

• 抗肿瘤药物研究与转化 •



专栏主编：杨波

杨波，教授，博士研究生导师，目前担任浙江大学科学技术研究院院长，曾任浙江大学药学院院长。国家杰出青年基金获得者，享受国务院政府特殊津贴，入选百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”、国家“万人计划”科技创新领军人才、科技部重点领域创新团队、教育部新世纪优秀人才等。

长期致力于药物靶点发现和创新药物研究，先后主持国家自然科学基金杰出青年基金、国家自然科学基金重点项目、国家重大新药创制专项千万级平台项目等国家级项目16项。相关成果于 *Blood*、*Hepatology*、*Cell Research*、*Cancer Research* 等期刊发表SCI论文100余篇，他引6000余次；获浙江省自然科学奖一等奖等科技奖励14项；授权发明专利69项，其中国际专利7项；获I类新药临床试验批件3项；主参编《药理学》《高等药理学》等中英文教材和专著11部。

目前兼任教育部高等学校药学类专业教学指导委员会副主任委员、中国药学会药学教育委员会副主任委员、中国药学会应用药理专业委员会副主任委员、浙江省药理学会理事长及国家药品监督管理局新药评审中心药理毒理咨询委员会专家等职。



专栏副主编：应美丹

应美丹，教授，博士研究生导师。现任浙江大学药学院副院长、药理毒理研究所所长，入选教育部“长江学者”奖励计划青年学者、浙江省“万人计划”青年拔尖人才、钱江人才、省151人才二层次等。兼任浙江省药理学会秘书长、浙江省药理学会肿瘤药理专委会主任委员、浙江省药学会药理专委会副主任委员、中国抗癌协会抗癌药物专委会委员、中国药理学会生化与分子药理学专委会委员、中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会新技术组副组长等，担任《药学报(中英文刊)》、*Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*、《中国现代应用药学》、《药学进展》等期刊编委。

研究方向为肿瘤药理学，于 *Blood*、*Nature Chemical Biology*、*Nature Communications* 等期刊发表SCI论文70余篇；先后主持国家自然科学基金面上项目、国家重大新药创制专项子课题等国家级项目8项；参编专著4本，获浙江省首届青年科技英才奖、中国药理学会施维雅青年药理学家奖，并获浙江省自然科学一等奖在内的科技奖励5次，授权发明专利11项，I类新药临床批件2项。

抗肿瘤药物的基础与转化研究助推临床治疗

许爱笑，邵雪晶，应美丹^{*}，杨波^{*}(浙江大学药学院，浙江省抗肿瘤药物临床前研究重点实验室，杭州 310058)

摘要：恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的主要公共卫生问题之一。随着医药科技的发展，肿瘤患者的生存率有了明显提升。但是，现有治疗策略远远无法满足临床需求，目前仍存在可用药物少、不良反应严重等问题。为进一步推进肿瘤患者的临床治疗，本期推出了“抗肿瘤药物研究与转化”专栏，分别从“抗肿瘤药物靶点及先导化合物发现”及“抗肿瘤药物的智能递送转化研究”两大主题开展深入探讨，以期肿瘤患者的临床治疗提供药物新靶点和治疗新策略，助推抗肿瘤创新药物的研发。

关键词：抗肿瘤药物；药物靶点；先导化合物；智能递送

中图分类号：R96

文献标志码：A

文章编号：1007-7693(2023)12-1658-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231449

引用本文：许爱笑，邵雪晶，应美丹，等. 抗肿瘤药物的基础与转化研究助推临床治疗[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1658-1661.

作者简介：许爱笑，女，博士生 E-mail: 21819033@zju.edu.cn
应美丹，女，博士，教授 E-mail: mying@zju.edu.cn

^{*}通信作者：杨波，女，博士，教授 E-mail: yang924@zju.edu.cn

XU Aixiao, SHAO Xuejing, YING Meidan*, YANG Bo* (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Zhejiang Province Key Laboratory of Anti-cancer Drug Research, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Malignant tumors have emerged as a significant public health problem, posing a grave threat to the human health. With the development of medical technology, the survival rate of tumor patients has shown remarkable improvement. However, the existing treatment strategies are far from meeting the clinical needs, and problems are still existed such as few available drugs and serious adverse reactions. To further advance the clinical treatment of tumor patients, this issue presents the column of "Antitumor Drug Research and Translation", which is divided into two major topics, "the discovery of antitumor drug target and lead compound" and "intelligent delivery of antitumor drugs for translation research". This column aims to provide novel drug targets and therapeutic strategies for the clinical treatment of tumor patients, thereby boosting the development of innovative anti-tumor drugs.

