

文章编号: 1004-0374(2010)01-0069-05

HER-2/neu 基因高表达及靶向治疗

陈宇萍

(海军总医院基础医学研究中心, 北京 100048)

摘要: *HER-2/neu* 癌基因在许多肿瘤, 如乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等肿瘤中高表达, 在肿瘤的发生与发展中起重要作用, 与肿瘤的转化、转移、复发、预后差、患者生存期缩短有关。*HER-2/neu* 在乳腺癌过度表达率约为 20%~30%, 编码蛋白 P185HER2 属生长因子受体家族, 抗 P185HER2 单克隆抗体(Herceptin)作为靶向药物已临床应用治疗 *HER2/neu* 高表达乳腺癌。

关键词: *HER-2/neu* 基因; P185HER2; 靶向治疗

中图分类号: R730.59; R737.9 文献标识码: A

Over-expression of *HER-2/neu* and targeted therapy

CHEN Yu-ping

(Centre of Basic Medical Science, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

Abstract: *HER-2/neu* oncogene is overexpressed in many kinds of tumors like breast cancer, ovarian cancer, nonsmall-cell lung cancer(NSCLC). Overexpression of *HER-2/neu* has significant effect on tumor occurring and development, it is associated with tumor inversion, metastasis, recuring, poorer prognosis and patient's shortening of life. *HER-2/neu* is overexpressed in approximately 20%~30% patients with breast cancer. The coding protein P185HER2 of *HER-2/neu* is a member of the human epidermal growth factor receptor family. Monoclonal antibody of P185HER2(Herceptin) is clinically used as a targeted drug for *HER-2/neu* overexpressed breast cancer.

Key words: *HER-2/neu*; P185HER2; targeted therapy

人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal receptor 2, *HER-2/neu*) 是与乳腺癌发生、发展和预后关系非常密切的生物学标志之一, 20%~30% 的乳腺癌患者有 *HER-2/neu* 基因高表达, 此类患者肿瘤生长迅速, 对内分泌治疗不敏感, 预后差^[1,2]。抗 *HER-2/neu* 受体单克隆抗体(trastuzumab, Herceptin) 的出现, 为此类患者提供了有效的治疗方法^[3-5]。是否进行 Herceptin 治疗, *HER-2/neu* 基因的高表达(overexpression)至关重要^[6-8]。

1 *HER-2/neu* 基因及相关的表皮生长因子受体家族

HER-2/neu 基因, 又名 c-erbB-2, 于 1985 年首次被 Slamon 和 Alex 发现, 1987 年 Slamon 等^[9]

首次指出 *HER-2/neu* 基因过度表达与乳腺癌复发及生存率有关, *HER-2/neu* 被确认为是一种新的肿瘤标记物。

HER-2/neu 是一种原癌基因, 主要在胚胎发育时开始表达, 成年后正常组织可检测到少量表达。基因位于染色体 17q11~21^[10], 属于表皮生长因子受体家族, 全长 4.6 kb, 最长的开放阅读框含 3 756 个核苷酸。基因编码的蛋白产物为由 1 255 个氨基酸组成的相对分子质量为 185 k 的跨膜蛋白(P185HER2), 是具有酪氨酸激酶活性的受体(receptor tyrosine kinase,

收稿日期: 2009-03-24; 修回日期: 2009-08-27

* 通讯作者: E-mail: yupingch@sohu.com; Tel: 66958238, 13381207336

RTK),其酪氨酸激酶区与表皮生长因子受体(EGFR)具有82%的同源性。

HER-2/neu 基因编码的跨膜蛋白P185HER2,本身具有酪氨酸激酶的活性,当P185HER2活化时,它能与细胞内许多蛋白相互作用,如shc、PLCr、GAP,它们在信号转导中起重要作用。P185HER2还能与膜上的其他表皮生长因子受体如EGFR、HER-3(or c-erbB-3)、HER-4(or c-erbB-4)相互作用。如HER-2/neu蛋白可与家族的其他成员形成异二聚体,当配体与细胞表面的异二聚体受体复合物(含HER-2/neu蛋白)结合后,导致细胞内酪氨酸激酶自身的磷酸化、活化,然后激活下游的蛋白或基因,促进有丝分裂,从而调节上皮细胞尤其是乳腺导管上皮生长及分化^[11]。

