



川楝素：基于自噬抑制的创新抗肿瘤药物

路嘉宏

副教授，博士生导师，课程主任

中药质量研究国家重点实验室

中华医药研究院

澳门大学



目录



一、背景简介

二、研究进展

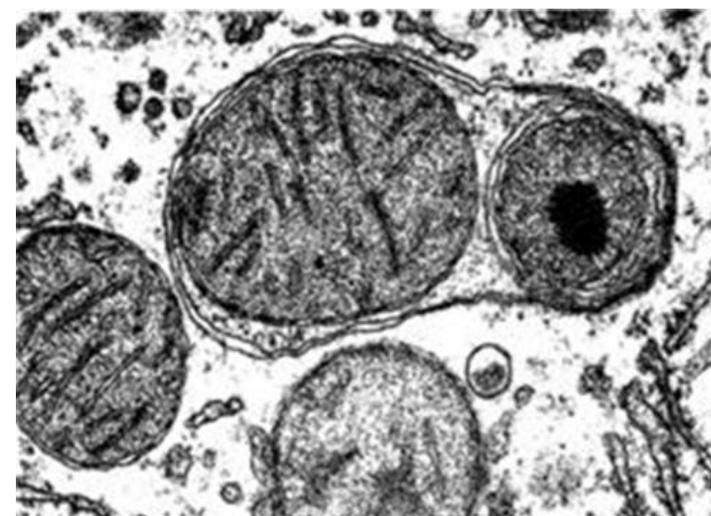
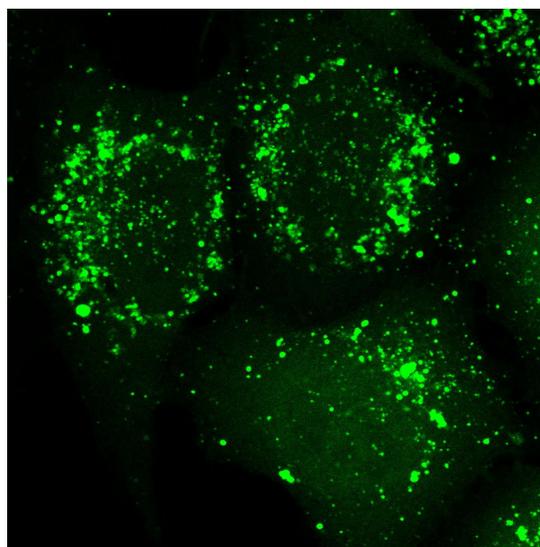
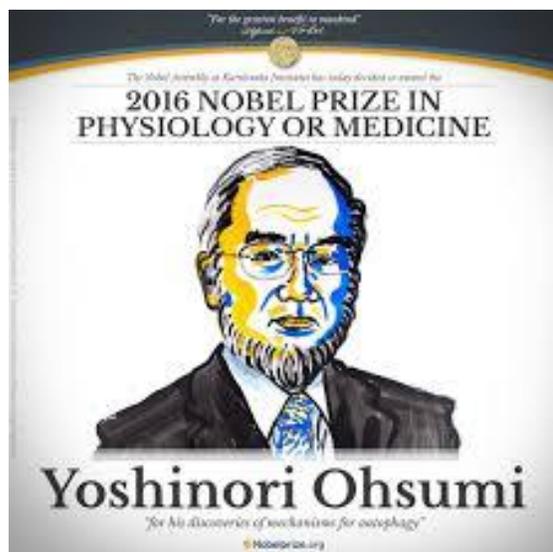
三、市场前景

四、项目总结

一、国内外研究现状

自噬（去“旧”生“新”）

- 2016年，日本科学家大隅良典教授获得**诺贝尔生理学或医学奖**
- **自噬**是细胞内分解代谢的一种途径，它可以将**损坏的蛋白质与细胞器**包裹在**自噬小体**中，并与**溶酶体**融合后**降解所包裹的内容物**，以此实现细胞自身的**代谢需要**和细胞器的**更新需求**



一、国内外研究现状

调控自噬是极有潜力的抗癌治疗新策略

- 肿瘤细胞利用适应性自噬为恶劣的肿瘤微环境提供充足的氧气和营养物质
- 肿瘤细胞利用保护性自噬对抗抗癌治疗产生的杀伤毒性
- 自噬抑制剂可以逆转肿瘤细胞对化疗药物产生的耐药性
- 自噬抑制剂可以增强靶向、免疫治疗药物的抗癌疗效

