

[文章编号] 1007-385X(2003)0-

EGFR 单抗与肿瘤治疗进展

范建华^{1,2}综述; 赵建阳¹, 成国祥^{1,2}审阅(1. 上海转基因研究中心, 上海 201203; 2. 同济大学基础医学院, 上海 200331)

[摘要] 表皮生长因子受体(EGFR)是原癌基因 *c-erb-B1* 的表达产物。通过与其配体结合而表现出生物学效应,其过表达和突变体借助于信号转导使细胞生长失控和恶性化,从而导致肿瘤的发生。基于此优点成为目前肿瘤治疗的新靶点。制备出针对其的特异性抗体将给肿瘤治疗带来新的希望。本文就 EGFR 与肿瘤的关系及其单抗治疗肿瘤的进展作一综述。

[关键词] 表皮生长因子受体(EGFR); 单克隆抗体; 肿瘤治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A

* 单克隆抗体治疗是近年来兴起的一项治疗肿瘤的方法,其高均一性、高特异性和安全的特点给肿瘤治疗带来了新希望。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达于多种肿瘤组织,与肿瘤的发生、发展有密切关系。

1 过表达 EGFR 与肿瘤的关系

EGFR 是一种跨膜糖蛋白,分子量为 170 kD,广泛分布于人体各组织的细胞膜上^[1,2]。其在大多数肿瘤中(如膀胱癌、非小细胞肺癌、卵巢癌,头颈部鳞癌、乳腺癌、胶质细胞瘤、胰腺癌、胃癌、前列腺癌、食管癌等)过表达和(或)突变,借助于信号转导使细胞生长失控和恶性化^[3]。在各种肿瘤组织中表达率不同,且与肿瘤的分化程度、恶性程度及浸润程度密切相关。

2 EGFR 突变体与肿瘤的发生、发展

EGFR 突变一般发生在胞外区,极少发生在跨膜区和酪氨酸激酶区。这些突变体广泛存在于肿瘤细胞而正常组织不表达。目前发现 3 种 EGFR 胞外缺失突变体:EGFRv I, EGFRv II, EGFRv III。以 EGFRv III 最常见^[4]。EGFRv III 大多由于基因重排引起。虽然失去了配体结合区,但可自身磷酸化及自身活化酪氨酸激酶,刺激细胞的增殖效应。

3 EGFR 单抗用于肿瘤治疗

3.1 抗过表达 EGFR 单抗

3.1.1 ABX-EGF

Abgenix 公司使用 XenoMouse 技术已制造出人源化 IgG2 单克隆抗体 ABX-EGF。与 EGFR 有较高的亲和力(5×10^{-11} mol/L),且半衰期长。可阻止表皮生长因子 EGF、转移生长因子 TGF- α 与多种表达 EGFR 的人肿瘤细胞系的结合,抑制 EGF 依赖肿瘤细胞的激活。在裸鼠及人体内 ABX-EGF 阻止肿瘤的发生^[5],而对 EGFR 阴性肿瘤无影响。

3.1.2 IMC-C225(cetuximab)

IMC-C225 是针对 EGFR 胞外区的人鼠嵌合抗体^[6]。它

能结合于 EGFR 胞外区阻止与天然配体的结合。在表达 EGFR 的肿瘤组织中显示了抗肿瘤活性。且半衰期较长。其有效性涉及多种机制^[7],如:阻止细胞周期进展、诱导凋亡、抑制血管增生、抑制转移,并且有提高肿瘤细胞对放疗化疗反应的能力^[7]。在复发性和难治性肿瘤中显示了较好的疗效。其杀肿瘤细胞存在剂量依赖性。其阻止细胞周期进展主要是通过增加周期蛋白激酶抑制剂(CDKI)p27^{kip1} 蛋白水平而诱导细胞停留在 G1 期^[7]。IMC-C225 还能抑制肿瘤组织内部的异常血管增生。具有下调肿瘤表达的多种促血管增生因子,如转移生长因子(TGF α)、血管内皮生长因子(VEGF)、白介素-8(IL-8)和纤维生长因子(FGF)等。临床 II 期试验显示明显优于常规治疗法。临床 III 期试验正在研究中^[8]。

3.1.3 MAB528 与 MAB225

MAB528, MAB225 是针对 EGFR 胞外区的鼠源性抗体^[9]。它们与 EGF, TGF α 和 EGFR 有相似的亲和力,竞争性 EGFR 配体结合区结合,减低酪氨酸激酶的活化。能明显抑制培养细胞及裸鼠肿瘤移植物的增殖。

3.1.4 其它

EMD5900^[10], ICR62^[11]是鼠源性单克隆抗体。在头颈部上皮性肿瘤体外试验显示了抗增生活性。CIBCNSH3^[11]也是针对过表达 EGFR 肿瘤的单克隆抗体。体外实验 CIBCNSH3 与过表达 EGFR 细胞共育,发现 98% 细胞死亡。显示了其治疗价值。

