

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCESCELMoDs 类 IKZF_{1/3} 降解剂的研究进展吴雄^{1,2}, 焦宇², 吕仕铭¹, 陈亚东^{2*}, 梅德盛^{1**}

(1. 苏州国匡医药科技有限公司, 江苏 苏州 215000; 2. 中国药科大学理学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] IKZF₁ (Ikaros) 和 IKZF₃ (Aiolos) 是一种锌指转录因子, 涉及多种信号通路和调节机制, 对免疫细胞发育和内环境稳定尤为关键。IKZF_{1/3} 过度表达与多种血液系统恶性肿瘤的发生和发展密切相关。免疫调节药物 (IMiDs) 通过与 cereblon (CRBN) E3 连接酶相互作用降解 IKZF_{1/3}, 其在临床上与其他药物如蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体等联用被用来治疗多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤等肿瘤。然而, 上述疗法对于复发性/难治性肿瘤的效果不佳, 存在未被满足的巨大临床需求。CRBN E3 泛素连接酶调节剂 (CELMoDs) 作为一种新型免疫调节药物, 能够更有效、更深度地降解 IKZF_{1/3}, 显示出良好体内外活性, 其中多个化合物已经进入临床研究。通过对 CELMoDs 类 IKZF_{1/3} 降解剂的研究进展进行综述, 以期为抗血液肿瘤药物的开发提供参考。

[关键词] IKZF_{1/3}; 肿瘤; 免疫调节药物; CRBN E3 泛素连接酶调节剂

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 01-0066-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.01.007

Advances in Research on CELMoDs IKZF_{1/3} DegradersWU Xiong^{1,2}, JIAO Yu², LYU Shiming¹, CHEN Yadong², MEI Desheng¹

(1. Suzhou Guokuang PharmTech. Co., Ltd, Suzhou 215000, China; 2. School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] IKZF₁ (Ikaros) and IKZF₃ (Aiolos) are zinc finger transcription factors, which involve a variety of signal pathways and regulatory mechanisms, and are particularly critical to the development of immune cells and the stability of the internal environment. The overexpression of IKZF_{1/3} is closely related to the occurrence and development of a variety of hematological malignancies. Immunomodulatory drugs (IMiDs) degrade IKZF_{1/3} by interacting with cereblon (CRBN) E3 ligase. In clinical practice, IMiDs in combination with other drugs such as proteasome inhibitors and monoclonal antibodies, are applied for the treatment of multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma and other cancers. However, the above strategy for recurrent/refractory tumors is not satisfactory, and there is still a huge unmet clinical demand. CRBN E3 ubiquitin ligase modulators (CELMoDs), a new type of novel immunomodulatory drugs, can degrade IKZF_{1/3} more effectively and deeply, and show its superiority in *in vitro* and *in vivo* trials. Quite a few CELMoDs have entered clinical evaluation. This paper reviews the research progress of CELMoDs IKZF_{1/3} degraders in order to provide some reference for the development of anti-hematologic tumor drugs.

[Key words] IKZF_{1/3}; tumor; immunomodulatory drug; CRBN E3 ubiquitin ligase modulator

1 IKZF_{1/3} 概述1.1 IKZF_{1/3} 生理功能

IKZF₁ (Ikaros) 和 IKZF₃ (Aiolos) 属于 Ikaros

家族蛋白, 是一类具有高度保守锌指结构的转录因子, 通过选择性剪切可以产生不同的蛋白质亚型, 不同亚型以及同族蛋白之间可以形成同源二聚体, 如 Ikaros-Ikaros 和异源二聚体, 如 Ikaros-Aiolos, 发挥多种生理学功能^[1]。

IKZF_{1/3} 通过与各种被称为表观遗传调节和染色质重塑的核因子结合, 既可以作为基因转录抑制因子又能够作为基因激活因子^[2]。如果通过直接结合 Mi-2 来招募组蛋白重塑复合物, 如染色质重塑和脱

接受日期: 2022-10-10

*** 通信作者:** 陈亚东, 教授, 博士生导师;

研究方向: 小分子靶向药物的设计和活性研究;

Tel: 025-86185153; **E-mail:** ydchen@cpu.edu.cn

**** 通信作者:** 梅德盛, 研究员;

研究方向: 小分子创新药物成药性研究及其开发;

Tel: 0512-6262449; **E-mail:** maymi@163.com

乙酰基酶复合物 NuRD (Ikaros 与乙酰转移酶、甲基转移酶、脱乙酰基酶和染色质重塑复合物共同构成 NuRD 复合物), 它将介导基因抑制; 如果整合到依赖三磷酸腺苷 (adenosinetriphosphate, ATP) 的染色质重塑复合物 SW1/SNF (switch/sucrose non-fermentable) 中, 将介导基因激活。

