

· 述评 ·

选择性 Toll 样受体 7 激动剂——维沙莫德

苏铮¹, 潘兴泉², 王彦明², 肖典², 杨珉泮³, 周辛波^{2*}

(1. 沈阳药科大学 制药工程学院, 沈阳 110016; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850; 3. 广州南新制药有限公司, 广州 510620)

【摘要】 中国是世界上乙肝患者最多的国家, 现有抗乙肝病毒 (HBV) 的药物只能抑制病毒, 不能实现完全治愈。维沙莫德 (GS-9620) 是由美国吉利德公司开发的一种选择性 Toll 样受体 7 (TLR7) 激动剂, 其可通过激活 TLR7 识别入侵的病毒, 触发先天免疫反应抑制病毒复制, 同时触发适应性免疫反应杀死被感染的细胞。虽然其 II 期临床研究未达到预期, 但 GS-9620 与现有抗病毒药物相结合, 可能给现有治疗方案带来全新的变革。同时, GS-9620 在抗 HIV-1 的临床前实验中表现良好, 2 项 HIV-1 相关的临床试验现已被开展。笔者就 GS-9620 的基本信息、作用机制和临床试验情况作一概述。

【关键词】 GS-9620; TLR7 激动剂; HBV

【中图分类号】 R978.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.001

Selective Toll-like receptor 7 agonist—vesatolimod

SU Zheng¹, PAN Xing-quan², WANG Yan-ming², XIAO Dian², YANG Min-feng³, ZHOU Xin-bo^{2*}

(1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China; 3. Guangzhou Nanxin Pharmaceutical Co. Ltd., Guangzhou 510620, China)

【Abstract】 China is the country with the largest number of hepatitis B patients in the world. The existing anti-hepatitis B virus (HBV) drugs can only inhibit the reproduction of the virus rather than achieve a complete cure. GS-9620 is a selective TLR7 agonist developed by Gilead Company of the United States, which can activate TLR7 to identify invading viruses, trigger innate immune response to inhibit virus replication, and trigger adaptive immune response to kill infected cells. Although the Phase II clinical studies for GS-9620 did not meet expectations, it combined with existing antiviral drugs may bring new changes to existing treatment programs. At the same time, GS-9620 performed well in preclinical trials of anti-HIV-1, including two HIV-1 related clinical trials have been carried out. The basic information, mechanism and clinical trials of GS-9620 were summarized.

【Key words】 GS-9620; TLR7 agonist; hepatitis B virus

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染而导致的一种传染性疾病。据估计, 全球约有 2.57 亿慢性 HBV 携带者, 每年约有 89 万人死于 HBV 相关的肝硬化和肝癌。中国是世界上乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性人数最多的国家之一 (约 7400 万), 虽然 HBV 感染本身并不足以引起细胞病变, 但 HBV 感染会导致相关肝脏疾病, 其严重程度与宿主免疫反应强弱有关。HBsAg 清除和乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis

Be antigen, HBeAg) 血清转化被认为是乙肝治疗的有效标志。美国食品和药品监督管理局 (FDA) 目前已批准的慢性乙肝病毒治疗药物共有 2 类^[1]: 一类是免疫调节剂^[1], 例如干扰素 α (IFN- α) 和聚乙二醇干扰素 α (PegIFN- α); 另一类是核苷类似物和核苷酸类似物前药, 核苷类似物包括拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦, 核苷酸类似物前药包括阿德福韦酯和富马酸替诺福韦酯等。其中, 干扰素类药物 (IFN- α 和 PegIFN- α) 是通过增强患者的免

[收稿日期] 2018-09-20

[作者简介] 苏铮, 男, 硕士在读; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: Szclimber1@163.com

[通讯作者] *周辛波, 男, 副研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: hapwave@163.com

