

PD-1/PD-L1小分子抑制剂临床进展

杨帆, 刘敦恺, 王悦, 文博杰, 赖宜生*

中国药科大学新药研究中心, 多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年4月10日

摘要

PD-1/PD-L1是维持机体稳态的免疫检查点共抑制分子, 与肿瘤免疫逃逸密切相关。目前全球已有22款PD-1/PD-L1单抗获批用于治疗各类恶性肿瘤, 然而小分子抑制剂的研发却进展缓慢。自2015年百时美施贵宝公司公开第一份联苯类化合物专利以来, 至今已有15款PD-1/PD-L1小分子抑制剂进入临床开发。本文从简介PD-1/PD-L1的结构和信号通路出发, 分析部分PD-1/PD-L1小分子抑制剂的临床前研究, 侧重综述该类小分子抑制剂临床研究的进展。

关键词

免疫检查点疗法, PD-1/PD-L1, 小分子抑制剂, 临床进展

Clinical Progress of PD-1/PD-L1 Small Molecule Inhibitors

Fan Yang, Dunkai Liu, Yue Wang, Bojie Wen, Yisheng Lai*

Center of Drug Discovery, State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Apr. 10th, 2024

Abstract

PD-1/PD-L1 is an immune checkpoint co-suppressor molecule that maintains homeostasis in the body and is closely related to tumor immune escape. At present, 22 types of PD-1/PD-L1 monoclonal antibody have been approved globally for the treatment of various therioma, while the development of small molecule inhibitors is progressing slowly. Since the disclosure of the first patent for biphenyl compounds by Bristol Myers Squibb Company in 2015, 15 types of PD-1/PD-L1 small molecule inhibitor have been developed in clinical trials to date. This article starts with an

*通讯作者。

introduction to the structure and signaling pathways of PD-1/PD-L1, analyzes the preclinical studies of some small molecule inhibitors of PD-1/PD-L1, and focuses on reviewing the progress of clinical research on this type of small molecule inhibitor.

Keywords

Immune Checkpoint Therapy, PD-1/PD-L1, Small Molecule Inhibitor, Clinical Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自从 2011 年细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)单克隆抗体 Ipilimumab (Yervoy[®])上市以来, 以免疫检查点疗法(Immune Check Point Therapy, ICT)为代表的肿瘤免疫治疗取得了快速发展, 目前全球已有 25 款 ICT 单抗药物获批上市, 用于治疗超过 20 类肿瘤、涉及 100 多项适应症[1]。ICT 持久的临床反应给患者带来了前所未有的治疗效果。例如, PD-1 单抗 Nivolumab (Opdivo[®])联用 Yervoy 治疗晚期黑色素瘤的 6.5 年存活率高达 49% [2]。此外, 另一款 PD-1 单抗 Pembrolizumab (Keytruda[®])治疗进展性黑色素瘤的 7 年生存率达到 37.8% [3], 2023 年该药的销售量已突破 250 亿美元, 因此成为全球最畅销的药物[4]。毫无疑问, ICT 彻底改变了肿瘤的治疗模式, 让广大癌症患者看到了生的希望。然而, ICT 单抗药物也存在一些不足, 其中最大的问题是大多数肿瘤患者对 ICT 不响应, 加上单抗药物作为蛋白类分子存在免疫原性较强、代谢缓慢、渗透性差、生产成本低、仅能注射给药等问题, 限制了 ICT 在临床中的应用。相比于单抗, 小分子具有结构简单、易于改造和修饰、免疫原性低、透膜性强、可口服给药等优点, 因此在临床拥有较大需求的当下, 研发 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂有着广阔的应用前景。

2. PD-1/PD-L1 信号通路

2.1. PD-1/PD-L1 的结构与功能

PD-1 (CD279)是由 288 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白, 主要表达在免疫细胞的表面, 并拥有 PD-L1 (B7-H1, CD274)和 PD-L2 (B7-DC, CD273)两个配体[5]。PD-1 由 N 端免疫球蛋白可变区(IgV)、跨膜区和胞内尾部组成, 且尾部拥有两个功能不同的酪氨酸功能序列[6], 分别为“基于免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)”和“基于免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)” [7]。由于 PD-1 的尾部缺少构成二聚体较为重要的 Cys 残基, 细胞膜上的 PD-1 被认为以单体形式存在。PD-L1 为包含 C 端免疫球蛋白可变区(IgC)和 IgV 结构域的 I 型跨膜糖蛋白, 其胞质结构域较短, 容易触发细胞间信号传导[8]。PD-L1 可作为一种可溶形式(sPD-L1)存在, 其保留与 PD-1 相互作用的 IgV 配体结构域[9], 并且可作为单抗治疗后的肿瘤进程早期标志物[10]。在生理条件下, PD-1 与 PD-L1 结合便当作负性免疫调节因子以防过度免疫, 因此其作为免疫检查点的共抑制分子在维持机体免疫稳态中起重要作用。在肿瘤微环境(TME)中, PD-1/PD-L1 过度激活会协助肿瘤细胞逃避免疫攻击[11]。

