



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.02

文章编号: 2095-1264(2023)02-0142-08

## Bintrafusp alfa(M7824)双靶抗肿瘤研究进展<sup>★</sup>

周俊邑, 仲小敏<sup>\*</sup>

(徐州医科大学淮安临床学院 肿瘤科, 江苏 淮安, 223300)

**摘要:** 过去的十年,是免疫治疗进入临床实践取得巨大发展的十年。单一靶点治疗不能满足患者的需求,因此出现一些双特异性抗体或多靶点联合治疗的药物。Bintrafusp alfa (M7824)是一种双功能融合蛋白,由抗程序性死亡配体-1(PD-L1)融合到人类转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )受体 II 的胞外域组成。通过两端的靶点,M7824能有效、特异地与 PD-L1 和 TGF- $\beta$  相结合,最终增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性。本文对 M7824 的作用机制、临床研究及发展前景进行综述。

**关键词:** M7824; 双靶向; PD-L1; TGF- $\beta$ ; PD-1

**中图分类号:** R730.51;R979.5 **文献标识码:** A

## Research progress of dual-targeting anti-tumor Bintrafusp alfa (M7824)<sup>★</sup>

ZHOU Junyi, ZHONG Xiaomin<sup>\*</sup>

(The Huai'an Clinical College of Xuzhou Medical University, Huai'an, 223300, Jiangsu, China)

**Abstract:** In the past ten years, immunotherapy has made great progress in clinical practice. Single-target therapy cannot meet the needs of patients, so there are some bispecific antibodies or multi-target combination therapy drugs. Bintrafusp alfa (M7824) is a kind of bifunctional fusion protein, which consists of the extracellular domain of anti-programmed death ligand-1 (PD-L1) fused to human transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) receptor II. Through targeting at both ends, M7824 can effectively and specifically bind to PD-L1 and TGF- $\beta$ , ultimately increasing the anti-tumor activity of CD8<sup>+</sup> T cells and NK cells. This article reviews the action mechanism, clinical studies and development prospects of M7824.

**Keywords:** M7824; Dual-targeting; PD-L1; TGF- $\beta$ ; PD-1

### 前言

针对肿瘤免疫抑制通路的治疗方式代表了肿瘤治疗的范式转变<sup>[1-2]</sup>。目前,针对免疫检查点的抗体正在成为一种有效且可行的癌症治疗方法<sup>[3]</sup>。随着这种治疗方式的兴起,各式各样的免疫检查点抑制剂被投入肿瘤治疗当中。在众多通路中,程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death ligand 1, PD-L1)是免疫反应中的关键因子,阻断 PD-1/PD-L1 可以重新激活细胞

毒性 T 细胞对肿瘤的杀伤作用。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂是一种重要的肿瘤免疫治疗药物<sup>[4]</sup>,被广泛用于多种肿瘤的治疗当中。但在实体瘤的治疗中,只有不到 20% 的患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂有持久的反应<sup>[5-6]</sup>。因此,探索如何提高患者对免疫治疗的反应性非常重要。

增加其他潜在的肿瘤免疫抑制途径的治疗靶点,是加强肿瘤免疫治疗疗效的一种有效方法。研究者发现,过度活化的转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )及其受体所介导的信号通

<sup>★</sup>基金项目:江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20180271)。

