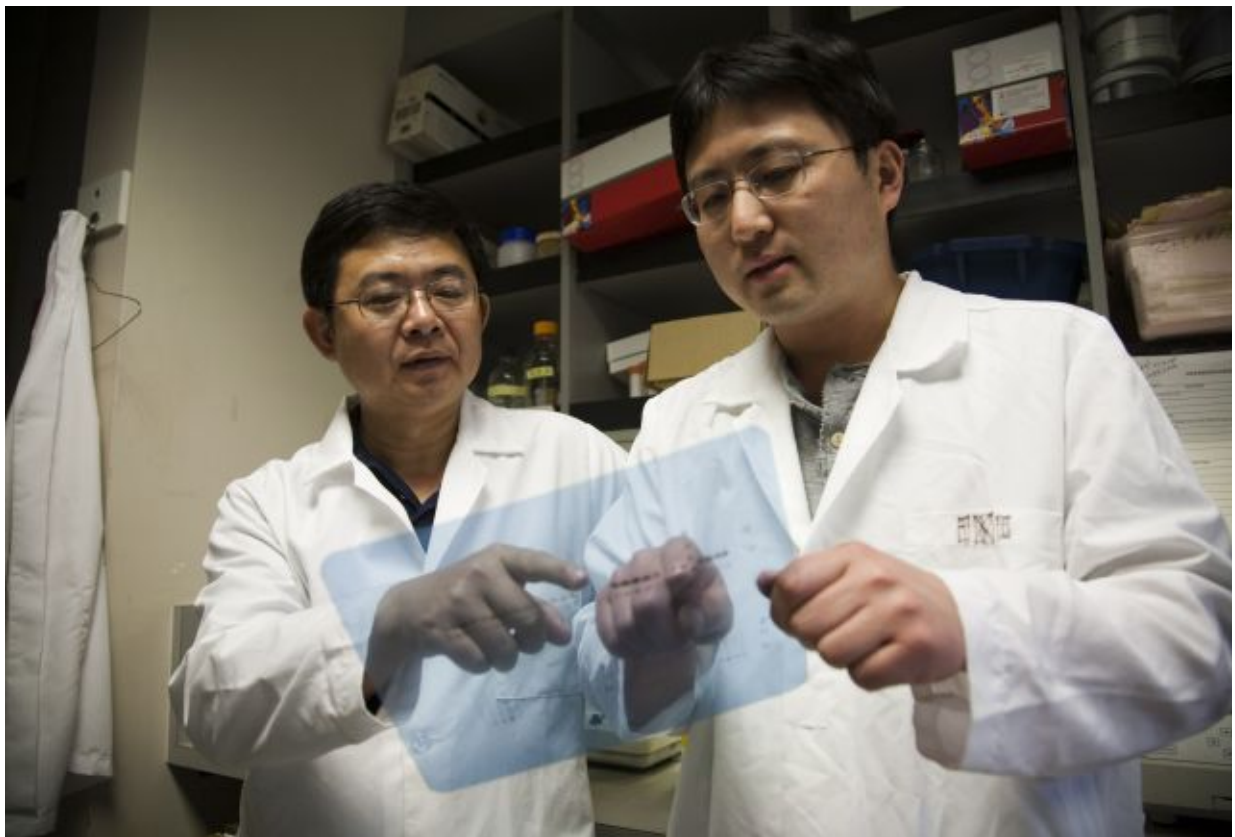


张晓坤团队原创抗癌新药获美国FDA临床试验许可批件

发布时间: 2017-03-25 浏览次数: 1520

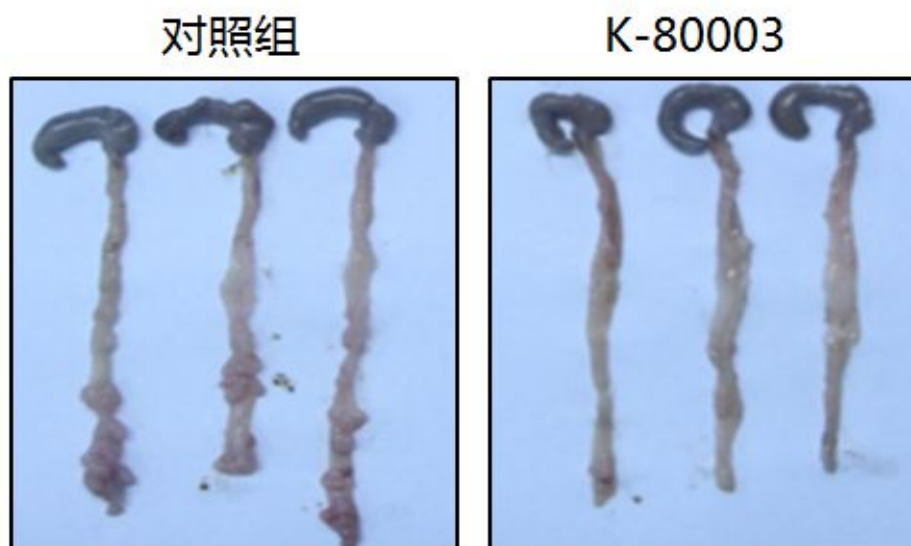
我校药学院院长张晓坤教授领导团队研发的原创抗癌新药K-80003在2016年12月30日成功获得美国FDA的临床试验许可批件,正式进入了新药在被批准上市前必经的临床试验阶段,将开展在晚期结直肠癌患者中的临床测试。新机理、新靶点、新药物分子结构,这是我国真正意义上的自主研发抗癌新药的突破性成果。



K-80003发明者厦大药学院张晓坤教授(左一)和周虎教授。

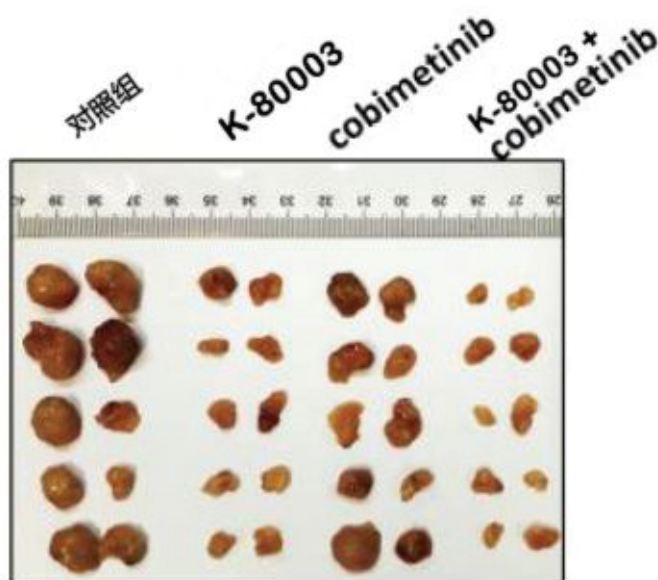
该原创抗癌新药K-80003(TX-803)源于张晓坤教授2010年在厦大做出的重要学术发现,它是一种靶向结肠癌等癌症的高表达癌蛋白tRXR α 的,高效低毒型靶向抗癌药,能够很好地抑制癌细胞生存并导致细胞凋亡。

据肿瘤防治研究办公室数据显示,结直肠癌在我国的发病率居肿瘤类第三位,同时我国也是胃癌高发病区,发病率与死亡率均为世界平均水平的2倍以上。研究者在对结直肠癌、胃癌及乳腺癌患者肿瘤组织进行临床样品检测时发现,他们的肿瘤组织中含有大量的tRXR α 癌蛋白,也就是说,这类患者体内有足够多的K-80003药物作用的起效对象,用药治疗的成效将十分显著。



K-80003在动物实验中的结直肠癌治疗效果，用药后癌组织几乎完全消失。

这一判断在K-80003已经成功完成的一系列临床前研究中得到了印证：K-80003在多种动物肿瘤模型中，包括在对目前常用的西妥昔单抗、帕尼单抗等EGFR靶向药物具有抗药性的KRAS基因突变型结直肠癌中，药物治疗的抗癌效果非常明显，同时具有良好的口服吸收性，并且安全性高。在此基础上，FDA临床试验许可的获批，表明K-80003顺利完成了临床前动物实验这一关键环节，迈向进行人体临床应用实验的新阶段，是抗癌创新药物开发的一个重要里程碑。