2.2. PD-1/PD-L1 与肿瘤免疫逃逸的相关性

多项研究表明, PD-L1 在人类多种实体肿瘤过表达, 而且部分癌症患者血浆中还出现 PD-L1 过表达

的现象。目前普遍认为 PD-L1 过表达与多种肿瘤的不良预后相关[12]。在 TME 中, 由肿瘤浸润性免疫细胞产生的各种促炎细胞因子(如 γ -干扰素)通过诱导 PD-L1 表达形成免疫抑制性微环境, 从而促进肿瘤发展。当肿瘤细胞表面的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合后, PD-L1 的下游通路如 ITIM 和 ITSM 会招募 Src 同源磷酸酶 1 和 2, 将 CD28 和 TCR 下游信号通路中的关键蛋白去磷酸化, 导致 TCR 无法识别肿瘤细胞上的 MHC I, 进而发生肿瘤免疫逃逸[13]。此外, PD-1/PD-L1 信号通路还能够阻碍 T 细胞周期的进程和促进调节性 T 细胞的增殖, 使 T 细胞原有的免疫功能逐渐丧失, 产生 T 细胞衰竭现象, 进一步加剧免疫逃逸[14]。正因如此, 自从 2014 年首款 PD-1 单抗 Opdivo 上市至今, 全球先后已有 22 款 PD-1/PD-L1 单抗获批上市, 因此 PD-1 及其配体 PD-L1 成为肿瘤免疫治疗领域开发最为成功的靶标。这些单抗通过与 PD-1 或 PD-L1 结合, 阻断 PD-1 与 PD-L1 结合, 从而逆转 PD-1/PD-L1 介导的免疫逃逸, 有效恢复 T 细胞的抗肿瘤功能。

3. PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研发

然而, PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研发却举步维艰, 目前全球尚无一款该类小分子抑制剂上市。这一方面反映了 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研发远远落后于单抗, 另一方面也暗示了小分子抑制剂的赛道充满着机遇与挑战。

3.1. 联苯类小分子抑制剂的发现

PD-1/PD-L1 小分子抑制剂研发的艰难与蛋白-蛋白相互作用(PPI)的特性相关。传统的 PPI 的接触面积大, 并且表面较为平整, 难以留有容纳小分子的空腔, 而小分子往往不足以阻碍两个蛋白的相互接触, 导致 PPI 小分子抑制剂研发极具挑战[15]。

直到 2015 年, 作为现代肿瘤免疫治疗的先驱, 百时美施贵宝(BMS)公司首次公开了一类具有联苯甲基片段的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂, 该类化合物结构中存在多处可供改造与修饰的位点, 因此很快便引起人们的关注。2016 年, 波兰雅盖隆大学 Holak 课题组率先解析了该类联苯抑制剂 BMS-202 和 PD-L1 结合的共晶结构(图 1 左, PDB:5J89), 结果显示, 联苯类化合物能够有效地诱导 PD-L1 产生二聚化, 而且重要的是, 小分子占据的二聚体形成的口袋限制了 PD-1/PD-L1 的结合, 从而抑制 PD-1/PD-L1 信号通路[16]。值得一提的是, 二聚化的 PD-L1 可被细胞内吞并降解[17]。这一独特的诱导二聚化机制使得该类化合物有望成为继 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 的第二款 PPI 药物, 因此众多业界和机构纷纷以 BMS 化合物作为先导化合物开展结构改造、修饰和优化研究。

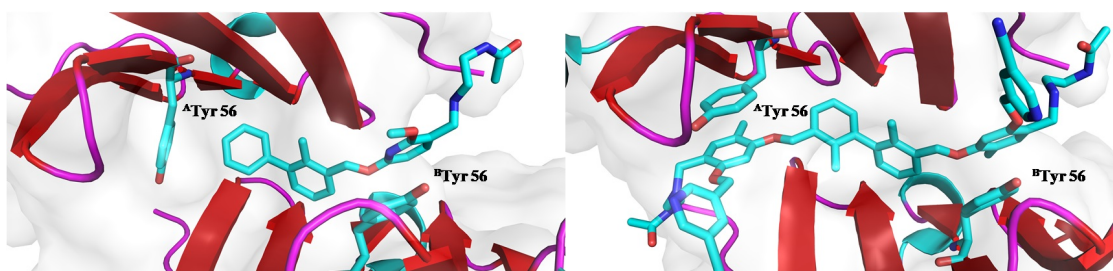


Figure 1. Long fragment causes conformational changes in A Tyr56 PDB: 5J89 (Left), 6RPG (Right)

图 1. 较长的片段使 A Tyr56 构象改变 PDBID: 5J89 (左), 6RPG (右)

直到 2023 年为止, BMS 公司陆续公开了 12 份 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂专利, 扩展了联苯类化合物的类型(图 2), 如以 BMS-1058 为代表的众多长链结构, 提示分子结构左侧苯环有较大的空间可供容纳亲水片段, 后续的晶体解析中发现原本左侧的 A Tyr56 处于易摆动状态, 可由较长的片段打开(图 1 右, PDB:

6RPG) [18]。然而直到最新公开的专利为止，BMS 公司仍未将任何一款 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂推向临床，这使得以联苯骨架分子为先导化合物进行改造的课题组和公司在探索中尤为注重自身化合物成药性的评价。

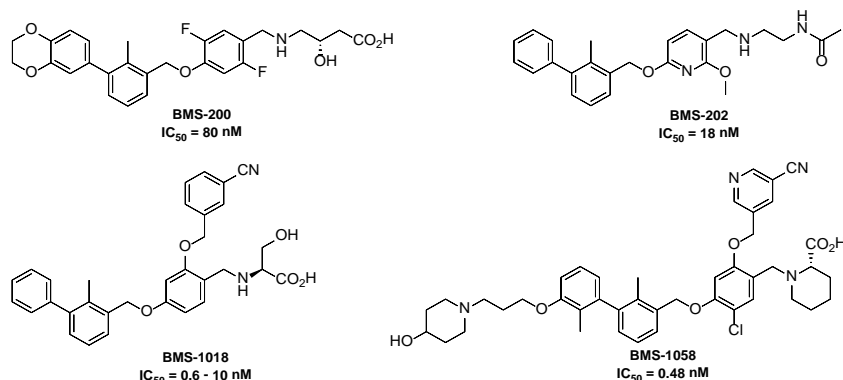


Figure 2. Representative biphenyl inhibitors disclosed by BMS company's patents [19] [20] [21]

图 2. BMS 公司专利公布的代表性联苯类抑制剂[19] [20] [21]

3.2. 小分子抑制剂的临床研究进展

目前，进入临床开发的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂多为联苯类化合物或其类似物，具体涉及国内外 13 家公司开发的 15 款候选药物，其中 Incyte 公司的 INCB086550 最先进入临床研究，随后该公司还推出 INCB099280 和 INCB099318。目前 INCB086550 和 INCB099280 正在开展 II 期试验，其余 13 款均在 I 期临床阶段。表 1 中列出了大多数目前临床上 PD-L1 的小分子抑制剂，图 3 中则列出了部分 PD-L1 的小分子抑制剂的结构。

Table 1. Targeted PD-L1 small molecule inhibitors in clinical trials

表 1. 临床中靶向 PD-L1 的小分子抑制剂

药物	公司	FDA 批准临床进展
INCB086550	Incyte Corporation	临床 II 期
INCB099280	Incyte Corporation	临床 II 期
INCB099318	Incyte Corporation	临床 I 期
IMMH-010	Tianjin Chasesun Pharmaceutical Co., Ltd.	临床 I 期
GS-4224	Gilead Sciences	临床 I 期终止
BPI-371153	Betta Pharmaceuticals Co., Ltd.	临床 I 期
MAX-10181	Maxinovel Pty., Ltd.	临床 I 期
AB-101	Arbutus Biopharma	临床 I 期
FH-2001	Shanghai Fosun Pharmaceutical Co., Ltd.	临床 I 期
ABSK-043	Abbisko Therapeutics Co., Ltd	临床 I 期
CCX-559	ChemoCentryx, Inc.	临床 I 期
ASC-61	Gannex Pharma Co., Ltd.	临床 I 期
AN-4005	Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd.	临床 I 期
PMI-06	Precision BioSciences, Inc.	临床 I 期
CS-23546	Chipscreen Biosciences, Ltd.	临床 I 期

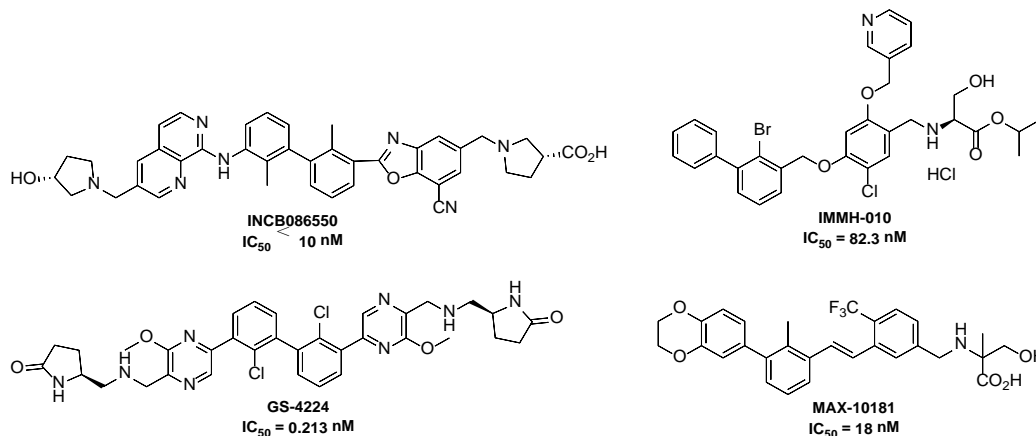


Figure 3. Partial clinical PD-1/PD-L1 small molecule inhibitor drug structure [22] [23] [24] [25]
图 3. 部分临床 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂药物结构[22] [23] [24] [25]

