

ErbB-2受体与肿瘤多药耐药的研究进展

张红, 高青

■背景资料

肿瘤细胞多药耐药是临床肿瘤化疗失败最常见和最难克服的问题之一,亦是复发、转移的主要原因。因此肿瘤耐药逆转成为当今肿瘤研究中的热点之一。近年来,基于对肿瘤病灶部位分子水平的研究,发现了许多新的治疗靶点,为开发新型的高效低毒的新药从而逆转肿瘤多药耐药提供了可能。以ErbB受体酪氨酸激酶为靶点的药物广泛用于治疗C-erbB-2扩增或过表达的转移性乳腺癌, ErbB-2与肿瘤多药耐药中p-gp, p53的关系,作用机制及其应用引起人们的关注。但ErbB-2作为一种新的肿瘤治疗靶点,其逆转耐药机制尚不十分明确,需要进一步的研究。

张红, 高青, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市400016

通讯作者: 张红, 400016, 重庆医科大学255号信箱, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. zhanghongdina@sina.com

收稿日期: 2007-03-06 接受日期: 2007-05-16

Progress in research into the relationship of ErbB-2 and multidrug resistance

Hong Zhang, Qing Gao

Hong Zhang, Qing Gao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Hong Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. zhanghongdina@sina.com

Received: 2007-03-06 Accepted: 2007-05-16

Abstract

One of the most common yet difficult to resolve problems in clinical tumor chemotherapy is multidrug resistance (MDR). It is also the major factor leading to tumor recurrence, even to metastasis. Hence, investigations into multidrug resistance of tumors have recently become very common. New therapeutic targets have been discovered based on molecular research into tumor lesions as ErbB-2. These should provide possibilities for reversing tumor MDR by developing new types of antitumor drugs that have higher performance and are less harmful than existing treatments.

Key Words: Tumor; ErbB-2; Multidrug resistance

Zhang H, Gao Q. Progress in research into the relationship of ErbB-2 and multidrug resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(18):2042-2045

摘要

肿瘤细胞多药耐药是临床肿瘤化疗失败最常见和最难克服的问题之一,亦是复发、转移的主要原因。因此肿瘤耐药逆转成为当今肿瘤研究中的热点之一。近年来,基于对肿瘤病灶部

位的分子水平的研究,发现了许多新的治疗靶点,如ErbB-2,为开发新型的高效低毒的新药从而逆转肿瘤多药耐药提供了可能。

关键词: 肿瘤; ErbB-2; 多药耐药

张红, 高青. ErbB-2受体与肿瘤多药耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(18):2042-2045

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2042.asp>

0 引言

目前,化疗是恶性肿瘤治疗中除手术、放疗以外最重要的手段,肿瘤对化疗药物产生耐药性是肿瘤治疗失败的一个重要原因,已经发现很多机制参与肿瘤耐药性的产生。ErbB受体家族成员在多种人类恶性肿瘤中有表达或高表达,已知在60%的肿瘤中存在1个或多个ErbB受体过度表达,尤其在实体瘤中,如肺癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈部肿瘤等,人们逐渐发现ErbB-2参与耐药的形成。现就ErbB-2与肿瘤多药耐药的研究作一综述。

1 EGFR酪氨酸激酶家族

又称ErbB受体家族,包括4个成员: EGFR, ErbB-2, ErbB-3, ErbB-4。他们定位于细胞膜上,结构相似,均由胞外的配体结合区、单链跨膜区和胞内的蛋白酪氨酸激酶区3部分组成。

1.1 ErbB-2受体 人的ErbB2基因又称neu基因,在染色体上定位于17q21。编码一种具有酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性的物质,其表达产物是一种分子量为 M_r 185 000的细胞膜受体,即ErbB-2受体,简称P185蛋白。ErbB-2至今仍未发现高亲和力配体。但是“孤儿受体”ErbB-2却是最优先或最佳二聚化伙伴,他与家族其他成员形成的异二聚体具有相对较强的信号转导能力,因此可以说ErbB-2在整个ErbB家族信号网络中处于中心位置。其重要功能是作为辅助受体蛋白,以异源二聚体的形式参与信号转导。在过量表达的情况下他也可以形成不依赖配体的同源二聚体,继而激活下游信号通路^[1]。

