

## 新靶点 GDF15 的作用机制及其相关药物研发现状

强 昊, 孙明霞, 王洪建, 朱婷婷, 吉腾飞\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 是一种内分泌激素, 是转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ ) 超家族成员, 与胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 家族受体  $\alpha$  样 (GDNF-family receptor  $\alpha$ -like, GFRAL)-转染重排 (rearranged during transfection, RET) 异源二聚体受体结合而发挥作用。GDF15 作为肥胖、糖尿病、肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、缺血性疾病等的生物标志物已成为新药研发的新靶点。目前, 世界各制药企业均开展了以 GDF15 为全新治疗靶点的药物研究, 涉及肥胖、肿瘤及厌食综合征等诸多领域, 本文综合分析了 GDF15 靶点的优缺点, 探讨并客观评价了基于 GDF15 的新药研发, 将为相关创新药物发现提供科学依据。

**关键词:** 生长分化因子 15; 治疗靶点; 药物研发; 厌食; 肥胖; 生物标志物

中图分类号: R964 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)10-2728-07

## The mechanism of action of new target GDF15 and current research and development of related drugs

QIANG Hao, SUN Ming-xia, WANG Hong-jian, ZHU Ting-ting, JI Teng-fei\*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Growth differentiation factor 15 (GDF15) is an endocrine hormone that belongs to the transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) superfamily, which plays a role by binding to the glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF)-family receptor  $\alpha$ -like (GFRAL)-rearranged during transfection (RET) heterodimer receptor. A number of studies have confirmed that GDF15, as a biomarker for obesity, diabetes, tumors, non-alcoholic fatty liver disease, ischemic diseases, and so on, has become a new target for new drug discovery. At present, pharmaceutical companies around the world are carrying out drug discovery with GDF15 as a new therapeutic target involving many therapeutic areas such as anti-obesity, anti-tumor, and treatment of anorexia syndrome. Comprehensive analysis of the advantages and disadvantages of the GDF15 target, discussion, and objective evaluation of research and development of new drugs based on GDF15 will provide a scientific basis for the discovery of innovative drugs that could relieve the human suffering from illness.

**Key words:** growth differentiation factor 15; therapeutic target; research and development of drug; anorexia; obesity; biomarker

药物发现经历了从旧模式到新模式的成功转变。

19 世纪以前, 药物发现源于自然界, 从植物中分离得到吗啡、奎宁等; 20 世纪初, 开始人工合成药物, 如阿司匹林、巴比妥等; 近年来, 结构生物学、组合化学、高通量筛选等新技术的出现使得基于靶点的药物发现逐渐成为新药研发的主流。2017 年, Santos 等<sup>[1]</sup>对美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration,

收稿日期: 2021-05-05; 修回日期: 2021-05-31.

基金项目: 中药材产业精准扶贫关键技术协同创新团队资助项目 (2019-I2M-3-001).

\*通讯作者 Tel: 86-10-63165226, E-mail: jtif@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0675

FDA) 批准的 1 578 种药物进行分析发现, 在其作用的 893 个人或病原体衍生的生物分子中, 包括了 667 种人类基因组蛋白。然而, 罕见病、难治性疾病、药物频发不良反应等研发困难尚未解决, 发现和确证新靶点, 在此基础上进行基于靶点的药物分子设计, 筛选与评价先导化合物并进行创新药物研发的任务仍然十分艰巨。

生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 是 1997 年发现的一种内分泌激素<sup>[2]</sup>, 其受体是胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 家族受体  $\alpha$  样 (GDNF-family receptor  $\alpha$ -like, GFRAL) 蛋白<sup>[3-5]</sup>。GFRAL 仅在后脑中表达, 该受体活化可导致食物摄入减少和体重减轻, 因此 GDF15 被称为“厌食激素”。研究表明, GDF15 在多种疾病如肿瘤、缺血性疾病、代谢紊乱以及神经退行性疾病的发病机制中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。世界各大制药企业以 GDF15 为全新治疗靶点的药物发现已扩展至肥胖以外的诸多领域, 本文将在全面阐述 GDF15 靶点的优缺点基础上, 探讨并客观评价基于新靶点 GDF15 的新药研发现状。