截止目前, Incyte 公司目前共发表了 5 篇有关临床 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的文章, 分别涉及 INCB086550 (图 3)、INCB099280 (结构尚未公开)、INCB099318 (结构尚未公开)的 I 期临床结果。2020 年, 该公司公布的一项 I 期临床试验初步结果显示, 给予 INCB086550 治疗后的实体瘤患者细胞表面的游离 PD-L1 大幅度减少, 体内 IL-2 等因子水平有所提升。表明口服 INCB086550 可带来与 PD-(L) 1 单抗相似的 T 细胞活化效果, 证明 INCB086550 能够阻断患者的 PD-1/PD-L1 相互作用[26]。2021 年, Incyte 公司进一步公布了针对成年晚期实体瘤患者的 I 期临床初步数据, 主要终点为 INCB086550 的安全性和耐受性、药理活性剂量和/或最大耐受剂量和 II 期推荐剂量的确认, 次要终点为药代动力学和药效学研究、以及由研究者确定的客观缓解率和疾病控制率。根据试验数据显示截止至 2021 年 4 月 9 日, 该研究对 79 例患者进行了治疗, 其中有 15 例出现了免疫治疗副反应中常见的外周神经性病变, 但维持现状后能够自行得到缓解或者改善。最终有 68 例有效治疗病例, 其中客观缓解率为 11.8%, 疾病控制率为 19.1%。另外, 临床数据还显示, INCB086550 在治疗微卫星高度不稳定型结肠癌中能持续应答 5.78 个月, 甚至更久。总之, 该项研究观察到的免疫相关不良反应, 除外周神经病变外, 其余与单抗药物的相一致, 而且 INCB086550 在治疗 PD-1/PD-L1 单抗敏感的肿瘤类型中已初步显示令人鼓舞的疗效, 因此值得进一步研究[27]。

2022 年, Incyte 公司再度公布 INCB086550 新的 I 期临床数据。截至 2022 年 4 月 1 日, 临床试验共纳入 138 名携带晚期实体瘤且 Eastern Cooperative Oncology Group 评级为 0~1 级的成年患者接受治疗, 剂量范围设置为每天 100 mg 一次到每天 800 mg 两次, 结果发现超过 20% 的患者出现治疗性不良事件, 50 例患者出现严重治疗性不良事件, 但未发生剂量限制性毒性。最终 121 例患者(87.7%)停止治疗, 其中 90 例因疾病进展而停止治疗; 10 例患者(7.2%)达到部分缓解, 2 例患者(1.4%)获得完全缓解(肛门鳞状细胞癌, 400 mg 每日两次)。报告中 Incyte 公司认为升高剂量时除了观察到免疫介导的外周神经病变发生率增加外, INCB086550 的安全性与单抗并无区别[28]。目前, Incyte 公司正进行 INCB086550 的 II 期临床试验, 用于治疗非小细胞肺癌等实体瘤[29]。

除此之外, Incyte 公司还在 2020 年和 2021 分别开始了 INCB099280 与 INCB099318 的 I 期临床安全性和耐受性研究, 根据后续公开的临床数据显示, 与 INCB086550 相比, 这两款候选药物耐受性总体良好, 并且均未发生剂量限制性免疫介导的外周神经病变, 因此值得进一步开展临床研究[30] [31]。

毫无疑问, 现阶段 Incyte 公司在 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂临床研究中推进力度最大。随后 Gilead 开发的 GS-4224 (图 3)于 2019 年 8 月成为第二款进入 I 期临床试验的 PD-1/PD-L1 小分子候选药物

(NCT04049617), 然而目前从美国临床试验数据库查到该药已终止临床试验, 具体原理不详, 且尚无临床试验数据。于此同时, 我国药企的小分子临床开发也不甘示弱, 其中天津红日药业开发的 IMMH-010 (图 4) 率先于 2019 年在国内申请开展临床研究。IMMH-010 是由中国医学科学院药物研究所冯志强课题组研发的 YPD-29B 异丙酯前药, 为联苯类化合物。YPD-29B 的结构与 BMS-1066 骨架较为相似, 但采用溴原子替换联苯片段中的甲基便使其抑制活性显著提高。IMMH-010 的马来酸盐临床前体内药效评价表明, 在携带 hPD-L1 MC38 细胞的 hPD-1 小鼠荷瘤模型中给予 IMMH-010 的马来酸盐(10 mg/kg, p.o., qd), 20 天后抑瘤率达到了 67.9%, 与 PD-L1 单抗组药效无显著差异, 而且小鼠的体重未见明显下降, 具有较高的安全性[32]。随后 IMMH-010 又进行了种间差异和活性代谢物的检测, 结果显示 YPD-29B 是其主要代谢产物, 并且 IMMH-010 在啮齿动物血浆中迅速转化为原药 YPD-29B, 而在灵长类动物血浆中却保持相对稳定。这样的差异与酯酶的分布有关, 表明设计前药的策略是合理的[33] [34]。

