

长效人类免疫缺陷病毒1型衣壳蛋白抑制剂——lenacapavir

苏铮^{1,2},肖典²,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

【摘要】随着抗逆转录病毒疗法的发展,获得性免疫缺陷综合征(简称艾滋病)已逐渐从一种致命的大流行病转变为一种可控制的慢性疾病。但终身服药导致的多药耐药性和依从性极差等问题导致艾滋病难以控制和消除。为改善现有治疗手段,抗逆转录病毒药物的发展方向为新机制、低耐药及长效。人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)衣壳蛋白是近年来新发现的抗HIV-1药物靶标之一,其可以参与病毒复制周期中的多个阶段。lenacapavir(GS-6207)是一种HIV-1衣壳蛋白抑制剂,lenacapavir在临床及临床前研究显示出长效、高效和不受耐药突变影响等优势。本文就其靶标信息、基本信息、作用机制和临床及临床前试验情况作一概述。

【关键词】 lenacapavir;GS-6207;HIV-1衣壳蛋白抑制剂

【中图分类号】 R512.91

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.001

Long-acting human immunodeficiency virus-1 capsid function inhibitor—lenacapavir

SU Zheng^{1,2},XIAO Dian²,ZHOU Xin-bo^{2*}

1. School of Pharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)(简称艾滋病)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的重大疾病。HIV可分为2种亚型:HIV-1和HIV-2,其中1型是目前全球流行的主要毒株,2型仅在西非流行。根据联合国艾滋病规划署《2020全球艾滋病防治进展报告》^[1]显示,目前世界上约有3800万艾滋病病毒感染者,2019年仍有69万人死于艾滋病相关疾病。但随着联合抗逆转录病毒疗法(combination antiretroviral therapy, cART)的发展,艾滋病已经逐渐从一种致命的大流行病转变为一种可控制的慢性疾病,艾滋病患者在使用cART治疗后可将自身HIV病毒载量保持在检测水平以下(<50 copies/mL)并显著降低发病率及死亡率^[2]。目前抗逆转录病毒药物可分为7类,其中包括核苷类反转录酶抑制剂

(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)、整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)、融合抑制剂(fusion inhibitors, FIs)、CCR5抑制剂和新型作用机制药物^[3]。虽然cART在对抗艾滋病上取得了卓越的成绩,但不可避免的多药耐药性及药物的不良反应仍严重限制cART的治疗效果。同时,cART尚未普及所有艾滋病患者,其中主要原因之一即为无法坚持日常口服药物,超过25%接受cART治疗的患者因无法遵守服药时间而发病。因此,抗逆转录病毒药物正在朝着新机制、低耐药及长效的方向发展^[4]。

近年来,HIV-1衣壳蛋白(capsid protein, CA)的晶体结构被成功解析并促使其成为艾滋病介入治疗

*通信作者:周辛波,E-mail:hapwave@163.com

的新作用靶点,CA可以参与病毒复制周期中的多个阶段:在初始阶段,衣壳脱壳确保了单链RNA基因组的高效逆转录,转化为双链DNA;而在后期,衣壳的装配保证了成熟的感染性病毒颗粒的形成,为病毒体组装所需的蛋白相互作用提供重要的结构基础^[5]。早期研发报道的CA抑制剂包括CAP-1、BI-2和PF74等^[6-8]。近日,由吉利德(Gilead)公司报道的HIV-1 CA抑制剂lenacapavir(GS-6207)是一种潜在的长效化合物,据临床及临床前数据显示lenacapavir的药效均高于目前批准的抗HIV药物,另一项临床前数据表明,lenacapavir不受gag裂解位点突变及4类主要抗逆转录病毒药物耐药相关突变的影响^[2]。2019年5月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式授予lenacapavir突破性疗法,与其他抗逆转录病毒药物联用以治疗多药耐药HIV-1感染患者。