疫系统以发挥作用,而核苷类似物及其前药通过与 ATP 竞争性地结合 HBV 的 DNA 聚合酶和逆转录酶的 ATP 位点,抑制 HBV 复制过程。然而,采用干扰素或抗病毒核苷(酸)类似物进行治疗,均存在明显的弊端:干扰素不良反应大且病毒学应答比例较低,而后者需患者长期用药,且只有 5%~10% 的患者有望达到 HBsAg 彻底清除^[2],这导致潜在的安全性以及耐药性等问题。基于现有药物的不足以及乙肝病毒共价闭合环状 DNA (cccDNA) 的特殊性质,寻求从机体入手的免疫调节剂类药物研发势在必行。

目前为止,靶向获得性免疫系统的策略主要包括各种治疗性疫苗、免疫检查点抑制剂,以及靶向于天然免疫系统的策略^[3],如 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 激动剂、视黄酸诱导基因蛋白 I (RIG-I) 激动剂、干扰素基因蛋白 (STimulator of INterferon genes, STING) 激动剂等。其中, Toll 样受体 7 (Toll-like receptors 7, TLR7) 通过与 TLR7 激动剂结合,可通过刺激先天免疫系统来提高机体对病毒的控制力,经短期治疗后即可获得长期效应。基于 TLR7 的治疗策略,现已成为 HBV 新药研发领域的重要组成部分。

TLR7 作为一种存在于机体免疫细胞内体膜上的模式识别受体^[3],在机体启动适应性免疫的过程中发挥着重要作用。TLR7 定位于 B 淋巴细胞和浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 的溶酶体区室内,并在大脑、胃、脾、小肠、肺等组织中广泛表达。位于 pDCs 内体中的 TLR7 通过识别病毒单链 RNA,激活 pDCs 并诱导合成 I 型干扰素 IFN,如 IFN- α 和 IFN- β 。IFN- α 进而激活自然杀伤细胞 (NK 细胞),介导炎症反应并启动天然免疫。干扰素诱导干扰素刺激基因 (ISGs) 的转录,使细胞进入抗病毒状态,并且诱导其他细胞因子和趋化因子的产生。目前,已经开展多个利用 TLR7 激动剂来对抗乙型肝炎、丙型肝炎等慢性病毒性感染疾病的临床试验,同时对抗人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的临床试验也在积极开展。

GS-9620 是由美国吉利德 (Gilead) 公司推出的一种口服的选择性 TLR7 激动剂。临床前数据显示,其可快速降低血清中的病毒含量。同时,GS-9620 对 TLR7 的选择性是 Toll 样受体 8 (TLR8) 的 30 倍,对其他 Toll 样受体 (目前人体内已发现 9 种 TLR) 无活性。本文对 GS-9620 的基本信息、作用机制、药

代动力学性质、主要临床试验情况等做一概述。

1 基本信息

GS-9620,通用名为 vesatolimod (维沙莫德),其是由美国吉利德 (Gilead) 公司开发的一种选择性口服型 TLR7 激动剂,化学名为 4-氨基-2-丁氧基-7,8-二氢-8-[[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]甲基]-6-(5H)-喋啶酮,分子式为 $C_{22}H_{30}N_6O_2$,相对分子质量为 410.51。化学结构如图 1 所示。

