

◇讲座与综述◇

抗 ErbB2 抗体曲妥珠单抗的耐药机制与展望

沈国栋^{1,2}, 刘 兢³, 宋礼华², 魏 伟²(1. 安徽医科大学附属医院, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽医科大学临床药理研究所, 抗炎免疫药理学
省部共建教育部重点实验室, 安徽 合肥 230032; 3. 中国科学技术大学生命科学学院, 安徽 合肥 230027)

中国图书分类号: R-05; R 392.11; R 737.905

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)08-0981-05

摘要: 曲妥珠单抗(trastuzumab)在治疗 ErbB2 高表达的乳腺癌病人中存在耐药现象, 对其机制进行研究发现, 主要有曲妥珠单抗同 ErbB2 受体的有效结合受阻、EGFR 家族受体和 IGF-IR 等共表达以及 PI3K-AKT 信号通路的异常活化等方面。针对这些机制研制了一些可能提高曲妥珠单抗疗效的新型药物。

关键词: ErbB2/HER2; 曲妥珠单抗/赫赛汀; 单克隆抗体; 耐药; 乳腺癌; 靶向治疗

ErbB2(又名 HER2, p185^{her2/neu})是由 c-erbB2(her2/neu)基因编码的具有受体酪氨酸激酶(RTK)活性的跨膜糖蛋白, 属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族, 该家族还包括 EGFR(ErbB1/HER1)、ErbB3 和 ErbB4。其中 ErbB2 在整个家族受体的活化中起了核心作用, 其高表达与放化疗及内分泌治疗抵抗高度相关^[1]。

1998 年美国 FDA 批准第一个抗 ErbB2 的人源化单克隆抗体药物曲妥珠单抗(trastuzumab, 商品名 Herceptin)用来治疗 ErbB2 高表达的转移性乳腺癌患者, 十余年来的临床应用证实了其独特的功效; 然而, 曲妥珠单抗治疗存在客观有效率低(12%~34%), 且大部分初始接受曲妥珠单抗治疗有效的病人常在 1 年内产生耐药的现象^[2]。现将近年来对其耐药机制的研究进展综述如下, 期望为进一步探讨曲妥珠单抗的作用与耐药机制、完善 ErbB2 靶向治疗策略以及提高肿瘤治疗效果提供参考。

1 曲妥珠单抗的作用机制

目前研究发现的曲妥珠单抗的作用机制主要包括以下方面: (1)抑制 ErbB2 二聚化: 与 ErbB2 受体胞外段特异结

合, 阻断其形成同源二聚体, 并抑制与其它 ErbB 受体形成异源二聚体; (2)抑制 PI3K-AKT 信号通路: 阻止 AKT 活化, 并上调细胞膜上 PTEN 蛋白表达; (3)抑制血管生成: 抑制肿瘤血管表皮生长因子(VEGF)生成, 诱导凝血酶敏感蛋白-1(TSP-1)表达, 下调微血管密度; (4)诱导宿主免疫应答: 激活 NK 细胞, 诱导抗体依赖的细胞毒性效应(ADCC)等; (5)抑制 ErbB2 胞外段被切割: 阻止与细胞膜相连的受体剩余结构域 p95 的组成性激活; (6)下调 ErbB2 表达: 诱导膜表面 ErbB2 的内吞及其在溶酶体中的降解; (7)抑制 DNA 损伤修复: 阻止由放疗等因素造成的肿瘤细胞非程序性 DNA 合成; (8)阻滞细胞于 G₁ 期: 诱导细胞周期抑制蛋白诸如 p27^{kip1}、pRb/p130 的积累和活化, 抑制细胞周期蛋白依赖激酶 2(CDK2)的活性; (9)增加化疗药物的细胞毒性作用: 通过抑制 p21^{kip1} 形成与上调 p34^{Cdc2} 活性等途径^[2]。

2 曲妥珠单抗的耐药机制

与其他抗肿瘤药物相似, 曲妥珠单抗治疗中也存在原发性耐药与继发性耐药两种情况, 机制可以归纳为以下两个方面:

2.1 空间结构相关的耐药机制 ErbB2 胞外区与其他家族成员类似, 包括 I~IV 4 个亚区; 通过研究曲妥珠单抗与 ErbB2 胞外区复合物结合的晶体结构发现, 曲妥珠单抗的表位在 ErbB2 胞外区 IV 区靠近 C 末端部分, 有三段 Loop 区直接参与了与抗体的结合。曲妥珠单抗抗体的两个抗原结合区使抗体相当于一个二价的配基, 可诱导人工非活化的 ErbB2 二聚体形成, 且不导致受体磷酸化和信号转导, 从而抑制细胞增殖; 这从空间结构上解释了曲妥珠单抗的肿瘤抑制活性依赖于抗体二价性(即曲妥珠单抗 Fab 片段没有生长抑制能力)以及曲妥珠单抗不能抑制由配基诱导的受体二聚化现象^[3]。

2.1.1 受体与抗体的有效结合受阻 作为 ErbB2 的单克隆抗体, 曲妥珠单抗要发挥作用必须与 ErbB2 有效结合。但研究发现, 一些细胞表面粘蛋白如 MUC4(membrane-associated glycoprotein mucin-4)一方面其表达会形成空间位阻来阻止曲妥珠单抗与 ErbB2 的特异性结合, 另一方面可以与 ErbB2 直接发生相互作用, 使其酪氨酸激酶磷酸化, 从而激活下游信号通路; 另外 MUC4 可以通过抑制肿瘤细胞凋亡及机体对其免疫识别能力促进肿瘤转移。因此, 研究发现对曲妥珠单抗耐药的乳腺癌细胞株 JIMT-1 中 MUC4 的表达水平较敏感株高; 而抑制 MUC4 的表达后, 曲妥珠单抗与 ErbB2 的结合

收稿日期: 2010-05-23, 修回日期: 2010-06-31

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No 2006AA02A245); 国家重大科技专项资助项目(No 2009ZX09102-223)

作者简介: 沈国栋(1975-), 男, 博士生, 研究方向: 分子药理学, Tel: 0551-3606294, E-mail: guodongshen1@yahoo.com.cn;

刘 兢(1942-), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 细胞与分子免疫学, Tel: 0551-3606294, E-mail: jliu@ustc.edu.cn

能力升高,从而逆转了曲妥珠单抗耐药的现象^[4]。

另外,抗体分子太大难以通过毛细血管内皮层和细胞外间隙到达实体瘤深部也可能是造成曲妥珠单抗治疗后肿瘤复发转移的重要原因。

2.1.2 c-erbB2 基因可能存在突变,导致受体结构发生改变

蛋白酪氨酸激酶是人类肿瘤中最常发生基因突变的一个家族,例如 EGFR 基因突变常见于人类肺癌组织,研究表明这种突变可能是肿瘤对吉非替尼(EGFR 酪氨酸激酶抑制剂)耐药产生的重要原因^[5];因此,若 c-erbB2 基因发生突变,曲妥珠单抗与 ErbB2 突变体的结合能力则会发生变化。尽管编码 ErbB2 胞外区的基因突变尚未见报道,但在部分肺癌、胃癌、结肠癌甚至侵袭性乳腺导管癌病人组织中已经发现了编码 ErbB2 蛋白酪氨酸激酶区的基因发生了突变^[6-7]。然而,突变型与野生型对曲妥珠单抗的应答及预后的差异尚未见报道。

此外有研究认为,高表达 ErbB2 的乳腺癌病人对曲妥珠单抗的敏感性下降可能与治疗过程中 ErbB2 的表达下调有关,但研究发现^[8]曲妥珠单抗下调 ErbB2 表达的能力有限,而且临床治疗失败的乳腺癌组织的 ErbB2 表达水平也没有明显改变^[9]。肿瘤细胞在迁移过程中 ErbB2 的活性是否受到影响还不清楚。

2.2 信号通路相关的耐药机制

EGFR 家族中的成员通常在肿瘤细胞中共表达,通过配基诱导形成的同源二聚体和异源二聚体,引发复杂的信号转导网络。网络主要由输入层(配基或者生长因子)、细胞内信息加工层(受体、SH2 结构域蛋白、激酶、转录因子)和输出层(细胞生长、分化、凋亡、迁移、黏附等)组成^[10]。

