

# Module 2. HER1/EGFR as a Target for Cancer Therapy

---

HER1/EGFR作为肿瘤治疗的靶点

# 生长因子与肿瘤生长和转移

突变发生在

- HER家族
- VEGF
- MMPs
- ras
- p53
- COX-2

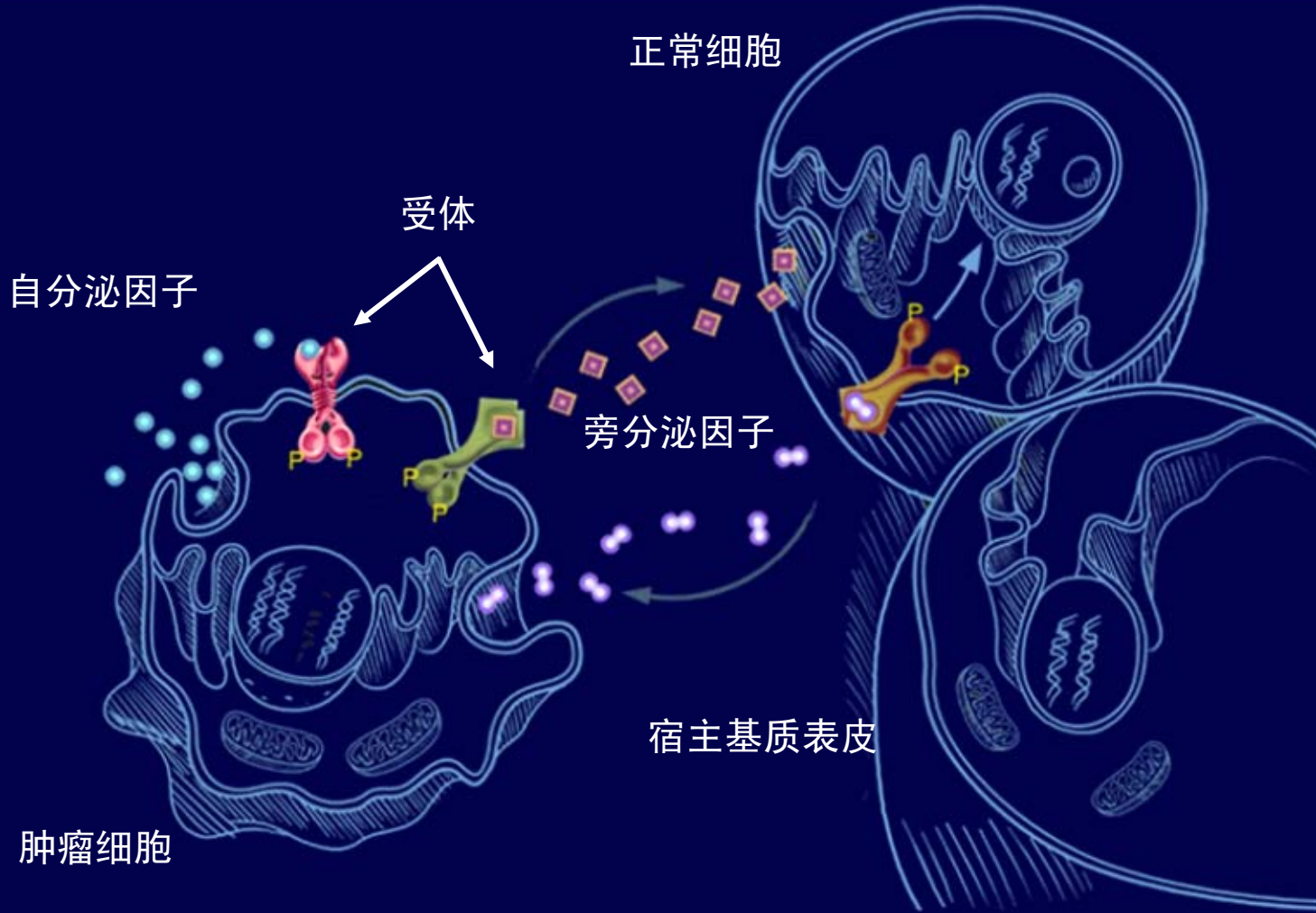
肿瘤的影响:

- 转移
- 增殖
- 失凋亡
- 无限复制
- 血管生成
- 侵袭

原发性肿瘤

转移

# 肿瘤生长生物学控制



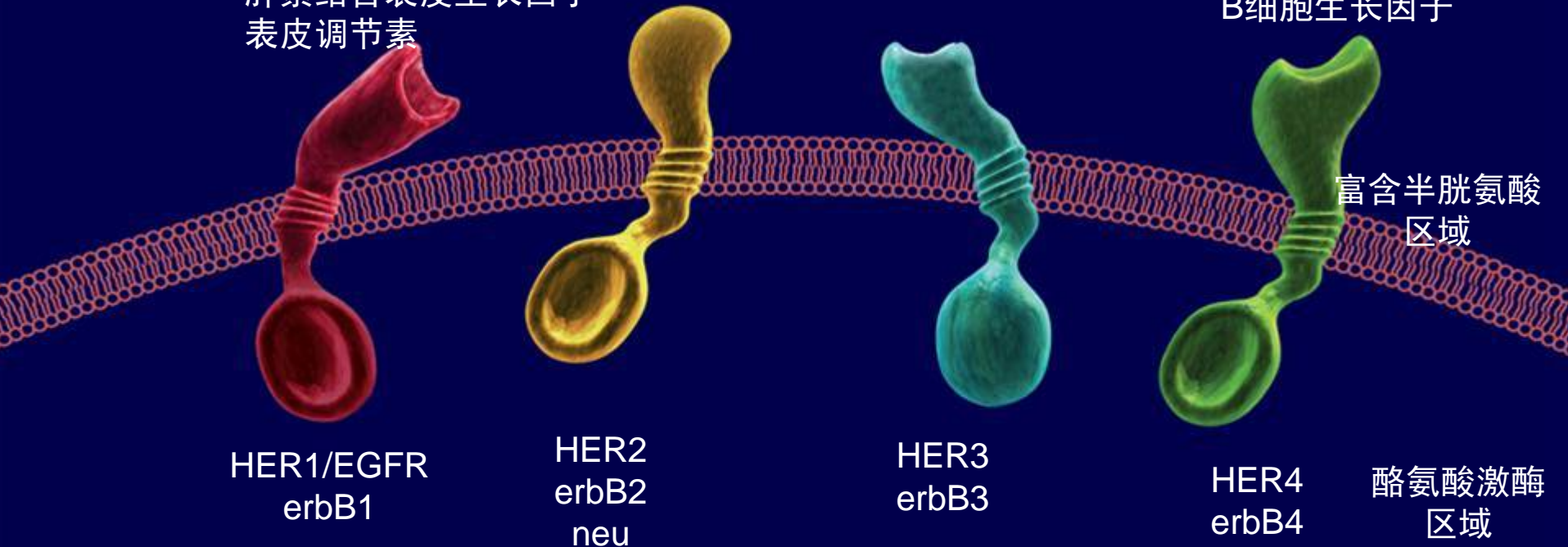
# 人类表皮生长因子受体(HER1/EGFR)家族

配体:

表皮生长因子  
肿瘤生长因子- $\alpha$   
双向调节因子  
B细胞生长因子  
肝素结合表皮生长因子  
表皮调节素

神经调节因子

NRG2  
NRG3  
神经调节因子  
B细胞生长因子



Salomon D, Brandt R, Ciardiello F, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 1995;19:183-232.

Woodburn J. Pharmacol Ther. 1999;82:241-250.

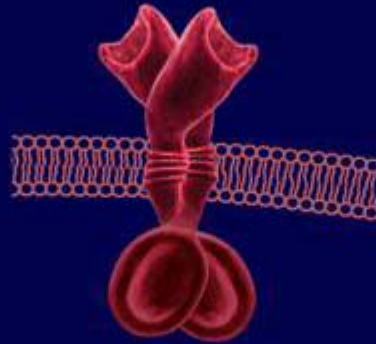
# 什么是HER1/EGFR?

---

- 170kDa跨膜糖蛋白
- 配体依赖的细胞内酪氨酸激酶活性
- 三个主要区域:
  - 细胞外区域 (与配体结合)
  - 跨膜区域
  - 细胞质区域 (酪氨酸激酶活性)
- 与属于EGF大家族的几种配体结合, 包括EGF和TGF- $\alpha$
- 在所有上皮细胞和许多其它正常细胞上表达
- 是HER1/EGFR在许多人类肿瘤中过度表达或失调导致活性异常

