

靶向 B 细胞成熟抗原的多发性骨髓瘤在研新药——GSK2857916

聂鲁¹, 邱玲玲¹, 江韵¹, 肖莹^{1*}, 周辛波²

(1. 九江职业大学 护理学院, 江西 九江 332000; 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)

【摘要】 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是继非霍奇金淋巴瘤后第二种常见的血液系统恶性肿瘤。B 细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) 是浆细胞存活所需的肿瘤坏死超家族的细胞表面受体, 在 MM 患者的骨髓瘤细胞中能普遍检测到, 其已被多种新型靶向疗法作为选择性抗原。GSK2857916 是由葛兰素史克公司正在开发的一种新型抗体偶联药物, 由抗 BCMA 单克隆抗体与微管蛋白聚合抑制剂单甲基尿嘧啶 F 缀合而成, 对复发/难治性多发性骨髓瘤细胞具有良好的抑制活性。GSK2857916 已被美国食品药品监督管理局授予突破性药物资格, 同时被列为 2019 年全球最具市场潜力的在研新药之一, 有望弥补这个领域的空白。本文就 GSK2857916 的基本信息、作用机制和临床试验情况作一概述。

【关键词】 多发性骨髓瘤; B 细胞成熟抗原; GSK2857916

【中图分类号】 R979.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)03-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.001

A novel drug targeting B-cell maturation antigen for multiple myeloma—GSK2857916

NIE Lu¹, QIU Ling-ling¹, JIANG Yun¹, XIAO Ying^{1*}, ZHOU Xin-bo²

(1. School of Nursing, Jiujiang Vocational University, Jiangxi Jiujiang 332000, China; 2. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Multiple myeloma represents the second most common hematologic malignancy after non-Hodgkin lymphoma. B-cell maturation antigen (BCMA) is a cell-surface receptor of the tumor necrosis superfamily required for plasma cell survival. BCMA is universally detected on patient-derived myeloma cells and has emerged as a selective antigen to be targeted by novel treatments in multiple myeloma. GSK2857916 is a novel antibody-drug conjugated developed by GlaxoSmithKline. It is a novel anti-BCMA antibody conjugated to microtubule-disrupting agent monomethyl auristatin F, which has a good inhibitory activity on patients with relapsed and refractory multiple myeloma. It has been awarded breakthrough drug qualification by the FDA, and is expected to make up for the blank in the field. It is listed as one of the world's most potential new drugs in 2019. The properties, mechanism, and clinical trials of GSK2857916 were reviewed in this article.

【Key words】 multiple myeloma; B-cell maturation antigen; GSK2857916

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是血液系统发病率第 2 位的恶性肿瘤, 全球每年约有 160 000 新发病例^[1]。MM 在临床上具有高度异质性并伴有复杂的分子生物学特征, 一些高风险细胞遗传学亚型更具有极差的预后。近年来, 自体造血干

细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)、免疫调节药物 (immunomodulatory drugs, IMiDs) 如来那度胺和泊马度胺, 蛋白酶体抑制剂 (protease inhibitor, PI) 如硼替佐米和卡非佐米等治疗方法广泛用于初始诱导治疗和维持治疗, 并可

[收稿日期] 2019-02-14

[基金项目] 江西省教育厅科学技术研究项目资助 (171242)

[作者简介] 聂鲁, 男, 助教; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: yellow5lemon@sina.com

[通信作者] *肖莹, 女, 讲师; 研究方向: 药理学; E-mail: 21112314@qq.com

显著提高MM患者的生存率。随着这些积极疗法的出现,MM的治疗模式从保守治疗向更积极的治疗转变,旨在延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),并应用于复发/难治性多发性骨髓瘤(recurrent/refractory multiple myeloma, RRMM)的进一步治疗。临床上针对RRMM还有其他几种有前景的新型药物和生物制剂,包括酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI),单克隆抗体(monoclonal antibody, MoAb),抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),双特异性抗体(bispecific monoclonal antibody, BsAb)和包括以靶向B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-Cell immunotherapy, CAR-T)为代表的融合蛋白和各种细胞治疗平台。