## 1 GDF15 简介

GDF15 又称巨噬细胞抑制性细胞因子 1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1), 由 Bootcov 等<sup>[2]</sup>在 1997 年从活化的巨噬细胞系克隆中鉴定并发现, 在巨噬细胞中作为自分泌调节分子起作用, 是转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ ) 超家族成员。GDF15 也被称为非甾体类抗炎药激活基因 1 (nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1, NAG-1)、前列腺衍生因子 (prostate derived factor, PDF)、胎盘骨形态发生蛋白 (placental bone morphogenetic protein, PLAB)、胎盘转化生长因子- $\beta$  (placental transforming growth factor beta, PTGFB)、非甾体类抗炎药相关基因-1 (nonsteroidal anti-inflammatory drug-regulated gene-1, NRG-1), 分子量约为 34 kDa, 其蛋白晶体结构已被解析<sup>[7]</sup>。

GDF15 主要参与器官生长、分化、发育及细胞修复。在生理条件下, GDF15 在除胎盘以外的其他组织中表达均较低; 而在炎症或外伤应激等病理情况下, 如存在多种刺激因素 [TGF $\beta$ 、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等] 时, GDF15 表达上调。给予重组 MIC-1 (即 GDF15) 蛋白可抑制脂多糖诱导的 TNF- $\alpha$  产生, 提示其可抑制巨噬细胞的活化<sup>[2]</sup>。IL-1 $\beta$  或衣霉素刺激的内质网应激可诱导肝细胞中 GDF15 的表达, 而非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

中肝脏 GDF15 的表达与 IL-1 $\beta$  含量和脂肪变性严重程度直接相关<sup>[8-10]</sup>。因此, GDF15 可作为一种炎症标志物或应激反应蛋白。大量研究表明<sup>[11-14]</sup>, GDF15 水平升高与心血管疾病如心肌肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、内皮功能障碍, 以及肥胖症、糖尿病、癌症、恶液质等有关, 已被证实是上述疾病诊断、进展或预后的新型生物标志物, GDF15 的发现为基于靶点的新药研发奠定了基础。

## 2 GDF15 受体的发现

2017 年发表的 4 篇文章均公布了 GDF15 受体的发现<sup>[3-5, 15]</sup>, 来自丹麦诺和诺德、美国礼来、美国强生 (杨森)、美国 NGM 四家制药公司的研究小组通过筛选 2 700 多种人类膜蛋白, 均在大脑中鉴定出了 GDF15 新型且高度特异性的受体 GFRAL, 它是一种孤儿受体, 是具有短细胞质结构域的跨膜蛋白, 在中枢神经系统的黑质、海马和后部区域相对富集<sup>[16]</sup>。结合 GFRAL 的 GDF15 与跨膜酪氨酸激酶共受体 RET 形成异源二聚体复合物, 继而激活与 GDNF 信号传导一致的细胞内信号传导通路。

GDF15-GFRAL 信号可控制食欲和体重。GFRAL 受体复合物仅在后脑中表达, GDF15 与之结合激活该受体后可导致食物摄入减少和体重减轻, *Gfral* 基因敲除后, 重组 GDF15 将不再发挥厌食和代谢获益作用。此外, 高脂饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗在 *Gfral* 基因敲除小鼠中更加严重, 提示该受体在代谢中具有稳态作用<sup>[5]</sup>。上述研究结果支持 GDF15-GFRAL 轴的慢性激活具有抗肥胖作用的概念; 同时, GDF15-GFRAL 的拮抗作用可成为厌食-恶病质综合征的一种有效的治疗策略, GDF15/GFRAL/RET 途径正逐渐成为药物研发中较为活跃的领域。

## 3 GDF15 靶点在疾病中的应用

### 3.1 GDF15 与肥胖

随着肥胖发生率的逐年攀升, 肥胖已成为全球性的公共卫生安全问题, 食物摄入与体重增加存在直接关联, 因此抑制食欲、减少食物摄入量已成为抗肥胖药物研发的重要方向, 而近年来 FDA 批准的此类药物相继发现可引发心脏瓣膜病、致癌或自杀倾向等严重不良反应<sup>[17]</sup>。GDF15 的发现为抗肥胖治疗开启了新思路, 早在 2007 年就有研究表明<sup>[14]</sup>, 晚期癌症患者的厌食症与 TGF $\beta$  通路有关, 由 MIC-1 调节摄食中枢所介导, 给予全身性 MIC-1 的正常小鼠和过表达 MIC-1 的转基因小鼠表现出吞咽不足和体重减轻。继而, 2017 年 GDF15-GFRAL 轴的发现全新诠释了 GDF15 抑制食物摄入的作用<sup>[3-5, 15]</sup>。令人关注的是, 作为抗糖尿病药物的明星分子, 二甲双胍的抗肥胖作用也被证实与