HER-2/neu 基因的高表达与乳腺癌的生物学行为和发病机理有密切关系,所以认为*HER-2/neu*是乳腺癌预后的标志物^[9,12]。不管淋巴结是否有转移,只要*HER-2/neu*高表达,则预示着乳腺癌预后差、易复发和生存期短^[13-17]。

人类许多肿瘤,如20%~30%的乳腺癌、20%的卵巢癌、非小细胞肺癌、胃癌、口腔癌等,常因*HER-2/neu*基因扩增和(或)转录异常而导致P185HER2过度表达,这与肿瘤的复发、转移和生存期缩短密切相关。对26例骨肉瘤患者的研究发现,虽无*HER-2/neu*的扩增和突变,但有42%的患者表达*HER-2/neu*,这种表达与早期转移和低存活有关,说明*HER-2/neu*基因在肿瘤的发生与发展中起重要作用。

*HER-2/neu*诱导肿瘤发生的基本要素为*HER-2/neu*基因的多拷贝、跨膜区突变或过度表达,在一个上皮细胞内产生多于正常的两个基因拷贝,就可导致*HER-2/neu*基因转录增加,引起*HER-2/neu* mRNA水平升高,同时HER-2/neu蛋白合成增加,在细胞表面过度表达,细胞过度生长。

表皮生长因子受体家族有四个同源受体HER-1(EGFR)、HER-2、HER-3、HER-4。表皮生长因子受体HER-1(EGFR)也是一个跨膜酪氨酸激酶受体,可在多种细胞表达,它的配体,如转化生长因子 α 和 amphiregulin,可结合相对分子质量为17 k的细胞表面的EGFR,引起酪氨酸激酶的活化。HER-3是EGFR家族的第三个成员,其编码与HER-1、HER-2蛋白结构相似的跨膜糖蛋白(M2180),HER-3蛋白存在于正常成人、婴儿组织、早期肿瘤及肿瘤

细胞系。研究显示HER-3的过度表达与NSCLC患者存活期短有关。HER-3蛋白无内在的酪氨酸激酶活性,HER-3可被EGFR转磷酸,导致磷酸肌醇3'-OH激酶活性恢复。EGFR/HER-3的嵌合受体不与PLCr和GAP偶联,使HER-3的信号转导与其他的生长因子受体不同。HER-2/neu和HER-3蛋白形成异源二聚体,这两种蛋白质在细胞中共同表达使细胞转化率升高,表明这两种蛋白质的共同表达在肿瘤发生中起重要作用。HER-4是EGFR家族的第四个成员,编码一种相对分子质量为180 k的跨膜具有酪氨酸激酶活性的蛋白,它的胞外区类似HER-3蛋白,而胞内区与EGFR和P185HER2具较高同源性,多种人体组织及一些乳腺癌细胞系有HER-4的转录。EGFR家族成员可相互作用,不同的因子可能具有不同的信号转导途径。EGFR和P185HER2在细胞转化中具有重要作用。

2 肿瘤中*HER-2/neu*的变化及其影响机制

HER-2/neu 基因跨膜区点突变和基因过度表达都可导致其编码蛋白P185HER2的活化,可能是由于受体二聚体形成增多和稳定性增加使蛋白处于持续活化状态。P185HER2与膜上其他蛋白质分子及胞内蛋白质之间直接或间接的相互作用,对人类肿瘤发生、病程及预后起重要的作用。

MAPK是高度保守的丝/苏氨酸激酶,对细胞外的许多信号起反应,两个最有特点的亚型是P42MAPK(ERK2)和P44MAPK(ERK1)。具有酪氨酸激酶活性的受体P185HER2可激活MAPK信号转导途径,其下游底物包括Jun、Fos、Myc和Myb。研究表明,MAPK通路在许多细胞系统的生长和转化中起作用,而且MAPK的增加或过表达是肿瘤发生的关键性因素。

