

# 关于细胞信号通路 及靶向

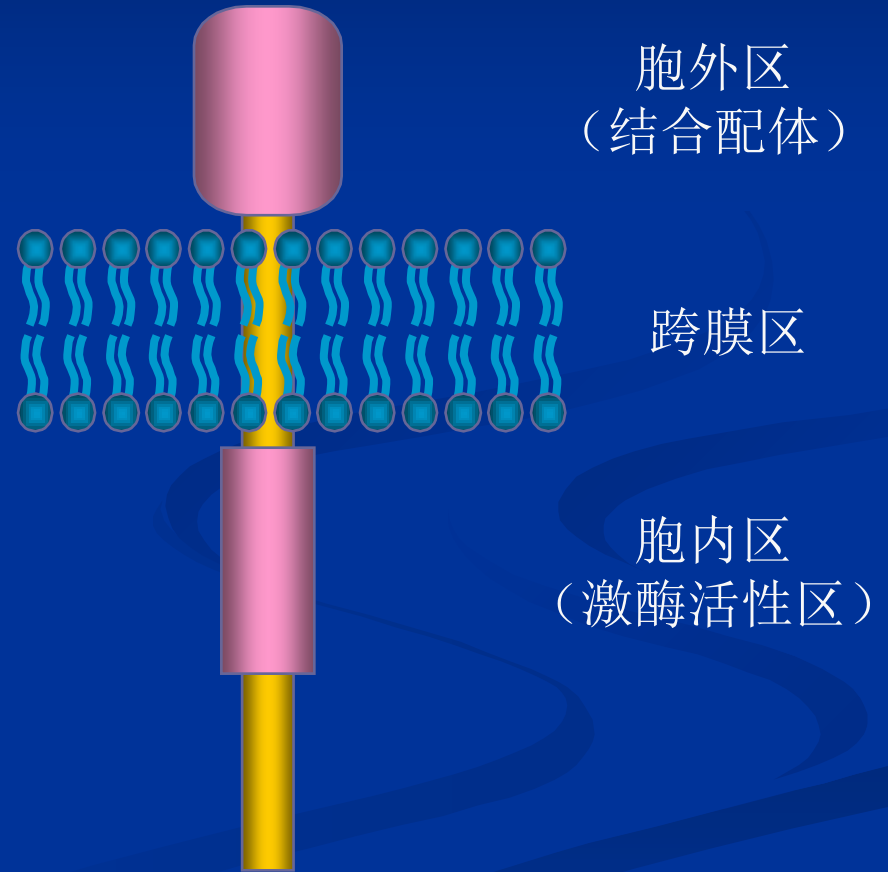
- 一 信号转导通路及靶向治疗
- 二 肿瘤微环境的信号通路及靶向治疗
  - 肿瘤血管生成的主要信号通路
  - T细胞活化信号通路
  - 靶向IL-2信号通路