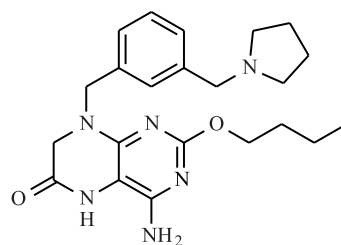


图 1 GS-9620 的化学结构

2 作用机制

GS-9620 是一种选择性激活肝脏先天免疫反应的 TLR7 激动剂。TLR7 作为一种模拟识别受体 (pattern recognition receptors, PRR),主要位于浆细胞样树突状细胞 (pDCs) 和 B 淋巴细胞的溶酶体区室。GS-9620 通过与 pDCs 内体中 TLR7 结合,激活的 pDCs 分为 2 条路径实现细胞毒性 T 细胞 (CTL) 应答。活化的 pDCs 可以诱导产生 IFN- α , IFN- α 进而激活 NK 细胞, NK 细胞通过向 CD_8^+ T 细胞发出信号来支持和促进 CTL 应答。同时,活化的 pDCs 也可以交叉激发抗原特异性 CD_8^+ T 细胞,驱动 CTL 应答。最终,实现刺激先天免疫系统并激活抗原特异性免疫反应,清除病毒感染的细胞,提高机体长期对病毒的控制能力。

3 药代动力学

在已完成的 2 项 I 期临床试验中,口服 GS-9620 后的达峰时间 (t_{max}) 为 1.0~5.0 h,血浆半衰期 ($t_{1/2}$) 为 8~18 h。外周 ISG15 基因表达呈现对 GS-9620 的剂量依赖性,并在给药 48 h 内达到峰值,7 d 内恢复至基线水平。

4 临床研究

GS-9620 已完成和正在开展的主要临床试验见表 1、表 2。

表 1 GS-9620 被报道的已完成的主要临床试验^[4]

临床试验	招募受试者数量	研究方向	给药剂量	主要研究结果
I 期临床试验 ^[1] (NCT01590654)	51	HBV	GS-9620(0.3、1、2、4 mg)或安慰剂,每周 1 次	t_{max} 1.0~5.0 h, $t_{1/2}$ 8~18 h, 给药 48 h 内, 观察到外周 <i>ISG15</i> 基因表达的瞬时剂量依赖性诱导达到峰值
I 期临床试验 ^[1] (NCT01590641)	49	HBV	GS-9620(0.3、1、2、4 mg)或安慰剂,每周 1 次	t_{max} 1.0~5.0 h, $t_{1/2}$ 8~18 h, 给药 48 h 内, 观察到外周 <i>ISG15</i> 基因表达的瞬时剂量依赖性诱导达到峰值
I 期临床试验 ^[3] (NCT01591668)	51	HCV	GS-9620(0.3、1、2、4 mg)或安慰剂,每周 1 次	$t_{1/2}$ 18 h, 给药 48 h 内, 观察到外周 <i>ISG15</i> 基因表达的瞬时剂量依赖性诱导达到峰值
II 期临床试验 ^[4] (NCT02166047)	162	HBV	GS-9620(1、2、4 mg)或安慰剂,每周 1 次,分别给药 4、8、12 周	有较好的安全性和耐受,证明了靶向生物标志物反应,但未观察到乙型肝炎表面抗原的显著下降

表 2 GS-9620 正在进行的 I、II 期临床试验

临床试验	受试药物	适应证	状态	开始时间	预计完成时间
I 期临床试验 (NCT02858401)	GS-9620	GS-9620 在 HIV-1 感染的病毒抑制成人中的安全性和生物活性	正在进行	2015 年 1 月 29 日	2019 年 11 月
I 期临床试验 (NCT03060447)	GS-9620	GS-9620 在抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染控制器中的安全性和有效性	招募受试者	2017 年 5 月 9 日	2020 年 7 月
II 期临床试验 ^[5] (NCT02579382)	GS-9620 联合替诺福韦	GS-9620 联合替诺福韦地索普西富马酸盐(TDF)治疗的安全性、耐受性和疗效	正在进行	2015 年 11 月 10 日	2019 年 10 月

