

DOI: 10.13376/j.cbls/20240161

文章编号: 1004-0374(2024)11-1321-09

创新生物技术药物研发进展

黄瑶庆, 李子艳, 王春丽, 刘丽丽*

(中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203)

摘要: 生物医药行业的发展离不开生命科学领域新技术的驱动, 技术创新往往会带动整个行业格局发生新的变化。近年来, 生物技术的不断革新推动药物研发呈现新趋势。以抗体药物偶联物、双特异性抗体药物、mRNA 药物、CRISPR/Cas9 基因编辑药物为代表的创新生物技术药物取得了突破性的进展。本文结合相关文献和数据库对这些药物的研发情况进行综述。

关键词: 抗体药物偶联物; 双特异性抗体; mRNA; CRISPR/Cas9

中图分类号: R915 文献标志码: A

A brief overview of innovative biotechnological drugs

HUANG Yao-Qing, LI Zi-Yan, WANG Chun-Li, LIU Li-Li*

(Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: The development of the biopharmaceutical industry is inseparable from the drive of new biotechnology. Technological innovation promotes industrial upgrading. In recent years, innovative drug development has shown new trends with the continuous innovation of biotechnology. This article combines relevant literatures and databases to review the latest progress of antibody drug conjugates, bispecific antibodies, mRNA drugs, and CRISPR/Cas9 gene edited drugs, which have been extensively studied in recent years.

Key words: antibody drug conjugates; bispecific antibodies; mRNA; CRISPR/Cas9

1 概述

随着生物技术的发展, 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADC)、双特异性抗体 (双抗) 药物、mRNA 药物、细胞药物、基因药物等创新生物技术药物蓬勃发展。这些药物为患者提供了多样化的治疗选择。2020 年至今, ADC 药物、双抗药物、mRNA 药物以及 CRISPR/Cas9 基因编辑药物迎来收获期。随着技术不断优化, ADC 药物和双抗药物大量获批上市, 取得了优异的临床疗效。新型冠状病毒感染疫情推动了 mRNA 药物的研发, 使其在传染病、肿瘤和遗传性疾病领域快速发展^[1-2]。CRISPR/Cas9 基因编辑药物在 2023 年首次获批, 用于 β 地中海贫血和镰状细胞病的治疗, 未来有望在多个疾病领域迎来广阔的应用空间。下文将对 ADC 药物、双抗药物、mRNA 药物以及 CRISPR/Cas9 基因编辑药物的最新研究进展进行详细介绍。

2 代表性创新生物技术药物研发进展

2.1 ADC 药物

ADC 是一类同时结合了抗体和细胞毒性小分子两者优点的新兴药物。与传统的细胞毒药物相比, ADC 具有靶向性强、毒副作用小等优点, 在肿瘤、自身免疫性疾病等治疗领域具有广阔的应用前景。截至 2024 年 3 月, 获批上市的 ADC 药物有 14 款 (不包括生物类似物), 其中 8 款用于实体瘤, 6 款用于血液肿瘤, 涉及的靶标包括人类表皮生长因子受

收稿日期: 2024-04-18; 修回日期: 2024-06-11

基金项目: 上海市 2024 年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“创新药国际化发展的模式与路径研究——对上海市促进创新药‘出海’的启示”(24692104000)

*通信作者: E-mail: llliu@simmm.ac.cn

体 2 (human epidermal growth factor receptor type 2, HER2)、B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、叶酸受体 1 (folate receptor alpha, FOLR1)、连接蛋白 4 (nectin-4)、组织因子 (tissue factor, TF) 和滋养层细胞表面抗原 2 (trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) 以及簇分化抗原类 (cluster of differentiation, CD), 如 CD19、CD22、CD30、CD33、CD79B 等。

已上市的 ADC 药物在结构设计上经历了三次技术迭代^[3]。第一代 ADC 药物以 Gemtuzumab ozogamicin 为代表, 其结构存在较大局限性, 抗体免疫原性较强, 连接子在血液循环中不稳定, 载荷脱落往往导致较高的小分子脱靶毒性。第二代 ADC 药物以 Trastuzumab emtansine (商品名: Kadcyla) 为代表, 该类 ADC 药物选用人源化抗体, 靶向性更好, 药物稳定性也有所提高, 但仍存在药物抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR) 不均一、治疗窗口较窄等问题。第三代 ADC 药物以 Trastuzumab deruxtecan (商品名: Enhertu, DS-8201) 为代表, 该类 ADC 药物结构得到全面优化, 采用全人源化抗体来降低免疫原性, 采用更亲水的连接子来提高治疗指数, 载荷均一, DAR 达到 4~8, 从而表现出更高的稳定性、更低的毒性和更强的抗癌活性^[4]。在一项 III 期临床试验 (DESTINY-Breast 03 研究) 中, DS-8201 相较于对照药物 Trastuzumab emtansine 将经治 HER2 阳性乳腺癌患者的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 延长了 3 倍以上, 这对 HER2 阳性转移性乳腺癌治疗来说是巨大的突破^[5]; 在另一项 III 期临床试验 (DESTINY-Breast04 研究) 中, DS-8201 将激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性的 HER2 低表达乳腺癌患者的 mPFS 延长至 10.1 个月, 比医生选择的治疗方案组多出 4.7 个月^[6]; 不过, DS-8201 也存在一定的安全性问题, 最常见的安全性事件为胃肠道和血液学事件, 多为轻至中度, 间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是相关的重大不良事件, 在 DESTINY-Breast01 研究中, 15.8% 的患者 (n = 29) 确诊为药物相关 ILD, 其中 2.7% (n = 5) 为 5 级^[7-9]。安全性问题将是下一代 ADC 药物在设计上需要提升的关键。