2 MDR机制及其逆转

2.1 MDR的发生机制与多个因素相关 肿瘤细胞耐药相关蛋白过度表达, 酶介导的多药耐药. 其他相关因素还有葡萄糖甲基化神经酰胺的变化; 激素受体亲和力改变; HSP90, ZNRD1人转录相关蛋白^[2], MGr1-Ag^[3], occludin mRNA, HLH, IR21, CCT5, Tx-P-1和Prota表达增加; COX-2^[4-5]高表达等. 一些新的相关因素(1)核糖体蛋白RPL6基因过表达^[6]; (2)朊病毒蛋白(prion protein, PrPc)^[7]; (3)核糖体蛋白RPS13, L23高表达^[8]; (4)信号分子Stat3活性降低^[9]. 近来人们越来越关注的相关因素: 凋亡抑制, 凋亡途径异常. 甚至有人认为肿瘤的多药耐药与经典的耐药机制关系不大, 而与原癌基因的表达有很大的关系.

2.2 MDR的预防 及时、规范、足量、联合使用化疗药物十分重要. Suzuki *et al*^[10]最近报道, 对紫杉醇耐药的胃癌在给予联合使用紫杉醇和5-氟尿嘧啶明显提高了其敏感性.

2.3 MDR的药物逆转治疗 针对P-gp的逆转剂, 先后有3代P-gp的逆转剂问世^[11]. 但是西药逆转剂的毒副作用限制了在临床的广泛应用, 低毒的中药逆转剂的研究, 近几年成为新的热点之一. 如三氧化二砷^[12], 喜树碱(CPT)等都表现出良好的前景, 新的CPT类似物的研发为耐药的人类肿瘤提供了新的化疗方法^[13].

2.4 MDR的基因逆转治疗^[14] 目前研究较多的技术有MDR1基因的反义寡聚脱氧核糖核酸(AOD), MDR1基因的反义RNA, 切割MDR1 mRNA的核酶外源性基因植入等技术. 近几年, siRNA介导的基因干扰技术又为多药耐药基因治疗研究提供了一个全新的技术平台^[15].

3 ErbB-2作用于肿瘤多药耐药逆转

3.1 ErbB-2与MDR的关系 ErbB-2在肿瘤的发生及其演变过程中有重要的角色, C-erbB-2基因蛋白高表达者往往提示预后较差^[16]. Yu *et al*^[17]将ErbB-2全长导入乳腺癌MDA-MB-435细胞中, ErbB-2表达增加后, 引起Taxol的耐药, 在没有ErbB-2表达时, Taxol可激活P34cdc2/cyclinb, 从而启动凋亡途径; 但一旦细胞中HER-2表达增加, 可通过激活P21 Cipl(周期素依赖性激酶CDK抑制剂), 阻断P34cdc2/cyclinb的活性, 引起凋亡抗性, 提示HER-2的抗凋亡作用与其介导的多药耐受有关. 丁渭 *et al*^[18]用MCF-7/HER2细胞高度耐受的Taxol, MMC, VP-16, 5-FU分别处理. 其耐药细胞较对照组细胞的凋亡率明显降低的结果

也充分说明凋亡抗性与药物抗性的关系.