临床试验与经典研究

- 160余个临床试验评价自噬抑制剂氯喹/羟氯喹在抗癌治疗中的疗效 (U.S. FDA, www.clinicaltrials.gov)
- 氯喹与ERK抑制剂联合应用显著地抑制、杀伤KRAS突变的胰腺癌 (*Nature medicine*, 2019)
- PI3KC3抑制剂显著地增加免疫疗法对于肿瘤细胞的杀伤作用 (*Science Advances*, 2020)

一、国内外研究现状

自噬抑制剂治疗肿瘤的挑战

1. 缺乏**高效、稳定**的自噬调控剂筛选平台
2. 缺乏自噬抑制效果**显著**的小分子化合物
3. 难以确认药物自噬抑制活性的**特异性靶点**
4. 缺乏广泛的基础实验数据用以明确自噬抑制剂对**肿瘤组织来源、病理分型**的抗癌疗效评价以及作为抗癌协同剂的**最优联合用药条件**
5. 缺乏系统的**药物代谢动力学**和**体内安全性评价**，无法为临床试验提供必要的参考信息

二、本项目主要发现

✦ 研究内容

1. 经高内涵筛选从中药化合物库中发现**川楝素**
2. 川楝素抑制自噬的**分子机制**和**药物靶点**
3. 川楝素在多种癌症模型中的**疗效验证**

二、本项目主要发现

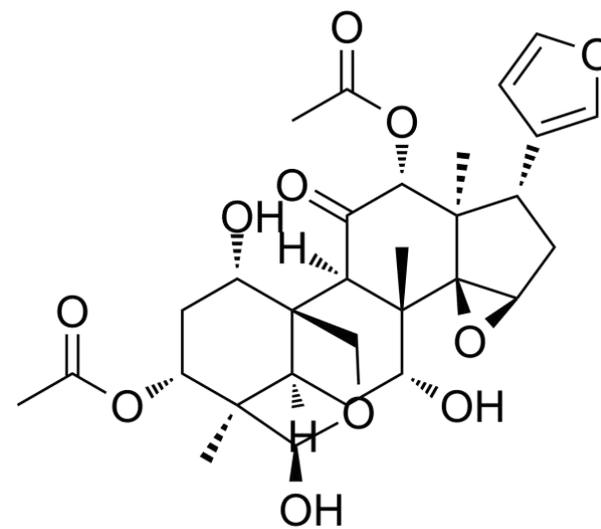
1. 川楝 (*Melia toosendan* Sieb. et Zucc.)



