

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.052

成纤维细胞生长因子受体 - 癌症治疗新靶点 *

张 静 李晓莉[△] 王 萌 洪 璇 杨朝阳 周永芳

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:成纤维细胞生长因子(FGFs)通过作用于其受体(成纤维细胞生长因子受体,FGFRs)在许多生理过程中发挥重要作用,如胚胎形成、创伤修复、血管生成等。近年来,越来越多的证据表明 FGFRs 是某些癌症的驱动基因,并且以“细胞自治”的方式维持肿瘤细胞的恶性特征,通过诱导促有丝分裂和生存信号、促进肿瘤细胞侵袭转移、促进上皮间质转化、促进血管生成及参与肿瘤复发耐药作用作为癌基因参与肿瘤发生发展进程的多重步骤,但也有研究证实 FGFR 信号在某些肿瘤类型中具有抑制肿瘤的功能。这些研究结果使得 FGFRs 成为越来越具有吸引力的癌症治疗新靶点。本文阐述了 FGFRs 信号通路在多种肿瘤中的作用,并且对于研发或试验阶段的抗 FGFRs 药物(包括小分子酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体)进行了概括。

关键词:FGFRs;FGFs;癌症;治疗

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)17-3393-05

Fibroblast Growth Factor Receptors:A New Therapeutic Targets in Cancer*

ZHANG Jing, LI Xiao-li[△], WANG Meng, HONG Xuan, YANG Chao-yang, ZHOU Yong-fang

(The Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Fibroblast growth factors (FGFs) acting through their cognate receptors (FGFRs) play vital roles in many physiologic processes, including embryogenesis, wound healing, angiogenesis and so on. Studies in the last few years have uncovered increasing evidence that FGFRs are driving oncogenes in certain cancers and act in a cell autonomous fashion to maintain the malignant properties of tumour cells, and promote multiple steps of cancer progression by inducing mitogenic and survival signals, promoting epithelial-mesenchymal transformation, invasion, metastasis and tumour angiogenesis, as well as participating in treatment resistance and tumor recurrence, but there is unequivocal evidence for a tumour suppressive role of FGFR in some tumors. In this article, we describe the role of FGFRs in various tumours, and summarize the range of agents currently employed or in development to antagonise FGFRs, including small molecule tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies.

Key words: FGFRs; FGFs; Cancer; Therapy

Chinese Library Classification(CLC): R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3393-05

前言

成纤维细胞生长因子 (FGFs)/成纤维细胞生长因子受体 (FGFRs)信号通路在许多生理过程中起着至关重要的作用。但越来越多的研究表明,异常的 FGF/FGFR 信号通路参与多种肿瘤的发生发展,抑制 FGF/FGFR 信号通路可能成为有效的癌症治疗策略。本文将总结 FGFRs 在癌症进展过程中发挥的作用,并对其研究新进展进行阐述。

1 FGFs 和 FGFRs

哺乳动物 FGFs 家族由 18 个相关多肽 (FGF1-10, FGF16-23)组成,根据序列同源性和进化关系可以分为以下 6 个亚科:FGF1-2;FGF3,FGF7,FGF10,FGF22;FGF4-6;FGF8, FGF17-18;FGF9,FGF16,FGF20;FGF19,FGF21,FGF23;尽管

成纤维细胞生长因子同源因子(FHFs,包括 FGF11-14)与 FGFs 具有高度的序列同源性及结构相似性,但不能激活 FGFRs,因此不能被划分为 FGFs 家族^[1]。另外,FGF15 是鼠与人类 FGF19 的直系同源基因。

FGFs 与其受体(FGFRs)结合而发挥作用。FGFRs 由 5 个成员组成。FGFR1-4 由胞外配体结合域,单向跨膜域和胞内酪氨酸激酶域组成。其中,胞外部分由三个类 Ig 环(I-III)组成。Ig I 和 Ig II 之间存在一个富含丝氨酸的酸性链接序列,称为酸盒。Ig I 和酸盒在受体自动抑制过程中发挥作用,而 Ig II 和 Ig III 构成了 FGFs 的结合位点。在 FGFR1-3, Ig III 的可变剪接形成 III b 和 III c 同源异构体。FGFR1b-3b 和 FGFR1c-3c 亚型具有独特的配体结合特异性(除与 FGF1 结合外)和组织表达特异性。FGFRb 亚型通常表达于上皮组织,而 c 亚型通常表达于间质组织。产生于上皮或间质组织的配体通常特异性激活相反组织的

* 基金项目:黑龙江省青年科学基金项目(QC2012C005)

作者简介:张静(1987-),女,硕士研究生,E-mail:season_zhangjing@163.com

△ 通讯作者:李晓莉,E-mail:Lixl4088@sina.com

(收稿日期:2014-12-10 接受日期:2014-12-28)

受体,如产生于上皮组织配体将激活间质组织受体,反之亦然。一些配体(如 FGF1)同时能与 FGFRb 和 FGFRc 亚型结合。与 FGFR1-4 相比,FGFR5 (也称为 FGFR1) 缺乏胞内激酶域部分,并且其功能尚不清楚,但有研究表明它具有抑制细胞增殖及促进细胞分化的功能^[3],也有研究认为它作为 FGFs 诱饵是 FGFRs 信号通路的负向调节因子^[3]。

2 信号传导

2.1 三元复合物形成和受体激活

大多数 FGFs 通过硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (HSPGs) 与 FGFRs 结合。FGFs 通过静电作用与 HSPGs 结合。HSPGs 不仅作为储存库将 FGFs 储存于细胞外基质防止其降解,还能将其运载到细胞表面。FGFs 通过蛋白酶或特定 FGF 结合蛋白从细胞外基质释放,随后以 FGF/HS/FGFR 三元复合物的形式与细胞表面的 FGFR 结合。结合后三元复合物二聚化,形成一个 FGF-FGFR 功能单元。二聚作用导致胞内酪氨酸激酶域及羧基末端发生分子间转磷酸作用,从而激活 FGFRs^[4]。FGF19、FGF21 及 FGF23 亚科与 HS 亲和力较低,而是依靠 Klotho 蛋白质作为重要的组织选择性辅助因子与 FGFR 结合^[2,5]。

2.2 下游信号通路

FGFRs 通过多条胞内信号通路传递信号。一方面,FGFRs 酪氨酸残基磷酸化为含有 SH2 域的多肽提供了结合位点,如磷脂酶 C γ (PLC γ) 和结合物蛋白 (Crk)。PLC γ 结合到活化 FGFRs 的 C 末端酪氨酸残基上,随后水解二磷酸肌醇(PIP₂)产生二脂酰甘油(DAG)和三磷酸肌醇(PIP₃);PIP₃ 触发钙释放及蛋白激酶 C(PKC)激活^[1]。而 PKC 通过磷酸化 Raf 在一定程度上强化了 MAPK 通路。另一方面,衔接蛋白 FRS2 是 FGFRs 信号与下游通路联系的桥梁。FRS2 与活化 FGFRs 近膜域结合,并发生磷酸化激活。活化的 FRS2 与生长因子受体结合蛋白 (Grb2) 结合,随后 Grb2 分别招募 SOS 和 Gab1 激活下游 Ras/Raf/MEK/ERK(MAPK)通路和 PI3K/Akt 通路。FRS2 也能使 Scr 激活,将 FGFRs 信号与皮动蛋白和细胞骨架连接起来,使细胞具有运动性。此外,FGFRs 也能激活其他信号通路,如 STAT3 通路。

2.3 信号通路调控因子

FGFs/FGFRs 信号调节许多重要的信号转导通路和生理过程,所以严格的反馈调节机制至关重要,尤其是负性调节。

Sprouty 家族在 RTK 信号负向调节中发挥重要作用。FGFR 信号激活 Sprouty 家族,反过来,Sproutys 在 ERK 激活路径的多个水平抑制 FGFR 信号传递。Sproutys 能与 Grb2 结合并阻止其与 FRS2 和 MAPK 通路的相互作用^[1,3];Sproutys 还能作用于 Raf 进而阻断 Ras-ERK 激活^[6];另外,有研究发现 Sproutys 也能抑制 PLC-ERK 激活途径^[5]。乳腺癌、肝癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌中均发现 Sproutys 水平下调,并且 Sprouty2 过表达减缓肝脏肿瘤形成^[6]。MKP3(MAPK 磷酸酶 3)通过使 ERK1/2 去磷酸化削弱 MAPK 通路发挥抑制 FGFR 信号的作用^[4,7]。Sef(FGF 表达类似物)是 FGFR 信号通路的另一个负反馈调节因子,但其作用机制尚不明确。有研究认为 Sef 作用于细胞膜水平,抑制 FGFR 和 FRS2 磷酸化激活,进而抑制下游 Ras/Raf/MEK/ERK 通路和 PI3K/Akt 通路激活;另外有报道称

Sef 在下游 MEK/ERK 水平抑制 FGFR 介导的 MAPK 通路^[7]。在乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌中均发现 Sef 下调^[8,9]。此外,有研究发现神经元细胞粘附分子 (N-CAM)、N-钙粘蛋白 (N-cadherin)、Spred 家族等也参与 FGFR 信号的负向调节。

FLRT 家族为 FGFR 信号通路的正反馈调节因子。FLRT3 通过加强 FGFRs 介导的 MAPK 通路发挥作用。另外也有研究发现 FLRT1 和 FLRT2 也有加强 FGFR 信号的作用^[10]。

3 FGFRs 信号在肿瘤发生发展中的作用

FGF/FGFR 在调控细胞增殖、存活、分化及迁移中发挥重要作用,然而失控的 FGFRs 信号与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。研究发现,一些癌症中 FGFRs 通过基因扩增、染色体易位和突变几种机制过度激活。越来越多的证据表明,FGF/FGFR 信号作为癌基因参与肿瘤发生发展进程的多重步骤,但也有研究证实 FGFRs 在某些肿瘤类型中具有抑制肿瘤的功能。

3.1 FGFRs 参与肿瘤细胞增殖、分化、浸润、转移

过度增殖及永生性是肿瘤细胞的特征。多项研究发现 FGFRs 促进肿瘤细胞增殖、生存。Ishiwata 等应用 FGFR2IIIc cDNA 转染胰腺癌细胞系后促进细胞增殖,将转染细胞和未转染细胞分别都种植到裸鼠皮下和 NOG 鼠,发现转染组皮下及胰腺原位肿瘤均大于对照组,肝转移数量多于对照组;而应用 siRNA 下调 FGFR2IIIc 表达或者应用抗 FGFR2 抗体抑制 FGFR2IIIc 活性后发现肿瘤细胞增殖、转移均受到抑制,从而证实 FGFR2IIIc 促进胰腺癌细胞增殖^[10]。Lamont 等应用 FGFR 小分子抑制剂处理发生 FGFR3 突变的膀胱癌细胞系后发现细胞周期进展停滞和细胞凋亡^[11]。根据不同的细胞类型,FGF/FGFR 信号通路通过激活不同的信号通路调节肿瘤细胞增殖及生存,如 PI3K/Akt/ β -Catenin-CBP 通路、MAPK 通路、RSK 通路^[7]。

很多研究认为上皮间质转化(EMT)不仅参与胚胎发育、组织再生,还与肿瘤浸润转移密切相关。EMT 过程中,上皮细胞失去细胞顶点极性、细胞间连接,E-钙粘蛋白表达下降,并开始表达间质标记物,从而获得侵袭和迁移能力。FGFR1 参与介导 EMT 发生。FGFR1 分别通过 MAPK 和 PI3K/Akt 途径促进 Snail 基因表达并提高其稳定性,从而促进 EMT 发生,这允许肿瘤细胞“获得自由”,并向周围浸润及远处转移。Taylor 等将 FGFR4 抑制的 RMS 细胞系种植到小鼠体内后发现肿瘤生长减慢,肺转移减少;而鼠 RMS 细胞系 FGFR4 突变激活后导致肿瘤细胞增殖及转移能力增强,从而证实 FGFR4 突变激活促进 RMS 转移,并且有望成为 RMS 的治疗靶点^[12]。

3.2 FGFRs 与肿瘤血管生成

新血管生成是肿瘤细胞生长、转移所必需的,它为肿瘤提供所需氧气、营养物质,同时有是肿瘤细胞转移的媒介。FGFs 是最先被识别的血管生成因子,并且在内皮细胞增殖、迁移、粘附和其他血管生成过程中的作用已得到广泛认可。首先,已知 FGF2 可诱导 VEGF 在血管内皮细胞的表达,FGFR1、VEGFR 是促血管生成的主要受体。其促血管生成作用可能基于 FGF-VEGF 信号通路之间的相互联系。其次,FGFR1 信号上调 Ang2 表达并降低 Ang1 水平。Ang1 发挥稳定血管作用,而 Ang2 与之相反。一方面,Ang2 增加内皮细胞对 VEGF 的敏感

性,增强其促血管生成作用;另一方面,Ang2 增强内皮细胞对 TNF α 的敏感性,从而增加细胞粘附分子的表达并促进炎症细胞趋化。另外,肿瘤细胞内 FGFR1 信号传递导致 MAPK 途径不断激活,通过增加趋化因子 IL-8 的表达和分泌促进炎症细胞趋化。促进肿瘤相关的炎症细胞包括淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞,其中以巨噬细胞最为重要。巨噬细胞分为两个亚型,即经典激活型(M1)和选择激活型(M2),其中 M2 与肿瘤进展相关。M2 不仅能释放 VEGF、IL-8、FGF2、TNF α 等,也可分泌一系列蛋白酶,如基质金属蛋白酶(MMP)。MMP 破坏基底膜,从而促进内皮细胞迁移,并促进储存于细胞外基质的生长因子释放,如 FGFs、VEGFs 等。综上所述,FGFRs 信号为肿瘤创建了一个促血管生成的微环境,促进肿瘤血管生成。Feng 等应用 FGFRs 抑制剂处理人类前列腺癌小鼠移植模型导致肿瘤生长完全抑制,并显著抑制肿瘤血管生成^[13]。

3.3 FGFRs 与肿瘤复发及耐药

随着肿瘤内科治疗,特别是靶向治疗的发展,肿瘤治疗取得了巨大进步,但原发性或继发性耐药又成为一个亟待解决的问题,因此了解耐药机制至关重要。FGFRs 在多种肿瘤治疗耐药中发挥重要作用。

Thomson 等提出,在 NSCLC 细胞系 (H358) 中增高的 PDGFR 和 FGFR1 通过 TGF β 诱导 EMT^[14],而 EMT 与肿瘤细胞侵袭转移及表皮生长因子受体 (EGFR) 耐药有关。Hideki Terai 等发现吉非替尼耐药型 NSCLC 细胞株(PC9 GR)中 FGF2 和 FGFR1 表达水平高于吉非替尼敏感型 NSCLC 细胞株 (PC9),而抑制 FGF2 或 FGFR1 可以恢复 PC9 GR 对吉非替尼的敏感性^[15]。一项关于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)获得性耐药机制的研究发现,NSCLC 细胞系通过上调 FGFR2 和 FGFR3 介导急性 EGFR-TKI 获得性耐药发生,并认为 EGFR 和 FGFR 抑制剂联合应用较单独应用可能取得更好的治疗效果^[16]。还有研究认为 FGF/FGFR 信号通路是 EGFR 野生型 NSCLC EGFR-TKI 原发性耐药的重要机制^[17]。以上结果提示 FGFRs 参与 EGFR-TKI 原发性和 / 或获得性耐药的机制,并有望成为部分 NSCLC 患者抗 EGFR-TKI 耐药的有效治疗靶点。Oliveras-Ferraros 等也发现 FGFR3 活化介导 KRAS 突变的野生型鳞癌细胞对西妥昔单抗耐药^[18]。此外,在一项研究肿瘤化疗耐药的实验中,应用阿霉素处理乳腺癌细胞系并对存活细胞基因表达水平进行分析,发现 FGFR4 表达水平上调,应用 FGFR4 抗体导致表达 FGFR4 的乳腺癌细胞系化疗敏感性提高^[1]。Turner 等发现 FGFR1 扩增的乳腺癌细胞系对 4-OH- 他莫昔芬(4-OHT)部分耐药,但应用 FGFR1siRNA 沉默 FGFR1 后,其对 4-OHT 敏感性增加,表明 FGFR1 扩增与乳腺癌内分泌治疗耐药有关^[19]。另外,Yadav 等证实 FGFR3 激活介导 BRAF V600E 黑色素瘤细胞帕妥珠单抗耐药发生^[20]。除了诱导实体瘤对化疗、TKI 及内分泌治疗的耐药性,FGFRs 也在血液系统肿瘤耐药性的产生过程中发挥作用^[21]。

复发是肿瘤患者死亡的常见原因之一,研究表明 FGFR 及 EMT 相关分子能促进具有肿瘤干细胞(CSC)属性的转移性内皮细胞形成,这群细胞具有自我更新能力和多向转移潜能,是肿瘤复发的来源。

3.4 FGFRs 与肿瘤抑制

如上所述,FGFRs 在肿瘤发生发展的多个步骤发挥致癌作用,然而也有研究发现 FGFR2 在某些肿瘤类型具有一定的肿瘤抑制功能。Amann 等发现肝细胞癌组织及细胞系中 FGFR2IIIb 表达低于非瘤组织或正常肝细胞,或者发生 FGFR2IIIb 表达缺失;应用 FGFR2IIIb 转染 HCC 细胞系导致肿瘤细胞增殖、迁移能力显著下降,凋亡增加;将转染细胞种植到裸鼠皮下导致肿瘤生长缓慢,并发生大片凋亡^[22]。同样,膀胱癌、前列腺癌、唾液腺癌中也发现 FGFR2 下调,FGFR2 转染后肿瘤细胞生长抑制。另外,FGFR2 突变也具有抗肿瘤活性。Wang 等发现在体内外实验中 FGFR2IIIc 胞外域突变(S252W)均能抑制乳腺癌细胞系和前列腺癌细胞系生长、血管生成及转移^[23]。此外,也有研究发现部分黑色素瘤发生 FGFR2 功能丧失性突变^[10]。FGFR2 在不同类型肿瘤中具有截然相反的功能,导致这一现象发生的机制还有待探索。

4 FGFRs 与癌症

4.1 乳腺癌

人类乳腺癌中发现多种 FGFRs 家族成员异常表达。多项研究发现,大约 10%的乳腺癌发生 FGFR1 所处的 8p11-12 染色体区域扩增,并且与预后不良有关^[1,19]。人类或小鼠乳腺癌细胞系中 FGFR1 激活导致肿瘤细胞增殖、生存、侵袭能力增强^[19],进一步证实了 FGFR1 作为乳腺癌致癌基因的潜能。最近有研究报道,FGFR1 扩增与乳腺癌内分泌治疗耐药有关^[19]。在三阴性乳腺癌亚组中发现 FGFR2 扩增,并且对 FGFR2 抑制剂具有较强敏感性^[1]。因此,FGFR2 有望成为 FGFR2 扩增的三阴性乳腺癌亚组新的治疗靶点。此外,FGFR4 异常表达也发现于人类乳腺癌细胞系,并与乳腺癌细胞系化疗耐药有关^[1]。

4.2 膀胱癌

尿路上皮癌(UCC)是最常见的膀胱癌(UC)类型,70%-80%的 UCC 具有低分级非侵袭性的特点,大约 70%的这类 UCC 发生 FGFR3 突变激活^[24]。应用 FGFR3 基因敲除技术处理 UC 细胞系或应用 FGFR3 小分子抑制剂及 FGFR3 单克隆抗体可诱导细胞周期进展停滞或细胞凋亡增多;同时,在 UC 异种移植模型中也观察到肿瘤生长减慢^[1,11]。60%-80%的低分级非侵袭性 UCC 发生复发。最近数据表明,对 FGFR3 突变 UC 患者尿液进行突变 FGFR3 水平监测能预测肿瘤复发^[1,4]。

4.3 肺癌

肺癌根据病理类型分为 NSCLC 和小细胞肺癌(SCLC)。在两种病理类型中均发现 FGFRs 异常表达。Marek 等发现 FGFs 和 FGFRs 在 NSCLC 细胞系中频繁共表达,而沉默 FGF2 或应用 FGFR 抑制剂后,细胞系增殖、生长受抑,表明 FGFs 和 FGFRs 组成自分泌环路在 NSCLC 中发挥重要作用^[17]。Wiss 等对 232 例肺癌标本进行了系统的基因突变监测及基因拷贝数分析,发现肺鳞癌中 FGFR1 显著扩增,并通过荧光原位杂交技术证实 FGFR1 以独立阵列方式存在于肺鳞癌标本;应用 FGFR 抑制剂处理细胞系后观察到 FGFR1 扩增的细胞系生长抑制,凋亡增加,应用抑制剂处理 FGFR 扩增的肺鳞癌小鼠模型导致肿瘤缩小^[25]。同样,在 SCLC 中也发现 FGFR1 基因扩增,抑制 FGFR1 活性后观察到小鼠模型体内肿瘤细胞增殖减慢、凋亡增

加,肿瘤生长减缓^[1]。

4.4 前列腺癌

大量研究证实前列腺癌基质或上皮细胞中 FGFR3 异常表达促进前列腺癌发生发展^[4]。另外,FGFR1 过表达也在前列腺癌进展中发挥一定作用。研究证实,前列腺癌中多种 FGFs(如 FGF1、FGF2、FGF6-9)上调,而 40%的低分化前列腺癌表达 FGFR1^[1]。FGF/FGFR 自分泌信号环路扰乱基质-上皮相互作用,导致 EMT 发生,从而诱导前列腺上皮内瘤变形成。应用 FGFR 抑制剂在体内外实验中均能有效抑制前列腺癌^[13]。

4.5 其他癌症类型

除以上所述,异常的 FGFRs 信号也发现与其他多种恶性肿瘤,如胃癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、横纹肌肉瘤、多发性骨髓瘤(MM)、8p11 骨髓增生综合症(EMS)、脑胶质瘤等^[1,8,26]。

5 FGFRs 与治疗

如前所述,FGFRs 参与癌症发生发展的多个步骤,并且在多种恶性肿瘤中均发现失控的 FGFRs,这使得 FGFRs 有望成为癌症治疗的新靶点。近年来一些以 FGFRs 为治疗靶点的药物已进入临床试验阶段,这些药物主要分为两种:小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和单克隆抗体。

表 1 应用于临床或处于研发阶段的 FGFRs 抑制剂

Table 1 Inhibitors of the FGFRs that are currently used in clinical and/or undergoing clinical evaluation

Drug	Company	Inhibits(targets)	Development stage
Small-molecule tyrosine kinase inhibitors: nonselective FGFR TKIs			
TKI258/Dovitinib	Novartis	FGFR,PDGFR,VEGFR,FLT3,c-KIT,Trk	III
BIBF1120/Nintedanib	Boehringer Ingelheim	FGFR,PDGFR,VEGFR,LCK,FLF3,SRC,LYN	III
BMS582664/Brivanib	Bristol-Myers Squibb	FGFR,VEGFR	III
E-3810	Ethical Oncology of Science	FGFR1,VEGFR	I
E7080/Lenvatinib	Eisai	FGFR,PDGFR,VEGFR,c-KIT	III
ENMD-2076	Entremed	FGFR,PDGFR,VEGFR,FLT3,c-KIT,Aurora,RET,SRC,CSF-1	II
TSU 68/Orantinib	Taiho Pharmaceutical	FGFR,PDGFR,VEGFR	III
AP24534/Ponatinib	Ariad	FGFR,PDGFR,VEGFR,c-KIT	III
AB1010/Masitinib	AB Science	FGFR3, PDGFR, c-KIT	III
GW786034/Pazopanib	GlaxoSmithKline	FGFR,VEGFR, PDGFR, c-KIT	III
Regorafenib	Bayer	FGFR, PDGFR, VEGFR, c-KIT, RET	III
Small-molecule tyrosine kinase inhibitors: selective FGFR TKIs			
AZD4547	AstraZeneca	FGFR1-3	I/II
BGJ398	Novartis	FGFR1-3	I
LY2874455	Eli Lilly	FGFR1-4	I
FGFR monoclonal antibodies			
MGFR1877S	Genentech	FGFR3	I
R3Mab	Genentech	FGFR3	NA
RG7444	Roche	FGFR3	I
PRO-001	Pro Chon Biotech	FGFR3	NA
GP369	Aveo	FGFR2	NA
HuGAL-FR21	Galaxy	FGFR2	NA

注:缩写:FLT3=FMS 样的酪氨酸激酶 3,c-KIT=干细胞因子受体,RET=孤儿受体酪氨酸激酶,CSF-1=巨噬细胞集落刺激因子/集落刺激因子-1,LCK=淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶,SRC=鸡肉瘤病毒基因组致瘤基因,LYN=V-Yes-1 Yamaguchi 肉瘤病毒相关癌基因同源物,Aurora=Aurora 激酶,TrkA=酪氨酸激酶原癌基因 A,PDGFR=血小板衍生生长因子受体,VEGFR=血管内皮生长因子受体。

Note: Abbreviations:FLT3=Fms-related tyrosine kinase 3,c-KIT=stem cell factor receptor,RET=orphan receptor tyrosine kinase,CSF-1=Macrophage colony-stimulating factor/colony-stimulating factor 1,LCK=lymphocyte cell-specific protein-tyrosine kinase,SRC=rous sarcoma virus oncogene,LYN=V-Yes-1 Yamaguchi Sarcoma Viral Related Oncogene Homolog,Aurora=Aurora kinase,TrkA=tyrosine kinase proto-oncogene A,PDGFR=platelet derived growth factor,VEGFR=vascular endothelial growth factor.

5.1 FGFRs 小分子酪氨酸激酶抑制剂

FGFR TKI 以 FGFR 胞内激酶域 ATP 结合位点为靶点抑制 FGFR 激活,可应用于 FGFRs 过表达、FGFRs 突变或表达 FGFR- 融合蛋白的肿瘤类型。根据 TKI 作用范围不同可分为非选择性 FGFR TKI 和选择性 FGFR TKI。

由于 PDGFRs、VEGFRs 和 FGFRs 激酶域的高度结构相似性,大多数 FGFR TKI 同时具有抑制 PDGFR、VEGFR 的活性。多重激酶抑制剂使得一种 TKI 可应用于多种肿瘤类型,并能在肿瘤进展的多个阶段发挥抑癌作用。如 Dovitinib/TKI258 是非选择性 FGFR1-3 抑制剂,同时可作用于 VEGFR1-3、PDGFR α/β 、FLT3 (FMS 样酪氨酸激酶 3)、KIT、RET、TrkA、CSF-1。TKI258 能通过两种途径发挥抑癌作用:一方面,直接抑制 FGFRs、PDGFRs 介导的致癌作用;另一方面通过抑制 FGFRs、VEGFRs 及 PDGFRs 介导的血管生成间接抑制肿瘤发展^[27,28]。已完成的临床试验证实 TKI258 在多种肿瘤中具有抗肿瘤活性^[15]。现在 TKI258 仍处于一系列安全性和有效性检测临床试验中。TKI258 在晚期实体瘤前瞻性 I 期临床试验中最常见的不良反应是乏力和胃肠道反应。另外,已进入临床试验的非选择性 FGFR TKI 还有很多(见表 1)。然而,在抑制多种生长因子受体的基础上,多种激酶抑制剂可能会导致更多的毒副反应发生,如与 VEGFR 抑制有关的副反应有高血压、心血管疾病和尿蛋白增多。因此非选择性 FGFR TKI 能否有效安全的发挥抗肿瘤活性仍需进行更多的临床试验。

最近,一些选择性 FGFR TKI 已进入临床试验。如 AZD4547、BGJ398 和 LY2874455^[29]。研究表明,AZD4547 和 BGJ398 是 FGFR1-3 的强效抑制剂,而 LY2874455 是一个 pan-FGFR 抑制剂(作用于 FGFR1-4)。三种 TKI 在多种肿瘤模型中均显示出强效抗肿瘤活性^[5]。虽然 AZD4547 和 LY2874455 具有较弱的 VEGFR2 抑制活性,但并未发现 VEGFR2 介导的毒性作用。目前 AZD4547 正在进行晚期实体瘤 I 期临床试验、AZD4547 联合依西美坦对照依西美坦单药治疗 FGFR1 扩增的 ER 阳性乳腺癌患者随机双盲 II 期临床试验和 AZD4547 对照紫杉醇单药治疗 FGFR2 扩增的晚期胃癌或胃食管交界癌 II 期临床试验;BGJ398 已进入 FGFR1 或 FGFR2 扩增或 FGFR3 突变的晚期实体瘤 I 期临床试验;LY2874455 正在进行非选择性肿瘤患者 I 期临床试验^[29]。选择性 FGFR TKI 临床前研究发现,由于 FGF23 信号阻断,发生高磷血症导致组织钙化^[5]。由于 FGFs 与 FGFRs 结合具有选择性,FGFR 亚型特异性抑制剂可能避免这一副反应发生。

5.2 FGFRs 单克隆抗体

以 RTKs 为靶点的单克隆抗体能阻止配体受体结合及受体二聚作用,从而直接抑制癌症进展,同时也可间接通过免疫系统促进肿瘤细胞清除。此外抗体可以结合各种分子,包括毒素和放射性同位素,这为肿瘤细胞靶向化疗或放疗提供了希望。

目前几种 FGFRs 单克隆抗体正处于研发阶段。R3Mab 是 FGFR3 特异性抗体,能够显著抑制野生型 FGFR3 或突变型 FGFR3 膀胱癌及 MM 小鼠模型的肿瘤生长^[1]。第一个进入临床研究的是 MGFR1877S,FGFR3 特异性抗体,目前正处于 t(4;14)易位型 MM 患者 I 期临床试验及晚期实体瘤 I 期临床试验

阶段^[28]。GP369 和 HuGAL-FR21 均为 FGFR2 单克隆抗体,在 FGFR2 扩增的胃癌和乳腺癌小鼠模型显著抑制肿瘤生长^[5]。由于抗体抗原反应的高度特异性,以 FGFR 亚型为靶点的单克隆抗体将大大降低治疗副反应。但单克隆抗体只能应用于 FGFRs 胞外域正常的肿瘤,不能应用于表达 FGFR- 融合蛋白的肿瘤类型。

6 展望

综上所述,FGFRs 通过多种机制参与肿瘤发生发展的多步骤,为开发肿瘤治疗新的靶点提供了希望。近年来大量 FGFRs 抑制剂进入研发阶段,FGFRs 抑制剂不仅能直接作用于 FGFRs 抑制肿瘤生长,也能通过抑制 FGFRs 介导的血管生成间接抑制肿瘤进展,另外,FGFRs 抑制剂有望应用于肿瘤化疗、内分泌或靶向治疗耐药的治疗。由于 FGFRs 在人体广泛表达并参与许多生理过程,所以安全性问题在 FGFR 抑制剂开发改良过程中必须慎重考虑。另外,针对某个癌症个体如何选择合适的 FGFR 抑制剂也是我们充分利用这一新靶点所要面临的挑战。

参考文献(References)

- [1] Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer [J]. *Biochem J*, 2011, 437(2): 199-213
- [2] Trueb B. Biology of FGFR1, the fifth fibroblast growth factor receptor [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6): 951-964
- [3] Steinberg F, Zhuang L, Beyeler M, et al. The FGFR1 Receptor Is Shed from Cell Membranes, Binds Fibroblast Growth Factors (FGFs), and Antagonizes FGF Signaling in Xenopus Embryos [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 2193-2202
- [4] Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, et al. Roles of Fibroblast Growth Factor Receptors in Carcinogenesis [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(11): 1439-1452
- [5] Brooks AN, Kilgour E, Smith PD. Molecular Pathways: Fibroblast Growth Factor Signaling: A New Therapeutic Opportunity in Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7): 1855-1862
- [6] Anderson K, Nordquist KA, Gao X, et al. Regulation of Cellular Levels of Sprouty2 Protein by Prolyl Hydroxylase Domain and von Hippel-Lindau Proteins [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(49): 42027-42036
- [7] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 116-129
- [8] Korc M, Friesel RE. The Role of Fibroblast Growth Factors in Tumor Growth [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2009, 9(5): 639-651
- [9] Kachroo N, Valencia T, Warren AY, et al. Evidence for downregulation of the negative regulator SPRED2 in clinical prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3): 597-601
- [10] Ishiwata T, Matsuda Y, Yamamoto, et al. Enhanced Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 IIIc Promotes Human Pancreatic Cancer Cell Proliferation [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(5): 1928-1941
- [11] Lamont FR, Tomlinson DC, Cooper PA, et al. Small molecule FGF receptor inhibitors block FGFR-dependent urothelial carcinoma growth in vitro and in vivo [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(1): 75-82
- [12] Taylor JG, Cheuk AT, Tsang PS, et al. Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3395-3407

- 15(30): 5561-5564
- [8] Anavian J, Gauger EM, Schroder LK, et al. Surgical and functional outcomes after operative management of complex and displaced intra-articular glenoid fractures [J]. *Journal of Bone & Joint Surgery-American Volume*, 2012, 94-A(7): 645-653
- [9] Bartonicek J, Cronier P. History of the treatment of scapula fractures [J]. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery*, 2010, 130(1): 83-92.
- [10] Audigé L, Kellam JF, Lambert S, et al. The AO Foundation and Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA) scapula fracture classification system: focus on body involvement [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2014, 23(2): 189-196
- [11] Neuhaus V, Bot AGJ, Guitton TG, et al. Scapula Fractures: Interobserver reliability of classification and treatment [J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2014, 28(3): 124-129
- [12] Harvey E, Audige L, Herscovici DJ, et al. Development and validation of the new international classification for scapula fractures[J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2012, 26(6): 364-369
- [13] Cole PA, Gauger EM, Schroder Lisa K. Management of scapular fractures [J]. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2012, 20(3): 130-141
- [14] Bartonicek J, Fric V. Scapular body fractures: results of operative treatment[J]. *International Orthopaedics*, 2011, 35(5): 747-753
- [15] Gauger EM, Cole PA. Surgical Technique: A minimally invasive approach to scapula neck and body fractures [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011, 469(12): 3390-3399
- [16] Cunningham G, Ladermann A, Peter R. Advantages of the junbluth forceps in open reduction internal fixation of glenoid fractures: A report of 1 case[J]. *Techniques in Orthopaedics*, 2012, 27(4): 269-274
- [17] Patterson JM, Galatz L, Streubel PN, et al. CT evaluation of extra-articular glenoid neck fractures: Does the glenoid medialize or does the scapula lateralize? [J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2012, 26(6): 360-363
- [18] 李锦青, 王健, 唐康来. 多层螺旋 CT 最大强度投影测量肩胛盂斜倾角的价值[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 6(11): 60-61
- Li Jin-qing, Wang Jian, Tang Kang-lai. Value of maximum intensity projection of multi slice spiral CT in measuring scapula glenoid inclination angle[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 6(11): 60-61
- [19] Ada JR, Miller ME. Scapula fractures. Analysis of 113 cases [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1991, 269 (8): 174-180
- [20] Anavian J, Conzatti JM, Khanna G, et al. A reliable radiographic measurement technique for extra-articular scapular fractures [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(12): 3371-3378
- (上接第 3397 页)
- [13] Feng S, Shao L, Yu W, et al. Targeting fibroblast growth factor receptor signaling inhibits prostate cancer progression [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(14): 3880-3888
- [14] Thomson S, Petti F, Sujka-Kwok I, et al. Kinase switching in mesenchymal-like non-small cell lung cancer lines contributes to EGFR inhibitor resistance through pathway redundancy [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(8): 843-854
- [15] Terai H, Soejima K, Yasuda H, et al. Activation of the FGF2-FGFR1 Autocrine Pathway: A Novel Mechanism of Acquired Resistance to Gefitinib in NSCLC Cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(7): 759-767
- [16] Ware KE, Marshall ME, Heasley LR, et al. Rapidly Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in NSCLC Cell Lines through De-Repression of FGFR2 and FGFR3 Expression [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14117
- [17] Marek L, Ware KE, Fritzsche A, et al. Fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor-mediated autocrine signaling in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(1): 196-207
- [18] Oliveras-Ferreros C, Queralt B, Vazquez-Martin A, et al. Cross-suppression of EGFR ligands amphiregulin and epiregulin and de-repression of FGFR3 signalling contribute to cetuximab resistance in wild-type KRAS tumour cells [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106 (8): 1406-1414
- [19] Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 2085-2094
- [20] Yadav V, Zhang X, Liu J, et al. Reactivation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway by FGF receptor3 (FGFR3)/Ras mediates resistance to vemurafenib in human B-RAF V600E mutant melanoma [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(33): 28087-28098
- [21] de Brito LR, Batey MA, Zhao Y, et al. Comparative pre-clinical evaluation of receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(9): 1233-1240
- [22] Amann T, Bataille F, Spruss T, et al. Reduced expression of fibroblast growth factor receptor 2IIIb in hepatocellular carcinoma induces a more aggressive growth [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(3): 1433-1442
- [23] Wang J, Liu XT, Huang H, et al. Antitumor activity of a recombinant soluble ectodomain of mutant human fibroblast growth factor receptor-2 IIIc [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 110(9): 1656-1666
- [24] Iyer G, Milowsky MI. Fibroblast growth factor receptor-3 in urothelial tumorigenesis [J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(3): 303-311
- [25] Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2 (62): 62-93
- [26] Xie L, Su X, Zhang L, et al. FGFR2 Gene Amplification in Gastric Cancer Predicts Sensitivity to the Selective FGFR Inhibitor AZD4547 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9): 2572-2583
- [27] Konecny GE, Kolarova T, O'Brien NA, et al. Activity of the Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors Dovitinib (TKI258) and NVP-BGJ398 in Human Endometrial Cancer Cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(5): 632-642
- [28] Dieci MV, Arnedos M, Andre F, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors as a Cancer Treatment: From a Biologic Rationale to Medical Perspectives [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(3): 264-279