

曲妥珠单抗耐药机制研究进展

邢一舒, 王赛琪, 吕慧芳, 聂彩云, 王建正, 赵慧晨, 陈小兵*

郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院消化内科 河南郑州

【摘要】曲妥珠单抗是首个靶向人类表皮生长因子受体-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) 的人源化单克隆抗体药物, 极大地改善了 HER2 阳性乳腺癌与胃癌患者的治疗效果及预后, 成为 HER2 阳性晚期乳腺癌与胃癌一线治疗策略。然而, 多数患者在使用曲妥珠单抗治疗一年后发生继发耐药, 导致疾病进展。研究表明, HER2 蛋白结构改变、其他人类表皮生长因子受体 (Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER) 家族受体及其配体信号通路激活、下游磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 信号通路改变、上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 发生以及抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 等多种机制参与了曲妥珠单抗耐药, 本文就曲妥珠单抗耐药机制进行综述, 为曲妥珠单抗的治疗提供预测生物标志物、克服耐药的方法, 进行更加有效的靶向用药或者联合治疗从而改善患者预后。

【关键词】曲妥珠单抗耐药; HER2; PI3K 信号通路; EMT; ADCC

【基金项目】国家自然科学基金面上项目 (81472714); 郑州市科技惠民计划 (2021KJHM0020); 中原科技创新领军人才项目 (204200510023); 河南省医学科技发展攻关计划省部共建项目 (SB201901101); 河南省中青年卫生健康科技创新领军人才培养项目 (YXKC2020008); 省部共建食管癌防治国家重点实验室自主设置课题 (Z2020000X)

Advances on Resistance Mechanisms of Trastuzumab

*Yishu Xing, Saiqi Wang, Huiyang Lv, Caiyun Nie, Jianzheng Wang, Huichen Zhao, Xiaobing Chen**

Department of Medical Oncology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China

【Abstract】 Trastuzumab, the first monoclonal antibody targeting Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) has improved the treatment effect and prognosis of patients with HER2-positive breast cancer and gastric cancer. Trastuzumab has already been the first-line treatment medicine in aforementioned advanced cancers. However, most patients develop acquired resistance after 1 year, resulting in the disease progression. Researches indicate that there are multiple mechanisms mediating trastuzumab resistance such as the change of HER2 protein structure, activation of signaling pathways among other members of HER Family and their ligands, changes of downstream PI3K signaling pathway, epithelial-mesenchymal transition, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and so on. In this review, we summarize the mechanisms of trastuzumab resistance, in order to provide predictive biomarkers and overcome resistance of trastuzumab therapy. Furthermore, we hope to find more effective targeted drugs or combination therapies.

【Keywords】 Trastuzumab Resistance; HER2; PI3K; EMT; ADCC

人类表皮生长因子受体 (Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER) 家族属于受体酪氨酸

*通讯作者: 陈小兵

激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的一种, 由含配体结合位点的胞外结构域、单链跨膜区和含酪氨酸激酶的胞内域所组成。HER 家族包括以下四个成员: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)/HER1, HER2/neu, HER3 和 HER4。HER2 是人类表皮生长因子受体 HER 家族中唯一一个无直接配体的受体, 其激活下游信号通路的方式是通过 HER2 与 HER2 形成同源二聚体或与其他家族成员即 HER1、HER3、HER4 结合形成异源二聚体, 在胞内域酪氨酸激酶区发生磷酸化, 进而启动胞内一系列信号级联反应, 包括 RAS/RAF/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase, MEK) /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路、磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (proteinkinase B, PKB) /Akt 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) /JAK 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 信号通路, 从而影响了包括增殖, 凋亡, 粘附, 迁移和分化等在内的各种细胞过程。HER2/neu 基因位于人类第 17 号染色体 q21, 该基因的扩增可引起 HER2 受体过表达。HER2 的过表达见于多种恶性肿瘤尤其是乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌、胃癌/胃食管交界处癌和大肠癌等^[1-3]。其中, 在乳腺癌中有 20%-25% 发生了 HER2 基因扩增, 10%~30% 的胃/胃食管交界癌会发生 HER2 基因扩增/过表达。HER2 的过度表达通常标志着肿瘤细胞的迅速增殖^[4]。