楝科植物川楝



川楝子



川楝素

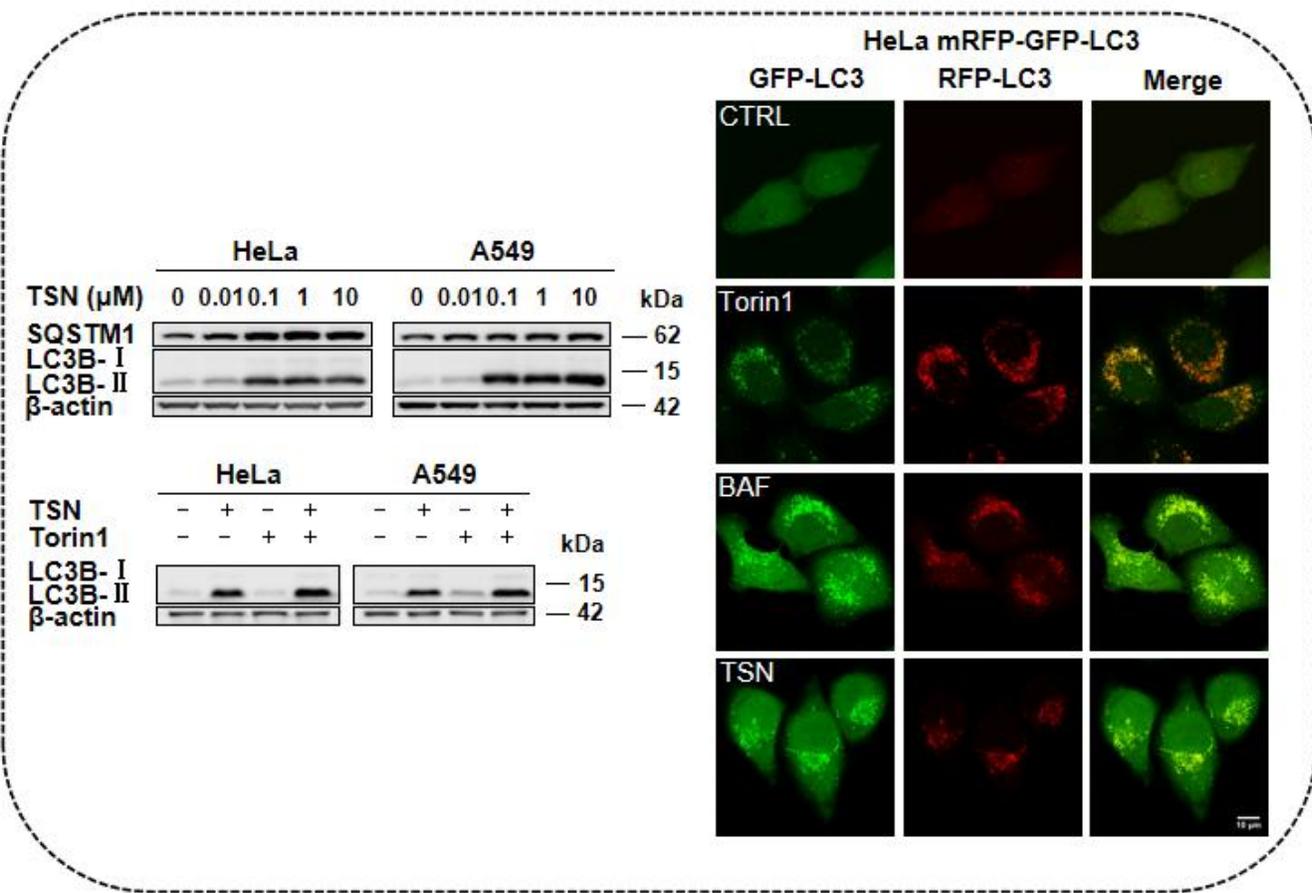
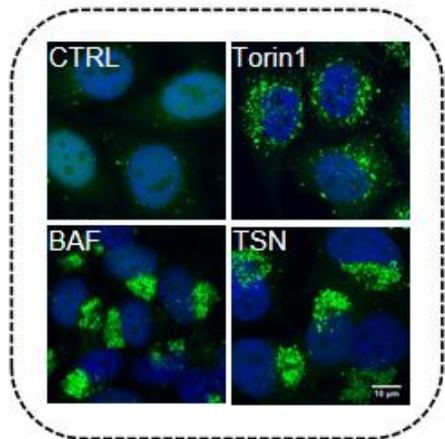
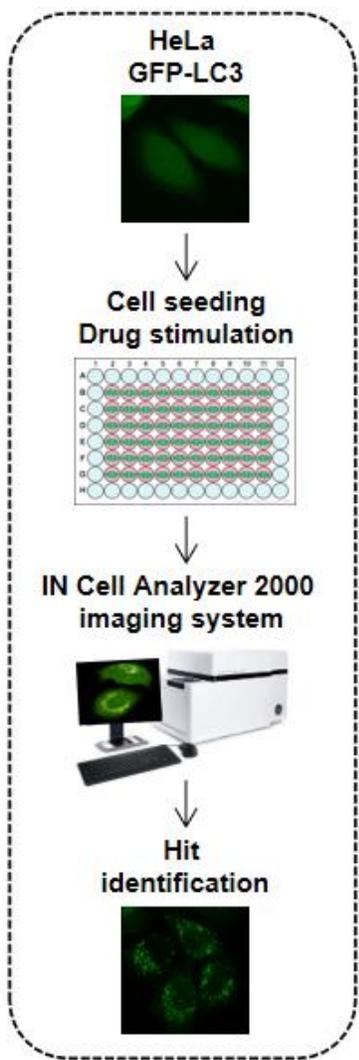
二、本项目主要发现

2. 产地、来源与功效

1. 川楝子，又名金铃子、川楝实
2. 主要产地是南方，以四川产者为上乘
3. 性寒，味苦，用于胸胁、脘腹胀痛，疝痛，虫积腹痛
4. 《纲目》：楝实，导小肠膀胱之热，因引心胞相火下行，故心腹痛及疝气为要药
5. 金铃子散：理气剂，疏肝泄热，活血止痛，方有金铃子、玄胡
6. 一贯煎：补益剂，滋阴疏肝，方有北沙参、麦冬、当归、生地黄、枸杞子、川楝子