免疫疗法的进展大大改善了多发性骨髓瘤患者的预后,但对于RRMM患者的治疗结果仍无法满足需求。PI和IMiDs均无效的RRMM患者存活期仅约为13个月^[2]。因此,开发治疗该疾病的新疗法至关重要。BCMA的正常功能是促进包括浆细胞在内的分化晚期B细胞的存活。正常的晚期B细胞、浆细胞及恶性浆细胞(包括MM细胞)均有BCMA表达^[3]。临床前数据显示,具有正常表型却没有BCMA表达的小鼠,体内长寿骨髓浆细胞的数量会减少。阻断BCMA信号传导可以抑制MM细胞的生长和存活^[4]。BCMA会参与MM相关的免疫缺陷过程并导致多克隆抗体浓度的减少。患有进展性MM患者体内的BCMA浓度明显高于患有反应性疾病的患者,而其浓度的高低与患者生存率有关。尽管BCMA表达对骨髓瘤细胞生长和存活的精确生理意义尚不清楚,但BCMA的限制性表达及其在浆细胞存活中的功能使其成为了治疗RRMM的有效靶标。

GSK2857916是葛兰素史克公司在研的一种新型抗体偶联药物,由抗BCMA单抗与微管蛋白聚合抑制剂单甲基尿嘧啶F(monomethylauristatin F, MMAF)缀合而成,对RRMM细胞具有良好的抑制活性。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已授予GSK2857916作为单药疗法用于既往接受至少3种疗法(包括一种抗CD38抗体,一种PI和一种IMiDs)失败的MM患者的突破性药物资格。在欧盟方面,欧洲药品管理

局(European Medicines Agency, EMA)也授予GSK2857916治疗既往已接受包括一种PI、一种IMiDs、一种抗CD38抗体的RRMM患者的优先药物资格。此外,FDA和EMA均给予了GSK2857916治疗MM的孤儿药地位。另外,其被列为2019年全球最具市场潜力的在研新药之一。本文就GSK2857916的基本信息、BCMA靶标的基本信息,以及药物结构特征、作用机制和临床试验情况作一概述。

1 基本信息

GSK2857916是一种能与BCMA特异性结合的人源化单克隆抗体-药物偶联物。亲本抗体(J6M0)通过马来酰亚胺基己酰基接头与MMAF缀合。结合细胞表面后,GSK2857916迅速内化,活性细胞毒性药物MMAF在细胞内释放。抗体Fc端为非岩藻糖基化,能够增加与FcγR IIIa(低亲和力IgγFc受体IIIa)受体的结合,增强免疫效应细胞的募集和活化,并通过抗体依赖性细胞毒性增强对肿瘤细胞的杀伤。这种潜在的免疫原性细胞死亡机制已被证明可进一步诱导巨噬细胞介导的吞噬作用。这些不同的作用机制使得GSK2857916针对所有骨髓瘤细胞系和原发性骨髓瘤患者具有显著的体外和体内活性。

2 BCMA靶标基本信息

BCMA是肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor receptor superfamily member 17, TNFRSF17)的成员,在浆细胞分化期间被选择性诱导,在幼稚和记忆B细胞上几乎不存在。BCMA与其配体B细胞活化因子(B cell activating factor of the TNF family, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)结合,促进骨髓浆细胞和浆母细胞的存活。BAFF和APRIL主要由骨髓浆细胞微环境中的破骨细胞产生,在MM患者的循环系统中两者浓度会进一步增加并刺激MM细胞生长。BCMA虽不能维持正常的B细胞稳态,但对于长寿浆细胞的存活是必需的。在MM机体的恶性浆细胞中,BCMA的信使RNA通常以高水平表达。MM患者血清中BCMA浓度与疾病状态、对治疗的反应和总体存活时间都有一定的关系。在近年来的MM治疗研究中,接受ASCT治疗,处于移植反应缓解期的MM患者体内能够产生有助于肿瘤细胞裂

解的 BCMA 抗体; 接受抗 BCMA 嵌合 CAR-T 治疗, 相关生物制剂能直接抑制并杀死 MM 细胞^[5]。这 2 项研究结果充分说明了 BCMA 能够成为治疗 RRMM 的有效靶标。

目前, 针对 BCMA 开发的 MM 免疫疗法已超过 20 种, 主要分为 3 类: 抗 BCMA 嵌合 CAR-T 疗法 (新基/蓝鸟生物、诺华为代表)、BsAb (安进为代表) 和 ADC (葛兰素史克为代表)。