曲妥珠单抗已成功用于 HER2 过度表达的转移性乳腺癌和胃癌的治疗中, 目前已获批用于 HER2 阳性的转移性乳腺癌治疗, HER2 过表达的乳腺癌辅助治疗以及 HER2 阳性的转移性胃癌的治疗。且取得了显著成效^[5]。然而, 即使在 HER2 过度表达的转移性乳腺癌患者一线治疗中, 其客观缓解率 (objectiveresponserate, ORR) 仅为 11%~26%。中位缓解期约为 9 个月, 66%~88% 的患者在 1 年内出现了疾病进展^[6]。快速产生的耐药性很大上程度影响了曲妥珠单抗的疗效和使用。

目前, 仅在乳腺癌中对曲妥珠单抗耐药有明确定义, 包括原发耐药和继发耐药。原发耐药 (固有

耐药) 是指, 曲妥珠单抗一线治疗转移性乳腺癌后 3 个月内或在治疗 8-12 周进行首次影像学评估时评定为进展; 或者曲妥珠单抗辅助治疗后 12 个月内出现新发病变。继发耐药 (获得耐药) 是指使用含曲妥珠单抗方案治疗, 首次影像学评估时评为疾病缓解或稳定, 但二线或后线治疗后出现疾病进展^[7]。胃癌中对于曲妥珠单抗耐药尚无定义。目前, 已发现多种曲妥珠单抗耐药机制, 本文将这些机制进行分类总结如下:

1 曲妥珠单抗耐药的机制

1.1 HER2 改变

HER2 结构改变可导致曲妥珠单抗不能与之结合, 常见的改变形式有 HER2 截短突变体 p95-HER2, 它缺乏曲妥珠单抗的胞外域和结合位点, p95-HER2 的过表达和人乳腺癌对曲妥珠单抗的不良反应有关。另外, p95-HER2 还可与 HER3 结合形成异源二聚体并激活下游通路。研究表明, 高表达 p95-HER2 的患者无进展生存期 (Progress Free Survival, PFS) 和总生存期 (Overall Survival, OS) 更短^[8]。

$\Delta 16$ HER2 是一种 HER2 剪接变体, 其受体胞外域构象改变, 从而形成稳定的同源二聚体。在肿瘤细胞中, 通过与 SRC 激酶的直接偶联, 介导了 $\Delta 16$ HER2 的异位表达, 促进受体二聚化、增强细胞侵袭和曲妥珠单抗的耐药^[9]。

1.2 下游 PI3K 通路异常激活

编码磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 的 p110 α 催化亚基因突变或 PTEN 基因缺失都可以使 PI3K 信号通路不依赖上游信号处于持续激活状态, PI3K 通路通过异常激活可以促进细胞增殖、抑制凋亡、增强细胞侵袭和迁移^[10-12]。在 HER2 阳性乳腺癌患者中观察到 PTEN 缺失, 53% 的胃癌患者存在 PTEN 缺失或低表达^[13], 并与曲妥珠单抗耐药发生以及不良预后有关^[14]。此外, 与 PTEN 表达低于 20 的患者相比, 具有高 PTEN 表达的转移性乳腺癌患者具有更长的 PFS 和 OS^[15]。

另外, HER 受体异常活化并激活下游 PI3K 信号通路的同时, 也激活了该通路的反馈抑制物, 反过来负性调控受体的活化。RALT/MIG-6^[16] 是一种 HER 的反馈抑制物, 体外研究显示, 其能增强 HER2 介导的信号通路并改善曲妥珠单抗耐药, 且在曲妥