再极医药开发的 MAX-10181 (图 4) 是国内第 2 款进入临床开发的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂。该化合物主要是用乙烯基替代 BMS 联苯类抑制剂中潜在的代谢位点——亚甲氧基, 并在中心苯环上引入一个三氟甲基来改善理化参数。该公司在 2020 年美国癌症研究学会(American Association for Cancer Research, AACR)报告了 MAX-10181 的临床前研究结果, 显示该候选药物对人源化小鼠荷瘤的抑制率大幅度优于 Keytruda。随后该公司网上公布消息, MAX-10181 在澳大利亚和中国开展临床 I 期试验中展现出良好的安全性、耐受性和药代参数。同时对比于 Keytruda, MAX-10181 在 PD-L1 低表达的患者中具有相似的疾病控制率。更重要的是, 在单抗耐药或不耐受的病人中 MAX-10181 获得了积极的疗效数据。2023 年 10 月 23 日, MAX-10181 联合卡培他滨治疗晚期/转移性实体瘤的 II 期临床研究获得国家药品监督管理局(NMPA)批准。据悉, 再极医药将在 2024 年 AACR 年会上进行展示 MAX-10181 治疗脑胶质瘤的动物药效数据[35]。

贝达药业开发的 BPI-371153 是一款可供口服的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂。该公司官网揭露, 临床前数据显示, BPI-371153 可有效诱导和稳定 PD-L1 二聚体的形成及内吞, 从而强有力地阻断 PD-L1/PD-1 相互作用拟用于局部晚期或转移性实体瘤或复发/难治性淋巴瘤患者的治疗[36]。目前 BPI-371153 的结构尚未公开, 该公司公开的专利中 BPI-13 对成年 C57 雌性小鼠进行药代参数测试结果表明, 在给药(5 mg/kg, p.o.)后 0.5、2、4 h 时药物血浆浓度分别达到 558、1990、2430 ng/mL, 是综合表现最佳的化合物[37]。

阿诺公司开发的 AN-4005 也是一款可口服的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂[38]。AN-4005 于 2021 年申请进入临床 I 期, 但其结构尚未公开。该公司公开的专利中化合物 114 的活性最强, 其 EC_{50} 为 14 nM (图 4) [39]。化合物 114 采用构象限制策略, 将联苯上的甲基和邻位亚甲氧基衍变成 N-亚甲基吡啶环。此外, 化合物 114 较为特殊的一点是右侧亲水片段改为叔胺。

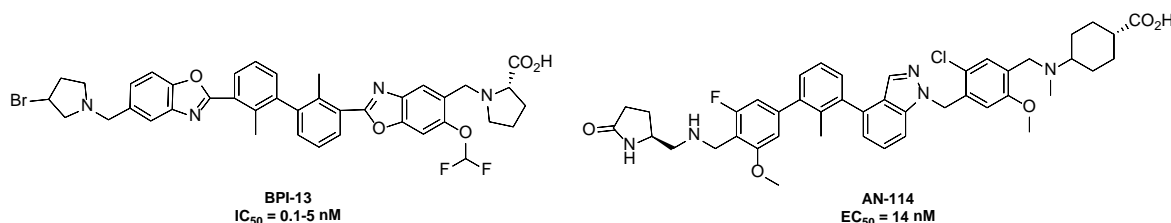


Figure 4. Speculating PD-1/PD-L1 small molecule inhibitor drug structure [37] [39]

图 4. 推测 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂药物结构[37] [39]

3.3. 临床前小分子的研究进展

除了上述已进入的临床开发阶段候选药物外, 国内仍有许多优选的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂为企业

所青睐而被收购(图 5)。L7 为孙宏斌课题组开发的小分子抑制剂, IC_{50} 达到了个位数纳摩尔, SPR 实验显示 L7 与 hPD-L1 结合的 K_D 值为 3.34 nM, 具有很高的亲和性。L7 采用苯并噁二唑替代了 BMS-1018 氰基取代的苯环, 分子对接显示该杂环能够与 PD-L1 蛋白的氨基酸残基形成更多的作用。L7 使用前药策略制成乙酯后在 SD 大鼠体内口服生物利用度达到 9.12%, 口服半衰期为 3.43 h, 且在体内代谢后可顺利转化为原药。用 L7 的乙酯(25 mg/kg, i.g., qd)对携带 hPD-L1 MC38 细胞的 hPD-1 小鼠进行实验, 30 天后肿瘤生长抑制率为 44.2%, 没有观察到小鼠产生体重减轻的现象[40]。L7 的相关专利已转让给江苏中旗科技股份有限公司。