3 抗体结构特征

首先 GSK2857916 中的单克隆抗体选择了鼠源抗 BCMA 单克隆抗体 118G03。它能够特异性地结合所有 MM 细胞系的细胞膜上的 BCMA 以及 MM 患者体内的浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC)。随后将 118G03 嵌合并人源化得到了 J6M0, 其保持了与 BCMA 的高亲和力。J6M0 由 Potelligent™ 技术进行 Fc 端改造, 消除抗体的碳水化合物结构中的岩藻糖, 以显著提高与 Fc 端受体表达效应细胞的结合效率, 与普通 Fc 的 J6M0 相比结合效率高 100 倍。尽管 Fc 残基中的突变也可以增强单克隆抗体与效应细胞的结合, 但是非岩藻糖基化的 Fc 对于抗体选择性、药代动力学和免疫原性方面的影响最小^[6]。通过流式细胞分析和免疫组织化学研究可知, 具有非岩藻糖化 Fc 的 J6M0 可以与所有骨髓瘤细胞系及原发性骨髓瘤患者 MM 细胞进行结合。

4 作用机制

4.1 直接毒性导致的细胞凋亡

正常或非岩藻糖基化 Fc 的 J6M0 均无法直接诱导 MM 细胞死亡, 但将其与有效的他汀类抗癌药物连接成为 ADC 可以对 MM 细胞起到抑制作用, 并且该类 ADC 可以直接有效杀灭 MM 细胞。将非岩藻糖基化 Fc 的 J6M0 与他汀类微管蛋白聚合抑制剂缀合, 使 J6M0 与 MM 细胞结合并内化后直接诱导细胞凋亡。J6M0 通过缬氨酸-瓜氨酸蛋白酶裂解接头与微管蛋白聚合抑制剂单甲基尿嘧啶 E (MMAE) 缀合形成 J6M0-vc-MMAE, 或者通过蛋白酶抗性马来酰亚胺基己酰基接头与微管蛋白聚合抑制剂单甲基尿嘧啶 F (multiple morphological abnormalities of the sperm flagella, MMAF) 缀合形成 J6M0-mc-MMAF (即 GSK2857916)。2 种 ADC 都可以 J6M0

结合靶细胞表面抗原后, 通过溶酶体依赖性机制于靶细胞内释放出具有细胞毒性的微管蛋白聚合抑制剂。临床数据前显示 J6M0-mc-MMAF 比 J6M0-vc-MMAE 的抑制效果高 5 倍且具有更高的特异性, 对 BCMA 阴性细胞如 NK 细胞, 单核细胞, 外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 和骨髓源基质细胞 (bone marrow derived stroma cell, BMSC) 均无不良反应。此外, mc-MMAF 在结构上相比 vc-MMAE 更加稳定, MMAF 在从溶酶体释放后比 MMAE 也具有更低的膜渗透性。临床前研究表明, J6M0-mc-MMAF 能将活性细胞毒性药物渗漏到培养物中的浓度水平降到最低, 充分说明了其可以减少对周围 BCMA 阴性细胞的脱靶效应。作为一种新型微管蛋白聚合抑制剂, 具有 MMAE 和 MMAF 的 ADC 在 MM 细胞内释放, 都能有效诱导 G2/M 阻滞及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase) 3/7 依赖性细胞凋亡。在短期 (4 d) 生存力和长期 (3 周) MM 细胞集落形成测定实验中, 即使 MM 细胞培养物存在可溶性 BCMA 抗原, GSK2857916 也能显著性地阻断 MM 细胞的集落的形成, 对 MM 细胞具有特异性杀伤作用^[7]。

4.2 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性

与正常 Fc 的同源物相比, GSK2857916 的非岩藻糖化 Fc 拥有长时程增强效应和效应细胞介导的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。在 MM 患者细胞的自体环境中, 可以观察到其最大程度的裂解和较低的半数有效浓度。无论 MM 患者的疾病状态如何, GSK2857916 及其单抗诱导 NK 细胞介导的 ADCC 活性都比具有正常 Fc 的单抗要更高。此外即使在含有可溶性 BCMA 的细胞培养液中, GSK2857916 也可诱导剂量依赖性 MM1S 骨髓瘤细胞株裂解。GSK2857916 的功效是否受可溶性 BCMA 浓度影响这个问题将会从正在进行的临床试验 (NCT02215967) 中获知。另有临床前数据显示, 在使用埃罗妥珠单抗 (elotuzumab) 或达雷木单抗 (daratumumab) 等药物联用可能导致 GSK2857916 诱导的 ADCC 降低, 反之来那度胺等 IMiDs 会增强其作用^[8]。

