

## 技术创新再下一城，迈杰转化医学 FGF19 抗体研究获国家发明专利

近日，迈杰转化医学再获一项国家发明专利：《一种抗 FGF19 抗体及其应用》（见图 1）。该项发明技术提供了一种抗 FGF19 鼠单克隆抗体及其应用，抗体命名为鼠抗人 FGF19 单克隆抗体（克隆号 MJ19-7），有别于市面上现有的 FGF19 抗体，MJ19-7 具有更好的特异性，与 FGF19 的同源性蛋白（人 FGF21、人 FGF23、鼠 FGF15）均无非特异性识别。MJ19-7 适用于酶联免疫吸附（Enzyme Linked Immunosorbent Assay，简写 ELISA）、免疫组织化学（Immunohistochemistry，简写 IHC）、免疫荧光（Immunofluorescence，简写 IF）、免疫印迹（Western Blot，简写 WB）和流式细胞术（Fluorescence activated Cell Sorting，简写 FACS）等相关的检测。大量测试结果显示，MJ19-7 在免疫组织化学（IHC）检测中，表现出了优秀的染色特异性和灵敏度。



图 1. 迈杰转化医学再获国家发明专利

成纤维细胞生长因子受体 (Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFRs) 是受体酪氨酸激酶 (Receptor Tyrosine Kinases, RTKs) 家族的重要成员, 包括 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4。FGFR 与其配体成纤维细胞因子 (Fibroblast Growth Factors, FGFs) 结合, 可参与细胞增殖/代谢、胚胎形成、血管生成、损伤修复等生理过程。如果 FGF/FGFR 信号通路异常持续激活, 会导致下游细胞生存和增殖信号通路失调, 与肿瘤发生、发展和耐药密切相关, 所以 FGFR 已成为癌症治疗中的重要靶点 [1]。如图 2 所示, FGFRs 通路异常主要通过以下几个途径促进肿瘤的发生发展 [1] :

- a) FGFR 基因扩增, 导致蛋白过表达
- b) 发生激活突变
- c) 发生致癌融合
- d) 自分泌或旁分泌信号通路
- e) 促进血管生成
- f) 促进 EMT 途径转化
- g) 结合蛋白表达失调

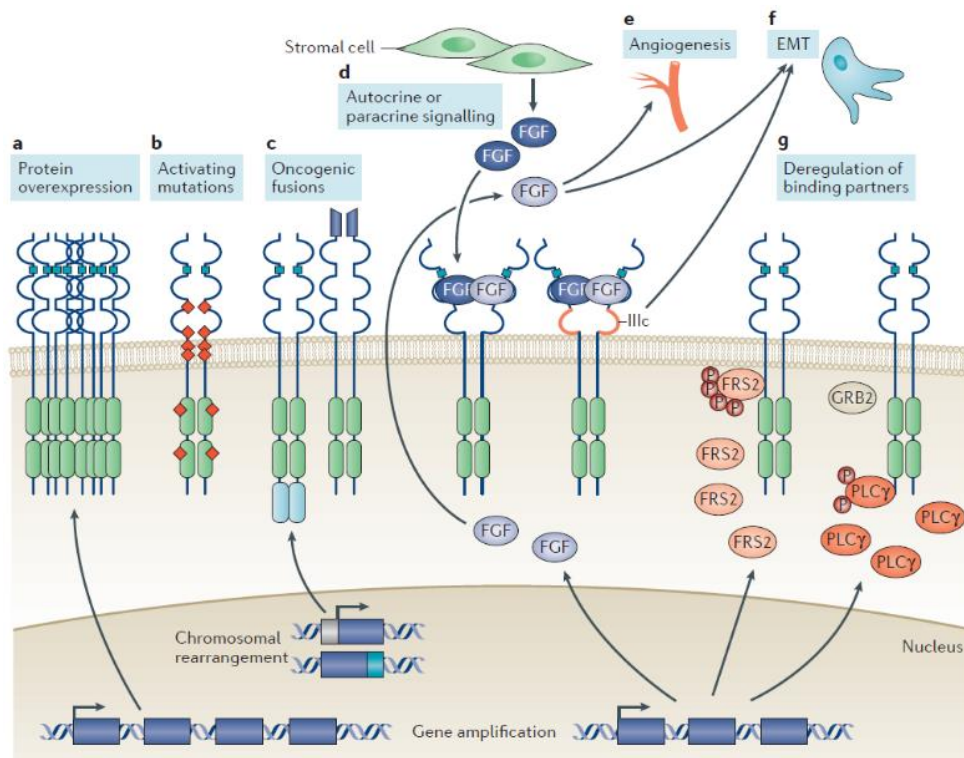


图 2. FGFR 信号通路的致癌机制 [1]

其中 FGFR4 在肝组织中高表达，其配体为 FGF19。FGF19 与受体 FGFR4 和共受体 $\beta$ -Klotho 结合，导致 FGFR4 二聚化并自磷酸化而激活。激活的 FGFR4 参与 FGF 受体底物 2 (FRS2) 磷酸化并招募生长因子受体结合蛋白 (GRB2)，GRB2 通过 SH3 结构域对接下游各种接头蛋白，使得 FGF19-FGFR4 信号级联放大，FGFR4 信号复合物可能导致 PI3K/AKT、PLC $\gamma$ /DAG/PKC、RAS/RAF/MAPK 和 GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 四个信号通路的激活，这些信号通路介导肝癌细胞增殖、抗凋亡、血管生成、耐药性、侵袭和上皮间质转化 (EMT) [2]。

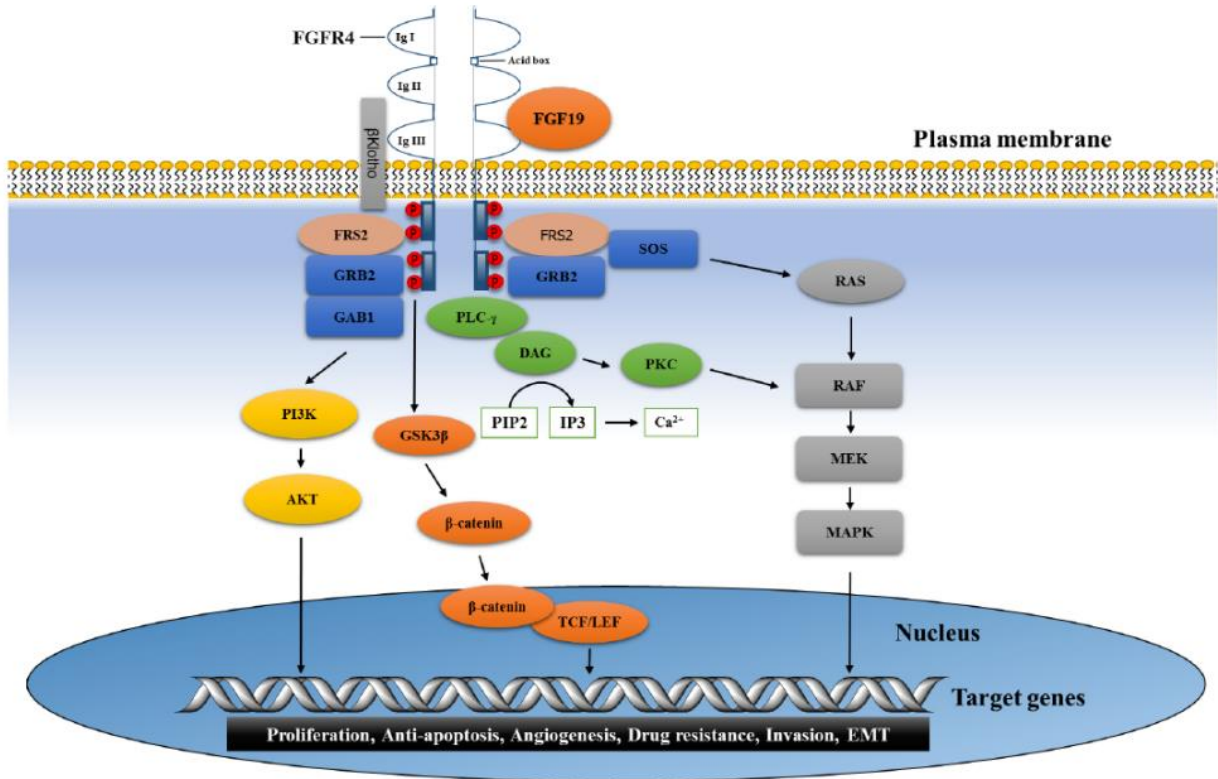


图 3. FGF19-FGFR4 介导的信号通路 [2]

临床上约有 15%~30%的肝细胞癌患者表现为 FGF19 表达量增加，因此 FGFR4 被高度推荐为治疗肝癌的新靶点，迄今已有多家创新药企加入了 FGFR4 抑制剂研发赛道 [3]：

药物	适应症	开发阶段	开发公司
Erdafitinib	移行细胞癌	已上市	强生, 杨森
Futibatinib	胆管上皮癌; 移行细胞癌; 骨髓肿瘤; 淋巴瘤; 实体瘤; 食道癌; 胃癌; 乳腺癌; 脑癌; 转移性上皮癌	临床三期	Taiho Oncology
Roblitinib	肝细胞癌	临床二期	[原研] 诺华 Everest Medicines
LY-2874455	肿瘤	临床二期	[原研] 礼来
Fisogatinib	肝细胞癌	临床二期	[原研] Blueprint Medicines Corp ; 基石药业
ABSK-011	肝癌	临床一期	[原研] 上海和誉
PRN-1371	膀胱癌	临床一期	[原研] Principia Biopharma
H3B-6527	胆管上皮癌; 肝癌; 肝细胞癌	临床一期	[原研] H3 Biomedicine
ICP-105	实体瘤; 肝癌	临床一期	[原研] 北京天诚医药科技有限公司; [原研] 南京天印健华医药科技有限公司; 北京英诺医药科技有限公司
BPI-43487	实体瘤; 胆管癌; 肝细胞癌	临床一期	贝达
SY-4835	胰腺癌	临床申请	[原研] 首药控股(北京)股份有限公司
JAB-6000	肝细胞癌	临床前	[原研] 北京加科思新药研发有限公司
BGS-2219	肝癌	临床前	[原研] BridGene Biosciences Inc
BGS-2223	肝癌	临床前	[原研] BridGene Biosciences Inc
HM-81442	肝癌	临床前	[原研] 韩美

表 1. 部分 FGFR4 抑制剂研发状态

除此之外, FGFR1-3 也有多款抑制剂上市和在研, 由此可见 FGFR 靶向抑制剂研发和用药的蓬勃时代已来。利用生物标志物检测进行用药指导、疗效预估、复发监测以及耐药评价也成为提高药物疗效和患者无进展生存期的必要手段。基于综合的转化医学研究平台, 迈杰转化医学研究(苏州)有限公司针对 FGFR 抑制剂的新药临床研究提供从生物标志物检测到伴随诊断产品开发的完整解决方案。

### 一、IHC 法检测 FGF-19 过表达

迈杰转化医学利用自主研发获得专利的抗体已经建立并系统验证了 FGF-19 免疫组织化学检测方法, 迄今已与国内众多创新药企展开了临床实验样本验证及伴随诊断开发的合作。与其他商品化抗体对比, 迈杰转化医学的鼠抗人 FGF19 单克隆抗体 (MJ19-7) 使用 ELISA 法 (图 4a) 和 IHC 法 (图 4b) 均显示特异性好、灵敏度高的优点。

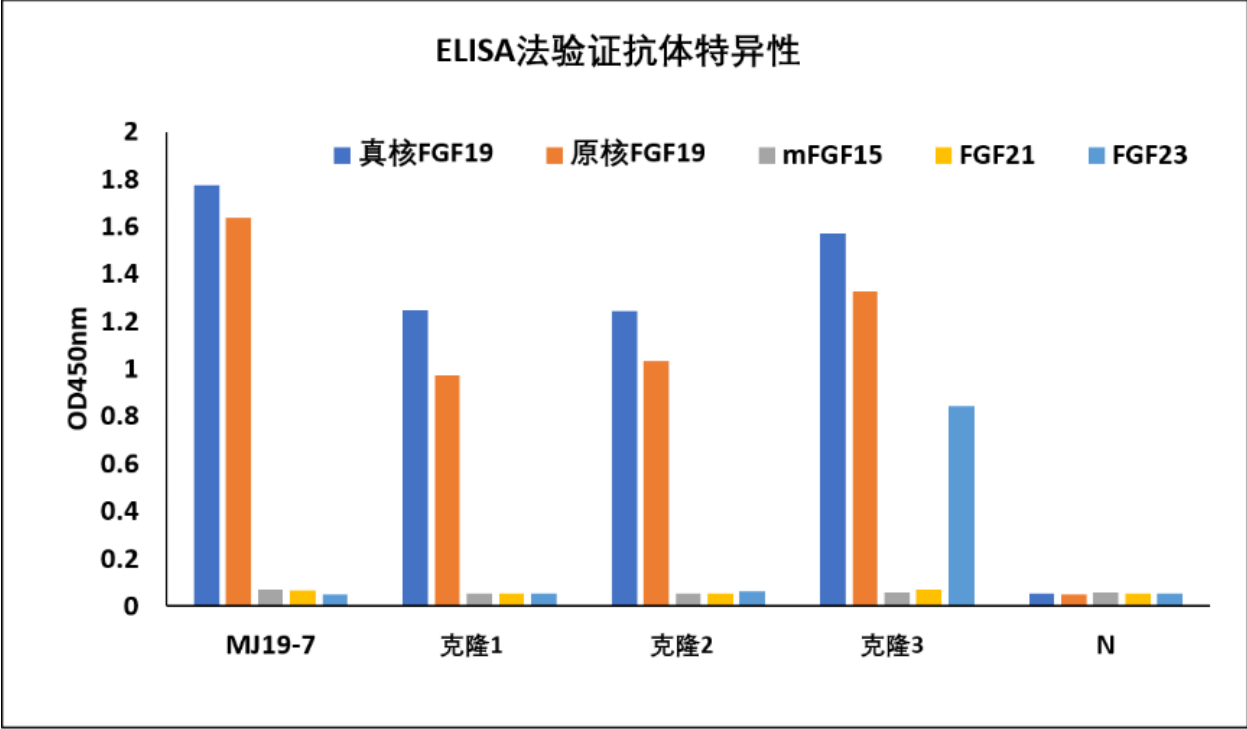


图 4a. 迈杰转化医学 FGF19 (MJ19-7)抗体与商品化 FGF19 抗体的 ELISA 数据对比

图 4a 显示迈杰转化医学 FGF19 抗体克隆 MJ19-7 和克隆 1、克隆 2 均只特异性识别 FGF19，而商品化 FGF19 抗体克隆 3 同时识别 FGF19 和 FGF23。

