

热休克蛋白 90 抑制剂 Ganetespib 治疗实体肿瘤研究进展

翟红燕, 梁萍

解放军总医院 介入超声科, 北京 100853

摘要: 分子伴侣热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90) 能够通过泛素化途径保护细胞内蛋白质功能, 其在肿瘤细胞中呈过表达状态, 维持肿瘤细胞生长、增殖、抗凋亡及转移能力。Ganetespib 是目前广泛应用于多种肿瘤治疗临床试验的小分子 HSP90 抑制剂, 其单药具有高效能的抗肿瘤活性, 联合用药能增强标准化疗或其他靶向治疗疗效, 且能同时克服多种肿瘤的耐药机制, 本文就 Ganetespib 在多种人类恶性实体肿瘤治疗中的疗效进行讨论。

关键词: 热休克蛋白 90; Ganetespib; 非小细胞肺癌; 乳腺癌; 恶性黑色素瘤

中图分类号: R 730.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)05-0506-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.05.025

网络出版时间: 2016-02-19 10:29:33

网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160219.1029.002.html

Advances in ganetespib as inhibitor of HSP90 in treatment of solid tumors

ZHAI Hongyan, LIANG Ping

Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIANG Ping. Email: liangping301@126.com

Abstract: The heat shock protein 90 (HSP90) molecular chaperone protects cellular proteins through the ubiquitin-proteasome pathway. HSP90 is overexpressed in cancer cells to maintain the potential of survival, proliferation, anti-apoptosis and metastasis. This review focuses on the small molecule HSP90 inhibitor-ganetespib, which has been widely used in the clinical trials of cancer treatment. Single-agent HSP90 inhibitor therapy is efficacious. Besides, this inhibitor can potentiate the effects of other molecularly targeted therapy and standard chemotherapy while overcoming drug resistance in some type of tumors. The efficacy of ganetespib in treatment of human solid tumor is reviewed in this article.

Keywords: heat-shock proteins 90; ganetespib; non-small cell lung cancer; breast cancer; malignant melanoma

热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)是一种 ATP 依赖性分子伴侣, 能够帮助细胞内其他蛋白质进行正确的折叠, 调节其成熟及功能稳定。有研究证实, HSP90 在肿瘤细胞中的含量是正常细胞的 2~10 倍, 其底物蛋白包括肿瘤生长转移的多种关键信号分子, 且 HSP90 以高活性状态存在于肿瘤细胞中, 与正常细胞相比, 其在肿瘤细胞中显示出较靶向抑制剂更高的亲和力, 是目前最热门的抗肿瘤治疗靶点之一, 代表了一种极具前景的癌症治疗方法^[1]。第一代 HSP90 抑制剂是天然产物, 具有靶向抑制 HSP90 的作用, 但其在临床中的应用受到了药理学及安全性缺陷的制约。之后出现了多种根据不同化学结构合成的二代小分子 HSP90 抑制剂^[2]。与传统的靶向疗法(如激酶抑制剂等)选择性地作用于 1 个或几个肿瘤相关蛋白不同, 二代 HSP90 抑制剂可以同时干扰细胞内多种蛋白质功能, 从而提供一种由单一靶向分子干扰多种癌基因信号通路的方法^[3]。本文就二代 HSP90 抑制剂的临床研究进展及 Ganetespib 在多种人类恶性实体肿瘤治疗中的疗效进行综述。

收稿日期: 2015-09-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81127006; 81430039)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81127006; 81430039)

作者简介: 翟红燕, 女, 在读博士, 医师。研究方向: 肝癌热消融治疗的基础与临床研究。Email: zhaihongyannihao2009@126.com

通信作者: 梁萍, 女, 博士, 主任医师, 教授, 主任。Email: liangping301@126.com

1 第二代 HSP90 抑制剂的临床研究

1.1 嘌呤及嘌呤类似物 1)CNF 2024/BIIB021: 一项对淋巴细胞白血病及实体肿瘤的 I 期临床试验中, 口服 BIIB021 可引起乏力、低钠血症及低血糖等不良反应。慢性淋巴细胞白血病患者淋巴结体积较用药前减小 36%, 16 位实体肿瘤患者中有 11 位病情稳定。另外一项 I 期临床试验评估其与曲妥单抗联合应用治疗 HER2+ 乳腺癌的疗效, 药物不良反应包括腹泻、失语小发作、乏力、恶心、头晕及头痛等。另外, 最新的研究结果显示, BIIB021 无论单药还是联合放疗, 均可强效抑制食管鳞状上皮癌细胞株的活性, 且 BIIB021 可增强放疗的效果^[4]。