另外越来越多的试验证实ErbB-2参与了肿瘤的多药耐药机制, 与MDR1/P-gp有着密切的关系, 但具体机制尚不十分明确, C-erbB-2与多药耐药的关系目前国内的研究较少, 有待进一步的试验探讨. C-erbB-2是一种癌基因, 阳性表达者预后不良, 但作为单项指标, 其对肿瘤的诊断、预后判断尚无积极的指导意义. 所以现在人们更关注于HER-2与经典多药耐药因子的共同表达及其之间的关系. Wang *et al*^[19]运用曲妥珠单抗(主要成分为trastuzumab, 为针对胞外区的人源性单抗, 商品名为赫赛汀)联合白细胞素-2(IL-2)作用于肾癌细胞株, 并用SP法对HER-2, MRP1表达进行测定发现曲妥珠单抗联合IL-2对肾癌细胞的生长抑制及耐药性呈时间和剂量依赖性. 药物处理后, HER-2, MRP1表达明显下降($P<0.05$). 从而证实了曲妥珠单抗能有效地抑制肾癌细胞的生长, 对瘤细胞的耐药性也有一定的逆转作用. 进一步证实抑制信号转导因子HER-2, 可同时抑制肿瘤细胞的生长, 促进其凋亡, 降低耐药, 减少药物剂量, 降低药物不良反应, 为临床治疗肿瘤设计靶点、合理用药提供了一条有效的途径. 有研究结果显示, 在胃癌中C-erbB-2表达与P-gp表达亦呈正相关($P<0.05$)^[20], 因此, 我们认为C-erbB-2与P-gp联合检测, 可作为胃癌预后判断和抗药耐药判断的指标. 徐晓妹 *et al*^[21]也报道, 在乳腺癌细胞的检测中发现基因扩增/P-gp蛋白阳性表达与C-erbB-2蛋白过表达呈高度相关($P<0.01$), 说明乳腺癌中存在MDR1/P-gp和C-erbB-2共表达, 但其共表达在乳腺癌耐药方面的作用及确切机制尚有待进一步研究阐明. 亦有文献[22]报道在胃癌中缺失PTEN而过表达HER2对预后有着显著的影响, 从而为我们打开寻找新的胃癌治疗靶点的途径. Misra *et al*^[23]研究发现透明质烷, 磷酸肌醇激酶和ErbB-2在加强MDR1的表达和调节细胞耐药敏感性起正反馈作用. 赵文辉 *et al*^[24]通过构建TAM抵抗的细胞系MCF-7/TAMR, 并用C-erbB-2 mAb herceptin对其干预, 发现MCF-7/TAMR细胞中C-erbB-2的mRNA和蛋白水平是MCF-7/MT细胞中的2倍, 进一步说明C-erbB-2参与TAM耐药的形成. 上述研究证实了HER-2与多药耐药中MDR1/P-gp途径有着密切的关系, 从而影响了肿瘤对化疗药物敏感性, 增加了其药物抗性.

3.2 ErbB-2受体酪氨酸激酶信号转导干预及以

■相关报道

以ErbB受体酪氨酸激酶为靶点的药物近几年有了突破性的进展, 已进入临床试验阶段, 具有广阔的应用前景, 目前关于ErbB-2与肿瘤多药耐药的研究正处于探索中.

■创新盘点

国内外关于ErbB-2与肿瘤多药耐药的研究鲜有报道, 本文对ErbB-2的结构, 表达, 作用机制及其应用作了详尽的阐述, 并探讨了与肿瘤多药耐药的作用.

■名词解释

1 肿瘤多药耐药(MDR):是指肿瘤细胞在接触一种抗肿瘤药产生耐药性后,对未接触过的,结构不同,作用机制各异的其他抗肿瘤药物也具有交叉耐药。

2 ErbB-2受体:人的ErbB2基因又称neu基因,在染色体上定位于17q21. 编码一种具有酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性的物质,其表达产物是一种分子量为 M_r 185 000的细胞膜受体,即ErbB-2受体,简称P185蛋白。

C-erbB-2为靶点的肿瘤治疗进展 肿瘤细胞中ErbB受体的持续激活能够促进细胞不断增殖,而很多研究表明,对ErbB受体信号的干扰能够阻断肿瘤细胞的增殖作用^[25]。当ErbB-2受体活性被抑制后,胞内的促有丝分裂信号减弱,从而影响核内的效应因子如Myc, Cyclin D, Cyclin E和p27Kip1等,表现出抗细胞增殖的作用^[26]。

ErbB-2作为一种酪氨酸激酶受体,主要是通过自身磷酸化或者与EGFR家族的其他成员结合形成异源二聚体^[27],活化内部的酪氨酸激酶,从而激活下游信号通道,参加调节细胞的增殖,分化,凋亡等生物学效应。ErbB-2参与调节的下游信号通道主要有PI3K/AKT途径和MAPK激酶途径等,其信号转导通路中许多分子在化疗耐受的产生中也发挥着一定的作用。

由于ErbB受体信号网络在多种肿瘤的发生、发展中起着非常重要的作用,通过干预ErbB受体酪氨酸激酶信号转导进行肿瘤治疗成为近年来肿瘤治疗研究的热点。这些靶点药物具有高效、低毒、特异性强的优点,目前已有多个针对ErbB受体的抗肿瘤药物进入了临床试验,另有近百种药物还在实验室研究之中。抑制ErbB受体信号主要有以下几种途径:(1)阻断ErbB配体、受体的结合;(2)应用反义核苷酸直接抑制ErbB受体表达;(3)应用特异性的抗体抑制ErbB受体功能;(4)应用小分子化合物抑制ErbB受体酪氨酸激酶活性。由于ErbB配体和受体的结合作用非常复杂,很难用一个小分子进行阻断,而且有些突变的受体不需要结合配体就保持活化状态,所以第一种途径的可操作性相对较差。

以ErbB受体酪氨酸激酶为靶点的药物近几年有了突破性的进展,目前已经被美国食品和药品管理局(FDA)批准上市的药物有:针对ErbB-2胞外区的人源化单抗Herceptin(trastuzumab, 1998年)、针对EGFR酪氨酸激酶的小分子抑制剂Iressa(gefitinib, 2003年)、针对EGFR酪氨酸激酶的mAb Erbitux(cetuximab, 2004年)和针对EGFR酪氨酸激酶的小分子抑制剂Tarceva(eflotinib, 2004年)。这类靶点药物在临床应用中常常与化疗联合用药,表现为协同作用,具有显著的疗效。Pertuzumab、酪氨酸激酶抑制剂、C-erbB-2肽疫苗、腺病毒E1A基因治疗等亦已进入临床试验阶段,具有广阔的应用前景。其中最为成功的例子是针对C-erbB-2胞外区的人源化mAb Hereptin。Herceptin主要

成分为trastuzumab, 1998年被美国FDA批准用于治疗C-erbB-2扩增或过表达的转移性乳腺癌,另一个获得广泛关注的抗C-erbB-2 mAb是pertuzumab(Omnitarg, 2C4)。Pertuzumab的抗原结合点位于ErbB-2胞外区的亚区,主要作用机制是干扰ErbB-2与其他ErbB成员形成二聚体从而阻断细胞信号传递,而且无论是否存在C-erbB-2过表达,他均能发挥抗癌作用。由于他与trastuzumab的抗原结合位点及作用机制不同,联合两者进行乳腺癌靶向治疗较之单药治疗将更为有效。近几年,用于C-erbB-2检测的新技术不断涌现,其中比较突出的有CISH(chromogenic in situ hybridization), ELISA, RT-PCR(real-time polymerase chain reaction)等。从而更好的为研究ErbB-2的表达和耐药机制提供了新的手段。