GDF15 有关, 它可提高血清 GDF15 水平, 通过限制脑干来减少食物摄入并降低体重, 且与降低血糖无关<sup>[18]</sup>。GDF15 被证实是血糖异常服用二甲双胍患者的生物标志物, 其浓度反映了二甲双胍的剂量<sup>[19]</sup>。另外, 服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者的血清 GDF15 升高也与体重减轻有关<sup>[20]</sup>。基于此, 基于大脑 GDF15-GFRAL-RET 受体信号转导复合物来研发治疗肥胖症及癌症引起恶病质的药物成为可能<sup>[21]</sup>。

除了抑制食物摄入的中枢作用以外, GDF15 也通过促产热、减少脂肪生成等外周作用发挥抗肥胖作用。在寒冷暴露以及肾上腺素刺激时, 棕色脂肪和米色脂肪可释放 GDF15, 靶向巨噬细胞, 介导局部炎症途径下调, 发挥产热效应, 由此认为 GDF15 可能是一种棕色脂肪细胞因子<sup>[22]</sup>。Chrysovergis 等<sup>[23]</sup>则观察到转基因 *hNAG-1* (即 *hGDF15*) 小鼠的代谢活性和能量消耗更高, 其通过上调棕色脂肪和白色脂肪中生热和脂解基因的表达, 抵御饮食和遗传诱发的肥胖症和胰岛素抵抗。在 *ob/ob* 小鼠中应用重组 GDF15 治疗, 可降低肥胖小鼠体重并改善胰岛素敏感性, 这归因于肝脏、肌肉和脂肪组织中氧化代谢的增强和脂质代谢的动员<sup>[24]</sup>。血清 GDF15 的增加与年轻超重和肥胖成年人的生活方式干预相关的代谢改善相关<sup>[12]</sup>。因此, GDF15 兼具食欲抑制调节及增加外周能量消耗的双重作用, 在预防和治疗肥胖症中发挥重要作用。

### 3.2 GDF15 与糖尿病

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病, 其大血管及微血管并发症严重影响患者的生活质量。研究表明, 给予 NOD 小鼠 GDF15 可使糖尿病的发病率降低 53%, 提示 GDF15 可能是 1 型糖尿病的潜在治疗靶标<sup>[25]</sup>。Scherthaner-Reiter 等<sup>[26]</sup>得出了相反结论, 发现肥胖个体短期禁食期间 GDF15 水平稳步下降, 而口服葡萄糖会抑制这种下降, 导致 GDF15 延迟回到基线水平, 由此认为, GDF15 水平升高取决于快速消化碳水化合物后葡萄糖和胰岛素的快速升高, 与摄入热量无关<sup>[26]</sup>。另一项人群研究也表明<sup>[27]</sup>, 空腹血糖异常和 2 型糖尿病患者的血清 GDF15 升高提示 GDF15 与胰岛素抵抗呈正相关, 而与年龄和体重指数无关, 因此, GDF15 可能是检测非糖尿病患者空腹血糖异常的新型生物标志物。

GDF15 也是糖尿病肾病的生物标志物。在链脲佐菌素诱导的 1 型和 *db/db* 2 型糖尿病模型中, 敲除 *Gdf15* 基因均会增加两种模型动物肾小管和肾间质的损伤, 而不影响肾小球功能。由此推测, GDF15 有可能保护 1 型和 2 型糖尿病患者的肾间质和肾小管腔, 发挥糖尿病肾病的保护作用<sup>[28]</sup>。通过前瞻性随访研究和

横断面研究 GDF15 与糖尿病肾病的关系, 证实较高的 GDF15 水平预示着肾小球滤过率的下降更快, 呈负相关, 且与更快的肾功能恶化有关<sup>[29,30]</sup>。

据此, GDF15 作为糖尿病或糖尿病并发症的生物标志物或药物靶点存在矛盾, 仍需更多证据支持。开发抗糖尿病或抗糖尿病并发症药物依然具有挑战, 适应症选择应十分慎重。

