

DOI: 10.13376/j.cbbs/2016102

文章编号: 1004-0374(2016)07-0786-07

肿瘤治疗中小分子激酶抑制剂的研究进展

徐祎春, 韩峻松*, 李 跃*

(上海生物芯片有限公司生物芯片上海国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 激酶在肿瘤细胞的生长、增殖和凋亡过程中起着重要作用, 因此, 研发相关的激酶抑制剂调控相应的信号转导通路已是现今抗肿瘤药物开发的趋势。至今, 已有 29 个肿瘤小分子激酶抑制剂经美国食品药品监督管理局批准进入临床。现就肿瘤小分子激酶抑制剂的分类和作用机理进行分析和总结, 并系统阐述肿瘤小分子激酶抑制剂的研究进展和发展趋势。

关键词: 激酶抑制剂; 小分子; 靶向治疗

中图分类号: R914; R962 **文献标志码:** A

Advances in small molecule kinase inhibitors for cancer treatment

XU Yi-Chun, HAN Jun-Song*, LI Yue*

(Shanghai Biochip Co., Ltd., National Engineering Center for Biochip at Shanghai, Shanghai 201203, China)

Abstract: Kinases, which play an important role in cancer cell growth, proliferation and apoptosis, are currently one of the intensively pursued targets in development of anti-tumor drugs. To date, the United States Food and Drug Administration (FDA) has approved 29 small molecule kinase inhibitors for cancer treatment. Here, we summarized the classification and mechanism of these small molecule kinase inhibitors, and described the research progress and development trend of small molecule kinase inhibitors.

Key words: kinase inhibitors; small molecule; targeted therapy

恶性肿瘤对人类健康造成极大威胁, 且逐年呈上升趋势, 抗肿瘤药物的研发具有重要意义, 且一直是创新药物研发的热点。传统的抗肿瘤药物通常存在毒副作用大、易产生耐药性等缺点。以细胞信号转导通路中关键激酶为靶点的新型靶向药物, 具有高效、低毒、特异性强的特点, 成为当今抗肿瘤药物研发的重点。目前, 美国食品药品监督管理局 (the United States Food and Drug Administration, FDA) 已批准 29 个针对肿瘤治疗的小分子激酶抑制剂。它们中绝大多数为酪氨酸激酶抑制剂, 除此之外, 还有丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂和脂质激酶抑制剂。本文就肿瘤小分子激酶抑制剂的分类和作用机理进行分析和总结, 并系统阐述肿瘤小分子激酶抑制剂的研究进展和发展趋势。

1 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶属于蛋白激酶家族, 按其结构可以

分为两大类: 受体酪氨酸蛋白激酶 (receptor protein tyrosine kinase, RPTK) 和非受体酪氨酸蛋白激酶 (non-receptor protein tyrosine kinase, NRPTK)^[1]。针对肿瘤治疗的受体型酪氨酸激酶抑制剂, 包括血小板生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 抑制剂、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂、血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抑制剂、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 抑制剂等。非受体型酪氨酸激酶抑制剂, 包括断裂点簇集区 - 艾贝尔逊白血病病毒 (breakpoint cluster region- Abelson leukemia virus, BCR-ABL) 抑制剂、两面神激酶 (Janus kinase,

收稿日期: 2015-11-26; 修回日期: 2015-12-21

*通信作者: E-mail: junsong_han@shbiochip.com (韩峻松); liyue@shbiochip.com (李跃)

JAK) 抑制剂等。

受体型酪氨酸激酶抑制剂主要通过与其胞内的酪氨酸激酶催化区结合,抑制其催化活性,而使酪氨酸激酶失活^[2]。另一方面,受体型酪氨酸激酶抑制剂也可以通过阻断酪氨酸激酶受体的自磷酸化,从而引起酪氨酸激酶的失活。一旦酪氨酸激酶失活,必然影响其相关信号通路的一系列生物级联反应,从而影响肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡^[3]。非受体型酪氨酸激酶抑制剂主要通过直接影响特定的酪氨酸激酶,抑制磷酸化级联反应,阻断下游一系列底物的活化从而达到肿瘤治疗的效果。