据药渡数据库, 截至 2024 年 3 月, 处于临床开发阶段的 ADC 药物有 266 个, 提交上市申请的有 5 个, 处于临床 III 期的有 20 个, 临床 II 期的有 98 个, 临床 I 期的有 143 个。研发相对热门的靶标

包括 HER2、Trop-2、EGFR、Claudin 18.2、CD276、间质上皮细胞转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, c-Met)、HER3、FOLR1、Nectin-4 和程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)。表 1 列出了处于临床后期开发阶段的 ADC 药物, 这些药物有望在未来几年获得批准, 其中由中国公司研发的超过一半。针对 HER3、c-Met、Claudin 18.2、钙黏蛋白 6 (cadherin 6, CDH6)、CD276、癌胚抗原相关细胞黏附分子 5 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, CEACAM5) 和受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1, ROR1) 开发的 ADC 药物都已进入临床 III 期研究阶段。Claudin 18.2 是针对胃癌的潜力靶标^[10], 目前已有多种靶向 Claudin 18.2 的疗法在进行相应的临床试验, 包括单抗、双抗、CAR-T 疗法和 ADC 药物。康诺亚生物的 CMG-901 和信达生物的 IBI-343 都在进行 III 期临床试验。在 I 期临床试验 (KYM901 研究) 中, CMG-901 治疗 Claudin 18.2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 33%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 70%。此外, 以 Izalontamab brengitecan 和 JSKN-003 为代表的双抗 ADC 药物也在早期的临床试验中显示出良好的安全性和疗效^[11]。为了提高疗效和安全性, 克服耐药性, ADC 与其他药物联用逐渐兴起, 其中, 与免疫疗法联合是目前 ADC 药物联合疗法的一个重要的探索方向。2023 年, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 加速批准 Enfortumab vedotin (商品名: Padcev) 联合 Pembrolizumab (商品名: Keytruda) 上市, 用于不符合含顺铂化疗条件的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者一线治疗。在 KEYNOTE-869 (EV-103) 试验中, Enfortumab vedotin 联合 Pembrolizumab 治疗尿路上皮癌患者的 ORR 为 68%, 完全和部分缓解率分别为 12% 和 55%。

随着生物技术和偶联技术的进步, ADC 已经突破了传统的“抗体+连接子+毒性小分子”的模式, 涌现出了各种新型偶联药物, 如多肽偶联药物 (peptide drug conjugates, PDC)、放射性核素偶联药物 (radionuclide drug conjugates, RDC)、小分子偶联药物 (small molecule-drug conjugates, SMDC)、抗体免疫刺激偶联药物 (immune-stimulating antibody conjugates, ISAC)、抗体寡核苷酸偶联物 (antibody oligonucleotide conjugates, AOC)、抗体片段偶联药

表1 处于临床后期开发阶段的ADC药物

药物名称	研发阶段	原研公司	适应症	靶标
Patritumab deruxtecan	申请上市	日本第一三共	非小细胞肺癌	HER3
Trastuzumab duocarmazine	申请上市	荷兰Synthon Bv	乳腺癌	HER2
Trastuzumab botidotin	申请上市	中国科伦药业	乳腺癌	HER2
Sacituzumab tirumotecan	申请上市	中国科伦药业	三阴性乳腺癌	Trop-2
Datopotamab deruxtecan	申请上市	日本第一三共	乳腺癌、非小细胞肺癌	Trop-2
Telisotuzumab vedotin	临床III期	美国艾伯维	非小细胞肺癌	c-Met
DP-303c	临床III期	中国石药中奇	乳腺癌	HER2
CMG-901	临床III期	中国康诺亚生物	食道癌、胃癌	Claudin 18.2
Depatuxizumab mafodotin	临床III期	美国艾伯维	胶质母细胞瘤、神经胶质肉瘤	EGFR
Raludotatug deruxtecan	临床III期	日本第一三共	腹膜癌、卵巢癌、输卵管癌	CDH6
Izalontamab brengitecan	临床III期	中国百利药业	食管鳞状细胞癌、鼻咽癌	EGFR、HER3
9MW2821	临床III期	中国迈威生物	尿路上皮癌	Nectin-4
SHR-A1921	临床III期	中国恒瑞医药	卵巢癌	Trop-2
DB-1303	临床III期	中国映恩生物	乳腺癌、转移性乳腺癌	HER2
IBI-343	临床III期	中国信达生物	食道癌、胃癌	Claudin 18.2
Ifinatamab deruxtecan	临床III期	日本第一三共	小细胞肺癌	CD276
JSKN-003	临床III期	中国康宁杰瑞	乳腺癌	HER2
BL-M07D1	临床III期	中国百利药业	乳腺癌	HER2
Trastuzumab vedotin	临床III期	中国美雅珂生物	尿路上皮癌、转移性乳腺癌、乳腺癌	HER2
Zilovetamab vedotin	临床III期	美国默沙东	弥漫性大B-细胞淋巴瘤	ROR1
Trastuzumab monomethyl auristatin F	临床III期	中国复星医药	乳腺癌、转移性乳腺癌	HER2
Trastuzumab rezetecan	临床III期	中国恒瑞医药	结肠直肠癌、食道癌、胃癌、乳腺癌、转移性乳腺癌、HR阳性乳腺癌	HER2
Tusamitamab ravtansine	临床III期	法国赛诺菲	非小细胞肺癌	CEACAM5
Anvatabart opadotin	临床III期	美国Ambrx Inc	食道癌、胃癌、乳腺癌	HER2
MRG-003	临床III期	中国美雅珂生物	头颈部鳞状细胞癌	EGFR