2.2.1 通过 EGFR 家族受体活化下游信号通路

曲妥珠单抗虽然具有抑制 ErbB2 同源或异源二聚体形成的能力从而下调 ErbB2 下游信号传导,但高表达 ErbB2 的肿瘤细胞往往同时共表达其他 EGFR 家族受体。在配基存在的情况下,一方面 EGFR 与 ErbB3 等家族成员之间可通过同源/异源二聚化启动 PI3K-AKT 与 MAPK 等下游信号通路,另一方面高浓度的配基也能够诱导 EGFR、ErbB3 同 ErbB2 结合并活化;另外,因 ErbB2 胞外区丢失而不能与曲妥珠单抗结合的受体胞内部分 p95ErbB2 同样可以同 ErbB3 等形成异源二聚体^[11,12],从而导致曲妥珠单抗耐药现象发生。此外,研究发现颗粒蛋白前体(progranulin,也称为 PCDGF/GP88)的高表达也能诱导 ErbB2 的磷酸化与 MAPK 信号通路的异常活化,而曲妥珠单抗对此并无抑制活性,提示颗粒蛋白前体的表达可能也与曲妥珠单抗耐药有关^[13]。

因此,曲妥珠单抗对 ErbB2 高表达的乳腺癌的治疗效果在很大程度上受到其他 EGFR 家族成员是否共表达以及是否存在活化配基等因素的影响;单独 ErbB2 这一项指标并不能准确预测曲妥珠单抗的有效性。

2.2.2 通过启动胰岛素样生长因子 I 型受体(IGF-IR)等活化其他受体通路

IGF-IR 与配基结合后能够活化下游的

PI3K 与 MAPK 信号通路。正常的生长激素-胰岛素样生长因子 I 轴(GH-IGF-I axis)在乳腺细胞的增殖、分化和凋亡中起重要调节作用,而过度活化的 IGF-IR 信号通路与细胞恶性增殖、转化和转移有关。研究发现^[14]高表达 ErbB2 与 IGF-IR 的乳腺癌细胞株中,只有在 IGF-IR 信号通路被抑制时曲妥珠单抗才能抑制肿瘤细胞生长,而低表达 IGF-IR 的细胞株却没有这种现象。而且,曲妥珠单抗耐药株中 IGF-IR 一方面可以通过下游衔接蛋白 IRS-1、IRS-2(IRSs, insulin receptor substrates)等活化 ErbB2 受体及其下游 PI3K 和 MAPK 信号通路,另一方面可以诱导 p27^{Kip1}的降解从而使曲妥珠单抗丢失了对肿瘤细胞生长的抑制作用^[15]。进一步研究发现,p27^{Kip1}作为 ErbB2 和 IGF-IR 等生长因子受体信号通路的下游作用因子,其表达水平的降低及核表达缺失可能是这些信号通路发生异常的一种表现^[16]。因此,IGF-IR 与 p27^{Kip1}也可以作为肿瘤对曲妥珠单抗耐药的一种预测指标及干预靶标。

2.2.3 持续活化 PI3K-AKT 及 MAPK 信号通路

生长因子受体酪氨酸激酶活化后需要通过 MAPK 信号通路促进细胞增殖和 PI3K-AKT 信号通路调节细胞存活和迁移等。然而有研究表明曲妥珠单抗耐药细胞株中 PI3K-AKT 及 MAPK 信号通路持续活化,导致曲妥珠单抗对细胞生长抑制并使细胞凋亡能力缺失^[17]。进一步研究发现 PI3K-AKT 这种持续活化可能与 PTEN 表达下降或缺失有关,采用 PI3K 抑制剂处理后可恢复耐药株对曲妥珠单抗的敏感性^[18]。因此 PTEN 蛋白可以作为预测肿瘤是否对曲妥珠单抗耐药的指标,同时 PI3K 抑制剂也有望成为逆转耐药的药物。