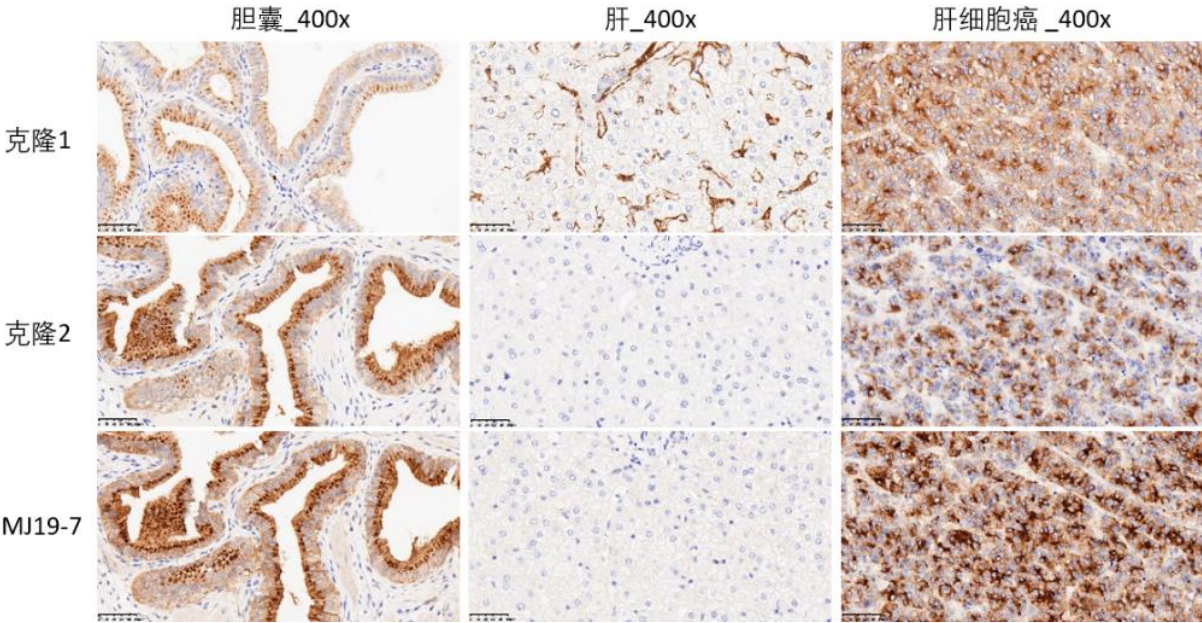


图 4b. 迈杰转化医学 FGF19 (MJ19-7)抗体与商品化 FGF19 抗体的 IHC 染色对比

图 4b 显示迈杰转化医学 FGF19 抗体克隆 MJ19-7 在胆囊组织和肝细胞癌组上的阳性染色信号强于克隆 1 和克隆 2，MJ19-7 和克隆 2 在肝组织上为阴性（克隆 1 在肝组织上为非特异性染色）。

## 二、NGS Panel 测序

### 1、实体瘤综合测序产品 MED1CDx Panel (601 基因)

迈杰转化医学自主研发的 MED1CDx Panel 包含了几乎所有已知原癌基因、遗传性驱动基因、细胞周期基因和免疫/炎症相关基因等 601 个基因，可用于对 TMB、MMR、MSI、免疫检查点分子、肿瘤新生抗原和 HLA 分型等全方位的分析、评估，其中涵盖了 FGFR 家族基因 SNV/INDEL、基因重排和扩增等变异的精准检测。在耐药评估方面，除了检测已知的耐药变异，MED1CDx 还可以进一步的探索未知 FGFR 抑制剂的耐药变异位点，为新药的开发迭代提供线索和数据支持。

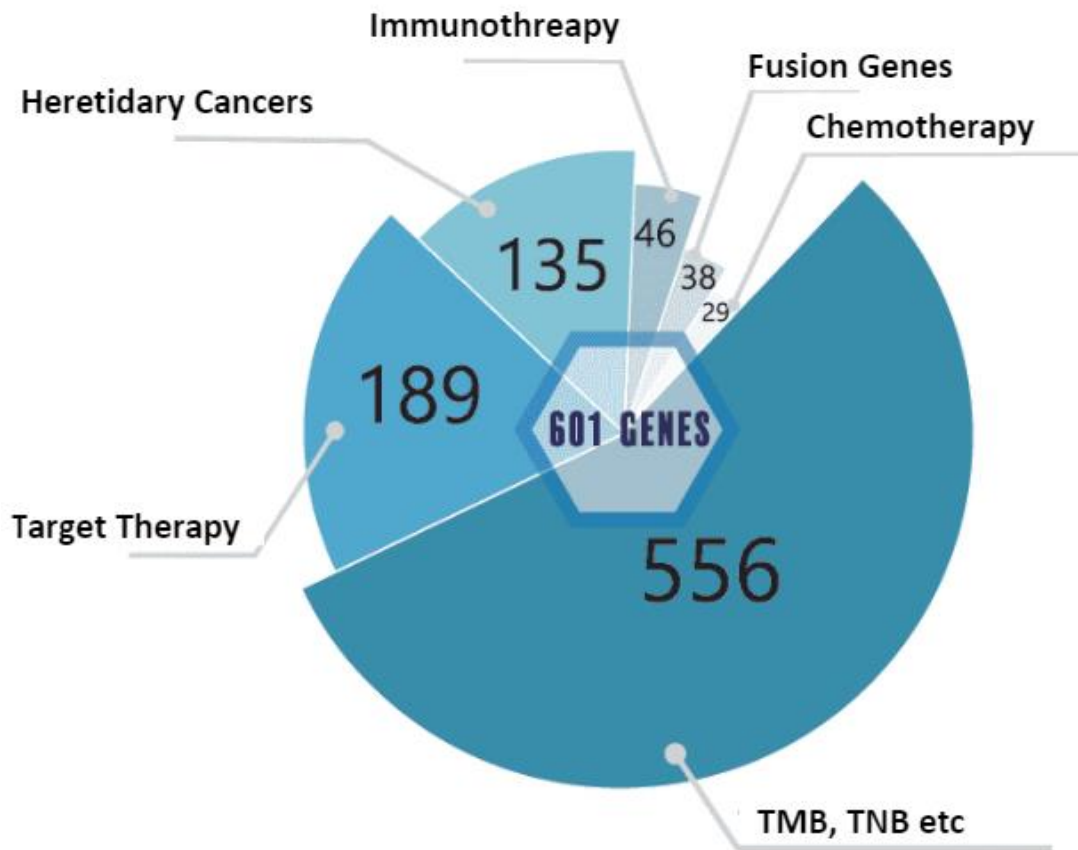


图 5. MED1CDx Panel

## 2、FGFRi 研究伴侣 panFGFx Panel (40 基因)

迈杰转化医学自主研发的 panFGFx Panel (40 基因)，针对 FGFR 分子靶向抑制剂 TKI 药物研究定制，集中研究 FGFR 信号通路关键基因。panFGFx 聚焦新型生物标志物 FGFR 检测，从上游的 FGFR 配体，到 FGFR1-4，再到下游 PI3K 及 MAPK 信号通路基因，全面监控 FGFR 信号通路的基因变异。目前该 panel 已在胆管癌、尿路上皮癌、胃癌等多个癌种中进行了临床样本验证，精准助力 FGFR 抑制剂开发。

FGFR上游配体基因 (16 genes)							
FGF1	FGF2	FGF3	FGF4	FGF5	FGF6	FGF7	FGF8
FGF9	FGF10	FGF12	FGF14	FGF17	FGF18	FGF19	FGF23
FGFR受体基因 (4 genes)							
FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4				
PI3K-AKT-mTOR信号通路 (8 genes)							
PIK3CA	PIK3CB	PIK3CD	AKT1	AKT2	AKT3	mTOR	PTEN
Raf-MEK-MAPK信号通路 (11 genes)							
SOS1	HRAS	KRAS	NRAS	ARAF	BRAF	RAF1	MAP2K1
MAP2K2	MAPK1	MAPK3					
JAK-STAT信号通路 (1 gene)							
STAT3							

表 2. panFGFx Panel

## 三、PCR 方法 FGFR 变异

Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit 以 ARMSQ-PCR 方法检测高频出现的 FGFR3 点突变和 FGFR3/FGFR2 融合基因，迈杰转化医学中心实验室经过技术验证可以为临床试验提供检测服务。此外，基于 ARMS Q-PCR 方法，迈杰转化医学中心实验室还可以定制化开发 FGFR1-4 基因突变、融合、扩增等变异的检测方法及 CDx 试剂盒，为 FGFR 抑制剂的临床研究提供服务。

Table 1. *therascreen* FGFR RGQ RT-PCR Kit assays targets: Point mutations

Gene	Amino acid variant	CDS mutation	Cosmic ID	Exons
FGFR3	p.R248C	c.742C>T	COSM714	7
FGFR3	p.G370C	c.1108G>T	COSM716	10
FGFR3	p.S249C	c.746C>G	COSM715	7
FGFR3	p.Y373C	c.1118A>G	COSM718	10