物 (antibody fragment-drug conjugates, FDC) 等新型偶联药物。SMDC 药物 PEN866 用于肿瘤治疗已经进入临床 II 期, AOC 药物 AOC1001 用于强直性肌营养不良型 1 型 (myotonic dystrophy type 1, DM1) 疾病治疗也在开展临床研究。

2.2 双抗及多特异性抗体

双抗能同时靶向两个抗原或者一个抗原的两个不同表位, 能够在靶细胞的两个功能分子之间或靶细胞与其他细胞类型之间发挥桥接作用, 近些年已经成为肿瘤、自身免疫性疾病和传染病等多种疾病治疗的研究热点之一^[12]。截至 2024 年 3 月, 全球市场上有 13 款双抗药物获批 (不包含已退市的 Catumaxomab), 获批适应证涉及多个疾病领域, 主要有多发性骨髓瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、类风湿性关节炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿和血友病 A 等。2022 年, “First-in-class (首创)” 程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/ 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4

(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 双抗药物卡度尼利单抗 (商品名: 开坦尼) 获批上市, 用于治疗既往接受过含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者。在一项 II 期临床试验 (COMPASSION-13 研究) 中, 卡度尼利单抗联合标准治疗 (化疗 +/- 贝伐珠单抗) 用于复发或转移性宫颈癌一线治疗的 ORR 高达 92.3%, 有望使宫颈癌患者长期受益^[13]。

鉴于双抗药物潜在的疗效和安全性优势, 国内外企业纷纷布局双抗领域。据药渡数据库, 截至 2024 年 3 月, 全球临床在研的双抗类产品有 357 个, 其中, 4 个提交上市申请, 处于临床 III 期的有 19 个, 临床 II 期的有 111 个, 临床 I 期的有 223 个。双抗药物研究相对热门的靶标包括 CD3、PD-L1、PD-1、CD137 (4-1BB)、CD47、EGFR、HER2、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域蛋白 (T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、

BCMA, 这些几乎都是抗肿瘤药物研发领域的热门靶标。目前进入临床后期开发阶段的双抗药物, 除 MAS-825 (适应症: 自身免疫性淋巴细胞增生综合征)、Mim8 (适应症: 血友病 A) 和 Gefurulumab (适应症: 重症肌无力), 其他都用于肿瘤治疗 (表 2)。美国安进公司开发的 Delta 样配体 3 (delta-like ligand 3, DLL3)/CD3E 双抗药物 Tarlatamab 在治疗小细胞肺癌的临床 II 期试验 (DeLLphi-301 研究) 中, 表现出显著的治疗效果, 在接受 10 mg Tarlatamab 治疗的患者组, ORR 达到 40%, DCR 为 70%。DLL3 是 Notch 配体家族的一员, 是一种附着在细胞表面的跨膜蛋白, 在 85% 的小细胞肺癌中高表达, 在正常组织中很少或不表达^[14-15]。目前, 针对 DLL3 开发的药物类型有多种, 涉及双抗、ADC、CAR-T 和 CAR-NK 疗法等, 其中, Tarlatamab 研发进展最快, 有望成为这个领域的“First-in-class”药物。中国公司研发的双抗类药物也已进入收获期, HER2 双抗 Anbenitamab 在 HER2 阳性乳腺癌中具有较好的疗