1.1 受体酪氨酸激酶抑制剂

1.1.1 EGFR酪氨酸激酶抑制剂

EGFR 家族主要有 4 个成员,分别为 EGFR1、EGFR2 (Her2)、EGFR3 (Her3) 和 EGFR4 (Her4),对细胞生理具有重要的调节作用^[4]。研究表明,绝大多数肿瘤患者体内的蛋白激酶都广泛存在表达异常升高的现象,特别是 EGFR,在肺癌、结肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤中都存在过表达。EGFR 的过表达常会促进肿瘤新生血管的生成,加速肿瘤的生长和转移。因此,针对 EGFR 的小分子靶向药物的研发一直都是研究的热点。目前,经 FDA 审核批准了一批 EGFR 小分子靶向抑制剂,大多数属于喹唑啉类,包括吉非替尼 (Gefitinib, Iressa®, Astra Zeneca)、厄洛替尼 (Erlotinib, Tarceva®, Genentech)、拉帕替尼 (Lapatinib, Tykerb®, Glaxo Smith Kline)、凡德他尼 (Vandetanib, Caprelsa®, AstraZeneca)、阿法替尼 (Afatinib, Gilotrif®, Boehringer Ingelheim)。2015 年刚刚批准的奥斯马替尼 (Osimertinib, Tagrisso®, Astra Zeneca) 则属于嘧啶并吡啶类。吉非替尼是 FDA 批准的第一个靶向 EGFR 的小分子抑制剂,主要通过抑制 EGFR 磷酸化阻断 EGFR 信号传递系统,抑制下游的 Ras 通路、PI3K/Akt 通路和 PLC/PKC 通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移^[5-7]。吉非替尼适用于接受过化学治疗或者不适于化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。2004 年, FDA 批准厄洛替尼上市,主要用于化疗失败的局部晚期或者转移性非小细胞肺癌的治疗^[8]。与吉非替尼相比,厄洛替尼显示出更小的毒副作用。2007 年上市的拉帕替尼是 EGFR 和 HER2 的双重抑制剂^[9]。拉帕替尼是通过阻断细胞内的 EGFR 和 HER2 的 ATP 位点,抑制肿瘤细胞的磷酸化和激活,通过 EGFR 和 HER2 的同质和异质二聚体阻断下游因子的应答^[10-11]。

拉帕替尼主要用于复发或顽固性炎症性乳腺癌。凡德他尼则是一个多靶点的激酶抑制剂,靶向抑制 EGFR、VEGFR 和 ret 原癌基因 (ret proto-oncogene, RET) 等^[12]。临床上,凡德他尼主要用于髓质型甲状腺癌。阿法替尼是 EGFR 和 HER2 酪氨酸激酶的不可逆的双重抑制剂,主要用于 NSCLC 的一线治疗以及 HER2 阳性的晚期乳腺癌患者。大量的研究证明,在 EGFR 基因上存在 G719S、G719A、G719C、L858R 突变和第 19 号外显子缺失等时,对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂更加敏感,所以存在 EGFR 突变的肿瘤患者相比 EGFR 野生型的患者更适合使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,呈现出更长的平均生存时间 (mean survival time, MST) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS)。另外,肿瘤患者接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗时也会产生耐药性,主要是由 EGFR 基因 T790M 和第 20 号外显子插入的突变所引起,因此,EGFR 基因突变检测结果是指导肿瘤患者使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的一个重要指标^[13-15]。2015 年, FDA 审批通过了第一个治疗 EGFR T790M 耐药的药物奥斯马替尼,即 AZD9291,临床上用于治疗产生 EGFR T790M 耐药的 NSCLC 患者。临床研究发现,奥斯马替尼对于携带 EGFR T790M 突变的患者,应答率为 61% (95% CI 52~70),平均 PFS 为 9.6 个月 (95% CI 8.3~未测及);而未携带 EGFR T790M 突变的患者,应答率为 21% (95% CI 12~34),平均 PFS 为 2.8 个月 (95% CI 2.1~4.3)^[16]。另外,临床研究表明, Rocicetinib (C0-1686) 和 HM61713 对 EGFR T790M 突变也表现出较高的选择抑制性^[17-18],正处于 FDA 审批中。