### 3.3 GDF15 与癌症

#### 3.3.1 GDF15 是癌症诊断和预后的生物标志物

GDF15 是癌症诊断、疾病进展与预后的生物标志物, 其在多种实体瘤癌症类型中水平升高, 是胰腺癌、肠癌、卵巢癌、前列腺癌、原发性肝癌和肺癌的诊断生物标志物, 且与多种癌症的疾病进展、预后及总生存期之间均存在相关性, 包括结直肠癌、胃癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、尿路上皮/肾细胞癌、卵巢癌、乳腺癌等, 而与血液系统肿瘤无相关性<sup>[31-34]</sup>。

GDF15 还可作为预测化疗药治疗效果和耐药反应的生物标志物。研究表明<sup>[35,36]</sup>, 对铂类一线化疗药 (卡铂或顺铂) 耐药的表皮性卵巢癌患者血清中的 GDF15 明显高于化疗敏感性患者, 且高表达的 GDF15 患者具有较短的无进展生存期。在一项前瞻性、随机、III 期口腔鳞状细胞癌的 3 种药物 (多西他赛、顺铂和 5-氟尿嘧啶) 诱导化疗中, GDF15 表达可作为化疗获益和预后的潜在预测生物标志物, 它通过蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2) 的磷酸化促进口腔鳞状细胞癌的发生和发展<sup>[37]</sup>。肿瘤细胞也可活化缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ ), 通过募集产生 GDF15 的肿瘤相关巨噬细胞, 促进胃癌的化疗耐药<sup>[38]</sup>。此外, GDF15 水平在原发性肝癌的诊断及化疗效果评价中也发挥着重要作用<sup>[32]</sup>。

#### 3.3.2 GDF-15 作为免疫检查点, 是癌症免疫疗法的新靶标

肿瘤细胞逃避免疫监视是癌症的标志。基于前述 GDF15 可作为炎症标志物, 可预期 GDF15 会影响肿瘤的免疫力。神经胶质瘤衍生的 GDF15 耗竭会增强小鼠神经胶质瘤细胞对同源自然杀伤细胞和脾细胞的敏感性, 导致致瘤性降低和 T 细胞浸润增加, 改善免疫反应并延长生存期。因此, 内源性 GDF15 有助于恶性神经胶质瘤的增殖和免疫逃逸<sup>[39]</sup>。树突状细胞 (dendritic cells, DC) 在抗原特异性免疫反应的起始阶段起着关键作用。研究表明, GDF15 是 DC 成熟和发挥功能的有效抑制剂, 可能通过抑制 DC 成熟过程中表面突起的形成, 促进 TGF $\beta$ 1 分泌, 抑制 T 细胞刺激和细胞毒性 T 淋巴细胞活化, 从而抑制肿瘤特异性的免疫反应, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[40]</sup>。最新研究也证

实, GDF15靶向DC中的CD44, 通过与其相互作用来抑制其功能, 促进卵巢癌的免疫逃逸<sup>[41]</sup>。

总之, GDF15作为癌症诊断、预后以及化疗耐药的较明确生物标志物, 同时作为免疫检查点, 是癌症免疫疗法的新靶标, 为抗肿瘤药物研发提供了新思路。

### 3.4 GDF15与厌食综合征

GDF15可引起厌食的作用为抗肥胖和厌食综合征的治疗开启了新方向, 尤其是癌症患者的厌食以及由此导致的恶液质<sup>[44]</sup>。研究证实<sup>[42,43]</sup>, 内源性GDF15升高与能量平衡紊乱、癌症进展、化疗诱发的厌食症和晨吐有关, GDF15通过引起恶心和/或通过催吐神经回路, 以及厌恶性的内脏不适状态诱发厌食症和体重减轻。

美国辉瑞公司开发了GDF15抗体, 发现其可减轻铂类化学疗法引起的呕吐、厌食以及小鼠和非人灵长类动物的体重减轻<sup>[44]</sup>。美国NGM公司的进一步研究则证实, GDF15抗体介导的GDF15-GFRAL活性抑制可逆转荷瘤小鼠的癌症恶液质<sup>[45]</sup>, 提示GDF15抗体可阻断铂类药物化疗的不良反应, 减轻癌症恶液质, 将为癌症患者解除痛苦, 提高生活质量和生存希望。

### 3.5 GDF15与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 是一种慢性代谢性疾病, 患病率和发病率不断升高, 且呈年轻化趋势。Kim等<sup>[8,9]</sup>发现肝脏多余的脂质蓄积以及内质网应激可能会加剧小鼠肝脏中GDF15的表达, 在NASH动物模型的肝脏和患有NASH的人类受试者中, GDF15表达增加<sup>[8]</sup>。肝脏*Gdf15*基因敲除小鼠的NASH表型加剧, 如脂肪变加重、炎症、纤维化、肝损伤和代谢恶化<sup>[8]</sup>。而*Gdf15*转基因小鼠或肝GDF15异位表达则增强高脂饲料喂养小鼠肝脏的脂肪酸 $\beta$ -氧化作用, 减少肝脏脂质蓄积从而减缓NAFLD和NASH的进展和代谢恶化<sup>[8,9]</sup>。

GDF15可作为NAFLD中晚期纤维化的新型生物标志物, 在NAFLD患者中, GDF15水平最高的四分位数与晚期纤维化的风险显著相关<sup>[46]</sup>。GDF15处理的LX-2细胞中, 可通过Smad2和Smad3磷酸化导致 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白I的表达增强<sup>[46]</sup>。另一方面, 代谢炎症和体重减轻的改善降低了肝GDF15的表达, 因此肝GDF15可能起到控制NAFLD能量平衡的负反馈作用<sup>[10]</sup>。可见, GDF15在NAFLD以及NASH的作用仍不确定, 寻找GDF15激动剂或拮抗剂作为治疗药物还有待更多实验证据支持。

### 3.6 GDF15与心血管疾病

GDF15参与多种心血管疾病的发生, 其水平升高与心肌肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、内皮功能障碍等相关<sup>[11]</sup>。当心肌缺血再灌注损伤时, 心肌细胞、巨噬

细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞和脂肪细胞的应激可诱导GDF15表达增加<sup>[47]</sup>。在一项对急性心衰患者随访2年的研究中发现, GDF15升高与急性心衰的预后较差有关, 而与脑钠素无关。当患者出院时的生物标志物GDF15和脑钠素均升高时, 其两年内的死亡风险增加4倍<sup>[48]</sup>。

内皮功能障碍是心血管疾病发展的第一步, GDF15在内皮功能障碍期间和心血管疾病中均增加。然而, Ha等<sup>[49]</sup>的研究表明, 衰老的内皮细胞集落形成细胞产生的GDF15可能以旁分泌方式作用于非衰老细胞, 通过限制血管应激相关的内皮功能障碍, 在血管功能失调中发挥有益作用。

因此, 就目前研究结果, GDF15被认为是一种新的心源性细胞因子, 然而其在心血管病中的作用以及其作为治疗心血管疾病治疗药物研发靶点仍需更多实验数据加以佐证。

### 3.7 GDF15与其他疾病

研究表明<sup>[50]</sup>, GDF15是线粒体疾病的生物标志物, 在各种线粒体疾病的亚型中, GDF15浓度较对照组升高近10倍, 且与线粒体疾病的严重程度有关。GDF15是线粒体呼吸链缺乏症患者最有用的一线检测指标<sup>[50]</sup>。Montero等<sup>[51]</sup>首次证明骨骼肌细胞响应线粒体功能障碍而产生GDF15, 并且其水平在体外与成纤维细胞生长因子-21水平相关, 因此GDF15是诊断儿童线粒体疾病的有价值的血清定量生物标志物。

此外, GDF15是与先天性心脏病相关的小儿肺动脉高压的潜在生物标志物<sup>[52]</sup>。而对于患有胸苷激酶缺乏症的患者, GDF15则是评估疾病严重程度和治疗反应的潜在生物标志物<sup>[53]</sup>。GDF15与更多疾病的相关性仍有待研究, 这将为GDF15相关药物研发提供依据。

## 4 基于GDF15靶点的新药研发现状

作者通过检索 (<https://ClinicalTrials.gov/>和Google搜索), 试图全面获取以GDF15为治疗靶点的相关药物研发的最新信息。目前共有8家公司进行研发, 包括丹麦诺和诺德、美国安进、美国礼来、美国强生、美国辉瑞、德国CataLym、美国NGM以及美国AVEO公司, 所选适应症涉及肥胖、糖尿病、肿瘤以及厌食症等不同治疗领域, 分别处于临床前或I期临床试验等不同阶段。