效和安全性, 在 Anbenitamab 联合多西他赛一线治疗 HER2 阳性复发/转移性乳腺癌的 II 期临床试验中 (NCT04165993), ORR 为 76.4%, mPFS 为 27.7 个月。EGFR/HER3 双抗 Izalontamab 在头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌等适应症中取得了优异的初步疗效。此外, 基于 PD-(L)1 的免疫双抗有望在部分适应症上获得与 PD-(L)1 单抗具有差异化, 甚至优效的结果, 并进一步改善单抗的耐药性和不良反应, 正在成为下一阶段免疫治疗的焦点^[16]。在一项 II 期临床试验 (NCT04736823) 中, PD-1/血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 双抗 Ivonescimab 联合化疗在 3 个队列 (队列 1: 无 EGFR/ALK 突变的初治晚期 NSCLC 患者; 队列 2: 既往 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC 患者; 队列 3: 既往使用抗 PD-1/PD-L1 抗体和含铂化疗治疗失败的晚期 NSCLC 患者) 的 83 名患者中显示出初步的疗效和安全性, 队列 1、2 和 3 中确认的 ORR 分别为 53.5%、68.4% 和 40.0%^[17-18]。

表2 处于临床后期开发阶段的双抗药物

药物名称	研发阶段	原研公司	适应症	靶标
Ivonescimab	申请上市	中国康方生物	非小细胞肺癌	PD-1/VEGF
Linvoseltamab	申请上市	美国再生元	多发性骨髓瘤	CD3/BCMA
Tarlatamab	申请上市	美国安进	小细胞肺癌	DLL3/CD3E
Odronektamab	申请上市	美国再生元	B-细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	CD3/CD20
Catumaxomab	临床III期	中国凌腾生物	胃癌	EpCAM/CD3
PM-8002	临床III期	中国普米斯生物	小细胞肺癌、小细胞癌、非小细胞肺癌	PD-L1/VEGF
MAS-825	临床III期	瑞士诺华	自身免疫性淋巴细胞增生综合征	IL1B/IL18
Rilvegostomig	临床III期	英国阿斯利康	胆管癌	TIGIT/PD-1
Navicixizumab	临床III期	美国新基	腹膜癌、卵巢癌、输卵管癌	VEGF/DLL4
Tebotelimab	临床III期	美国Macrogenics	食道癌、胃癌	LAG3/PD-1
Volrustomig	临床III期	英国阿斯利康	头颈部鳞状细胞癌、间皮组织肿瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌	PD-1/CTLA4
Anbenitamab	临床III期	中国康宁杰瑞	乳腺癌、食道癌、胃癌	HER2
Izalontamab	临床III期	中国百利药业	鳞状细胞癌、非小细胞肺癌	EGFR/HER3
Erfonrilimab	临床III期	中国康宁杰瑞	胰腺癌、胰腺导管癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌	PD-L1/CTLA4
Alnuctamab	临床III期	美国新基	多发性骨髓瘤	CD3/BCMA
IMC-F106C	临床III期	英国Immunocore	黑色素瘤	CD3/PRAME
Mim8	临床III期	丹麦诺和诺德	血友病A	F10/F9
TR-009	临床III期	韩国Abl Bio	胆管癌、胆管上皮癌、胆囊癌	DLL4/VEGFA
Gefurulumab	临床III期	美国Alexion Pharmaceuticals	重症肌无力	C5/Serum albumin
ABBV-383	临床III期	美国艾伯维	多发性骨髓瘤	CD3/BCMA
Bintrafusp alfa	临床III期	德国默克	胆管癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、实体瘤、肺癌、小细胞肺癌	TGF-β/PD-L1
M-701	临床III期	中国友芝友生物	结直肠癌、卵巢癌、实体瘤、胃癌	CD3/EpCAM
Zanidatamab	临床III期	加拿大Zymeworks	胆管癌、食道癌、食道腺癌、胃癌	HER2

此外, 目前已有三特异性抗体(三抗)、四特异性抗体(四抗)等同时靶向多种抗原表位的多特异性抗体药物进入临床研发阶段^[19]。全球三抗药物研发处于起步阶段, 尚无产品获批上市, 进展最快的三抗药物尚处于II期临床阶段。国际上三抗药物研发头部企业主要有法国赛诺菲、美国默沙东和美国强生。泽璟生物、信达生物、博锐生物等国内企业在三抗药物研发领域也有所布局。当前, 临床在研的三抗有21个, 其中处于临床II期有9个, 临床I期有12个, 都用于肿瘤治疗。在四抗药物研发领域, 百利药业已有3款产品进入临床阶段, 分别是GNC-038(PD-L1/4-1BB/CD3/CD19)、GNC-039(PD-L1/4-1BB/CD3/EGFR VIII)和GNC-035(PD-L1/CD3/4-1BB/ROR1)。GNC-038是百利药业GNC(guidance navigation and control)平台下首个进入临床的候选药物, 也是全球首个成功获批临床的四抗, 该药目前正在进行II期临床试验。

多特异性抗体疗法具有一定前瞻性, 具备增强肿瘤表面抗原识别、增强免疫细胞免疫功能、阻断肿瘤逃逸等协同效应, 但也存在一定的局限性, 例如高度刺激免疫系统可能引发细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)^[20]。在CRS中, 许多T细胞会同时被激活, 导致免疫细胞过度释放细胞因子引发炎症。