珠单抗耐药株中表达明显下降, 这提示受体酪氨酸激酶反馈抑制剂的缺失与曲妥珠单抗耐药有关。

1.3 其他 HER 家族受体及其配体激活

HER 家族其他受体及其配体激活也参与了曲妥珠单抗耐药的发生^[17]。体外研究显示, HER1 与 HER2 的共表达, 以及 HER 家族的配体: 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和调节蛋白 (heregulin, HRG) 的存在均调节着曲妥珠单抗在 HER2 过表达的乳腺癌细胞 BT474 和 SKBR-3 中的生长抑制作用。一项在接受曲妥珠单抗治疗的转移性或辅助/新辅助患者中进行的大型研究显示, 15% 的患者出现 HER1 过表达, 并且与总生存率降低存在相关性^[18]。拉帕替尼是一种小分子双重靶向 HER1 和 HER2 的酪氨酸激酶抑制剂。多项临床试验表明, 与单独使用任一药物相比, 曲妥珠单抗和拉帕替尼的组合可提供更好的疗效^[19-20]。HER2/HER3 异二聚体的致癌作用最强。曲妥珠单抗阻断了非配体依赖的 HER2 同源二聚体和 HER2/HER3 异二聚体的形成^[21]并激活 Akt-mTOR 等代偿途径。过剩的生长因子可以在其他 HER 受体生长因子的激活中起到诱导级联增加的作用, 例如过表达的 TGF- β 通过 HER3 激活刺激 PI3K/Akt 通路^[22]。

1.4 EMT 机制介导的曲妥珠单抗耐药

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程, EMT 使得肿瘤细胞获得了更强的侵袭转移能力, 并降低肿瘤细胞的增殖活性, 从而引起化疗耐药; 反过来, 间质上皮转化会促进肿瘤细胞的增殖和转移^[23]。

研究显示, 与亲本敏感细胞系相比, 曲妥珠耐药细胞株的间质标志蛋白 vimentin 水平上调, 而上皮标志蛋白 E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 水平下调, 表明乳腺癌曲妥珠单抗耐药细胞株发生了 EMT 样改变^[24]。这表明 EMT 可能在曲妥珠单抗耐药的发生中起作用^[24, 25]。转化生长因子 TGF- β 是上皮间质转化的主要诱导因子, 其通过 MAPK 途径, 激活 EMT, MAPK 途径可上调乳腺癌耐药蛋白 (breastcancerresistanceprotein, BCRP) 的表达, 进一步介导曲妥珠耐药。YAP1 基因是一种致癌基因, 其表达的 YAP1 在 Hippo 通路中扮演重要角色, 在

肿瘤发生中起重要作用。miR-375 靶向 YAP1 诱导乳腺癌细胞发生上皮-间质转化, 其他转录因子, 如 Snail, Twist, ZEB, Goosecoid 及 Foxc2 等的激活和过表达, 也使得肿瘤细胞发生 EMT 参与乳腺癌细胞曲妥珠单抗耐药^[26]。

1.5 经历 ADCP 的巨噬细胞诱导免疫抑制

曲妥珠单抗作为人源化 IgG 抗体, 可以通过 Fc 段引起自然杀伤细胞 (naturalkillercell, NK) 介导抗体依赖性细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 或通过巨噬细胞介导抗体依赖性细胞吞噬作用 (antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP) 发挥抗肿瘤的免疫作用^[27, 28]。对于 ADCC 而言, 免疫细胞通过抗体与癌细胞结合, 并通过释放穿孔素和颗粒酶来裂解癌细胞^[29]。ADCC 一方面具有巨噬细胞吞噬抗体结合肿瘤细胞的功能^[30]; 另一方面, 经历 ADCP 的巨噬细胞可诱导免疫抑制^[31], 从而使曲妥珠单抗的抗肿瘤作用大打折扣甚至产生耐药。临床前研究显示, 曲妥珠单抗介导巨噬细胞的 ADCP 效应, 被吞噬的肿瘤细胞的 DNA 激活了黑素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2, 一种双链 DNA 的胞质 DNA 传感器), 并进一步激活 caspase-1/IL-1 β / PD-L1 和 IDO 级联信号通路, 导致 ADCP 巨噬细胞中的 PD-L1 和 IDO 的表达上调, 进而抑制 NK 细胞的 ADCC 和 T 细胞的免疫反应, 从而抑制甚至压倒了抗体吞噬过程中巨噬细胞带来的癌细胞吞噬作用和炎性激活作用, 影响曲妥珠单抗的疗效, 产生耐药^[32]。临床研究显示, 曲妥珠单抗联合免疫检查点抑制剂可显著改善患者预后^[33]。