1.1.2 VEGFR酪氨酸激酶抑制剂

血管表皮生长因子主要有 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 三种受体,其中 VEGFR2 主要介导血管内皮细胞的增殖与分化、微血管增生和增加血管通透性,其相关信号通路对肿瘤新生血管的生成至关重要。而临床上,VEGFR-2 酪氨酸激酶小分子抑制剂也是多年来的研究热点,从分子结构类型上分类,主要有 2-吡啶酮类、吡唑类、喹唑啉/喹啉类、芳香脲类等。现 FDA 已批准上市的 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂有 7 个,分别为索拉非尼 (Sorafenib, Nexavar®, Bayer)、舒尼替尼 (Sunitinib, Sutent®, Pfizer)、帕唑帕尼 (Pazopanib, Votrient®, GlaxoSmithKline)、阿西替尼 (Axitinib, Inlyta®, Pfizer)、瑞格菲尼 (Regorafenib, Stivarga®, Bayer)、尼达尼布 (Nintedanib, Ofev®, Boehringer Ingelheim) 和兰伐替尼 (Lenvatinib, Lenvima®,

Eisai Inc.)。

这类药物的重要作用是抗肿瘤血管生成。但随着近年来的临床研究,发现血管生成抑制药物的临床疗效有限,可能的原因是血管生成的调控是一个复杂网络,牵涉多个蛋白质或信号通路,单靶药物抑制某一蛋白质后,代偿旁路途径活化,反而增加肿瘤侵袭和扩散的可能性^[19-20];另外,还有可能是肿瘤患者体内新生血管结构不完整,通透性较差,联合使用的细胞毒性治疗药物无法有效地到达肿瘤病灶^[21]。

1.1.3 其他受体酪氨酸激酶抑制剂

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是一种可逆型的酪氨酸激酶。在多种恶性肿瘤中发现ALK上的染色体重排,现已有10多种ALK抑制剂处于临床研究阶段^[22]。克唑替尼(Crizotinib, Xalkori®, Pfizer)是FDA批准的第一个ALK抑制剂,临床适用于ALK阳性的局部晚期或转移的NSCLC。克唑替尼除了靶向ALK之外,对于肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR/c-Met)有抑制作用,是一个多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂^[23]。继克唑替尼之后,2014年,FDA审批通过了第二个ALK抑制剂色瑞替尼(Ceritinib, Zykadia®, Novartis)^[24]。色瑞替尼主要用于克唑替尼无法克服的ALK染色体重排,针对ALK的L1196M、G1269A和I1171T等突变,都有比较好的临床疗效^[25]。

1.2 非受体型酪氨酸激酶抑制剂

1.2.1 BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂

在慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)中,有95%以上的患者存在第9号染色体易位形成的BCR-ABL融合基因。BCR-ABL在正常细胞中不存在,所以,BCR-ABL是肿瘤治疗的理想靶标。BCR-ABL蛋白激酶通过磷酸化级联反应活化一系列下游底物,在细胞信号转导过程中发挥重要作用^[26]。BCR-ABL激酶抑制剂在结构上主要为嘧啶胺类和苯甲酰胺类化合物。伊马替尼(Imatinib, Gleevec®, Novartis)是首个BCR-ABL蛋白激酶抑制剂,同时也是FDA历史上批准的第一个小分子抑制剂。现今伊马替尼主要用于治疗慢性粒细胞性白血病和胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)。伊马替尼能显著特异性抑制ABL、PDGFR和KIT受体,作为ATP竞争性抑制剂,阻滞酪氨酸激酶的磷酸化,抑制BCR-ABL表达,从而阻止肿瘤细胞的增殖和分化^[27]。继伊马替尼上市

