

## 基于 CAB 技术的新型 Axl 抗体偶联药物——BA3011

李微, 王彦明, 肖典\*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

**【摘要】** BA3011 (CAB-AXL-ADC) 是 BioAtla 公司开发的新型肿瘤微环境条件性激活的 Axl 受体靶向抗体偶联药物。其抗体部分通过条件性激活技术 (conditionally active biologics, CAB) 改造后, 能选择性靶向于肿瘤组织的 Axl 受体。BA3011 已获批进行 I/II 期临床试验, 适应证包括非小细胞肺癌、去势抵抗性前列腺癌和胰腺癌等晚期实体瘤。BA3011 是首个进入临床试验的 CAB 产品, 标志着 CAB 由技术研发阶段跨入产品开发阶段。本文就 Axl 受体为靶标的药物, CAB 技术和 BA3011 的临床进展情况作一概述。

**【关键词】** Axl 受体; 条件性激活技术; 抗体偶联药物

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)06-0029-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.009

## New Axl antibody drug conjugate based on CAB technology——BA3011

LI Wei, WANG Yan-ming, XIAO Dian\*

(National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Chinese PLA Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** BA3011 (CAB-AXL-ADC) is a novel tumor microenvironment conditionally activated Axl receptortargeting antibody-drug conjugate developed by BioAtla. Its antibody part was modified by conditionally active biologics (CAB), which selectively acts on the Axl receptor in tumor tissues. BA3011 has been approved for Phase I/II clinical trials. The indications include advanced solid tumors, such as non-small cell lung cancer, castration-resistant prostate cancer, and pancreatic cancer. BA3011 is the first CAB product entering clinical trials, indicating CAB technology has matured. Drugs target of Axl receptor, CAB technology and clinical progress of BA3011 were reviewed in this article.

**【Key words】** Axl receptor; conditionally active biologics; antibody-drug conjugate

Axl (Ark, Ufo 或 Tyro-7) 受体属于酪氨酸激酶 TAM 家族, 该家族成员还包括 Mer 和 Tyro-3。Axl 受体已经被证实与肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、前列腺癌和胰腺癌等多种癌症的发生有关。以 Axl 为靶标的抗体偶联药物正成为热点开发方向。2018 年 1 月 26 日, FDA 批准 BioAtla 公司的 BA3011, 一种新型肿瘤微环境条件性激活的 Axl 受体靶向抗体-药物偶联物 (CAB-AXL-ADC), 用于治疗实体瘤患者的新药临床申请 (IND)。BA3011 是首个在美国进行临床试验的 CAB 产品, 标志着 CAB 由技术研发阶段跨入产品开发阶段, 基于 CAB 平台的系列产

品包括单抗、ADC、CAR-T 等, 将陆续推进到临床研究阶段。本文就 Axl 受体为靶标的药物, CAB 技术和 BA3011 的临床进展情况作一概述。

### 1 以 Axl 为靶标的药物研究现状

Axl 在肿瘤中的作用包括以下方面<sup>[1]</sup>: ①Axl 受体使肿瘤细胞发生间质化转化, 获得游走迁移能力和浸润性, 侵袭能力增强, 转移几率增加。②Axl 受体的表达和激活可使抗凋亡蛋白表达上调及凋亡蛋白活化减少, 从而阻止肿瘤细胞启动死亡程序, 抑制肿瘤细胞凋亡。③当 Axl 受体过表达时, 其会

[收稿日期] 2018-05-05

[作者简介] 李微, 女, 实验师; 研究方向: 病毒学; Tel: (010)66930673-711; E-mail: a\_moon1096@163.com

[通讯作者] \*肖典, 男, 助理研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010)66930673-713; E-mail: be\_xiaodian@163.com

表现出分裂原活性，促使肿瘤细胞增殖。④Axl 受体参与多种肿瘤细胞耐药机制，抑制 Axl 受体后耐药细胞对细胞毒性药物和靶向抑制剂的敏感性增强。Axl 的过表达可促进恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移，Axl 抑制剂正成为重要的抗癌药物研发的热点。