- 表皮生长因子信号通路及靶向治疗
- ALK 信号通路及其靶向治疗药物
- c-kit 信号通路及其靶向治疗药物

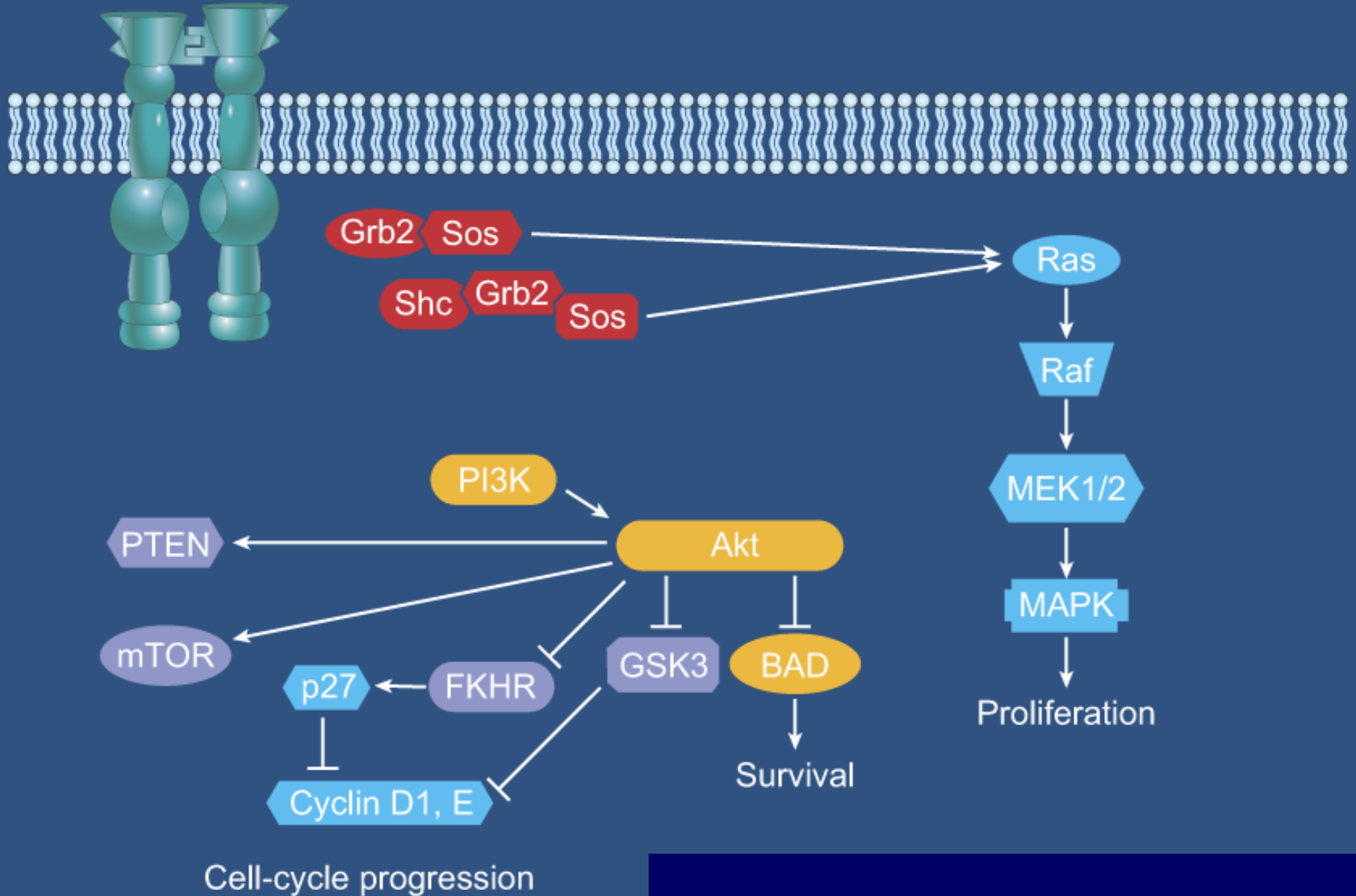
# 表皮生长因子受体 (EGFR) 家族

## 4个成员:

- ErbB-1 (EGFR/HER1)
- ErbB-2 (HER2)
- ErbB-3 (HER3)
- ErbB-4 (HER4)



# 胞内信号转导通路



# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Trastuzumab (Herceptin , 赫赛汀)
- Trastuzumab 是针对原癌基因表达产物 HER2 受体的人源化**单克隆抗体**，是将人 IgG1 的稳定区和针对 HER2 受体胞外区的鼠源单克隆抗体的抗原决定簇嵌合在一起的人源化单克隆抗体，可与 HER2 受体结合后干扰后者的自身磷酸化及阻碍 HER2/HER3 、HER2/HER4 异源二聚体形成，显著下调 HER2 受体的表达，进而抑制信号传导系统的激活，从而抑制 肿瘤细胞的增殖。
- Trastuzumab 与化疗联用已被批准用于治疗乳腺癌和 HER2- 阳性转移(癌症已播散)胃或胃食管连接部癌症 。