KEYWORDS: antitumor drug; drug target; lead compound; intelligent delivery

恶性肿瘤是一个重大的公共卫生问题,已成为人类常见的死亡原因之一。目前,中国整体肿瘤发病率和死亡率持续上升,不仅严重影响了人类的生命健康,而且给患者家庭带来了沉重的经济负担和精神打击^[1]。因此,如何提高肿瘤患者的生存率,降低其死亡率是社会、政府和医学界面临的重要挑战之一。

随着医药科技的发展,肿瘤患者的生存率有了明显提升。肿瘤的临床治疗通常包括外科治疗、放射治疗、药物治疗等,值得一提的是,抗肿瘤药物的发展极大改善了肿瘤患者的生存状况。细胞毒类药物又称化疗药物,是目前临床上治疗许多肿瘤的重要手段,已能治愈部分肿瘤并延长患者生存期。但是,仍存在不少局限性,比如部分肿瘤对化疗药物不敏感或者产生耐药性,最终导致患者无法从中获益;化疗药物无法区分恶性细胞和正常细胞,导致严重的不良反应^[2]。2001年以来,越来越多的抗肿瘤靶向药物进入临床,如靶向 BCR-ABL 的伊马替尼给慢性髓系白血病患者带来了治愈的曙光^[3],近年来免疫检查点抑制剂同样在抗肿瘤治疗中大放异彩^[4]。然而,由于多数肿瘤患者缺乏抗肿瘤靶向药物可获益的分子特征,且分子靶向药物面临频发耐药的困境,现有分子靶向药物的种类尚不能满足临床需求^[5-6]。由此可见,目前抗肿瘤药物仍存在可用药物少、不良反应严重等一系列问题,亟需开展创新药物的研发。

抗肿瘤靶向药物的研发过程,一般包括靶点的发现及确证、先导化合物的发现及优化、临床前研究和临床试验 4 个环节,其中挖掘可干预的新靶点并开发相应的干预分子是关键环节。因此,新药研发被认为是一场关于药物靶点的纷争,可见

药物靶点在药物研发中的重要性^[7]。近年来,药物新靶点发现领域涌现出了大量新技术,如基因组学、蛋白组学、表观遗传组学、蛋白质组学、代谢组学等组学技术^[8-9],Crispr-Cas9 基因编辑技术^[10]等。此外,药理学和系统生物学、结构生物学等多学科的联动亦极大推动了抗肿瘤药物新靶点的发现。在靶点发现的基础上,进一步筛选获得先导化合物是新药研发的另一个重要环节。结合化合物-蛋白质相互作用、蛋白质酶活及功能、蛋白质-蛋白质相互作用等筛选模型,通过高通量筛选等技术获得苗头化合物,并通过结构优化可获得先导化合物。如 TRK 抑制剂恩曲替尼的发现就是通过随机筛选获得苗头化合物,然后进一步通过结构优化形成临床药物的成功案例^[11]。随着研究的深入及筛选技术的日益成熟,越来越多的药物新靶点及先导化合物会被发现,以推动抗肿瘤创新药物的研发工作。

针对抗肿瘤药物尤其是化疗药物存在的生物利用率低、半衰期短、对正常组织杀伤性大等问题,智能药物递送系统逐渐被开发并引起广泛关注^[12]。其中,纳米递送系统利用纳米技术设计功能性生物材料用于递送药物具有极大优势,能够显著增加药物的溶解度和生物利用度,提高药物的稳定性以及肿瘤靶向能力等^[13]。第 1 代纳米药物如聚乙二醇化脂质体多柔比星(如 Doxil®等)主要是基于被动靶向,目前已在临床实践中使用,通过改变药物在人体内的分布达到了减毒增效的目的^[14]。近年来,基于主动靶向的第 2 代纳米药物已成为药物递送系统的研究热点,包括肽、有机小分子和抗体等靶向配体被添加到纳米颗粒表面,通过选择性与肿瘤细胞的靶向受体结合,从