3.2 抗缺失突变性 EGFR 单克隆抗体及多肽

3.2.1 PEPHC1

PEPHC1 是人工合成多肽^[12]。它可与突变型和野生型 EGFR 胞外区结合。抑制 EGFR 与配体结合,阻断信号传导通路。

3.2.2 MAB806

MAB806 与突变型 EGFR 有较高亲和力(1×10^9

[基金项目] 上海市科技发展基金(024319105)

[通讯作者] 成国祥

m⁻¹)^[13],且特异性结合于缺失突变的基因融合区。实验证实了 MAB806 与高表达突变型 EGFR 的肿瘤细胞结合,可克服对正常组织的损坏。

3.2.3 L8A4 和 3C10

L8A4 和 3C10 是针对缺失突变型 EGFR 胞外区连接处多肽的单克隆抗体^[14]。作用机制与 MAB806 相似。

3.2.4 MR1 和 Ua30:2

MR1 和 Ua30:2 是针对 EGFRv III 缺失突变的基因融合区的 ScFv。即针对合成含 17 氨基酸多肽(LEEKKGNYVVDH-SGGC)的单链抗体^[15]。ScFv 具有以下特点:良好的肿瘤组织穿透性、无交叉反应,副作用小,疗效高。

4 展望

由于 EGFRv III 仅表达于肿瘤组织,它的特异性单抗就显示了良好的前景。目前基于 EGFR 的单克隆抗体研究较多且有的已应用于临床阶段,但大多为鼠源性,人抗鼠抗体(HAMA)产生不可避免。因此尽快制造出人鼠嵌合抗体和纯人源化抗体势在必行,这也必将成为临床肿瘤治疗的一重大突破口。

[参 考 文 献]

- [1] Alan Wells. Molecules in focus EGF receptor[J]. Int J Biochem Cell Biol, 1999, 31: 637-643.
- [2] Jill L, Reiter, Nita J. Maihle. A 1.8 aleration transcript form the human epidermal groth factor gene encodes a truncated form of the receptor[J]. Nucleic Acids Res, 1996, 24: 4050-4056.
- [3] Jose B. Why the epidermal growth factor receptor? The rational for cancer therapy[J]. Oncologist, 2002, 7(4): 2-8.
- [4] 王承兴. 以 EGFR 及其突变体为靶点的肿瘤治疗[J]. 国外医学生理病理与临床分册, 2000, 20(2): 137-140.
- [5] Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, *et al.* Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancertherapy[J]. Hematology, 2001, 38: 17-13.
- [6] Herbst RS, langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target

for cancer treatment: The emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancer[J]. Semin Oncol, 2002, 29(1): 27-36.

- [7] Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: Target the epidermal growth factor receptor[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 2958-2970.
- [8] Nasu S, Ang KK, Fan Z. C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability[J]. Int J Radiat Biol Phys, 2001, 51(2): 474-477.
- [9] Rusch V, Mendlssohn J, Dmitrovsky E. The epidermal growth factor receptor and its ligind as therapeutic targets in human tumors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1996, 7: 133-141.
- [10] Herbst RS. Monoclonal antibody to target epidermal growth factor receptor positive tumors[J]. Cancer, 2002, 94(5): 1593-1611.
- [11] Lorme LA, Keppler-Hafkemeyer A, Beers RA, *et al.* Recombinant immunotoxins specific for a mutant epidermal growth factor receptor: Targeting with a single chain antibody variable domain isolated by phage display[J]. Med Sci, 1996, 93: 14815-14820.
- [12] Compa MJ, Kuan CT, O'Connor-McCourt MD, *et al.* Design of novel small peptide targeted against a tumor-specific receptor[J]. Biochem Biophy Res, 2000, 275(2): 631-636.
- [13] Johns TG, Stockert E, Ritter G, *et al.* Novel monoclonal antibody specific for the de2-7epidermal growth factor receptor that also recognizes the EGFR expressed in cells containing amplification of the EGFR gene[J]. Int J Cancer, 2002, 98: 398-408.
- [14] Reist CJ, Batra SK, Pegram CN, *et al.* *in vitro* and *in vivo* behavior of radiolabeled chimeric anti-EGFRv III monoclonal antibody: Comparison with its murine parent[J]. Nucl Medical Biol, 1997, 24(7): 639-647.
- [15] Ohman L. A new antibody recognizing the VIII mutation of human epidermal growth factor receptor[J]. Tumor Biol, 2002, 23: 61-69.

[收稿日期] 2003 - 02 - 20

[修回日期] 2003 - 05 - 05