4.1 I 期临床研究

Gane 等^[6]设计了两项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的 I 期临床试验。试验结果表明,当 GS-9620 给药频率为每周 1 次时,具有良好的耐受性。此两项 I 期研究分别招募 49 名 HBV 初治患者和 51 名 HBV 病毒抑制患者。第 1 项单次递增剂量的研究中,受试者随机分为 6 人一组,按 5:1 随机接受 GS-9620 (递增剂量为 0.3、1、2、4 mg) 或安慰剂的治疗,每周给药 1 次;第 2 项多次递增剂量(MAD)的研究中受试者同样随机分为 6 人一组,受试者按 5:1 随机接受 2 剂 GS-9620 (递增剂量为 0.3、1、2、4 mg) 或 2 剂安慰剂的治疗,每周给药 1 次。临床结果表明,在给药 48 h 内,均观察到全血干扰素刺激基因(*ISG15*)表达达到峰值,7 d 内恢复至基线水平,且在第 2 次剂量后最大的 *ISG15* 表达与第 1 剂量相当。大多数患者(88%)在任何时间点均未可检测水平的血清 IFN- α 。另外,口服使用 GS-9620 的安全性较好,常见不良反应为头痛,其中初治患者的不良反应率高于病毒抑制患者。

与此同时, Lawitz 等^[7]在评估了 GS-9620 对丙型肝炎的 I 期临床实验中也得到类似的结论。

4.2 II 期临床研究

Janssen 等^[8]在一项双盲、随机、安慰剂对照的 II 期临床试验中,对 GS-9620 进行疗效、安全性以及全

血干扰素刺激基因(*ISG*)表达评估。162 例病毒抑制患者根据血清乙型肝炎 e 抗原状态和乙型肝炎表面抗原水平进行分层,并按治疗周数随机分为 3 个梯队(4、8 和 12 周),每 3 个梯队受试者按照 3:3:3:1 比例随机分组,分别接受 1、2 和 4 mg 的 GS-9620 或安慰剂的治疗,每周口服给药 1 次。治疗 4 周后,给药剂量为 1、2 和 4 mg 的患者,HBsAg 水平分别平均下降 -0.005、+0.041 和 -0.012 log₁₀ U·mL⁻¹;治疗 8 周后,HBsAg 平均分别下降 -0.086、-0.087 和 -0.086 log₁₀ U·mL⁻¹;治疗 12 周后,HBsAg 分别平均下降 -0.047、-0.032 和 -0.033 log₁₀ U·mL⁻¹。在任何给药组中均未观察到显著下降,且与安慰剂组之间差异无统计学意义。而在每个队列中观察到剂量依赖性 *ISG15* 表达和血清 IFN- α 水平与 Gane 等^[1]的 I_b 期临床试验患者相似,证明在加大剂量且延长治疗时间后,GS-9620 仍是安全且耐受性良好的,但并未观察到乙型肝炎表面抗原的显著下降。

近期, Agarwal 等^[9]于 2018 年 5 月 31 日完成的一项 II 期临床试验的中期评估也表明口服 GS-9620 的总体安全性和耐受性良好,但并未显著降低的 HBsAg。此项 II 期临床试验采用多中心、双盲、安慰剂对照研究,共招募 192 例未应用过口服抗病毒

药物治疗的 HBV 患者, 根据患者的丙氨酸氨基转移酶水平和血清 HBeAg 状态按照 2 : 2 : 2 : 1 的比例, 随机分组接受每周口服使用 1 次 1、2 和 4 mg 的 GS-9620 或安慰剂, 治疗 12 周; 同时所有患者均口服替诺福韦酯 (TDF) ($300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 治疗 48 周。治疗组未观察到 HBsAg 显著变化, 没有患者发生 HbsAg 完全清除, 3 例患者发生 HBeAg 清除和 HBeAg 血清学转换。经治疗 24 周时, 所有治疗组的 HBV 的 DNA 抑制率相似。

虽然 GS-9620 在 HBV 的 II 期临床试验中期评估中的表现并不尽如人意 (与临床前实验结果相悖), 未能观察到 HBsAg 降低或清除, 但是, 在 2018 年美国肝病研究学会年会中, 一项研究^[10] 分析了 GS-9620 临床试验和临床前试验结果不一致的原因, 认为可能是因为在土拨鼠体内 GS-9620 诱导了更强的 TLR-7 激活, 甚至有可能诱导了 TLR-8 激活。而以诱导与人体相似水平的药效学应答的剂量来治疗土拨鼠, 同样没有任何抗病毒作用。因此, 现在对用 GS-9620 治疗 HBV 适应证下失败的定论可能为时尚早。