作者简介:周俊邑,男,硕士研究生,研究方向:肿瘤学。

<sup>\*</sup>通信作者:仲小敏,女,博士,主任医师,研究方向:肿瘤学。

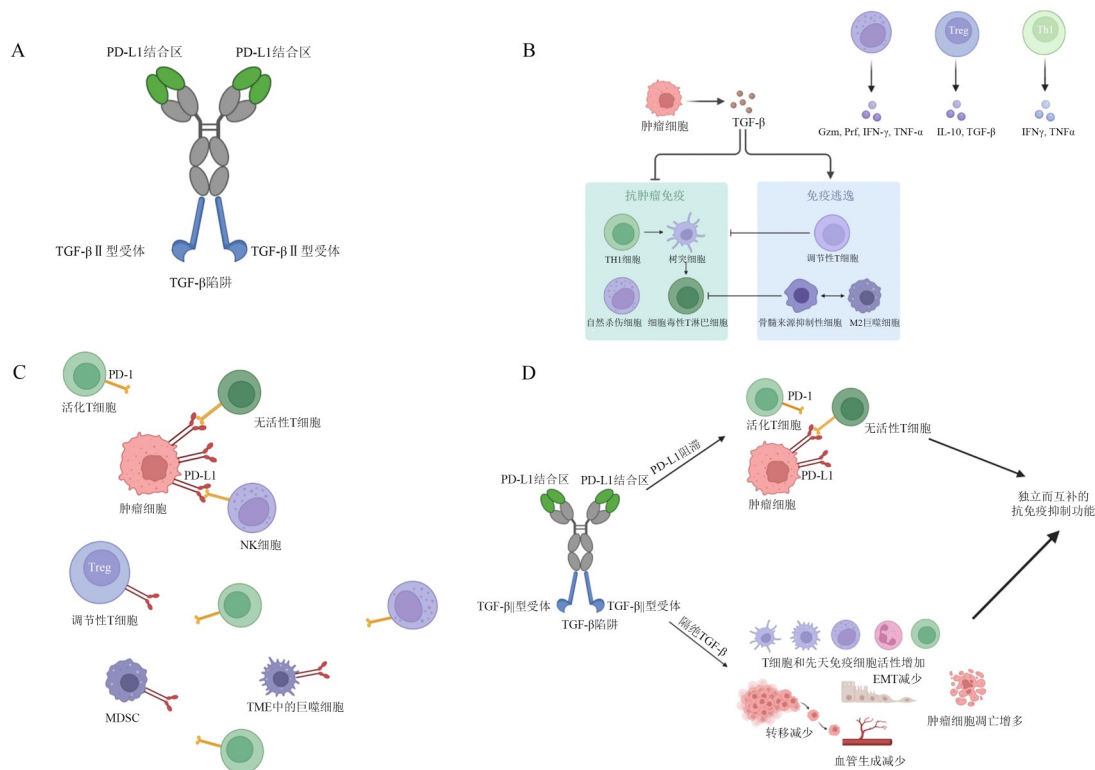
路在恶性肿瘤及自身纤维化的发生、发展中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。TGF- $\beta$ 可以作为自分泌或旁分泌信号,在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中通过修饰基质、促进血管生成和诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等方式促进肿瘤进展<sup>[8-10]</sup>。虽然TGF- $\beta$ 受体抑制剂也被广泛应用,但最终观察到对单药有持久反应的患者同样不到20%<sup>[11]</sup>。

同时拮抗PD-L1和TGF- $\beta$ 两种信号通路被认为是一种更有效的治疗策略。与单一疗法相比,PD-L1和TGF- $\beta$ 抑制剂在肿瘤细胞内生和外生途径中各自发挥作用,具有更强的抗肿瘤活性。当PD-1阻断与TGF- $\beta$ 抑制相结合时,辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)细胞因子的产生可得到最有效的恢复。这种结合可以增强免疫反应应答,减少免疫逃逸及耐药性的发生<sup>[12]</sup>。阻断TGF- $\beta$ 信号转导可能通过改善免疫检查点抑制剂的耐药性增强肿瘤细胞对PD-1/PD-L1抑制剂的敏感性<sup>[13]</sup>。Bintrafusp alfa (M7824)作为一种双功能融合蛋白抗肿瘤

瘤药物,能够同时阻断PD-L1和TGF- $\beta$ 两个免疫信号通路,恢复和增强机体的抗肿瘤反应,引起了临床医生与科研工作者的广泛关注。

## 1 M7824的结构和机制

在M7824的结构中,一端是IgG靶向结合PD-L1的部分,通过多肽与另一端的TGF- $\beta$ 受体II型融合蛋白相连接(图1A)。在TME中,大量的TGF- $\beta$ 可导致树突状细胞激活T细胞的能力降低<sup>[14]</sup>、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)形成<sup>[15]</sup>、 $\gamma$ 干扰素产生减少、效应T细胞和细胞毒性T细胞失活、髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)增加、肿瘤相关中性粒细胞增加等(图1B)<sup>[16-17]</sup>。在PD-L1途径中,肿瘤细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、MDSCs和TME中的巨噬细胞表达的PD-L1与细胞毒性T细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞表达的PD-1相结合,从而介导肿瘤免疫逃逸,并导致机体对肿瘤的免疫监视能力减弱(图1C)<sup>[18-19]</sup>。TGF- $\beta$ 可将



注:(A)M7824的结构;(B)TGF- $\beta$ 在TME中的免疫抑制功能;(C)免疫逃逸;(D)M7824双向阻滞功能。

Note: (A) The structure of M7824; (B) The immunosuppressive function of TGF- $\beta$  in TME; (C) Immune escape; (D) The bidirectional blocking function of M7824.

图1 M7824的机制

Fig. 1 Mechanism of M7824 (Created with BioRender. com)

传统的T细胞转化为免疫抑制的Tregs,并增加髓系祖细胞的存活率,从而促进PD-1/PD-L1所致的肿瘤免疫逃逸<sup>[20-21]</sup>。这两个过程都导致TGF- $\beta$ 的表达增加,而MDSCs可表达PD-L1并促进Tregs的分化<sup>[20-21]</sup>。M7824可通过抑制TGF- $\beta$ 的激活与表达减少Tregs的数量,增加效应T细胞的数量,并恢复肿瘤对PD-L1抑制剂的敏感性<sup>[22]</sup>。M7824还可确保TGF- $\beta$ 的抑制只发生在TME中,增强T细胞和先天免疫细胞的活性,并抑制肿瘤转移、EMT、血管生成,促进肿瘤细胞凋亡。M7824这种特殊的结构可以减少肿瘤纤维化,增强免疫细胞对肿瘤的获取,从而恢复药物对肿瘤的作用,降低肿瘤的转移潜能(图1D)<sup>[3, 23-24]</sup>。