蒋晟课题组通过将联苯类抑制剂中的亚甲氧基直接去除得到三联芳环类衍生物, 其中化合物 24 体外活性最强(图 5)。难得的是, 该化合物在 SD 大鼠中口服给药的生物利用度达到 22%, 口服半衰期为 6.4 h。小鼠体内药效学评价结果表明, 该化合物(40 mg/kg, p.o., qd)对荷 CT26 细胞 BALB/c 小鼠移植瘤的抑制率达到 57%, 而 PD-L1 单抗组抑瘤率为 45% [41]。该化合物的专利已转让给药康众拓(江苏)医药科技有限公司。

此外, 徐云根课题组开发了以 II-1 为代表的具有长链联苯片段的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂, 主要是将 BMS 公司的 BMS-1058 左侧脂肪环片段替换为氨基酸取代的 1*H*-1,2,3-三氮唑(图 5)。实验显示 II-1 对 hPD-L1 亲和力为 0.1-10 nM。实验结果表明该化合物可以剂量依赖性地促进 $INF-\gamma$ 的表达, 并且显著高于 BMS-202 的作用, 但略低于 Keytruda (5 μ g/mL)的效果[44]。将 II-1 制成双乙酯得到前药 II-18 后使用 II-1 与 II-18 对携带 MC38-hPD-L1 细胞移植瘤的人源化 C57BL/6 小鼠进行实验, 14 天后 II-1 (25 mg/kg, i.p., bid)抑瘤率为 45.8%, 而 II-18 (25 mg/kg, i.g., bid)抑瘤率为 49.6%。而 II-1 (25 mg/kg, i.g., bid)抑瘤率较低, 表明制备成前药后 II-1 的口服抗肿瘤效果得到提升。急性毒性实验显示 II-1 与 II-18 在更高的剂量下的安全性仍优于较低剂量的 BMS-202 [45]。II-1 的相关专利已转让给西安新通药物研究股份有限公司。

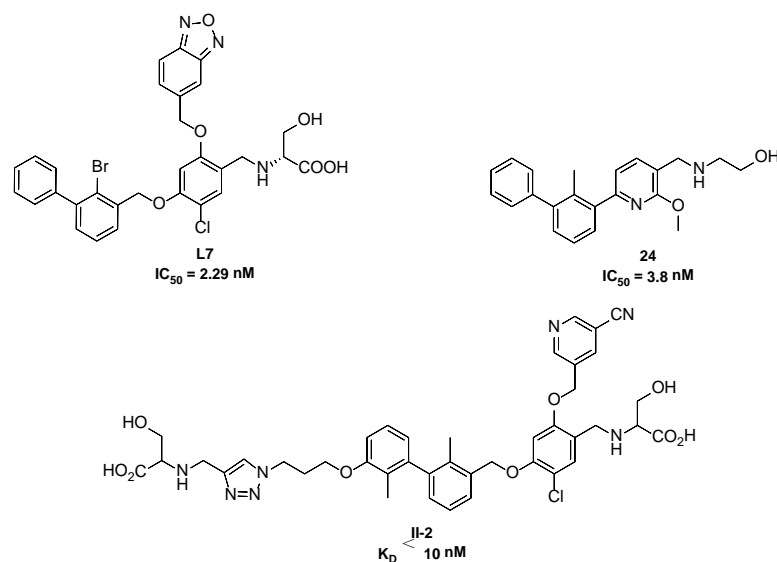


Figure 5. Structure of compounds in transferred patents [42] [43] [44]

图 5. 已转让专利中化合物结构[42] [43] [44]

4. 结语与展望

PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研发已经历第十年却仍未有一款药物能够上市, 临床进展缓慢使得研究人员开始将目标放在联用靶向蛋白降解嵌合体、双靶点抑制剂和共价抑制剂上, 旨在为 PD-1/PD-L1 药物

的开发提供有益的思路。然而目前这些小分子的研发起步较晚, 进入临床还需要一段时间。总体而言, PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研究已经从早期的火热转变为近期的平稳。与此同时其他免疫检查点单抗的上市也吸引着部分学者转而研究其小分子抑制剂, 而不再着眼于 PD-1/PD-L1。我们认为限制 PD-1/PD-L1 抑制剂研发的因素并非科研的热情, 而是科技的水平。由于现阶段物理观测技术的限制, 人类并未能对联苯类抑制剂如何诱导 PD-L1 二聚化的过程拥有更细致的认知, 仅是通过计算机进行一定程度的模拟[46]。因此现阶段对联苯类化合物的改造仍然处于摸索阶段, 并且联苯骨架的必要性同时限制了创新, 因此研发全新结构骨架的 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂势在必行。

此外, 除了向前看到 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂研发的势头, 还应当看到临床候选化合物遇到的问题。相比于特异性较高的单抗, 小分子的靶向能力弱于单抗, 疗效也低于单抗。十年磨一剑, 从已公布的 INCB086550 的临床数据来看其临床表现并非特别理想, 而且直至目前 INCB086550 的 II 期临床数据仍未公布, 因此 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研发仍有很长的路要走。