3.3 HER-2 siRNA对肿瘤多药耐药的作用 目前运用小干扰RNA(siRNA)影响ErbB-2受体的表达来研究多药耐药机制,越来越受到人们的关注。RNAi转录后基因沉默,也称为RNA干扰,是指双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)分子阻断或者降低同源基因表达的现象,细胞内很少的dsRNA分子就可触发有效特异的基因阻断效果。RNAi作为一种新的治疗手段治疗某种疾病,这种疾病与已知基因的表达增高有关,如肿瘤、病毒性疾病以及炎症性疾病。下面是RNAi技术用于各种肿瘤,从而逆转肿瘤的多药耐药的几项研究报道:鲁艳明 *et al*^[28]试验证实体外转录合成的siRNA能有效抑制SKOV-3细胞中HER-2的表达,提高细胞对顺铂的敏感性;RNA干扰技术为卵巢癌的治疗提供了一种新策略;ErbB-2原癌基因在大约30%的卵巢癌和乳腺癌中高表达,并且这种高表达提示预后不良。运用逆转录病毒介导的小干扰RNA技术,通过影响多信号途径能够抑制肿瘤的生长^[29]。

4 展望

目前对于肿瘤的多药耐药仍是化疗方案失败的主要因素,如何逆转肿瘤的多药耐药,提高肿瘤细胞的药物敏感性,成为人们越来越关注的话题。ErbB-2作为酪氨酸激酶家族中的一员,虽然国内外关于ErbB-2与肿瘤多药耐药的研究鲜为报道,但目前仍有研究发现ErbB-2与MDR1/P-gp有密切关系,且体外合成ErbB-2 siRNA转染卵巢癌、乳腺癌耐药细胞株,能够明显提高其药物敏感性,一定程度上逆转了肿瘤的多药耐药。ErbB-2作为一种新的肿瘤治疗靶点,其逆转耐药

机制尚不十分明确, 需要进一步的研究, 但我们相信ErbB-2作为逆转耐药的新靶点有着美好的前景.

