in modulating response to immune checkpoint inhibitor therapy in cancer. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1034
- [10] Maslin D, Carpenter N, Dutta P, et al. Atopic dermatitis phase 1b positive trial results for EDP1815, an oral single-strain commensal microbe[EB/OL]. [2023-01-15]. <https://evelobio.com/wp-content/uploads/2021/10/ISAD-Poster-Evelo.pdf>
- [11] Ahmed H, Bell J, Mansfield L. *Lactobacillus murinus* activates the aryl hydrocarbon receptor to attenuate TNF- α induced pro-inflammatory responses in human intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28: S65
- [12] Maurice-Dror C, Tirosh O, Ben-Shabat SK, et al. A rationally designed live bacterial consortium for the potentiation of immune checkpoint therapy in solid tumors. *J Clin Oncol*, 2022, 40Suppl: TPS2685
- [13] Henn MR, O'Brien EJ, Diao L, et al. A phase 1b safety study of SER-287, a spore-based microbiome therapeutic, for active mild to moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2020, 160: 115-27
- [14] Middleton G. Beyond Ipilimumab: a review of immunotherapeutic approaches in clinical trials in melanoma. *Immunother Adv*, 2021, 1: Itaa010
- [15] Peyton D, Badham C. Microbiome drugs: multiplying recent gains[EB/OL]. (2022-01-05)[2023-01-15]. <https://www.genengnews.com/topics/omics/microbiome-drugs-multiplying-recent-gains/>
- [16] Huang J, Jiang Z, Wang Y, et al. Modulation of gut microbiota to overcome resistance to immune checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 54: 1-10
- [17] Hu Z, Yang Y, Fang L, et al. Insight into the dichotomous regulation of STING activation in immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43: 126-37