

癌症的分子靶向治疗

陈兆聪¹, 梁勋广²

(华中科技大学同济医学院 1. 生化及分子生物学教研室; 2. 神经生物学教研室, 武汉 430030)

[摘要] 理想的癌症治疗应该是选择性地杀伤或抑制癌细胞而不伤害正常的组织, 即癌症的靶向治疗。基因组学和蛋白质组学研究的巨大成就正在使这个理想逐步走向现实。目前在小分子化合物及单克隆抗体的研究上已经取得某些突破性的成果。基因治疗及免疫治疗也正在全力开展之中。癌症干细胞的观点是癌症生物学及治疗学研究的新动向。

[关键词] 靶向治疗; 小分子化合物; 单克隆抗体; 肿瘤干细胞

[中图分类号] R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)07-0604-03

只杀伤癌细胞而不伤害正常细胞的药物是抗癌医学长期追求的目标。为此必须在分子水平上分离和鉴定癌细胞的特殊分子, 这种分子只存在于癌细胞而正常细胞没有或很少。如果这种特殊的分子对癌细胞的生存、生长或转移具有关键作用, 那么抑制这种分子的功能就有可能只杀伤或抑制癌细胞而不损伤正常细胞, 这就是癌症的分子靶向治疗^[1~3]。近年来分子靶向治疗的研究又有新的动向, 即针对癌干细胞的分子治疗。

人类基因组计划(human genome project, HGP)和人类癌症基因组解剖计划(cancer genome anatomic project, CGAP)以及高通量技术的应用(包括基因芯片及蛋白质芯片技术等), 在短短的数年内分离和鉴定了大量的靶分子。综合近年来的进展, 比较重要的有如下分子及其家族: 酪氨酸激酶(PTK)及 PTK 受体(protein tyrosine kinase receptor, PTKR), RAS 信息通道, RAS 下游信息分子(Raf、MEK、MAP 激酶等), p53 肿瘤抑制基因, 凋亡信息通道(bcl-2、TNF 家族凋亡受体等), NF-KB 端粒酶, 生存素(survivin), 血管生长因子, MMP 抑制剂, 拓扑异构酶, 细胞周期关键分子等。在药物的性质方面, 分子靶药物主要有以下 3 大类。①小分子化合物; ②蛋白质, 如单克隆抗体, 细胞因子等; ③基因治疗。目前在临床应用方面, 在小分子化合物及单克隆抗体方面, 已经有一些药物得到美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。总的来说基因治疗前景很好, 但是在临床实用方面仍有许多复杂的问题需要解决。目前小分子化合物和单克隆抗体和传统的化学药物治疗(化疗)或放射治疗(放疗)联合应用, 在提高疗效和减少不良反应方面已经得到不少可喜的成果。分子靶向治疗涵盖领域极其广阔, 笔者只阐述一

些基本的概念。至于基因疗法及免疫疗法等, 限于篇幅, 不在本文讨论之列。

1 小分子化合物

小分子抗癌药物是近年来研究最活跃和有显著成果领域, 它的发展需要分子生物学、生物技术学、生物信息技术、有机合成化学等多学科的密切配合。对于各种癌症的治疗, 近年来小分子抗癌药物取得可喜的成果, 尤以靶向 PTK 及其 PTKR 的药物更加突出。

根据基因组全面分析的结果, PTK 约含 1 000 个基因。按照其结构、功能和分布可分为两大类, ① PTKR, 此类分子已经鉴定的有 59 个基因, 分布在细胞膜上, 同时具有受体和激酶两种功能; ②非受体 PTK, 也称细胞内 PTK, 无受体功能, 分布于细胞浆、细胞核内或细胞膜内侧, 已鉴定的有 32 基因, 含 8 个基因家族。PTK 及 PTKR 在细胞增殖、细胞分化、抗凋亡、抗化疗、抗放疗和血管生成等方面都具有重要的作用, 是癌细胞生存和发展的重要分子。由于 PTK 及 PTKR 的普遍存在以及在癌细胞的生态中的关键作用, 所以开发这一类抑制药对发展分子靶药物具有普遍意义, 有巨大的发展潜力。靶向 PTK 的药物可能是针对细胞膜上的 PTKR, 也可以是细胞内的 PTK。目前针对细胞内 PTK 的药物主要为小分子类化合物, 其成功的代表是 Gleevec (Glevec, imatinib mesylate, STI571) 等, 针对细胞膜上的 PTKR 的主要为单克隆抗体, 也可以是小分子化合物。其成功的代表有曲司佐单抗(trastuzumab)等。