IKZF_{1/3} 在各种造血和免疫细胞中发挥多效性作用, 淋巴细胞的分化、增殖尤其依赖于 IKZF_{1/3}。IKZF₁ 是造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 和淋巴-髓系启动的多能祖细胞 (lymphoid-primed multipotent progenitor, LMPP) 中促进淋巴系启动的关键转录因子^[3]。在 T 细胞中, IKZF₁ 和 IKZF₃ 都参与了白细胞介素 2 (interleukin 2, IL-2) 表达的直接调节, 由于 IL-2 是许多辅助性 T 细胞基因程序的关键、差异性调节因子, 这种机制有可能广泛影响辅助性 T 细胞亚群的分化和功能^[4]。在 B 细胞前体中, IKZF₁ 通过与超级增强子 (super enhancer, SE) 结合, 诱导 pre-B 细胞分化所需的基因表达 (如 *Syk*、*Blnk*、*Il2r*、*Cd79b* 和 *Foxo1*), 从而促进 pre-B 细胞的分化^[5]; IKZF₃ 在 B 细胞分化成熟的中后期占主导地位, 介导激活 B 细胞对刺激的反应和 B 细胞增殖^[6]。在固有淋巴细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 中, IKZF_{1/3} 则作为 ILC3-ILC1/自然杀伤细胞 (nature killer cell, NK) 细胞转分化的重要调节因子^[7]。

1.2 IKZF_{1/3} 与相关疾病

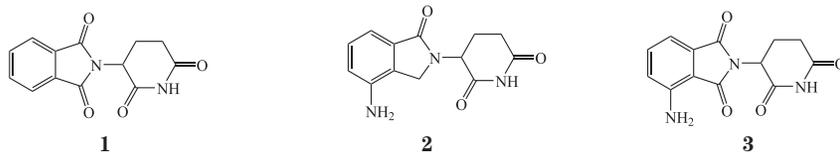
IKZF_{1/3} 的功能紊乱已在恶性肿瘤、自身免疫病和免疫缺陷等多种疾病的病理过程中被发现。IKZF₁ 的缺失或功能失调与急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和急性髓系

白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 的耐药性、高复发率和不良预后密切相关^[8]。IKZF₃ 上的一个复发性突变是慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 的潜在癌症驱动因素, 在非霍奇金淋巴瘤 (non Hodgkin's lymphoma, NHL)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的外周血单个核细胞亚群中, 也发现 IKZF₃ 表达上调^[9]。IKZF_{1/3} 还被发现在多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 中过度表达, 导致恶性浆细胞的大量增殖^[10]。IKZF_{1/3} 调控着干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 和 c-Myc 的表达, IRF4 和 c-Myc 在一个正反馈回路中相互调节, IRF4 与促进其表达的 c-Myc 基因启动子区域结合, c-Myc 则反式激活 *IRF4* 基因, 这种特殊的调节回路维持着 MM 细胞的异常增殖。

2 CELMoDs 概述

2.1 CELMoDs 的前身—免疫调节药物

沙利度胺 (thalidomide, **1**) 及其衍生物可以通过诱导细胞因子的产生来调节 T 细胞和 NK 细胞等免疫细胞的功能, 如 IL-2、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等^[11]。因此, 沙利度胺及其类似物, 包括来那度胺 (lenalidomide, **2**) 和泊马度胺 (pomalidomide, **3**), 被称为免疫调节药物 (immunomodulatory drugs, IMiDs)。IMiDs 影响着肿瘤微环境中 T 细胞、B 细胞等免疫细胞的增殖分化和功能表达, 因此其具有强大的免疫刺激特性和直接的抗肿瘤活性。



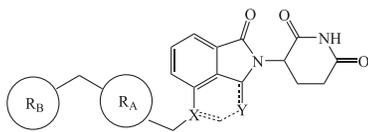
在 MM 患者的治疗中发现, IKZF_{1/3} 是 IMiDs 诱导的泛素化及随后降解的主要靶点^[12]。Cereblon (CRBN) 是一种 CRL4 (CUL4-RBX1-DDB1) 泛素连接酶复合物的底物受体, IMiDs 靶向结合 CRBN 后, 并不抑制 CRBN, 而是赋予 CRBN 新的功能: 通过改变泛素连接酶的底物特异性, 促进目

标蛋白的募集^[13]。IMiDs 与 CRBN 结合后使底物被 CRBN-CRL4 复合物泛素化, 最终导致底物被 26S 蛋白酶体降解。IKZF_{1/3} 是首批被鉴定出的 CRBN 底物, 添加 CRBN 调节配体会触发它们的募集和降解^[14]。来那度胺和泊马度胺在不同细胞类型中均可诱导 IKZF₁ 和 IKZF₃ 降解, 继而引发如抗肿瘤和

免疫调节特性相关的多种下游效应。

2.2 CELMoDs 结构及其应用

Cereblon E3 泛素连接酶调节剂 (CELMoDs) 是一类新型的沙利度胺类似物, 同样可以用于降解 IKZF_{1/3}^[15]。就化学结构而言, CELMoDs 是 IMiDs 的深度结构改造物 (见图 1): 二者均含有戊二酰亚胺和异吲哚啉酮环结构, 但 CELMoDs 中具有额外结构如 R_A 片段 (一般为芳环如苯环) 和 R_B 片段 (一般为取代或未取代的环杂烷基)。与 IMiDs 相比, 这些额外结构片段可进一步与 CRBN 相互作用, 更深度地改变 CRBN 的蛋白构象, 从而提高对底物的结合力和特异性。两者具有共同但又差异性的作用机制, 从而产生类似但不同的细胞效应。