1 靶标信息

HIV-1的CA具有2个结构不同的结构域,一个是N端结构域(NA-NTD),另一个是C端结构域(CA-CTD),由约5个柔性的连接子残基连接。其中,NA-NTD由7个 α 螺旋(H1~H7)组成,而CA-CTD由4个 α 螺旋(H8~H11)和一个短 3_{10} 螺旋组成。CA的结构揭示了以六聚体和五聚体形式存在的CA原聚体之间的相互作用。成熟CA含有约250个六聚体和12个五聚体并由其组成“富勒烯”型圆锥形结构。CA参与了HIV复制的多个步骤:在病毒复制前期,病毒和细胞膜融合之后,衣壳核进入细胞质并在其中受控分解(此过程也称为脱壳),根据已发表的文献显示,脱壳与反转录的启动有关;CA还有助于核进入,并随预整合复合体进入细胞核,表明衣壳核在病毒DNA整合到宿主基因组中发挥作用;病毒复制的后期,病毒装配过程中CA可以够介导gag多聚化形成结构性外壳,并将病毒RNA基因、gag-pol编码的前体蛋白等物质包裹于未成熟病毒颗粒内。最后,病毒蛋白酶对gag进行加工,介导圆锥形CA的成熟^[5]。因此,一旦CA及其成熟受到抑制,HIV-1将会几乎失去感染宿主细胞的能力^[5]。

2 基本信息

lenacapavir是由美国吉利德公司开发的首创、在研HIV-1 CA抑制剂,可作为艾滋病患者潜在的长效治疗药物。分子式为 $C_{39}H_{32}ClF_{10}N_7O_5S_2$,相对分子质量为967.14。化学结构如图1所示。

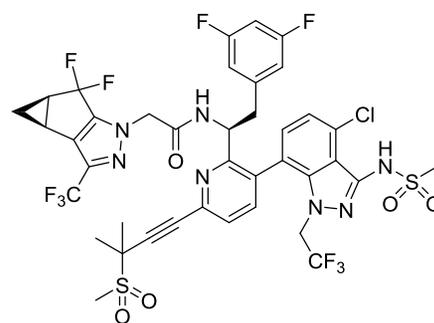


图1 Lenacapavir的化学结构式

3 作用机理

通常HIV-1衣壳蛋白抑制剂根据其作用位点可细分为SP1裂解位点抑制剂、NTD抑制剂和CTD抑制剂^[9]。其中,lenacapavir在结构上包含了NTD抑制剂代表化合物PF-3450074支架,并具有和PF-3450074相同的结合位点。从结构上来看,PF-3450074的两个苯环中的一个对应lenacapavir的吡啶环中的苯环,而另一个苯环则叠加在lenacapavir的二氟苯环上,见图2。根据分子对接研究表明,lenacapavir的作用靶点位于衣壳NTD和CTD之间,使用诱导拟合对接对lenacapavir与CA-六聚体晶体结构中进行分析,lenacapavir与L56、M66、Q67、N74和A105残基紧密结合,同时CA-NTD的I37、P38、S41、N53、T54、N57、Q63、L69、K70、I73、T106、T107、Y130、Y169、L172、R173和Q179残基也可以直接与lenacapavir相互作用。另有文献报道显示,相较于PF-3450074,lenacapavir额外的化学基团同临近CA单体的NTD具备更广泛的相互作用,其甲烷磺酰部分位于I37、P38、S41、I135和N139的相互作用距离之内。这些相互作用可能导致CA与lenacapavir的结合亲和力优于PF-3450074,从而增强了lenacapavir化合物的效力。因此,lenacapavir通过作用于CA-蛋白相互作用

用,从而干扰衣壳解聚、核进入、病毒复制、衣壳成熟等过程,最终使 HIV-1 失去染宿主细胞的能力^[5]。

lenacapavir 的设计之初,研究人员并未像大多数小分子药物一样试图阻止单个蛋白质;相反,想找到一种化合物,可以楔入类似于风车的六聚体中的相邻 CA 之间,然后组装成更大的畸形外壳。直到 2009 年,研究人员公布了 CA 六聚体晶体结构这一突破性进展,这使得人们首次了解衣壳的蛋白质单位是如何相互作用的。随后,吉利德公司的研究人员们设计并合成了以 lenacapavir 为代表的一系列化合物^[10]。

