

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.042

抗 VEGF/VEGFR 靶向肿瘤血管药物的研究进展*

李伊培¹ 郝永义² 张连成² 高丽华² 邵勇² 刘羽² 潘芸³高招刚³ 胡显文^{2△} 陈惠鹏^{2△} 张嵘¹

(1 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁 沈阳 110016; 2 军事医学科学院生物工程研究所 北京 100071;

3 安徽大学生命科学院 安徽 合肥 230601)

摘要:研究表明,肿瘤的生长转移和新血管的生成有密切关系,其中血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其信号途径在肿瘤血管生成中起关键作用。阻断该途径的任何环节均可有效抑制肿瘤血管的生成,进而抑制肿瘤的生长和转移。近年来,已有多以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤血管生成药物投入临床应用,其中 bevacizumab 为第一个获批上市的抗肿瘤血管生成药物。继 bevacizumab 后,一种以基因工程手段获得的人 Fc 融合蛋白 Zaltrap 也成功在美国上市,这种杂交分子的药代动力学明显优于单克隆抗体,能更好的遏制肿瘤血管的发生并消退已形成的肿瘤血管。在肿瘤的临床治疗中,Zaltrap 比 bevacizumab 显示出更大的优势。此外,VEGFC/D Trap 及小分子酪氨酸激酶抑制剂也能有效抑制肿瘤血管的生成。在此对以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤血管生成药物进行综述。

关键词: VEGF/VEGFR; 肿瘤血管生成; 抗肿瘤药物; Aflibercept

中图分类号: R979.1; Q78 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)16-3158-05

Progress in Anti-tumor Angiogenesis Drugs Targeting VEGF/VEGFR*

LI Yi-pei¹, XI Yong-yi², ZHANG Lian-cheng², GAO Li-hua², SHAO Yong², LIU Yu², PAN Yun³, GAO Zhao-gang³,HU Xian-wen^{2△}, CHEN Hui-peng^{2△}, ZHANG Rong¹

(1 School of Biological Sciences, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, 110016, China; 2 Beijing Institute of

Biotechnology, Beijing, 100071, China; 3 School of Life Sciences, Anhui University, Hefei, Anhui, 230601, China)

ABSTRACT: Tumor growth and metastasis depend on angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF) and its signaling pathway play a key role in tumor-associated angiogenesis. Blocking any step in this pathway can effectively inhibit the tumor-associated angiogenesis and thereby inhibit the growth and metastasis of tumor. In recent years, there have been many anti-tumor angiogenesis drugs that target VEGF/VEGFR in clinical application, in which bevacizumab was the first one approved. After bevacizumab, Zaltrap, a human Fc fusion protein which was structured by genetic engineering, was also successful on sale in America. Pharmacokinetics of the fusion protein is significantly better than that of the monoclonal antibodies. In the therapeutics to tumor, Zaltrap shows greater advantage than bevacizumab. In addition, VEGFC/D Trap and tyrosine kinase inhibitors can also effectively inhibit tumor-associated angiogenesis. This review aimed to summarize the anti-tumor angiogenesis drugs which target VEGF/VEGFR.

Key words: VEGF/VEGFR; Tumor-associated angiogenesis; Anti-tumor drugs; Aflibercept

Chinese Library Classification: R979.1; Q78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3158-05

血管生成(angiogenesis)是在已存在的血管基础上形成新血管的过程。血管生成的过程涉及血管通透性增加,蛋白水解酶降解基底膜,内皮细胞的增殖、迁移并形成新生血管芽,新生血管的成熟^[1]。血管生成这一重要过程不仅存在于胚胎发育、女性子宫内膜周期性修复、伤口愈合等正常的生理状态下;也常见于湿性老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、肿瘤等病理状态下^[2]。血管生成是两类因子相互调控的结果^[3]:第一类为血管生成因子,如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生

长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板起源生长因子(platelet-derived endothelial growth factor, PDGF)等;第二类是血管生成抑制因子,如血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)、血管抑制素(angiostatin)等。正常生理状态下,二者处于平衡,某些病理状态时,血管生成因子表达过高从而破坏平衡,导致异常血管生成。

1971年, Folkman 提出了肿瘤的生长、转移依赖血管的概念。肿瘤初期生长时并不伴有新血管的生成,但其体积长到 1-2 mm³ 后,需要依赖新生血管来维持生存转移和对营养物质

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30973670;81202445)

作者简介:李伊培(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:微生物与生化药理学,电话:86-10-66948820 E-mail:liyipei@126.com

△通讯作者:胡显文, E-mail: huxianwen1969@126.com, 陈惠鹏: E-mail: chenhuipeng1963@126.com

(收稿日期:2013-09-30 接受日期:2013-10-26)

的需求^[9]。肿瘤血管内部崎岖,易形成高缺氧区,低氧分压又促使血管生成因子的表达,形成新的血管使肿瘤生长存活^[5]。在已知的血管生成因子中,VEGF的作用最为强烈,这为临床抗肿瘤药物的开发提供了更广的思路。本文着重对以VEGF及其受体VEGFR为靶点的大分子抗肿瘤药物的研究做一综述。

1 VEGF及其受体VEGFR的结构和生物学功能

VEGF家族包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)。通常所说的VEGF即指VEGF-A。VEGF-A是一种分子量在34—64KD之间的糖蛋白,在许多细胞中表达,如内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等。VEGF基因有八个外显子,经过选择性剪切外显子得到至少六个不同的亚型:VEGF-A121、VEGF-A145、VEGF-A165、VEGF-A183、VEGF-A189、VEGF-A206,其中VEGF-A121、VEGF-A165、VEGF-A189是表达量最大的亚型^[6]。这些VEGF-A的亚型不仅长度不一,并且与肝素或者神经纤毛蛋白(neuropilins, NRPS)的结合能力也不同,肝素是一种广泛使用的抗凝剂,NRP是VEGF的复合受体。VEGF-A165与肝素和neuropilins的亲合力都很低,但因其有与肝素结合的这一特点,VEGF-A165能附着在细胞质基质和细胞表面;而VEGF-A121缺少与肝素和neuropilins结合的区域,可以自由的扩散;VEGF-A189、VEGF-A206与肝素有着高亲合力,所以在细胞外基质积累。VEGF-B和PIGF的亚型也是通过外显子的选择性剪切和与肝素或者neuropilins的结合力不同区分的^[7]。在肿瘤血管发生过程中,VEGF-A是最主要的血管生成促进因子,激活静止的内皮细胞,促进细胞增殖、迁移和增加血管通透性。PIGF与VEGF-A合作协调共同完成上述作用。VEGF-B的作用至今尚未明确,缺少VEGF-B的小鼠能够存活但是具有异常的心脏传导。VEGF-B在人类肿瘤细胞中表达并且激活VEHGR1和NRP-1^[8]。VEGF-C、VEGF-D负责调控淋巴管的生成。VEGF-E存在于除哺乳动物外的脊椎动物中,能刺激血管内皮细胞的萌发、分裂、趋化性及血管生成,它与VEGFR2有极高亲合力,但不与VEGFR1结合^[89]。T. flavoviridis svVEGF,一种从蛇毒中发现的类VEGF分子,也被认为是VEGF家族的新成员^[9]。

血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs)包括五种:VEGFR1(Flt-1)、VEGFR2(KDR/Flk-1)、VEGFR3(Flt-4)、NRP-1、NRP-2,前三者属于酪氨酸蛋白激酶家族成员。这三种酪氨酸蛋白激酶受体均为跨膜蛋白,它由七个类免疫球蛋白结构域组成的胞外区、一个单独的跨膜片段、一个近膜片段和细胞内的酪氨酸蛋白激酶区域组成。VEGFR通过胞外区与VEGF结合后构象改变形成同源二聚体,激活胞内的酪氨酸激酶^[10]。其中VEGFR1与VEGF-A、VEGF-B、PIGF结合,是VEGF的高亲合力受体,与VEGF结合后抑制其与VEGFR2结合。虽缺少能够被VEGF刺激进而发生酪氨酸磷酸化的能力,但VEGFR1在血细胞生成过程中发挥重要作用,并能征募单核细胞、骨髓衍生细胞等能够组成肿瘤脉管系统的细胞^[11]。VEGFR2在血管和淋巴管内皮细胞中均有表达,可与VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D结合,是引起内皮细胞分裂、转移的最主要受体。VEGF介导的内源性肿瘤血管生

成及血管通透性增加都是通过与VEGFR2结合,使其磷酸化,调控下游基因表达实现的。VEGFR3正常生理情况下只在淋巴管内皮细胞表达,与VEGF-C、VEGF-D结合,参与淋巴管内皮细胞的增殖,迁移,并调节肿瘤的淋巴转移^[12]。

NRP是轴突生长锥指导分子信号素的受体。NRP1、NRP2作为VEGFR的复合受体,常在轴索末端、内皮细胞和一些肿瘤细胞内表达,通过增加VEGFRs的蛋白磷酸化程度增强VEGF途径的信号^[13]。

2 以VEGF/VEGFR为靶点的抗肿瘤血管生成药物的研究进展

血管生成对于肿瘤的生长和成功转移必不可少,它是一个复杂的、连续的、每一步骤都相对独立的多相过程。肿瘤血管结构畸形,组织淋巴回流受阻,传统药物很难到达肿瘤细胞,且肿瘤细胞易突变产生耐药性;而肿瘤血管内皮细胞因具有遗传上的统一性和稳定性,并能和血液中药物直接接触,较少可能的对药物产生耐药性,被认为是理想的治疗靶点^[2]。VEGF在血管生成过程中迅速大量上调,原位杂交技术显示VEGF mRNA在许多人类肿瘤组织中表达,包括肺、乳房、胃肠道、肾、卵巢等^[14]。阻断VEGF通路的任一环节,均可有效地抑制肿瘤血管生成,使肿瘤血管退化脱落,产生广谱抗肿瘤作用。现已有多种以VEGF/VEGFR为靶点的抗肿瘤药物经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,部分代表性上市和临床研究药物见表1。

2.1 Bevacizumab(Avastin)

Bevacizumab是一种93%人源化的鼠VEGF单克隆抗体,能够和人VEGF A的所有亚型结合,阻断VEGF/VEGFR信号通路,抑制肿瘤血管生成^[15]。2004年,bevacizumab(商品名Avastin)经FDA批准在美国上市,与化疗药物联合使用,作为治疗转移性结直肠癌的一线药物,成为第一个抗肿瘤血管生成药物。Bevacizumab可以改善肿瘤血管的畸形,使其趋于正常化,帮助化疗药物到达肿瘤组织。由于放、化疗诱导凋亡机制,肿瘤组织中的低氧分压诱导VEGF的表达,bevacizumab与放化疗药物的联用有效地预防此种继发性反应。

Bevacizumab临床前的人肿瘤裸鼠荷瘤实验表明,当给药量每周两次,每只鼠1-2 mg时,bevacizumab抑制肿瘤血管生成的作用达到最大,而DC101,一种广泛使用的VEGFR2单克隆抗体,用药量每周两次,每只鼠20-40 mg时,才能达到最大的抗肿瘤血管生成的作用^[16]。其他动物实验也证明bevacizumab可有效降低血管密度,抑制肿瘤生长。

I期临床研究显示,bevacizumab单独使用无毒副作用并且与一线化疗药物联用不增加化疗药物的毒性。在II期临床试验中,最令人瞩目的成果是bevacizumab与一线化疗药物联用于治疗结肠癌和非小细胞肺癌及其单独使用于肾细胞癌所取得的疗效,与给予安慰剂的对照组相比,施用bevacizumab的病人显著延长了疾病进展期^[17]。Bevacizumab与IFL(5-氟尿嘧啶/甲氧四氢叶酸)联用的III期临床实验中,与单独使用化疗药物相比,病人存活期延长,且体内无bevacizumab抗体。这项结果使bevacizumab被批准用于治疗转移性结直肠癌。但是在随后的实验中证实,IFL方案会增加毒性并降低疗效,已被

表 1 以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗血管生成药物
Table 1 Tumor angiogenesis inhibitors targeting VEGF/VEGFR

Category	Target molecule(s)	Tumors/Biological effect	Clinical status	Sponsor	Ref.
Monoclonal antibodies					
Bevacizumab (Avastin)	hVEGF	Colorectal and non-small-cell lung cancer	Approved	Roche/Genentech	[11]
Ranibizumab	VEGF-A	Choroidal melanoma	Phase III	Genentech	[14]
Ramucirumab (IMC-1121B)	VEGFR2	Gastric cancer and adenocarcinoma	Phase III	Imclone	[15]
IMC-18F1	VEGFR1	Prevents ligand binding to VEGFR1.	Phase I	Imclone	[16]
IgG fusion proteins					
Aflibercept (Zaltrap)	VEGFA, PlGF	Prevents ligand binding to VEGFR1 and VEGFR2. Combination treatments improve survival of patients with metastatic colorectal cancer.	Approved	Sanofi-Aventis/Regeneron	[14]
Multikinase inhibitors					
Pazopanib (Votrient)	VEGFRs, c-Kit, PDGFRs	Metastatic renal cell carcinoma	Approved	Glaxo Smithkline	[14]
Sorafenib (Nexavar)	VEGFRs, Flt-3, c-Kit, RET, RAF, PDGFR β	Hepatocellular cancer and metastatic renal-cell carcinoma	Approved	Bayer/Onyx	[14,17]
Sunitinib (Sutent)	VEGFRs, Flt-3, PDGFRs, RET, CSF-1	Metastatic renal cell carcinoma. Shows activity in neuroendocrine tumors.	Approved	Pfizer	[14,17]
Vandetanib (ZD6474, Zactima)	VEGFR2, VEGFR3, EGFR, RET	Medullary thyroid cancer.	Approved	Astra Zeneca	[14]
TKI258 (Dovitinib)	VEGFRs, PDGFRs, FGFRs	Shows promising antitumor activity in renal cell carcinoma.	Phase II	Active Biochemicals	[14]
CEP-11981	Tie2, VEGFRs	Tie2 and pan-VEGFR inhibitor	Phase I	Cephalon	[14]

Note; CSF-1=colony-stimulating factor-1; c-Kit=stem cell factor receptor; EGFR= endothelial cell growth factor receptor; hVEGF=human vascular endothelial growth factor; PDGFRs =platelet-derived growth factor receptors ; RET=ret receptor tyrosine kinase; Tie2= Tie receptor 2

注:CSF-1= 集落刺激因子 1; c-Kit= 干细胞因子受体; EGFR= 内细胞生长因子受体; hVEGF= 人类血管内皮生长因子受体; PDGFRs = 血小板衍生生长因子受体; RET=Ret 酪氨酸激酶受体; Tie2=Tie 受体 2

FOLFIRI (甲酰四氢叶酸, 5- 氟尿嘧啶, 伊立替康) 方案替代。FOLFIRI 和 bevacizumab 联用与 mIFL (改良的 IFL) 和 bevacizumab 联用相比, 前者的总存活数(overall survival, OS)为 28 个月, 而后者 OS 为 19.2 个月^[18]。

临床数据证明了 bevacizumab 与基础化疗药物联用的有效性, 但其与抗上皮生长因子受体 (antiendothelial cell growth factor receptor, anti-EGFR) 制剂联用未证明有效^[18]。患者 Bevacizumab 的耐受性较好, II 期转移性结肠癌临床实验中, 静脉血栓是最常见的副作用, 除此之外不良反应包括蛋白尿、高血压、鼻衄等^[11]。

2.2 VEGF-Trap (Aflibercept)

VEGF-Trap 即 Aflibercept, 是 Genentech 公司基于“trap”平台研发的一种重组融合蛋白, 通过基因工程手段将 VEGFR1 第二个 Ig 结构域和 VEGFR2 第三个 Ig 结构域与人的 IgG1 的 Fc 片段融合在一起。和 VEGFR-1-Fc(VEGFR1 的前三个 Ig 结

构域和人 IgG1 的 Fc 片段的融合蛋白) 相比, VEGF-Trap 等电点为 8.82, 具有更低的碱性, 更少的正电荷, 能最低限度的和细胞外基质非特异结合^[19]。

VEGF-Trap 与人的所有 VEGF-A 亚型结合, 虽然 bevacizumab 也与人的所有 VEGF-A 亚型结合, 但是亲和力显著低于前者, VEGF-Trap 与 VEGF-A165 的平衡解离常数(KD=0.490pM) 比 bevacizumab 与 VEGF-A165 的平衡解离常数(KD=46pM) 低大约 100 倍; VEGF-trap 与 VEGF-A165 的结合率是 bevacizumab 与 VEGF-A165 的 77 倍。此外, VEGF-Trap 还与 PlGF-2 以很高的亲和力结合 (KD=38.9 pM), 而 bevacizumab 则不能与其结合^[7]。

当 VEGF-A 诱导 VEGFR1 活化时, VEGF-Trap 能阻断该过程, 与 bevacizumab 相比, VEGF-Trap 对该过程的阻断能力是前者的 42 倍; 作用于 VEGF-A 诱导的 VEGFR2 活化时, VEGF-Trap 也比 bevacizumab 有显著地阻断能力。在研究两种

药物对 VEGF-A165 诱导的人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)迁移的作用比较实验中,结果显示,两者均能阻断该过程,但 bevacizumab 的能力明显低于 VEGF-Trap, 需要 10 倍甚至更高的摩尔浓度才能达到和 VEGF-Trap 等值的阻断作用。VEGF-Trap 还可以阻断由 PIGF-2 诱导的 VEGFR1 活化及 PIGF-2 诱导的 HUVEC 迁移, 而 bevacizumab 则无此两种作用^[7]。

VEGF-Trap 主要通过消退已形成的肿瘤血管, 重塑残存的脉管系统并使其正常化, 抑制新的肿瘤血管生成等方式来发挥其抗肿瘤血管生成的作用^[20]。已有研究表明单独使用 VEGF-Trap 能够使已形成的肿瘤血管消退, 尤其是减少肿瘤血管的体积和密度。人肾胚胎恶性混合瘤(SK-NEP-1)裸鼠荷瘤实验中, 施用 VEGF-Trap 1 天后, 肿瘤血管的密度、长度、分叉结点均明显下降, 15 天后, 肿瘤血管几乎消失^[21]。预成血管和新生血管对肿瘤的生长十分关键, VEGF-Trap 对二者的抑制作用尤为显著, 并且 VEGF-Trap 能正常化崎岖的肿瘤血管, 让肿瘤细胞对细胞毒性的化疗药物更敏感, 使联合治疗的作用最大化^[20]。

内皮-血管周细胞相互作用能够促进已存在的肿瘤血管成熟, 而 VEGF 是该作用的关键分子。成熟的肿瘤血管对 VEGF 的戒断相对敏感, VEGF-Trap 能够阻断 VEGF 通路, 介导血管内皮细胞和周细胞的凋亡, 而血管缺少内皮细胞导致基底膜的倒空^[24]。血管生成素 2(Angiogenin-2)是一种促血管生成因子, 它的表达受 VEGF 和低氧的共同调节, 当施用 VEGF-Trap 造成 VEGF 不足时, Ang-2 可导致血管的退化^[21]。

实体瘤的生长和转移均要借助肿瘤血管的生成, VEGF-Trap 亦可有效地减小实体瘤的体积和转移。在人神经细胞瘤(NGP)裸鼠荷瘤实验中, 高剂量的 VEGF-Trap 能最大程度的抑制肿瘤生长^[22], 人肾胚胎恶性混合瘤裸鼠荷瘤实验证明 VEGF-Trap 不仅能显著的消退已形成的肿瘤, 还能减少肿瘤细胞肺转移。VEHG-Trap 治疗 36 天的荷瘤裸鼠和对照组相比, 肿瘤细胞肺转移的平均直径下降 80%, 平均体积下降 78%, 每个转移灶的细胞总数下降 83%, 但肺转移的总数量没有明显的改变^[21]。

VEGF-Trap 单独使用或与化疗药物联合使用治疗复发性或顽固性实体瘤的 I 期临床已显示, 38 个病人中 2 人稳定期(stable disease, SD) 大于 1 年。在 II 期、III 期临床试验中, VEGF-Trap 单独或联合使用对转移性胰腺癌、转移性非小细胞性肺癌、转移性结直肠癌均产生可观的疗效^[14]。在治疗奥沙利铂方案失败的转移性结直肠癌患者的 III 期临床中, VEGF-Trap 结合 FOLFIRI 方案能显著延长患者 OS 和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。基于此项结果, 2012 年 8 月, VEGF-Trap 被美国 FDA 批准上市, 商品名 Zaltrap, 结合 FOLFIRI 方案用于治疗转移性结直肠癌。VEGF-Trap 的 III 期临床中, 3/4 级高血压的发生频率比 bevacizumab 高, 常见的副作用为高血压、蛋白尿、血栓症、胃肠道穿孔、免疫力下降等, 但是这些副作用都是可控的, 并且在 I 期临床中没有发现 4/5 级毒性反应^[14]。

2.3 以 VEGFC/D 为靶点的抗肿瘤药物

因为 VEGF-C 和 VEGF-D 在肿瘤的淋巴生成和转移中起

重要作用, 所以此二者也作为肿瘤药物的靶点。现已有鼠抗人 VEGF-D 单克隆抗体在多种小鼠荷瘤实验中被证实有效, 能够抑制原发性肿瘤的生长和局部肿瘤转移, 在一些肿瘤模型中, VEGF-C 抗体和可溶性 VEGFR3 受体(VEGFC/D Trap)也能阻断淋巴管生成和淋巴结转移。通过噬菌体展示技术得到的人单克隆抗体片段(scFv)以高亲和力和 VEGF-C 结合, 进一步发现, 这种抗 VEGF-C 的 scFv 的可变重链区(VH)就足以结合 VEGF-C, 并能有效阻断 VEGF-C 与 VEGFR2、VEGFR3 结合, 由此得到的抗体片段仅 14.6kD^[23]。

2.4 抗 VEGFR 抗体

VEGF 可以与细胞外基质结合, 这使得不同组织中 VEGF 浓度不同, 中和困难, 此外, 针对于 VEGF 的抗体, 可能仅特异性作用于某些 VEGF 配体, 对其他配体无效。而 VEGFR 易被饱和, 抗 VEGFR 抗体可抑制多种 VEGF 配体对于其受体的作用。所以一些理论认为以 VEGFR 为靶点的药物会更有效。Ramucirumab(IMC-1121B)是完全人源化的 VEGFR2 抗体, 临床实验用于转移性乳腺癌和胃癌耐受性较好, IMC-18F1 是重组人 VEGFR1 单克隆抗体, 在 I 期临床中已显示出来良好安全性^[15,17]。

2.5 酪氨酸激酶抑制剂

VEGF 与 VEGFR 结合后, 激活 VEGFR 的胞内酪氨酸蛋白激酶域, 开始传导 VEGF 信号, 因此, 酪氨酸激酶抑制剂可以有效阻断 VEGF 信号通路, 起到抑制血管生成作用。现已有多种此类小分子化学药物投入市场。索拉非尼(Sorafenib)不仅能作用于 RAF/MEK/ERK 信号途径, 还能作用于除 VEGFRs 外的 Flt-3、c-Kit、PDGFR- β 等多种受体, 用于治疗远端转移的肝癌和晚期肾细胞癌, 舒尼替尼(Sunitinib)则用于胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞癌^[23]。

3 结语

在肿瘤治疗中, 如果阻断 VEGF 途径, 会导致其他血管生成因子的高表达, 促进肿瘤血管生成, 这种反应称为肿瘤援救反应。同时阻断 VEGF 和 PIGF 途径就可有效抑制肿瘤援救反应, VEGF-Trap 以高亲和力与 VEGF-A 的所有亚型和 PIGF-2 结合。VEGF-Trap 是一个 Fc 融合蛋白, 这种杂交分子的药代动力学明显优于单克隆抗体, 能延长在体内的半衰期。此外, 多数抗血管生成药物都作用于预成或新生肿瘤血管, 但在临床中, 大部分患者用药都是针对已血管化的肿瘤。VEGF-Trap 不仅抑制肿瘤血管的生成, 还能使成熟肿瘤血管消退。

但是肿瘤血管生成是一个多因子相互作用的过程, 干扰或阻断任何一个因子涉及的途径虽然可以抑制肿瘤的血管生成, 但都难以达到令人满意的效果, 如何建立一个多因子多途径的阻断肿瘤血管生成的方法是待解决的问题。随着对肿瘤血管生成机制的研究的深入, 不断有与肿瘤血管生成相关的新途径被发现, 因此要选择肿瘤血管生成过程中关键高效的调节因子作为靶点, 并且, 每种肿瘤的发病机制是不同的, 肿瘤血管发生所涉及的因子也不尽相同, 每种抗肿瘤血管生成药物对不同器官的肿瘤疗效不同, 肿瘤的治疗应充分考虑个性化问题^[29]。最后, 尽管血管内皮细胞是遗传稳定的二倍体细胞, 但在某些情况下也会基因表达异常, 从而突变产生抗药性。

恶性肿瘤是危害人类健康的一大杀手,肿瘤的发生调控机制复杂,但是随着对肿瘤及相关血管生成机制研究的加深,今后会有更多高效低毒的抗肿瘤药物诞生,与传统化疗药物联合使用成为治疗肿瘤的一项重要手段。

参考文献(References)

- [1] Pradeep CR, Sunila ES, Kuttan G. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF Receptors in Tumor Angiogenesis and Malignancies[J]. Integrative Cancer Therapies, 2005, 4(4):315-321
- [2] Patricia A, Burke, Sally J, et al. Antiangiogenic agents and their promising potential in combined therapy [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2001, 39(1-2):155-171
- [3] Tonini T, Rossi F, Claudio PP. Molecular basis of angiogenesis and cancer [J]. Oncogene, 2003, 22:6549-6556
- [4] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. N Engl J Med 1971, 285:1182-1186
- [5] Safran M, Kaelin WJ. HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway [J]. J. Clin. Invest, 2003, 111(6):779-783
- [6] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nature Med, 2003, 9(6):669-676
- [7] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab [J]. Angiogenesis, 2012, 15(2):171-185
- [8] Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2007, 62:179-213
- [9] Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies [J]. Genes & Cancer, 2011, 2(12):1097-1105
- [10] Roskoski R. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: Structure and regulation [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 375:287-291
- [11] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer [J]. Nature Review, 2004, 3(5):391-400
- [12] Matthias R, Alessandra V, Kurt BH, et al. Phage-Derived Fully Human Monoclonal Antibody Fragments to Human Vascular Endothelial Growth Factor-C Block Its Interaction with VEGF Receptor-2 and 3[J]. Plos One, 2010, 5(8):1-16
- [13] Marta MN, Ewa O. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: A new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action [J]. Neuropeptides, 2012, 46(1):1-10
- [14] Andrew G, Vivien T. A preclinical and clinical review of aflibercept for the management of cancer [J]. Cancer Treatment Reviews, 2012, 38:484-493
- [15] Spratlin, JL. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 [J]. J. Clin. Oncol, 2010, 28(5):780-787
- [16] Krishnamurthi, SS. Phase I study of weekly anti-vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) monoclonal antibody IMC-18F1 in patients with advanced solid malignancies [C]. J.Clin.Oncol.26, abstract 14630, 12008 ASCO Annual Meeting, 2008
- [17] 陈川, 俞德超, 滕理送. 以 VEGF /VEGFR 为靶点的抗肿瘤药物的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14(3):291-300
Chen Chuan, Yu De-chao, Teng Li-song. Development of anti-tumor drugs targeting VEGF /VEGFR: a progress [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2007, 14(3):291-300
- [18] Kuifeng H, Binbin C, Guangliang L, et al. The effect of anti-VEGF drugs (bevacizumab and aflibercept) on the survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. Onco Targets and Therapy, 2012, 5:59-65
- [19] Jocelyn H, Sam D, Nick P, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects[J]. PNAS, 2002, 99(17):11393-11398
- [20] Teng Li-song, Jin Ke-Tao, He Kui-Feng, et al. Clinical Applications of VEGF-Trap (Aflibercept) in Cancer Treatment [J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(9):449-456
- [21] Jianzhong H, Jason SF, Anna S, et al. Regression of established tumors and metastases by potent vascular endothelial growth factor blockade[J]. PNAS, 2003, 100(13):7785-7790
- [22] Eugene SK, Anna S, Jianzhong H, et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma[J]. PNAS, 2002, 99(17):11399-11404
- [23] 翟鑫, 王玉亚, 宫平. 以血管内皮生长因子及其受体为靶点的肿瘤血管生成抑制剂的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(1):60-64
Zhai Xin, Wang Yu-ya, Gong Ping. Advance in tumor angiogenesis inhibitors targeting VEGF and its receptors [J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 16(1):60-64
- [24] 张文健, 杨治华, 娄晋宁. 抗肿瘤血管生成研究的现状与有待解决的问题 [J]. 中国医药生物技术, 2007, 2(3):162-165
Zhang Wen-jian, Yang Zhi-hua, Lou Jin-ning. Advances and problems in researches of anti-tumor angiogenesis [J]. Chin Med Biotechnol, 2007, 2(3):162-165