## 2 M7824的抗肿瘤作用

**2.1 主要抗肿瘤活性** M7824的抗肿瘤活性由CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞介导。研究结果显示,与不消耗CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞相比,消耗大量CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞后再使用M7824治疗可导致肿瘤快速生长,患者生存期缩短,甚至结果与对照组相似,说明这两种细胞的大量消耗完全消除了M7824的治疗作用;此外,该研究还发现,在CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞同时消耗后使用M7824与仅在CD8<sup>+</sup>T细胞消耗后使用M7824的疗效相似<sup>[24]</sup>。上述结果表明,CD8<sup>+</sup>T细胞是M7824对肿瘤产生基础疗效所必需的,可以部分弥补NK细胞损失对M7824疗效的影响。但是在针对CD4<sup>+</sup>T细胞的研究中产生了不同的观点。LAN等<sup>[3]</sup>研究发现,使用抗CD4抗体(GK1.5)去除CD4<sup>+</sup>T细胞并不妨碍M7824的抗肿瘤效果。在M7824处理的小鼠中,CD4<sup>+</sup>T细胞减少了99%,导致了完全的肿瘤排斥反应。而相关研究进一步表明,乳腺EMT6肿瘤即使在未使用M7824治疗的情况下,也非常容易受到CD4<sup>+</sup>T细胞耗尽的影响,因为90%磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)治疗的小鼠在CD4<sup>+</sup>T细胞耗尽时发生了完全的肿瘤排斥反应<sup>[24]</sup>。这是一个很奇特的现象,在清除体内的CD4<sup>+</sup>T细胞后,体内的肿瘤反而被抑制,并最终消减,起到了增强M7824疗效的作用。两项研究结果有所偏差,可能与肿瘤类型及用药剂量不同相关。此外,M7824还可激活非肿瘤荷瘤小鼠中的CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞。有研究发现,M7824增加了颗粒酶A(granzyme A, GzmA)、GzmB和穿孔蛋白1(perforin 1, PRF1)的表达,它们是CD8<sup>+</sup>T细胞

和NK细胞细胞毒性的关键媒介<sup>[25]</sup>。

**2.2 抗EMT作用** David等<sup>[23]</sup>的实验结果表明,M7824可阻断并恢复非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞中外源性TGF- $\beta$ 1诱导的间充质化,并拮抗NSCLC细胞内源性TGF- $\beta$ 1诱导的间充质化,还可减少NSCLC异种移植瘤的间充质特征。作为一种融合蛋白,M7824具有独特的抗性,能够拮抗PD-1/PD-L1相互作用和TGF- $\beta$ 信号转导。M7824不仅可以通过阻止TGF- $\beta$ 诱导的免疫抑制来增强T细胞活性,还可减弱由TGF- $\beta$ 驱动的NSCLC间充质化。TGF- $\beta$ 可促进肿瘤细胞间充质化并增强间充质基因的表达<sup>[26]</sup>,M7824可减少外源性TGF- $\beta$ 1治疗的肿瘤细胞中间充质基因的表达,并且从外源性和内源性产生的TGF- $\beta$ 1中恢复被改变的EMT特征。

**2.3 提高NK细胞活化程度并增强其杀伤力** TGF- $\beta$ 可以改变NK细胞的表型并抑制其细胞毒性。在Cortez等<sup>[27]</sup>的研究中,在TGF- $\beta$ 存在条件下培养的NK细胞获得了类似于唾液腺先天性淋巴细胞(salivary gland innate lymphoid cell, SGILC)的表型。TGF- $\beta$ 是一种免疫抑制因子,它可以降低NK细胞的活性和抑制多种杀伤相关分子的表达,如穿孔素、靶向素、Fas配体等,从而降低免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤活性。因此,M7824可以通过抑制TGF- $\beta$ 的信号转导增强NK细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。在体外实验中,M7824的抗PD-L1部分能够激活人NK细胞,使其对来自乳腺、宫颈和尿路上皮的多种人类肿瘤细胞产生抗体依赖的杀伤作用<sup>[28-29]</sup>。M7824的一个部分能够刺激NK细胞的增殖,另一个部分能够抑制NK细胞的抑制性受体,从而提高NK细胞的活化程度。因此,M7824能有效增强NK细胞对肿瘤细胞的杀伤力,这是其抗肿瘤作用的重要机制之一。

**2.4 抑制Tregs活性及促进抗肿瘤作用** TGF- $\beta$ 和PD-L1都是T细胞的重要调节因子。PD-L1与活化T细胞上的受体PD-1结合可阻断T细胞增殖和存活。此外,TGF- $\beta$ 是Tregs分化和功能表达的关键因子之一,可促进Tregs的分化和增殖,同时增强其免疫抑制能力。当肿瘤细胞存在时,Tregs利用TGF- $\beta$ 的免疫抑制作用抑制其他免疫细胞的活性,包括抑制肿瘤特异性T细胞的活化和增殖,进而逃避免疫攻击。Lainé等<sup>[30]</sup>构建了小鼠黑色素瘤和乳腺癌模型,发现表达Itg $\beta$ 8的Tregs是肿瘤中激活