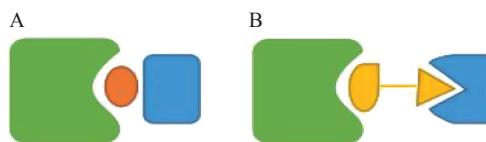
X: C, NH 或 O; Y: H, CH 或 O; R_A: 芳 (杂) 基; R_B: 环杂烷基

图 1 CELMoDs 的一般结构

Figure 1 General structure of CELMoDs

CELMoDs 作为一类典型的分子胶, 与蛋白降解靶向联合体 (proteolysis-targeting chimeras, PROTAC) 同为蛋白靶向降解类药物, 均是利用生物体内固有的泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 降解蛋白质, 但两者结构和具体作用机制并不相同 (见图 2)^[16]。PROTAC 由 3 部分组成, 分别为用于结合目标蛋白的配体、用于结合 E3 泛素连接酶的配体以及两配体之间的连接子^[17]。PROTAC 的结构与作用机制明确, 但相

对分子质量较大, 往往成药性不足且合成工艺复杂。CELMoDs 主要诱导或稳定泛素连接酶和底物蛋白之间的相互作用, 进而导致蛋白降解, 不需要在靶蛋白上有结合位点。CELMoDs 的相对分子质量较小, 成药性较高, 但当前仍缺乏合理有效的发现和设计策略。

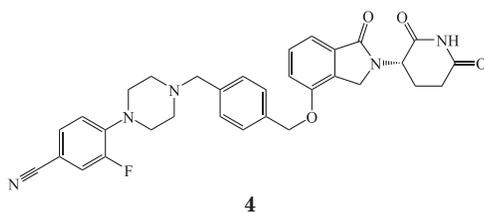


A: CELMoDs 连接模式; B: PROTAC 连接模式
绿色部分: E3 连接酶; 红色部分: CELMoDs; 黄色部分: PROTAC; 蓝色部分: 底物蛋白

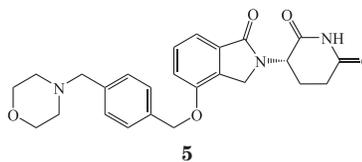
图 2 CELMoDs 与 PROTAC 的不同连接模式

Figure 2 Different connection modes between CELMoDs and PROTAC

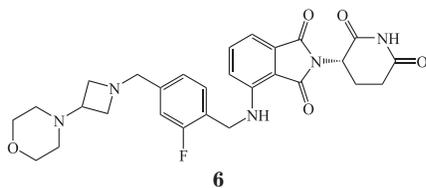
大多数 MM 患者最初对包括 IMiDs (如来那度胺和泊马度胺等) 和蛋白酶体抑制剂在内的联合疗法均有应答反应, 然而, 仍有一些患者对上述治疗缺乏初始反应 (即难治性)^[18]。同时, 尽管近年来 MM 患者平均生存率增加了一倍多, 但绝大多数患者出现药物治疗后依然会复发的情况。MM 治疗存在未被满足的巨大临床需求。基于此, CELMoDs 用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤 (relapse/refractory multiple myeloma, RRMM) 患者的临床研究正在积极进行中^[19]。现有 CELMoDs 主要用于降解 IKZF_{1/3}, 治疗 MM 在内的多种血液系统恶性肿瘤, 大多数尚处于早期研发阶段, 已进入临床开发的 CELMoDs 包括 CC-92480 (4)、CC-220 (5)、CC-99282 (6) 和 CFT-7455 (7) 等。



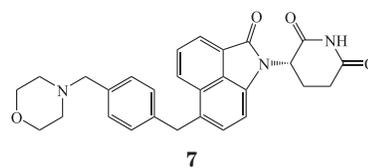
4



5



6



7

3 CELMoDs 临床研究进展

截至 2022 年 5 月, CELMoDs 类 IKZF_{1/3} 降解剂的研发公司、适应证、研发阶段和临床试验编号见表 1。

3.1 CC-92480

3.1.1 临床前研究 体外活性研究发现, 与泊马度胺相比, CC-92480 能够以更低的浓度、更快的速度降解 IKZF_{1/3}。在来那度胺耐药细胞中, CC-92480 能近乎完全降解 IKZF_{1/3}, 降解能力为泊马度胺 1 000 倍以上; 且 CC-92480 可稳定 p27 蛋白并诱导凋亡标记物 (如 cleaved caspase), 而泊马度胺则几乎没有

作用^[20]。小鼠移植瘤模型体内药效研究表明, 在来那度胺耐药 H929 R10-1 模型中, CC-92480 在 1、3 和 10 mg·kg⁻¹ 剂量下均显示出良好抑瘤效果, 其中 1 mg·kg⁻¹ 时抑瘤率即可达 75%^[21]。大鼠的药代动力学研究表明, CC-92480 以 1 mg·kg⁻¹ 经口给药后可迅速达到最大血浆浓度 (0.5~1 h), 半衰期约为 4 h, 口服生物利用度为 63%^[22]。CC-92480 的动物体内药代动力学参数显示出良好的应用前景, 符合血液系统肿瘤的治疗特点。对 CC-92480 的代谢产物进一步分析将有助于研究和改变药物的药代动力学性质。

表 1 CELMoDs 类 IKZF_{1/3} 降解剂临床研究进展

Table 1 Clinical research advances in IKZF_{1/3} degraders of CELMoDs

药物名称	研发公司	适应证	临床研发阶段	临床试验编号
CC-92480	百时美施贵宝	多发性骨髓瘤	II 期	NCT03989414
CC-220	百时美施贵宝	多发性骨髓瘤	II 期	NCT02773030
		系统性红斑狼疮		NCT02185040
CC-99282	百时美施贵宝	非霍奇金淋巴瘤	I 期	NCT03930953
CFT-7455	C4 Therapeutics	多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤	I 期	NCT04756726

3.1.2 临床研究 CC-92480 是首个进入临床的 CELMoDs。在一项多中心、剂量递增的临床试验 (NCT03989414) 中, 研究者评估了 CC-92480 与地塞米松 (dexamethasone, DEX)、硼替佐米 (bortezomib, BORT) 联合治疗 RRMM 的临床数据。在此研究中, RRMM 患者入组前均接受过 2~4 种治疗方案 (包括来那度胺), 并且在最后一次骨髓瘤治疗期间或之后均发生了疾病进展。CC-92480+DEX 联用给药组共 66 例患者入组, 口服给药, 周期为 28 d^[23]; 治疗中出现的常见 3/4 级治疗紧急不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE) 包括淋巴细胞减少症、贫血和感染; 最常见的剂量限制性毒性是中性粒细胞减少, CC-92480 的最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD) 为 1mg; 所有可评估患者的总有效率 (overall response rate, ORR) 为 21%, 其中 9 例患者有非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR), 疗效取决于用药剂量和用药周期, 但与 IMiDs 的难治性无关。CC-92480+DEX+BORT 联用给药组共 19 例患者入组^[24]; 没有患者出现剂量限制性毒性, 也没有达到

MTD; 最常见的 3/4 级 TEAE 是中性粒细胞减少症和血小板减少症; 所有剂量的总有效率为 73.7%, 较 CC-92480+DEX 给药组有明显提高; 基于安全性、有效性和药代动力学数据, 选择 1 mg 剂量的 CC-92480 作为 II 期临床研究推荐剂量 (recommended phase II dose, RP2D)。

综上所述, CC-92480 对于 IMiDs 的难治性患者临床疗效有限, 可能仅针对复发性 MM 有效, 而无法治疗难治性 MM。CC-92480 联合 BORT 后能进一步提高总体有效率, CC-92480 与 DEX、BORT 3 种药物之间应存在协同作用; CC-92480+DEX 联用的最大耐受剂量作为三药联用的 RP2D, 这可能是由于它们的作用机制并不相同所致。

3.2 CC-220 (Iberdomide)

3.2.1 临床前研究 CC-220 主要用于治疗 RRMM 和 SLE。体外活性研究发现, CC-220 结合 CRBN 的 IC₅₀ 约为 150 nmol·L⁻¹, 用 CC-220 (0.1 μmol·L⁻¹) 比用泊马度胺 (1 μmol·L⁻¹) 处理能够更快降低 IKZF_{1/3} 的浓度^[25]。与来那度胺和泊马度胺相比, CC-220 含有额外的苯基和吗啉基部分, 能够提

高其与 CRBN 的相互作用力; 底物更快降解可能是由于 CC-220 与 CRBN 的结合亲和力增加和/或 Iberdomide 结合 E3 连接酶后的底物特异性得到改善。

在来那度胺敏感 (H929) 细胞系、来那度胺获得性耐药 (H929/LR) 细胞系和 MM 细胞系的抗增殖研究中, 用泊马度胺或 CC-220 处理 H929 细胞会导致 G₀/G₁ 和亚 G₁ 细胞周期的时间依赖性增加, 且 CC-220 的活性始终高于泊马度胺和来那度胺; 而在 KMS-12-BM/PR 细胞中, 只有 CC-220 能有效诱导 IKZF_{1/3} 的快速消耗; 在 MM1.S 细胞中进行与硼替佐米的联合用药试验后发现, 泊马度胺和 CC-220 的诱导凋亡率均得到提高, 继续添加 DEX 能够增加它们的抗肿瘤效应^[26]。3 种药物在整个浓度范围内具有协同抗增殖作用, 这与 CC-92480 的临床结果一致。

3.2.2 临床研究 在首次健康志愿者中进行的一项双盲、单剂量递增 (single ascending dose, SAD) 的 I 期临床研究 (NCT01733875) 中, CC-220 口服给药的中位达峰时间 (t_{max}) 为 2.5~4 h, 半衰期为 9~13 h; 另一项多剂量递增 (multiple ascending dose, MAD) 试验 (NCT02034773) 中, 每天 1 次, 多次口服给药后, 第 7 天左右达到稳态, 此时 CC-220 在血浆中的浓度约为第 1 天的 2 倍, 半衰期为 10~20 h^[27]。两次临床试验显示 CC-220 的降解半衰期较长, 存在一定的药物累积。