在小分子抑制剂研发方面，目前全球已上市多种非特异性多重激酶抑制剂<sup>[2]</sup>，其中最具代表性的药物是卡博赞替尼 (cabozantinib)，其是 Axl 和 c-Met 的双重抑制剂。其他一些多靶点抑制剂如药物博舒替尼 (bosutinib) 对 Axl 受体也有较强的抑制活性。还有一些处于临床试验的 Axl 多靶点酶抑制剂，代表性的小分子抑制剂包括 bemcentinib (BGB324)、S49076 和 merestinib (LY2801653) 等<sup>[3]</sup> (见表 1)。Bemcentinib (BGB324) 是 BerGenBio 公司开发的首个以 Axl 为治疗靶点并进入临床试验的激酶抑制剂，其可抑制 Axl 和 Akt 的磷酸

化，阻断下游信号通路。Bemcentinib 已进入了临床 II 期试验阶段，其适应证包括非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、急性粒细胞白血病和黑色素瘤等。2018 年 1 月，bemcentinib 与厄洛替尼联用治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 达到了第 1 个疗效终点，口服 bemcentinib 能逆转和阻止癌症患者对厄洛替尼产生耐药性。S49076 是施维雅开发的 MET、Axl、Mer 和 FGFR1/2/3 多靶点抑制剂，其能强效阻断细胞中这些分子的磷酸化，并抑制下游信号分子的活化。S49076 已经完成了结肠癌的临床前研究，I 期临床试验已经在欧洲开始。Merestinib (LY2801653) 是礼来公司开发的 II 型 ATP 竞争多激酶抑制剂，其同时靶向 Axl、MET、MST1R 等受体酪氨酸激酶。Merestinib 已进入 II 期试验阶段，其适应证包括主要用于晚期癌症患者的治疗，包括结肠或直肠腺癌、头颈部鳞状细胞癌 (鳞癌) 和胆管癌。

表 1 以 Axl 为靶标药物的临床研究进展<sup>[4]</sup>

药物	适应证	临床试验	状态	开始时间	预计完成时间
Axl 小分子抑制剂					
bemcentinib + docetaxel	非小细胞肺癌	I 期临床试验 (NCT02922777)	招募受试者	2016. 11	2020. 11
bemcentinib + pembrolizumab	肺癌转移 非小细胞肺癌 IV 期 肺腺癌	II 期临床试验 (NCT03184571)	招募受试者	2017. 10. 17	2019. 12
bemcentinib + pembrolizumab	三重阴性乳腺癌 炎症性乳腺癌 IV 期	II 期临床试验 (NCT03184558)	招募受试者	2017. 7. 26	2019. 12
bemcentinib + cytarabine/decitabine	急性粒细胞白血病 骨髓增生异常综合征	I / II 期临床试验 (NCT02488408)	招募受试者	2014. 9	2018. 8
bemcentinib + erlotinib	非小细胞肺癌	I / II 期临床试验 (NCT02424617)	招募受试者	2015. 3	2018. 7
bemcentinib + pembrolizumab bemcentinib + dabrafenib + trametinib	黑色素瘤	I / II 期临床试验 (NCT02872259)	招募受试者	2017. 1	2020. 3
S49076 + bevacizumab	胶质母细胞瘤	I / II 期临床试验	按计划完成		
S49076 + gefitinib	非小细胞肺癌	I / II 期临床试验	招募受试者		
S49076	实体瘤	I 期临床试验	按计划完成		
merestinib + LY2874455	人急性粒细胞白血病 难治性成人急性髓系白血病	I 期临床试验 (NCT03125239)	招募受试者	2017. 8. 10	2020. 6. 1
merestinib + cisplatin/gemcitabine	进展期癌症 转移癌症、胆道癌、胆管癌、胆囊癌、实体肿瘤、非霍奇金淋巴瘤	I 期临床试验 (NCT03027284)	正在进行	2017. 2. 3	2018. 6. 4
merestinib	骨转移 乳腺癌	I 期临床试验 (NCT03292536)	招募受试者	2018. 1. 11	2022. 11
merestinib	健康受试者	I 期临床试验 (NCT02779738)	按计划完成	2016. 5	2016. 8