TGF- $\beta$  的主要细胞类型, Tregs 中的 Itg $\beta$ 8 消融会损害肿瘤中 T 淋巴细胞的 TGF- $\beta$  信号转导, Tregs 与肿瘤细胞协同作用以产生生物活性 TGF- $\beta$ , 并产生免疫抑制微环境。相关研究表明, TGF- $\beta$  还可促进 TME 中的 Tregs 浸润<sup>[31]</sup>。Tregs 可产生 TGF- $\beta$ 1 作为分泌因子和表面蛋白<sup>[32]</sup>, 分泌的 TGF- $\beta$  可能有助于 Tregs 在组织中保持稳定, 并调节其他免疫细胞的活性, 而 Tregs 细胞膜上表达的 TGF- $\beta$ 1 已被证明可抑制细胞毒性 T 细胞的活性<sup>[33]</sup>。因此, M7824 提供了一种通过隔离 TGF- $\beta$  来抑制 Tregs 活性的方法。

### 3 M7824 的临床研究

M7824 功能强大。2018 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会<sup>[34]</sup>上, 默克公司公布的关于 M7824 二线治疗 NSCLC 的 I 期临床试验研究结果显示, 这款创新疗法取得了良好效果, 当给药剂量为 1 200 mg 时, PD-L1+ 患者总体缓解率 (objective response rate, ORR) 达到了 40.7%, 而在 PD-L1 高表达患者中, ORR 高达 71.4% (摘要号 9017)。同样, 另一项研究显示, M7824 在 HPV 阳性肿瘤患者中的总体缓解率为 45.5% (摘要号 3007)。此外, 一项 M7824 针对晚期实体瘤患者的 I 期临床试验 (NCT02517398)<sup>[35]</sup> 研究结果表明, 1 例 61 岁的男性胰腺癌患者化疗后入组 M7824 的临床试验, 治疗 3 个月后的 CT 结果显示部分缓解, 4.5 个月时仍显示部分缓解 (靶病灶最长径之和与基线状态比较减少 30%), 半年后 CT 结果显示病灶缩小 49%。尽管 M7824 在早期临床试验中表现出色, 但在后续对各种肿瘤的挑战中未能展示更好的结果。例如, M7824 在二线治疗微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷 (mismatch repair defect, dMMR) 实体瘤的 II 期研究 (NCT03436563)<sup>[36]</sup> 中, 最终未显示明显的抗肿瘤活性。之后, 默克公司宣布了 M7824 二线治疗局部晚期或转移性胆道肿瘤 (biliary tract cancer, BTC) 的 II 期 INTR@PID BTC 047 研究<sup>[37]</sup> 的数据, ORR 仅为 10.1%, 未达到预先设定的期望值。此外, 因考虑到不太可能达到主要终点总生存期 (overall survival, OS) 的预期目标, 默克公司终止了 M7824+ 吉西他滨+顺铂一线治疗局部晚期或转移性 BTC 的 II 期 INTR@PID BTC 055 研究。汇总近年来 M7824 的所有临床试验, 大多数研究的 ORR 均不太理想, 并且大多数患者产生了治疗相关不良反应 (表 1)。

这样不太理想的结果可能由两方面原因导致: 一是药物本身的效果不理想, 副作用较多; 二是入组患者的自身原因, 大部分入组患者不仅已是晚期肿瘤患者, 而且在前期的化疗和靶向治疗中均未取得良好疗效。

自 M7824 问世以来, 研究人员不断探索其对各类肿瘤的疗效, 但均未能像前期临床试验一样获得出色的结果, 部分原因可能来源于对非对照试验结果的过度理解。回顾整个临床试验过程, 在最终展示的结果中, 都在强调 ORR, 尤其在肺癌的研究中, 较高的 ORR 最终未必能带来较长的无进展生存期 (progress free survival, PFS)/OS。但 ORR 不能完全代表 M7824 的真正疗效。

### 4 M7824 联合治疗

**4.1 M7824 与 Ad-TWIST 疫苗联合使用** 接种 TWIST1 (Ad-TWIST) 疫苗可抑制小鼠肿瘤生长和自发转移<sup>[45]</sup>。研究表明, 当  $\alpha$ PD-L1 与 Ad-TWIST 疫苗联合使用时, Ad-TWIST 疫苗可能会刺激肿瘤特异性 T 细胞的活化和增殖, 从而减弱 PD-L1 的免疫抑制作用, 这可能会导致部分抗肿瘤疗效丧失<sup>[24]</sup>。M7824/Ad-TWIST 联合治疗的小鼠与 PBS 和 M7824mut 治疗的小鼠相比, OS 显著延长, 且 M7824mut 与疫苗联合使用并没有提高抗肿瘤疗效。这说明 M7824 可以与癌症疫苗联合使用。而  $\alpha$ PD-L1 抗体只能靶向 PD-L1, 不能同时抑制 TGF- $\beta$  信号通路, 因此与癌症疫苗联合使用时可能存在一些限制和局限性。总之, M7824 对 PD-L1 和 TGF- $\beta$  的同时靶向使其成为一种更强的免疫治疗药物, 可以与癌症疫苗联合使用以提高免疫治疗效果。