2.3 mRNA药物

2023年诺贝尔生理学或医学奖授予卡塔琳·考里科(Katalin Karikó)和德鲁·韦斯曼(Drew Weissman), 以表彰他们在mRNA疫苗技术方面作出的贡献^[21]。mRNA疗法指在体外设计合成特定的mRNA, 经过序列优化、化学修饰和纯化后, 再通过与药物递送系统结合递送至人体细胞, 利用机体细胞翻译产生相应的蛋白, 从而达到预防或治疗疾病的目的。新型冠状病毒感染暴发期间, 美国辉瑞/德国BioNTech和美国Moderna公司开发的mRNA新型冠状病毒疫苗成功上市, 在广大人群中积累了丰富的积极疗效和安全性数据^[2, 22], 为后续基于mRNA技术开发的预防性和治疗性药物奠定了基础。据丁香园Insight数据库, 截至2024年3月, 进入临床研发阶段的mRNA产品有205个, 其中获批上市的有14个(均为新型冠状病毒疫苗), 提交上市申请的有2个, 处于临床III期的有19个。目前在研的mRNA技术产品主要包括传染病疫苗、肿瘤疫苗和蛋白质替代疗法等, 涉及传染病、肿瘤、心血管疾病、神经精神疾病、自身免疫疾病、遗传性疾

病等多个治疗领域^[23]。

美国Moderna和德国BioNTech作为mRNA领域的领军企业, 在研管线丰富。美国辉瑞、法国赛诺菲、英国葛兰素史克、英国阿斯利康等跨国药企也纷纷布局mRNA药物研发。国内mRNA创新药开发起步较晚, 除新型冠状病毒疫苗, 大多还处于早期开发阶段。表3列出了部分代表性临床在研的mRNA疗法, 包括传染病疫苗、癌症疫苗、改变肿瘤微环境药物、细胞疗法、蛋白质替代疗法和抗体疗法等。mRNA疗法在传染病领域的研究进展最快, 进入临床III期研究阶段的产品较多, 针对呼吸道合胞病毒的mRNA-1345已提交上市申请; 肿瘤领域的mRNA-4157和代谢领域的NTLA-2001也已进入临床III期^[24]。mRNA-4157是一种基于mRNA的新型个性化癌症疫苗, 编码多达34种新抗原。当疫苗被注入患者体内后, 会促使患者体内产生特定的T细胞抗肿瘤反应。在mRNA-4157联合Pembrolizumab治疗黑色素瘤的II期临床试验(KEYNOTE-942研究)中, 针对完全切除后复发风险较高的黑色素瘤患者, mRNA-4157联合Pembrolizumab治疗组的无复发生存率(RFS)显著改善, 与标准治疗Pembrolizumab单药相比, 经过2年的随访, 复发或死亡的风险降低44%^[25]。BNT111是基于德国BioNTech的FixVac平台开发的肿瘤疫苗, 由编码4种黑色素瘤相关抗原(NY-ESO-1、MAGEA3、TYR、TPTE)的mRNA构成; 在BNT111治疗晚期黑色素瘤的I期临床试验(Lipo-MERIT研究)中, BNT111无论是单独使用还是与抗PD-1抗体联合使用, 都可诱导新颖的抗原特异性抗肿瘤免疫应答, 显示出了良好的安全性和初步抗肿瘤效果^[26]; 目前, BNT111联合Cemiplimab(商品名: Libtayo)治疗抗PD-1疗法难治性/复发性不可切除III期或IV期黑色素瘤已进入II期临床。Descartes-08是一款mRNA工程化自体CAR-T疗法(rCAR-T), 旨在靶向消除浆细胞中的BCMA蛋白, 避免产生对自身有害的抗体, 用于治疗重症肌无力。一项Ib/IIa期临床试验(MG-001研究)入组14例全身性重症肌无力患者, 接受6次Descartes-08疗法的治疗, 试验结果显示, Descartes-08耐受性良好, 无剂量限制性毒性、CRS或神经毒性; 在4个经过验证的重症肌无力疾病评分系统中, 临床改善明显且持久。3例患者的所有疾病症状完全或接近完全清除, 另外2例入组前依赖长期静脉输注免疫球蛋白治疗的患者在Descartes-08治疗后不再需要该治疗^[27]。mRNA-

3927 是一种通过静脉给药、由脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNP) 包裹的双 mRNA 疗法, 通过编码 PCCA 和 PCCB 亚基蛋白以恢复肝脏中功能性丙酰辅酶 A 羧化酶 (propionyl-CoA carboxylase, PCC) 活性, 用于治疗丙酸血症 (propionic acidemia, PA); 在一项 I/II 期临床试验中, mRNA-3927 耐受性良好, 且显示出初步的临床疗效; 迄今为止, 共有 16 名参与者在 5 个剂量队列中接受 mRNA-3927 治疗; 其中, 有 11 名参与者完成试验并参加了开放标签扩展研究, 有 5 名参与者接受了 mRNA-3927 的治疗超过一年; 在进行 mRNA-3927 治疗后, 大多数在给药前 12 个月内报告过代谢失代偿事件 (metabolic decompensation events, MDEs) 的参与者, 在治疗后 MDEs 发生率变低或不发生 MDEs。