基金项目

国家自然科学基金项目(22277142)。

参考文献

- [1] Sharma, P., Goswami, S., Raychaudhuri, D., *et al.* (2023) Immune Checkpoint Therapy—Current Perspectives and Future Directions. *Cell*, **186**, 1652-1669. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.006>
- [2] Weiss, S.A. and Kluger, H. (2021) CheckMate-067: Raising the Bar for the Next Decade in Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 111-113. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02549>
- [3] Robert, C., Carlino, M.S., McNeil, C., *et al.* (2023) Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3998-4003. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01599>
- [4] Merck 公司 2023 年财报[EB/OL]. <https://www.merck.com/news/merck-announces-fourth-quarter-and-full-year-2023-financial-results/>, 2024-03-22.
- [5] Romero, Y., Wise, R. and Zolkiewska, A. (2020) Proteolytic Processing of PD-L1 by ADAM Proteases in Breast Cancer Cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 43-55. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02437-2>
- [6] Patsoukis, N., Wang, Q., Strauss, L., *et al.* (2020) Revisiting the PD-1 Pathway. *Science Advances*, **6**, Article eabd2712. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2712>
- [7] Yokosuka, T., Takamatsu, M., Kobayashi-Imanishi, W., *et al.* (2012) Programmed Cell Death 1 Forms Negative Costimulatory Microclusters that Directly Inhibit T Cell Receptor Signaling by Recruiting Phosphatase SHP2. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 1201-1217. <https://doi.org/10.1084/jem.20112741>
- [8] Chen, Y., Liu, P., Gao, F., *et al.* (2010) A Dimeric Structure of PD-L1: Functional Units or Evolutionary Relics? *Protein & Cell*, **1**, 153-160. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0022-1>
- [9] Hira-Miyazawa, M., Nakamura, H., Hirai, M., *et al.* (2018) Regulation of Programmed-Death Ligand in the Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Microenvironment Is Mediated through Matrix Metalloproteinase-Mediated Proteolytic Cleavage. *International Journal of Oncology*, **52**, 379-388. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4221>
- [10] Kathleen, M.M., Petra, R.-M., Long, Y., *et al.* (2022) Soluble PD-L1 as an Early Marker of Progressive Disease on Nivolumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, Article e003527. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003527>
- [11] Yin, Z., Yu, M., Ma, T., *et al.* (2021) Mechanisms Underlying Low-Clinical Responses to PD-1/PD-L1 Blocking Antibodies in Immunotherapy of Cancer: A Key Role of Exosomal PD-L1. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, Article e001698. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001698>
- [12] Nagato, T., Ohkuri, T., Ohara, K., *et al.* (2017) Programmed Death-Ligand 1 and Its Soluble Form Are Highly Expressed in Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Potential Rationale for Immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **66**, 877-890. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1987-x>
- [13] Bardhan, K., Aksoylar, H.-I., Le Bourgeois, T., *et al.* (2020) Publisher Correction: Phosphorylation of PD-1-Y248 Is a Marker of PD-1-Mediated Inhibitory Function in Human T Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 15905. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71090-y>