二、本项目主要发现

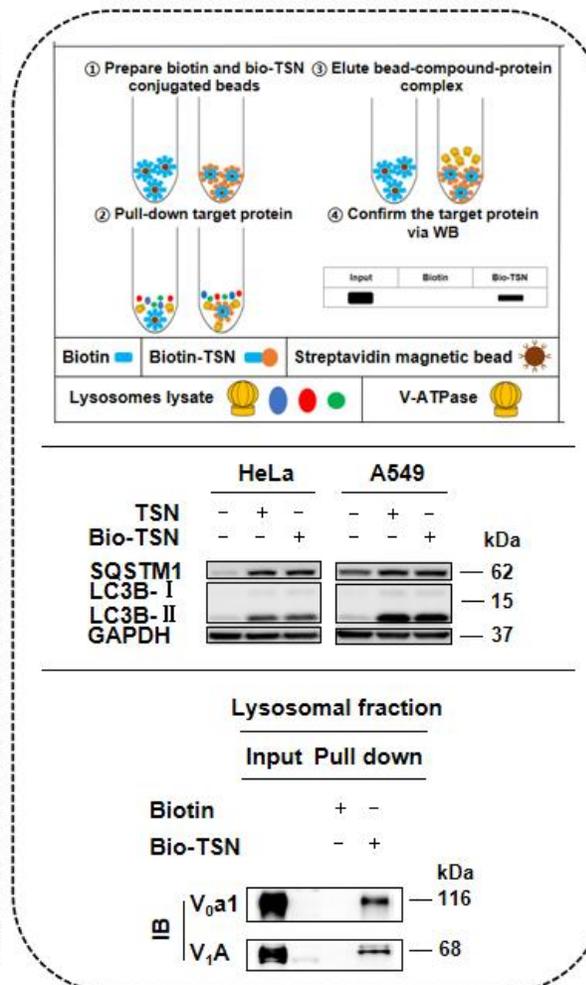
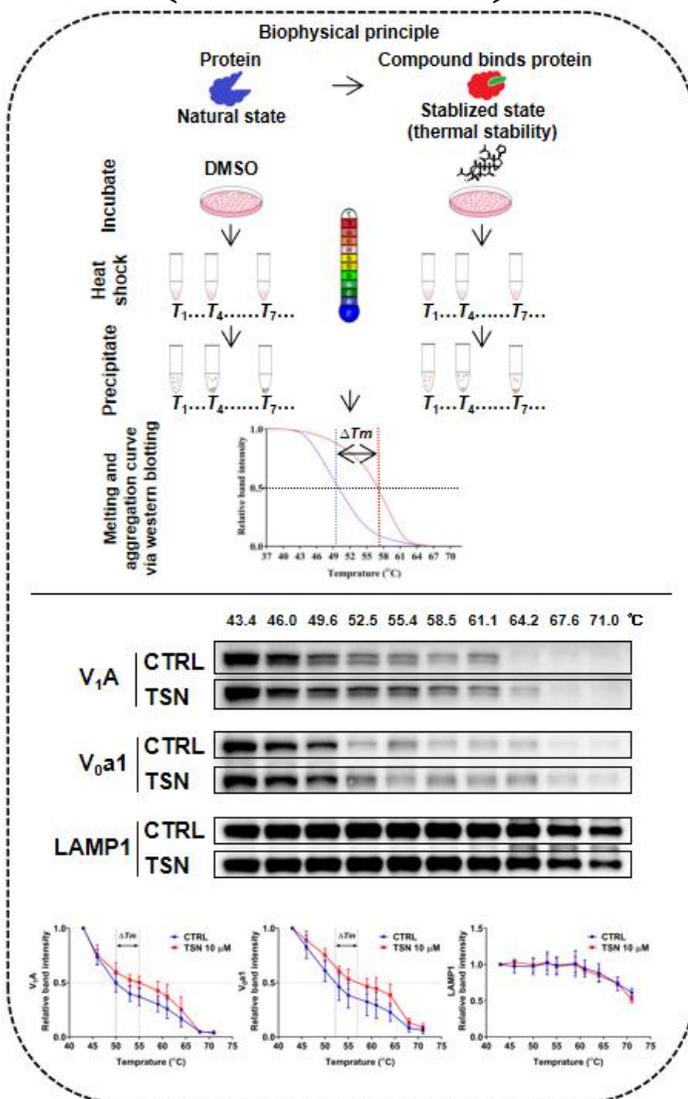