后,FDA陆续批准了另外4个BCR-ABL抑制剂,分别为达沙替尼(Dasatinib, Sprycel®, Bristol-Myers Squibb)、尼洛替尼(Nilotinib, Tasigna®, Novartis)、博舒替尼(Bosutinib, Bosulif®, Wyeth)和普纳替尼(Ponatinib, Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals)。研究表明,肿瘤患者接受BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂治疗时也会产生耐药性,主要是由BCR-ABL基因T315I突变所引起,所以,FDA建议使用BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂时进行BCR-ABL基因突变检测^[28]。

1.2.2 JAK-2抑制剂

JAK是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶。JAK家族主要有4个成员,分别为JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2, Tyk2)^[29]。JAK-STAT途径是大多数细胞中转导细胞因子刺激信号的基本途径之一,与细胞的增殖分化密切相关。鲁索替尼(Ruxolitinib, Jakafi®, Incyte Corp.)是FDA批准的第一个JAK抑制剂,通过选择性抑制JAK1和JAK2两种激酶,进而调控造血和免疫相关的细胞因子和生长因子,阻断JAK-STAT3通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖。临床上,鲁索替尼主要适用于中度或高危骨髓纤维化,即骨髓增生性肿瘤,FDA建议用于治疗中度或高危骨髓纤维化^[30-31]。

另外,还有多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,如靶向VEGFR2和c-Met等的卡博替尼(Cabozantinib, Cometriq®, Exelixis),临床适用于甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)、多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)以及NSCLC等^[32];靶向布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)的依鲁替尼(Ibrutinib, Imbruvica®, Pharmacyclics Inc.),临床适用于慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)^[33]。

2 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂

鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, B-Raf)是迅速加速纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)家族中的成员之一,是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导途径下游的核心分子,是MEK/ERK激活途径中关键的激活因子,在调节细胞的生长、增殖和凋亡方面发挥重要作用。B-Raf基因上几乎所有的突变都处于激酶结构域,最主要的是第600位密码子突变,

占据 B-Raf 基因上所有突变的 90% 以上^[34]。2011 年, 首个 BRAF V600E 靶向抑制剂维罗非尼 (Vemurafenib, Zelboraf®, Roche) 被 FDA 批准上市, 属于吡啶并吡咯类化合物, 用于治疗 BRAF V600E 突变的晚期黑色素瘤患者, 有效延长了患者无进展生存期及总生存期, 取得了突破性的治疗效果^[35]。2013 年 FDA 批准的达拉非尼 (Dabrafenib, Tafinlar®, GlaxoSmithKline) 属于喹啉胺类化合物, 用于治疗转移性黑色素瘤和不适合手术治疗的黑色素瘤患者。达拉非尼是 FDA 继维罗非尼之后的第二个针对 BRAF V600E 突变的靶向分子药物。此外, BRAF 基因 V600E 突变的群体还受益于多靶点药物索拉非尼 (Sorafenib) 和瑞格非尼 (Regorafenib)。索拉非尼是一种针对 CRAF 和野生型以及 V600E 突变的 BRAF 的有效抑制剂。瑞格非尼是一种针对 KIT、RET、RAF-1、BRAF 等的多靶点激酶抑制剂。