1.1 Gleevec Gleevec 的靶分子是细胞内的 PTK-Bcr/Abl, 在慢性髓细胞性白血病(CML)中, 第 9 和第 22 对染色体易位, 重排, t(9/22), 形成费城染色体, 产生 Bcr/Abl 融合基因翻译成的 Bcr/Abl 融合蛋白。Abl 是一种原癌基因, 具有 PTK 活性。融合的结果使其激酶活性被持续性地激活, 从而使细胞无限增殖以致癌变^[4]。Gleevec 的作用在于结合到 Bcr/Abl 蛋白分子

[收稿日期] 2005-11-21 **[修回日期]** 2006-01-13

[作者简介] 陈兆聪(1934-), 男, 福建人, 美国耶鲁大学医学院访问教授, 华中科技大学同济医学院生化及分子生物学教授。E-mail: zhaocongchen@hotmail.com。

中活性部位——三磷酸腺苷(ATP)结合位点,竞争性抑制了 ATP 的结合,阻断 PTK 的活性(图 1,2)。Gleevec 一开始走向临床就引起肿瘤界的巨大反响。正如科学的预期,它具有作用强、特异性、不良反应小等特点,显现了分子靶向治疗的优越性。以后的研究表明,Gleevec 不仅对 Bcr/Abl,而且对其他的 PTK 也具有明显的抑制作用。如 c-Kit 或血小板生长因子受体 a (PDGFRa)也有明显的作用。在胃肠道基质瘤(GIST)中存在这两种基因突变和过度表达,因此 Gleevec 对这种肿瘤也有良好的治疗作用^[5]。对其他的肿瘤,如骨肉瘤、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌及膀胱癌等的治疗作用也正在研究之中。

复发和抗药性问题: Bcr/Abl 单个氨基酸的突变可引起抗药性的发生,可以导致药物完全失效^[6]。这点可以从实验室得到证实,用 DNA 重组技术进行突变,使 Bcr/Abl 蛋白质发生突变,在空间构型上不能和 Gleevec 结合但是仍然可以和 ATP 结合,从而使 Gleevec 失效,而 Abl 的 PTK 重新激活,疾病复发。对这种新的突变体必须发展新一代的 Gleevec 类药物才能有效。新一代的 Gleevec 正在临床试验阶段。鉴于这种情况,可能需要联合应用数代 Gleevec 类药物时才能更好地解决抗药性问题。

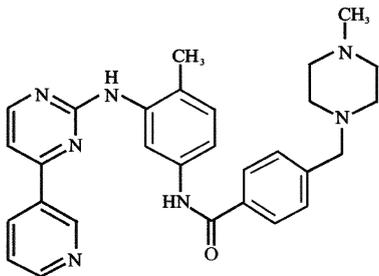


图 1 Gleevec 的分子结构图

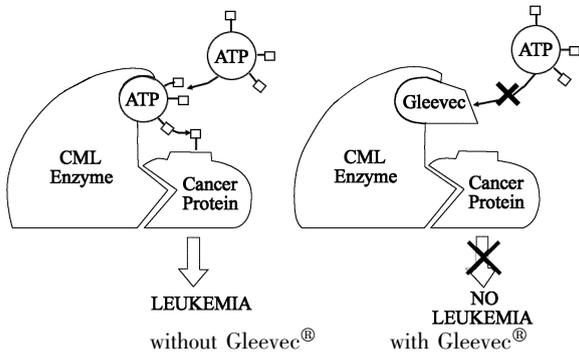
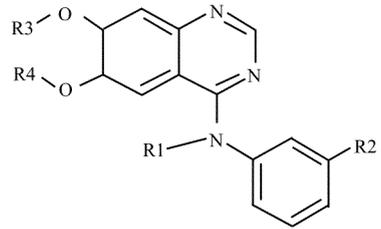


图 2 Gleevec 治疗癌症的作用机制示意图

1.2 埃罗替尼(erlotinib, Tarceva, OSI771) 埃罗替尼是 FDA 批准上市的另一个小分子抗癌药(图 3),用于非小细胞性肺癌(NSCLC)的治疗,它的作用是抑制上皮细胞生长因子受体(HER1/EGFR)的活性,目前尚在探讨对其他一些癌症的作用,如胰癌、食道癌及肾癌