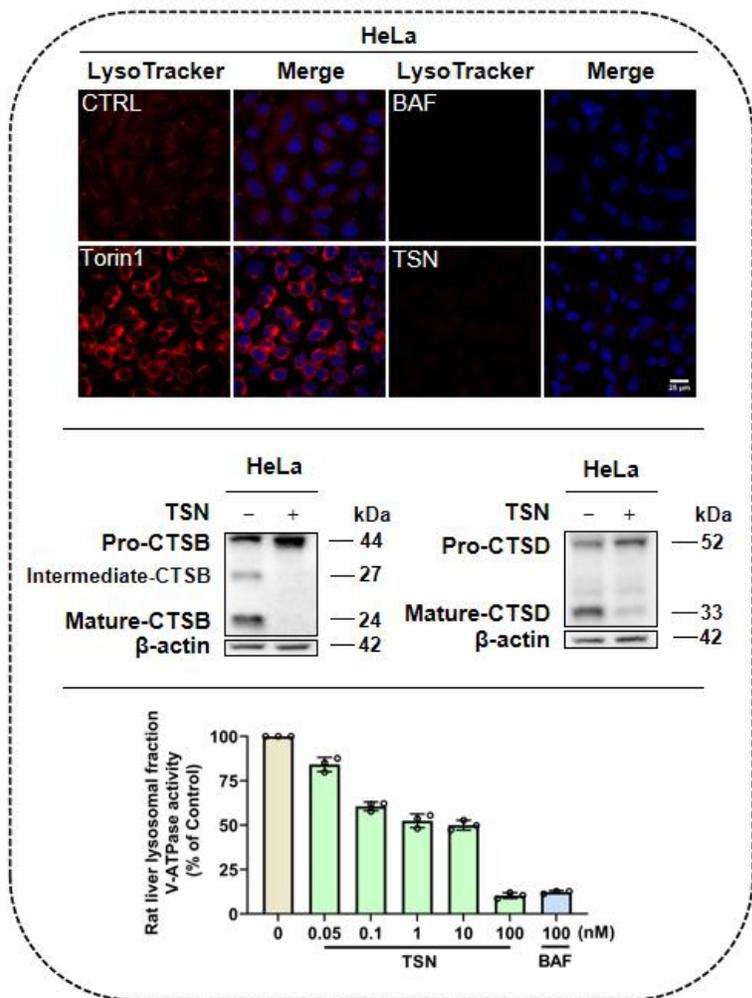
3. 高内涵筛选鉴定出中药来源的自噬抑制剂川楝素