**4.2 M7824 与放疗联合** 既往研究表明, 放疗可增强 TGF- $\beta$ <sup>[46-47]</sup> 和 PD-L1<sup>[48-50]</sup> 的表达, 与单独使用 M7824 或者放疗相比, M7824 联合放射治疗可明显减少肿瘤体积和肿瘤重量。酶联免疫斑点实验结果显示, M7824 联合放射治疗的小鼠可以产生 p15E 反应, CD8<sup>+</sup> T 细胞产生  $\gamma$ -干扰素的频率增加, 而单独治疗的小鼠与同型对照相比没有明显的诱导作用。而且, M7824 联合放射治疗还可引起继发效应, 不仅促进原发肿瘤的消退, 还可使继发肿瘤缩小。Lan 等<sup>[51]</sup> 证明, M7824 和放射治疗联合应用可以通过 TME 重新编程和免疫激活的协同作用来根除耐药肿瘤, 并且 M7824 还可减轻放疗诱导的肺纤维化。M7824 与放疗联合可以克服固有的和获得性的

表 1 M7824 的临床试验研究  
 Tab. 1 Clinical trial studies of M7824

癌种	开始年份	临床试验 ID	阶段	方案	剂量	结果
头颈部肿瘤	2018	NCT02517398 <sup>[38]</sup>	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:13%
	2020	NCT04247282	第 1、2 阶段	联合 N803 等		在研
	2020	NCT04428047	第 2 阶段	单药	1 200 mg	—
食管癌	2018	NCT02517398 <sup>[39]</sup>	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:20%
	2018	NCT02699515 <sup>[40]</sup>	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:10%
呼吸道肿瘤	2018	NCT03707587	第 2 阶段	单药		在研
非小细胞肺癌	2018	NCT03631706	第 3 阶段	联合帕博利珠单抗		在研
	2019	NCT03840915	第 1、2 阶段	联合顺铂、卡铂等		在研
	2019	NCT03840902	第 2 阶段	联合顺铂、卡铂等		在研
	2020	NCT04396535	第 2 阶段	联合多西他赛		在研
	2020	NCT02517398 <sup>[35]</sup>	第 1 阶段	单药	1、500 mg(40 名) 2、1 200 mg(40 名)	总 ORR: 21.3% 500 mg ORR:17.5 %; 1 200 mg ORR:25%
	2020	NCT04560686	第 2 阶段	联合常规手术	—	—
	2021	NCT04971187	第 2 阶段	联合培美曲塞、卡铂、顺铂	—	—
乳腺癌	2018	NCT03524170	第 1 阶段	联合放疗	—	—
	2020	NCT04489940	第 2 阶段	单药		在研
	2020	NCT04296942	第 1 阶段	联合阿多曲妥珠单抗等	1 800mg(Q3W)	—
胃/胃食管连接癌	2018	PMID: 32299818 <sup>[41]</sup>	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:16%
胰腺癌	2018	NCT03451773	第 1、2 阶段	单药	1 200 或 500 mg(Q2W)	ORR: 0%
	2020	NCT04327986	第 1、2 阶段	联合 M9241、放疗	1 200 mg(Q2W)	ORR: 0%
胆道癌	2018	NCT02699515 <sup>[37]</sup>	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:20%
	2019	NCT04066491	第 2、3 阶段	联合顺铂、吉西他滨等		在研
	2019	NCT03833661	第 2 阶段	单药		在研
	2021	NCT04727541	第 2 阶段	单药	—	—
宫颈癌	2020	NCT04246489	第 2 阶段	单药		在研
	2020	NCT04551950	第 1 阶段	联合卡铂、紫杉醇等		在研
结直肠癌	2018	NCT03436563	第 1、2 阶段	单药		在研
尿路上皮癌	2020	NCT04349280	第 1 阶段	单药	—	在研
	2020	NCT04501094	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:0%
胶质母细胞瘤	2018	NCT02517398 <sup>[42]</sup>	第 1 阶段	单药	1 200 mg(Q2W)	ORR:5.7%
乳头状瘤病毒相关癌症	2019	NCT02517398 和 NCT03427411 <sup>[43]</sup>	第 1、2 阶段	单药	第 1 阶段:0.3~30 mg·kg <sup>-1</sup> 第 2 阶段:1 200 mg	ORR:30.5%
其他实体肿瘤	2016	NCT02723955	第 1 阶段	联合多西他赛、帕博利珠单抗等		在研
	2018	NCT02699515 <sup>[44]</sup>	第 1 阶段	单药	3~20 mg·kg <sup>-1</sup> (Q2W)	ORR:14.3%
	2020	NCT04574583	第 1、2 阶段	联合 MVA-BN-CV301 等		在研