- [14] Saunders, P.A., Hendrycks, V.R., Lidinsky, W.A., *et al.* (2005) PD-L2: PD-1 Involvement in T Cell Proliferation, Cytokine Production, and Integrin-Mediated Adhesion. *European Journal of Immunology*, **35**, 3561-3569. <https://doi.org/10.1002/eji.200526347>
- [15] Jiang, M., Liu, M., Liu, G., *et al.* (2023) Advances in the Structural Characterization of Complexes of Therapeutic Antibodies with PD-1 or PD-L1. *mAbs*, **15**, Article 2236740. <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2236740>
- [16] Zak, K.M., Grudnik, P., Guzik, K., *et al.* (2016) Structural Basis for Small Molecule Targeting of the Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). *Oncotarget*, **7**, 30323-30335. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8730>
- [17] Guo, J., Yu, F., Zhang, K., *et al.* (2024) Beyond Inhibition against the PD-1/PD-L1 Pathway: Development of PD-L1 Inhibitors Targeting Internalization and Degradation of PD-L1. *RSC Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/D3MD00636K>
- [18] Muszak, D., Surmiak, E., Plewka, J., *et al.* (2021) Terphenyl-Based Small-Molecule Inhibitors of Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 Protein—Protein Interaction. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 11614-11636. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00957>
- [19] Zheng, X. and Chupak, L.S. (2015) Compounds Useful as Immunomodulators. WO Patent No. 2015034820A1.
- [20] Ding, M., Hewawasam, P., Langley, D.R., *et al.* (2015) Compounds Useful as Immunomodulators. WO Patent No. 2015160641A2.
- [21] Hewawasam, P., Langley, D.R., Yeung, K.-S., *et al.* (2017) Compounds Useful as Immunomodulators. WO Patent No. 2017066227A1.
- [22] Wu, L.X., Li, J.W., Qi, C., *et al.* (2018) Benzooxazole Derivatives as Immunomodulators. WO Patent No. 2018-119266A1.
- [23] 冯志强, 陈晓光, 杨阳, 等. 烟醇醚类衍生物、及其制法和药物组合物与用途[P]. 中国专利, 114853634A. 2022-08-05.
- [24] Cho, A., Graupe, M., Xu, J., *et al.* (2019) Pd-1/Pd-L1 Inhibitors. WO Patent No. 2018195321A1.
- [25] 王玉光, 张农, 吴添智, 等. 芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其制备方法、中间体、药物组合物及应用[P]. 中国专利, 109988144A. 2019-07-09.
- [26] Sarina, P.-P., Tara, M., Solmaz, S., *et al.* (2020) 419 Pharmacodynamic Biomarkers Demonstrate T-Cell Activation in Patients Treated with the Oral PD-L1 Inhibitor INCB086550 in a Phase 1 Clinical Trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, A255.
- [27] Eric Van, C., Hans, P., Brant, D., *et al.* (2021) 529 Phase 1 Study of INCB086550, an Oral PD-L1 Inhibitor, in Immune-Checkpoint Naive Patients with Advanced Solid Tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, A559. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-SITC2021.529>
- [28] Pinato, D.J., Banerji, U., Rottey, S., *et al.* (2023) 134P A Phase I Study Exploring the Safety and Tolerability of the All Molecule PD-L1 Inhibitor INCB099318 in Select Advanced Solid Tumors. *Immuno-Oncology Technology*, **20**, Article 100606. <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2023.100606>
- [29] 美国临床试验数据库[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/>, 2024-02-24.
- [30] Hans, P., Thierry, L., Marie, R., *et al.* (2022) 734 A Phase 1 Study Exploring the Safety and Tolerability of the Small-Molecule PD-L1 Inhibitor, INCB099280, in Patients with Select Advanced Solid Tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, A766.
- [31] David, P., Ruth, P., Martin, G., *et al.* (2022) 622 A Phase 1 Study Exploring the Safety and Tolerability of the Small-Molecule PD-L1 Inhibitor, INCB099318, in Patients with Select Advanced Solid Tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, A654.
- [32] Lai, F., Ji, M., Huang, L., *et al.* (2022) YPD-30, a Prodrug of YPD-29B, Is an Oral Small-Molecule Inhibitor Targeting PD-L1 for the Treatment of Human Cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 2845-2858. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.031>
- [33] Jiang, J., Zou, X., Liu, Y., *et al.* (2021) Simultaneous Determination of a Novel PD-L1 Inhibitor, IMM-010, and Its Active Metabolite, YPD-29B, in Rat Biological Matrices by Polarity-Switching Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Application to ADME Studies. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 677120. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.677120>
- [34] Wang, Y., Liu, X., Zou, X., *et al.* (2021) Metabolism and Interspecies Variation of IMM-010, a Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitor Prodrug. *Pharmaceutics*, **13**, Article 598. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050598>
- [35] 再极医药[EB/OL]. <http://www.maxinovel.com/news.html>, 2024-02-24.
- [36] 贝达药业[EB/OL]. <https://www.bettapharma.com/newdrug/projects>, 2024-03-16.

- [37] 王义乾, 张垚, 张春辉, 等. 免疫调节剂及其组合物和应用[P]. 中国专利, 115884972A. 2023-03-31.
- [38] 阿诺生物医药[EB/OL]. <https://cn.adlainortye.com/index.php/newsinfo?id=81>, 2024-03-15.
- [39] Yu, Z.Y., Li, P., Xu, B.D., *et al.* (2021) PD-1/PD-L1 Inhibitors. WO Patent No. 2021129584A1.
- [40] Liu, L., Yao, Z., Wang, S., *et al.* (2021) Syntheses, Biological Evaluations, and Mechanistic Studies of Benzo[c][1,2,5] Oxadiazole Derivatives as Potent PD-L1 Inhibitors with *in vivo* Antitumor Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 8391-8409. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00392>
- [41] Wang, T., Cai, S., Wang, M., *et al.* (2021) Novel Biphenyl Pyridines as Potent Small-Molecule Inhibitors Targeting the Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Interaction. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 7390-7403. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00010>
- [42] 孙宏斌, 刘鏊, 王仕军, 等. 联苯类化合物及其制备方法和医药用途[P]. 中国专利, 111909108A. 2020-11-10.
- [43] 蒋晟, 郝海平, 王天雨, 等. 苯基取代的五元杂环类化合物及其制备方法、用途和药物组合物[P]. 中国专利, 111718310A. 2020-09-29.
- [44] 徐云根, 张宏波, 朱启华, 等. 一种新型联苯类衍生物及其制备方法与医药用途[P]. 中国专利, 113135895A. 2021-07-20.
- [45] 徐云根, 张宏波, 朱启华, 等. 一种新型联苯类衍生物及其制备方法与医药用途[P]. 中国专利, 113461668A. 2021-10-01.
- [46] Guo, Y., Jin, Y., Wang, B., *et al.* (2021) Molecular Mechanism of Small-Molecule Inhibitors in Blocking the PD-1/PD-L1 Pathway through PD-L1 Dimerization. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4766. <https://doi.org/10.3390/ijms22094766>