二、本项目主要发现

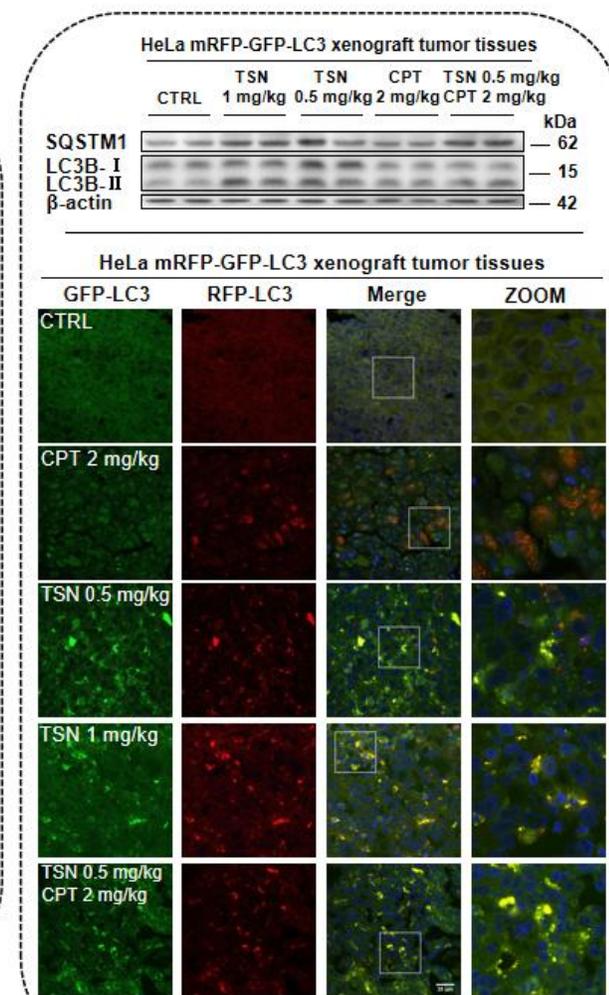
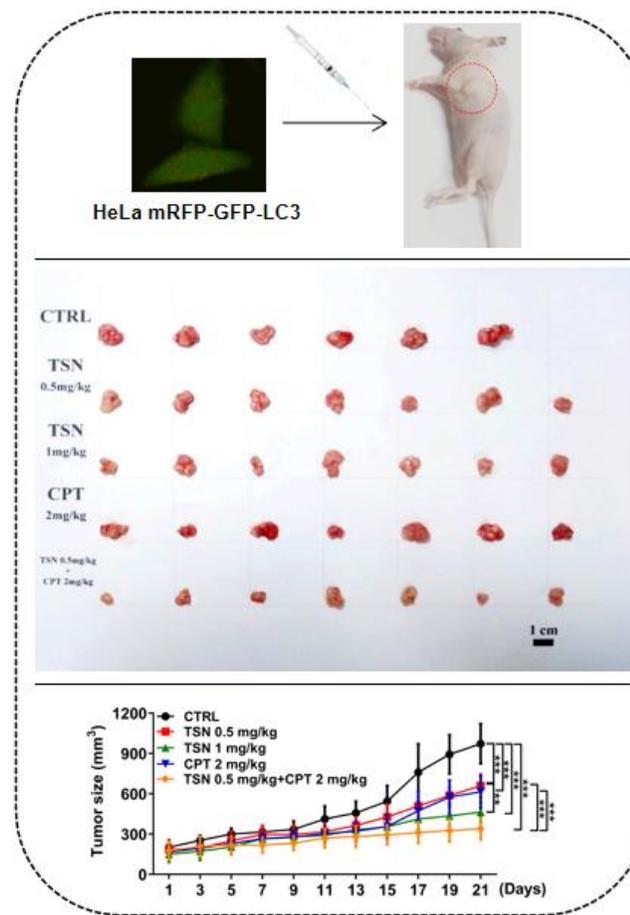
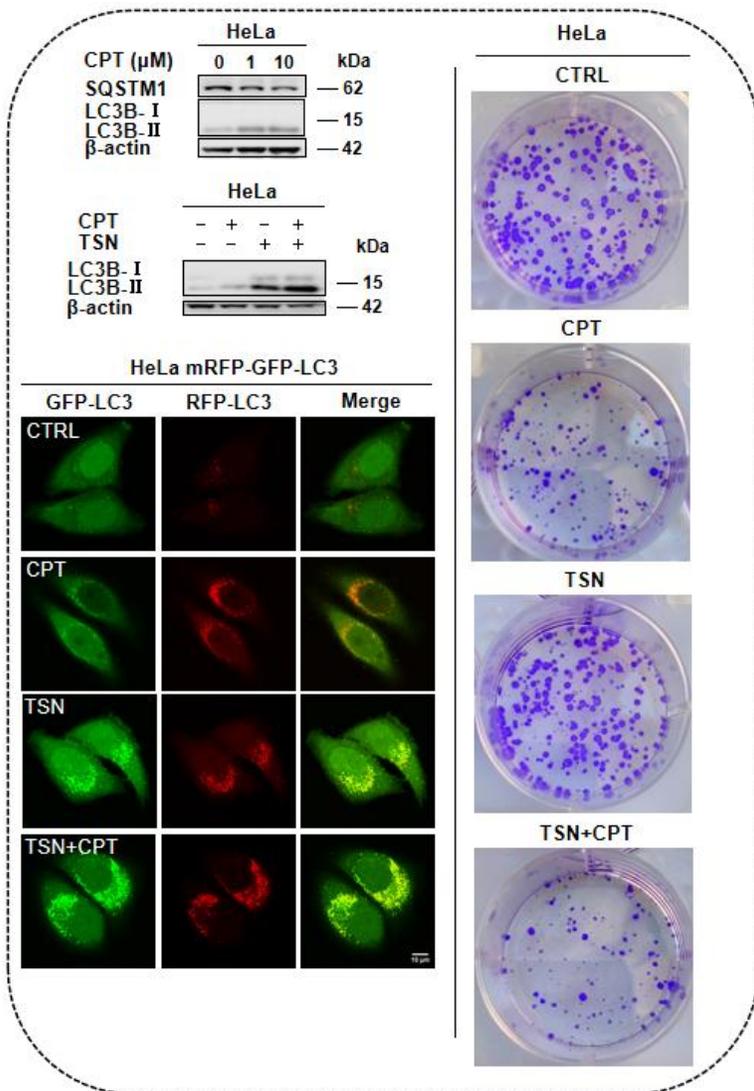