国内聚焦 mRNA 药物研发的创新企业主要有石药集团、复星医药、艾博生物、蓝鹊生物、嘉晨

西海、丽凡达生物、瑞吉生物等。嘉晨西海研发的 JCXH-211 是编码细胞因子白细胞介素 -12 (interleukin 12, IL-12) 的 mRNA 药物, 用于治疗实体瘤, 目前正在临床 I 期试验。2024 年 4 月, 石药集团呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗的临床试验申请获得国家药品监督管理局受理, 成为国内第 3 款申报临床的呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗。除石药集团外, 深信生物、合肥阿法纳生物的呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗的临床申请也已经获得受理。

2.4 CRISPR/Cas9 基因编辑药物

1987 年, CRISPR 序列首次被报道^[28]。2012 年, Jennifer Doudna 和 Emmanuelle Charpentier 证明 CRISPR/Cas9 系统可在体外切割双链 DNA^[29]。2013 年, George Church 和张锋等人相继证明了 CRISPR 序列与 Cas9 蛋白结合后, 可在人类细胞中高效地定位、剪切和修改基因组^[30-31]。此后, CRISPR 技术迅速

表3 临床在研的代表性mRNA疗法

疾病领域	药物名称	研发阶段	原研公司	适应症	靶标
传染病	mRNA-1345	申请上市	美国Moderna	呼吸道合胞病毒感染	-
	mRNA-1647	临床III期	美国Moderna	巨细胞病毒感染	-
	mRNA-1010	临床III期	美国Moderna	流感病毒感染	-
	BNT-161	临床III期	德国BioNTech	流感病毒感染	-
	mRNA-1893	临床II期	美国Moderna	寨卡病毒感染	-
	SB-728mR-T	临床II期	美国Sangamo Biosciences	HIV感染	CCR5
	mRNA-1944	临床I期	美国Moderna	基孔肯雅病毒感染	-
癌症	mRNA-4157	临床III期	美国Moderna	实体瘤	-
	BNT111	临床II期	德国BioNTech	黑色素瘤	-
	BNT122	临床II期	德国BioNTech	胰腺癌	-
	BNT113	临床II期	德国BioNTech	头颈癌	-
	CV-9202	临床II期	德国CureVac	非小细胞肺癌	-
	CV-8102	临床II期	德国CureVac	黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、腺样囊性癌	TLR-7/8
	Descartes-08	临床II期	美国Cartesian Therapeutics	多发性骨髓瘤、全身性重症肌无力、系统性红斑狼疮	BCMA
	MEDI-1191	临床I期	英国阿斯利康	实体瘤	IL12
	mRNA-2752	临床I期	美国Moderna	实体瘤	OX40L、IL-23、IL-36γ
	NTLA-2001	临床III期	美国Intellia Therapeutics	心肌疾病、转甲状腺素运载蛋白淀粉样变性	TTR
遗传或代谢疾病	mRNA-3745	临床II期	美国Moderna	糖原贮积病	G6Pase
	mRNA-3927	临床II期	美国Moderna	丙酸血症	-
	MRT5005	临床II期	美国Translate Bio	囊性纤维化	-
	AZD8601	临床II期	美国Moderna/英国阿斯利康	心力衰竭、2型糖尿病	VEGFA
	mRNA-3705	临床II期	美国Moderna	甲基丙二酸血症	MCM

发展,多个具有特定功能的Cas9变异体被鉴定出来。2016年,卢铀团队使用CRISPR/Cas9技术编辑非小细胞肺癌患者T细胞PD-1基因的首个人类I期临床试验启动^[32],随后基于CRISPR/Cas9的基因编辑技术的疗法陆续应用于临床。与传统的基因编辑技术相比,该技术由于具有良好的靶向性、操作简单、可同时编辑多条基因等优点,迅速成为生物医学领域的前沿热点。CRISPR/Cas9技术在生命科学的各个领域均有潜力,已成功运用于植物、微生物、哺乳动物的基因编辑^[33]。许多疾病都伴随着体内基因表达的改变,特别是一些由单个基因突变引起的遗传性疾病。CRISPR技术的出现为多种疾病的治疗提供了思路,包括镰状细胞病、转甲状腺素蛋白淀粉样变性、先天性眼病等遗传疾病,甚至包括癌症、阿尔茨海默病、艾滋病毒感染等常见病^[34]。瑞士CRISPR Therapeutics和美国Vertex公司开发的Exagamglogene autotemcel是全球首个获批上市的CRISPR/Cas9基因编辑疗法,于2023年在英国和美国获批。该疗法是一款自体细胞疗法,利用CRISPR/Cas9基因编辑系统,在体外对患者的造血干细胞进行改造,使红细胞产生高水平的胎儿血红蛋白。在一项II/III期临床试验(Climb SCD-121研究)中,共44例镰状细胞病患者接受Exagamglogene autotemcel治疗,在可评估的31例患者中,29例(93.5%)至少连续12个月无严重血管闭塞性危象(vaso-occlusive crisis, VOC)发作。数据显示,Exagamglogene autotemcel具有一次治疗即可达到功能性治愈的潜力。据丁香园Insight数据库,截至2024年3月,