目前, 一项适应证为 RRMM 的多中心、非盲和剂量探索 I/II 期研究 (NCT02773030) 正在进行中, 目的是评估 CC-220 作为单一疗法、与 DEX 联合使用、加或不加达鲁单抗或硼替佐米时的安全性、药代动力学和初步疗效^[28]: 截至 2021 年 6 月 2 日, 107 例患者入组, 给药组为 CC-220+DEX, 周期为 28 d, ORR 为 26.2%, 完全缓解 (complete response, CR) 为 0.9%, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 11.2 个月, II 期推荐剂量为 1.6mg; 82.2% 的患者出现 3/4 级 TEAE, 最常见的是中性粒细胞减少症、贫血症和血小板减少症。CC-220 的临床受益率与 CC-92480 并无明显差异, 但耐受性有所提高; 同时两者的副作用相似, 均出现在血液系

统中, 属于药物过量带来的副作用。

在一项 42 例 SLE 患者参加的 II a 期临床试验 (NCT02185040) 中, 患者接受 CC-220 治疗 12 周后, 在主要评估皮肤症状的皮肤红斑狼疮区域和严重性指数 (CLASI) 评分上, 不同剂量给药组患者平均下降了 4.3~7.8 分, 而对照组 (安慰剂对照) 上升了 0.4 分^[29]。CLASI 评分下降 4 分以上意味着明显的临床症状改善。CC-220 在 II 期临床 (NCT03161483) 继续显示出潜在临床有效性与良好的耐受性^[30]。目前 SLE 尚缺乏有效治疗药物, CC-220 在 SLE 领域临床研究的良好前景, 为 SLE 治疗开启了新方向, 但 CELMoDs 在 SLE 领域的应用更需高度关注中性粒细胞减少症的发生。因为 SLE 属于慢性病, 其安全性要求显著高于恶性肿瘤, 一定程度的中性粒细胞减少症的发生, 在恶性肿瘤领域可以接受, 但在慢性病领域可能不符合临床要求。CELMoDs 临床开发的趋势表明, CELMoDs 既可以用于治疗 MM, 也可以用于治疗 SLE 等自身免疫疾病, 从而实现 CELMoDs 药物的差异化开发。

3.3 CC-99282

3.3.1 临床前研究 体外活性研究表明, 与来那度胺和其他免疫调节剂相比, CC-99282 在一系列弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 及获得性化疗耐药 DLBCL 细胞中显示出较强的抗增殖、凋亡和免疫刺激活性; 在测试的 23 个肿瘤细胞系中, 有 20 个细胞系对 CC-99282 表现出敏感性, IC₅₀ 为 1~500 nmol·L⁻¹; 且 CC-99282 浓度小于 10 μmol·L⁻¹ 时, 非肿瘤细胞中未观察到一般的细胞毒性^[31]。小鼠异种移植瘤模型体内药效研究表明, 在不同给药方案下使用 CC-99282 (1~30 mg·kg⁻¹) 治疗的几种 DLBCL 异种移植模型均显示出显著的肿瘤消退和无瘤状态^[32]。这种强大的抗肿瘤活性伴随着 CC-99282 的分布可在多个组织器官中显现, 如在中枢神经系统淋巴瘤的颅内异种移植模型中, CC-99282 能够有效地穿过血脑屏障, 显示出抗肿瘤活性。

3.3.2 临床研究 一项非盲、剂量探索的 I 期临床试验 (NCT03930953) 评估了 CC-99282 在 R/R NHL 患者中的疗效、安全性和药物代谢动力学数据^[33]。

截至 2021 年 4 月 9 日, 30 例 DLBCL 患者和 5 例滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 患者已入组: 21 例患者出现与 CC-99282 相关的 3/4 级 TEAE, 最常见的是中性粒细胞减少症、血小板减少症; 剂量限制性毒性是血液学 TEAE, 给药剂量尚未达到 MTD; 在可耐受的剂量水平下, CC-99282 治疗的总缓解率为 40%, 包括 3 例 CR 和 7 例 PR; 药物代谢动力学分析表明, CC-99282 口服给药后可被迅速吸收, 并很好地分布到周围组织中, 但半衰期长达 50 h。

综上所述, 不同于其他 CELMoDs, CC-99282 被开发用于 R/R NHL, 从 I 期临床试验来看, 单药治疗即有较高获益, 具有可预见的临床疗效, 这或成为此类药物开发的新方向; 同时 CELMoDs 须高度关注药物的半衰期, 以避免由于药物蓄积而导致副作用特别是中性粒细胞减少症的发生。MM、NHL 等血液肿瘤自有其特殊性: 其靶点在血液系统中, 故而药物无需较长半衰期, 较长半衰期反而易导致脱靶效应等不良事件。血液肿瘤对药物半衰期的要求迥异于实体瘤, 此点需特别关注。