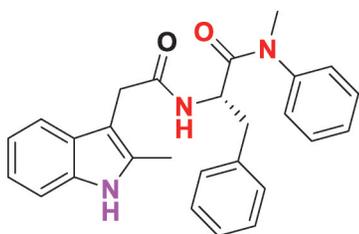


图2 PF-3450074 的化学结构式

4 临床前研究

吉利德公司公布的一项临床前细胞层次研究显示,CA 组装的速率及程度同 lenacapavir 呈剂量依赖性增加,高浓度的 lenacapavir 可以加速畸形 CA 的成熟。这一体外组装动力学结果证明, lenacapavir 可以克服大多数 CA 抑制剂不具备质量协同作用的缺陷,并可以通过提高浓度以应对病毒体中过量的 CA 亚基。更重要的是, lenacapavir 在感染 HIV-1 的 MT-4 细胞(105 pmol/L)、CD₄⁺ T 细胞(32 pmol/L)、外周血单核细胞(23 种亚型, 20 ~ 160 pmol/L)和巨噬细胞(56 pmol/L)中平均最大半数效应浓度(EC₅₀)均远低于其他常用的抗艾滋病药物的 EC₅₀。在另一项联合用药实验中, lenacapavir 与其他抗逆转录病毒药物(其中包括替诺福韦阿拉芬胺、依非韦伦、多鲁替格拉韦和达鲁那韦)联合使用时表现出良好的协同作用,并保留了对具有耐药性的 HIV-1 变体的全部活性,这证明了其具备联合用药以治疗耐药性艾滋病患者的潜力。研究人员对 lenacapavir 在病毒复制周期的早期及晚期进行了药效测定,研究结果显示 lenacapavir 在复制早期 EC₅₀ 23 pmol/L,全周期测定 EC₅₀ 25 pmol/L 和复制晚期 EC₅₀ 439 pmol/L,这表明 lenacapavir 虽

然可以干扰 HIV-1 复制的早期和晚期,但对病毒复制早期阶段显示出更大的效力^[11]。

在临床前动物大鼠模型中显示,注射 lenacapavir 的工具化合物 GS-CA1 的活性长达 10 周;而在大鼠模型及狗模型研究表明,单次皮下注射 lenacapavir 可保持血浆浓度高于有效浓度(可抑制 95% HIV-1 的复制)>12 周,表明此类化合物具有长效药物的潜力^[12-13]。

5 临床研究

2019 年 3 月 7 日,吉利德公司在 2019 年逆转录病毒和机会感染会议(Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI)上公布了一项随机、双盲、安慰剂对照的 I 期临床试验结果,此次 I 期临床试验共评估 40 例身体健康的受试者,旨在探索 lenacapavir 的安全性、耐受性和药代动力学(PK)。受试者被随机(4:1)分为 4 个交错单剂量递增组和安慰剂组,分别接受 30、100、300 或 450 mg 的 lenacapavir (8 例/组)或安慰剂(2 例/组)。经 4 周(450 mg 给药组)至 20 周(30 mg 给药组)的研究,无死亡、严重不良事件(adverse events, AEs)和 3 级或 4 级 AEs。大多数 AEs 为轻度,最常见的 AEs 为注射部位红斑(47%)和疼痛(38%),这些症状均轻微且数日后自行消失。PK 的特征是长期暴露,皮下给药 lenacapavir 与持续给药一致,当剂量大于 100 mg 时,给药间隔至少 3 个月,可测量的浓度至少 32 周。这些数据表明 lenacapavir 有可能需要每 6 个月服用 1 次^[14]。

2019 年 7 月 22 日,吉利德公司首次发布了一项 I b 期试验的试验数据。此次 I b 期试验共招募 24 例未曾接受过 CA 抑制剂治疗的 HIV 感染者,旨在探索 lenacapavir 皮下注射 10 d 以上的安全性和抗病毒活性。将 24 例受试者随机分组后,对其进行单次皮下注射 lenacapavir (50、150 和 450 mg; n=6)与安慰剂(n=6)。试验终点为治疗 10 d 后 HIV-1 RNA 的最大减少量。在每个剂量组中,第 10 天 HIV-1 RNA 的平均最大减少量为 1.4 ~ 2.2 log₁₀ copies/mL,均显著高于安慰剂组(P<0.001)。在对安全性数据的双盲试验中, lenacapavir 表现出安全且耐受良好,无受试者出现严重 AEs 或因 AEs 而停止服药。最常见的 AEs 是

注射部位的轻到中度反应(疼痛41%和红斑28%),且数日后自行消失。本次研究首次提供了lenacapavir抗HIV-1的临床证据,证明抑制HIV-1 CA可使病毒载量显著下降,并支持进一步评估lenacapavir作为一种有效的抗逆转录病毒治疗方案的组成部分^[15]。

2020年3月11日,吉利德公司在2020年CROI上公布了2项关于lenacapavir的I期临床数据。第一项I b期随机、双盲试验评估了lenacapavir在HIV感染者中的安全性、抗病毒活性和药代动力学。此次试验共招募39例HIV感染者随机接受单次皮下注射lenacapavir(20、50、150、450或750 mg)或安慰剂。试验终点为给药后第10天血浆HIV-1 RNA的最大减少量。报告截止前,仅给出了20~450 mg剂量组的结果,750 mg给药组的受试者处于试验阶段。与安慰剂组相比,接受20~450 mg组的受试者在第10天时HIV-1 RNA显著降低($P<0.001$),第10天HIV-1 RNA的最大减少范围为0.8~3.0 log₁₀ copies/mL,预测的最大HIV-1 RNA减少量(E_{max})为2.2 log₁₀ copies/mL, lenacapavir安全且耐受良好。最常见的AEs为注射部位反应,多为轻度和短暂性反应。在另一项随机、安慰剂对照的I期临床试验中评估了HIV阴性个体口服lenacapavir的安全性、药代动力学和食物效应。第一组为禁食组,40例受试者随机接受单剂量口服lenacapavir(50、300、900或1800 mg)或安慰剂。第二组的16例受试者在进食高脂肪食物或较清淡的食物后接受单剂量口服lenacapavir(300 mg)。中期结果在35 d(300 mg禁食组和900 mg禁食组)或8 d(非禁食组)后呈现。Lenacapavir在单次口服高达1800 mg后,表现出安全且耐受性良好。最常见的AEs是背痛和头痛。Lenacapavir的半衰期约为12 d,药代动力学不受高脂或低脂饮食的影响。这些数据支持lenacapavir可作为口服药物(每周1次)且不需考虑食物的影响^[16]。

2020年7月4日,第23届国际艾滋病大会上吉利德公司公布了一项临床研究数据,此临床试验为单次上升剂量(single-ascending-dose, SAD)的第一阶段研究,采用随机、双盲、安慰剂对照的方法。共招募30例受试者随机分组,皮下注射300 mg/mL的lenacapavir(每组n=8)或安慰剂(n=2),给药组分别给予lenacapavir 300 mg(1×1.0 mL)或900 mg(3×1.0 mL或2×1.5 mL)。所有受试者均完成了给药,并在约64周后收集了药代动力学和安全性数据。试验结果显示, lenacapavir初始释放缓慢,治疗性血浆浓度在单次给药900 mg剂量(3×1.0 mL)后持续至少6个月,以2×1.5 mL注射900 mg组也观察到类似的结果。Lenacapavir暴露量一般按剂量比例从300 mg增加到900 mg,最大浓度达到11~14周,半衰期约为15周。Lenacapavir耐受性良好,未发生与研究药物相关的严重AEs或导致研究停止。最常见的AEs是注射部位硬化(87%)、疼痛(63%)和红斑(70%),且无3级及以上临床相关实验室结果异常^[17]。

Lenacapavir的抗HIV-1相关主要临床试验情况见表1^[18]。

综上所述,虽然艾滋病已逐渐成为一种可控制的慢性疾病,但就目前来看,实现2020年抗艾目标将无法实现,这说明距离完全控制艾滋病还有很长的一段路要走。多药耐药性、不良反应及依从性差等问题均是抗艾滋病药物亟待解决的问题,而lenacapavir的出现恰好可弥补现有抗逆转录药物的缺陷。Lenacapavir的临床及临床前试验数据不但证明药效高于目前获批的抗逆转录药物,同时在单次口服1800 mg后仍表现出良好的安全性及耐受性。对比需要每日服药的现有药物, lenacapavir在临床试验中给药间隔为6个月,证明其具备长效抗HIV-1的潜在作用。相信lenacapavir及HIV-1 CA抑制剂的发展会为艾滋病患者的生存质量带来进一步的提高和改善。