# HER1/EGFR 二聚化

HER1 同型二聚体  
HER1-HER1

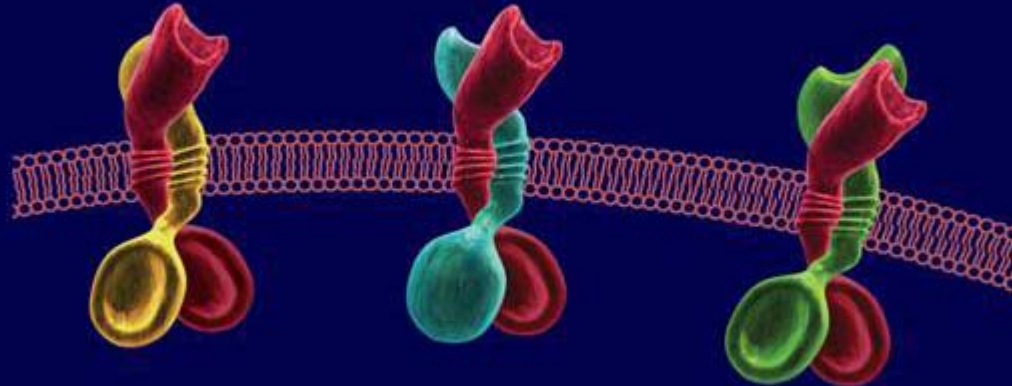


三种含HER1的异型二聚体

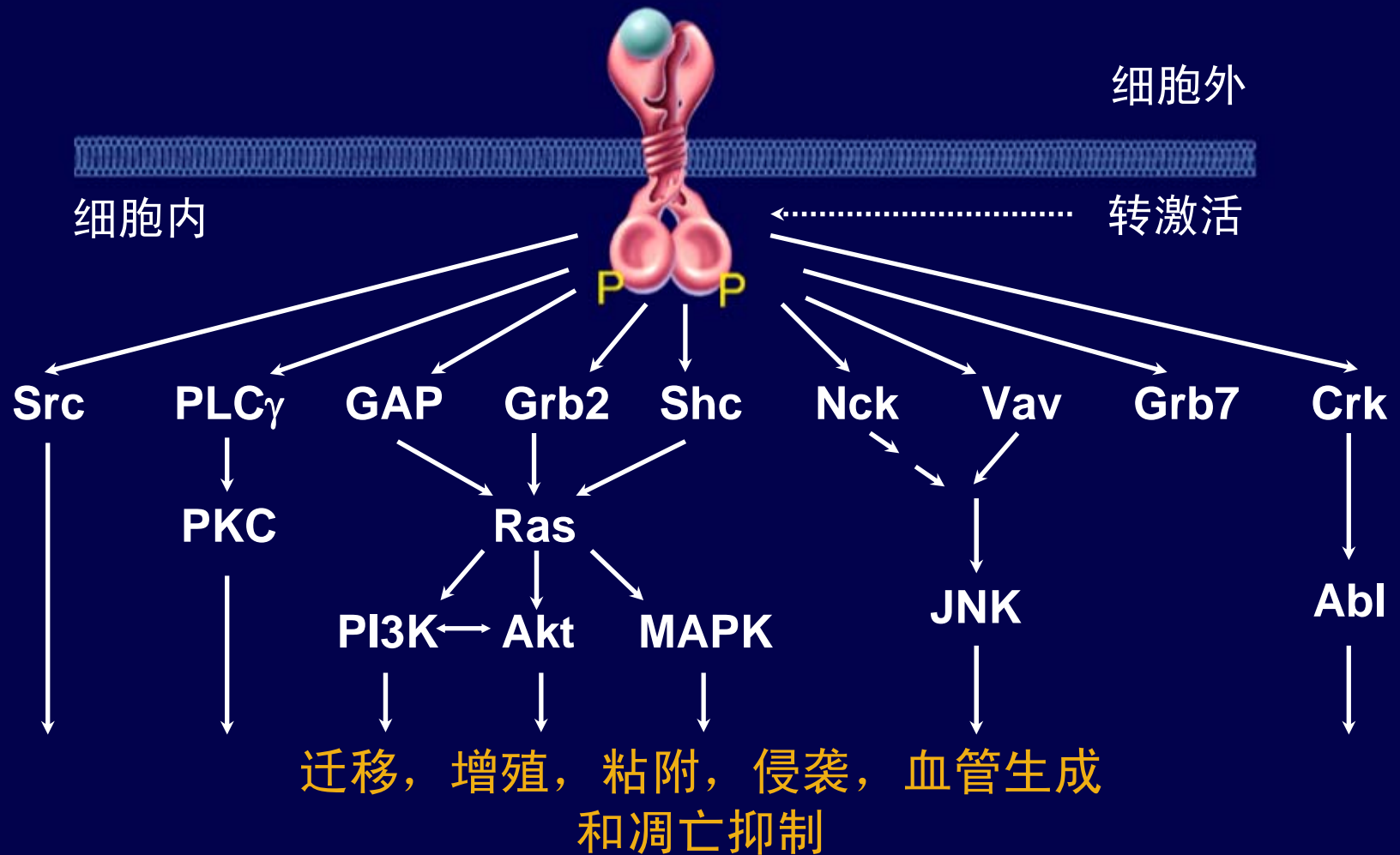
HER1-HER2

HER1-HER3

HER1-HER4



# HER1/EGFR激活的影响



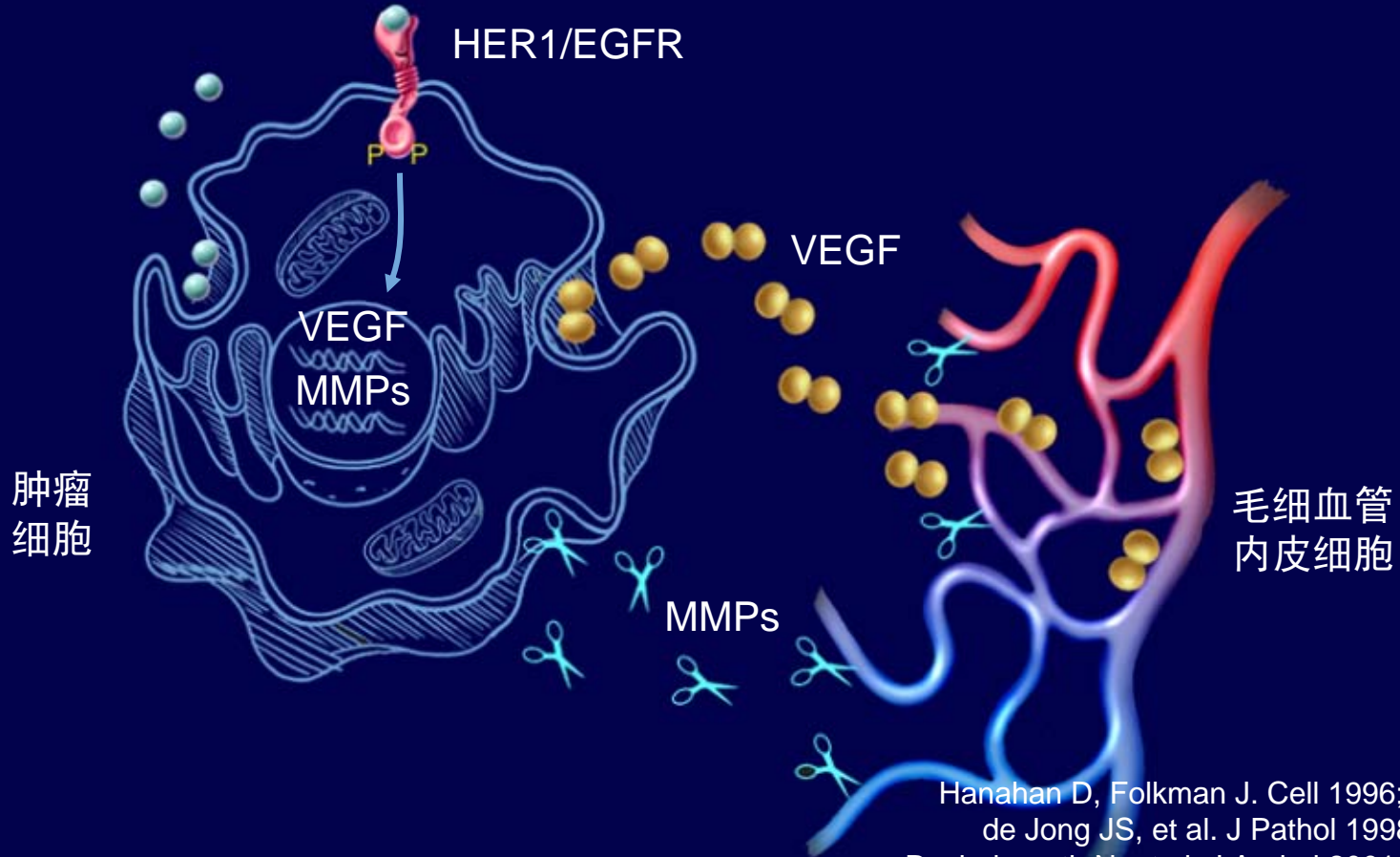