续表 1 以 Axl 为靶标药物的临床研究进展<sup>[4]</sup>

药物	适应证	临床试验	状态	开始时间	预计完成时间
merestinib	非小细胞肺癌实体瘤	II 期临床试验 (NCT02920996)	招募受试者	2016. 11	2024. 3
merestinib + cisplatin + gemcitabine	胆道癌症 转移癌症、进展期癌症	II 期临床试验 (NCT02711553)	正在进行	2016. 1. 1	2020. 5
merestinib + ramucirumab	进展期癌症 结直肠癌、套细胞淋巴瘤	I 期临床试验 (NCT02745769)	正在进行	2016. 10. 21	2019. 1
merestinib + LY3300054	实体瘤 微卫星不稳定性高 (MSI-H) 实体瘤、皮肤黑色素瘤、胰腺癌、乳腺癌 (HR + HER2-)	I 期临床试验 (NCT02791334)	招募受试者	2016. 6. 29	2020. 6
抗体类药物					
HuMax-AXL-ADC	卵巢癌 宫颈癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、黑色素瘤、肉瘤	I / II 期临床试验 (NCT02988817)	招募受试者	2016. 11	2021. 6
BA3011 (CAB-AXL-ADC)	实体瘤 非小细胞肺癌、去势抵抗性前列腺癌、胰腺癌	I / II 期临床试验 (NCT03425279)	招募受试者	2018. 2. 15	2022. 1

而以 Axl 受体为靶标的抗体药物起步较晚<sup>[4]</sup>, 抗体偶联药物 (ADC) 已成为其重点开发方向。目前处于临床试验的药物只有抗体偶联药物 HuMax-AXL-ADC 和 CAB-AXL-ADC (BA3011) (见表 1)。HuMax-AXL-ADC 是由 Axl 特异性人单克隆免疫球蛋白 G1 (IgG1 $\kappa$ ) 经蛋白酶可裂解的缬氨酸-瓜氨酸 (Val-Cit) 二肽型连接子与微管蛋白抑制剂单甲基奥瑞他汀 E (MMAE) 缀合的抗体偶联药物。HuMax-AXL-ADC 表现出对 Axl 高亲和力并在体外表现出高细胞毒性。在肺癌异种移植模型中, HuMax-Axl-ADC 在体内具有显著的抗肿瘤活性, 在单剂量  $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  给药后肿瘤完全消退。在内源性配体 Gas6 高表达的异种移植模型中, HuMax-Axl-ADC 也强烈抑制肿瘤生长, 这表明 HuMax-Axl-ADC 不与 Gas6 产生竞争性结合。值得注意的是 HuMax-Axl-ADC 能在 PDX 模型中诱导肿瘤消退。目前该药处于 I / II 期临床试验阶段, 试验的主要目的是确定其最大耐受剂量及其在实体瘤患者中的安全性。

## 2 BA3011 研究进展

BA3011 是人源化单克隆抗体通过可裂解型连接子连接细胞毒药物 MMAE, 其具体结构尚未公布。BA3011 的核心专利为 WO2017180842。BA3011 采用

条件性激活技术改造抗体, 使药物选择性靶向病理部位的 Axl 受体。

### 2.1 BA3011 临床研究进展

2018 年 1 月 26 日, BA3011 获 FDA 批准的临床试验是一项多中心、开放标签 I / II 期临床试验, 旨在评估 BA3011 在包括非小细胞肺癌、去势抵抗性前列腺癌和胰腺癌等晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学、免疫原性和抗肿瘤活性。此次临床试验共计招募约 120 名受试者 (I 期临床 11 ~ 30 名, II 期临床约 90 名)。在美国田纳西州纳什维尔市的萨拉坎农研究所 (Sarah Cannon Research Institute), BA3011 临床试验的首名受试者已完成注册并给药。