3.4 CFT-7455

3.4.1 临床前研究 体外活性研究表明, CFT-7455 结合 CRBN 的亲和力是泊马度胺的近 800 倍 (0.9 vs. 712 nmol·L⁻¹), 且能在细胞中取代已与 CRBN 结合的泊马度胺; 在 NCIH929 骨髓瘤细胞中, CFT-7455 降解 IKZF1 的 IC₅₀ 约为 10 pmol·L⁻¹, 具有极高的活性; 在 DLBCL、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 的体外细胞模型中, CFT7455 的 IC₅₀ 小于 100 nmol·L⁻¹; 在各种 MM 细胞模型中, IC₅₀ 均小于 1 nmol·L⁻¹^[34]。CFT-7455 的细胞水平活性远远优于传统 IMiDs 和其他 CELMoDs, 这可能得益于其引入的独特三环结构, 进一步提高了与 CRBN 的结合力。

小鼠移植瘤模型体内药效研究表明, 在小鼠间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) DL-40 模型中, 与同类药物相比, CFT-7455 展现出优异的抑瘤活性^[35]: CFT-7455 给药剂量在 10 μg·kg⁻¹ 时, 抑瘤效果显著优于 300 μg·kg⁻¹ 的 CC-92480, 更远优于 3000 μg·kg⁻¹ 的泊马度胺;

CFT-7455 给药剂量在 30 和 100 μg·kg⁻¹ 时, 可见肿瘤体积显著缩小, 部分小鼠肿瘤完全消失。CFT-7455 是目前动物移植瘤水平活性最高的 IKZF_{1/3} 降解剂。

3.4.2 临床研究 CFT-7455 是新一代 CELMoDs, 用于治疗 MM、NHL 等多种血液系统恶性肿瘤, 其中用于治疗 MM 已处于 I 期临床。

2022 年 4 月, C4 Therapeutics 公司公开了 CFT-7455 的一项非盲、多中心、I/II 期临床试验 (NCT04756726) 数据, 适应证为 RRMM, 共 5 例患者入组, 口服给药, 给药周期为 28 d^[36]。在首次接受 50 和 25 μg·d⁻¹ CFT-7455 治疗的患者中, 3 例患者达到疾病稳定 (stable disease, SD), 2 例患者发生疾病进展 (progressive disease, PD); CFT-7455 的 t_{max} 为 4 h, 半衰期为 48 h, 较长的半衰期导致了明显药物蓄积: 从第 1 天到第 15 天, AUC_{0-24h} 增加了 3~4 倍; CFT-7455 的 3~4 级中性粒细胞减少症发生率高达 80%, 停药 7 天后症状逐渐出现好转。目前, C4 Therapeutics 公司正考虑通过改变用药频率, 期望降低中性粒细胞减少的不良反应。CFT-7455 在 50 或 25 μg·d⁻¹ 时出现较为严重的副作用, 同时 50 μg·d⁻¹ 作为基于临床前数据预估的起始有效剂量, 这意味着并不能通过降低用药剂量来减少药物带来的不良反应。相比之下, CC-220 半衰期为 10~20 h, 3 级中性粒细胞减少症发生率为 44.9%^[27]; CC-99282 半衰期为 50 h, 中性粒细胞减少症发生率为 54%^[33]。CFT-7455 和 CC-99282 半衰期相近, 而中性粒细胞减少症的发生率有明显差异, 主要原因可能是 CFT-7455 生物学活性显著优于 CC-99282, 导致相同时间内脱靶效应更明显, 因而副作用更强。

在治疗 RRMM 患者的临床试验中, CC-92480、CC-220 与 DEX 联用后 ORR 均达到 20% 以上; 而 CFT-7455 虽在临床前动物模型中显示出比 CC-92480 高 30 倍左右的体内活性, 但其在单独给药的临床研究中, 临床有效率甚至未达到 ORR 标准, 而只能用疾病稳定描述。从 CELMoDs 临床开发经验来看, CELMoDs 的药物开发需与 DEX、BORT 等联用以此提高临床有效率。联合用药可通过协同

机制等多种机制有效增强临床药物的抗肿瘤活性, 是抗 RRMM 药物开发的实践总结, 也是抗 RRMM 药物开发过程中的趋势和内在要求。在临床方案设计中, 临床研究者尤其需注意加入 CELMoDs 与 DEX、BORT 或抗体药物的联合给药对照组。

CFT-7455 用于治疗 R/R NHL 正在进行临床试验注册中 (NCT04756726), 约有 164 例患者已在美国登记, 即将开展 I 期临床试验^[37]。

4 结语与展望

通过靶向降解蛋白质影响目标蛋白水平对于药物发现具有重大意义。IMiDs 诱导靶蛋白降解, 尤其是转录因子降解 (如 IKZF_{1/3}), 为治疗恶性肿瘤提供了一种新策略, 在开发新型治疗血液肿瘤药物方面具有巨大潜力。目前, IMiDs 在临床上广泛用于治疗 MM、NHL 和其他血液系统癌症^[38]。相较于

于 IMiDs, CELMoDs 具有延伸的结构片段, 可在 CRBN 表面形成额外相互作用位点, 从而增强 E3 泛素连接酶与靶蛋白的相互作用。在多种移植瘤模型研究中, 如 DL-40 等, CELMoDs 在动物体内的抑瘤效果明显优于 IMiDs。基于 CC-92480、CC-220、CC-99282 和 CFT-7455 等药物的 CELMoDs 已成为一种极具吸引力的癌症治疗技术。