表1 已完成及即将开展的lenacapavir抗HIV-1相关临床试验

试验编号	试验阶段	进度	受试者数量(例)	开始时间	完成时间
NCT03739866	I期	已完成	53	2018年11月	2020年6月
NCT04150068	II/III期	招募中	100	2019年11月	2023年10月
NCT04143594	II期	招募中	175	2019年11月	2023年3月

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data[EB/OL]. (2020-07-28)[2020-08-16]. <http://www.who.int/gho/hiv/en/>.
- [2] McArthur C, Gallazzi F, Quinn T P, et al. HIV capsid inhibitors beyond PF74[J]. *Diseases*, 2019, 7(4):56.
- [3] 吴雪韵, 沈银忠. 艾滋病抗病毒治疗新进展[J]. *传染病信息*, 2019, 32(1):87-93.
- [4] Gardner E M, McLees M P, Steiner J F, et al. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(6):793-800.
- [5] Singh K, Gallazzi F, Hill K J, et al. GS-CA compounds: first-in-class HIV-1 capsid inhibitors covering multiple grounds[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:1227.
- [6] Lamorte L, Titolo S, Lemke C T, et al. Discovery of novel small-molecule HIV-1 replication inhibitors that stabilize capsid complexes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 4622-4631.
- [7] Kelly B N, Kyere S, Kinde I, et al. Structure of the antiviral assembly inhibitor CAP-1 complex with the HIV-1 CA protein[J]. *J Mol Biol*, 2007, 373: 355-366.
- [8] Blair W S, Pickford C, Irving S L, et al. HIV capsid is a tractable target for small molecule therapeutic intervention[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(12):1001220.
- [9] 李东岳, 展鹏, 刘新泳. HIV-1 衣壳蛋白抑制剂的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2011(5):71-78.
- [10] Lisa M. Conquering HIV's capsid[J]. *C&EN Global Enterprise*, 2017, 95(31):23-25.
- [11] Link J O, Rhee M S, Tse W C. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule[J]. *Nature*, 2020, 1(1):1.
- [12] Jarvis L M. Conquering HIV's capsid[J]. *Chem Eng News*, 2017, 95:23-25.
- [13] Carnes S K, Sheehan J H, Aiken C. Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13: 359-365.
- [14] Businesswire. Gilead announces data from two studies supporting further development of GS-6207, novel, HIV-investigational 1 capsid inhibitor as a component of future long-acting HIV therapies[EB/OL]. (2019-03-07)[2020-08-16]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/3/gilead-announces-data-from-two-studies-supporting-further-development-of-gs6207-a-novel-investigational-hiv1-capsid-inhibitor-as-a-component-of-fu>.
- [15] Businesswire. Gilead presents proof-of-concept data for GS-6207, a first-in-class capsid inhibitor, in people living with HIV[EB/OL]. (2019-07-22)[2020-08-16]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/7/gilead-presents-proof-of-concept-data-for-gs6207-a-first-in-class-capsid-inhibitor-in-people-living-with-hiv>.
- [16] Businesswire. New clinical study data for Gilead's investigational HIV-1 capsid inhibitor GS-6207 presented at CROI 2020[EB/OL]. (2020-03-11)[2020-08-16]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/3/new-clinical-study-data-for-gilead-investigational-hiv-1-capsid-inhibitor-gs-6207-presented-at-croi-2020>.
- [17] Businesswire. Gilead sciences presents data supporting a potential six-month dosing interval for investigational HIV-1 capsid inhibitor lenacapavir (GS-6207)[EB/OL]. (2020-07-04)[2020-08-16]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/7/gilead-sciences-presents-data-supporting-a-potential-six-month-dosing-interval-for-investigational-hiv1-capsid-inhibitor-lenacapavir-gs6207>.
- [18] ClinicalTrials. Search of GS-6207-list results [EB/OL]. (2020-08-16)[2020-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/>.

收稿日期:2020-08-16 本文编辑:郭美晨