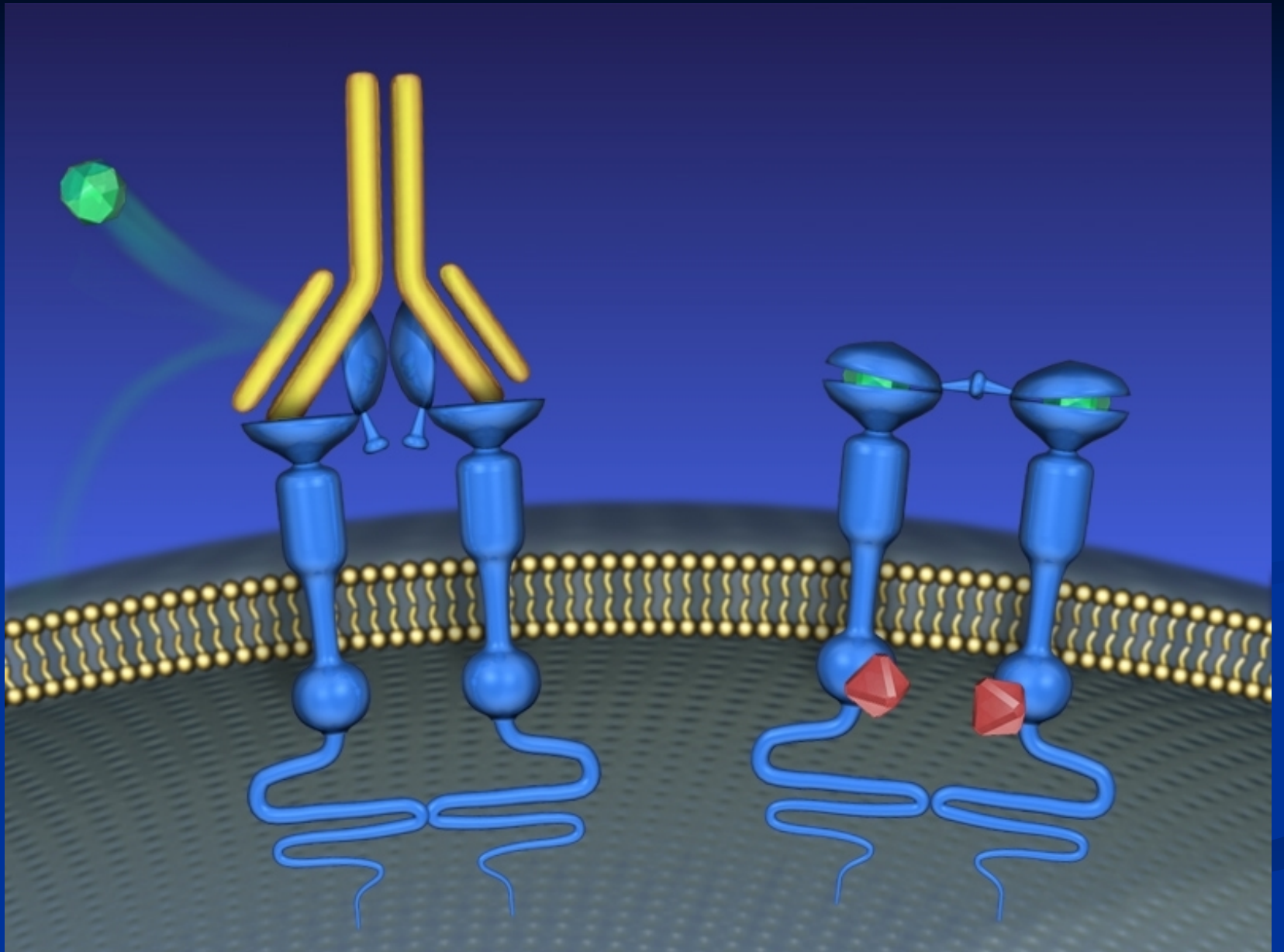
# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- 曲妥珠单抗和微管抑制剂 DM1 结合而成的新药 (TDM 1) 也已获准用于治疗此前已接受曲妥珠单抗和紫杉类药物单独或联合治疗的 HER-2 阳性、转移性乳腺癌患者。

# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Pertuzumab (帕妥珠单抗)
- Pertuzumab 它是第一个被称作“HER 二聚化抑制剂”的单克隆抗体。通过结合 HER2受体的二聚化臂(胞外区 II 域)结合(与 Trastuzumab由跟受体的IV域结合不同)，既可阻滞了HER2与其他 HER 受体的异二聚(特别是与 HER3 的结合)，又可干扰 HER2的酪氨酸激酶磷酸化，从而下调 HER-2 信号通路的活性，进而减缓了肿瘤的生长。
- Pertuzumab 联合 Trastuzumab 及化疗已被批准用于 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的治疗，同时还被批准用于高风险 HER2 阳性早期乳腺癌患者的新辅助治疗。Pertuzumab的特点是抑制 HER2 高表达的肿瘤生长的同时，还可以抑制 Her-2 低表达肿瘤生长。