2.2.4 ErbB 受体酪氨酸激酶反馈抑制物功能失调导致信号通路异常活化

EGFR 家族受体信号通路在激活下游 PI3K 及 MAPK 信号通路的同时还能活化编码 RTK 反馈抑制物的基因,使之转录形成反馈抑制物并抑制受体的持续活化,起到调节受体活性的作用。例如,RALT/MIG-6 是一种 EGFR 家族受体酪氨酸激酶的反馈抑制物,在 ErbB2 高表达的乳腺癌细胞中若缺失 RALT/MIG-6 会增强 ErbB2 的致癌潜能并与曲妥珠单抗耐药有关^[19]。这提示 ErbB 受体酪氨酸激酶反馈抑制物功能失调是曲妥珠单抗耐药的可能机制之一。

3 解决曲妥珠单抗耐药的对策

随着对上述曲妥珠单抗耐药机制的研究深入,人们也研制了许多针对性强的干预药物,期望能够提高曲妥珠单抗的治疗效果。Tab 1 所示为目前已经美国 FDA 批准与曲妥珠单抗联合使用进入临床试验的候选药物^[20]。

同时,还有许多有临床应用前景的靶向制剂正在进行临床前研究,本实验室研制的新型 ErbB2 抗体 chA21 就是其中有代表性的一种^[21-23]。研究发现 chA21 针对的抗原表位不同于曲妥珠单抗等已知治疗性抗体,其与紫杉醇或者曲妥珠单抗联用均可显著增强抗 ErbB2 高表达肿瘤的作用,有望发展成为一种独具特色的临床候选药物。

4 展望

ErbB2 高表达的乳腺癌等肿瘤疾病进展快,预后不良;