4. 川楝素结合并抑制V型氢ATP酶 (V-ATPase) 活性阻断溶酶体功能



二、本项目主要发现

5. 川楝素抑制化疗药物诱导的保护性自噬并增强其抗肿瘤活性

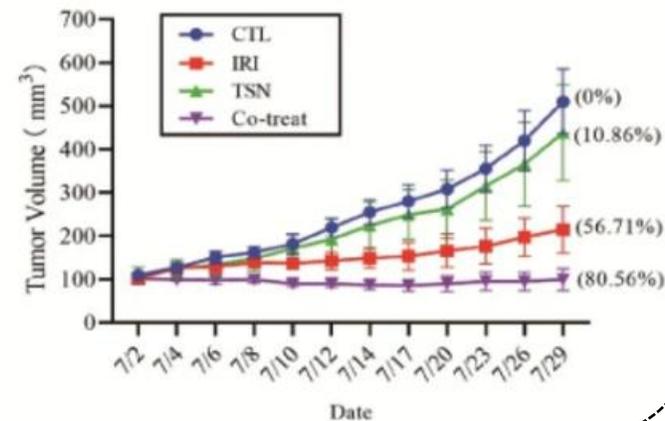
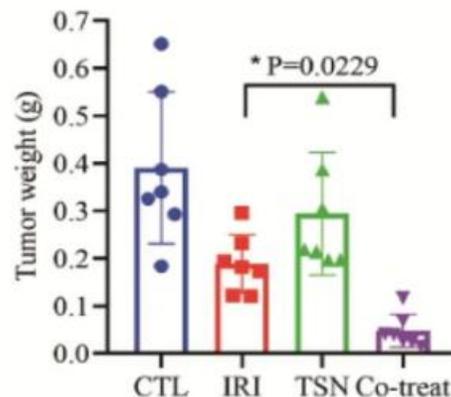


二、本项目开发计划

三阴性乳腺癌 雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)、表皮生长因子受体2(HER2)表达阴性

1. 发病率高、侵袭性强、易发生转移
2. 抗癌药物治疗效果差
3. 川楝素可以显著增强化疗药物的抗癌毒性
4. 计划进一步探索结合免疫疗法、靶向治疗的抗癌效果

三阴性乳腺癌模型



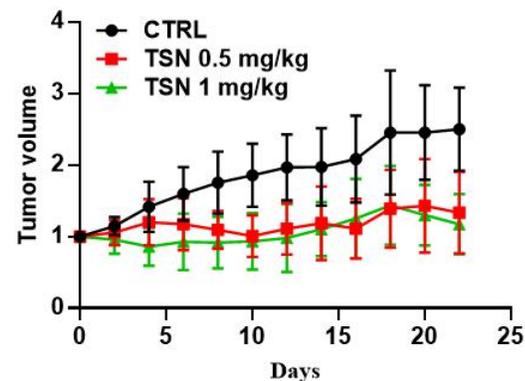
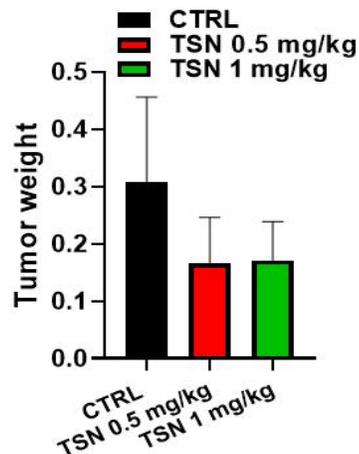
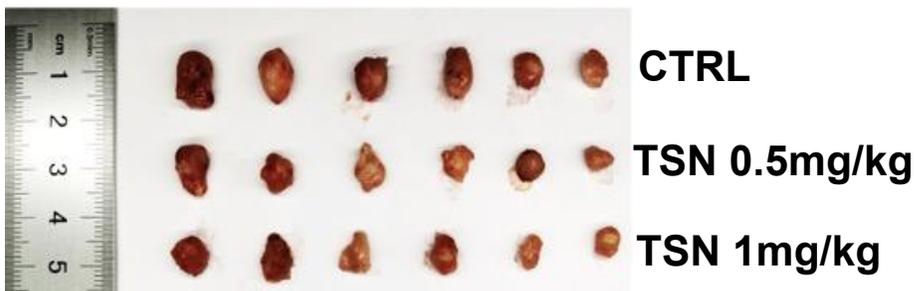
二、本项目开发计划