4.3 抗体依赖性吞噬作用

在皮下和播散小鼠模型中 GSK2857916 能快速根除 MM 细胞。单独的单克隆抗体 J6M0 虽不如

GSK2857916 有效,但也能显著地抑制 MM 细胞生长并延长小鼠的存活时间。在具有 NK 细胞缺陷的 SCID-beige 小鼠实验中,肿瘤组织被 GSK2857916 和单抗 J6M0 识别后,在其周围巨噬细胞数量显著提高。通过人巨噬细胞进行的体外吞噬作用分析,进一步验证了 GSK2857916 消除 MM 细胞的 Fc 依赖效应机制中包括抗体依赖性吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)。

GSK2857916 是第 1 个具有 3 种不同作用机制 (细胞凋亡, ADCC, ADCP) 的治疗性 ADC。在临床前研究中, GSK2857916 可有效根除骨髓微环境中的 MM 细胞,而对正常细胞无影响。

5 药物相互作用

在临床前研究中^[7],当 GSK2857916 与 MM 当前治疗中常用的药物共同使用时,这些药物能够增强 GSK2857916 的细胞毒性并克服患者血清中可溶性 BCMA 可能存在对药物潜在的抑制作用。硼替佐米、地塞米松或者美法仑可以使 GSK2857916 诱导的直接细胞毒性增强,对本身耐药的 MM 细胞同样有作用。在 BMSCs 存在的情况下,来那度胺和泊马度胺均能增强 GSK2857916 诱导的 ADCC 作用和 ADPC 作用,这种作用可能与来那度胺和泊马度胺能够激活携带 Fc 受体的巨噬细胞有关。目前 GSK2857916 与来那度胺、泊马度胺、地塞米松及 pembrolizumab 等联合用药的多项相关临床试验也都在积极开展,数据有待公布。

6 临床研究

Trudel 等^[9]于 2018 年 12 月公布了第 1 项 I 期临床研究数据 (NCT02064387)。此次 I 期临床试验旨在评估 GSK2857916 单药治疗患 RRMM 患者的安全性和耐受性。试验主要包括 2 个部分:剂量递增 (第 1 部分) 阶段和剂量扩展 (第 2 部分) 阶段。本次试验共招募 73 例受试者,第 1 部分试验中的 38 例受试者每 3 周接受一次静脉输注 GSK2857916 且持续 48 周,其中 0.03 mg · kg⁻¹ 1 例, 0.06 mg · kg⁻¹ 1 例, 0.12 mg · kg⁻¹ 4 例, 0.24 mg · kg⁻¹ 4 例, 0.48 mg · kg⁻¹ 4 例, 0.96 mg · kg⁻¹ 3 例, 1.92 mg · kg⁻¹ 4 例, 2.50 mg · kg⁻¹ 8 例, 3.40 mg · kg⁻¹ 3 例和 4.60 mg · kg⁻¹ 6 例,旨在得到药物最大耐受剂量和第 2 部分的推荐剂量,在第 1 部分试验

中,没有确定药物的剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 和最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD)。在基于安全性和临床活性的考虑下,第 2 部分试验中选择了 3.40 mg · kg⁻¹ 作为推荐剂量。第 2 部分试验中的 35 例受试者每 3 周接受 1 次静脉输注 GSK2857916 (3.40 mg · kg⁻¹),最多持续 48 周,旨在验证剂量合理性及初步评价药物的临床抗癌活性。试验中不良反应出现最多的为角膜反应 [第 1 部分 20 例 (53%), 第 2 部分 22 例 (63%)] ; 大多数 [第 1 部分为 18 例 (47%), 第 2 部分为 19 例 (54%)] 为 1/2 级,导致第 1 部分中出现 2 例患者试验中断,第 2 部分无患者中断。最常见的 3/4 级不良反应为血小板减少症 [第 1 部分 13 例 (34%), 第 2 部分 12 例 (34%)] 和贫血症 [第 1 部分 6 例 (16%), 第 2 部分 5 例 (14%)]。有 12 项与治疗相关的严重不良事件,没有与治疗相关的死亡病例。在第 2 部分中,21 例患者 (60.0%; 95% CI: 42.1 ~ 76.1) 达到了总体缓解效果。