Tab 1 Therapeutic candidates combined with trastuzumab in clinical trials

药物	靶点	ErbB2 阳性肿瘤类型	应用机构	分期	实验编号
Erlotinib	HER1	转移性乳腺癌	University of California	II	NCT00033514
Gefitinib	HER1	乳腺癌	Eastern Cooperative Oncology Group	II	NCT00024154
Cetuximab	HER1	转移性乳腺癌	Medical University of Vienna	I	NCT00367250
Lapatinib	HER2/HER1	转移性乳腺癌	Dana-Farber Cancer Institute	II	NCT00470704
BIBW 2992	HER2/HER1	晚期乳腺癌	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	I	NCT00950742
HKI-272	HER2	晚期乳腺癌	Wyeth	II	NCT00398567
Pertuzumab	HER2	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	National Cancer Institute	II	NCT00301899
Ertumaxomab	HER2, immune cells	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Fresenius Biotech GmbH	II	NCT00522457
Peptide-Based Vaccine	HER2	乳腺癌	University of Washington	II	NCT00343109
MM-111	HER2/HER3	转移性与晚期乳腺癌	Merrimack Pharmaceuticals	II	NCT01097460
Rapamycin	mTOR	转移性乳腺癌	Yale University	II	NCT00411788
Ridaforolimus	mTOR	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Ariad Pharmaceuticals	II	NCT00736970
RAD001	mTOR	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	M. D. Anderson Cancer Center	II	NCT00317720
BMS-754807	IGF-1R	转移性与晚期乳腺癌	Bristol-Myers Squibb	II	NCT00788333
MK2206	AKT	实体瘤	Merck	I	NCT00963547
GDC-0941, T-DM1	PI3K	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Genentech	I	NCT00928330
XL147	PI3K	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Exelixis	II	NCT01042925
Alvespimycin	HSP90	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Bristol-Myers Squibb	II	NCT00803556
Tanespimycin	HSP90	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Bristol-Myers Squibb	II	NCT00773344
IPI-504	HSP90	晚期与转移性乳腺癌	Infinity Pharmaceuticals	II	NCT00817362
CNF2024	HSP90	晚期乳腺癌	Biogen Idec	I	NCT00412412
PTK787	VEGF/VEGFR	复发或转移性乳腺癌	Hoosier Oncology Group	II	NCT00216047
Bevacizumab	VEGF-A	转移性乳腺癌	Translational Oncology Research International	II	NCT00095706
AMC 386	angiopoietin	复发或转移性乳腺癌	Amgen	I	NCT00807859
Anastrozole	aromatase	ER 阳性乳腺癌	Hoffmann-La Roche	III	NCT00022672
Exemestane	aromatase	绝经后晚期乳腺癌	Robert H. Lurie Cancer Center	II	NCT00057993
Letrozole	aromatase	ER 阳性乳腺癌	Duke University	II	NCT00134680
Fulvestrant	estrogen receptor	绝经后IV期乳腺癌	University of California	II	NCT00138125
CPG 7909	TLR9	转移性乳腺癌	Pfizer	II	NCT00043394
Imatinib Mesylate	tyrosine kinase	转移性实体瘤	Fox Chase Cancer Center	I	NCT00084513
SU011248	tyrosine kinase	晚期乳腺癌	Pfizer	I	NCT00372424
Xenogeneic HER2 DNA Immunization	immune cells	高危与转移性乳腺癌	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	I	NCT00393783
Agatolimod	immune cells	晚期与转移性乳腺癌	Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute	II	NCT00824733
Interleukin-12	immune cells	放化疗失败乳腺癌	Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute	I	NCT00004074
aldesleukin	immune cells	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute	II	NCT00006228
GM-CSF	immune cells	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	M. D. Anderson Cancer Center	II	NCT00429104
Celecoxib	inflammatory cells	曲妥珠单抗抗性乳腺癌	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	II	NCT00006381
R115777	farnesyl transferase	晚期与转移性乳腺癌	University of Texas	I	NCT00005842
BMS-214662	farnesyl transferase	晚期实体瘤	Fox Chase Cancer Center	I	NCT00022529
Tipifarnib	farnesyl transferase	晚期与转移性乳腺癌	San Antonio Cancer Institute	I	NCT00054470
Panobinostat	deacetylase	转移性乳腺癌	Novartis	I	NCT00788931
Flavopiridol	cyclin-dependent kinase	转移性乳腺癌	Dana-Farber Cancer Institute	I	NCT00039455
INCB007839	Sheddase	转移性乳腺癌	Incyte Corporation	II	NCT00864175
Etoposide	topoisomerase II	转移性乳腺癌	Washington Hospital Center	II	NCT00810017
Irinotecan	topoisomerase I	转移性乳腺癌	University of California	II	NCT00303992
PS-341	proteasome	转移性乳腺癌	Jules Bordet Institute	I	NCT00199212
Epothilone D	tubulin	晚期与转移性乳腺癌	Hoffmann-La Roche	II	NCT00337649
Radiation, Gemcitabine	DNA	胰腺癌	National Cancer Institute	II	NCT00005926
Bevacizumab, Carboplatin	VEGF-A, DNA	脑转移性乳腺癌	Dana-Farber Cancer Institute	II	NCT01004172
Mannitol, Methotrexate, Carboplatin	osmosis, folic acid, DNA	脑转移性乳腺癌	Oregon Health and Science University	II	NCT00397501

针对 ErbB2 受体的曲妥珠单抗的临床应用开创了个体化靶向治疗的新时代。然而许多曲妥珠单抗治疗初始有效者常在 1 年内产生耐药, 加其费用高昂, 因而探讨曲妥珠单抗的耐药机制并寻找耐药标志物及干预手段对于肿瘤治疗意义重大。已有研究表明, ErbB2 表达水平、PTEN 表达水平、IGF-IR 的表达水平、EGFR 家族成员是否共表达以及是否存在 EGFR 家族配基等均可能成为预测肿瘤对曲妥珠单抗治疗敏感性的指标。由此研发的新一代靶向药物如 Lapatinib、Pertuzumab 及 Bevacizumab 等已进入临床试验阶段, 还有许多作用机制明确的候选药物在与曲妥珠单抗联合使用的实验研究中表现出了协同抗癌作用以及增强肿瘤对曲妥珠单抗治疗敏感性的效果。随着人们对曲妥珠单抗耐药机制研究的深入, 将有更灵敏准确的预测指标被发现以及效果更好的靶向药物问世, 从而提高肿瘤患者个体化治疗的效果。

参考文献:

- [1] Burstein H J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers[J]. *N Engl J Med*, 2005, **353**(16):1652-4.
- [2] Nahta R, Yu D, Hung M C, et al. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, **3**(5):269-80.
- [3] Cho H S, Mason K, Ramyar K X, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab[J]. *Nature*, 2003, **421**(6924):756-60.
- [4] Nagy P, Friedlander E, Tanner M, et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(2):473-82.
- [5] Kobayashi S, Boggon T J, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2005, **352**(8):786-92.
- [6] Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours[J]. *Nature*, 2004, **431**(7008):525-6.
- [7] Lee J W, Soung Y H, Seo S H, et al. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, **12**(1):57-61.
- [8] Longva K E, Pedersen N M, Haslekas C, et al. Herceptin-induced inhibition of ErbB2 signaling involves reduced phosphorylation of Akt but not endocytic down-regulation of ErbB2[J]. *Int J Cancer*, 2005, **116**(3):359-67.
- [9] Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(17):5650-5.
- [10] Yarden Y, Sliwkowski M X. Untangling the ErbB signalling network[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, **2**(2):127-37.
- [11] Wehrman T S, Raab W J, Casipit C L, et al. A system for quantifying dynamic protein interactions defines a role for Herceptin in modulating ErbB2 interactions[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(50):19063-8.
- [12] Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, **99**(8):628-38.
- [13] Kim W E, Serrero G. PC cell-derived growth factor stimulates proliferation and confers Trastuzumab resistance to Her-2-overexpressing breast cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, **12**(14Pt1):4192-9.
- [14] Esparis-Ogando A, Ocana A, Rodriguez-Barrueco R, et al. Synergic antitumoral effect of an IGF-IR inhibitor and trastuzumab on HER2-overexpressing breast cancer cells[J]. *Ann Oncol*, 2008, **19**(11):1860-9.
- [15] Nahta R, Yuan L X, Zhang B, et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(23):11118-28.
- [16] Nahta R, Takahashi T, Ueno N T, et al. P27(kip1) down-regulation is associated with trastuzumab resistance in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(11):3981-6.
- [17] Hynes N E, Dey J H. PI3K inhibition overcomes trastuzumab resistance: blockade of ErbB2/ErbB3 is not always enough[J]. *Cancer Cell*, 2009, **15**(5):353-5.
- [18] Yao E, Zhou W, Lee-Hoeflich S T, et al. Suppression of HER2/HER3-mediated growth of breast cancer cells with combinations of GDC-0941 PI3K inhibitor, trastuzumab, and pertuzumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**(12):4147-56.
- [19] Anastasi S, Sala G, Huiping C, et al. Loss of RALT/MIG-6 expression in ERBB2-amplified breast carcinomas enhances ErbB-2 oncogenic potency and favors resistance to Herceptin[J]. *Oncogene*, 2005, **24**(28):4540-8.
- [20] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Herceptin>.
- [21] Hu S, Zhu Z, Li L, et al. Epitope mapping and structural analysis of an anti-ErbB2 antibody A21: Molecular basis for tumor inhibitory mechanism[J]. *Proteins*, 2008, **70**(3):938-49.
- [22] 薛花, 吴强, 胡向阳, 等. 抗 HER-2 嵌合抗体 chA21 对 SK-BR3 细胞的增殖抑制及凋亡诱导作用[J]. 中国药理学通报, 2007, **23**(11):1463-6.
- [22] Xue H, Wu Q, Hu X Y, et al. Effects of anti2-HER-2 chimeric antibody chA21 on proliferation and apoptosis of SKBR3 cells[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2007, **23**(11):1463-6.
- [23] 朱娟娟, 赵斌, 刘兢. 抗 ErbB2 嵌合抗体 chA21 对 SKBR3 细胞的增殖抑制以及对 PI3K/Akt 和 Erk1/2 信号转导途径的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, **25**(11):1442-5.
- [23] Zhu J J, Zhao B, Liu J. Anti-proliferation role and effect on PI3K/Akt and Erk1/2 signal pathways of a chimeric anti-erbB2 antibody (chA21) on SKBR3 cells[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2009, **25**(11):1442-5.