等^[7,8]。



R1 = H, Me, Et, PhCH₂, CH₃CO, CF₃CO, NH₂; R2 = H, Me, Et, MeO, EtO, Hai, i-Pr, t-butyl, CF₃, CHC, CN, CH₃CO, CH₂CH;
R3, R4 = Me, Et, CH₃OCH₂CH₂, CH₃SCH₂CH₂, CH₂CH₂CO, CH₃CO

图 3 埃罗替尼的分子结构图

1.3 吉非替尼(gefitinib, Iressa ZD1839) 吉非替尼是 FDA 批准用于治疗 NSCLC 的 EGFR 抑制药,但是在美国约只有 10% 的 NSCLC 带有 Iressa 相适合的突变基因,所以只对 10% 患者有效,因此市场占有率较小。但是在日本的 NSCLC 患者中,其相适应的突变率 >30%,因此用途可能比较广阔。我国的 EGFR 突变情况有待研究。

2 单克隆抗体

2.1 重组单克隆抗体(rmAB) 基因工程重组的人型单克隆抗体(rmAB)发展特别迅速。在抗癌药物开发市场目前 rmAB 占有率 >30%,有 10 个 rmAB 已经得到 FDA 的批准,尚有许多正在第三期临床前试验阶段。2003 年世界市场总值达 40 亿美元,2004 年猛增至 50 亿美元。rmAB 可以是单纯的也可以是结合的,如毒素、药物、放射性元素等。因此 rmAB 不仅是抑制性药物也是其他药物的载体。第 1 代 rmAB 全抗体分子,其分子量较大,不容易穿透细胞膜。新一代 rmAB 可以只含一个重链和一个轻链的可变区,其分子量只有总抗体分子的 1/10,而且可以用基因工程技术大量生产。在抗体药物中,靶向上皮细胞生长因子及其受体(EGF、EGFR)以及抗血管内皮细胞生长因子的研究已经取得较大的成绩。

2.1.1 靶向 EGFR(human epidermal receptor, HER) 的 rmab EGFR 是一类分布于细胞膜上的 PTKR,同时具 PTK 和 PTKR 的双重功能^[8,9]。人类的 EGFR 家族包括 4 组基因:① HER1, erbB1, 有时即称 EGFR;② HER2 (erbB2/neu);③ HER3 (erbB3);④ HER4 (erbB4)。其中研究最多的是 HER1 和 HER2,尤其是 HER2(erbB2/neu)。在乳腺癌有 25%~30% HER2 过度表达,这部分患者的乳腺癌恶性度较高,对一般化疗药物常常有抗性,容易复发,预后较差。余下的 HER2 阴性的乳腺癌中,其中约 25% 为 HER1 阳性。

2.1.2 曲司佐单抗(商品名:赫赛停, Herceptin) 本

药是近年来应用 rmAB 治疗乳腺癌的成功范例^[10],是 HER2 的特异性抑制药。在乳腺癌中有 25% ~ 30% 过度表达 HER2,HER2 在正常人中表达甚微,在乳腺癌细胞中过度表达,可超过正常人的 10 倍。Herceptin 的作用机制见图 4。

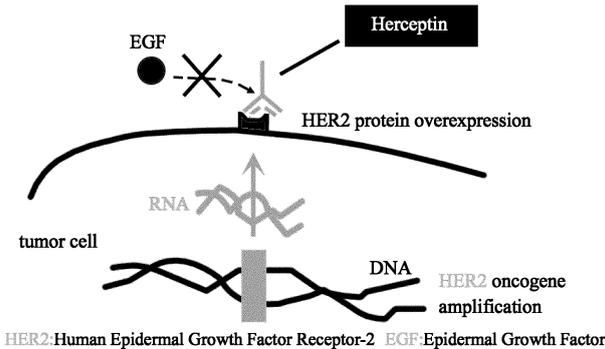


图 4 HER2 的作用机制示意图

2.1.3 IMC-C225 IMC-C225 是针对 HER1 (EGFR) 的人型 rmAB。临床报告令人鼓舞。2004 年 FDA 批准用于晚期结肠癌治疗。单用或联合化疗、放疗可以对一部分肿瘤完全消失,相当一部分缩小 > 50%。例如对 15 例头颈部肿瘤治疗中,13 例完全消失(结合放射治疗),另外 2 例也明显消退。在 1 例结肠癌肝转移治疗中使肝转移灶完全消失,原发癌也缩小 > 50%,使手术得以进行。目前报告的肿瘤包括头颈部肿瘤、结肠癌、肺癌等。