P185HER2活化作用的另一个信号分子是PI-3K(磷脂酰肌醇-3激酶),它由相对分子质量110 k的酶催化单位和相对分子质量85 k的调节单位组成。P185HER2上没有P85的结合位点,P185HER2可能是通过与HER-3蛋白形成异源二聚体而与PI-3K发生作用的。PI-3K在细胞信号转导中起重要作用,它的功能涉及细胞生存、分泌、分化、细胞骨架等结构的调节和细胞生长。Ras引起的转化中同样需有PI-3K的参与,表明PI-3K在细胞转化中也起重要作用。

Src基因在体外和体内均可引起细胞转化,是

一个与肿瘤发生有关的基因, Src 蛋白是非受体酪氨酸激酶。一项研究显示, 在 *HER2/neu* 诱导的小鼠乳腺肿瘤中, C-Src 的活性比周围的上皮组织高 6~8 倍, 提示 C-Src 也可能是 P185HER2 信号转导途径的作用分子之一。另外, 其他蛋白如 PLCr(磷脂酶 C-r)、ras-GAP、shc 等也认为是 P185HER2 信号转导通路的作用分子。还有研究显示 P185HER2 还可通过 STAT 途径发挥作用。由此可见, 活化的 *HER-2/neu* 蛋白 P185HER2 可通过多条途径, 多种不同的细胞分子进行信号转导。阻断一个分子, 一种途径并不能完全阻断其作用。在 P185HER2 高表达的肿瘤中, 只有通过抑制其过度表达或用抗体等特异分子结合并封闭其活性, 才能起到有效阻断 P185HER2 高表达对肿瘤的影响。

3 *HER-2/neu* 基因高表达与乳腺癌治疗

以往乳腺癌治疗方案的选择是依据病理解剖, 包括肿瘤大小和淋巴结转移情况。随着基因组分析与临床数据的积累, 现在认为乳腺癌是一组疾病, 具有异质性^[18]。根据基因表型不同, 乳腺癌主要包括以下亚型: (1) *HER-2* 阳性; (2) 三项全阴(即雌激素受体 ER、孕激素受体 PR、*HER-2* 受体均阴性); (3) ER 受体阳性, 低或中等分化; (4) ER 受体阳性, 高分化。

目前乳腺癌治疗方案的选择倾向于根据肿瘤细胞表面受体情况进行, 如 ER、PR、*HER-2* 情况。

HER-2/neu 基因高表达是乳腺癌比较恶性的表型, 以往有 *HER-2/neu* 基因高表达就表示预后差, 随着针对 *HER-2/neu* 靶向治疗和一些化疗方案的应用, 这类患者的预后已有所改善。

HER-2/neu 基因过度表达, 可作为乳腺癌初始治疗的预测标志, 如乳腺癌患者对化疗、内分泌治疗和抗体治疗的反应性^[19]。有 *HER-2/neu* 高表达的肿瘤对 CMF(环磷酰胺、氨甲喋呤、5-氟尿嘧啶)辅助化疗反应低于基因正常的肿瘤^[20]。相反地, *HER-2/neu* 高表达则显示肿瘤对阿霉素治疗反应好^[21-23]。经典的乳腺癌内分泌治疗药物他莫昔芬目前广泛地应用于临床治疗 ER 阳性的乳腺癌患者, 可以显著地降低乳腺癌患者的复发率。但 *HER-2/neu* 基因高表达患者对他莫昔芬的治疗效果不佳^[24-26]。ER(雌激素受体)阳性的患者和无 *HER-2/neu* 基因高表达的患者用他莫昔芬治疗有效率为 48%, 而 *HER-2/neu* 基因高表达的患者有效率仅为 20%^[27]。这提示具有 *HER-2/neu*

高表达的患者可能不适合应用他莫昔芬进行内分泌治疗。临床前研究发现 *HER-2* 与 ER 信号通路可以相互影响。给予他莫昔芬治疗的 *HER-2/neu* 高表达的细胞中 *HER-2/neu* 上调, 导致细胞的恶性程度增加, 对内分泌治疗耐药。

1998 年, Herceptin 经过 FDA 的认证, 正式投入临床使用。Herceptin 是第一个基因靶向治疗乳腺癌的药物, 它是一个抗 P185HER2 胞外区的人源化单克隆抗体, 通过与 *HER-2/neu* 受体结合发生内吞作用进入肿瘤细胞核内, 阻断了 *HER-2/neu* 再循环到胞膜的过程, 加速了 *HER-2/neu* 蛋白的旁路降解, 从而抑制 *HER-2/neu* 对正常细胞的恶性转化作用^[28]。

临床应用显示 Herceptin 能有效治疗 *HER-2/neu* 高表达的乳腺癌^[4,5,18,29,30], 提高患者生活质量。Herceptin 单药用于治疗晚期乳腺癌也是安全而有效的, Herceptin 单药一线治疗 112 例 *HER-2/neu* 阳性的晚期乳腺癌患者总有效率 23%, 其中 *HER-2/neu* 强阳性的患者有效率达 31%^[31]。Herceptin 也被用于其他系统肿瘤, 如头颈肿瘤^[32], 还有希望用于进展期或转移性胰腺癌的治疗^[33,34]。

HER-2/neu 基因编码的蛋白 P185HER2 由三部分组成, 即胞内具有酪氨酸激酶活性区、跨膜区和胞外区。P185HER2 蛋白可通过多条途径, 多个分子信号转导, 促进肿瘤细胞生长。抗 P185HER2 胞外区的单克隆抗体(如 Herceptin)可通过与其结合, 干扰其生长因子受体的功能, 阻断信号转导途径, 对 *HER-2/neu* 高表达的肿瘤起到治疗作用。

根据抗体对肿瘤或细胞的作用, 抗 P185HER2 的抗体可分为三类: 第一类可抑制肿瘤细胞生长, 降低 *HER-2/neu* 表达, 使细胞发生逆转或凋亡, 使肿瘤部分或全部消退; 第二类抗体可刺激肿瘤细胞生长, 这类抗体的作用机制与前者有所不同, 不诱导内化和吞噬; 第三类抗体对肿瘤细胞既无抑制作用, 也无促进作用。

抗 P185HER2 抗体的获取和研究种类较多, 有完全 IgG 抗体、嵌合抗体、小分子抗体、外源性抗体和内源性抗体(基因转染), 它们与 P185HER2 蛋白结合后, 对肿瘤细胞产生一定影响。一些抗体具有类似配体的特性: 可诱导 *HER-2/neu* 蛋白酪氨酸激酶的磷酸化; 增加受体底物磷脂酶 Cr1 的催化活性; 具时间和 PH 依赖性的内化作用; 诱导受体下调等。一些抗体可干扰受体的功能, 从而抑制肿

瘤细胞生长, 这类抗体在对 *HER-2/neu* 高表达肿瘤的治疗中具有好的应用前景。一些抗体有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。有 Fc 恒定区的抗 P185HER2 抗体可通过激活补体途径促进肿瘤细胞吞噬和介导细胞毒杀伤。

综上所述, P185HER2 蛋白在许多肿瘤中过度表达, 并可导致细胞的转化, 与肿瘤的复发、转移、存活期缩短等密切相关。此蛋白为跨膜蛋白存在于细胞表面, 以其作为目标, 单克隆抗体的治疗作用将日益受到人们的重视。

[参考文献]