而实现抗肿瘤药物的主动靶向递送^[15-16]。如免疫脂质体(immunoliposome, ILs), 包括抗 EGFR-ILs (C225-ILs-DOX)、抗 HER2-ILs(MM-302)和其他抗体-ILs, 部分已进入临床研究阶段^[12,17-18]。因此, 继续围绕抗肿瘤药物开展智能递送的转化研究与开发, 有望进一步提高现有抗肿瘤药物的高效安全递送, 为临床肿瘤患者提供更多的候选药物。

随着对肿瘤致病机理的深入理解、抗肿瘤创新药物的不断开发、智能药物递送系统的逐步应用, 越来越多的肿瘤患者将从中获益。为促进抗肿瘤药物的基础与转化研究, 《中国现代应用药学》设立了“抗肿瘤药物研究与转化”专栏, 邀请了多位行业内的知名专家学者呈现其最新研究成果, 刊出了高质量文章共 10 篇。

本期“抗肿瘤药物研究与转化”专栏分为“抗肿瘤药物靶点及先导化合物发现”及“抗肿瘤药物的智能递送转化研究”2 个部分。

在“抗肿瘤药物靶点及先导化合物发现”部分, 浙江大学应美丹和邵雪晶团队^[19]发现了 SETDB1 在急性髓系白血病恶性进展中的作用, 并提出靶向 SETDB1 作为急性髓系白血病分化治疗的潜在策略; 中国科学院上海药物研究所方艳芬团队^[20]综述了肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞激活后的命运、细胞分化及调控机制等方面的研究进展; 浙江大学谢伟和赵青威团队^[21]综述了细胞核内液-液相分离现象的基本类型, 以及其作为抗肿瘤药物靶标在组装超级增强子进行基因转录调控、激活核受体增强转录活性、调控 RNA 表观遗传以及驱动肿瘤发生等方面的作用; 浙江省中医药研究院戴关海团队^[22]探究了 5-对氟苄氧基杨梅醇对人肺腺癌 A549-Homo BIRC5 体内增殖的抑制作用及机制, 为开发抗肿瘤药物提供先导化合物; 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院严伟团队^[23]探究了伊布替尼联合 BH3 拟似物 ABT737 的协同抗肿瘤效应; 湖北第二师范学院谭芬团队^[24]探究了一种新型多环螺环氧化吡啶类化合物对肺癌细胞的生长抑制效应与机制, 为该化合物用于抗肿瘤药物开发奠定基础; 浙大城市学院邵加安团队^[25]综述了目前基于低氧微环境的小分子激活前药与 HIF-1 抑制剂研究进展。

在“抗肿瘤药物的智能递送转化研究”部分, 华北理工大学刘占军团队^[26]制备了聚水杨酸氧化

还原响应型纳米载药系统, 并发现其可有效且长时间聚集在肿瘤部位; 广东药科大学胡巧红团队^[27]制备了还原响应型甲氨蝶呤/羟基喜树碱纳米粒, 发现其具有良好的共载药性能、还原响应性和抗肿瘤活性; 浙江大学邱利焱团队^[28]综述了壳聚糖递送系统在肿瘤光热治疗中的应用和进展。

本期专栏文章创新性强、内容丰富, 覆盖“抗肿瘤药物研究与转化”多个方面, 希望对抗肿瘤药物研究与开发相关方向的研究人员和药学工作者有所帮助, 促进抗肿瘤药物的创新研发与临床应用, 共同保障人类健康。