Table 2. *therascreen* FGFR RGQ RT-PCR Kit assay targets: Fusions

Fusion ID	Genes involved	Genomic breakpoints	Exons
FGFR3:TACC3v1	FGFR3	chr4:1808661 C	17
	TACC3	G chr4:1741428	11
FGFR3:TACC3v3	FGFR3	chr4:1808661 C	17
	TACC3	G chr4:1739324	10
FGFR3:BAIAP2L1	FGFR3	chr4:1808661 C	17
	BAIAP2L1*	A chr7:97991744	2
FGFR2:BICC1	FGFR2	chr10:123243211 G	17
	BICC1*	A chr10:60461834	3
FGFR2:CASP7	FGFR2	chr10:123243211 G	17
	CASP7*	A chr10:115457252	2

图 6. Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit

#### 四、RNAscope 法评估 FGFR1/2/3/4 的 mRNA 表达水平

RNAscope 法在细胞原位评估 FGFR1-4 的 mRNAs 水平，更直接精准地描述 FGFR 的基因扩增状况。迈杰转化医学在数字病理平台上建立了 RNAscope 法检测 FGFR 过表达的能力，原位检测 FGFR1-4 mRNAs 表达水平，为 FGFR 抑制剂的生物标志物检测和研究提供了更多可能。



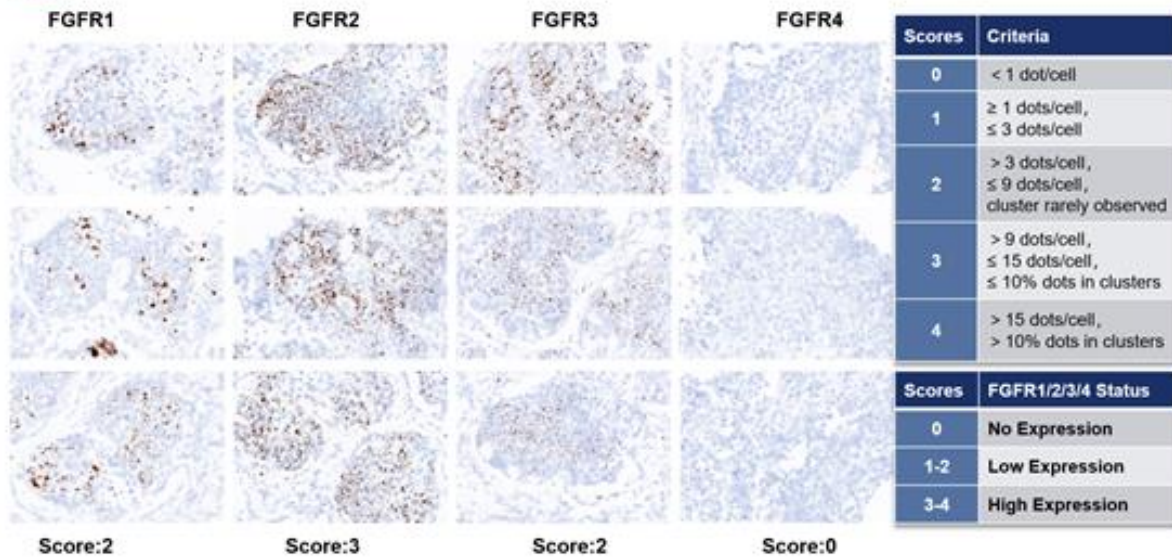


图 7. RNAscope 法评估 FGFR1/2/3/4 的 mRNA 表达水平

迈杰转化医学期待与更多创新药企鼎力合作，从中心实验室服务到伴随诊断开发和商业化，助力 FGFR 药物研发和上市。相关产品咨询：[4000071121](mailto:4000071121) 或者 [MARKETING@MEDxTMC.com](mailto:MARKETING@MEDxTMC.com)。

**参考文献：**

- 【1】 Babina, Irina S, Turner, Nicholas C. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nature Reviews Cancer, 2017, 17(5):318-332.
- 【2】 J. Med. Chem.,2018 • Fibroblast Growth Factor Receptor 4 (FGFR4) Selective Inhibitors as Hepatocellular Carcinoma Therapy, Advances and Prospects. Journal of Medicinal Chemistry
- 【3】 <https://data.pharmacodia.com/v3/drug#/main/drugInfo>