有上百个进入临床研究阶段的基于CRISPR/Cas9基因编辑技术的疗法(包括细胞疗法),但只有1个进入临床III期(表4),大多数项目还处在早期临床开发阶段。

CRISPR/Cas9基因编辑技术在遗传性疾病领域的临床在研项目数量较多。NTLA-2001是首款进入临床阶段的体内基因编辑疗法,利用LNP作为递送载体,包装靶向TTR基因的CRISPR/Cas9基因编辑系统,目前处于III期临床试验阶段。在一项临床I期试验(NCT04601051)中,针对转甲状腺素蛋白淀粉样变性心脏病患者,单次注射0.7 mg/kg或1.0 mg/kg的NTLA-2001,在第28天检测到血清转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)分别降低93%和92%^[35]。NTLA-2002通过LNP递送CRISPR/Cas9基因编辑系统,靶向敲除KLKB1基因,从而抑制激肽释放酶的产生,以达到治疗遗传性血管性水肿患者的目的。在NTLA-2002治疗遗传性血管性水肿的I期试验(NCT05120830)中,25 mg剂量组患者平均每月血管水肿发作次数减少91%,50 mg剂量组患者平均每月血管水肿发作次数减少97%,75 mg剂量组患者平均每月血管水肿发作次数减少80%^[36]。此外,ET-01、BRL-101和RM-001用于β地中海贫血的治疗都在进行早期临床试验。CRISPR/Cas9基因编辑技术也极大推动了肿瘤药物治疗领域的发展,主要应用于肿瘤细胞疗法。CRISPR/Cas9基因编辑技术可以用于制备通用型CAR-T细胞,可以增强CAR-T细胞功能,也可以用于双靶标CAR-T细胞的构建^[37]。CTX-110是利

表4 临床在研的基于CRISPR/Cas9基因编辑技术的代表性疗法

药品成分	研发阶段	原研公司	适应症	靶标
NTLA-2001	临床III期	美国Intellia Therapeutics、美国再生元	转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病	SERPINA1
CTX-110	临床I/II期	瑞士CRISPR Therapeutics	B细胞肿瘤	CD19
BD111	临床I/II期	中国本导基因	单纯疱疹病毒性角膜炎	UL29、UL8
NTLA-2002	临床I/II期	美国Intellia Therapeutics	遗传性血管性水肿	KLKB1
EDIT-301	临床I/II期	美国Editas Medicine	镰状细胞病、β地中海贫血	HBG1、HBG2
OTQ923	临床I/II期	瑞士诺华制药、美国Intellia Therapeutics	镰状细胞病	BCL11A
BRL-101	临床I/II期	中国邦耀生物	β地中海贫血	BCL11A
EDIT-101	临床I/II期	美国Editas Medicine、美国艾伯维	莱伯氏先天性黑蒙10型	CEP290
BrB101	临床I/II期	爱尔兰Branca Bunús	营养不良型大疱性表皮松解症	COL7A1
CTX310	临床I期	瑞士CRISPR Therapeutics	高脂血症	ANGPTL3
ZVS203e	临床I期	中国中因科技	视网膜色素变性	RHO
RM001	临床I期	中国瑞风生物	β地中海贫血	HBG
EBT101	临床I期	美国Excision BioTherapeutics	HIV感染	HIV-1 DNA
ET-01	临床I期	中国博雅辑因	β地中海贫血	BCL11A

用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术改造的同种异体 CAR-T 细胞疗法。在一项名为 CARBON 的 I 期临床试验中, 共纳入 34 例复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者, 在接受标准淋巴细胞清除化疗后, 接受 CTX110 治疗, ORR 为 67%, 完全缓解率 (complete response, CR) 为 41%。

3 小结与展望

ADC、双抗、mRNA 和 CRISPR/Cas9 基因编辑药物给肿瘤、传染病、遗传性疾病等多个疾病领域带来了创新性的治疗手段。在 ADC 药物领域, 随着对肿瘤生物学的理解更加深入以及对 ADC 药物设计的改进, 未来有望进一步解决耐药性, 并降低不良反应的发生率。在双抗领域, 目前进展较快的药物仍以成熟靶点为主, 尤其是 CD3 组合的双抗居多, 未来寻找潜力靶点, 并在实体瘤领域实现更多突破是重要的研发方向。在 mRNA 药物领域, 未来几年肿瘤疫苗有望迎来突破, 找到合适的特异性肿瘤抗原是研发关键。此外, CRISPR/Cas9 基因编辑技术为开发细胞和基因疗法奠定了坚实的基础, 随着治疗疾病的安全性和有效性数据不断累积, 基于 CRISPR/Cas9 的新型疗法有望应用于神经退行性疾病和心血管疾病等更多领域。联合应用这些创新生物技术药物, 从而达到“1+1 > 2”的治疗效果也是未来药物研发的方向之一。