肿瘤耐药性,同时避免正常组织的晚期毒性。有研究显示,DNA-PK 抑制剂 M3814 可增强放射治疗诱导的肿瘤炎症反应,并增强 TGF- $\beta$ /PD-L1 靶向肿瘤免疫治疗效果,放疗联合 M3814 和 M7824 的三联疗法显著优于放疗联合 M3814 或 M7824<sup>[52]</sup>。

**4.3 M7824 与 NHS-muIL12 联合** 有研究报道,NHS-muIL12(被设计用于将 muIL-12 递送到 TME)和 M7824 联合治疗增强了抗肿瘤活性,延长了患者生存期,并诱导了特异性抗肿瘤免疫<sup>[53]</sup>。这种联合疗法增加了肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性,与适应性免疫系统和先天免疫系统的激活一致。此外,该研究还发现,M7824 在 4T1 乳腺癌模型中显示出抑制肺转移的潜力,可以显著减少肺转移数量,并降低肺组织中的肿瘤负荷。这种效应可能是通过 M7824 对 TME 的重新编程和免疫激活来实现的。总的来说,这些发现表明,NHS-muIL12 和 M7824 联合对晚期实体肿瘤的治疗有很强的疗效。

## 5 M7824 的前景展望

M7824 是一种 TGF- $\beta$  和 PD-L1 双靶药物,也是 TGF- $\beta$  靶点研究进程最快的药物。作为第一批双靶药物的 M7824,在前期临床研究中获得了比 PD-1/PD-L1 单抗更好的疗效。M7824 联合放化疗不仅对肿瘤有更强的杀伤作用,对机体还有一定的保护作用,甚至在与 Ad-TWIST 疫苗联合使用的过程中能够更好地协同抗肿瘤。也正因如此,更多的双靶药物走入人们的视线,同时,多靶点联合治疗也将是目前靶向治疗的主要研究方向之一。然而,我们仍需重视 M7824 的治疗相关不良反应,在未来双靶药物的研究中,应不断探索特定药物的特定适应证,以增强疗效并减少副作用。

目前,国内对 TGF- $\beta$  和 PD-L1 双靶药物的研究正如火如荼地开展,其中包括 TQB2858(正大天晴)、QLS31901(齐鲁制药)以及 JS201(君实生物)等。值得关注的是,恒瑞公司研发的 SHR-1701 不仅在前期的动物实验中展示出优异的疗效<sup>[54]</sup>,在 I 期临床试验中也显示出了良好的疗效。在含铂治疗失败后复发或转移性宫颈癌患者中,SHR-1701 的客观反应率为 15.6%,持续 6 个月的反应率为 80.0%<sup>[55]</sup>。SHR-1701 在含铂治疗失败后的复发或转移性宫颈癌患者中具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性,不仅为这一类患者提供了新的治疗选择,也为双靶治疗的应用重新树立了信心。SHR-1701 目前已进

入 III 期临床试验阶段,意味着其在临床治疗中的安全性和有效性已经得到初步验证,若能在 III 期临床试验中继续展现良好的效果,将有望成为一种重要的治疗选择,为肿瘤患者带来更多的希望。但后续研究仍需进一步验证药品的作用 and 安全性,评价利益与风险关系,为药品正式上市的评审提供充分依据。

随着单一靶点抗肿瘤药物无法满足患者的治疗需求,双特异性抗体或多靶点联合治疗受到越来越多的关注,为肿瘤治疗带来了新的可能性。在未来,类似 M7824 这样的双特异性抗体药物有望得到更广泛的应用,为癌症患者带来更好的选择。

## 参考文献

- [1] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age [J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673.
- [2] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [3] LAN Y, ZHANG D, XU C X, et al. Enhanced preclinical anti-tumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF- $\beta$  [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(424): eaan5488. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan5488.
- [4] 杨长江, 申占龙, 叶颖江, 等. PD-L1 表达调控与肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(3): 312-317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2021.03.014.
- [5] STRAUSS J, MADAN R A, GULLEY J L. Considerations for the combination of anticancer vaccines and immune checkpoint inhibitors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(7): 895-901. DOI: 10.1517/14712598.2016.1170805.
- [6] KIM T K, VANDSEMB E N, HERBST R S, et al. Adaptive immune resistance at the tumour site: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7): 529-540. DOI: 10.1038/s41573-022-00493-5.
- [7] 桑晓宏, 王昊, 游雪甫, 等. 靶向 TGF- $\beta$  及受体的小分子抑制剂研究进展[J]. *药学报*, 2019, 54(9): 1538-1546. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0132.
- [8] WANG C L, LI J C, ZHOU C X, et al. Long non-coding RNA ARHGAP5-AS1 inhibits migration of breast cancer cell via stabilizing SMAD7 protein [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(3): 607-619. DOI: 10.1007/s10549-021-06286-5.
- [9] NEUZILLET C, TIJERAS-RABALLAND A, COHEN R, et al. Targeting the TGF $\beta$  pathway for cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 147: 22-31. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.001.
- [10] YINGLING J M, BLANCHARD K L, SAWYER J S. Development of TGF-beta signalling inhibitors for cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1011-1022. DOI: 10.1038/nrd1580.
- [11] RODON J, CARDUCCI M A, SEPULVEDA-SÁNCHEZ J M, et al. First-in-human dose study of the novel transforming growth factor- $\beta$  receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in patients with advanced cancer and glioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 553-560. DOI: 10.1158/1078-0432.