锌依赖的组蛋白去乙酰化酶选择性抑制剂研究进展

刘红椿¹, 杜晓光², 耿美玉^{1,2}

(1. 中国海洋大学医药学院分子药理室, 山东 青岛 266003;

2. 中国科学院上海药物研究所国家新药研究重点实验室肿瘤药理组, 上海 201023)

中国图书分类号: R-05; R 730.53; R 977.3; R 979.1

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)08-0985-05

摘要:组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)抑制剂是当前国际抗肿瘤研究的热点。由于HDAC家族存在多个亚型,而HDAC的各个亚型,特别是锌依赖的HDAC各个亚型(HDAC1-11),其生物学功能及在各种肿瘤中的表达各不相同,导致HDAC泛抑制剂的应用会产生较大的毒副作用,临床应用受到限制。因此特异性强、毒副作用低的,具有亚型选择性的HDAC抑制剂成为抗肿瘤药物研发的趋势。目前已有的亚型选择性HDAC抑制剂主要靶向HDAC1、2、6、8。该文将阐述HDAC抑制剂的发展趋势及现有的HDAC选择性抑制剂的研究进展。

关键词:组蛋白去乙酰化酶; Zn^{2+} -依赖性的HDAC; 亚型选择性抑制剂; 泛抑制剂; 毒副作用; 肿瘤

近年来,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)作为药物靶点吸引了众多的关注,并且已经有HDAC抑制剂Vorinostat和Depsiptide被美国FDA批准以皮肤T淋巴瘤(CTCL)为适

应症而上市应用^[1],在实体瘤治疗中的应用也处于临床试验阶段。这标志着HDAC作为新颖药物靶标的概念验证性研究阶段的结束,也预示着HDAC抑制剂作为抗肿瘤药物具有广阔的开发前景。

尽管目前关于HDAC抑制剂的设计研究及作用机制研究越来越多,但是HDAC抑制剂抗肿瘤作用的明确机制尚未阐明。目前人们提出的作用机制很多,包括促凋亡、促分化、细胞周期阻滞、抑制DNA损伤修复、上调肿瘤抑制基因、下调生长因子、氧化应激等等^[2-5],但这些作用机制往往依赖于细胞类型、实验条件及特定的化合物。这种多个作用机制现象的出现要归因于表观遗传变化的广泛性,如组蛋白的乙酰化和去乙酰化能够影响多种基因的转录。更重要的是,HDACs不仅仅能够催化组蛋白的去乙酰化,而且能够催化其他一些重要蛋白(如Hsp90、Tubulin等)和转录因子(p53、STAT1等)的乙酰化。现有的HDAC抑制剂如Vorinostat及其他一些处于临床研究的候选化合物往往是泛抑制剂^[6],能同时抑制多个HDAC家族成员。而这些不同亚型的HDAC往往具有不同的定位,在细胞功能调控上发挥着不同的作用,并且与不同的疾病类型相关^[7-8]。这种作用机制的广泛性使得HDAC泛抑制剂如Vorinostat、TSA、Belinostat、Panobinostat、LAQ824、JNJ-26481585等会破坏多个依赖于蛋白乙酰化的细胞内过程,不仅影响肿瘤的生长和转移^[9],而且会干扰正常的生理功能,使得HDAC泛抑制剂存在潜在的毒副作用。

因此选择性的HDAC抑制剂不仅能够降低毒副作用,而且能为各亚型的生物学功能研究提供探针,具有深远的意义。本文将对HDAC选择性抑制剂进行综述。

Mechanism and prospect of resistance to anti-ErbB2 antibody trastuzumab

SHEN Guo-dong^{1,2}, LIU Jing³, SONG Li-hua², WEI Wei²

(1. Affiliated Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immunopharmacology of Education Ministry, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. School of Life Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract: Although trastuzumab has been widely used in patients with ErbB2-overexpressing metastatic breast cancer, the majority of the tumors demonstrated resistance to this antibody. Preclinical studies have indicated several molecular mechanisms that could contribute to the development of trastuzumab resistance, which mainly include decreased interaction between trastuzumab and its target receptor ErbB2, activation of multiple receptor pathways

that include EGFR family receptors or other receptors such as insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-IR) and activated PI3K-AKT signaling pathway. Novel therapeutics targeted against these resistant pathways could improve the effect of trastuzumab.

Key words: ErbB2/HER2; trastuzumab/Herceptin; monoclonal antibody; drug resistance; breast cancer; targeted therapy