

小分子靶向抗肿瘤药物耐药机制与应对策略

廖敏, 强晓妍, 盛泽娟, 彭鹏*

(药捷安康(南京)科技股份有限公司, 江苏南京 210032)

[摘要] 癌症是危害人类健康的重要因素, 并已经成为全球第二大致死病因。随着小分子靶向抗癌药物的出现与广泛应用, 癌症的治愈率与患者的生存期均显著提高。但肿瘤耐药问题随之而来, 大部分小分子靶向抗肿瘤药物在应用一段时间后会呈现不同程度的耐药现象。深入研究小分子靶向抗癌药物的耐药机制是寻找克服肿瘤耐药策略的必经之路。通过对小分子靶向抗癌药物常见的一些耐药机制进行总结, 并提出了一些相应的克服肿瘤耐药的策略, 以为相关药物研发提供一定的参考。

[关键词] 小分子; 抗癌药物; 靶向治疗, 耐药机制

[中图分类号] R914; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2023) 09-0693-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.09.005

Mechanism of Drug Resistance and Coping Strategies for Small Molecule Targeted Anticancer Drugs

LIAO Min, QIANG Xiaoyan, SHENG Zejuan, PENG Peng

(TransThera Sciences (Nanjing), Inc., Nanjing, 210032, China)

[Abstract] As the second leading cause of death worldwide, cancer is one of the major public health problems. The emergence and extensive utilization of small molecule targeted anti-cancer drugs have led to substantial improvements in the cure rate of cancer and the survival of patients. However, the subsequent problem of drug resistance arises, with a significant proportion of small molecule targeted anti-cancer drugs showing varying levels of resistance after a duration of administration. Investigating the mechanism underlying drug resistance is essential for identifying effective strategies to overcome the resistance in small molecule targeted anti-cancer therapies. This review provides a comprehensive summary of the prevailing drug resistance mechanisms reported in small molecule targeted anti-cancer therapies. Additionally, strategies to overcome drug resistance are proposed, thereby offering valuable references for further drug development efforts.

[Key words] small molecule; anti-cancer drug; targeted therapy; drug resistance

随着医学技术的进步和人们生活水平的提高, 越来越多的癌症在发生与发展的较早阶段被诊断出来。世界卫生组织国际癌症研究机构于 2021 年发布的数据表明, 2020 年全球新发癌症病例约为 1 930 万例, 癌症相关死亡病例近 1 000 万例。其中, 中国新发癌症人数与癌症相关死亡人数分别为 457 万和 300 万, 分别占全球的 23.7% 和 30.2%^[1]。中国新发癌症人数与癌症相关死亡人数均远超世界其他国家, 成为名副其实的世界第一“癌症大国”^[2]。因此,

抗癌药物的研发在中国以及世界其他国家的药物研发领域中一直占据重要地位。

在过去很长一段时间里, 尽管化疗药物不良反应十分明显, 但是化疗是药物治疗癌症的唯一有效手段。2001 年, 随着首个小分子靶向抗癌药物伊马替尼(imatinib)的成功上市, 抗癌药物的研究正式进入了“靶向药物时代”。截至目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)和中国国家药品监督管理局(NMPA)批准的以激酶抑制剂为代表的小分子靶向抗癌药物超过 100 个^[3]。但随着小分子靶向抗癌药物的广泛应用, 肿瘤耐药现象随之出现。本文主要对已有小分子靶向抗癌药物的耐药机制进行总结, 并提出可能的应对策略, 为新的小分子靶向抗癌药

接受日期: 2023-05-23

* 通信作者: 彭鹏, 正高级工程师;

研究方向: 创新药物研发;

Tel: 025-58216266; E-mail: peng_peng@transtherabio.com

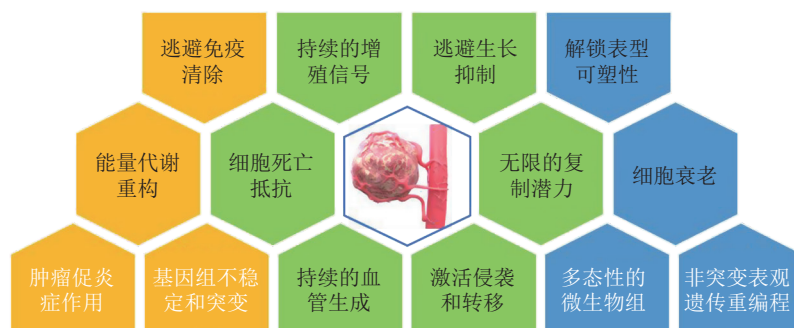
物的研发提供一定的参考。

1 癌症的生物学特征

癌症是一种以异常细胞的发生、发展为特征的疾病, 这些异常细胞不受控制地进行分裂并具有渗透和破坏正常身体组织的能力。此外, 癌症通常还具有扩散到全身的能力。虽然癌症自古以来就为人所知, 但直到 20 世纪中叶, 癌症领域才逐渐取得了一系列重要的研究进展。这些进展导致癌症的发现与治疗发生了重大变化, 主要是通过开发及时准确的诊断方法、选择性手术治疗、放射治疗、化疗药物治疗和靶向治疗等。

在癌症研究领域具有里程碑意义的事件为 Hanahan 和 Weinberg^[4] 于 2000 年在文章中描述了在癌症发生、发展过程中通常获得的 6 种“生物学能力”或“特征”。这些特征分别是持续的增殖信号、诱导血管生成、逃避生长抑制因子、抵抗细胞死亡、

无限复制能力以及激活侵袭和转移^[4]。随着人们对癌症研究的进一步深入, Hanahan 和 Weinberg^[5] 于 2011 年在原来 6 个特征的基础上新增了 4 个癌症特征, 即能量代谢重编程、免疫逃逸、促肿瘤性炎症与基因组不稳定和突变。其中, 促肿瘤性炎症与基因组不稳定和突变属于“赋能特征”, 它们是驱动肿瘤发展和其他标志获得的驱动性因素, 也是导致肿瘤异常状态的后果^[5]。再经历十几年的发展, 又有一些新的癌症特征逐渐被发现与深入研究。因此, 2022 年, Hanahan^[6] 发表了新的综述性文章, 在原来 10 个癌症特征的基础上又新增了 4 个癌症相关特征, 分别为解锁表型可塑性、非突变表观遗传重编程、衰老细胞和多态性的微生物组。其中, 非突变表观遗传重编程和多态性的微生物组被定义为“赋能特征”, 而解锁表型可塑性和细胞衰老为“新兴特征”, 还需要进一步的研究和验证(见图 1)。



注: 绿色代表 2000 年报道的 6 个特征; 橙色代表 2011 年新增的 4 个特征; 蓝色表示 2022 年新增的 4 个特征; 白色字体表示为“赋能特征”。

图 1 癌症的生物学特征
Figure 1 Hallmarks of cancer

以上描述的癌症的大部分生物学特征都在临床前和临床研究中得到了验证, 特别近二十年来针对这些特征的一些靶向抗癌药物的成功开发与应用, 使得这些癌症的特征成为靶向抗癌药物研发的重要理论依据。随着靶向抗癌药物的广泛应用, 越来越多的患者出现了耐药现象, 并且其中的耐药机制往往与靶向抗癌药的作用机制密切相关。

2 小分子靶向抗癌药物的耐药机制

小分子靶向抗癌药物的耐药机制较为复杂, 从药物本身的角度来讲可以分为原发性耐药与继发性

耐药, 而从癌细胞对药物的反应角度又可以分为遗传相关耐药机制和非遗传相关耐药机制。顾名思义, 原发性耐药即使用药物对癌症进行初始治疗就出现耐药现象而导致药物失效, 其原因可能为癌细胞预先存在药物靶点突变或癌细胞对该药具有快速适应能力等。继发性耐药是指初始治疗时, 癌细胞对于药物具有一定的响应, 但随着治疗时间延长, 癌细胞逐渐对初始治疗药物产生耐受现象或者治愈后的患者复发后对初始治疗无响应等。目前认为, 继发性耐药的机制包括药物外排增加与摄取减少、药物靶点突变、癌细胞生存所依赖的信号通路发生改变

和癌细胞在药物的应激压力下发生表型重塑等^[7-8]。

遗传相关耐药机制指癌细胞在药物的作用下, 部分癌细胞为生存而在其基因组层面进化出一系列的耐药机制而获得增殖优势, 主要表现为靶点发生变异(包括基因突变、基因扩增、基因删除和染色体转位等)。但也有可能癌细胞的这些耐药突变只是随机发生的, 由于携带这些突变的癌细胞对药物具有原发性耐药特性而相对于其他癌细胞具有增殖优势, 最终在药物应激压力条件下逐渐被选择出来。由此可见, 遗传相关耐药机制既包括了原发性耐药机制, 又包括继发性耐药机制^[9-10]。虽然遗传相关耐药机制在小分子靶向抗癌药中被普遍接受, 但越来越多的研究表明, 在一些对靶向抗癌药物耐药的患者中并没有检测到特定基因的突变。于是, 非遗传相关耐药机制开始受到关注。目前, 已知的非遗传相关耐药机制主要表现为癌细胞在表观遗传因素或转录调控下发生细胞表型重塑, 这包括上皮-间充质细胞转化和癌症干细胞的出现等。但遗传相关耐药机制与非遗传相关耐药机制之间不是相互独立的, 而是相互影响的。如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号可以调节靶向抗癌药物作用后出现的耐药突变癌细胞的适应性, 使得这些突变癌细胞在药物应激下出现选择性生长优势, 而在没有药物存在的条件下, 突变细胞相对于未携带相关突变细胞反而处于生长劣势^[11]。由此说明, 除耐药相关突变外, 非遗传相关选择因素在癌细胞最终耐药的形成中起着至关重要的作用。

在癌细胞耐药产生的过程中, 往往是多种耐药机制协同产生作用。因此, 在研究与制定克服癌细胞耐药的疗法前, 对癌细胞耐药机制的相对全面了解尤为重要。下面我们将对一些较为常见的小分子靶向抗癌药物耐药机制进行简述, 这包括药物外排增加与摄取减少、药物靶点突变、信号通路改变、细胞凋亡异常、细胞表型重塑和DNA损伤修复系统重新激活等。

2.1 药物外排增加与摄取减少

通过物理机制来阻断或限制药物进入作用部位是肿瘤对药物治疗产生耐药性的最直接机制之一, 这主要包括药物外排增加和药物摄取减少。一个小

分子药物产生药效一般需要通过细胞膜(包括胃肠道上皮细胞膜和靶组织的细胞膜等), 而且还必须避免被细胞膜上的外排转运蛋白排到胞外, 外排转运蛋白过度表达与许多药物耐药相关。ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)蛋白, 如细胞膜中存在的多药耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1)或乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)负责调节多种以化疗药物为代表的小分子药物的分布、吸收和排泄。这些蛋白质充当细胞膜泵, 能够有效地从癌细胞中去除药物。因此, 这些转运蛋白的过度表达与许多肿瘤的不良预后直接相关^[10]。

小分子靶向抗癌药物相对于传统化疗药物往往受到外排蛋白影响相对较小, 主要是因为一些小分子靶向抗癌药物在早期分子设计时就避免了作为外排蛋白的底物。但也有一些靶向小分子药物的耐药机制与外排蛋白过表达有关, 如对紫杉醇耐药的卵巢癌细胞会对聚ADP核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂奥拉帕尼产生交叉耐药, 而这种耐药的产生正是由于MDR1蛋白在卵巢癌细胞膜中的过表达导致细胞内药物浓度显著降低^[12]。此外, 多激酶抑制剂伊马替尼是MDR1和ATP结合盒G2(ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2)的底物, 研究表明这些外排蛋白在癌细胞膜表面的过表达是癌细胞对伊马替尼产生耐药的重要原因^[13]。

肿瘤减少对抗癌药物分子摄取的能力也被认为是一种耐药机制, 这种机制也是通过降低细胞环境中药物分子的浓度, 进而限制其对肿瘤细胞的抑制作用。最易受这种耐药机制影响的药物分子是以5-氟尿嘧啶和顺铂为代表的化疗药物, 这些药物已被证明是利用溶质载体(solute carrier, SLC)等转运蛋白进入细胞内环境。但也有部分小分子靶向抗癌药物是SLC转运蛋白的底物, 例如SLC蛋白OATP1B3是激酶抑制剂索拉菲尼和吉非替尼的底物, OATP1B3在肝癌细胞中的低表达是肝癌细胞对这类药物产生耐药的原因之一^[14]。

2.2 药物靶点突变

虽然药物靶点突变一直被认为是癌细胞对靶向

抗癌药物产生耐药的重要机制之一,但关于这些耐药突变的来源一直存在争议。在传统观点看来,只有DNA损伤药物(如化疗药)会造成肿瘤细胞内DNA损伤的累积,而以激酶抑制剂为代表的靶向抗癌药由于其作用于特定靶点,一般很少将靶向抗癌药与DNA损伤累积联系起来。但最新研究表明,前列腺癌、乳腺癌和黑色素瘤等多种癌症类型的患者在接受如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)、细胞周期依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂等非DNA损伤药物的治疗后,这些小分子靶向抗癌药物无一例外地会造成肿瘤细胞内DNA损伤累积。全基因组测序结果显示,与亲代细胞相比,接受靶向抗癌药物处理的癌细胞具有更高的单核苷酸位点变异,说明经过药物筛选出来的癌细胞基因突变频率更高^[11]。

由于组成蛋白质的氨基酸具有不同的形状、大小和电荷性质,靶点因耐药产生氨基酸的突变会直接改变药物与靶点相互作用的亲和力、药物与靶点结合口袋的大小等,甚至会改变整个蛋白质的构象^[8]。如成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)小分子抑制剂培米替尼(pemigatinib)与ATP竞争性抢夺FGFR2激酶区域的ATP结合口袋,从而抑制其激酶活性,主要用于既往接受过治疗,携带FGFR2融合或重排基因的不可切除的局部晚期或转移性胆管癌患者。患者在最初对培米替尼具有较好响应,但随后会产生抗药性。为寻找患者对培米替尼耐药的机制,研究者们分别对接受培米替尼响应后发生进展的8名患者的组织或血液样本进行基因测序分析,鉴定出FGFR2基因中几个重复出现的点突变类型分别是N549K/H、E565A、K659M、L617V以及K641R^[15]。除此之外,其他FGFR2抑制剂,如Debio1347和infigratinib等,也被报道产生类似的多克隆耐药机制。不同研究中发现,其中N549、V564、E565、L617、K641和K659位点是出现频率较高的耐药点突变^[16]。X-ray晶体结构分析显示,V564作为守门员突变位点,由结构较小的缬氨酸变为结构较大的苯丙氨酸、异亮

氨酸或亮氨酸,致使FGFR抑制剂与靶点结合的空间位阻增加,药物和靶点的亲和力减弱。除此之外,FGFR2守门员突变以及其他典型耐药突变位点,如N549、K659、E565等,发生耐药突变后导致靶蛋白与药物竞争性底物的亲和力增加而使得药物失效^[17]。不同于EGFR等药物靶点的突变在一个克隆中往往是单位点突变,相关药物设计可以直接靶向突变位点;而FGFR在单个克隆中主要表现为多位点突变,直接靶向突变位点的药物开发充满挑战。

此外,伊马替尼治疗费城染色体(breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus, BCR-ABL1)阳性慢性粒细胞白血病时,易出现ABL1 T315I耐药性突变。“野生型”ABL1的第315位氨基酸由小而亲水的苏氨酸变为大而亲脂的异亮氨酸,致使伊马替尼与靶点结合的空间位阻增加,并且药物与靶点的亲和力降低^[18]。除了一些突变导致药物与靶点亲和力降低外,还有一些突变会导致靶蛋白与药物竞争性底物的亲和力增加而使得药物失效。较为典型代表为EGFR T790M“守门人”突变除了对第1代EGFR抑制剂亲和力降低外,EGFR T790M与ATP的亲和力还会显著增强^[19-20]。

2.3 信号通路改变

在某些情况下,癌细胞为了逃避抗癌药物的杀伤,除了以上描述的药物靶点发生突变外,癌细胞还可以适应性地改变其生长所依赖的基因、重新激活靶向的信号通路或激活替代信号通路来获得生存。这主要包括上游信号的过度激活、下游信号的异常激活和旁路信号的激活^[21]。信号通路改变最为典型的案例为EGFR抑制剂及其下游小G蛋白(GTPase Ras, RAS)、RAF原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase, RAF)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)等靶点抑制剂的耐药机制,如癌细胞对EGFR抑制剂耐药的主要机制包括以下几点:1)EGFR自激活突变或EGFR基因扩增导致下游信号重新激活;2)不依赖于EGFR的下游信号自激活,主要包括RAS、RAF、细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)等下游信号相关基因

的突变或扩增导致细胞生存信号的持续激活; 3) 以细胞间质表皮转化因子 (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-MET)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、FGFR、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 等为代表的旁路信号相关基因的突变或扩增导致旁路信号的持续激活^[22]。此外, 在 RAF 抑制剂用于治疗 BRAF 突变黑色素瘤后, 癌细胞对 RAF 抑制剂的耐药较为常见。其耐药机制主要包括神经母细胞瘤 RAS 病毒致癌基因同系物 (NRAS)、MEK 和 ERK 发生突变导致上游或下游信号异常激活、BRAF 的可变剪切与扩增致使 RAF 抑制剂失效、以及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 旁路信号的激活使得癌细胞重新获得增殖优势等, 以上这些变化均可独立驱动癌细胞对 RAF 抑制剂产生耐药^[23]。

2.4 细胞死亡异常

细胞死亡方式主要包括细胞凋亡、细胞程序性坏死、细胞焦亡以及铁依赖性细胞死亡等, 但在抗癌药物诱导的细胞死亡方式中以细胞凋亡最为常见^[24]。众所周知, 大多数的抗癌药物的最终目标都是触发癌细胞的选择性死亡, 癌细胞死亡相关信号通路的异常会导致癌细胞对抗癌药物产生耐药。

细胞凋亡作为癌细胞最主要的死亡方式, 主要包括外源性细胞凋亡和内源性细胞凋亡。外源性细胞凋亡一般由死亡受体 [如肿瘤坏死因子受体 1/2 (tumor necrosis factor receptor 1/2, TNFR1/2)] 接受细胞死亡信号刺激后产生的一系列由半胱天冬酶 8 (caspase 8) 与 caspase 3 介导的级联反应, 最终细胞形成凋亡小体被巨噬细胞清除。而内源性细胞凋亡一般由 DNA 损伤诱发的, 由 B 细胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma, BCL) 家族分子以及下游 caspase 9 和 caspase 3 介导的级联反应, 最终清除方式与外源性凋亡类似。由于小分子抗癌药物大多数都会导致 DNA 损伤累积, 因此, 小分子抗癌药物最终一般通过激活内源性凋亡通路清除癌细胞^[25]。由此可见, 内源性凋亡通路相关基因的异常可能会导致癌细胞耐药性的产生。BCL2 作为内源性凋亡通路中重要的抗凋亡蛋白, 在以血液癌为代表的多种癌症中高表

达, BCL2 的表达上调也是癌细胞对多种化疗药物耐药的原因之一。BCL2 抑制剂作为作用于凋亡通路的首个小分子药物, 在治疗慢性淋巴细胞白血病等多种血液癌中获得了极大的成功。但随着 BCL2 抑制剂的广泛应用, 临床患者也逐渐出现耐药现象。经研究发现, 患者对 BCL2 抑制剂的耐药机制主要包括同家族抗凋亡蛋白 BCL-XL 和粒细胞白血病 1 基因蛋白 (myeloid cell leukemia-1, MCL1) 的表达上调。目前, 针对 BCL-XL 和 MCL1 的小分子抑制剂尚处在临床前与临床研发中^[26]。

2.5 细胞表型重塑

细胞表型重塑, 也称“表型转换”或“细胞可塑性”, 最初是在发育过程中观察到的一个重要生物学过程, 它允许细胞采用不同的表型以适应环境的变化。在癌症中, 细胞表型重塑使肿瘤细胞能够可逆地转化为独立于药物靶向途径的其他细胞类型, 导致癌细胞对抗癌药物产生耐药^[27]。因此, 细胞表型重塑作为一种非遗传性耐药机制在近些年越来越受到关注。目前, 癌细胞发生表型重塑的分子机制一般认为包括内源性机制和外源性机制。内源性机制表现为表观修饰的改变和相关转录因子的表达发生改变, 外源性机制主要为肿瘤微环境的改变, 包括低氧环境、促肿瘤免疫细胞的浸润和促炎因子的释放等^[27]。

研究发现, 一名携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者用 EGFR 抑制剂厄洛替尼 (erlotinib) 治愈后, 在 18 个月后疾病复发。癌组织病理发现复发后的癌组织呈现小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的特征, 包括小细胞形态和内分泌标记物神经细胞粘附分子 1 (neural cell adhesion molecule 1, NCAM1) 和嗜铬粒蛋白 A 的阳性免疫染色。这表明 NSCLC 向 SCLC 转化与 EGFR 抑制剂的耐药密切相关, 这也是首个临床证据表明细胞可塑性可作为癌细胞逃避靶向抗癌治疗的机制之一^[28]。此外, 在前列腺癌的治疗过程中也出现了类似的现象。前列腺癌患者在经历雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 和雄激素受体 (androgen receptor, AR) 拮抗剂治疗后, 可诱导前列腺癌由 AR 依赖的上皮细胞癌转化为 AR 非依赖的神经内分泌

泌型前列腺癌, 这有可能是糖皮质激素受体的表达上调所致^[29]。

最新的一项研究中, Chan 等^[30] 在小鼠前列腺上皮细胞中特异性敲除多个抑癌基因, 包括抑癌蛋白 p53 基因 (tumor protein p53, *Trp53*)、视网膜母细胞瘤相关蛋白基因 (retinoblastoma-associated protein, *Rb1*) 和磷酸酯酶与张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homolog, *Pten*), 发现小鼠逐渐发展为前列腺癌。并随着时间的延长, 小鼠前列腺癌细胞发生重塑, 逐渐由腺癌发展为神经内分泌癌, 并随着雄激素的阻断而加剧。由此表明, 前列腺癌细胞的可塑性是由抑癌基因的丧失驱动的, 并通过雄激素阻断而加速。在腺癌细胞谱系演变的过程中, 通过单细胞测序发现, 信号转导子和转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、STAT2、干扰素调节因子 7 (interferon regulatory factor 7, IRF7) 和 IRF1 等炎性响应的转录因子以及 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT 信号通路高度富集。在与细胞可塑性相关的基因集中, JAK-STAT 和 FGFR 通路的激活不仅先于形态变化, 而且可通过抗雄激素治疗进一步富集, 这表明 JAK-STAT 和 FGFR 信号通路为驱动前列腺癌细胞发生重塑的重要因素之一。进一步研究发现, 使用 JAK1 和 JAK2 抑制剂可恢复已发生细胞重塑类器官的正常囊性形态, 并且 JAK 和 FGFR 抑制剂的联合治疗效果更佳^[30]。这些结果表明, JAK 和 FGFR 的双重抑制剂可能为去势抵抗前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) 患者提供新的治疗策略, 以在治疗神经内分泌型前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 状态出现之前恢复其对抗雄激素治疗的敏感性或将 NEPC 逆转为抗雄激素敏感的腺癌, 用于克服 CRPC 患者对抗雄激素治疗的耐药。

与以上类似, 黑色素瘤对 BRAF 抑制剂产生耐药的机制之一为癌细胞出现间充质样侵袭性表型或神经嵴干细胞 (neural crest stem cells, NCSCs) 表型^[31]。另外, 与癌细胞的耐药与转移密切相关的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 也属于细胞表型重塑的范例之一^[32]。

2.6 DNA 损伤修复系统重新激活

自从发现 PARP 抑制与乳腺癌易感基因 1/2 (breast cancer type 1/2 susceptibility protein, *BRCA1/2*) 缺陷癌细胞之间可以形成合成致死相互作用以来, PARP 抑制剂的开发受到了广泛关注, 临床研究证明 *BRCA1/2* 突变的乳腺癌和卵巢癌患者可从 PARP 抑制剂的治疗中受益^[33]。截至目前, 已经有多种不同的 PARP 抑制剂被批准用于临床, 并且奥拉帕尼已被 FDA 批准用于治疗携带 *BRCA1/2* 突变的晚期或转移性 HER2 阴性乳腺癌患者。然而, 正如许多其他抗癌疗法一样, 尽管患者最初对 PARP 抑制剂有很好的响应, 但随后会有部分患者产生耐药性。

现有研究表明, PARP 抑制剂的耐药机制主要有以下 3 类: 1) 药物靶标相关效应, 如药物外排泵蛋白的上调或 PARP 功能相关蛋白的突变; 2) 由于突变的 *BRCA1/2* 基因发生回复突变, 使得 *BRCA1/2* 功能恢复, 从而癌细胞恢复同源重组修复功能; 3) DNA 末端保护缺失或复制叉稳定性恢复, 如 TP53 结合蛋白 1 (TP53-binding protein 1, 53BP1)、端粒相关蛋白 RIF1 (telomere-associated protein RIF1, RIF1) 等 *BRCA1* 抑制复合物蛋白功能的缺失, 导致 DNA 修复蛋白 RAD51 (DNA repair protein RAD51 homolog 1, RAD51) 介导的同源重组修复功能在 *BRCA1* 缺失的细胞中得以恢复。此外, 还有一些非主流的机制, 包括启动子区域高甲基化的 *BRCA1* 基因去甲基化, 使得 *BRCA1* 基因恢复正常表达; 非同源末端连接 (non homologous end joining, NHEJ) 等同源重组非依赖性的修复机制在 *BRCA1/2* 突变的癌细胞中占主导等^[33-34]。

3 克服小分子靶向抗癌药物耐药的策略

虽然肿瘤耐药现象在小分子靶向抗癌药物中较为常见, 但针对其耐药机制就有可能设计出新的小分子药物。本文针对目前较为常见的克服小分子靶向抗癌药物耐药的策略进行归纳, 主要包括药物结构优化、设计共价抑制剂、设计别构抑制剂、药物联用和靶向蛋白水解嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 等 (见表 1)。

表 1 肿瘤耐药案例与可能的克服耐药策略

Table 1 Cases of anti-cancer drug resistance and possible strategies to overcome drug resistance

靶点	代表性小分子药物	主要适应症	主要耐药机制	克服耐药可能的策略
ALK	克唑替尼、色瑞替尼、洛拉替尼	ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	靶点突变和脑转移	药物结构优化和药物联用
AR	恩扎鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺	晚期去势抵抗前列腺癌	配体结合域突变和剪切体形成	AR-NTD 抑制剂开发和 PROTACs
Aromatase	氨鲁米特、福美斯坦、阿那曲唑	乳腺癌	ESR1 突变	PROTACs
BCL2	维奈克拉、navitoclax	急性髓系白血病	靶点突变和 MCL1 等蛋白上调	MCL1 抑制开发
BCR/ABL	伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼	慢性髓性白血病	ABL 突变	别构抑制剂开发
BRAF	维莫非尼、达拉非尼、恩考芬尼	BRAF V600 突变型晚期黑色素瘤	旁路激活	药物联用
BTK	依鲁替尼、阿卡替尼	复发/难治性套细胞淋巴瘤	BTK C481 和 PLCγ2 突变	可逆抑制剂开发
CDK4/6	帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西利	ER ⁺ /HER2 ⁻ 绝经后转移性乳腺癌	CCNE1 和 CDK2 的激活	CDK2 抑制剂开发
cKIT	伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼	胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞癌	靶点突变	药物结构优化
cMET	特泊替尼、沃利替尼、卡马替尼	非小细胞肺癌	靶点突变	药物结构优化
CYP17A1	阿比特龙	去势抵抗前列腺癌	瘤内分泌雄激素	改用 AR 抑制剂
EGFR	吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼	局部晚期或转移性非小细胞肺癌	靶点突变、旁路及下游信号激活	共价抑制剂开发和药物联用
ER	克罗米芬、他莫昔芬、雷洛昔芬	晚期乳腺癌和卵巢癌	配体结合域突变	PROTACs
HER2	来那替尼、拉帕替尼	HER2 过表达或扩增的乳腺癌	靶点突变和旁路激活	药物联用和 ADCs
IDH1/2	艾伏尼布、恩西地平	IDH1/2 突变的复发性 / 难治性 AML	IDH 突变亚型转化	IDH1 和 IDH2 突变双重抑制剂
KRAS G12C	索托拉西布、adagrasib	KRAS G12C 突变非小细胞肺癌	KRAS 突变、旁路激活	别构抑制剂开发和药物联用
MEK1/2	司美替尼、曲美替尼、binimetinib	黑色素瘤和结直肠癌	MAPK 通路的再激活	与 BRAF 抑制剂、KRAS 抑制剂联合用药
MEN1	revumenib、DS-1594	KMT2A 重排和 NPM1 突变白血病	MEN1 突变	药物结构优化或 PROTACs
mTOR	西罗莫司、替西罗莫司、依维莫司	晚期肾癌、胰腺神经内分泌瘤等	mTOR 激酶域突变	开发别构抑制剂
PARP	奥拉帕利、尼拉帕利、帕米帕利	BRCA 突变的晚期卵巢癌和前列腺癌	BRCA1/2 回复突变	与其他抗卵巢癌药物联用
PI3K	阿培利司、杜韦利西布、库潘尼西	PIK3CA 突变的晚期或转移性乳腺癌	下游或旁路信号激活	与激活通路抑制剂联用
ROS1	克唑替尼、恩曲替尼、塞瑞替尼	ROS1 阳性非小细胞肺癌	ROS1 突变	药物结构优化
VEGFR	阿帕替尼、仑伐替尼、索拉非尼	转移性结直肠癌、肝癌、肾细胞癌等	c-MET 异常激活	与 cMET 抑制剂联用

ALK: 间变性淋巴瘤激酶; AR: 雄激素受体; AR-NTD: 雄激素受体氨基端; ESR1: 雌激素受体 1; BCL2: B 淋巴细胞瘤 -2 基因; MCL1: 粒细胞白血病蛋白 -1; Aromatase: 芳香化酶; BCR/ABL: 费城染色体; BRAF: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; BTK: 布鲁顿激酶; PLCγ2: 磷脂酶 Cγ2; CDK4/6: 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6; c-kit: 肥大/干细胞生长因子受体; cMET: 细胞间质表皮转化因子; CYP17A1: 细胞色素 P450C17; EGFR: 表皮生长因子受体; ER: 雌激素受体; HER2: 人表皮生长因子受体; ADCs: 抗体药物偶联; IDH1/2: 异柠檬酸脱氢酶 1/2; KRAS G12C: Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物第 12 位甘氨酸突变为半胱氨酸; MEK1/2: 丝裂原活化蛋白激酶; MEN1: 多发性内分泌肿瘤一型; KMT2A: 组蛋白 H3 赖氨酸 4 甲基转移酶; NPM1: 核磷蛋白 1; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PARP: 聚 ADP 核糖聚合酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3- 激酶; ROS1: c-ros 肉瘤致瘤因子 - 受体酪氨酸激酶; VEGFR: 血管内皮细胞生长因子受体

3.1 药物结构优化

药物结构优化是针对肿瘤耐药常用的策略之一,也是很多同类最优 (best in class, BIC) 药物发现的重要手段之一。该策略尤其适用于靶基因突变

导致的肿瘤耐药,因为这些突变一般通过降低药物与靶点的亲和力而阻止或减少了药物结合,可通过分析突变蛋白与小分子共晶结构,在原有小分子基础上不断优化化合物结构,从而得到克服突变耐药

的全新小分子化合物^[35]。

ALK 小分子抑制剂是目前临床治疗 ALK 融合突变阳性肺癌的首选靶向药, 临床广泛应用的各种 ALK 抑制剂正是通过不断的药物结构优化来克服肿瘤耐药的。ALK 融合突变阳性的 NSCLC 患者使用第 1 代 ALK 抑制剂克唑替尼 (crizotinib) 进行治疗的客观缓解率达 60%, 无进展生存期为 8~10 个月, 并显著延长患者总生存期。但许多患者在使用克唑替尼治疗约 1 年后出现 ALK L1196M “守门人”突变, 共晶结构显示, L1196 属于克唑替尼与 ALK 蛋白结合的活性位点, 该突变直接导致患者对克唑替尼治疗产生耐药^[36]。为克服克唑替尼耐药现象, 研究者们设计与克唑替尼有着不同结合模式的新一代 ALK 抑制剂色瑞替尼 (ceritinib)。虽然色瑞替尼能克服 ALK L1196M 突变引发的耐药, 但由于色瑞替尼和克唑替尼的结合模式部分存在重叠, 导致色瑞替尼对新出现的 ALK C1156Y 突变不敏感^[36]。因而, 基于结构优化的第 3 代 ALK 抑制剂劳拉替尼 (lorlatinib) 应运而生。相比于前两代 ALK 抑制剂, 劳拉替尼属于大环药物, 分子内具有一定的刚性结构, 与 ALK 蛋白的活性口袋结合更为紧密, 因而能克服 ALK L1196M 与 C1156Y 突变引发的耐药。由此可见, 尽管以上 3 代 ALK 抑制剂都结合在 ALK 蛋白的活性位点, 但它们可以通过利用不同的抑制剂-氨基酸残基接触方式来克服耐药性, 从而实现选择性和有效性^[37]。然而, 劳拉替尼对于新出现的 ALK-C1156Y-L1198F 双突变不敏感。令人意外的是, 第 1 代 ALK 抑制剂克唑替尼对 ALK-C1156Y-L1198F 双突变体引发的耐药重新敏感^[38]。总之, 不同 ALK 抑制剂的开发经验表明, 设计具有不同结合模式的药物可以帮助克服靶向治疗耐药。

3.2 共价抑制剂

另一种克服癌细胞对小分子靶向抗癌药物耐药的化学策略为设计共价抑制剂, 共价键相比于氢键和疏水相互作用等结合力更强, 共价小分子与靶蛋白的亲和力也更高。这种方法主要通过利用靶蛋白活性口袋中的亲核氨基酸残基 (如半胱氨酸和赖氨酸) 可与小分子抑制剂中的亲电基团 (如丙烯酰胺、 α -卤代羰基和环氧化物等) 形成共价键^[35]。

共价抑制剂最为典型的案例为 EGFR 抑制剂的设计。以吉非替尼 (gefitinib) 和厄洛替尼为代表的第 1 代 EGFR 抑制剂为非共价抑制剂, 对 EGFR L858R 突变的 NSCLC 患者有良好的疗效。然而, 在接受第 1 代 EGFR 抑制剂治疗 8~14 个月后, 约 60% 的患者会出现 T790M 突变而产生耐药性^[39]。EGFR T790M 突变与 ATP 的亲合力显著增强, 而作为 ATP 竞争性非共价抑制剂的吉非替尼等与 EGFR T790M 的亲合力明显不足以与 ATP 竞争而导致治疗失效。而共晶结构研究发现, 在 EGFR 与 ATP 结合位点的入口处含有 C797 半胱氨酸残基, 与 C797 共价结合的小分子化合物可有效地阻断 EGFR T790M 的激酶活性。基于此策略, 第 2 代共价抑制剂如阿法替尼 (afatinib) 和达克替尼 (dacomitinib) 等应运而生, 用于治疗 EGFR L858R 和 T790M 双突变耐药的 NSCLC 患者^[40]。但由于第 2 代共价抑制剂对于 EGFR 野生型 (wild type, WT) 没有选择性, 因此会产生较强的不良反应。为减轻这种不良反应, 第 3 代以奥西替尼 (osimertinib) 为代表的 EGFR 共价抑制剂诞生, 奥西替尼通过与 EGFR T790M 的甲硫氨酸侧链之间形成相互作用而减少由于抑制非癌细胞中的 WT EGFR 而导致的不良反应^[41]。这些研究表明, 利用靶蛋白活性位点中的半胱氨酸残基来设计共价抑制剂是可行的, 并可以克服小分子靶向抗癌药物耐药。

3.3 别构抑制剂

大多数已批准的与尚处于临床前开发阶段的小分子激酶抑制剂为靶向激酶 ATP 结合口袋的 ATP 竞争性抑制剂, 根据激酶激活环起始处高度保守的天冬氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (aspartic acid-phenylalanine-glycine, DFG) 结构域的构象, 分为 I 型和 II 型抑制剂。I 型抑制剂 (如吉非替尼) 以 “DFG-in” 构象形式结合在活性激酶的 ATP 结合口袋中; II 型抑制剂 (如伊马替尼) 结合在 ATP 口袋的铰链区和一个不太保守的变构区, 以稳定无活性形式的激酶^[8]。然而, 由于 ATP 结合口袋在不同激酶之间具有一定的保守性, 使得高选择性激酶抑制剂的开发具有挑战性。此外, 小分子激酶抑制剂耐药相关突变主要发生在 ATP 结合口袋内, 导致患者

在使用这类激酶抑制剂后一部分人因产生耐药而治疗失败。因此, 靶向 ATP 结合口袋外的激酶变构口袋既可以提高激酶抑制剂的选择性, 又可以克服当前 ATP 竞争性激酶抑制剂耐药问题。随着美国 FDA 于 2013 年批准了首个小分子别构抑制剂曲美替尼 (trametinib), 一系列高选择性和强有效性的小分子别构抑制剂处于临床前和临床研究状态^[42]。

靶向 ABL1 激酶的 ATP 竞争性抑制剂伊马替尼在患者中容易出现 ABL1 T315I “守门人”突变而导致肿瘤耐药。靶向 ABL1 激酶别构位点肉豆蔻酸口袋的抑制剂阿西米尼 (asciminib) 可以有效地阻断 ABL1 T315I 突变激酶活性, 克服肿瘤对 ATP 竞争性抑制剂伊马替尼等产生的耐药性^[43]。因此, 针对目标蛋白上的“别构口袋”来替代“正构口袋”是克服肿瘤耐药性的有效策略之一。

3.4 药物联用

药物联用是临床解决因信号通路改变等引发的耐药常用的策略之一, 特别是癌症的治疗, 单一药物往往很难达到预期的疗效, 一般由标准治疗 (standard of care, SOC) 与新的疗法相结合。药物联用不但能克服单药耐药, 还能增强药物的总体疗效。临床常见抗肿瘤药物的联用包括不同作用机制的靶向抗癌药物的联用、靶向抗癌药物与化疗药物的联用、靶向抗癌药与抗肿瘤免疫药物的联用和抗肿瘤免疫药物与化疗药物的联用等^[44]。

铂类化疗药与 PARP 抑制剂联用治疗 BRCA1/2 突变的卵巢癌或乳腺癌已经获批临床试验, 并初步取得了较好的疗效。一方面, PARP 抑制剂能抑制 DNA 损伤修复; 另一方面, 铂类化疗药不断造成癌细胞 DNA 损伤。只有 BRCA1/2 突变的肿瘤细胞存在同源重组修复缺陷而不能修复损伤的 DNA, 最终导致细胞凋亡, 而正常细胞受到的影响相对较小。因此, PARP 抑制剂与铂类化疗药的联用可以起到协同作用效果^[45]。此外, 同一靶点不同结合模式的药物联用也可以有效解决药物耐药问题, 比如 BCR-ABL1 激酶与 ATP 结合的活性位点抑制剂达沙替尼 (dasatinib) 与变构抑制剂阿西米尼联合应用可显著克服达沙替尼的耐药问题, 甚至能达到肿瘤的消退^[46]。

第 1 代 AR 信号通路抑制剂主要为 ADTs, 前

列腺癌细胞在失去雄激素的刺激后, 肿瘤生长速度显著减慢, 甚至肿瘤缩小。但很大一部分在初期对 ADTs 有响应的患者却出现耐药, 发展为 CRPC, 疾病快速发生进展。通过对 CRPC 患者进行分析发现, 对 ADTs 耐药的机制主要包括 AR 的扩增、AR 突变后自激活和雄激素生物合成发生改变等。因此, 针对 AR 和雄激素生物合成途径的第 2 代 AR 信号抑制剂诞生, 典型代表为恩扎鲁胺和阿比特龙。研究显示, AR 抑制剂联合 ADTs 治疗雄激素敏感前列腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC) 和 CRPC 均能够有效降低患者的疾病进展或死亡风险, 延长患者总生存期。

此外, 针对新出现的耐药靶点设计多靶点抑制剂也属于广义的药物联用。近些年来, CDK4/6 抑制剂在治疗晚期或转移性乳腺癌等方面取得了突破性进展, 但随着药物在临床的广泛应用, 肿瘤耐药现象随之而来。为研究患者对 CDK4/6 抑制剂的耐药机制, 研究者们通过临床前模型和对临床样本的转录组学数据进行分析发现, 临床患者对 CDK4/6 抑制剂的耐药主要由 MYC 原癌基因蛋白 (MYC proto-oncogene protein, MYC)、细胞周期素 E1 (G1/S-specific cyclin-E1, CCNE1) 和 CDK2 的激活引发。由此可见, CDK4/6 抑制剂与 CDK2 抑制剂的联用可能克服患者对 CDK4/6 抑制剂的耐药。基于此, 辉瑞公司研发了一种可口服的 CDK2/4/6 小分子抑制剂 PF3600, PF3600 是目前已知的首个处在临床阶段的 CDK2/4/6 小分子抑制剂, 为克服 CDK4/6 抑制剂耐药提供了新思路^[47]。

药物联用策略除了能克服肿瘤耐药与增强药物疗效外, 还可以减少临床试验入组患者的数量, 显著降低药物研发的费用。

3.5 靶向蛋白水解嵌合体

PROTAC 是一种特异的双功能分子, 分子的一端 (binder) 连接靶蛋白, 另一端 (binder) 连接 E3 连接酶, 中间由合适的 Linker 相连。PROTAC 分子同时结合靶蛋白和 E3 连接酶, 形成三元复合物结构, E3 连接酶对靶蛋白进行泛素化修饰, 泛素化的蛋白被细胞内的泛素蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 中的 26S 识别并降解, 从而实现靶向

降解目标蛋白。传统的小分子药物可能需要较高的药物浓度才能有效阻断目标蛋白的活性, 而 PROTAC 分子随着泛素化蛋白质的降解得到释放后可以被重复利用, 因此, PROTAC 分子发挥作用的药物浓度较低。此外, 与传统可逆抑制相比, 靶向降解对靶蛋白的持续阻断时间更长, 因为被降解的蛋白需要通过重新合成来恢复^[48]。也正是因为 PROTAC 分子具有以上特点, PROTAC 技术尤其适用于解决由于靶基因突变或扩增引发的耐药。

虽然目前还没有 PROTAC 药物上市, 但已经有近百个 PROTAC 分子处在临床开发阶段, 主要针对的靶点包括 AR、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、布鲁顿激酶 (Bcr tyrosine kinase, BTK) 和溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 等。其中, 最引人注目的是由 Arvinas 公司基于 PROTAC 技术开发的处于临床阶段的 AR 蛋白降解剂 ARV-110, 主要适应证为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。根据 Arvinas 公司已报道的数据来看, ARV-110 对 AR 野生型和携带 AR T878 或 H875 突变亚群患者均有较强的响应, 患者前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 水平均有不同程度的降低。尤其是 ARV-110 对携带 AR T878 或 H875 突变患者的疗效得到了广泛关注, ARV-110 克服了前列腺癌患者对 AR 抑制剂耐药的问题^[49]。

目前, BTK 抑制剂以共价抑制剂为主, 但随着 BTK C481S 突变的出现, BTK 共价抑制剂如依鲁替尼与之结合能力显著降低, 从而导致 BTK C481S 突变携带患者对 BTK 共价抑制剂耐药。而 PROTAC 技术本身不需要 binder 与靶蛋白之间有特别强的亲和力, 事实也证明, 以依鲁替尼为 binder 的 PROTAC 分子虽然与 BTK C481S 的结合力较弱, 但可诱导 BTK 蛋白的强烈降解^[50]。

4 结语与展望

本文概述了目前小分子靶向抗癌药常见的 6 种耐药机制和 6 种克服肿瘤耐药的策略, 除此以外, 还有一些其他的耐药机制与解决耐药的策略没有一一列出。比如, 文献还报道了其他耐药机制, 包括表

观遗传改变、药物代谢失活和染色体外环状 DNA (extrachromosomal DNA, ecDNA) 等^[10]。其中表观遗传改变在细胞表型重塑中涉及到, 在此不单独将其列出。而如今很多小分子靶向抗癌药物在前期药物分子设计时, 为了增加小分子在体内的暴露量以及避免药物药物相互作用, 一般会避免选择主要的药物代谢酶 [如细胞色素 P450 3A4 酶 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4)] 的底物作为候选小分子进入临床开发。因此, 因药物代谢失活导致的耐药在小分子靶向抗癌药中相对于化疗药物更为少见。而 ecDNA 作为肿瘤的耐药机制之一是近些年的研究热点, 但由于其具体机制尚不清楚, 需要进一步的实验研究进行验证。还有一些其他克服肿瘤耐药的策略, 包括设计抗体药物和抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADCs) 等。也有一些研究者利用合成致死策略对一些耐药突变基因进行合成致死基因筛选, 然后针对致死基因开发新的靶向抑制剂达到克服耐药的目的。但由于利用合成致死策略克服肿瘤耐药目前大部分处在早期研究阶段, 需要更多的临床数据来验证, 因此, 暂时不将其作为一个克服肿瘤耐药策略单独列出。最后, 随着近些年人工智能 (artificial intelligence, AI) 的快速发展, 越来越多研究机构和公司利用 AI 进行药物研发。未来 AI 也许可以提前预测小分子靶向抗癌药可能的耐药机制, 并给出对应克服耐药的策略, AI 在制药与克服肿瘤耐药领域的前景将十分值得期待。

“一个药物, 一个靶点, 一种疾病” (one-drug one-target one-disease) 这个概念在过去 20 年取得了巨大的成果, 是肿瘤靶向治疗或精准治疗的基础。随着我们对肿瘤耐药机制研究的深入, 发现除了一部分肿瘤是因为靶点本身的获得性耐药以外, 很大一部分的肿瘤耐药相关机制与最初药物针对的靶点无关, 比如旁路信号激活和肿瘤微环境改变等。因此, 为实现治愈肿瘤的目标, 我们需要在综合考虑肿瘤的生理、病理、药理以及肿瘤微环境等相关肿瘤生物学特点的基础上, 选择最优的靶点与疗法。

针对药物靶点本身发生突变的肿瘤耐药, 已有较多的经验针对耐药开发出新一代克服耐药分子

的策略, 如基于耐药相关突变蛋白与小分子的共晶结构设计克服耐药的分子、设计变构抑制剂和 PROTAC 等。但并非所有类型的耐药靶点都值得作为一个新的靶点进行药物开发, 有些耐药人群可能对于针对同一靶点的前一代或前几代药物重新变得敏感。而与药物靶点自身无关的肿瘤耐药, 往往可以通过药物联用的策略克服肿瘤耐药。因此, 针对肿瘤耐药的药物研发需要在充分考虑未被满足的临床需求的前提下, 将临床前研究与临床研究密切结合, 通过临床前研究探索临床潜在的细分人群, 这将会显著提高药物研发的成功率以及降低药物的研发成本。

无论哪种药物治疗方式, 换一个角度来看, 都可以认为是对肿瘤施加的一种选择性压力, 在这个压力下产生的耐药, 也可以认为是在选择压力下的一种进化。肿瘤治疗可以分为“硬治疗”和“软治疗”。“硬治疗”就是能直接杀死肿瘤细胞的治疗方式, 具有见效快的特点, 但肿瘤太狡猾, 很快就穿上了“防弹衣”, 使得“硬治疗”变得无效而产生肿瘤

耐药。而“软治疗”不直接杀伤肿瘤细胞, 但是可以束缚住肿瘤的“双手”, 让他穿不上“防弹衣”。所以要软硬兼施, 才能取得更好的疗效。比如应用二代抗雄激素药物治疗的 CRPC 患者虽然在初期具有较好的疗效, 但有一部分患者会通过表型重塑的耐药机制由 AR 抑制剂敏感的 CRPC 转化为 AR 抑制剂不敏感的神经内分泌前列腺癌, 使得 AR 抑制剂失效。针对 AR 抑制剂不敏感的神经内分泌前列腺癌的治疗策略除了针对神经内分泌前列腺癌本身的一些生物学特征外, 还可以通过“软治疗”的方式将神经内分泌前列腺癌逆转为 AR 抑制剂敏感的 CRPC。在此基础上, 联合应用 AR 抑制剂将可能克服由于前列腺癌细胞发生表型重塑引发的耐药。

综上所述, 针对肿瘤耐药靶点的药物研发任重道远, 在发掘出具有未满足临床需求的耐药靶点的基础上, 充分研究与理解耐药靶点相关的生物学机制, 采取切实有效的应对策略, 将有利于提高药物研发的成功率。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zheng R Z, Zhang S W, Zeng H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Zhong L, Li Y S, Xiong L, *et al.* Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 201[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165101/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00572-w.
- [4] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [5] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [6] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [7] Marine J C, Dawson S J, Dawson M A. Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(12): 743-756.
- [8] Ward R A, Fawell S, Floc'h N, *et al.* Challenges and opportunities in cancer drug resistance[J]. *Chem Rev*, 2020, 121(6): 3297-3351.
- [9] Boumahdi S, De Sauvage F J. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(1): 39-56.
- [10] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3233[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247559/>. DOI: 10.3390/ijms21093233.
- [11] Cipponi A, Goode D L, Bedo J, *et al.* mTOR signaling orchestrates stress-induced mutagenesis, facilitating adaptive evolution in cancer[J]. *Science*, 2020, 368(6495): 1127-1131.
- [12] Vaidyanathan A, Sawers L, Gannon A L, *et al.* ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(4): 431-441.
- [13] Shukla S, Sauna Z E, Ambudkar S V. Evidence for the interaction of imatinib at the transport-substrate site(s) of the multidrug-resistance-linked ABC drug transporters ABCB1 (P-glycoprotein) and

- ABCG2[J]. *Leukemia*, 2008, 22(2): 445-447.
- [14] Puris E, Fricker G, Gynther M. The role of solute carrier transporters in efficient anticancer drug delivery and therapy[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 364[2023-05-23]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020364>.
- [15] 彭鹏, 强晓妍, 田玉伟, 等. 胆管癌靶向治疗研究进展 [J]. *药学进展*, 2021, 45(1): 4-13.
- [16] Vogel A, Segatto O, Stenzinger A, et al. FGFR2 inhibition in cholangiocarcinoma[J/OL]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 293-306[2023-05-23]. <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-med-042921-024707>.
- [17] Chen H B, Ma J H, Li W Q, et al. A molecular brake in the kinase hinge region regulates the activity of receptor tyrosine kinases[J]. *Mol Cell*, 2007, 27(5): 717-730.
- [18] Liu J, Zhang Y, Huang H L, et al. Recent advances in BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for overriding T315I mutation[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(3): 649-664.
- [19] Yun C H, Mengwasser K E, Toms A V, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2070-2075.
- [20] Zalaquett Z, Hachem M C R, Kassis Y, et al. Acquired resistance mechanisms to osimertinib: the constant battle[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 116: 102557[2023-05-23]. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102557>.
- [21] Yang Y, Li S, Wang Y J, et al. Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: molecular mechanisms and future perspective[J/OL]. *Signal Transduct Target*, 2022, 7(1): 329[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9482625/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01168-8.
- [22] Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737.
- [23] Zhong J Q, Yan W J, Wang C M, et al. BRAF inhibitor resistance in melanoma: mechanisms and alternative therapeutic strategies[J]. *Curr treat option on*, 2022, 23(11): 1503-1521.
- [24] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [25] Morana O, Wood W, Gregory C D. The apoptosis paradox in cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1328[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8836235/>. DOI: 10.3390/ijms23031328.
- [26] Roberts A W, Wei A H, Huang D C S. BCL2 and MCL1 inhibitors for hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2021, 138(13): 1120-1136.
- [27] Shi Z D, Pang K, Wu Z X, et al. Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies[J/OL]. *Signal Transduct Target*, 2023, 8(1): 113[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10008648/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01383-x.
- [28] Zakowski M F, Ladanyi M, Kris M G. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(2): 213-215.
- [29] Cai M P, Song X L, Li X A, et al. Current therapy and drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68: 100962[2023-05-23]. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.100962>.
- [30] Chan J M, Zaidi S, Love J R, et al. Lineage plasticity in prostate cancer depends on JAK/STAT inflammatory signaling[J]. *Science*, 2022, 377(6611): 1180-1191.
- [31] Marin-bejar O, Rogiers A, Dewaele M, et al. Evolutionary predictability of genetic versus nongenetic resistance to anticancer drugs in melanoma[J]. *Cancer cell*, 2021, 39(8): 1135-1149.
- [32] Bakir B, Chiarella A M, Pitarresi J R, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis[J]. *Trends cell biol*, 2020, 30(10): 764-776.
- [33] Groelly F J, Fawkes M, Dagg R A, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(2): 78-94.
- [34] Da Costa A, Chowdhury D, Shapiro G I, et al. Targeting replication stress in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(1): 38-58.
- [35] Pisa R, Kapoor T M. Chemical strategies to overcome resistance against targeted anticancer therapeutics[J]. *Nat chem biol*, 2020, 16(8): 817-825.
- [36] Peng L, Zhu L P, Sun Y L, et al. Targeting ALK rearrangements in NSCLC: current state of the art[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 863461[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9020874/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.863461.
- [37] Baba K, Goto Y. Lorlatinib as a treatment for ALK-positive lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(24): 2745-2766.
- [38] Shaw A T, Friboulet L, Leshchine R I, et al. Resensitization to

- crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 54–61.
- [39] Reita D, Pabst L, Pencreach E, *et al.* Molecular mechanism of EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: application to biological diagnostic and monitoring[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(19): 4926[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507869/>. DOI: 10.3390/cancers13194926.
- [40] Chen C H, Chang J W C, Chang C F, *et al.* Real-world afatinib outcomes in advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(4): 2145–2157.
- [41] Tsuboi M, Herbst R S, John T, *et al.* Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2): 137–147.
- [42] Wu P, Clausen M H, Nielsen T E. Allosteric small-molecule kinase inhibitors[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2015, 156: 59–68[2023-05-23]. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.10.002>.
- [43] Yeung D T, Shanmuganathan N, Hughes T P. Asciminib: a new therapeutic option in chronic-phase CML with treatment failure[J]. *Blood*, 2022, 139(24): 3474–3479.
- [44] Jin H J, Wang L Q, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(3): 213–234.
- [45] Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 37–50.
- [46] Oruganti B, Lindahl E, Yang J M, *et al.* Allosteric enhancement of the BCR-ABL1 kinase inhibition activity of nilotinib by cobinding of asciminib[J/OL]. *J Biol Chem*, 2022, 298(8): 102238[2023-05-23]. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102238>.
- [47] Freeman-cook K, Hoffman R L, Miller N, *et al.* Expanding control of the tumor cell cycle with a CDK2/4/6 inhibitor[J]. *Cancer cell*, 2021, 39(10): 1404–1421.
- [48] Békés M, Langley D R, Crews C M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 181–200.
- [49] Yedla P, Babalghith A O, Andra V V, *et al.* PROTACs in the management of prostate cancer[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(9): 3698[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10179857/>. DOI: 10.3390/molecules28093698.
- [50] Yao T T, Xiao H, Wang H, *et al.* Recent advances in PROTACs for drug targeted protein research[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10328[2023-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499226/>. DOI: 10.3390/ijms231810328.



【专家介绍】彭鹏：2005年毕业于美国密歇根大学并获得博士学位，正高级工程师，江苏省“双创人才”，清华大学药学院及医学院 EMTM 特聘讲师，《药学进展》青年编委，中国抗癌协会（CACA）临床研究专业委员会委员，美国癌症研究协会（AACR）会员，中国生物医药产业链创新与转化联盟靶向药物工作委员会秘书长，致公党江苏卫生健康委员会委员，中国药科大学研究生实践基地硕士导师。

2005—2009 年在美国加州大学洛杉矶分校 / 霍华德休斯医学研究所从事博士后研究。以第一作者或通讯作者在 *Nature*、*JBC*、*Med Chem Lett*、*Mol Cancer Ther*、《中国新药杂志》、《药学进展》等发表多篇文章，最高单篇被引用超过 80 次。彭鹏博士是抗肿瘤小分子创新药研发的领军人物，在肿瘤药理和转化医学方面有很深造诣，在解决肿瘤获得性突变以及谱系重塑介导的耐药中做出了原创性成果。2016 年至今共同创立南京药捷安康生物科技有限公司，其主导的“TT-00420 解决胆管癌 FGFR2 抑制剂耐药的临床和临床前研究”项目获得了美国 FDA 孤儿药（ODD）、快速通道（Fast Track）的资格认定，已经完成 I/II 期临床研究，研究成果在 ASCO 年会上入选壁报讨论环节，得到国际专家的一致认可。该项目获得国家新药创制重大专项和地方专项基金 1 000 余万元资助，并获得 2021 年第二届肿瘤黑科技大会第 3 名，2023 年江苏省创业大赛生物医药组第 1 名，即将开始支持上市的全球多中心注册临床试验。彭鹏博士的事迹被科技日报、南京日报、新华日报等多家媒体报道。