综上所述, 用于降解 IKZF_{1/3} 的 CELMoDs 开发已获得一定成效, 但也存在一些不足。在 CELMoDs 药物应用中, 药物完成生物学功能后应尽快从血液循环系统中清除。具体而言, 新型 CELMoDs 在保持高生物学活性的同时, 需将药物半衰期显著降低, 如从现有药物半衰期的 20~50 h, 调整至几小时。具备上述特征的新型 CELMoDs, 在临床中与 DEX、BORT 或抗体联用, 对于 MM、RRMM 或 SLE 的治疗可获得更理想的收益。

[参考文献]

- [1] Yamashita M, Morio T. Inborn errors of IKAROS and AIOLOS[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 72: 239-248[2022-10-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791521000790>. DOI: 10.1016/j.coi.2021.06.010.
- [2] Yoshida T, Georgopoulos K. Ikaros fingers on lymphocyte differentiation[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(3): 220-229.
- [3] Yoshida T, Ng S Y, Zuniga-Pflucker J C, et al. Early hematopoietic lineage restrictions directed by Ikaros[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(4): 382-391.
- [4] Powell M D, Read K A, Sreekumar B K, et al. Ikaros Zinc finger transcription factors: regulators of cytokine signaling pathways and CD4+T Helper cell differentiation[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1299[2022-10-10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01299>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01299. eCollection 2019.
- [5] Read K A, Jones D M, Freud A G, et al. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function[J]. *Immunol Rev*, 2021, 300(1): 82-99.
- [6] John L B, Ward A C. The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(9/10): 1272-1278.
- [7] Cippitelli M, Stabile H, Kosta A, et al. Role of Aiolos and Ikaros in the antitumor and immunomodulatory activity of IMiDs in multiple myeloma: better to lose than to find them[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1130[2022-10-10]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/3/1103>. DOI: 10.3390/ijms22031103.
- [8] Matulic M, Paradzik M, Puskaric B J, et al. Analysis of Ikaros family splicing variants in human hematopoietic lineages[J]. *Coll Antropol*, 2010, 34 (1): 59-62.
- [9] Fan Y, Lu D. The Ikaros family of zinc-finger proteins[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(6): 513-521.
- [10] Murugesan A, Lassalle-Claux G, Hogan L, et al. Antimyeloma potential of caffeic acid phenethyl ester and its analogues through Sp1 mediated downregulation of IKZF1-IRF4-MYC axis[J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(12): 3526-3535.
- [11] Gao S, Wang S, Song Y. Novel immunomodulatory drugs and neo-substrates[J/OL]. *Biomark Res*, 2020, 8: 2[2022-10-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953231>. DOI: 10.1186/s40364-020-0182-y.
- [12] Costacurta M, He J, Thompson P E, et al. Molecular mechanisms of cereblon-interacting small molecules in multiple myeloma therapy[J/OL]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1185[2022-10-10]. <https://www.ncbi>

- nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8623651. DOI: 10.3390/jpm11111185.
- [13] Ege N, Bouguenina H, Tatars M, *et al.* Phenotypic screening with target identification and validation in the discovery and development of E3 ligase modulators[J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28(3): 283–299.
- [14] Krönke J, Udeshi N D, Narla A, *et al.* Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells[J]. *Science*, 2014, 343(6168): 301–305.
- [15] Thakurta A, Pierceall W E, Amatangelo M D, *et al.* Developing next generation immunomodulatory drugs and their combinations in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2021, 12(15): 1555–1563.
- [16] Dong G, Ding Y, He S, *et al.* Molecular glues for targeted protein degradation: from serendipity to rational discovery[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 10606–10620.
- [17] Li X, Song Y. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 50[2022-10-10]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00885-3>. DOI: 10.1186/s13045-020-00885-3.
- [18] Misiewicz-Krzeminska I, de Ramón C, Corchete L A, *et al.* Quantitative expression of Ikaros, IRF4, and PSMD10 proteins predicts survival in VRD-treated patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 4(23): 6023–6033.
- [19] Wang Y, Mi T, Li Y, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of thioether-containing lenalidomide and pomalidomide derivatives with anti-multiple myeloma activity[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2021, 209: 112912[2022-10-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523420308849>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112912.
- [20] Lopez-Girona A, Havens C G, Lu G, *et al.* CC-92480 is a novel cereblon E3 ligase modulator with enhanced tumoricidal and immunomodulatory activity against sensitive and resistant multiple myeloma cells[J/OL]. *Blood*, 2019, 134(S1): 1812[2022-10-10]. <https://www.sciencedirect.com.proxy.library.carleton.ca/science/article/pii/S0006497118597299>. DOI: 10.1182/blood-2019-124338.
- [21] Hansen J D, Correa M, Nagy M A, *et al.* Discovery of CRBN E3 ligase modulator CC-92480 for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(13): 6648–6676.
- [22] You W, Pang J. Pharmacokinetics, bioavailability and metabolism of CC-92480 in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J/OL]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(9): e5139[2022-10-10]. <https://www.sciencedirect.com.proxy.library.carleton.ca/science/article/pii/S0006497118597299>. DOI: 10.1002/bmc.5139.
- [23] Richardson P G, Vangsted A J, Ramasamy K, *et al.* First-in-human phase I study of the novel CELMoD agent CC-92480 combined with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 8500[2022-10-10]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8500.
- [24] Richardson P G, Ocio E M, Raje N, *et al.* CC-92480, a potent, novel cereblon E3 ligase modulator (CELMoD) agent, in combination with dexamethasone (DEX) and bortezomib (BORT) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): preliminary results from the phase 1/2 study CC-92480-MM-002[J]. *Blood*, 2021, 138(S1): 2731–2733.
- [25] Matyskiela M E, Zhang W, Man H W, *et al.* A cereblon modulator (CC-220) with improved degradation of Ikaros and Aiolos[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(2): 535–542.
- [26] Bjorklund C C, Kang J, Amatangelo M, *et al.* Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor and immunostimulatory activities in lenalidomide- and pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4): 1197–1201.
- [27] Ye Y, Gaudy A, Schafer P, *et al.* First-in-human, single- and multiple-ascending-dose studies in healthy subjects to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety/tolerability of iberdomide, a novel cereblon E3 ligase modulator[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(5): 471–485.
- [28] Lonial S, Popat R, Hulin C, *et al.* Iberdomide plus dexamethasone in heavily pretreated late-line relapsed or refractory multiple myeloma (CC-220-MM-001): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1/2 trial[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2022 [2022-10-10]. [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(22\)00290-3](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(22)00290-3). DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00290-3.
- [29] Furie R A, Hough D R, Gaudy A, *et al.* Iberdomide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, phase 2a study[J/OL]. *Lupus Sci Med*,