K-80003与罗氏黑色素瘤新药cobimetinib联合用药治疗乳腺癌动物模型实验，用药后癌组织明显变小，甚至几近消失。

如果K-80003顺利经过临床实验验证, 将能够诞生一种低毒副、高疗效的抗癌新药, 有望为广大结肠癌患者、特别是具抗药性的KRAS基因突变型结直肠癌患者带来福音, 并可能应用于胃癌、肝癌、乳腺癌等其他癌症治疗领域, 估计药品的全球市场规模将超过50亿美元/年。

从发于实验室的科学理论研究, 到作用于人体的临床实际应用, 张晓坤教授一手带着K-80003, 已走过了六载征途, 正怀着希望继续前行。目前, 著名的美国哈佛大学医学院丹娜法伯癌症研究院(Dana Farber Cancer Institute)胃肠道肿瘤中心正在负责进行K-80003的临床研究, 特莱科生物医药技术(厦门)有限公司承担K-80003的转化开发。K-80003的发现及作用机制研究一直以厦门大学为基地, 转化开发也在厦门, 已在美国、中国及其他国家获得了专利保护知识产权。

从根子上的疾病发生原理研究, 到原创性发现了独特的药物作用新靶点, 最终全新研发了高效低毒的药物分子结构, K-80003就像从无到有塑造了一颗种子, 又播种成大树。没有嫁接, 没有仿造, 可以说, 这会是一个真正意义上的、拥有自主知识产权的创新药物, 它的研发将为我国从仿制到创新的药物开发史, 书写上浓重耀眼的一笔。

(药学院 洪响)

背景故事:

原创抗癌新药K-80003的科研履历

原创抗癌新药K-80003的作用靶点是tRXR α 癌蛋白, 这是厦大药学院张晓坤教授发现的一个新型抗癌靶点。tRXR α 癌蛋白存在于癌细胞中, 能够诱导、促进癌化, 也就是说, 开发靶向该癌蛋白的药物, 将起到针对性地作用于癌细胞的完美效果。在这一创新抗癌机制的理论基础上, 张晓坤教授带领团队与厦大化学化工学院黄培强教授团队合作, 研发了药物分子K-80003, 可以很好地结合于tRXR α 癌蛋白, 不但能够抑制癌细胞生长, 而且还能激活体内其他细胞因子杀灭癌细胞, 无疑是一种极具开发价值的低毒副、高效抗癌新药。



Cancer Cell

Home Current Issue Archive For Authors Journal Information Conferences Jobs Change Journal Cell

Cell Metabolism **Free Access!** **Special Feature Focus on Brown Adipose**

Volume 17 Issue 6: June 14, 2010

Featured Article

Featured articles are freely available to all readers

NSAID Sulindac and Its Analog Bind RXR α and Inhibit RXR α -Dependent AKT Signaling

Hu Zhou, Wen Liu, Ying Su, Zhen Wei, Jie Liu, Siva Kumar Kolluri, Hua Wu, Yu Cao, Jiebo Chen, Yin Wu, Tingdong Yan, Xihua Cao, Weiwei Gao, Andrei Molotkov, Fuquan Jiang, Wen-Gang Li, Bingzhen Lin, Hai-Ping Zhang, Jinghua Yu, Shi-Peng Luo, Jin-Zhang Zeng, Gregg Duester, Pei-Qiang Huang, Xiao-Kun Zhang

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert their anticancer effects through cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent and independent mechanisms. Here, the authors report that Sulindac, an NSAID, induces apoptosis by binding to retinoid X receptor- α (RXR α). They identified an N-terminally truncated RXR α (tRXR α) in several cancer cell lines and primary tumors, which interacted with the p85 α subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K). Tumor necrosis factor- α (TNF α) promoted tRXR α interaction with the p85 α , activating PI3K/AKT signaling. When combined with TNF α , Sulindac inhibited TNF α -induced tRXR α /p85 α interaction, leading to activation of the death receptor-mediated apoptotic pathway. The authors designed and synthesized a Sulindac analog K-80003, which has increased affinity to RXR α but lacks COX inhibitory activity. K-80003 displayed enhanced efficacy in inhibiting tRXR α -dependent AKT activation and tRXR α tumor growth in animals.