# HER1/EGFR和增殖

- HER1/EGFR信号传导增加细胞周期素D的水平
- 细胞周期素D是重要的G1检查点蛋白



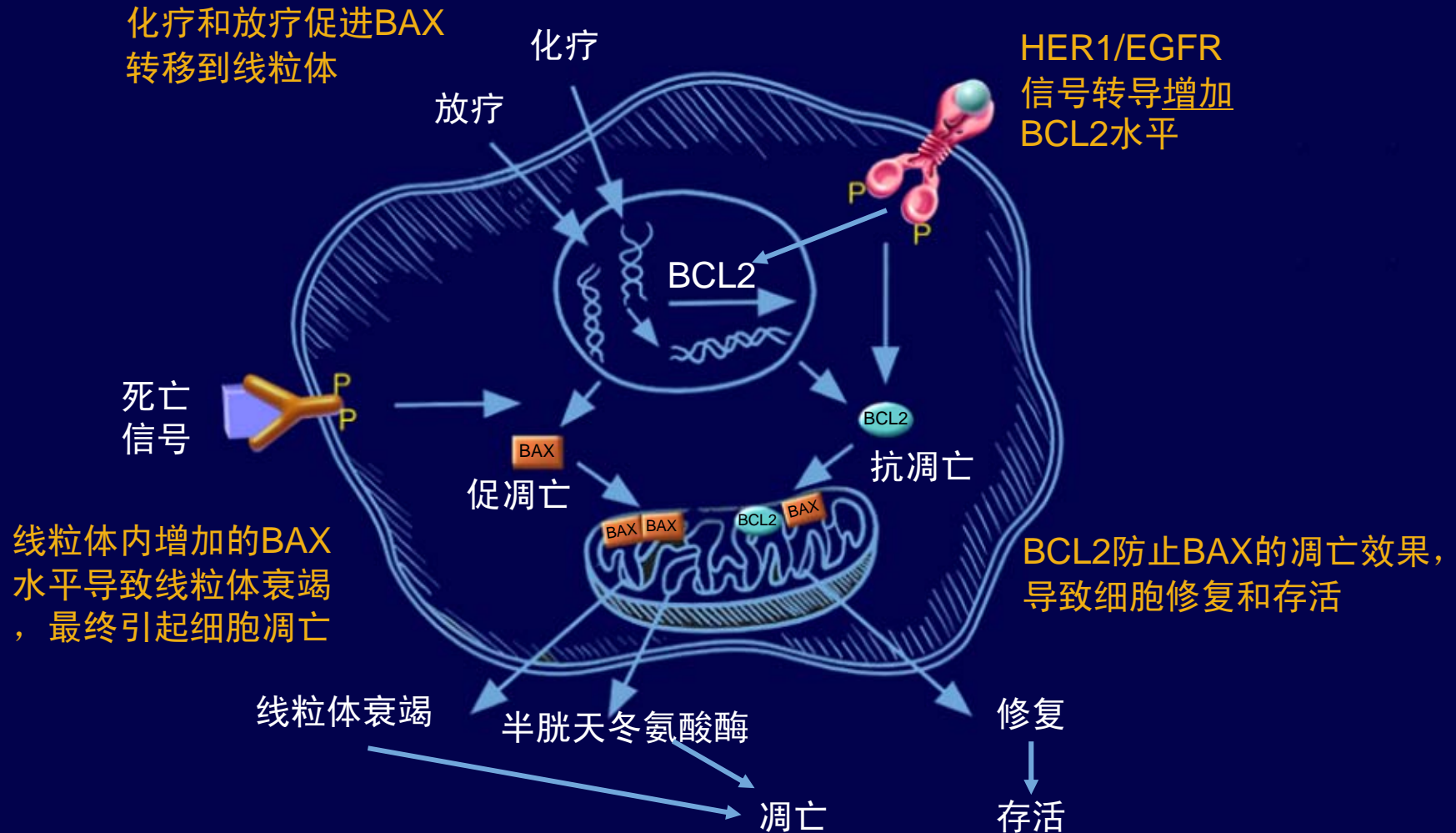
# HER1/EGFR和血管形成

- HER1/EGFR信号传导增加血管内皮细胞生长因子(VEGF) 和基质金属蛋白酶(MMP)水平

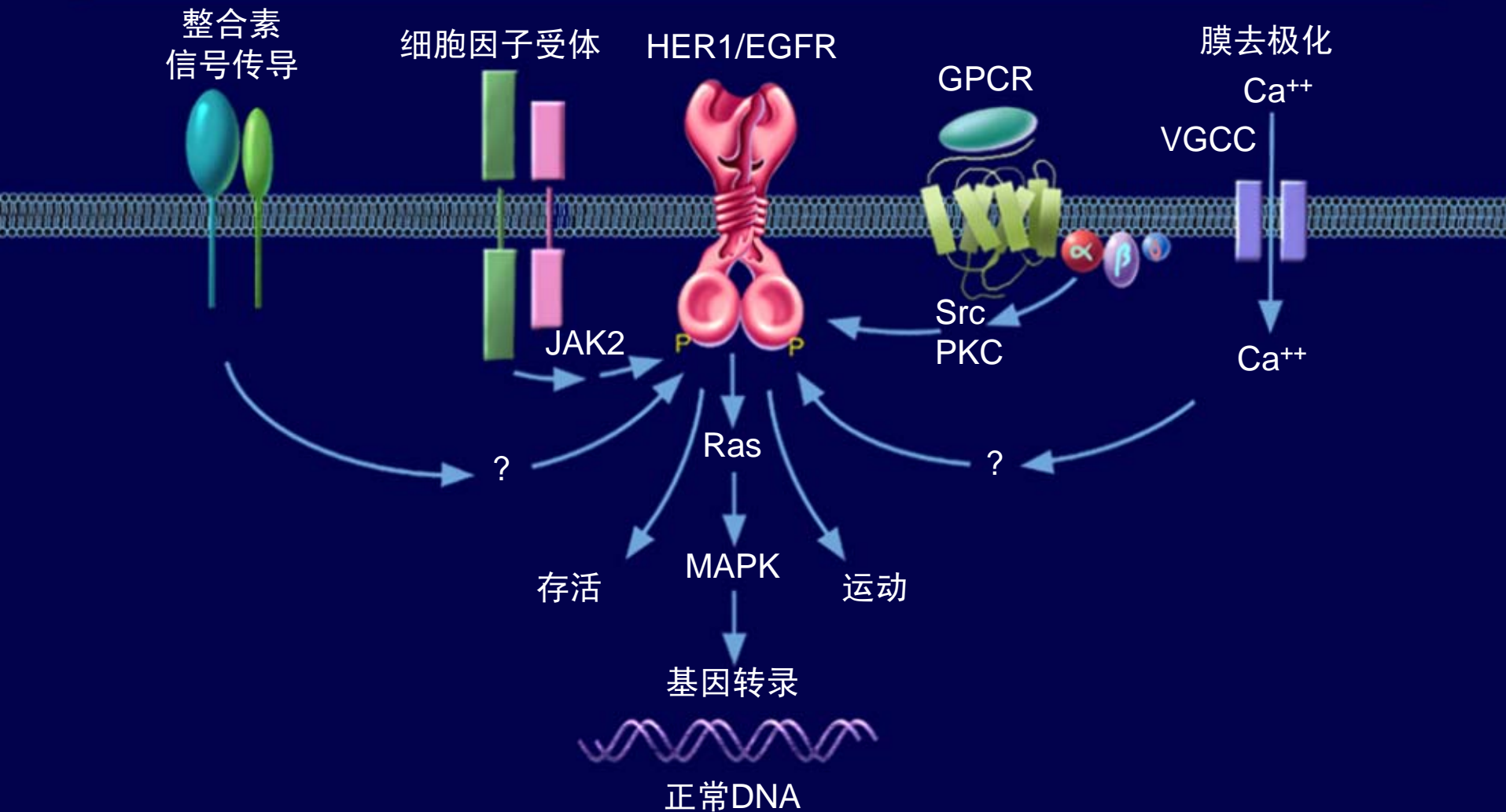