在第 2 部分推荐剂量下, GSK2857916 耐受性良好,且具有良好的临床活性。该试验结果表明 GSK2857916 的靶向疗法给 RRMM 的治疗带来了新希望,因此 FDA 授予其突破性药物资格,同时葛兰素史克公司也在积极开展多项 GSK2857916 的 I 期及 II 期临床试验 (表 1),为改善 GSK2857916 的疗效提出方向。首先,在短期内需要采取减轻其最重要的脱靶效应 (角膜不良反应) 的策略;此外, GSK2857916 对骨髓瘤患者先天免疫的影响仍然未知,骨髓瘤显示出固有的和与治疗相关的免疫抑制。试验中出现了 24% 的患者发生的 3/4 级不良反应,也是一个待解决的问题。因此提高对 GSK2857916 治疗相关的潜在不良反应风险的认识,采取适当的措施缓解这些不良反应非常重要。

另外, GSK2857916 在自身免疫并发症和继发性恶性肿瘤方面的长期安全性^[10]仍在评估之中,这些临床数据有待公布。

7 小结

GSK2857916 是第 1 个具有 3 种不同作用机制 (细胞凋亡, ADCC, ADCP) 的治疗性 ADC,现有临床数据显示,其对 RRMM 细胞具有良好的抑制活

表 1 GSK2857916 正在开展的临床试验

受试药物	临床试验(编号)	招募受试者(例)	适应证	开始时间	预计完成时间
GSK2857916	I 期临床试验(NCT03715478)	52	多发性骨髓瘤	2019 年 2 月 7 日	2020 年 3 月 31 日
GSK2857916	I 期临床试验(NCT03828292)	12	多发性骨髓瘤	2018 年 12 月 1 日	2024 年 12 月 31 日
GSK2857916	I 期临床试验(NCT02064387)	79	多发性骨髓瘤	2014 年 7 月 29 日	2020 年 9 月 28 日
GSK2857916	II 期临床试验(NCT03848845)	40	多发性骨髓瘤	2019 年 2 月 16 日	2023 年 6 月 27 日
GSK2857916	-(NCT03763370)	-	多发性骨髓瘤	-	-
GSK2857916	II 期临床试验(NCT03525678)	155	多发性骨髓瘤	2018 年 6 月 18 日	2020 年 6 月 30 日
GSK2857916	II 期临床试验(NCT03544281)	90	多发性骨髓瘤	2018 年 9 月 20 日	2022 年 11 月 28 日

注:-:数据未公开

性。除最新公布的 I 期临床研究数据外, 多项 I 期及 II 期临床研究也都在积极开展。EvaluatePharma® 公司将 GSK2857916 列为价值最高的五大研发项目之一, 预测到 2024 年销售额可达 13.7 亿美元^[11]。目前, FDA 尚未批准任何一种药物用于已接受包括 1 种 PI、1 种 IMiDs、1 种抗 CD38 抗体治疗失败的 RRMM, GSK2857916 的出现可能弥补这个领域的空白, 给患者带来新的希望。

【参考文献】

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1) :7-30.

[2] Kumar S K, Dimopoulos M A, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors; a multicenter IMWG study [J]. Leukemia, 2017, 31 (11) :2443-2448.

[3] Lee L, Bounds D, Paterson J, et al. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2016, 174 (6) :911-922.

[4] Tai Y T, Acharya C, An G, et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment [J]. Blood, 2016, 127 (25) :3225-3236.

[5] Carpenter R O, Evbuomwan M O, Pitaluga S, et al. B-cell matu-

ration antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19 (8) :2048-2060.

[6] Tai Y T, Horton H M, Kong S Y, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered humanized anti-HM1.24 antibody against multiple myeloma via augmented effector function [J]. Blood, 2012, 119 (9) :2074-2082.

[7] Tai Y T, Mayes P A, Acharya C, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma [J]. Blood, 2014, 123 (20) :3128-3138.

[8] de Weers M, Tai Y T, van der Veer M S, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors [J]. J Immunol, 2011, 186 (3) :1840-1848.

[9] Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (12) :1554-1555.

[10] Musto P. Evolution of monoclonal antibodies in multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (12) :1641-1653.

[11] 生物制品圈. 全球医药展望: 解读 EvaluatePharma® [EB/OL]. (2018-08-01) [2019-02-10]. https://www.sohu.com/a/244473464_682259.

(本文编辑:郭美晨)