### 4.1 抗肥胖药物

美国安进公司研发的GDF15类似物融合蛋白AMG-171, 临床前研究表明, 给予GDF15 Fc融合蛋白(AMG-171)治疗后, 小鼠、大鼠和肥胖食蟹猴的食物摄入减少并伴体重减轻, 胃排空延迟, 食物偏爱发生改变, 改善了其代谢状况<sup>[7]</sup>。美国强生公司研发的GFRAL激动剂JNJ-9090, 其作用机制旨在通过促进产热、脂解

作用以及氧化代谢发挥抗肥胖作用。丹麦诺和诺德公司开发的 NN-9215 (LA-GDF15) 为长效 GDF15 类似物。上述三家公司所选适应症均为肥胖症, 希望通过抑制食欲达到减重目的, 目前正在进行 I 期临床试验, 处于招募受试者的阶段。

#### 4.2 抗糖尿病药物

美国礼来公司研发的 GDF15 激动剂 (尚无代号披露), 其适应症为糖尿病。美国强生公司研发的 GFRAL 激动剂 JNJ-9090 除了抗肥胖以外, 也针对糖尿病开展临床研究, 目前均处于 I 期临床试验阶段。

#### 4.3 抗肿瘤药物

美国 NGM 公司研发的 NGM-120 为 GFRAL 蛋白的一种单克隆抗体拮抗剂, NGM-120 与 GFRAL 结合, 抑制 GDF15 的信号传导。所选适应症为转移性胰腺癌和实体瘤 (联合治疗、无法手术/无法切除、转移性疾病、复发、二线治疗或更高治疗), 目前处于 I 期临床试验阶段。

德国 Catalym 公司研发的 CTL-002 为靶向 GDF15 人源化、铰链稳定的 IgG4 单克隆抗体。它可增强免疫细胞有效进入寒冷肿瘤微环境的能力, 用于中和肿瘤产生的 GDF15, 将“冷”肿瘤变成“热”肿瘤, CTL-002 有望减轻 GDF15 对免疫刺激性 LFA-1/ICAM-1 相互作用的抑制, 增强免疫细胞向肿瘤的浸润, 改善树突状细胞对 T 细胞的启动作用, 并改善 T 细胞和自然杀伤细胞对肿瘤的杀伤作用, 从而克服肿瘤的逃避免疫。CTL-002 的适应症为治疗实体瘤, 目前处于 I 期临床试验阶段。

#### 4.4 厌食症和恶液质

美国辉瑞公司开发的 PF-06946860 以及美国 AVEO 公司研发的 AV-380 均为 GDF15 单克隆抗体, 主要针对厌食症开展临床研究, 旨在通过药物干预达到改善肿瘤患者化疗过程中的厌食反应, 最终改善恶液质状态。美国 NGM 公司的 NGM-120 除抗肿瘤外, 也针对肿瘤厌食恶液质综合征 (cancer-related anorexia and cachexia syndrome, CACS) 开展了临床研究。

### 5 总结与展望

作为一种内分泌激素, GDF15 与其受体 GFRAL 的发现为基于靶点的新药研发奠定了基础, 开启了疾病精准治疗的新思路和新方向。GDF15 是一种多效蛋白, 在多种复杂疾病中发挥重要作用, 已成为疾病诊断、进展或预后的新型生物标志物和全新治疗靶标。对于其确切的厌食及免疫检查点作用: 利用其激活作用开发了抗肥胖药物, 如 GDF15 类似物、GFRAL 受体激动剂等; 利用其拮抗作用开发了厌食综合征以及抗肿瘤药物, 如 GDF15 单克隆抗体、GFRAL 拮抗剂单克隆抗体等。然而, GDF15 在心血管疾病、糖尿病、代谢

性肝病等疾病中的作用仍存在不明确和矛盾的研究结果, 因此尚需更多证据支持。未来, 根据 GDF15 免疫检查点的表达与呈现情况, 个性化地制定治疗方案, 以及 *Gdf15* 基因多态性等方面的深入研究将可能突破新药研发的创制瓶颈, 实现疾病的精准治疗。