- 2022, 9(1): e000581[2022-10-10]. <https://lupus.bmj.com/content/9/1/e000581>. DOI: 10.1136/lupus-2021-000581.
- [30] Merrill J T, Werth V P, Furie R, *et al.* Phase 2 trial of iberdomide in systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(11): 1034–1045.
- [31] Lopez-Girona A, Grocock L, Mo Z, *et al.* CC-99282 is a novel cereblon E3 ligase modulator (celmod) agent with potent and broad antitumor activity in preclinical models of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[J/OL]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(S2)[2022-10-10]. https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.library.carleton.ca/doi/full/10.1002/hon.144_2880.
- [32] Carrancio S, Grocock L, Janardhanan P, *et al.* CC-99282 is a novel cereblon (CRBN) E3 ligase modulator (CELMoD) agent with enhanced tumoricidal activity in preclinical models of lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2021, 138(S1): 1200[2022-10-10]. <https://www-sciencedirect-com.proxy.library.carleton.ca/science/article/pii/S0006497121031797>. DOI: 10.1182/blood-2021-148068.
- [33] Michot J M, Chavez J C, Carpio C, *et al.* Clinical activity of CC-99282, a novel, oral small molecule cereblon E3 ligase modulator (CELMoD) agent, in patients (Pts) with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (R/R NHL) - first results from a phase 1, open-label study[J]. *Blood*, 2021, 138(S1): 3574–3574.
- [34] Henderson J A, Kirby R J, Perino S, *et al.* CFT7455: a novel, IKZF1/3 degrader that demonstrates potent tumor regression in IMiD-resistant multiple myeloma (MM) xenograft models[J/OL]. *Cancer Res*, 2021, 81(S13): LB007[2022-10-10]. https://doi.org/10.1002/hon.145_2880.
- [35] Perino S, Class B, Henderson C, *et al.* CFT7455: a novel, IKZF1/3 degrader that demonstrates potent tumor regression in a spectrum of NHL xenograft models[J/OL]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(S2)[2022-10-10]. https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.library.carleton.ca/doi/full/10.1002/hon.145_2880.
- [36] Lonial S, Richard S, Matous J V, *et al.* Pharmacokinetic (PK) profile of a novel IKZF1/3 degrader, CFT7455, enables significant potency advantage over other IKZF1/3 degraders in models of multiple myeloma (MM) and the results of the initial treatment cohort from a first-in-human (FIH) phase 1/2 study of CFT7455 in MM[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(S12): CT186.
- [37] Berdeja J, Ailawadhi S, Horwitz S M, *et al.* A phase 1 study of CFT7455, a novel degrader of IKZF1/3, in multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2021, 138(S1): 1675[2022-10-10]. <https://www-sciencedirect-com.proxy.library.carleton.ca/science/article/pii/S0006497121036417>. DOI: 10.1182/blood-2021-153575.
- [38] Holstein S A, Mccarthy P L. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience[J]. *Drugs*, 2017, 77(5): 505–520.



【专家介绍】梅德盛: 博士、研究员。江苏省“双创人才”、姑苏领军和苏州工业园区领军人才, 中国药科大学和苏州大学研究生校外指导教师 / 研究生兼职导师。主持和参与了多项国家重大科技专项“重大新药创制”、国家自然科学基金等科研项目, 所主持项目获各级政府资助金额达 1 000 万元。申请国内专利 20 余项、国际专利 3 项、授权 5 项。参与研究的 1 个创新药目前处于临床研究, 另实现 1 个创新药的重大开发成果转化。