[参 考 文 献]

- [1] Qin S, Tang X, Chen Y, et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 166
- [2] Skowronski DM, De Serres G. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1576-7
- [3] 邱均专, 尚玉栓, 赵民, 等. 抗体和抗体偶联药物的机遇和挑战. *药学进展*, 2024, 48: 1-5
- [4] Kumari S, Raj S, Babu MA, et al. Antibody-drug conjugates in cancer therapy: innovations, challenges, and future directions. *Arch Pharm Res*, 2024, 47: 40-65
- [5] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023, 401: 105-17
- [6] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2022, 387: 9-20
- [7] 朱逸晖, 李婷, 胡夕春. Trastuzumab deruxtecan 的临床研究进展及展望——HER2 耐药患者的新希望. *中国癌症杂志*, 2021, 31: 754-61
- [8] Powell CA, Modi S, Iwata H, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open*, 2022, 7: 100554
- [9] Saura C, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol*, 2024, 35: 302-7
- [10] Nakayama I, Qi C, Chen Y, et al. Claudin 18.2 as a novel therapeutic target. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21: 354-69
- [11] Zhang L, Ma Y, Zhao Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFRxHER3 bispecific antibody-drug conjugate (ADC), in patients with locally advanced or metastatic solid tumor: results from a first-in-human phase 1 study. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 3001
- [12] Madsen AV, Pedersen LE, Kristensen P, et al. Design and engineering of bispecific antibodies: insights and practical considerations. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1352014
- [13] Lou H, Cai H, Huang X, et al. Cadonilimab combined with chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment in recurrent or metastatic cervical cancer (COMPASSION-13): a phase 2 study. *Clin Cancer Res*, 2024, 30: 1501-8
- [14] Rudin CM, Reck M, Johnson ML, et al. Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 66
- [15] 李梦洁, 黄鼎智. 2023 年度小细胞肺癌治疗研究进展. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024, 10: 44-8
- [16] Li T, Niu M, Zhou J, et al. The enhanced antitumor activity of bispecific antibody targeting PD-1/PD-L1 signaling. *Cell Commun Signal*, 2024, 22: 179
- [17] Zhao Y, Chen G, Chen J, et al. AK112, a novel PD-1/VEGF bispecific antibody, in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an open-label, multicenter, phase II trial. *EClinicalMedicine*, 2023, 62: 102106
- [18] Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, et al. Antibodies to watch in 2024. *MAbs*, 2024, 16: 2297450
- [19] Wu L, Seung E, Xu L, et al. Trispecific antibodies enhance the therapeutic efficacy of tumor-directed T cells through T cell receptor co-stimulation. *Nat Cancer*, 2020, 1: 86-98
- [20] Tapia-Galisteo A, Compte M, Álvarez-Vallina L, et al. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics*, 2023, 13: 1028-41
- [21] Häfner SJ. A tale of science - The nobel prize in physiology or medicine 2023. *Biomed J*, 2024, 47: 100716
- [22] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021, 384: 403-16
- [23] Deyhimfar R, Izady M, Shoghi M, et al. The clinical impact of mRNA therapeutics in the treatment of cancers, infections, genetic disorders, and autoimmune diseases. *Heliyon*, 2024, 10: e26971
- [24] Wu Y, Yu S, de Lázaro I. Advances in lipid nanoparticle

- mRNA therapeutics beyond covid-19 vaccines. *Nanoscale*, 2024, 16: 6820-36
- [25] Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet*, 2024, 403: 632-44
- [26] Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*, 2020, 585: 107-12
- [27] Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol*, 2023, 22: 578-90
- [28] Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, et al. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol*, 1987, 169: 5429-33
- [29] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 2012, 337: 816-21
- [30] Cong L, Ran FA, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 2013, 339: 819-23
- [31] Mali P, Yang L, Esvelt KM, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*, 2013, 339: 823-6
- [32] Lu Y, Xue J, Deng T, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. *Nat Med*, 2020, 26: 732-40
- [33] 谢亚磊, 刘千琪, 刘戟. CRISPR/Cas9基因编辑技术最新研究进展, *生命的化学*, 2016, 36: 1-6
- [34] Li T, Yang Y, Qi H, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 36
- [35] Kotit S. Lessons from the first-in-human *in vivo* CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2023, 2023: e202304
- [36] Longhurst HJ, Lindsay K, Petersen RS, et al. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing of KLKB1 for hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2024, 390: 432-41
- [37] 伍琦, 王绍波. CRISPR/Cas9技术在CAR-T细胞治疗肿瘤中作用的研究进展. *基础医学与临床*, 2023, 43: 1313-6