鉴于 GDF15 的双相效应, 应客观分析 GDF15 的药理作用, 在多种效应器官发挥作用的同时, 可能存在潜在的不可预期的不良反应。开发激活或拮抗作用的 GDF15 相关药物依然具有挑战, 在进行临床前研究以及临床试验过程中, 观察药物临床疗效的同时, 应重点关注其所引发的不良反应, 如抗肥胖药物还应关注引发肿瘤、纤维化、心血管疾病等其他效应的可能性, 这将为阐明 GDF15 作为新靶点进行新药研发提供帮助。

**作者贡献:** 强昊负责搜集文献与文章撰写; 孙明霞、王洪建、朱婷婷参与文章修改与参考文献整理; 吉腾飞负责综述的框架设计和文章修改。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

### References

- [1] Santos R, Ursu O, Gaulton A, et al. A comprehensive map of molecular drug targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 19-34.
- [2] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 11514-11519.
- [3] Yang L, Chang CC, Sun Z, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand [J]. *Nat Med*, 2017, 23: 1158-1166.
- [4] Emmerson PJ, Wang F, Du Y, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL [J]. *Nat Med*, 2017, 23: 1215-1219.
- [5] Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates [J]. *Nat Med*, 2017, 23: 1150-1157.
- [6] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Insights into mechanisms of GDF15 and receptor GFRAL: therapeutic targets [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 939-951.
- [7] Xiong Y, Walker K, Min X, et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys [J]. *SciTransl Med*, 2017, 9: eaan8732.
- [8] Kim KH, Kim SH, Han DH, et al. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 6789.
- [9] Li D, Zhang H, Zhong Y. Hepatic GDF15 is regulated by CHOP of the unfolded protein response and alleviates NAFLD progression in obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,

- 498: 388-394.
- [10] Adolph TE, Grabherr F, Mayr L, et al. Weight loss induced by bariatric surgery restricts hepatic GDF15 expression [J]. *J Obes*, 2018, 2018: 7108075.
- [11] Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 490842.
- [12] Cai L, Li C, Wang Y, et al. Increased serum GDF15 related to improvement in metabolism by lifestyle intervention among young overweight and obese adults [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1195-1202.
- [13] Spanopoulou A, Gkretsi V. Growth differentiation factor 15 (GDF15) in cancer cell metastasis: from the cells to the patients [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37: 451-464.
- [14] Johnen H, Lin S, Kuffner T, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1 [J]. *Nat Med*, 2007, 13: 1333-1340.
- [15] Hsu JY, Crawley S, Chen M, et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15 [J]. *Nature*, 2017, 550: 255-259.
- [16] Li Z, Wang B, Wu X, et al. Identification, expression and functional characterization of the GRAL gene [J]. *J Neurochem*, 2005, 95: 361-376.
- [17] Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? [J] *Curr Obes Rep*, 2021, 10: 14-30.
- [18] Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance [J]. *Nature*, 2020, 578: 444-448.
- [19] Gerstein HC, Pare G, Hess S, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel biomarker for metformin [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 280-283.
- [20] Day EA, Ford RJ, Smith BK, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss [J]. *Nat Metab*, 2019, 1: 1202-1208.
- [21] Li F, Ruan XZ, Min L. Targeting both sides of the GDF15-GFRAL-RET receptor complex: a new approach to achieve body weight homeostasis [J]. *Genes Dis*, 2017, 4: 183-184.
- [22] Campderrós L, Moure R, Cairó M, et al. Brown adipocytes secrete GDF15 in response to thermogenic activation [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27: 1606-1616.
- [23] Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38: 1555-1564.
- [24] Chung HK, Ryu D, Kim KS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216: 149-165.
- [25] Nakayasu ES, Syed F, Tersey SA, et al. Comprehensive proteomics analysis of stressed human islets identifies GDF15 as a target for type 1 diabetes intervention [J]. *Cell Metab*, 2020, 578: 444-448.
- [26] Scherthner-Reiter MH, Kasses D, Tugendsam C, et al. Growth differentiation factor 15 increases following oral glucose ingestion: effect of meal composition and obesity [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175: 623-631.
- [27] Hong JH, Chung HK, Park HY, et al. GDF15 is a novel biomarker for impaired fasting glucose [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38: 472-479.
- [28] Mazagova M, Buikema H, van Buiten A, et al. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305: F1249-F1264.
- [29] Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, et al. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1567-1572.
- [30] Hussain S, Habib A, Hussain MS, et al. Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 161: 108082.
- [31] Shen Y, Zhang ZB, Wu SD, et al. Research on values of GDF-15 level in the diagnosis of primary liver cancer and evaluation of chemotherapeutic effect [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 3749-3754.
- [32] Arfsten H, Cho A, Freitag C, et al. GDF-15 in solid vs non-solid treatment-naïve malignancies [J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49: e13168.
- [33] Traeger L, Ellermann I, Wiethoff H, et al. Serum hepcidin and GDF-15 levels as prognostic markers in urothelial carcinoma of the upper urinary tract and renal cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 74.
- [34] Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 951.
- [35] Zhao D, Wang XB, Zhang W. GDF15 predict platinum response during first-line chemotherapy and can act as a complementary diagnostic serum biomarker with CA125 in epithelial ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 328.
- [36] Izaguirre DI, Ng CW, Kwan SY, et al. The role of GDF15 in regulating the canonical pathways of the tumor microenvironment in wild-type p53 ovarian tumor and its response to chemotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 3043.
- [37] Yang CZ, Ma J, Zhu DW, et al. GDF15 is a potential predictive biomarker for TPF induction chemotherapy and promotes tumorigenesis and progression in oral squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25: 1215-1222.
- [38] Yu S, Li Q, Yu Y, et al. Activated HIF1 $\alpha$  of tumor cells promotes chemoresistance development *via* recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69: 1973-1987.