2)MPC-3100: MPC-3100 是 Myriad 制药公司旗下的 Myrexix 公司研发的一种 HSP90 抑制剂。目前报道了一项 MPC-3100 治疗难治性及晚期癌症的 I 期临床试验, 每日口服该药, 28 d 为 1 个周期, 剂量逐天递增。1 例患者在给予 245 mg/m² 剂量的 MPC-3100 后出现 2 级肾前性肾衰。另 1 例患者用药 21 d 后发生剂量依赖性室上性心动过速及呼吸衰竭^[5]。由于 MPC-3100 较差的溶解度及生物利用度, Myrexix 声明计划研发其前体药物 MPC-0767。

3)Debio 0932(CUDC-305): Curis 的科学家用碳取代嘌呤的 N3 制成一种嘌呤类似物-Debio 0932(CUDC-305)。2010 年 4 月, 得彪集团发起了评估 Debio 0932 治疗实体肿瘤及淋巴瘤的最大耐受剂量及安全性的 I 期临床试验。I a 部分是开放性剂量递增的实验, 共纳入 80 例受试者。I b 部分

针对特定实体肿瘤或淋巴瘤扩充了病例数,进一步评估药物的安全性、药代动力学及药效动力学,作为Ⅱ期临床试验给药剂量的预实验^[6]。

4)PU-H71:关于PU-H71治疗高级别实体肿瘤、淋巴瘤及骨髓增生异常综合征的Ⅰ期临床试验正在进行中。试验的主要目的是评估静脉用药的安全性、耐受性、最大耐受剂量及药代动力学特征。次要目的是评估药物的抗肿瘤活性、药代动力学及药物在肿瘤中的分布,选用的指标包括反应率、完全反应、部分反应、疾病稳定、反应持续时间及无进展生存期。第三研究终点是评估将124I-PU-H71作为一种无创的新方法预测高级别恶性肿瘤特定人群中药物的吸收及分布;评估治疗前后肿瘤组织病理标本中底物蛋白的表达;评估PU-H71在体内应用的敏感性以及治疗前后循环肿瘤细胞中底物蛋白的表达改变^[7]。

1.2 间苯二酚衍生物 间苯二酚衍生物是从单孢子菌属中分离出来的一种大环内酯类抗生素。除了间苯二酚结构外,该类化合物还包括反应性环氧化物及不饱和羰基基团。其很不稳定,在活体中缺少活性。但是,间苯二酚核心结构仍然存在于临床试验的多种小分子药物中,包括NVP-AUY922、KW-2478、AT13387及STA-9090等。尽管这些小分子化合物并不是直接从间苯二酚类似物中修饰得到,但是它们合成中的关键成分仍然是间苯二酚核心结构。

1)三唑类似物STA-9090(Ganetespib):STA-9090是一种由Synta制药公司研发的间苯二酚三唑酮复合物,其疗效已在多种实体肿瘤及血液系统恶性肿瘤的临床试验中得到证实。在STA-9090治疗实体肿瘤的包含35例受试者的Ⅰ期临床试验中,最大耐受剂量为216 mg/m²。剂量依赖性毒性反应为乏力、腹泻及转氨酶升高。其他常见不良反应包括腹痛、贫血、恶心、便秘及呼吸困难。1例直肠癌患者观察到部分反应,多例胃间质瘤、非小细胞肺癌及肾细胞癌患者病情稳定^[8]。