2.2 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 抑制肿瘤的血管生长对肿瘤的治疗作用极其明显^[11]。肿瘤需要血液供应才能够快速生长和转移。当肿瘤生长到 2 cm 时(约 2 亿个肿瘤细胞),就开始分泌血管内皮生长因子,促进肿瘤区的毛细血管生长。肿瘤由白色转变为红色,加快生长并且发生转移。因此对抗血管生长的策略从 1971 年提出以后就备受关注。单克隆抗体技术、小分子化合物和基因疗法等方面都进行过大量的研究。2004 年 FDA 批准了第一个抗血管内皮生长因子单克隆抗体——贝伐佐单抗 (bevacizumab, Avastin) 用于治疗晚期结肠癌。抗血管内皮单抗类药物和其他靶向药物比较具有一些独特之处。①它的靶向细胞是正常的血管内皮细胞而不是肿瘤细胞,因此不存在由于肿瘤细胞突变引起的抗药性问题。②传统化疗药物是细胞周期依赖的,当细胞生长快的时候,药物的作用也较强,反之作用较弱,而这类药物对生长较为缓慢的肿瘤作用并不减弱。但是癌细胞的另一个特点是能够在低氧的条件下利用糖酵解供能,继续生长。因此这类药物可能对处在实质瘤中心部位的细胞不能杀灭,因此以后可能复发。

3 小结

在基因组、蛋白质组学及高通量技术的推动下,癌症靶分子和治疗方法正快速发展。但是总体来说,所取得的成绩和我们所付出的努力似乎不太相称。一个最基本的困惑是癌症的复发和转移问题至今未得解决。现在有人提出了关于肿瘤干细胞的学说,认为在几乎所有的肿瘤中都潜伏着极少的肿瘤干细胞,是所有癌细胞的祖细胞,是癌症的真正种子。科学界多年来花了无数心血和资金,所攻击的只是外周的,而干细胞则完好无损,所以癌细胞死灰复燃。癌症的研究将集中在肿瘤干细胞方面。我们期望在肿瘤的治疗上能够出现一个峰回路转的新局面。

[参考文献]

- [1] 常维忠,陈兆聪. 癌症的分子靶治疗 [A]. 陈兆聪,刘文励. 癌症的基因治疗 [M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2004. 101 - 107.
- [2] Charles S. Targeted cancer therapy [J]. *Nature*, 2004, 432 (7015): 294 - 297.
- [3] Tsuruo T, Naito M, Tomida A, et al. Molecular targeting of cancer, drug resistance, apoptosis, and survival signal [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94 (1): 15.
- [4] Kurzrock R, Kantajian H M, Drakev N J, et al. Philadelphia chromosome-positive leukemia: from basis mechanism to molecular therapeutics [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138 (10): 819.
- [5] Blanke C. Low dose versus high dose of imatinib for gastrointestinal stromal tumor [J]. *Nat Clin Pract Gastrointestinal Hepatol*, 2005, 2 (2): 76 - 78.
- [6] Park T H, Kwon K E, Kim H J, et al. Detection of single nucleotide insertion of BCL/ABL region in imatinib-resistance human myelogenous leukemia SR-1 Cells [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37 (5): 507 - 511.
- [7] Saywers C L. Opportunities and challenged in the development of kinase inhibitor therapy for cancer [J]. *Genes Dev*, 2003, 17 (24): 2998 - 3010.
- [8] Yarden Y. The EGFR family and its ligends in human cancer, signalling mechanism and therapeutic opportunities [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (Suppl 4): 3 - 8.
- [9] Stephens P. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumors [J]. *Nature*, 2002, 417 (6892): 949 - 954.
- [10] Cook-Bruns N. Retrospective analysis of safety of herceptin in immunotherapy in metastasis breast cancer [J]. *Oncology*, 2001, 10 (Suppl 2): 58.
- [11] Lenz H J. Antoangiogenesis agents in cancer therapy [J]. *Oncology (Willinston Park)*, 2005, 13 (Suppl 3): 17 - 35.