- [39] Roth P, Junker M, Tritschler I, et al. GDF-15 contributes to proliferation and immune escape of malignant gliomas [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16: 3851-3859.
- [40] Zhou Z, Li W, Song Y, et al. Growth differentiation factor-15 suppresses maturation and function of dendritic cells and inhibits tumor-specific immune response [J]. PLoS One, 2013, 8: e78618.
- [41] Gao Y, Xu Y, Zhao S, et al. Growth differentiation factor-15 promotes immune escape of ovarian cancer *via* targeting CD44 in dendritic cells [J]. Exp Cell Res, 2021, 402: 112522.
- [42] Borner T, Shaulson ED, Ghidewon MY, et al. GDF15 induces anorexia through nausea and emesis [J]. Cell Metab, 2020, 31: 351-362.e5.
- [43] Borner T, Wald HS, Ghidewon MY, et al. GDF15 induces an aversive visceral malaise state that drives anorexia and weight loss [J]. Cell Rep, 2020, 31: 107543.
- [44] Breen DM, Kim H, Bennett D, et al. GDF-15 neutralization alleviates platinum-based chemotherapy-induced emesis, anorexia, and weight loss in mice and nonhuman primates [J]. Cell Metab, 2020, 32: 938-950.e6.
- [45] Suriben R, Chen M, Higbee J, et al. Antibody-mediated inhibition of GDF15-GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice [J]. Nat Med, 2020, 26: 1264-1270.
- [46] Koo BK, Um SH, Seo DS, et al. Growth differentiation factor 15 predicts advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease [J]. Liver Int, 2018, 38: 695-705.
- [47] Olechnicki M, Kasprzak K, Goch A. Growth differentiation factor 15-a new marker in heart diseases [J]. Pol Merkur Lekarski, 2010, 28: 470-472.
- [48] Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15 [J]. ESC Heart Fail, 2018, 5: 1017-1022.
- [49] Ha G, De Torres F, Arouche N, et al. GDF15 secreted by senescent endothelial cells improves vascular progenitor cell functions [J]. PLoS One, 2019, 14: e0216602.
- [50] Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, et al. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders [J]. Ann Neurol, 2015, 78: 814-823.
- [51] Montero R, Yubero D, Villarroya J, et al. GDF-15 is elevated in children with mitochondrial diseases and is induced by mitochondrial dysfunction [J]. PLoS One, 2016, 11: e0148709.
- [52] Li G, Li Y, Tan XQ, et al. Plasma growth differentiation factor-15 is a potential biomarker for pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38: 1620-1626.
- [53] Dominguez-Gonzalez C, Badosa C, Madruga-Garrido M, et al. Growth differentiation factor 15 is a potential biomarker of therapeutic response for TK2 deficient myopathy [J]. Sci Rep, 2020, 10: 10111.