### 2.2 BA3011 采用的条件性激活技术

CAB 是 BioAtla 公司自主研发的蛋白质改造和表达技术。改造的蛋白质可以是单克隆抗体、酶或其他, 其可依据细胞微环境 (例如 pH 值、氧化作用、温度、压力、某些离子、疏水性和它们之间的任意组合) 的差异被赋予不同的活性。基于此使用 CAB 改造的抗体可在肿瘤组织微环境下表现出对 Axl 受体显著更高活性, 以实现 ADC 靶向于肿瘤组织。

(下转第 51 页)

- 管理的效果评价[J].中华医院感染学杂志, 2017, 27(8): 1897-1900.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊感染联盟.2015年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南[J].中华急诊医学杂志, 2015, 24(12):1324-1343.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学, 2016, 36(2):91-107.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):1-27.
- [13] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订委员会.《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》[M].北京:人民卫生出版社, 2015
- [14] 国家卫生和计划生育委员会.中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2017年版)[M].北京:中国协和医科大学出版社, 2017.
- [15] 叶丹, 李常安, 梁素媚, 等.我院鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J].中国药房, 2016, 26(2):189-191.
- [16] 郭桐宇, 段宝京, 李泽, 等.抗菌药物使用与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性分析[J].中国抗生素杂志, 2016, 41(9):710-717.

(上接第31页)

肿瘤微环境具有与正常组织不同的特点<sup>[5]</sup>, 主要是由癌细胞相关的糖酵解代谢 (warburg 效应) 引起的。肿瘤细胞能量获取的主要来源是糖的无氧酵解, 其糖酵解率比机体的正常组织高 200 倍。肿瘤细胞通过无氧酵解后获得大量乳酸, 以 pH 依赖性的方式与质子一起通过单羧酸转运体 (MCT) 运输到肿瘤细胞外, 造成肿瘤微环境 pH 值降低。目前 CAB 技术大多利用肿瘤细胞和正常细胞 pH 值的差异, BA3011 的设计也是基于 pH 值的差异。

根据对 BioAtla 公司的专利分析 (CN107580603 和 CN106795548), CAB 技术包括以下几个步骤: ①选择靶点的野生型生物蛋白。②采用各种技术使所选生物蛋白的 DNA 产生突变。③在真核细胞中表达所述突变 DNA 以获得突变蛋白。④在正常生理条件下和病理条件下对所述突变蛋白和野生型蛋白进行测试。⑤从步骤③中表达的突变蛋白中选择表现出以下特性中的条件活性突变蛋白: a. 在正常生理条件下的测试中较所述野生型蛋白活性下降或 b. 在病理条件下的测试中较所述野生型蛋白活性增强。

### 3 结语

Axl 受体不仅在肿瘤组织中表达, 还在正常人体的心脏、骨骼肌、甲状腺等多种组织都有表达, 如何实现药物靶向肿瘤组织, 是 Axl 受体药物急需解决的问题。BA3011 进入临床标志着抗体药研发进入 BioBetter 时代, CAB 平台技术开发的抗体, 比传统抗体具有更好的靶点选择性, 更好的成药性, 更好的与其他疗法的兼容性, 同时能降低药物的“off-target”, “on target-off tumor” 毒性。CAB 平台技术开发的抗体药有望将癌症治愈率从 20%~40% 提升到 70%~80%, 同时价格会大大降低, 可为更多癌症患者带来福音。

### 【参考文献】

- [1] 唐小崧, 陈公琰.受体酪氨酸激酶 AXL 在肿瘤中的研究进展[J].实用肿瘤学杂志, 2017, 31(3):281-284.
- [2] 吴彦君, 孙明明, 刁宁.Axl 激酶抑制剂的研究进展[J].中国新药杂志, 2016, 25(11):1225-1235.
- [3] 安然, 胡博, 郎小玲, 等.靶向 Axl 药物在癌症治疗中的研究进展[J].国际药学研究杂志, 2016, 43(3):420-424.
- [4] Clinical Trials, CAB-AXL-ADC Safety and Efficacy Study in Patients With Solid Tumors[EB/OL].(2018-02-15)[2018-05-05] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=BA3011&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [5] 周宇会, 魏九峰, 李国东, 刘明.Warburg 效应在肿瘤中的研究进展[J].国际肿瘤学杂志, 2017, 44(10):762-766.