REFERENCES

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 313.
- [2] ZHONG L, LI Y S, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: Advances, challenges, and future perspectives[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 201.
- [3] HOCHHAUS A, LARSON R A, GUILHOT F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(10): 917-927.
- [4] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 345-362.
- [5] PASSARO A, JÄNNE P A, MOK T, et al. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer[J]. Nat Cancer, 2021, 2(4): 377-391.
- [6] WAARTS M R, STONESTROM A J, PARK Y C, et al. Targeting mutations in cancer[J]. J Clin Invest, 2022, 132(8): e154943.
- [7] ATTWOOD M M, FABBRO D, SOKOLOV A V, et al. Trends in kinase drug discovery: Targets, indications and inhibitor design[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(10): 798.
- [8] AKHOUNDOVA D, RUBIN M A. Clinical application of advanced multi-omics tumor profiling: Shaping precision oncology of the future[J]. Cancer Cell, 2022, 40(9): 920-938.
- [9] GONÇALVES E, POULOS R C, CAI Z X, et al. Pan-cancer proteomic map of 949 human cell lines[J]. Cancer Cell, 2022, 40(8): 835-849.e8.
- [10] HART T, CHANDRASHEKHAR M, AREGGER M, et al. High-resolution CRISPR screens reveal fitness genes and genotype-specific cancer liabilities[J]. Cell, 2015, 163(6): 1515-1526.
- [11] MENICHINCHERI M, ARDINI E, MAGNAGHI P, et al. Discovery of entrectinib: A new 3-aminoindazole As a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases(pan-TRKs) inhibitor[J]. J Med Chem, 2016, 59(7): 3392-3408.
- [12] LIU G X, YANG L N, CHEN G A, et al. A review on drug delivery system for tumor therapy[J]. Front Pharmacol,

- 2021(12): 735446.
- [13] LIU W Z, MA Z J, WANG Y G, et al. Multiple nano-drug delivery systems for intervertebral disc degeneration: Current status and future perspectives[J]. *Bioact Mater*, 2022(23): 274-299.
- [14] BARENHOLZ Y. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.
- [15] WICKI A, WITZIGMANN D, BALASUBRAMANIAN V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications[J]. *J Control Release*, 2015(200): 138-157.
- [16] MANSOORI B, MOHAMMADI A, ABEDI-GABALLU F, et al. Hyaluronic acid-decorated liposomal nanoparticles for targeted delivery of 5-fluorouracil into HT-29 colorectal cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6817-6830.
- [17] MUNSTER P, KROP I E, LORUSSO P, et al. Safety and pharmacokinetics of MM-302, a HER2-targeted antibody-liposomal doxorubicin conjugate, in patients with advanced HER2-positive breast cancer: A phase 1 dose-escalation study[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(9): 1086-1093.
- [18] DI J X, XIE F, XU Y H. When liposomes met antibodies: Drug delivery and beyond[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020(154/155): 151-162.
- [19] XU A X, ZHANG J H, DU W X, et al. Therapeutic effects of targeted intervention of SETDB1 in acute myeloid leukemia[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1662-1669.
- [20] FANG K, FANG Y F. Research progress in the differentiation and regulatory mechanisms of tumor specific CD8⁺T cell[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1670-1679.
- [21] CHEN W H, TAN C W, ZHAO Q W, et al. Research progress on targeting nuclear liquid-liquid phase separation for developing anti-tumor drugs[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1680-1686.
- [22] CHEN S S, CHEN X, REN Z M, et al. Study on Inhibitory Effect and mechanism of myricanol 5-fluorobenzyloxy ether on proliferation of human lung adenocarcinoma cells A549-Homo BIRC5 *in vivo*[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1704-1711.
- [23] DONG R, TAN B Q, YAN Y Y, et al. Synergistic anti-tumor activity and mechanism of ibrutinib combined with BH3 analogue ABT737[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1712-1719.
- [24] ZHOU Q Q, ZHANG B, KUANG Z K, et al. Inhibitory effect and mechanism of a novel polycyclic spiro-epoxy indole compound on lung cell lines proliferation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1720-1727.
- [25] PAN Y L, WANG J, LUO F, et al. Research progress in the study of small molecule hypoxia-activated prodrugs and HIF-1 inhibitors based on hypoxia microenvironment[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1738-1752.
- [26] FENG X M, ZHANG Z Y, SHI W, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of redox-responsive nano-drug delivery system of poly-salicylic acid[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1687-1693.
- [27] XU H T, FEI X T, CHEN R Q, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of reduction-responsive methotrexate/hydroxycamptothecin nanoparticles[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1694-1703.
- [28] WANG X L, QIU L Y. Application and development of chitosan-based delivery systems in tumor photothermal therapy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2023, 40(12): 1728-1737.

收稿日期: 2023-05-26
(本文责编: 李艳芳)