5 参考文献

- 1 Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19: 3159-3167
- 2 Zhang YM, Zhao YQ, Yan QJ, Pan YL, Yi H, Fan DM. Expression and function of zinc ribbon gene ZNRD1 in drug-resistant gastric cancer cells. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003; 25: 125-129
- 3 Shi Y, Han Y, Wang X, Zhao Y, Ning X, Xiao B, Fan D. MGR1-Ag is associated with multidrug-resistant phenotype of gastric cancer cells. *Gastric Cancer* 2002; 5: 154-159
- 4 Patel VA, Dunn MJ, Sorokin A. Regulation of MDR-1 (P-glycoprotein) by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 2002; 277: 38915-38920
- 5 杨震, 秦成勇, 朱菊人, 任万华, 王旻. 环氧合酶-2对人肝癌细胞增殖和凋亡的调节作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1382-1387
- 6 Du J, Shi Y, Pan Y, Jin X, Liu C, Liu N, Han Q, Lu Y, Qiao T, Fan D. Regulation of multidrug resistance by ribosomal protein l6 in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 242-247
- 7 Du J, Pan Y, Shi Y, Guo C, Jin X, Sun L, Liu N, Qiao T, Fan D. Overexpression and significance of prion protein in gastric cancer and multidrug-resistant gastric carcinoma cell line SGC7901/ADR. *Int J Cancer* 2005; 113: 213-220
- 8 Shi Y, Zhai H, Wang X, Han Z, Liu C, Lan M, Du J, Guo C, Zhang Y, Wu K, Fan D. Ribosomal proteins S13 and L23 promote multidrug resistance in gastric cancer cells by suppressing drug-induced apoptosis. *Exp Cell Res* 2004; 296: 337-346
- 9 Yu LF, Chen Y, Qiao MM, Zhang YP, Wu YL. The impact of decreased Stat3 activation on 5-fluorouracil resistance of human gastric cancer cell line. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004; 43: 903-906
- 10 Suzuki S, Sekikawa K, Fujita S, Abe N, Ishigame T, Okada R, Gonda K, Saito M, Onogi H, Ohki S, Takenoshita S. A case of recurrent gastric cancer effectively treated by combination chemotherapy of weekly paclitaxel and 5'-DFUR after showing resistance to weekly paclitaxel. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 385-387
- 11 Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer Control* 2003; 10: 159-165
- 12 李贺, 熊茂明, 孟翔凌, 耿小平. 三氧化二砷逆转肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2691-2694
- 13 Ishikawa T, Ikegami Y, Sano K, Nakagawa H, Sawada S. Transport mechanism-based drug molecular design: novel camptothecin analogues to circumvent ABCG2-associated drug resistance of human tumor cells. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 313-325
- 14 潘光栋, 严律南. Mdr1基因所致肿瘤多药耐药逆转的基因治疗进展. *华西医学* 2007; 22: 205-206
- 15 肖兰, 卢实, 高瑞, 梁铭霖, 刘福安, 王泽华. 小分子干扰RNA对卵巢癌紫杉醇耐药株的多药耐药性逆转的研究. *中国实用妇科与产科杂志* 2007; 23: 41-43
- 16 高凤兰. 直肠癌C-erbB-2、nm23蛋白表达与预后的关系. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1015-1018
- 17 Yu D, Jing T, Liu B, Yao J, Tan M, McDonnell TJ, Hung MC. Overexpression of ErbB2 blocks Taxol-induced apoptosis by upregulation of p21Cip1, which inhibits p34Cdc2 kinase. *Mol Cell* 1998; 2: 581-591
- 18 丁渭, 郑春艳, 贺智敏, 吕辉, 刘孝荣, 余艳辉, 陈主初. HER2介导乳腺癌细胞多药耐药的作用及机制. *国际病理科学与临床杂志* 2005; 25: 381-385
- 19 Wang JJ, Hu ZQ, Ye ZQ. Effect of Trastuzumab in combination with IFN α -2b on HER2 and MRP1 of ACHN. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Science)* 2005; 25: 326-328
- 20 陶晓钰, 顾学文, 肖芹, 崔飞, 田秀春. 胃癌组织中P-糖蛋白与p53、c-erbB-2、nm23表达的关系. *实用癌症杂志* 2002; 17: 605-607
- 21 徐晓妹, 周仁祥, 张日民, 黄维青. 联合检测MDR1/P-gp、C-erbB-2在乳腺癌中的表达及临床意义. *中国癌症杂志* 2004; 14: 517-520
- 22 Im SA, Lee KE, Nam E, Kim DY, Lee JH, Han HS, Seoh JY, Park HY, Cho MS, Han WS, Lee SN. Potential prognostic significance of p185(HER2) overexpression with loss of PTEN expression in gastric carcinomas. *Tumori* 2005; 91: 513-521
- 23 Misra S, Ghatak S, Toole BP. Regulation of MDR1 expression and drug resistance by a positive feedback loop involving hyaluronan, phosphoinositide 3-kinase, and ErbB2. *J Biol Chem* 2005; 280: 20310-20315
- 24 赵文辉, 张清媛, 康欣梅. C-erbB2与乳腺癌三苯氧胺耐药细胞生长关系的研究. *现代生物医学进展* 2007; 7: 182-184
- 25 Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19: 6550-6565
- 26 Neve RM, Sutterluty H, Pullen N, Lane HA, Daly JM, Krek W, Hynes NE. Effects of oncogenic ErbB2 on G1 cell cycle regulators in breast tumour cells. *Oncogene* 2000; 19: 1647-1656
- 27 Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 385-389
- 28 鲁艳明, 张淑兰. HER-2 siRNA对卵巢癌细胞顺铂耐药性的影响. *中国医科大学学报* 2005; 34: 561-563
- 29 Yang G, Cai KQ, Thompson-Lanza JA, Bast RC Jr, Liu J. Inhibition of breast and ovarian tumor growth through multiple signaling pathways by using retrovirus-mediated small interfering RNA against Her-2/neu gene expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 4339-4345

■同行评价

本文对ErbB-2受体与肿瘤多药耐药的关系进行了综述, 目前国内这方面的文章比较少见, 立题新颖, 具有很好的参考价值.

电编 张敏 编辑 程剑侠