胰腺癌

1. 癌中之王，死亡率**高**
2. 抗癌药物作用**极为有限**
3. 川楝素能够**抑制**肿瘤生长
4. 计划进一步探索结合多种**药物递送系统**的抗癌效果

胰腺癌



三、产品的市场前景

市场规模与项目竞争力

- 全球抗癌药物每年总支出费用约**1500亿**美元
- 全球每年约**1800万**新发癌症病例、约**900万**死亡病例
- **90%**以上癌症患者出现治疗耐受性
- 国内**尚无**自噬抑制剂作为肿瘤耐药逆转剂的上市药物
- 国际上**仅有**美国FDA批准的自噬抑制剂（氯喹、羟氯喹）用于癌症联合治疗

三、产品的市场前景

✦ 技术先进性

- 自噬调控作为治疗靶点的**创新性和有效性**
 - 1) **自主研发**的肿瘤耐药逆转剂填补空白
 - 2) **切实解决**肿瘤产生治疗耐受性的难题
- 自噬调控剂筛选、确认、疗效评价的**一体化平台**
- 代表性药物川楝素**疗效显著、靶点明确**

三、产品的市场前景

专利壁垒

- 数量：1个发明专利已获批，数个发明专利处于撰写阶段
- 围墙式与地毯式：

纵向布局：川楝素衍生物

横向布局：川楝子中其他单体小分子化合物

主+卫星式布局：联合不同的化疗、靶向与免疫治疗药物，结合不同的递药系统
增加疗效

三、产品的市场前景

预期商业模式

1. 专利完全转让

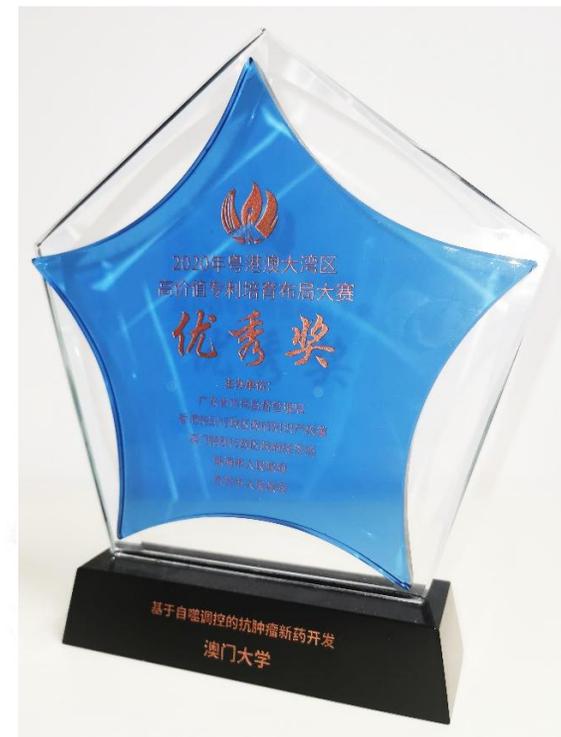
四、总结



产品优势

1. 本专利涉及中医药，属于国家与地方政策**鼓励和扶持**的技术
2. 川楝素属于我国本土植物提取物，其来源和提取**资源丰富**
3. 川楝素增强抗癌药物**疗效显著**、肿瘤耐药逆转**机理明确**
4. 川楝素的研发与转化将为抗癌药物家族添加**新型药物**，即“**广谱肿瘤耐药逆转剂与抗癌增效剂**”，同时产生巨大的**医用价值**和**商业价值**

四、总结



致谢



- 澳门特别行政区科学技术发展基金 (FDCT)
- 澳門大學MYRG研究項目 (MYRG)
- 国家自然科学基金 (NSFC)
- 广东省基础与应用基础研究基金
- 深圳基础研究基金
- 王一涛教授、陈修平教授、陆金健教授、朱国元教授
- 项目参与成员

感谢您宝贵的意见与建议