Hanahan D, Folkman J. Cell 1996;86:353-64  
de Jong JS, et al. J Pathol 1998;184:53-7  
Ravindranath N, et al. J Androl 2001;22:432-43  
O-charoenrat P, et al. Clin Exp Metastasis 1999;17:631-9

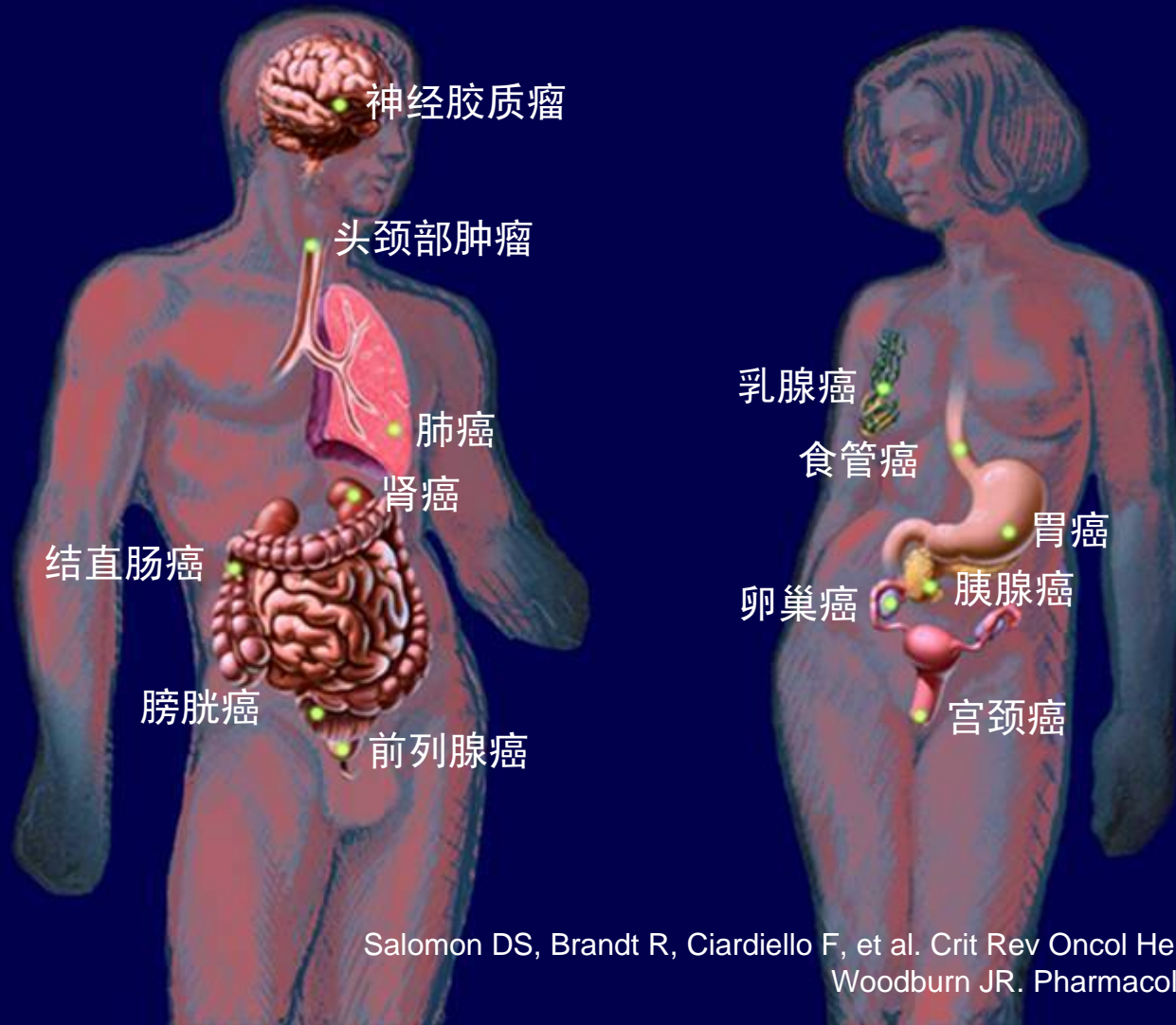
# HER1/EGFR和抑制凋亡



# 通过其它受体信号传导途径激活HER1/EGFR



# HER1/EGFR表达失调的肿瘤



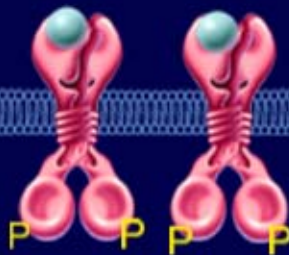
Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 1995;19:183-232.  
Woodburn JR. Pharmacol Ther. 1999;82:241-250.