## 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Cetuximab (西妥昔单抗)
- Cetuximab 属于嵌合型 IgG1 单克隆抗体，与 EGFR 胞外部分的特异性结合可以高出内源配体约 5 到 10 倍的亲和力，进而阻碍内源 EGFR 配体的结合，抑制 EGFR 信号通路的激活，抑制肿瘤细胞的增殖和转移。同时还可以进一步诱导 EGFR 内吞噬从而导致受体数量的下调，并通过抗体依赖的细胞毒作用 (ADCC) 介导肿瘤细胞的杀伤，最终达到治疗肿瘤的目的。
- 已被批准用于结直肠癌和头颈部鳞癌的治疗。

# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

## ■ Gefitinib ( 吉非替尼 )

- Gefitinib 是第一个被批准用于晚期非小细胞肺癌治疗的靶向药物，它是一种合成的低分子苯胺喹唑啉，是一种口服的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，能**竞争性**地与 EGFR 胞内区酪氨酸激酶催化区域上的 Mg-ATP 结合位点结合，阻滞酪氨酸激酶残基的自磷酸化，阻断 EGFR 介导的信号转导，从而抑制肿瘤细胞的生长。

## 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Erlotinib (厄洛替尼)
- Erlotinib也是一种口服的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，与 Gefitinib 结构相似，只有空间构象的微小差异，也是通过竞争性的结合在 EGFR 细胞内酪氨酸激酶催化区域的 ATP 结合位点口，阻滞酪氨酸激酶残基的自磷酸化，阻断 EGFR 介导的信号转导，从而抑制肿瘤细胞的生长。
- 已被批准用于晚期肺癌治疗，并可与吉西他滨联合用于晚期胰腺癌的治疗。

# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Icotinib (埃克替尼)
- Icotinib 是一种口服的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，可以竞争性的结合在 EGFR 激酶催化区域的 ATP 结合位点，阻断 EGFR 介导的信号转导，从而抑制肿瘤细胞的生长。
- 适用于治疗既往接受过至少一种化疗方案失败后的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)，既往化疗主要是指以铂类为基础的联合化疗。



## 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Lapatinib (拉帕替尼)
- Lapatinib 是小分子 4- 苯胺基喹唑啉类受体酪氨酸激酶抑制剂，是可逆的酪氨酸激酶抑制剂，能同时有效抑制 ErbB1 和 ErbB2 酪氨酸激酶活性。其作用的机理为抑制细胞内的 EGFR (ErbB-1) 和 HER2 (ErbB-2) 的 ATP 位点阻止肿瘤细胞磷酸化和激活，通过抑制 EGFR (ErbB-1) 和 HER2 (ErbB-1) 的同质和异质二聚体化，阻断下调信号。
- 已被批准用于联合 卡培他滨治疗 ErbB-2 过度表达的、既往接受过包括蒽环类、紫杉醇或曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌。

## 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Afatinib( 阿法替尼)
- Afatinib是一种新型口服 EGFR 、 HER2 、 HER4 多重酪氨酸激酶受体抑制剂，它能**不可逆的**与 EGFR 的 Cys773、HER2 的 Cys805 及 HER4 共价结合，抑制 其酪氨酸激酶活性，进而阻断 EGFR 、HER2 及 HER4 介导的 肿瘤细胞信号传导，抑制肿瘤细胞的增殖与转移促进肿瘤细 胞的凋亡，对厄洛替尼和吉非替尼耐药的突变细胞仍然有效。
- 批准用于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 取代突变型非小细胞肺癌的治疗(可作为一线药物)

# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Neratinib( 来那替尼)
- Neratinib 是一种口服、不可逆、泛 ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂，能有效抑制 ErbB1 和 ErbB2 ，其作用机制与曲妥珠单抗及乳腺癌新药帕妥珠单抗不同，后 2 者为单克隆抗体药物，靶向于 HER2 阳性癌细胞表面的 HER2 受体。
- 一项 2 期 临床研究数据表明，用于治疗 HER2 阳性乳腺癌时，neratinib 的疗效优于 Herceptin :neratinib+ 化疗治疗组，有 39% 的患者达到病理学完全缓解(同时，而赫赛汀+化疗治疗组为 23%。目前正在设计3 期临床试验，调查 neratinib 用于 HER2 阳性患者群体及乳腺癌复发高风险群体的治疗。