- CCR-14-1380.
- [12] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 207-212. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009.
- [13] HUGO W, ZARETSKY J M, SUN L, et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 35-44. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.065.
- [14] RONCAROLO M G, LEVINGS M K, TRAVERSARI C. Differentiation of T regulatory cells by immature dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2001, 193(2): F5-F9. DOI: 10.1084/jem.193.2.f5.
- [15] TEICHER B A. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21): 6247-6251. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1654.
- [16] BATLLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor-β signaling in immunity and cancer [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924-940. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
- [17] LINDAU D, GIELEN P, KROESEN M, et al. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells [J]. *Immunology*, 2013, 138(2): 105-115. DOI: 10.1111/imm.12036.
- [18] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.
- [19] FERRIS R L, LENZ H J, TROTTA A M, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63: 48-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.008.
- [20] GONZALEZ-JUNCA A, DRISCOLL K E, PELLICCIOTTA I, et al. Autocrine TGFβ is a survival factor for monocytes and drives immunosuppressive lineage commitment [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 306-320. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0310.
- [21] WAN Y Y, FLAVELL R A. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation [J]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 199-213. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x.
- [22] COURAU T, NEHAR-BELAID D, FLOREZ L, et al. TGF-β and VEGF cooperatively control the immunotolerant tumor environment and the efficacy of cancer immunotherapies [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(9): e85974. DOI: 10.1172/jci.insight.85974.
- [23] DAVID J M, DOMINGUEZ C, MCCAMPBELL K K, et al. A novel bifunctional anti-PD-L1/TGF-β Trap fusion protein (M7824) efficiently reverts mesenchymalization of human lung cancer cells [J]. *Oncol Immunology*, 2017, 6(10): e1349589. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1349589.
- [24] KNUDSON K M, HICKS K C, LUO X L, et al. M7824, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGFβ Trap fusion protein, promotes anti-tumor efficacy as monotherapy and in combination with vaccine [J]. *Oncol Immunology*, 2018, 7(5): e1426519. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1426519.
- [25] LIEBERMAN J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(5): 361-370. DOI: 10.1038/nri1083.
- [26] SINGH A, SETTLEMAN J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(34): 4741-4751. DOI: 10.1038/onc.2010.215.
- [27] CORTEZ V S, CERVANTES-BARRAGAN L, ROBINETTE M L, et al. Transforming growth factor-β signaling guides the differentiation of innate lymphoid cells in salivary glands [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1127-1139. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.007.
- [28] GRENGA I, DONAHUE R N, GARGULAK M L, et al. Anti-PD-L1/TGFβR2 (M7824) fusion protein induces immunogenic modulation of human urothelial carcinoma cell lines, rendering them more susceptible to immune-mediated recognition and lysis [J]. *Urol Oncol* 2018, 36(3): 93.e1-93.e11. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.027.
- [29] JOCHEMS C, TRITSCH S R, PELLOM S T, et al. Analyses of functions of an anti-PD-L1/TGFβR2 bispecific fusion protein (M7824) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75217-75231. DOI: 10.18632/oncotarget.20680.
- [30] LAINÉ A, LABIAD O, HERNANDEZ-VARGAS H, et al. Regulatory T cells promote cancer immune-escape through integrin αβ8-mediated TGF-β activation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6228. DOI: 10.1038/s41467-021-26352-2.
- [31] RAVI R, NOONAN K A, PHAM V, et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGFβ enhance the efficacy of cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 741. DOI: 10.1038/s41467-017-02696-6.
- [32] TRAN D Q. TGF-β: the sword, the wand, and the shield of FOXP3(+) regulatory T cells [J]. *J Mol Cell Biol*, 2012, 4(1): 29-37. DOI: 10.1093/jmcb/mjr033.
- [33] BUDHU S, SCHAER D A, LI Y B, et al. Blockade of surface-bound TGF-β on regulatory T cells abrogates suppression of effector T cell function in the tumor microenvironment [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(494): eaak9702. DOI: 10.1126/scisignal.aak9702.
- [34] GOURD K. 2018 ASCO annual meeting [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 865-866. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30434-0.
- [35] PAZ-ARES L, KIM T M, VICENTE D, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in second-line treatment of patients with NSCLC: results from an expansion cohort of a phase 1 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(7): 1210-1222. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.003.
- [36] MORRIS J S, LUTHRA R, LIU Y S, et al. Development and validation of a gene signature classifier for consensus molecular subtyping of colorectal carcinoma in a CLIA-certified setting [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 120-130. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2403.
- [37] YOO C, OH D Y, CHOI H J, et al. Phase I study of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in patients with pretreated biliary tract cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000564. DOI: 10.1136/jitc-2020-000564.
- [38] CHO B C, DASTE A, RAVAUD A, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF-β and PD-L1, in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase I cohort [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000664. DOI: 10.1136/jitc-2020-000664.
- [39] TAN B, KHATTAK A, FELIP E, et al. Bintrafusp alfa, a bi-