Ganetespib在非小细胞肺癌的治疗方面尤其值得关注,Ⅱ期临床试验将受试者随机分为以下几组:A组:EGFR;B组:KRAS;C组:EGFR及KRAS野生型;D组:EGFR和KRAS野生型伴腺癌病史;E组:A-D组获益患者联合应用多西他赛。主要研究终点为无进展生存期。常见不良反应包括乏力、腹泻、恶心、厌食及呼吸困难等,但都可以通过对症处理很快得到缓解。C组患者观察到1例部分反应、7例疾病稳定期超过16周。第14届世界肺癌大会中进一步报道了最新结果,C组及D组患者中8例含有EML4-ALK重排基因,75%对克唑替尼耐药的患者观察到病灶明显缩小。KRAS突变患者中62%也观察到肿瘤缩小。Ganetespib联合多西他赛作为非小细胞肺癌治疗的二线药物的Ⅲ期临床试验已经开始^[9]。

2)异恶唑衍生物NVP-AUY922/VER52296:NVP-AUY922为Novartis制药研发,目前用于多发性骨髓瘤及HER2+和ER+转移性乳腺癌治疗的Ⅰ期及Ⅱ期临床试验中。单药治疗实体肿瘤的Ⅰ期临床试验共纳入96例受试者,研究终点包括药代动力学及药效动力学。最大耐受剂量为70 mg/

m²。16例患者观察到部分反应,9例患者PET显示代谢改变。由此进行的转移性乳腺癌Ⅱ期临床试验报道,将曲妥单抗及贝伐单抗作为基线治疗的HER2+及ER+患者均观察到PET中代谢的改变^[10]。有报道将要研发口服NVP-AUY922制剂,届时会有更多的临床试验证实其疗效。

3)其他间苯二酚衍生物:其他间苯二酚衍生物还包括KW-2478及AT-13387。KW-2478是由日本协和麒麟发酵株式会社制药公司通过一种独特的先导优化方法合成的新型间苯二酚类似物^[11]。治疗多发性骨髓瘤及慢性淋巴细胞白血病的Ⅰ期临床试验结果显示,KW-2478剂量为99 mg/m²时无剂量依赖性毒性反应,增加剂量后的效果正在观察中。AT-13387是由Astex公司基于基因片段的药物研发方法开发的新型药物。Ⅰ期临床试验观察不同给药剂量对实体肿瘤的治疗效果。另外针对TKIs耐药的胃间质瘤患者联合伊马替尼或仅用单药治疗的Ⅱ期多中心随机试验也在进行中。

2 Ganetespib是一种具有高效能及良好耐受性的HSP90抑制剂

Ganetespib与目前研究中的大多数小分子HSP90抑制剂相似,可以竞争性结合HSP90的N末端ATP结合结构域,与NVP-AUY922、AT-13387及KW-2478一样,都是间苯二酚合成物,但是它的化学结构中包含了1个独特的三唑酮部分。它的分子量是364.4,比安沙霉素类及大多数二代抑制剂小很多。

有研究显示,在包含血液系统肿瘤及实体肿瘤在内的57种细胞系中,Ganetespib的作用效能优于17-AAG约20倍^[12],且在体外试验中,与NVP-AUY922相比,微摩尔级别的Ganetespib就可充分发挥活性^[13]。药物蓄积作用与17-AAG及17-DMAG在卵巢癌及乳腺癌异种移植瘤中的作用相似^[14-15]。Ganetespib的这些药代动力学特征能促进其在实体肿瘤中的广泛渗透,分布及保留。

在安全性及耐受性方面,Ganetespib具有良好的药理学特征,这也是其与第一代抑制剂最主要的区别之一。在结构方面,Ganetespib缺少苯醌环结构,而这种结构在一定程度上与格尔德霉素类似物的剂量依赖性肝毒性有关。有学者应用大鼠模型将Ganetespib的肝毒性与17-DMAG进行对比,结果显示增加Ganetespib两倍剂量,甚至超过最大治疗剂量,Ganetespib处理组丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶的水平没有发生任何变化。在对照组中,以低于Ganetespib 12.5倍剂量的17-DMAG处理小鼠,就可观察到明显的剂量依赖性肝酶学指标升高及组织学的肝损害^[3]。除此之外,某些新的HSP90抑制剂应用过程中也观察到药物相关性视力损伤,如NVP-AUY922和SNX-5422。有学者在应用啮齿类动物模型评估HSP90抑制剂的视网膜毒性实验中,发现了光感受器退化与视网膜药物分布及滞留的关系^[16]。与NVP-AUY922不同,Ganetespib并没有累积在小鼠眼睛中,而是很快从视网膜组织中清除。Ganetespib没有引起与NVP-AUY922暴露相似的大量感光细胞死亡。到目前为止,在超过800例研究对象中只有一小部分视力受到影响,这进一步验证了Ganetespib临床应用的安全性。

3 Ganetespiib单药抗肿瘤治疗效果

研究者们已经证实人类肿瘤是通过诱导癌基因突变、过表达和(或)嵌合激酶来维持生长及存活。重要的是,多种癌蛋白都是HSP90的底物蛋白,包括乳腺癌中的人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2),非小细胞肺癌中的突变表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)易位,胃间质肿瘤中的突变KIT以及恶性黑色素瘤中的突变BRAF。因此,合理评估HSP90抑制剂单药治疗疗效需要选择表达上述癌蛋白的肿瘤类型。

ALK基因重排和棘皮动物微管相关蛋白4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)被认为是基因突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的致瘤因素。目前ALK酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼在这部分人群中的成功应用可作为分子靶向治疗的典范。由于EML4-ALK融合蛋白是明确的HSP90的底物蛋白,因此有研究应用Ganetespiib来评估将HSP90作为靶点替代酪氨酸激酶抑制剂治疗肺癌的可能性^[17]。结果显示,Ganetespiib治疗后EML4-ALK表达减少,NSCLC细胞系多个癌基因信号通路重排受阻,与之前报道的17-AAG及其水溶性衍生物IPI-504作用一致^[18-19]。但是,与克唑替尼对比,Ganetespiib在体外实验中显示出更加明显的抗肿瘤效能,且在异种移植瘤模型中能明显延长动物的生存时间^[17]。因此,Ganetespiib对ALK及其他HSP90调节的信号通路的多模式效应较单用酪氨酸激酶抑制剂表现出了更加完全及持久的效果。在另一项研究中,ALK基因重排的NSCLC患者接受IPI-504或Ganetespiib单药治疗均可观察到持续客观的肿瘤应答^[20-21]。另外,其他两种涉及到癌基因重排的激酶ROS1和RET也对Ganetespiib等HSP90抑制剂敏感。ALK、ROS1及RET的融合是NSCLC治疗极具前景的分子靶点。

在乳腺癌中,大量实验证据表明HER2过表达的肿瘤对HSP90尤为敏感^[22]。而且,一项II期临床试验对单用曲妥单抗治疗而出现进展的转移性HER2+乳腺癌患者给予17-AAG联合曲妥单抗治疗,临床获益非常明显^[23]。但17-AAG的临床试验因其明显的不良反应而停止,因此需要给这些患者提供其他有效的、可耐受的HSP90抑制剂治疗的机会。就这一点而言,对Ganetespiib在HER2+乳腺癌患者中的药理学描述应包括对癌基因有效持久的应答能力,使其在临床应用中可以间歇性给药。近期国外学者报道,错义突变p53基因在人类肿瘤中表达率达到40%~50%,清除稳定型突变p53蛋白,同时保留野生型突变p53蛋白的功能一直是研究者们几十年来致力研究的癌症治疗方案。要实现这一目标,靶向抑制HSP90或许是目前第1个也是唯一1个可行的策略。他们在乳腺癌异种移植瘤模型中应用17-DMAG处理小鼠,发现药物处理组能够清除稳定型突变P53蛋白,使肿瘤体积明显缩小,小鼠生存时间延长,这一结果在野生型突变p53阴性组也可以观察到。随后他们应用Ganetespiib替代17-DMAG处理小鼠,发现前者抗肿瘤效能高于后者近50倍,且没有明显的不良反应^[24]。

三阴性乳腺癌是乳腺癌中的一种高风险类型,具有侵袭性强、预后差、缺乏有效靶向治疗药物等特点。最近出现的多效性HSP90抑制剂可能在三阴性乳腺癌的治疗方面也具有可观的潜力。与HER2+或雌激素受体阳性乳腺癌不同,这种特殊的病理类型缺少统一的分子生物学特征,因此无法找到明确的药物治疗靶点。与小分子抑制剂PU-H71及PF4942847的研究结果相似,Ganetespiib的多模式作用在三阴性乳腺癌的体外及活体模型中均显示出强有力的抗肿瘤活性^[25]。而且在乳腺癌肺转移的小鼠模型中应用Ganetespiib也可观察到明显的抑制肿瘤生长作用^[25]。成人三阴性乳腺癌接受Ganetespiib单药治疗,临床观察到肺及淋巴结转移病灶明显缩小,进一步证明了这种药的抗肿瘤转移能力^[25],同时表明肿瘤的转移高度依赖HSP90分子伴侣的活性,1个或多个HSP90依赖性信号通路驱动转移瘤的生长及存活。多种分子水平的改变在三阴性乳腺癌中还没有得到完全证实,其中EGFR、KIT、HIF-1 α 及DNA修复通路的多个成员都是确定的HSP90的底物。尽管目前要确定对HSP90抑制剂治疗发生应答的最终可作为肿瘤标记物的某种具体底物蛋白还面临巨大的挑战,但以上研究的结果表明了Ganetespiib在转移性三阴性乳腺癌中的治疗潜力。

4 Ganetespiib联合用药抗肿瘤治疗效果

尽管HSP90抑制剂单药治疗ALK驱动及HER2过表达的疾病临床疗效显著,但是其他HSP90底物蛋白相关疾病在治疗中的获益程度有待观察。如胃间质细胞瘤的发生多由于激活KIT基因突变,对HSP90抑制剂治疗特殊敏感。但是,实验动物模型及患者穿刺病理结果表明,对于KIT基因及其下游信号通路的持久抑制并不能靶向阻滞HSP90。一项评估Ganetespiib对胃间质细胞瘤患者治疗效果的II期临床试验中也发现,即使每周给予Ganetespiib,HSP90抑制剂抗肿瘤作用仍非常有限^[26]。在这种情况下,HSP90抑制剂作为联合治疗的一部分却能发挥较好的效果。就这一点而言,Ganetespiib在某些肿瘤中能够增强标准化疗及分子靶向治疗的疗效,为开发这种小分子抑制剂而成为新的联合治疗策略的一部分提供了强有力的理论支持。

紫杉醇是具有代表性的化疗药物之一,具备抗有丝分裂作用,用于多种人类恶性肿瘤的治疗,包括肺癌、乳腺癌及卵巢癌等。然而临床应用中这种系统性的细胞毒性药物最主要的缺点是多种重要的、剂量依赖性的不良反应。HSP90抑制剂与紫杉醇联合应用的协同获益在多种肿瘤模型研究中均得到证实,表明它们互不重叠且相互补充的作用机制适用于多种癌症类型^[27-29]。

Ganetespiib在紫杉醇基础上表现出的补充获益机制是多方面的,包括前生存信号缺失,直接影响细胞周期以及加重有丝分裂障碍等。因此,应用Ganetespiib等有效的HSP90抑制剂联合治疗肿瘤可以提升治疗效果,且不增加不良反应,更重要的是,联合治疗可能同时使一部分非HSP90底物蛋白驱动的恶性肿瘤患者获益。

在KRAS基因突变的NSCLC中,Ganetespiib的研究直观地揭示了联合治疗可以有效消除癌基因KRAS的活性^[30]。

激活KRAS基因突变是NSCLC最主要致瘤因素之一,与其不良预后密切相关^[31]。但是,KRAS被证实是一种非常棘手的药物治疗靶点,KRAS突变的NSCLC对目前的治疗方法几乎没有反应,迫切需要一种新的治疗策略。尽管KRAS本身不是HSP90的底物蛋白,但突变KRAS可以刺激其下游信号通路的多种对HSP90抑制剂敏感的效应蛋白异常表达,包括经典的RAF/MEK/ERK以及PI3K/AKT/mTOR信号通路。而且,最近的一些研究结果为在KRAS突变阳性的肺癌中联合应用靶向MAP-ERK激酶和磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)/AKT抑制剂提供了强有力的理论基础,即这种联合应用可以双倍阻滞有丝分裂信号通路,起到非常好的抗肿瘤效果^[32-33]。由于抑制HSP90可以同时影响上述两个致瘤性信号通路,因此联合应用Ganetespiib和PI3K/mTOR抑制剂的效果也在KRAS突变的NSCLC中进行了评估。正如预料的一样,这种药物的联合应用在体外实验中可以有效阻断由KRAS突变导致的多种信号级联反映,且在异种移植瘤模型中可以明显增强抗肿瘤治疗效果^[34]。mTOR信号通路是以上两种药物作用机制在分子水平上的交汇点。这些研究结果表明,同时抑制HSP90及mTOR可以作为KRAS突变性肺癌的新的联合治疗方法。

多数恶性皮肤黑色素瘤的BRAF基因有突变,BRAF基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶。BRAF绝大部分突变形式为BRAFV600E突变,该突变导致下游RAF/MEK/ERK信号通路持续激活,对肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移至关重要^[35]。但是与KRAS不同,突变BRAF被证实是抗黑色素瘤等V600E突变肿瘤的有效作用靶标之一,而且首个BRAFV600E靶向抑制剂威罗菲尼于2011年被FDA批准上市,用于治疗BRAFV600E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,也是典型的基于基因诊断选择用药的靶向治疗药物。除此之外,突变BRAF是高敏感性的HSP90底物蛋白,有研究表明,单用Ganetespiib治疗BRAF基因突变的黑色素瘤细胞系,效果较威罗菲尼或变构MEK抑制剂要好很多^[36]。许多观察黑色素瘤联合阻滞BRAF及MEK突变的实验都在进行中,初步的研究结果显示,这种治疗方案与单药治疗相比不但能增强抗肿瘤效果,而且对阻滞或延缓威罗菲尼耐药也是一种有效的方法^[37]。

5 Ganetespiib可以克服多种耐药机制

从对Ganetespiib的特性研究中得出的最重要的发现是其能够克服包括TKIs在内的多种靶向药物导致的各种形式的内在性及获得性药物耐受。T790M突变是EGFR 20外显子中的一个点突变,是目前公认的NSCLC对TKIs耐药的最主要机制。Ganetespiib能够克服NSCLC细胞系的耐药表型,无论EGFR突变状态如何都可以维持完整的抗肿瘤能力^[12]。除此之外,TKIs耐药也可以来源于其他肿瘤发生机制。如肝细胞生长因子是MET癌蛋白的一种配体,其能够通过MET的磷酸化作用激活PI3K/AKT信号通路,从而诱导EGFR突变型NSCLC对TKIs发生耐受^[38]。Ganetespiib对这种耐药机制具有同样有效的作用。更重要的是,Ganetespiib

能够克服ALK突变阳性NSCLC对克唑替尼的耐药,多个临床中心的实验结果及临床证据也证实了这一点^[17]。目前有研究报道,克唑替尼耐药患者中观察到不同氨基酸位点的多种特定ALK激酶结构域突变^[39]。有学者观察到ALK结构域中L1196M位点突变的克唑替尼耐药NSCLC对HSP90抑制剂17-AAG高度敏感^[40]。临床前实验结果显示,无论突变位点或氨基酸替代存在与否,Ganetespiib对突变ALK表达的细胞系均存在明显的细胞毒性。总之,这些研究数据强调了Ganetespiib对克唑替尼耐受患者的治疗潜力。

大部分BRAF基因突变的恶性黑色素瘤患者,由于内在性地对BRAF抑制剂产生耐药,故初次使用威罗菲尼治疗失败,且临床应用过程中的耐药性使得药物治疗效果受到限制。多种耐药机制可以解释肿瘤对BRAF抑制剂耐受,其中包括MAPK信号通路的重新激活。HSP90抑制剂造成多种信号通路同时受阻,从而能够克服肿瘤对BRAF抑制剂复杂的耐药机制。

6 结语

第一代热休克蛋白抑制剂的临床应用由于其低效能及高不良反应而受到阻碍,而第二代抑制剂克服了多数缺陷,具有相对较高的效能及安全性。根据Ganetespiib的药理学及药效学研究结果,可以认为其是目前临床应用效果最为显著的一种HSP90抑制剂。Ganetespiib目前已经接受了14种临床试验的评估,包括与多西他赛联合治疗非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验(NCT01348126和NCT01798485)。随着我们对HSP90生物学认识的不断进展,Ganetespiib有望在未来恶性肿瘤治疗新策略中占据一席之地。

参考文献

- 1 Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (1): 64-76.
- 2 Biamonte MA, Van De Water R, Arndt JW, et al. Heat shock protein 90: inhibitors in clinical trials [J]. J Med Chem, 2010, 53 (1): 3-17.
- 3 Taipale M, Jarosz DF, Lindquist S. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11 (7): 515-528.
- 4 Wang XT, Bao CH, Jia YB, et al. BIIB021, a novel Hsp90 inhibitor, sensitizes esophageal squamous cell carcinoma to radiation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452 (4): 945-950.
- 5 Yu MK, Samlowski WE, Baichwal V, et al. MPC-3100, a fully synthetic, orally bioavailable Hsp90 inhibitor, in cancer patients [J/OL]. http://meetinglibrary.asco.org/content/42577-74.
- 6 Debiopharm International SA. Study of Debio 0932 in Patients With Advanced Solid Tumours or Lymphoma [R/OL]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01168752.
- 7 National Cancer Institute. PU-H71 in Patients With Solid Tumors and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma That Have Not Responded to Standard Treatment [R/OL]. https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01581541.
- 8 Goldman JW, Raju RN, Gordon GA, et al. A phase I dose-escalation study of the Hsp90 inhibitor STA-9090 administered once weekly in patients with solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (15): 2529.
- 9 Ramalingam S, Goss G, Rosell R, et al. A randomized phase II study of ganetespiib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1) [J]. Ann Oncol, 2015, 26 (8): 1741-

- 1748.
- 10 Schroder CP, Pedersen JV, Chua S, et al. Use of biomarkers and imaging to evaluate the treatment effect of AUY922, an HSP90 inhibitor, in patients with HER2+ or ER+ metastatic breast cancer [C]. ASCO Annual Meeting, 2011.
 - 11 Nakashima T, Ishii T, Tagaya H, et al. New molecular and biological mechanism of antitumor activities of KW-2478, a novel nonansamycin heat shock protein 90 inhibitor, in multiple myeloma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (10): 2792-2802.
 - 12 Ying W, Du Z, Sun L, et al. Ganetespiib, a unique triazolone-containing Hsp90 inhibitor, exhibits potent antitumor activity and a superior safety profile for cancer therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11 (2): 475-484.
 - 13 Eccles SA, Massey A, Raynaud FI, et al. NVP-AUY922 : a novel heat shock protein 90 inhibitor active against xenograft tumor growth, angiogenesis, and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (8): 2850-2860.
 - 14 Banerji U, Walton M, Raynaud F, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for the heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitor 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in human ovarian cancer xenograft models [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (19 Pt 1): 7023-7032.
 - 15 Eiseman JL, Lan J, Lagattuta TF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 17-demethoxy 17- [(2-dimethylamino) ethyl] amino] geldanamycin (17DMAG, NSC 707545) in C.B-17 SCID mice bearing MDA-MB-231 human breast cancer xenografts [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55 (1): 21-32.
 - 16 Zhou D, Liu Y, Ye J, et al. A rat retinal damage model predicts for potential clinical visual disturbances induced by Hsp90 inhibitors [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273 (2): 401-409.
 - 17 Sang J, Acquaviva J, Friedland JC, et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in Non-Small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3 (4): 430-443.
 - 18 Chen Z, Sasaki T, Tan X, et al. Inhibition of ALK, PI3K/MEK, and HSP90 in murine lung adenocarcinoma induced by EML4-ALK fusion oncogene [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (23): 9827-9836.
 - 19 Normant E, Paez G, West KA, et al. The Hsp90 inhibitor IPI-504 rapidly lowers EML4-ALK levels and induces tumor regression in ALK-driven NSCLC models [J]. *Oncogene*, 2011, 30 (22): 2581-2586.
 - 20 Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33): 4953-4960.
 - 21 Socinski MA, Goldman J, El-Hariry I, et al. A multicenter phase II study of ganetespiib monotherapy in patients with genotypically defined advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (11): 3068-3077.
 - 22 Arteaga CL. Why is this effective HSP90 inhibitor not being developed in HER2+ breast cancer? [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (15): 4919-4921.
 - 23 Modi S, Stopeck A, Linden H, et al. HSP90 inhibition is effective in breast cancer : a phase II trial of tanespimycin (17-AAG) plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (15): 5132-5139.
 - 24 Alexandrova EM, Yallowitz AR, Li D, et al. Improving survival by exploiting tumour dependence on stabilized mutant p53 for treatment [J]. *Nature*, 2015, 523 (7560): 352-356.
 - 25 Proia DA, Zhang C, Sequeira M, et al. Preclinical activity profile and therapeutic efficacy of the HSP90 inhibitor ganetespiib in triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (2): 413-424.
 - 26 Demetri GD, Heinrich MC, Chmielowski B, et al. An open label phase 2 study of the Hsp90 inhibitor ganetespiib (STA-9090) in patients (pts) with metastatic and/or unresectable GIST [C]. Chicago : American Society of Cancer Oncology Annual Meeting, 2011.
 - 27 Münster PN, Basso A, Solit D, et al. Modulation of Hsp90 function by ansamycins sensitizes breast cancer cells to chemotherapy-induced apoptosis in an RB- and schedule-dependent manner [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7 (8): 2228-2236.
 - 28 Sain N, Krishnan B, Ormerod MG, et al. Potentiation of paclitaxel activity by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in human ovarian carcinoma cell lines with high levels of activated AKT [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5 (5): 1197-1208.
 - 29 Solit DB, Basso AD, Olshen AB, et al. Inhibition of heat shock protein 90 function down-regulates Akt kinase and sensitizes tumors to Taxol [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (9): 2139-2144.
 - 30 Acquaviva J, Smith DL, Sang J, et al. Targeting KRAS-mutant non-small cell lung cancer with the Hsp90 inhibitor ganetespiib [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11 (12): 2633-2643.
 - 31 Rieley CJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6 (2): 201-205.
 - 32 Engelman JA, Chen L, Tan X, et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers [J]. *Nat Med*, 2008, 14 (12): 1351-1356.
 - 33 Meng J, Dai B, Fang B, et al. Combination treatment with MEK and AKT inhibitors is more effective than each drug alone in human non-small cell lung cancer in vitro and in vivo [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (11): e14124.
 - 34 Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (10): 1239-1246.
 - 35 Acquaviva J, Smith DL, Jimenez JP, et al. Overcoming acquired BRAF inhibitor resistance in melanoma via targeted inhibition of Hsp90 with ganetespiib [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13 (2): 353-363.
 - 36 Corcoran RB, Settleman J, Engelman JA. Potential therapeutic strategies to overcome acquired resistance to BRAF or MEK inhibitors in BRAF mutant cancers [J]. *Oncotarget*, 2011, 2 (4): 336-346.
 - 37 Yano S, Wang W, Li Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9479-9487.
 - 38 Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer--early successes and future challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9 (5): 268-277.
 - 39 Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (18): 7535-7540.
 - 40 Paraiso KH, Haarberg HE, Wood E, et al. The HSP90 inhibitor XL888 overcomes BRAF inhibitor resistance mediated through diverse mechanisms [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (9): 2502-2514.