# 针对 HER 及其下游信号通路的靶向治疗药物

- Everolimus (依维莫司)
- Everolimus 是一种口服的 mTOR 抑制剂。mTOR 是 EGFR 信号通路下游重要信号分子，对细胞的生长、增殖和存活起到控制作用，mTOR 信号肽的调控作用主要决定于有丝分裂原、生长因子以及可用的能量和养分。
- 依维莫司能与细胞内的黏合蛋白 FKBP-12 形成高亲和性的复合物进而与 mTOR 结合并抑制其信号肽的功能，使之对下游底物的磷酸化调节作用减弱或消失，阻断氨基酸等营养因子和多种生长因子转导信号的传递。通过阻止 mTOR 的功能阻断细胞由 G1 期至 S 期的进程并抑制细胞的增殖。
- 批准用于治疗 sunitinib 或 sorafenib 治疗失败的晚期肾细胞癌；需治疗但无法根治性手术切除的伴结节性硬化的室管膜下巨细胞星形细胞瘤；激素受体阳性 HER2 阴性晚期乳腺癌绝经后女性患者；不可手术切除或已经扩散到身体其他部位的晚期膜腺神经内分泌肿瘤；无须立即手术切除的肾脏非癌性肿瘤(肾血管平滑肌脂肪瘤)。

## 靶向 EGFR T790 突变的药物

- AZD9291
- 是针对 EGFR 的不可逆抑制剂，对于T790M耐药突变有疗效。
- 在 107 名 T790M 阳性患者中，客观缓解率为 64%，而在 50 名T790M 阴性患者中 22%。突变阳性患者总体疾病控制率为 94%，突变阴性患者为 56%。
- FDA 已经将 AZD9291 授权为**突破性**药物，3 期 AURA 试验将会与铂类双药化疗进行对比。

## 靶向 EGFR T790 突变的药物

- C01686
- 是唯一一个可以完全绕开野生型 EGFR 的药物，该新药 目前正在进行 I 期 /II 期研究。在 40 名T790M 阳性病人中， 客观缓解率为 58%，中位PFS 有可能超过 12 个月，因为绕开了野生型 EGFR ， 72 名治疗患者中，只有 3名患者有皮疹，而且都是 1级， 因此，皮肤等相关不良反应可能更轻 。

# 靶向 EGFR T790 突变的药物

- HM61713
- 是另外一种口服、选择性 EGFR 突变和 T790M 抑制剂，在临床前研究中显示出很强的抗肿瘤活性，在诸如皮疹和腹泻等毒性方面也会有所限制。
- 在扩大队列中有 82 名可评估的患者，缓解率为 21.7% ，疾病控制率为 67.5%。该药物在 T790M 阳性病人中疗效更为突出，缓解率和疾病控制率分别为 29.2% 和 75.0% ，阴性患者分别为 11.8% 和 55.9%。突变阳性患者中位 PFS 为 18.9 周，阴性患者为 10.0 周。HM61713 耐受性良好。

- 表皮生长因子信号通路及靶向治疗
- ALK 信号通路及其靶向治疗药物
- c-kit 信号通路及其靶向治疗药物

# ALK 信号通路及其靶向治疗药物

- EML4-ALK 融合基因可见于多种肿瘤，例如间变性大细胞淋巴瘤、炎性成肌纤维细胞瘤、成神经细胞瘤和 NSCLC 等，是由第 2 号染色体短臂插入引起。
- EML4-ALK 融合基因通过融合伴侣的胞外螺旋结构域，使两个 EML4-ALK 分子的激酶区相互结合，形成稳定的二聚体，通过自身磷酸化活化下游 MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT3 等通路，影响细胞增殖、分化和凋亡，从而引起细胞向恶性转化。



# ALK 信号通路及其靶向治疗药物

- Crizotinib (克唑替尼) 是靶向 c-MET 和 ALK 的双效小分子酪氨酸激酶受体小分子抑制剂，其在 NSCLC 中的作用靶点为 ALK 酪氨酸激酶受体。与 EGFR 抑制剂吉非替尼相似，克唑替尼通过抑制 NSCLC 中 ALK 激酶与 ATP 的结合及二者结合之后的自身磷酸化而抑制激酶的激活，进而降低激酶活性，起到抗肿瘤作用。
- 批准用于 ALK 阳性的局部晚期和转移的非小细胞肺癌。

- 表皮生长因子信号通路及靶向治疗
- ALK 信号通路及其靶向治疗药物
- c-kit 信号通路及其靶向治疗药物



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/088000073074006137>