在 MAPK 途径中, 丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 是另外一个重要的靶点。FDA 批准的第一个针对 MEK 的小分子抑制剂为 2013 年上市的曲美替尼 (Trametinib, Mekinist®, GlaxoSmithKline), 靶向 MEK1 和 MEK2, 主要用于黑色素瘤的治疗^[36]。2014 年, FDA 宣布批准曲美替尼和达拉非尼 (Dabrafenib, Tafinlar®, GlaxoSmithKline) 联合治疗晚期黑色素瘤^[37]。2015 年, FDA 批准了第二个 MEK 的小分子抑制剂卡必美替尼 (Cobimetinib, Cotellic®, Roche), 临床上和维罗非尼联合治疗 BRAF 基因 V600E 或 V600K 突变的晚期黑色素瘤^[38]。

周期蛋白依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent protein kinase, CDK) 是另一类丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 是多种恶性肿瘤和免疫性疾病的重要靶点。已有 20 多种 CDK 抑制剂处于各期临床试验。2015 年, FDA 审批通过了第一个 CDK 抑制剂帕博西林 (Palbociclib, Ibrance®, Pfizer), 靶向 CDK4 和 CDK6, 临床适用于治疗雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性和 HER2 阴性的绝经后晚期乳腺癌^[39]。

3 脂质激酶抑制剂

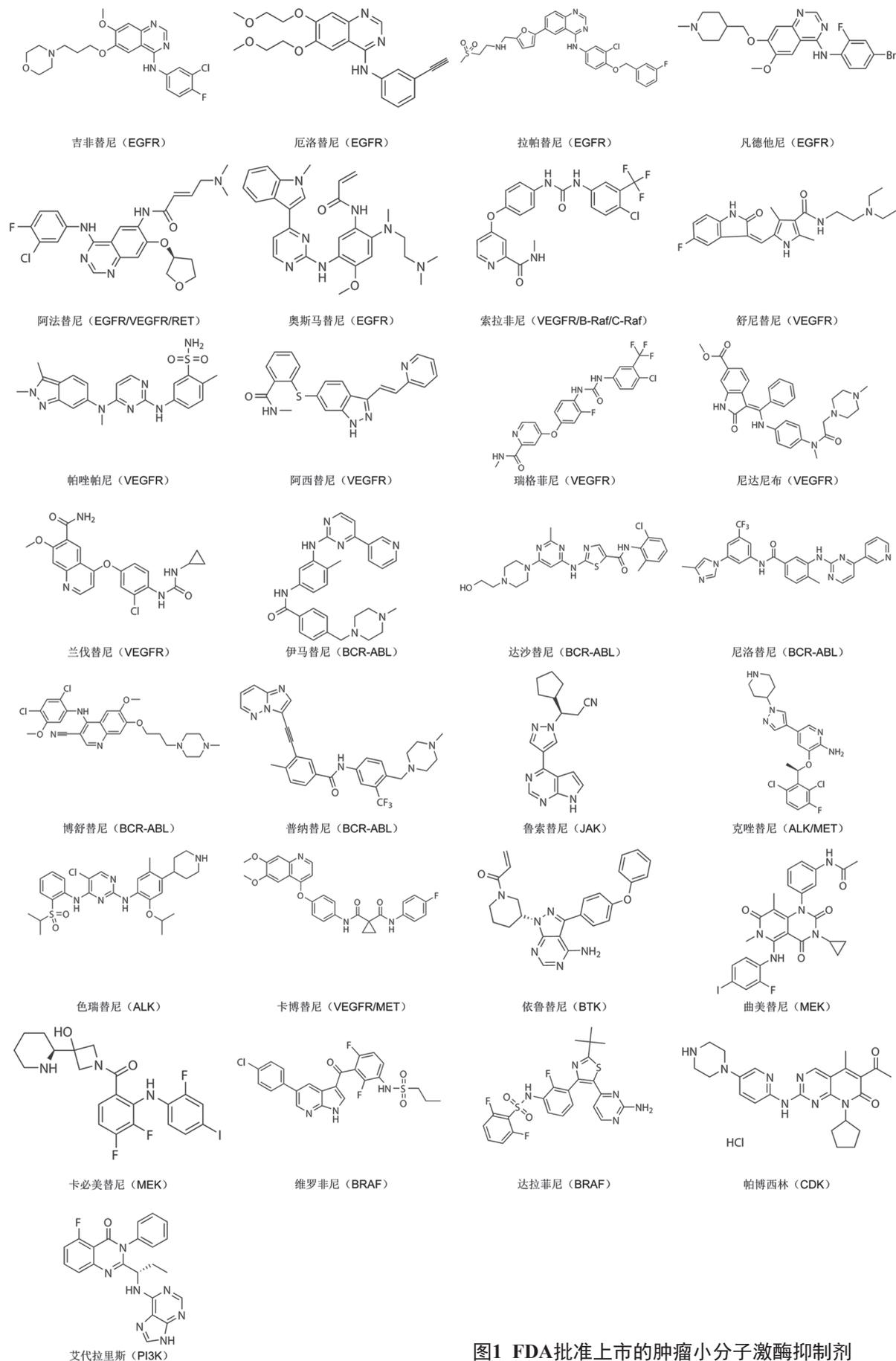
磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 是一种脂质激酶, 其所在的 PI3K/Akt 信号转导通路在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。2014 年, FDA 批准了首个脂质激酶抑制剂艾代拉里斯 (Idelalisib, Zydelig®, Gilead Sciences)。艾代拉里斯靶向抑制 PI3K, 可特异性作用于 PI3K 的 δ 亚基,

从而阻滞 PI3K δ -Akt 信号通路, 促进肿瘤细胞凋亡。艾代拉里斯主要用于 CLL、复发性滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL)、复发性小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL)。临床上常与利妥昔单抗联合使用^[40]。近年来, PI3K 脂质激酶小分子抑制剂还在不断的研究中, 已有 20 多个 PI3K 脂质激酶小分子抑制剂进入临床试验, 如诺华制药的 Buparlisib 已进入临床 III 期。

4 小结

在过去的 15 年中, 肿瘤小分子激酶抑制剂的开发取得了卓越进展, 至今 FDA 已审批通过了 29 个肿瘤小分子激酶抑制剂 (图 1), 给肿瘤患者带来了新的希望。特别是精准医疗计划 (Precision Medicine Initiative) 的开启, 为肿瘤小分子激酶抑制剂提供了更好的发挥空间。通过精准医疗计划, 医生可以从基因信息中获取患者的遗传信息, 作为诊断、评估患病风险和使用相应治疗方式的依据。精准医疗计划预期招募所有类型的癌症患者, 然后, 根据患者的肿瘤特定遗传类型选择已上市的激酶抑制剂; 或者, 招募同一种类型的癌症患者, 根据患者的遗传信息进行亚型分析, 每个亚型使用不同的激酶抑制剂。这些试验将为癌症预防、早期诊断和早期干预确定新的战略, 为肿瘤小分子激酶抑制剂靶向治疗翻开新的篇章。

然而, 肿瘤小分子激酶抑制剂也同样面临着诸多挑战。第一, 小分子激酶抑制剂类型的单一性。小分子激酶抑制剂已有 10 多年的历史研究, 在此过程中, 研究者发现了很多小分子激酶抑制剂, 不少也通过 FDA 的审批上市了, 大多针对 EGFR、VEGFR、BCR-ABL、BRAF 等。然而, 在疾病的发生发展过程中, 其他很多激酶也起到十分重要的作用, 如蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG)、钙调蛋白依赖的蛋白激酶 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase, CAMK) 等, 都是有待研究者去深究的。此外, FDA 审批通过的小分子激酶抑制剂中, 类型也比较单一, 绝大多数是蛋白激酶抑制剂, 只有一个是 2014 年审批通过的脂质激酶抑制剂, 即艾代拉里斯 (Idelalisib, Zydelig®, Gilead Sciences)。此前 20 多年也有很多关于脂质激酶抑制剂的临床前和临床研究, 都无实质性进展^[41]。研究者或许可以考虑改变研究方法去找到具有临床疗效的脂质激酶抑制剂。



第二, 小分子激酶抑制剂使用范围的局限。至今, FDA 共批准了 30 个小分子激酶抑制剂, 其中 29 个靶向治疗肿瘤, 只有唯一一个用于治疗类风湿关节炎, 是靶向 JAK3 的托法替尼 (Tofacitinib, Xeljanz®, Pfizer)。而事实上, 临床上很多疾病与激酶密切相关, 如 Rho 激酶与动脉粥样硬化、高血压、冠状动脉硬化等相关度比较大^[42]; 多种蛋白激酶 PKA、CAMK 等与神经退行性疾病相关^[43]; 酪氨酸激酶抑制剂与银屑病、疱疹和系统性红斑狼疮等免疫性皮肤病的发病关系密切^[44-45]。这些都提示小分子激酶抑制剂可以将受益范围扩大, 不仅仅局限于肿瘤患者。

第三, 激酶抑制剂的耐药性。对于癌症治疗来说, 最后导致治疗失败的很大的一个原因是耐药性的产生。随着药物的使用, 机体内肿瘤细胞产生继发性的基因突变或亚克隆选择, 造成含有新基因突变的耐药性肿瘤细胞的产生和扩增, 最终导致肿瘤治疗的失败。其次, 目前已有研究表明个体可能存在肿瘤异质性, 当面对患者自身存在肿瘤异质性的时候, 如何选择合适的激酶抑制剂进行治疗。随着精准医疗计划的提出, 肿瘤小分子激酶抑制剂以及肿瘤异质性用药的问题也有望能够得到解决。精准医疗是以个体化医疗为基础, 通过基因组测序以及生物信息与大数据分析等学科交叉应用的新型医疗模式。可以通过大样本人群使用肿瘤小分子激酶抑制剂, 进行特定的分析与鉴定, 从而更为精确地找寻到药物耐药的的根本原因和新的治疗靶点, 并针对肿瘤患者特定的肿瘤特性或异质性进行精确分析和分类, 确定和解析肿瘤小分子激酶抑制剂的最佳应用模式, 如通过不同的小分子激酶抑制剂组合的临床试验或者其他形式的联合用药, 寻找解决药物耐药和个体自身肿瘤异质性的治疗方法。

综上所述, 在过去的 15 年中, 在临床上, 肿瘤小分子激酶抑制剂已取得了卓越的成效。而在精准医疗计划下, 小分子激酶抑制剂也必将能够克服现在面临的诸多挑战, 更好地服务人类医疗事业。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 28-39
- [2] Muller S, Chaikuad A, Gray NS, et al. The ins and outs of selective kinase inhibitor development. *Nat Chem Biol*, 2015, 11: 818-21
- [3] Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer*, 2002, 38: S3-10
- [4] Navolanic PM, Steelman LS, McCubrey JA. EGFR family signaling and its association with breast cancer development and resistance to chemotherapy (review). *Int J Oncol*, 2003, 22: 237-52
- [5] Bellezza I, Bracarda S, Caserta C, et al. Targeting of EGFR tyrosine kinase by ZD1839 ("Iressa") in androgen-responsive prostate cancer *in vitro*. *Mol Genet Metab*, 2006, 88: 114-22
- [6] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*, 2001, 37: S3-8
- [7] Wakeling AE. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2: 382-7
- [8] Belani CP. Emerging role of erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2004, 6: S6
- [9] Qiu C, Tarrant MK, Choi SH, et al. Mechanism of activation and inhibition of the HER4/ErbB4 kinase. *Structure*, 2008, 16: 460-7
- [10] Dhillon S, Wagstaff AJ. Lapatinib. *Drugs*, 2007, 67: 2101-8; discussion 2109-10
- [11] Mukherjee A, Dhadda AS, Shehata M, et al. Lapatinib: a tyrosine kinase inhibitor with a clinical role in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8: 2189-204
- [12] Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *J Biol Chem*, 2006, 281: 33577-87
- [13] Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 3908-14
- [14] Khan NA, Mirshahidi S, Mirshahidi HR. A novel insertion mutation on exon 20 of epidermal growth factor receptor, conferring resistance to erlotinib. *Case Rep Oncol*, 2014, 7: 491-6
- [15] Xu W, Soga S, Beebe K, et al. Sensitivity of epidermal growth factor receptor and ErbB2 exon 20 insertion mutants to Hsp90 inhibition. *Br J Cancer*, 2007, 97: 741-4
- [16] Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1689-99
- [17] Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1700-9
- [18] Steuer CE, Khuri FR, Ramalingam SS. The next generation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer. *Cancer*, 2015, 121: E1-6
- [19] Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell*, 2009, 15: 232-9
- [20] Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*, 2009, 15: 220-31
- [21] Van der Veldt AA, Lubberink M, Bahce I, et al. Rapid de-

- crease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs. *Cancer Cell*, 2012, 21: 82-91
- [22] Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 11-23
- [23] Cui JJ, Tran-Dube M, Shen H, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem*, 2011, 54: 6342-63
- [24] Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2537-9
- [25] Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*, 2014, 4: 662-73
- [26] Buchdunger E, Matter A, Druker BJ. Bcr-Abl inhibition as a modality of CML therapeutics. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1551: M11-8
- [27] Druker BJ. Imatinib: a viewpoint by Brian J. Druker. *Drugs*, 2001, 61: 1775-6
- [28] Legros L, Hayette S, Nicolini FE, et al. BCR-ABL(T315I) transcript disappearance in an imatinib-resistant CML patient treated with homoharringtonine: a new therapeutic challenge? *Leukemia*, 2007, 21: 2204-6
- [29] Verma A, Kambhampati S, Parmar S, et al. Jak family of kinases in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2003, 22: 423-34
- [30] Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1455-7
- [31] Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib: a new JAK1/2 inhibitor that offers promising options for treatment of myelofibrosis. *Future Oncol*, 2011, 7: 1035-43
- [32] Nagilla M, Brown RL, Cohen EE. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Adv Ther*, 2012, 29: 925-34
- [33] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2013, 369: 32-42
- [34] Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*, 2004, 116: 855-67
- [35] Lott JP. Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1449-50
- [36] Watanabe M, Sowa Y, Yogosawa M, et al. Novel MEK inhibitor trametinib and other retinoblastoma gene (RB)-re-activating agents enhance efficacy of 5-fluorouracil on human colon cancer cells. *Cancer Sci*, 2013, 104: 687-93
- [37] King AJ, Arnone MR, Bleam MR, et al. Dabrafenib; pre-clinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions. *PLoS One*, 2013, 8: e67583
- [38] Garnock-Jones KP. Cobimetinib: first global approval. *Drugs*, 2015, 75: 1823-30
- [39] Lu H, Schulze-Gahmen U. Toward understanding the structural basis of cyclin-dependent kinase 6 specific inhibition. *J Med Chem*, 2006, 49: 3826-31
- [40] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2014, 370: 997-1007
- [41] Wu CY, Jan JT, Ma SH, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 10012-7
- [42] Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, 1997, 389: 990-4
- [43] Huang Y, Shenoy S, Lu B, et al. Kinase signaling dysfunction in Parkinson's disease: a reverse genetic approach in *Drosophila*. *J Neurogenet*, 2012, 26: 158-67
- [44] Shao WH, Cohen PL. The role of tyrosine kinases in systemic lupus erythematosus and their potential as therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10: 573-82
- [45] Ben-Bassat H, Klein BY. Inhibitors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis. *Curr Pharm Des*, 2000, 6: 933-42