Quick Links
 Information for Authors
 Submit Manuscript
 Annotated Table of Contents

15 June, 2010
 Volume 17, Issue 6

2010年6月，张晓坤教授刊登在Cancer Cell网站首页的特载论文。

张晓坤教授的这项重要的学术发现，最早于2010年6月，在肿瘤学的国际顶级学术期刊《癌细胞》(Cancer Cell)杂志上，以特载文章 (featured article) 的形式发表并被杂志着重推荐。这篇论文题为NSAID sulindac and its analog bind RXR α and inhibit RXR α -dependent AKT signaling。在论文的署名上可以看到，厦大药学院的张晓坤教授为论文的通讯作者，药学院周虎和刘文教授为共同第一作者，苏迎研究员等也做了重要的贡献，厦大化学化工学院黄培强教授团队为合作方，厦门大学为排序第一单位。

彼时，抗癌理论的重大发现一经发表，立即受到国内外学术界和新闻媒体的高度关注，论文一度稳居《癌细胞》杂志最受关注文章排名的第一位，美国三大商业广播电视网中的哥伦比亚广播公司 (CBS) 及美国广播公司 (ABC) 均对此做了专访和专题报道，国内的《科技日报》等多家报刊媒体也热切关注和报道。

随后的六年时间里，张晓坤教授坚持创新研究，带领团队围绕抗癌机制与药物研发进行了一系列深入的探索，接连取得令人振奋的成果，将K-80003一步步推向实际应用：

2011年10月，在肿瘤学国际学术期刊《癌基因》(Oncogene)上发表论文，对结肠癌的机制和治疗方法做出新的探索，阐述了能够抑制肿瘤细胞生长的潜在治疗靶点和药物的新发现。

2013年2月, 在肿瘤学国际学术期刊《致癌作用》(Carcinogenesis) 发表论文, 揭示癌蛋白tRXR α 在肿瘤细胞中的生成机制, 并为治疗tRXR α 介导的肿瘤提供了新的思路和策略。

2014年5月, 在《细胞》(Cell) 杂志的子刊《化学生物学》(Chemical Biology) 上发表论文, 阐述了K-80003相关药物分子结合于特异癌蛋白tRXR α 表面, 诱导肿瘤细胞凋亡的新型作用模式。

2015年5月, 在肿瘤学国际学术期刊《癌症研究》(Cancer Research) 上发表论文, 阐述了靶向tRXR α 调控肿瘤炎症微环境的功能与机制, 为癌症治疗开辟崭新的道路。

最近, 张晓坤教授课题组在K-80003高效低毒的药用机制研究上又取得了突破性进展, 发现了该药可以有效抑制癌蛋白活性这一近乎完美的抑癌机制, 这项成果的论文修正稿已送往《自然》(Nature) 杂志的子刊《自然综述》(Nature Communications) 发表。相关抑癌机制论文也将同时在今年4月的《细胞》(Cell) 杂志子刊《分子细胞》(Molecular Cell) 上发表。

历时六年多, K-80003原创性科学研究的脉络清晰可循, 完整展现了孜孜以求的科学家是如何结合现实问题来探索科学真理, 将一项理论成果深化剖析、层层递进、以致实际应用的。这期间, 研究者付出的心血难以估量。值得骄傲的是, 这些重要学术成果的第一作者均为厦大师生, 通讯作者为张晓坤教授, 厦门大学为排序第一单位, 合作者有暨南大学药学院姚新生院士、厦门大学化学化工学院黄培强教授团队等, 真正意义上的“我国自主创新研发”这几个宝贵的金字, 将闪耀在来日的抗癌药物成果之上。

(药学院 洪昀)

责任编辑: 陈