- [1] Eichler AF, Kuter I, Ryan P, et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer*, 2008, 112(11): 2359-67
- [2] Lee AH, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14(2): 113-5
- [3] Riemer AB, Zielinski CC. Der einsatz von trastuzumab in der adjuvanten und palliativen therapie des mammakarzinoms. [Use of trastuzumab in the therapy of breast cancer]. *Ther-Umsch*, 2008, 65(4): 217-22
- [4] Ardavanis A, Kountourakis P, Kyriakou F, et al. Trastuzumab plus paclitaxel or docetaxel in HER-2-negative/HER-2 ECD-positive anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer. *Oncologist*, 2008, 13(4): 361-9
- [5] Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of cancer and leukemia group B protocol 9840. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1642-9
- [6] Pothos A, Plastira K, Plastiras A, et al. Comparison of chromogenic *in situ* hybridisation with fluorescence *in situ* hybridisation and immunohistochemistry for the assessment of HER-2/*neu* oncogene in archival material of breast carcinoma. *Acta Histochem Cytochem*, 2008, 41(3): 59-64
- [7] Graham AD, Faratian D, Rae F, et al. Tissue microarray technology in the routine assessment of HER-2 status in invasive breast cancer: a prospective study of the use of immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization. *Histopathology*, 2008, 52(7): 847-55
- [8] Nistor A, Watson PH, Pettigrew N, et al. Real-time PCR complements immunohistochemistry in the determination of HER-2/*neu* status in breast cancer. *BMC Clin Pathol*, 2006, 6: 2
- [9] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science*, 1987, 235(4785): 177-82
- [10] Grushko TA, Blackwood MA, Schumm PL, et al. Molecular-cytogenetic analysis of *HER-2/neu* gene in *BRCA1*-associated breast cancers. *Cancer Res*, 2002, 62(5): 1481-8
- [11] Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with *neu* oncogene. *Science*, 1985, 230(4730): 1132-9
- [12] Duffy MJ. Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clin Chem*, 2005, 51:494-503
- [13] Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al. *neu/erbB-2* amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1998, 16:1340-9
- [14] Ro JS, el-Naggar A, Ro JY, et al. *c-erbB-2* amplification in node-negative human breast cancer. *Cancer Res*, 1989, 49: 6941-4
- [15] Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, et al. Correlation between *c-erbB-2* amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res*, 1991, 51:556-67
- [16] Lovekin C, Ellis IO, Locker A, et al. *c-erbB-2* oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 1991, 63:439-43
- [17] Gullick WJ, Love SB, Wright C, et al. *c-erbB-2* protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer*, 1991, 63:434-8
- [18] Razzak AR, Lin NU, Winer EP. Heterogeneity of breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 2008, 15:31-4
- [19] Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER-2/*neu* gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol*, 2002, 20:3095-105
- [20] Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of *c-erbB-2* expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1992, 10:1049-56
- [21] Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. *c-erbB-2* expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*, 1994, 330(18):1260-6
- [22] Paik S, Bryant J, Park C, et al. *erbB-2* and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90:1361-70
- [23] Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on *erbB-2* status? *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90: 1320-1
- [24] Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al. *c-erb B2* overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol*, 1996, 14:2702-8
- [25] Wright C, Nicholson S, Angus B, et al. Relationship between *c-erbB-2* protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 1992, 65:118-21
- [26] Pegram MD, Pauletti G, Slamon D. HER-2/*neu* as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 52:65-77

- [27] De Placido S, Carlomagno C, De Laurentiis M, et al. c-erbB2 expression predicts tamoxifen efficacy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 52(1~3) : 55-64
- [28] Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol*, 1999, 26(4 Suppl 12):71-7
- [29] Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1789-96
- [30] Khosravi-Shahi P, Izarzugaza-Peron Y, Encinas-Garcia S, et al. Tratamiento adyuvante en el cancer de mama operable. [Adjuvant treatment of operable breast cancer.]. *An-Med-Interna*, 2008, 25(1): 36-40
- [31] Pegram MD, Finn RS, Arzoo K, et al. The effect of HER-2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene*, 1997, 15(5) :537-47
- [32] Kondo N, Ishiguro Y, Kimura M, et al. Antitumor effect of gefitinib on head and neck squamous cell carcinoma enhanced by trastuzumab. *Oncol Rep*, 2008, 20(2): 373-8
- [33] Mihaljevic A, Buchler P, Harder J, et al. A prospective, non-randomized phase trial of Trastuzumab and Capecitabine in patients with HER2 expressing metastasized pancreatic cancer. *BMC Surg*, 2009, 9:1
- [34] Stathopoulos GP, Androulakis N, Souglakos J, et al. Present treatment and future expectations in advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B):1303-8