# 肿瘤中异常的HER1/EGFR活性

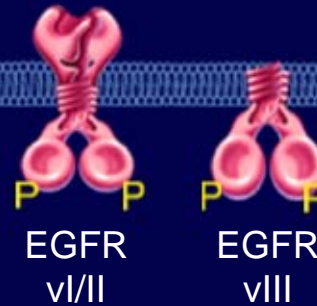
配体的过度产生  
(自分泌循环)



过度表达



突变赋予的  
结构性激活



内陷或信号下调  
有缺陷



P = 磷酸盐

De Miguel P, et al. Cytokine 1999;11:722-7;  
Normanno N, et al. Breast Cancer Res Treat 1995;35:293-7;  
Lal A, et al. Cancer Res 2002;62:3335-9;  
Yang H, et al. Oncogene 2000;19:1901-14

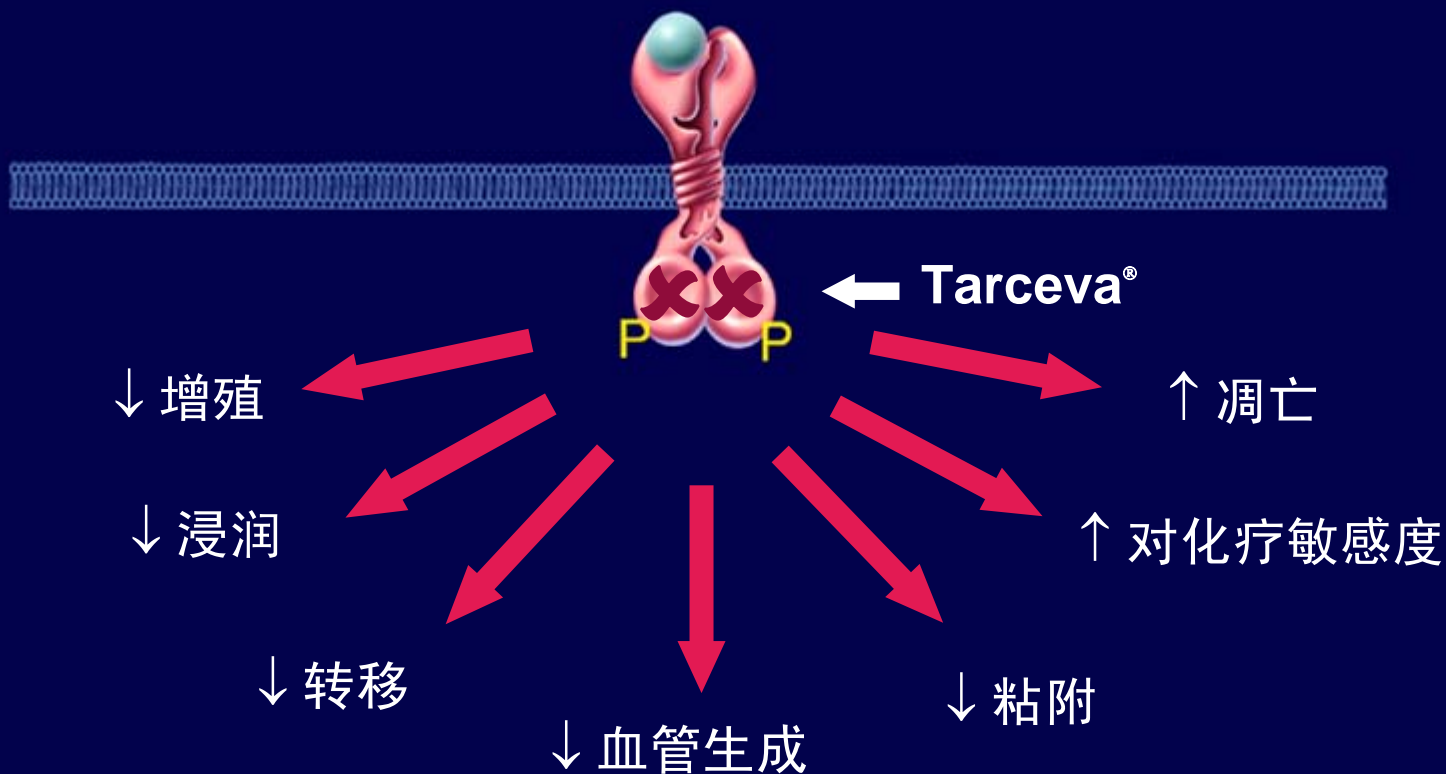
# HER1/EGFR作为抗肿瘤药物开发靶点的原理

---

- HER1/EGFR在实体肿瘤中经常失调
- HER1/EGFR的阻断能抑制肿瘤形成
- HER1/EGFR失调的临床结果：
  - 转移
  - 对化疗耐受
  - 对激素治疗耐受
  - 预后差
  - 生存期缩短

Woodburn J. *Pharmacol Ther* 1999;82:241-250;  
Salomon DS, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;19:183-232;  
Chen X, et al. *Biochem Biophys Res Comm*. 2000;277:757-763;  
Wosikowski K, et al. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1497:215-226;  
Tørring N, et al. *Anticancer Res*. 2000;20:91-95.

# Tarceva<sup>®</sup>: 抗肿瘤活性机制

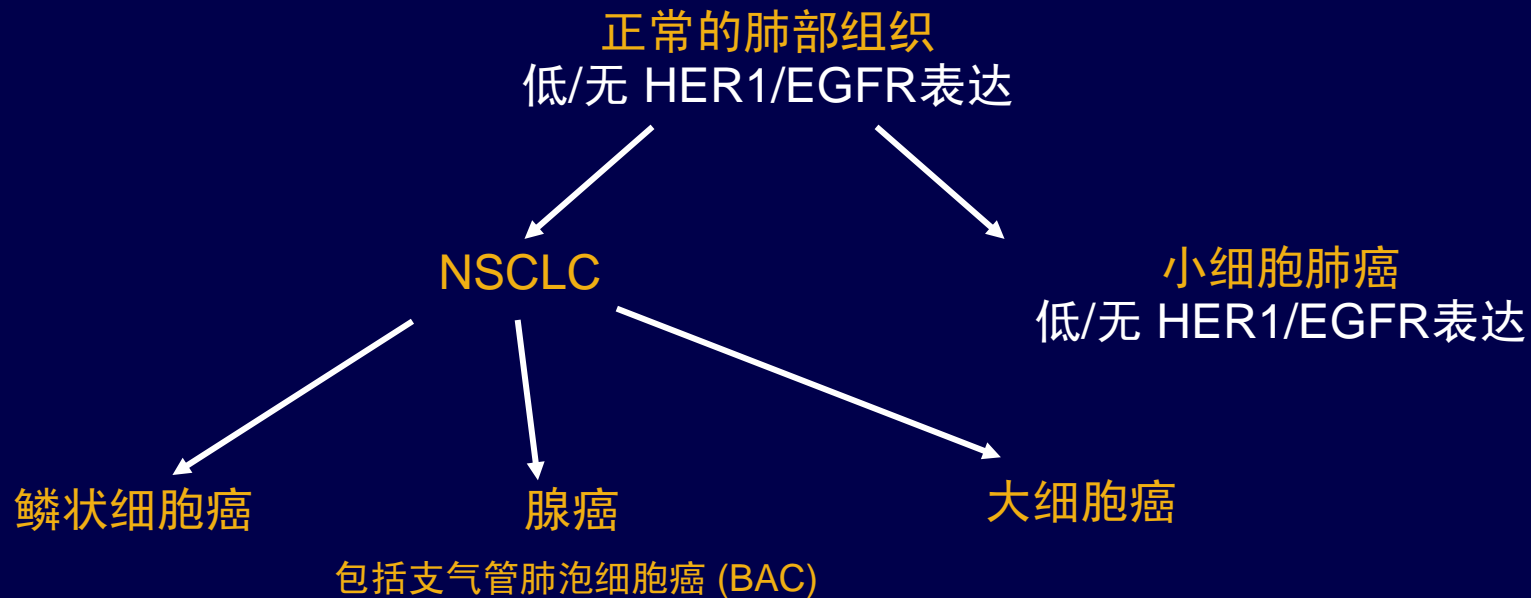


# NSCLC治疗面临的挑战

---

- 占肺癌的80%
- 死亡率高
- 大多数患者已是晚期：
  - ~ 20% IIIA/IIIB期 (预后差)
  - > 50% IV期 (治疗选择有限)
- 这类患者或许不能耐受传统治疗

# HER1/EGFR在肺癌的表达



- HER1/EGFR 的过度表达和失调
- 有自分泌/旁分泌激活循环的佐证 (鳞状细胞癌和腺癌)
- HER1/EGFR-酪氨酸激酶体的突变可能发生在肿瘤形成时

Cardiello F, Tortora G. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11:755-768;  
Veale D, et al. Br J Cancer. 1987;55:513-516;  
Lynch TJ, et al. New Engl J Med. 2004;350;  
Paez JG, et al. Science, 29 April 2004 (10.1126/science.1099314);  
Woodburn JR. Pharmacol Ther. 1999;82:241-250.

# NSCLC的治疗需求

---

- 改善生存情况
- 改善疾病相关的症状/生活质量
- 更好的耐受方案
- 对不适合化疗的患者的有效药物
- 疾病进展时间更长

# HER1/EGFR对NSCLC是否是适合的靶点？

---

● 与正常组织相比，是否在肿瘤细胞高表达



● 在肿瘤细胞生长和功能中是否起到重要作用



● 体外实验中抑制受体是否能抑制信号下传活性



# 结论

---

- HER1/EGFR在许多人肿瘤失调
- 异常的HER1/EGFR活性具有形成肿瘤的作用
- HER1/EGFR失调与预后差相关
- EGFRvIII预示着高侵袭性肿瘤
- 将HER1/EGFR作为人肿瘤的治疗靶点是合理的