- functional fusion protein targeting TGF- $\beta$  and PD-L1, in patients with esophageal adenocarcinoma: results from a phase 1 cohort [J]. *Targ Oncol*, 2021, 16(4): 435–446. DOI: 10.1007/s11523-021-00809-2.
- [40] LIN C C, DOI T, MURO K, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF $\beta$  and PD-L1, in patients with esophageal squamous cell carcinoma: results from a phase 1 cohort in Asia [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 447–459. DOI: 10.1007/s11523-021-00810-9.
- [41] KANG Y K, BANG Y J, KONDO S, et al. Safety and tolerability of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF $\beta$  and PD-L1, in Asian patients with pretreated recurrent or refractory gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3202–3210. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3806.
- [42] KHASRAW M, WELLER M, LORENTE D, et al. Bintrafusp alfa (M7824), a bifunctional fusion protein targeting TGF- $\beta$  and PD-L1: results from a phase I expansion cohort in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab058. DOI: 10.1093/naojnl/vdab058.
- [43] STRAUSS J, GATTI-MAYS M E, CHO B C, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- $\beta$  and PD-L1, in patients with human papillomavirus-associated malignancies [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001395. DOI: 10.1136/jitc-2020-001395.
- [44] DOI T, FUJIWARA Y, KOYAMA T, et al. Phase I study of the bifunctional fusion protein bintrafusp alfa in Asian patients with advanced solid tumors, including a hepatocellular carcinoma safety-assessment cohort [J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): e1292–e1302. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0249.
- [45] PUISIEUX A, VALSESIA-WITTMANN S, ANSIEAU S. A twist for survival and cancer progression [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 13–17. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602876.
- [46] DANCEA H C, SHAREEF M M, AHMED M M. Role of radiation-induced TGF- $\beta$  signaling in cancer therapy [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2009, 1(1): 44–56. DOI: 10.4255/mcpharmacol.09.06.
- [47] BISWAS S, GUIX M, RINEHART C, et al. Inhibition of TGF- $\beta$  with neutralizing antibodies prevents radiation-induced acceleration of metastatic cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1305–1313. DOI: 10.1172/JCI30740.
- [48] LUO M, FU L W. The effect of chemotherapy on programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand axis: some chemotherapeutic drugs may finally work through immune response [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29794–29803. DOI: 10.18632/oncotarget.7631.
- [49] DENG L F, LIANG H, BURNETTE B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687–695. DOI: 10.1172/JCI67313.
- [50] DOVEDI S J, ADLARD A L, LIPOWSKA-BHALLA G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5458–5468. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
- [51] LAN Y, MOUSTAFA M, KNOLL M, et al. Simultaneous targeting of TGF- $\beta$ /PD-L1 synergizes with radiotherapy by reprogramming the tumor microenvironment to overcome immune evasion [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10): 1388–1403.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.08.008.
- [52] CARR M I, CHIU L Y, GUO Y G, et al. DNA-PK inhibitor pepsotib amplifies radiation-induced inflammatory micronucleation and enhances TGF $\beta$ /PD-L1 targeted cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(4): 568–582. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0612.
- [53] XU C X, MARELLI B, QI J, et al. NHS-IL12 and bintrafusp alfa combination therapy enhances antitumor activity in pre-clinical cancer models [J]. *Transl Oncol*, 2022, 16: 101322. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101322.
- [54] CHENG B, DING K K, CHEN P X, et al. Anti-PD-L1/TGF- $\beta$ R fusion protein (SHR-1701) overcomes disrupted lymphocyte recovery-induced resistance to PD-1/PD-L1 inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(1): 17–36. DOI: 10.1002/cac2.12244.
- [55] FENG J F, TANG D H, WANG J, et al. SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF $\beta$ , for recurrent or metastatic cervical cancer: a clinical expansion cohort of a phase I study [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(24): 5297–5305. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0346.

校稿: 王娟 李征

**本文引用格式:** 周俊邑, 仲小敏. Bintrafusp alfa(M7824)双靶抗肿瘤研究进展[J]. 肿瘤药, 2023, 13(2): 142–149. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.02.

**Cite this article as:** ZHOU Junyi, ZHONG Xiaomin. Research progress of dual-targeting anti-tumor Bintrafusp alfa (M7824) [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 142–149. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.02.