4.3 拓展适应证研究

目前, Gilead 公司正与西班牙生物技术公司 Aelix Therapeutics 合作开发治疗 HIV 的方案。利用 GS-9620 来激活艾滋病毒在体内的表达, 使其不再处于休眠状态, 并联合现有抗 HIV 药物进行抗病毒治疗。GS-9620 与抗 HIV-1 药物联用已有 2 项 HIV-1 相关 I 期临床试验正在积极开展。

Borducchi 等^[11] 近期报道了临床前数据, 多种变异 HIV 病毒感染 44 只恒河猴被随机分为对照组、GS-9620 治疗组、PGT121 (anti-HIV 抗体) 治疗组、GS-9620 和 PGT121 联合治疗组, 结果表明对照组全部检出病毒, 在仅使用 GS-9620 或 PGT121 一种药物的 2 组中, 分别有 10 只和 9 只恒河猴体内的病毒迅速反弹, 而在使用 2 种药物的实验组中, 有 6 只恒河猴直到停止 ART (抗逆转录病毒治疗) 后的第 28 周才检测出病毒, 而剩余 5 只在试验期间无法检测出病毒。

5 小结

截至目前, GS-9620 开展的临床试验共有 8 项, 其中以 HBV 和 HCV 为适应证的临床试验有 6 项,

而针对 HIV-1 的临床试验尚处于起步阶段。GS-9620 虽然在 HBV 相关的 II 期临床试验中未能达到预期, 但其激发自身免疫以彻底清除宿主体内病毒 DNA 的作用机制, 或许会发展成为治疗病毒性疾病的核心策略。此外, GS-9620 在抗 HIV-1 领域的探索也才刚刚开始, 这不仅证明着 GS-9620 在抗病毒方面具有着广谱的性质, 也为人类彻底治愈 HIV-1 找到了新的手段。

【参考文献】

- [1] Geng C A, Chen J J. The progress of anti-HBV constituents from medicinal plants in China[J]. Nat Prod Bioprospect, 2018, 8(4): 227-244.
- [2] Marcellin P, Dusheiko G, Zoulim F, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 50(2):227-242.
- [3] van Campenhout M J, Janssen H L. How to achieve immune control in chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2015, 9(1):9-16.
- [4] Lamb C, Arbuthnot P. Activating the innate immune response to counter chronic hepatitis B virus infection[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(12):1517-1527.
- [5] Clinical Trials.gov. GS-9620 [EB/OL]. (2016-12-19) [2018-06-11]. <https://www.clinicaltrials.gov/>.
- [6] Gane E J, Lim Y S, Gordon S C, et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2015, 63(2):320-328.
- [7] Lawitz E, Gruener D, Marbury T, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C[J]. Antivir Ther, 2015, 20(7):699-708.
- [8] Janssen H L A, Brunetto M R, Kim Y J, et al. Safety, efficacy and pharmacodynamics of vesatolimod (GS-9620) in virally suppressed patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2018, 68(3):431-440.
- [9] Agarwal K, Ahn S H, Magdy E, et al. Safety and efficacy of vesatolimod (GS-9620) in patients with chronic hepatitis B who are not currently on antiviral treatment[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5):439-615.
- [10] Ethan G, Adarsh J, Natarajan A, et al. Pharmacodynamic response to oral administration of the selective toll-like receptor 8 agonist GS-9688 in healthy volunteers[R]. Japan: AASLD2018, 2018.
- [11] Borducchi E N, Liu J, Nkolola JP, et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys[J]. Nature, 2018, 563(7731):360-364.