1.6 其他机制

肥胖与曲妥珠单抗敏感性降低之间存在潜在联系^[34], 生长分化因子 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 在结构上与 TGF- β 相似, 可诱导 HER2 的磷酸化, 激活 PI3K 信号转导, 导致对曲妥珠单抗的反应降低。GDF-15 还可介导 SRC 磷酸化, 通过抑制 TGF- β 受体或 SRC 可阻断 GDF-15 介导的曲妥珠单抗耐药, 佐证了 GDF-15 介导的 TGF- β -SRC-HER2 信号串扰为曲妥珠单抗耐药的机制之一^[35]。

2 总结与展望

曲妥珠单抗作为第一个 HER2 靶向药物, 极大地改善了 HER2 过表达的乳腺癌及胃癌患者的预

后, 然而其耐药的发生很大程度上限制了其疗效的发挥。通过对曲妥珠单抗原发耐药机制的研究, 寻找预测生物标志物, 为筛选出更加适合用药的患者、实现精准的靶向治疗奠定基础。通过对曲妥珠单抗继发耐药机制研究, 可以开发治疗新策略, 为延缓或减少耐药发生, 改善患者预后奠定基础。

参考文献

- [1] Elster N, Collins D M, Toomey S, et al. HER2-family signalling mechanisms, clinical implications and targeting in breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2015, 149(1):5-15.
- [2] Zugazagoitia J, Molina-Pinelo S, Lopez-Rios F, et al. Biological therapies in nonsmall cell lung cancer[J]. *European Respiratory Journal*, 2017, 49(3):1601520.
- [3] Yu A F, Yadav N U, Lung B Y, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2015, 149(2):489-495.
- [4] David J, William P, Gregory J R, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer.[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(2):357-360.
- [5] Tinoco G, Warsch S, Glück S, et al. Treating Breast Cancer in the 21st Century: Emerging Biological Therapies[J]. *Journal of Cancer*, 2013, 4(2):117-132.
- [6] Gagliato D D M, Jardim D L F, Marchesi M S P, et al. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39).
- [7] Hilda W, Roland L, Ava K, et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2⁺ metastatic breast cancer.[J]. *The oncologist*, 2011, 16(11).
- [8] Scaltriti M, Rojo F, Ocaa A, et al. Expression of p95HER2, a Truncated Form of the HER2 Receptor, and Response to Anti-HER2 Therapies in Breast Cancer[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99(8): 628-638.
- [9] Mitra D, Brumlik M J, Okamgba S U, et al. An oncogenic isoform of HER2 associated with locally disseminated breast cancer and trastuzumab resistance[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009, 8(8):2152.
- [10] Zardavas D, Phillips W A, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data[J]. *Breast cancer research : BCR*, 2014, 16(1):201.
- [11] Cizkova M, Susini A, Vacher S, et al. PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERalpha, PR and ERBB2-based subgroups[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1):R28.
- [12] Davis N M, Sokolosky M, Stadelman K, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13):4603-4650.
- [13] Mei-Ling Chong, Loh M, Thakkar B, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase pathway aberrations in gastric and colorectal cancer: Meta-analysis, co-occurrence and ethnic variation[J]. *International Journal of Cancer*, 2013, 134(5):1232-1238.
- [14] Esteva F J, Guo H, Zhang S, et al. PTEN, PIK3CA, p-AKT, and p-p70S6K Status[J]. *The American Journal of Pathology*, 2010, 177(4):1647-1656.
- [15] Esteva F J. Role of HER3 expression and PTEN loss in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) who received taxane plus trastuzumab treatment[J]. *Breast diseases*, 2014, 25(3).
- [16] 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*, 24(28): 4540-8.
- [17] Yarden Y, Pines G. Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(8):553-563.
- [18] Gallardo A, Lerma E, Escuin D, et al. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab

- resistance in HER2 breast carcinomas[J]. *British Journal of Cancer*, 2012, 106(8):1367-1373.
- [19] José B, Ian B, Holger E, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.[J]. *Lancet (London, England)*, 2012, 379(9816).
- [20] Untch M P, Loibl S M, Bischoff J M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial[J]. *The lancet oncology*, 2012, 13(2):135-144.
- [21] Ritwik G, Archana N, Shizhen Emily W, et al. Trastuzumab has preferential activity against breast cancers driven by HER2 homodimers.[J]. *Cancer research*, 2011, 71(5).
- [22] Shizhen Emily W, Bin X, Marta G, et al. Transforming growth factor beta engages TACE and ErbB3 to activate phosphatidylinositol-3 kinase/Akt in ErbB2-overexpressing breast cancer and desensitizes cells to trastuzumab.[J]. *Molecular and cellular biology*, 2008, 28(18).
- [23] Dianbo Y, Chaoliu D, Songlin P. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation.[J]. *Molecular cancer research : MCR*, 2011, 9(12).
- [24] Wu Y, Ginther C, Kim J , et al. Expression of Wnt3 Activates Wnt/ β -Catenin Pathway and Promotes EMT-like Phenotype in Trastuzumab-Resistant HER2-Overexpressing Breast Cancer Cells[J]. *Molecular Cancer Research*, 2012, 10(12):1597-1606.
- [25] 叶星明, 王淋, 贾静, 等. miR-375 靶向 YAP1 调控上皮-间质转化参与乳腺癌细胞曲妥珠单抗的耐药[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(1): 8.
- [26] John M L, Patrick S, Hui L, et al. The Hippo pathway target, YAP, promotes metastasis through its TEAD-interaction domain.[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(37).
- [27] Clynes R A, Towers T L, Presta L G, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets.[J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(4):443-446.
- [28] Michaud H, Eliaou J, Lafont V, et al. Tumor antigen-targeting monoclonal antibody-based immunotherapy: Orchestrating combined strategies for the development of long-term antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(9).
- [29] Zhu E, Gai S, Opel C, et al. Synergistic Innate and Adaptive Immune Response to Combination Immunotherapy with Anti-Tumor Antigen Antibodies and Extended Serum Half-Life IL-2[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4):489-501.
- [30] Chao M P, Alizadeh A A, Tang C, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma.[J]. *Cell*, 2010, 142(5):699-713.
- [31] Perruche S, Zhang P, Liu Y, et al. CD3-specific antibody-induced immune tolerance involves transforming growth factor-beta from phagocytes digesting apoptotic T cells.[J]. *Nature medicine*, 2008, 14(5):528-535.
- [32] Su S, Zhao, Y Xing, et al. Immune Checkpoint Inhibition Overcomes ADCP-Induced Immunosuppression by Macrophages[J]. *Cell*, 2018, 175(2):442-457.e23.
- [33] Janjigian Y Y, Maron S B, Chatila W K , et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(6).
- [34] Samantha E G, Katherine J W, Jayashree P J, et al. Mechanisms of Adipocytokine-Mediated Trastuzumab Resistance in HER2-Positive Breast Cancer Cell Lines.[J]. *Current pharmacogenomics and personalized medicine*, 2013, 11(1).
- [35] Joshi J P, Brown N E, Griner S E, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF15)-mediated HER2 phosphorylation reduces trastuzumab sensitivity of HER2-overexpressing breast cancer cells[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 82(9):1090-1099.

收稿日期: 2022年3月11日

出刊日期: 2022年4月24日

引用本文: 邢一舒, 王赛琪, 吕慧芳, 聂彩云, 王建正, 赵慧晨, 陈小兵, 曲妥珠单抗耐药机制研究进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(2): 19-24.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220048

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS