

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 靶向人表皮生长因子受体 3 治疗非小细胞肺癌的研究进展

郑昌言<sup>1,2</sup>, 蒋家豪<sup>2</sup>, 宋戈<sup>2</sup>, 胡庆华<sup>1\*</sup>

(1. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198; 2. 上海复宏汉霖生物医药有限公司, 上海 201615)

**[摘要]** 人表皮生长因子受体 3 (HER3/ERBB3) 属于 HER 家族的成员, 在多种癌症中广泛表达。在配体神经调节素激活下, HER3 主要与表皮生长因子受体 1 (EGFR/ERBB1/HER1) 和表皮生长因子受体 2 (HER2/ERBB2) 形成异源二聚体, 激活信号转导通路, 促进肿瘤的发生和发展。研究表明, HER3 不仅与非小细胞肺癌 (NSCLC) 的不良预后相关, 且在患者耐药中起到重要作用, 是 NSCLC 的潜在治疗靶点。目前, HER3 靶向治疗药物尚未获得上市批准, 但多个 HER3 靶向治疗药物已经进入临床试验阶段。通过对 HER3 与 NSCLC 的相关性以及目前正处于临床试验中的 HER3 靶向治疗 NSCLC 的药物进行介绍, 为 HER3 靶向治疗药物的研发提供参考。

**[关键词]** 表皮生长因子受体 3; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

**[中图分类号]** R979.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 09-0706-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.09.006

## Advances in HER3-Targeted Therapy for Non-small Cell Lung Cancer

ZHENG Changyan<sup>1,2</sup>, JIANG Jiahao<sup>2</sup>, SONG Ge<sup>2</sup>, HU Qinghua<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Shanghai Henlius Biologics Co. Ltd., Shanghai 201615, China)

**[Abstract]** Human epidermal growth factor receptor 3 (HER3/ERBB3), a member of the HER family, is widely expressed in a variety of cancers. Activated by the ligand neuregulin, HER3 forms heterodimers mainly with EGFR (ERBB1/HER1) and HER2 (ERBB2) to activate signal transduction pathways and promote tumorigenesis and progression. Studies have shown that HER3 is not only associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC), but also plays an important role in drug resistance in patients, making it a potential therapeutic target for NSCLC. Although no HER3-targeted therapy has been approved, several have entered clinical trials. This article describes the relevance of HER3 to NSCLC and the HER3-targeted therapy for NSCLC currently in clinical trials to provide reference for the research and development of HER3-targeted drugs.

**[Key words]** HER3; non-small cell lung cancer; targeted therapy

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的肺癌统计数据显示, 2020 年全球新增约 220 万发病病例和约 180 万死亡病例<sup>[1]</sup>。肺癌的主要类型包括小细胞肺癌 (small

cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC 约占所有肺癌病例的 85%<sup>[2]</sup>。现有的临床治疗准则包括手术治疗、局部治疗、放射治疗和药物治疗, 其中手术切除是 I/II 期 NSCLC 患者的推荐方法; 对于不适合手术切除且表现良好的局部晚期患者, 以放疗结合或双重化疗为主; 对于晚期 NSCLC, 具有基因组突变的肿瘤患者受益于分子靶向治疗<sup>[3]</sup>。大多数 NSCLC 患者表现为晚期不可切除, 因此针对 NSCLC 晚期的治疗显得尤为重要。据调查, 高达

**接受日期:** 2023-04-01

**\* 通信作者:** 胡庆华, 教授;

**研究方向:** 炎症相关疾病治疗靶标发现和新药研发;

**Tel:** 025-86185970; **E-mail:** huqh@cpu.edu.cn

69% 的晚期 NSCLC 患者存在潜在的分子靶点<sup>[4]</sup>。肺癌的全基因组关联研究表明, 驱动因子, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 突变、间质上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*) 扩增、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*) 和 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, *KRAS*) 突变, 均可通过刺激细胞增殖、转移、耐药等细胞学行为的下游信号通路增加肺癌风险<sup>[5]</sup>。在众多的驱动基因中, *EGFR* 是突变率最高的基因之一, 在涵盖全球 151 项研究 (包括 33 162 例 NSCLC/ 腺癌患者) 的汇总分析中, 约 29% 的患者出现 *EGFR* 突变, 尤其在亚裔人种中高达 50%<sup>[6]</sup>。*EGFR* 突变的 NSCLC 患者是一个特殊的群体, 大部分 *EGFR* 突变患者会对 *EGFR* 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase receptor inhibitors, TKIs) 敏感, 然而受益于 *EGFR* TKIs 的患者普遍会出现临床耐药性<sup>[7]</sup>。尽管靶向治疗在分子驱动的 NSCLC 中有效, 但仍需要开发新的治疗方法解决 TKIs 耐药性问题。

*HER3* 是 *HER* 家族中独特的一员, 因其缺乏固有酪氨酸激酶活性致使其在癌症中的作用一直被低估。然而近年来对 *HER3* 结构和功能的进一步研究表明, 其对 NSCLC 的发生、发展以及耐药均起到重要的作用。因此, 有效的 *HER3* 靶向治疗对于克服耐药性、提高药物疗效和改善癌症患者临床受益具有良好的开发前景。本篇综述主要介绍 *HER3* 与 NSCLC 的相关性以及 *HER3* 靶向治疗 NSCLC 的药物研究进展。

## 1 *HER* 家族

*HER* 家族由 *EGFR* (*ERBB1/HER1*)、*HER2* (*ERBB2*)、*HER3* (*ERBB3*) 和 *HER4* (*ERBB4*) 4 个成员组成, 其家族成员均由胞外结构域、跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域组成 (见图 1)<sup>[8]</sup>。除了 *HER2*, 其余家族成员均可通过与配体的相互作用形成同源二聚体或异源二聚体, 引发下游信号通路, 如磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, *PI3K*)/蛋白激酶 B (protein kinase B, *PKB/AKT*)

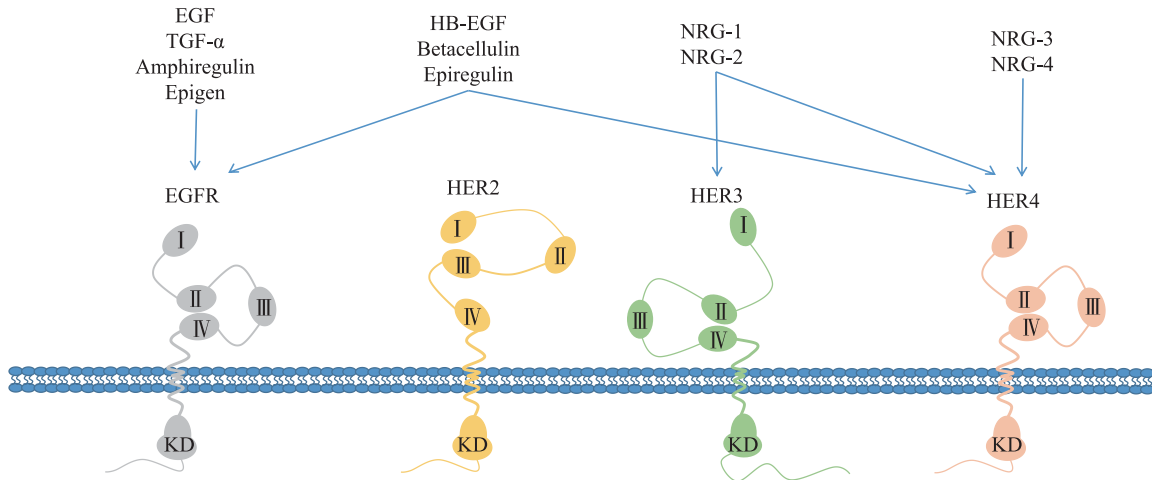
和大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma, *RAS*)/加速纤维肉瘤蛋白 (rapidly accelerated fibrosarcoma, *RAF*)/有丝分裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, *MEK*)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, *ERK*), 从而产生相应的生物学功能, 包括细胞的增殖、逃逸、凋亡和血管生成等<sup>[9]</sup>。*HER* 家族成员的潜在结合配体约 11 种, 包括表皮生长因子 (epidermal growth factor, *EGF*)、转化生长因子  $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$ , *TGF- $\alpha$* ) 和神经调节素 (neuregulin, *NRG*) 等 (见图 1)<sup>[10]</sup>。*EGFR* 和 *HER4* 具有酪氨酸激酶活性, 通过与相应的配体结合即可在不形成二聚体的情况下激活。*HER2* 虽具有酪氨酸激酶活性, 但无相应的配体结合, 只能作为同一家族受体的高亲和力共受体, 形成异源二聚体发挥作用; *HER2* 在基因突变或扩增时也能通过形成同源二聚体而激活<sup>[11]</sup>。而 *HER3* 因其酪氨酸激酶异常, 使其成为 *HER* 家族中独特的一员。*HER3* 通过其独特的结构和特有的激活下游信号通路的能力, 成为多种癌症复杂信号网络的一个关键节点。过去的十几年中, 随着研究的不断深入, 越来越多的证据表明 *HER* 激酶活性的异常激活导致许多肿瘤的发生和进展, 并与肿瘤耐药密切相关<sup>[12]</sup>。

## 2 *HER3* 的结构和信号通路

*HER3* 是 *HER* 家族的成员之一, 由原癌基因 *c-ErbB3* 编码, 是一个相对分子质量为 180 000 的跨膜糖蛋白<sup>[13]</sup>。该糖蛋白由 3 个结构域组成, 分别为胞外配体结合结构域、疏水跨膜结构域和含羧基尾部的胞内激酶结构域。其胞外结构域由 4 个亚结构域组成: I (L1)、II (C1)、III (L2) 和 IV (C2), 其中结构域 I、III 可与配体结合; 结构域 II、IV (富含半胱氨酸) 具有扩展结构, 通过二硫键连接<sup>[14]</sup>。通常情况下, *HER3* 以非活性单体的形式存在, 通过结构域 II、IV 之间的分子内相互作用保持闭合构象; 当 *HER3* 与配体结合后, 可使结构域 II、IV 转换为活性构象, 暴露结合活性位点, 与其他受体形成二聚体而发挥作用。与同家族的其他成员不同, *HER3* 的激酶结构域由于活性位点氨基酸的突变和修饰, 其酪氨酸激酶活性受损, 仅有 *EGFR* 自

磷酸化活性的 1/1 000, 主要通过与其他成员形成异源二聚体而发挥作用<sup>[15]</sup>。同家族中, HER3 主要与 EGFR 或 HER2 形成二聚体, 与 HER4 的亲合力较低; 同时, HER3 能与部分非 HER 家族成员

形成二聚体, 例如间充质-上皮转换受体 (cellular-mesenchymalepithelial transition factor, c-MET) 和成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)<sup>[16]</sup>。



EGF: 表皮生长因子; TGF- $\alpha$ : 转化生长因子  $\alpha$ ; Amphiregulin: 双调蛋白; Epigen: 上皮有丝分裂原; HB-EGF: 肝素结合性表皮生长因子; Betacellulin:  $\beta$ -细胞素; Epiregulin: 上皮调节蛋白; NRG-1: 神经调节蛋白-1; NRG-2: 神经调节蛋白-2; NRG-3: 神经调节蛋白-3; NRG-4: 神经调节蛋白-4; EGFR: 表皮生长因子受体; HER2: 人表皮生长因子受体-2; HER3: 人表皮生长因子受体-3; HER4: 人表皮生长因子受体-4; KD: 激酶结构域

图 1 HER 家族受体的简易结构及其配体

Figure 1 Basic structures and ligands of HER family members

NRG1 是 HER3 的主要配体, 以自分泌或旁分泌的方式激活相关受体。HER3 自身不能形成同源二聚体, 但其胞外结构域结合 NRG1 后, 可使构象发生变化, 与同家族成员形成异源二聚体, 促使异二聚体的胞内激酶活化, 从而诱导自身 C 端尾部酪氨酸残基磷酸化, 进而募集下游信号分子并激活下游信号通路 (见图 2)<sup>[17]</sup>。其中, HER3 对 PI3K/AKT 信号通路的激活最为显著, 其磷酸化后的酪氨酸残基可直接与 PI3K 的 p85 亚基结合, 诱导 PI3K 活性, 进而引发多种下游信号<sup>[18]</sup>。在 HER 家族同源二聚体或异源二聚体中, NRG1/HER3/HER2 复合物的活性最强, 可以强烈地激活 PI3K/AKT 信号级联以及 RAS/分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路, 增强细胞的存活和增殖<sup>[19]</sup>。

### 3 HER3 介导的 NSCLC 的进展

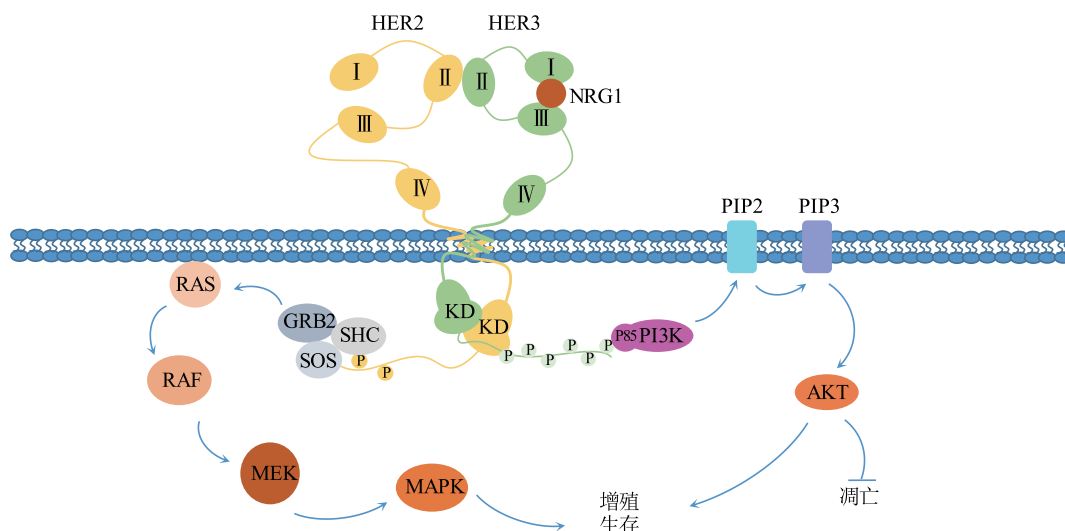
HER3 在各种癌症中普遍表达, 包括乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、胃癌、肺癌和胰腺癌等<sup>[20]</sup>。其中 HER3 在约 83% 的原发性 NSCLC 中表达<sup>[21]</sup>。与同

家族其他成员相比, HER3 缺乏内在的激酶活性, 但可与其他同家族受体结合引发癌细胞的增殖、侵袭和耐药, 这与 NSCLC 患者存活率下降显著相关<sup>[22]</sup>。研究表明, 约 50% 的 NSCLC 脑转移存在 EGFR、HER2 或 HER3 的过表达, 且 HER3 的配体 NRG-1 在脑中高表达, 进一步表明 HER3 在癌细胞转移中扮演重要的角色<sup>[23]</sup>。EGFR 突变是临床上 NSCLC 最常见的致癌突变之一, HER3 可通过与突变的 EGFR 结合, 从而被反式磷酸化并激活, 介导 PI3K/AKT 通路, 引起肿瘤的发生和发展<sup>[24]</sup>。

NRG1 作为 HER3 的配体, 在不同类型的癌症中表现出不同的表达水平, 其中头颈部鳞状细胞癌和鳞状细胞肺癌呈现高水平表达, NRG1 基因融合表达与 NSCLC 的发展相关<sup>[25-26]</sup>。NRG1 的基因融合使肿瘤细胞表面 EGF 样结构域的 NRG1 异常表达, 并诱导 HER3 异源二聚体的形成, 从而激活 PI3K/AKT、MAPK 和其他信号通路, 使肿瘤细胞异常增殖<sup>[27]</sup>。此外, 有研究表明, 肺癌患者中 HER3 高表达与 NRG1 基因融合显著相关<sup>[28]</sup>。

研究表明, HER3 与 NSCLC 患者耐药密切相关。耐药性的产生机制通常涉及替代药物干预的代偿途径。HER3 能与 HER2、EGFR 以及非 HER 家族的 c-MET 形成异源二聚体并强烈激活 PI3K/AKT 通路, 这使得 HER3 能够启动代偿途径, 引发耐药<sup>[29]</sup>。EGFR 突变的 NSCLC 患者可以通过 EGFR TKIs 有效治疗, 但大多数患者终会对其产生获得性耐药, 其主要原因是继发性 EGFR 突变, 以 T790M 突变最为常见<sup>[30]</sup>。此外, 其他的耐药机制还包括编码其他受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的基因扩增, 以及肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 及其受体 c-MET 或 AXL 蛋白过表达<sup>[31]</sup>。对 EGFR TKIs 敏感的 NSCLC, PI3K/AKT 通路的激活依赖于 HER3 信号转导, 而 EGFR TKIs 可使其信号转导受阻和下游信号通路失活, 从而起到抗肿瘤作用; 但在 TKIs 耐

药的 NSCLC 中, HER3 对 TKIs 引起的信号通路失活具有拮抗作用<sup>[24]</sup>。研究表明当 EGFR 突变的 NSCLC 同时存在 MET 基因组扩增时, 即使在 EGFR TKIs 的处理下, HER3 仍能够通过 c-MET 形成异源二聚体来替代 HER3/EGFR 维持 HER3 的持续激活, 引发 PI3K/AKT 信号通路以抵抗细胞凋亡<sup>[32]</sup>。HER3 表达上调是其参与 EGFR TKIs 耐药的另一种方式。研究表明, EGFR TKIs 对 HER3 信号的抑制只能短暂下调 HER3 磷酸化, 并且由于 PI3K/AKT 的抑制, 反馈促进叉头转录因子 O (forkhead box O, FoxO) 依赖性的 HER3 转录, 上调了 HER3 的表达<sup>[33]</sup>。HER3 过表达可促使 HER3 磷酸化-去磷酸化反应平衡前移, 导致 HER3 和 AKT 处于过磷酸化状态, 这需要更高浓度的 EGFR TKIs 来完全解离异源二聚体或更有效的 HER3 靶向药物使 HER3 完全去磷酸化<sup>[34]</sup>。



HER2: 人表皮生长因子受体-2; HER3: 人表皮生长因子受体-3; NRG-1: 神经调节蛋白-1; PIP2: 二磷酸磷脂酰肌醇; PIP3: 三磷酸磷脂酰肌醇; KD: 激酶结构域; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT: 蛋白激酶 B; GRB2: 生长因子受体结合蛋白 2; RAS: 大鼠肉瘤蛋白; RAF: 加速纤维肉瘤蛋白; MEK: 有丝分裂原激活蛋白激酶; MAPK: 促分裂素原活化蛋白激酶

图 2 HER3 的二聚化及其信号级联

Figure 2 HER3 dimerization and signaling cascade

HER3 独特的生理特征和肿瘤发生机制使其可以作为治疗 NSCLC 的具有前景性的治疗靶点。

#### 4 靶向 HER3 治疗 NSCLC 的抗体药物临床研究现状

HER 家族成员在肿瘤组织中广泛过表达, 同时在肿瘤的发生和发展过程中起着重要作用, HER 家族的靶向治疗已成为肿瘤治疗中的研究热点。以

往对 HER 家族成员的研究大多数集中在 EGFR 和 HER2 上, 且已有多种靶向 EGFR 和 HER2 的靶向疗法被批准用于临床, 而 HER3 由于缺乏强力的酪氨酸激酶活性, 一直未被重视。但是随着研究的不断深入, HER3 在肿瘤中的作用不断被发现并逐渐成为肿瘤治疗的热门靶点。

基于目前对 HER3 生物学的了解, 有效的抗 HER3 治疗可以采用下列机制中的一种或几种组合:



1) 使 HER3 保持闭合构象; 2) 捕获 HER3 的配体 NRG; 3) 阻断配体与 HER3 的结合位点; 4) 引发 HER3 内化; 5) 阻断 HER3 与其他 HER 家族成员的二聚化; 6) 利用免疫细胞杀死表达内源性 HER3 的癌细胞<sup>[35]</sup>。在当前的治疗模式中, 临床开发的大

部分 HER3 靶向治疗都属于抗体类, 虽然还未获批上市, 但是许多药物已处于临床开发的不同阶段(见表 1)。下面将对与 NSCLC 相关的 HER3 靶向治疗抗体药物的临床研究现状进行简单阐述。

表 1 处于临床研究阶段的抗 HER3 抗体类药物  
Table 1 Anti-HER3 antibody drugs under clinical investigation

药物名称	作用机制	适应症	原研机构	研发状态
单克隆抗体				
patritumab	HER3 拮抗剂	非小细胞肺癌、头颈部肿瘤、乳腺癌	第一三共株式会社	II 期临床
seribantumab	HER3 拮抗剂	非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌等	默克	II 期临床
KTN-3379	HER3 拮抗剂	乳腺癌、头颈部肿瘤、甲状腺癌	阿斯利康	II 期临床
10D1F	HER3 拮抗剂	胃癌、肺癌等	Hummingbird Bioscience	I/II 期临床
Sym013	分别靶向 EGFR、HER2、HER3 的单克隆抗体混合物	乳腺癌、肺癌、头颈部肿瘤	Symphogen	I/II 期临床
lumretuzumab	HER3 拮抗剂	非小细胞肺癌、乳腺癌	罗氏	I 期临床
elgemtumab	HER3 拮抗剂	头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌	诺华	I 期临床
REGN1400	HER3 拮抗剂	实体瘤	再生元	I 期临床
ISU-104	HER3 拮抗剂	实体瘤	ISU Abxis	I 期临床
GSK-2849330	HER3 拮抗剂	实体瘤	GSK Plc	I 期临床
SIBP-03	HER3 拮抗剂	实体瘤	上海生物制品研究所	I 期临床
AV-203	HER3 拮抗剂	实体瘤	Aveo Group	I 期临床
双特异性抗体				
SI-B001	HER3×EGFR 拮抗剂	鳞状细胞癌、非小细胞肺癌等	四川百利药业	II 期临床
zenocutuzumab	HER3×HER2 拮抗剂	乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等	Merus NV	II 期临床
MM-111	HER3×HER2 拮抗剂	乳腺癌、胃癌等	福克斯切斯癌症中心、默克	II 期临床
duligotuzumab	HER3×EGFR 拮抗剂	头颈部肿瘤、结直肠癌等	基因泰克	II 期临床
抗体药物偶联物				
patritumab deruxtecan	HER3 拮抗剂, 拓扑异构酶 I 抑制剂	非小细胞肺癌、结直肠癌、乳腺癌	第一三共株式会社	III 期临床

注: 数据来源于 Cortellis 数据库

#### 4.1 单克隆抗体

Patritumab (U3-1287) 是全人源化单克隆 IgG1 抗体, 通过靶向 HER3 胞外结构域, 阻断 NRG 与 HER3 的结合来阻止 HER3 异源二聚化, 诱导 HER3 内化, 从而抑制肿瘤增殖<sup>[25]</sup>。研究发现, Patritumab 的抗癌效果取决于 NRG 的表达水平, 且在异种移植瘤小鼠模型研究中观察到其对 NRG 高表达的 NSCLC 具有较好的抗癌疗效。此外, 体内外实验表明, Patritumab 能够有效克服因 NRG-1 过表达而产生的 NSCLC 耐药, 其与 EGFR TKIs 联合治疗能够改善获得性耐药 NSCLC 患者的临床受益<sup>[36]</sup>。在与 EGFR TKIs erlotinib 联合治疗的 I 期临床试

验中, 晚期 NSCLC 患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 4.2%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 62.5%<sup>[37]</sup>。在 patritumab 与 erlotinib 联合治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 II 期临床试验中发现, 肿瘤中 NRG mRNA 高表达的患者, Patritumab + erlotinib 组的无进展生存时间 (progression-free-survival, PFS) 明显优于安慰剂 + erlotinib 组<sup>[38]</sup>。当 NSCLC 患者血浆中含有高水平可溶性 NRG 时, Patritumab + erlotinib 组表现出比安慰剂组更优的 PFS<sup>[39]</sup>。然而, 后续的 patritumab 与 erlotinib 联合治疗的 II 期随机临床试验在中期分析时被终止, 可能是由于在 NRG 高

表达的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中, 与安慰剂组相比, 实验组没有表现出更优异的药效<sup>[40]</sup>。Patritumab 联合 erlotinib 治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 III 期临床试验因没能证实两药联用拥有更好的临床获益而被终止<sup>[41]</sup>。虽然 patritumab 能阻断 NRG 与 HER3 的结合, 但 HER3 仍能通过配体非依赖途径与同家族成员形成异源二聚体而发挥作用。在部分 EGFR 突变的 NSCLC 中观察到突变的 EGFR 能够在 HER3 未与配体结合的情况下与之形成二聚体, 激活下游信号通路, 引起癌症发展, 这可能是 patritumab 联合 erlotinib 临床试验失败的原因之一。

Seribantumab (MM-121) 是靶向 HER3 的全人源化单克隆 IgG2 抗体, 不但可以阻断 NRG 与 HER3 的结合, 同时阻断 HER3 与同源家族蛋白形成异源二聚体, 并诱导 HER3 内化和降解<sup>[42]</sup>。临床前研究数据表明, Seribantumab 在各种类型的癌细胞系和患者来源的异种移植瘤模型中具有抗肿瘤活性, 包括 *NRG1* 融合的肺癌、卵巢癌和胰腺癌<sup>[43]</sup>。Seribantumab 治疗晚期或难治性实体瘤 I 期研究表明其单药治疗在 NSCLC 在内的多种肿瘤类型中表现出良好的耐受性<sup>[44]</sup>。Seribantumab 联合 erlotinib 治疗 NSCLC 患者的 I/II 期试验结果显示, Seribantumab + erlotinib 组的 PFS 为 8.1, ORR 为 4.7%, 单药 erlotinib 组的 PFS 为 7.7, ORR 为 5.6%, Seribantumab 与 erlotinib 联用对延长 PFS 未表现出更优的效果<sup>[45]</sup>。此外, Seribantumab 联合微管解聚抑制剂多西他赛 (docetaxel) 和叶酸拮抗剂培美曲塞 (pemetrexed) 治疗 NRG 高表达的 NSCLC 患者的 II 期研究也因为未能改善 PFS (实验组 PFS 为 3.0, 对照组 PFS 为 4.0) 且观察到较高的治疗突发性不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE) 而提前终止<sup>[46]</sup>。目前, Seribantumab 治疗 *NRG1* 融合的晚期癌症患者的 II 期临床研究正在进行。首批参与治疗的 12 位患者中有 11 位患有 NSCLC, 其中 10 位可评估疗效的患者的 ORR 为 30%, DCR 为 90%, 耐受性良好<sup>[47]</sup>。初步数据表明, 在 *NRG1* 融合的晚期癌症患者中, Seribantumab 表现出良好的抗肿瘤效果和安全性。

10D1F (HMBD-001) 是靶向 HER3 的人源化 IgG1 抗体, 该抗体能够有效结合 HER3, 阻断其与 HER2/EGFR 的异源二聚化, 抑制 PI3K 等信号通路的激活, 从而阻止肿瘤的增殖<sup>[48]</sup>。10D1F 与 HER3 的结合既不依赖于 NRG1 的结合, 也不受 HER3 受体构象的影响, 能够利用新的作用机制更有效地抑制配体依赖和非依赖的 HER3 驱动的肿瘤增殖。临床前研究报告, 10D1F 单独使用时能有效抑制包括 NSCLC 在内的多种肿瘤细胞模型的增殖; 同时, 10D1F 相比现有的抗 HER3 的抗体 (如 seribantumab) 以及抗 EGFR 或抗 HER2 抗体更能有效抑制肿瘤细胞增殖。在 *NRG1* 融合的临床前模型中, 与其他 HER3 靶向抗体相比, 10D1F 显示出更好的抑制肿瘤生长效果<sup>[49]</sup>。目前 10D1F 正处于 I/II 期临床阶段, 主要评估其在包括 NSCLC 在内的晚期 HER3 阳性实体瘤患者中的疗效, 探究 10D1F 单独或与其他抗癌药物联合使用的最高耐受剂量和潜在的不良反应, 以及潜在的适应证<sup>[50]</sup>。

Lumretuzumab (RG7116) 是靶向 HER3 的人源化 IgG1 抗体, 能够阻止 HER3 的异源二聚化和磷酸化, 并抑制下游信号通路<sup>[51]</sup>。I 期研究结果显示, 其在晚期阳性实体瘤患者 (包括 3 例 NSCLC) 中的 DCR 为 21%<sup>[52]</sup>。而一项评估 lumretuzumab 联合卡铂和紫杉醇治疗鳞状组织晚期或转移性 NSCLC 的 Ib/II 期研究因疗效有限而被终止, 并放弃在 NSCLC 适应证上的后续开发<sup>[53]</sup>。

#### 4.2 双特异性抗体

Zenocutuzumab (MCLA-128) 是双特异性人源化 IgG1 抗体, 包含 2 个不同的 Fab 臂, 分别靶向 HER2 和 HER3 的胞外结构域, 通过独特的锚定方式 (HER2 臂) 和阻断机制 (HER3 臂) 阻止 NRG1 与 HER3 结合、并阻止 HER3 与 HER2 以及 EGFR 异源二聚化、阻断 HER3 磷酸化和下游信号传导<sup>[54]</sup>。此外, 糖工程修饰的 IgG1 增强了对 Fc 受体的亲和力, 从而增强抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和补体依赖的细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 效应。其临床前研究显示, Zenocutuzumab 能有效阻断 *NRG1* 融合的肺

癌细胞系和异种移植瘤模型下游增殖信号的传递, 诱导细胞凋亡, 抑制 *NRG1* 重排驱动的和肿瘤的生长<sup>[55]</sup>。I 期结果显示, Zenocutuzumab 具有良好的安全性和耐受性<sup>[56]</sup>。目前, 针对 *NRG1* 融合阳性癌症 (包括 NSCLC) 的全球多中心 I/II 期临床试验正在进行<sup>[57]</sup>。截至 2022 年 1 月 12 日, 共有 99 例 *NRG1* 阳性患者 (含 NSCLC 41 例) 参与, 其中 71 例可评估患者的 ORR 为 34% (NSCLC ORR 为 35%)。Zenocutuzumab 在晚期 *NRG1* 阳性患者中表现出优异且持久的疗效, 具有良好的耐受性。

SI-B001 是靶向 EGFR 和 HER3 的双特异性 IgG1 抗体, 通过抑制配体诱导的 EGFR 同源二聚体和 EGFR/HER3 异源二聚体的形成及其下游信号通路的激活, 同时诱导 EGFR 和 HER3 内吞, 下调细胞表面 EGFR 和 HER3 的表达水平, 从而起到抗肿瘤的作用<sup>[58]</sup>。在临床前研究中, SI-B001 具有优异的肿瘤增殖抑制活性。其 I 期临床试验显示了良好的安全性和初步疗效<sup>[59]</sup>。目前一项多中心、开放标签的 II 期临床研究正在招募接受过抗 PD-1 单抗 (部分患者同时接受铂类化疗) 治疗进展的局部晚期或转移性 EGFR/ALK WT NSCLC 患者, 探究 SI-B001 在最佳联合化疗剂量下对患者的安全性和有效性<sup>[60]</sup>。此外, 评估 SI-B001 联合奥西替尼 (osimertinib) 治疗局部晚期或转移性 NSCLC 的安全性和有效性的 II/III 期临床研究正在进行<sup>[61]</sup>。

### 4.3 抗体药物偶联物

Patritumab Deruxtecan (U3-1402) 是由靶向 HER3 的全人源化 IgG1 抗体 (patritumab) 通过稳定的四肽基可切割连接器连接拓扑异构酶 I 抑制剂 (DXd) 组成的抗体偶联药物, 具有饱和的药物-抗体比 (drug to antibody ratio, DAR), DAR 为 8, 能够特异性结合人 HER3, 阻断配体结合, 减弱 HER3 介导的信号传导, 同时可诱导 HER3 内化, 并在内化后通过连接器裂解释放有效载荷, 致使癌细胞因 DNA 损伤而发生凋亡<sup>[62]</sup>。研究表明, Patritumab Deruxtecan 的抗肿瘤活性作用主要是依赖 HER3 内吞介导的杀伤, 而 HER3 信号阻断效果有限<sup>[63]</sup>。Haratani 等<sup>[64]</sup>发现 Patritumab Deruxtecan 与 PD-1 抑制剂能够表现出协同作用增强抗肿瘤效

果, 其能够提高分化决定簇抗原 8 阳性 (cluster of differentiation 8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 和相关免疫细胞的功能, 从而增强了对肿瘤增殖的抑制。临床前数据表明, Patritumab Deruxtecan 单独或联合 EGFR TKIs 在体外生长抑制实验和体内异种移植瘤小鼠模型中对 gefitinib (EGFR TKIs) 耐药的 HCC827GR5 细胞显示了极强的抗癌功效, 且联合使用相较单独治疗更为有效<sup>[65]</sup>。I 期临床数据显示, 在 Patritumab Deruxtecan 治疗下的 EGFR 突变的 NSCLC 患者, ORR 为 25%, DCR 为 70%, 其毒性可耐受, 未发生与治疗相关的 TEAE<sup>[66]</sup>。I 期剂量递增/扩展研究结果表明, Patritumab Deruxtecan 具有显著的抗肿瘤活性, 该研究的患者群体为既往接受 EGFR-TKIs 治疗的局部晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC 患者, 其 ORR 为 39%, 中位 PFS 为 8.2 个月, 安全性可控<sup>[67]</sup>。目前, 一项 I 期临床研究正在开展, 评估 Patritumab Deruxtecan 联合 osimertinib 治疗晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者 (患者均经过一线药物 osimertinib 治疗后仍有进展) 的疗效、安全性及耐受性<sup>[68]</sup>。同时, II 期研究 (NCT04619004) 将进一步评估 Patritumab Deruxtecan 在接受过 EGFR TKIs 治疗和铂基化疗后仍有进展的转移性或局部晚期的 EGFR 突变 NSCLC 患者中的疗效<sup>[69]</sup>。此外, 一项 III 期临床研究正在招募, 在 EGFR TKI 治疗失败后的转移性或局部晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者中对比 Patritumab Deruxtecan 与铂基化疗的疗效<sup>[70]</sup>。

## 5 结语与展望

作为近年来较为热门的靶点之一, HER3 与多种癌症有着密切的联系, 其在癌症治疗和获得性耐药中的作用引起了相当大的关注。HER3 靶向治疗已被证明是克服 NSCLC 获得性耐药的有效方法, 并能显著增强化疗药物的抗肿瘤活性。虽然目前尚未有 HER3 靶向治疗药物上市, 但是许多 HER3 靶向治疗药物的临床试验正在进行, 并且部分试验显示出优异的效果。尽管阻断 HER3 能够解决部分 NSCLC 耐药问题, 但未来的研究仍需考虑抗 HER3 药物耐药性的产生。靶向治疗正在改变



NSCLC 的治疗模式, 为患者提供新的选择。相信随着对 HER3 研究的不断深入, 靶向 HER3 的治疗方

式将会为 NSCLC 的靶向治疗和逆转获得性耐药带来新的希望。

## [ 参考文献 ]

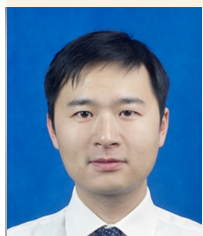
- [1] World Health Organization. International agency for research on cancer. Global cancer observatory: cancer today [EB/OL]. (2022-08-01)[2023-04-01]. <https://gco.iarc.fr/today/>.
- [2] Thai AA, Solomon B J, Sequist L V, *et al.* Lung cancer[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535–554.
- [3] Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, *et al.* Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299–311.
- [4] Tsao A S, Scagliotti G V, Bunn P J, *et al.* Scientific advances in lung cancer 2015[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(5): 613–638.
- [5] Villaruz L C, Burns T F, Ramfidis V S, *et al.* Personalizing therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(6): 822–836.
- [6] Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII)[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9): 2892–2911.
- [7] Hsu W H, Yang J C, Mok T S, *et al.* Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl 1): i3–i9.
- [8] Sheng Q, Liu J. The therapeutic potential of targeting the EGFR family in epithelial ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(8):1241–1245.
- [9] Barros F F, Powe D G, Ellis I O, *et al.* Understanding the HER family in breast cancer: interaction with ligands, dimerization and treatments[J]. *Histopathology*, 2010, 56(5): 560–572.
- [10] Yarden Y, Sliwkowski M X. Untangling the ErbB signalling network[J/OL]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2 (2): 127–37[2023-04-01]. <https://www.nature.com/articles/35052073>. DOI: 10.1038/35052073.
- [11] Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications[J/OL]. *Mol Biol Int*, 2014, 2014: 852748[2023-04-01]. <https://www.hindawi.com/journals/mbi/2014/852748/>. DOI:10.1155/2014/852748.
- [12] Arteaga C L, Engelman J A. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3): 282–303.
- [13] Kraus M H, Issing W, Miki T, *et al.* Isolation and characterization of ERBB3, a third member of the ERBB/epidermal growth factor receptor family: evidence for overexpression in a subset of human mammary tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(23): 9193–9197.
- [14] Sithanandam G, Anderson L M. The ERBB3 receptor in cancer and cancer gene therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(7): 413–448
- [15] Shi F, Telesco S E, Liu Y, *et al.* ErbB3/HER3 intracellular domain is competent to bind ATP and catalyze autophosphorylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(17): 7692–7697.
- [16] Haikala H M, Jänne P A. Thirty years of HER3: from basic biology to therapeutic interventions[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3528–3539.
- [17] Berger M B, Mendrola J M, Lemmon M A. ErbB3/HER3 does not homodimerize upon neuregulin binding at the cell surface[J]. *FEBS Lett*, 2004, 569(1/3): 332–336.
- [18] Liang J, Slingerland J M. Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression[J]. *Cell Cycle*, 2003, 2(4): 339–345.
- [19] Jacob W, James I, Hasmann M, *et al.* Clinical development of HER3-targeting monoclonal antibodies: perils and progress[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68: 111–123[2023-04-01]. [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(18\)30105-1/fulltext/](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(18)30105-1/fulltext/). DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.011.
- [20] Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, *et al.* HER3 overexpression and survival in solid tumors: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 266–273.
- [21] Scharpenseel H, Hanssen A, Loges S, *et al.* EGFR and HER3 expression in circulating tumor cells and tumor tissue from non-small cell lung cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7406[2023-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520391/>. DOI: 10.1038/s41598-019-43678-6.
- [22] Müller-Tidow C, Diederichs S, Bulk E, *et al.* Identification of metastasis-associated receptor tyrosine kinases in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1778–1782.
- [23] Berghoff A S, Magerle M, Ilhan-Mutlu A, *et al.* Frequent overexpression of ErbB–receptor family members in brain metastases of non-small cell lung cancer patients[J]. *APMIS*, 2013, 121(12): 1144–1152.



- [24] Engelman J A, Jänne P A, Mermel C, *et al.* ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(10): 3788–3793.
- [25] Kawakami H, Yonesaka K. HER3 and its ligand, heregulin, as targets for cancer therapy[J/OL]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11(3): 267–274[2023-04-01]. <https://www.eurekaselect.com/article/75055/>. DOI: 10.2174/1574892811666160418123221.
- [26] Fang C, Kang B, Zhao P, *et al.* Targeting neuregulin 1 (NRG1): a novel biomarker for non-small-cell lung cancer[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40(4): 61–72.
- [27] Fernandez-Cuesta L, Thomas R K. Molecular pathways: targeting NRG1 fusions in lung cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(9): 1989–1994[2023-04-01]. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/21/9/1989/125117/Molecular-Pathways-Targeting-NRG1-Fusions-in-Lung/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0854.
- [28] Laskin J, Liu S V, Tolba K, *et al.* NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1693–1703.
- [29] Gaborit N, Lindzen M, Yarden Y. Emerging anti-cancer antibodies and combination therapies targeting HER3/ERBB3[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(3): 576–592.
- [30] Yonesaka K, Iwama E, Hayashi H, *et al.* Heregulin expression and its clinical implication for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19501[2023-04-01]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55939-5/>. DOI: 10.1038/s41598-019-55939-5.
- [31] Romaniello D, Marrocco I, Nataraj N B, *et al.* Targeting HER3, a catalytically defective receptor tyrosine kinase, prevents resistance of lung cancer to a third-generation EGFR kinase inhibitor[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2394[2023-04-01]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2394/>. DOI: 10.3390/cancers12092394.
- [32] Yonesaka K. HER2-/HER3-targeting antibody-drug conjugates for treating lung and colorectal cancers resistant to EGFR inhibitors[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1047[2023-04-01]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/1047/>. DOI: 10.3390/cancers13051047.
- [33] Chakrabarty A, Sanchez V, Kuba M G, *et al.* Feedback upregulation of HER3 (ErbB3) expression and activity attenuates antitumor effect of PI3K inhibitors[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 2718–2723[2023-04-01]. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1018001108/>.
- [34] Sergina N V, Rausch M, Wang D, *et al.* Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3[J/OL]. *Nature*, 2007, 445 (7126): 437–441[2023-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025857/>. DOI: 10.1038/nature05474.
- [35] Mishra R, Patel H, Alanazi S, *et al.* HER3 signaling and targeted therapy in cancer[J/OL]. *Oncol Rev*, 2018, 12(1): 355[2023-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047885/>. DOI: 10.4081/oncol.2018.355.
- [36] Yonesaka K, Hirotani K, Kawakami H, *et al.* Anti-HER3 monoclonal antibody patritumab sensitizes refractory non-small cell lung cancer to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib[J/OL]. *Oncogene*, 2016, 35(7): 878–886[2023-04-01]. <https://www.nature.com/articles/onc2015142/>. DOI: 10.1038/onc.2015.142.
- [37] Nishio M, Horiike A, Murakami H, *et al.* Phase I study of the HER3-targeted antibody patritumab (U3-1287) combined with erlotinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2015, 88 (3): 275–281[2023-04-01]. [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(15\)00162-2/fulltext/](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(15)00162-2/fulltext/). DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.03.010.
- [38] Mendell J, Freeman D J, Feng W, *et al.* Clinical translation and validation of a predictive biomarker for patritumab, an anti-human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) monoclonal antibody, in patients with advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *EBioMedicine*, 2015, 2(3): 264–271[2023-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484825/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.02.005.
- [39] Yonesaka K, Hirotani K, Pawel J, *et al.* Circulating heregulin level is associated with the efficacy of patritumab combined with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2017, 105: 1–6[2023-04-01]. [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(16\)30585-2/fulltext/](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(16)30585-2/fulltext/). DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.12.018.
- [40] Paz-Arez L, Serwatowski P, Szczęśna A, *et al.* P3. 02b-045 Patritumab plus erlotinib in EGFR wild-type advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): part a results of her3-lung study: topic: EGFR clinical[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: S1214–S1215[2023-04-01]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)32953-7/fulltext/](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)32953-7/fulltext/). DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.1712
- [41] Daiichi Sankyo. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02134015. Study of

- patritumab in combination with erlotinib in subjects with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC)[EB/OL]. (2018-02-23)[2023-04-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134015/>.
- [42] Schoeberl B, Faber A C, Li D, *et al*. An ErbB3 antibody, MM-121, is active in cancers with ligand-dependent activation[J/OL]. *Cancer Res*, 2010, 70 (6): 2485–2494[2023-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840205/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3145.
- [43] Odintsov I, Lui A J W, Sisso W J, *et al*. The Anti-HER3 mAb seribantumab effectively inhibits growth of patient-derived and isogenic cell line and xenograft models with oncogenic *NRG1* fusions[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3154–3166.
- [44] Denlinger C S, Keedy V L, Moyo V, *et al*. Phase 1 dose escalation study of seribantumab (MM-121), an anti-HER3 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(6): 1604–1612.
- [45] Sequist L V, Lopez-Chavez A, Doebele R, *et al*. A randomized phase 2 trial of MM-121, a fully human monoclonal antibody targeting ErbB3, in combination with erlotinib in EGFR wild-type NSCLC patients[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl 15): 8051–8051.
- [46] Sequist L V, Janne P A, Huber R M, *et al*. SHERLOC: a phase 2 study of MM-121 plus with docetaxel versus docetaxel alone in patients with heregulin (HRG) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl 15): 9036[2023-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6693700/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0695.
- [47] Carrizosa D R, Burkard M E, Elamin Y Y, *et al*. CRESTONE: initial efficacy and safety of seribantumab in solid tumors harboring *NRG1* fusions[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16): 3006[2023-04-01]. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.3006](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3006).
- [48] Thakkar D, Sancenon V, Taguam M M, *et al*. 10D1F, an anti-HER3 antibody that uniquely blocks the receptor heterodimerization interface, potently inhibits tumor growth across a broad panel of tumor models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(2): 490–501.
- [49] Thakkar D, Paliwal S, Kar S, *et al*. Abstract P197: an anti-HER3 antibody, HMBD-001, that uniquely binds to and blocks the HER3 heterodimerization interface, shows superior tumor growth inhibition in biomarker-defined preclinical cancer models including *NRG1*-fusion driven cancers[J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20 (Suppl 12): P197[2023-04-01]. [https://aacrjournals.org/mct/article/20/12\\_Supplement/P197/675893/](https://aacrjournals.org/mct/article/20/12_Supplement/P197/675893/). DOI: 10.1158/1535-7163.TARG-21-P197
- [50] Hummingbird Bioscience. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05057013. Cancer Research UK. HMBD-001 in advanced HER3 positive solid tumours[EB/OL]. (2021-12-14)[2023-04-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05057013/>.
- [51] Meneses-Lorente G, Friess T, Kolm I, *et al*. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of RG7116: a novel humanized, glycoengineered anti-HER3 antibody[J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(4): 837–850[2023-04-01]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-015-2697-8/>. DOI: 10.1007/s00280-015-2697-8.
- [52] Meulendijks D, Jacob W, Martinez-Garcia M, *et al*. First-in-human phase I study of lumretuzumab, a glycoengineered humanized anti-HER3 monoclonal antibody, in patients with metastatic or advanced HER3-positive solid tumors[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 877–85[2023-04-01]. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/22/4/877/251692/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1683.
- [53] Cejalvo J M, Jacob W, Kanonnikoff T F, *et al*. A phase Ib/II study of HER3-targeting lumretuzumab in combination with carboplatin and paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer[J/OL]. *ESMO Open*, 2019, 4(4): e000532[2023-04-01]. [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(20\)30139-3/](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(20)30139-3/). DOI: 10.1136/esmooopen-2019-000532.
- [54] Geuijen C A W, De Nardis C, Maussang D, *et al*. Unbiased combinatorial screening identifies a bispecific IgG1 that potently inhibits HER3 signaling via HER2-guided ligand blockade[J/OL]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1163–1164[2023-04-01]. [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00394-9/](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00394-9/). DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.015.
- [55] Schram A M, Odintsov I, Espinosa-Cotton M, *et al*. Zenocutuzumab, a HER2xHER3 bispecific antibody, is effective therapy for tumors driven by *NRG1* gene rearrangements[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(5): 1233–1247.
- [56] Alsina M, Boni V, Schellens J H M, *et al*. First-in-human phase 1/2 study of MCLA-128, a full length IgG1 bispecific antibody targeting HER2 and HER3: final phase I data and preliminary activity in HER2+ metastatic breast cancer (MBC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 15): 2522[2023-04-01]. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.2522](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.2522).
- [57] Schram A M, Goto K, Kim D, *et al*. Efficacy and safety of zenocutuzumab, a HER2 x HER3 bispecific antibody, across advanced

- NRG1* fusion (NRG1+) cancers[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (suppl 16): 105[2023-04-01]. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.105](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.105).
- [58] Xue J, Kong D, Yao Y, *et al*. Prediction of human pharmacokinetics and clinical effective dose of SI-B001, an EGFR/HER3 bi-specific monoclonal antibody[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(10): 3172–3180.
- [59] Sichuan Baili Pharmaceutical Co. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04603287. A Study of SI-B001, an EGFR/HER3 bispecific antibody, in locally advanced or metastatic epithelial tumors[EB/OL]. (2022-03-29) [2023-04-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603287/>.
- [60] Sichuan Baili Pharmaceutical Co. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05020457. SI-B001 combined with chemotherapy in the treatment of EGFR/ALK WT recurrent or metastatic NSCLC[EB/OL]. (2022-03-29)[2023-04-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05020457/>.
- [61] Sichuan Baili Pharmaceutical Co. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05020769. SI-B001 combined with osimertinib mesylate tablets in the treatment of recurrent metastatic non-small cell lung cancer[EB/OL]. (2022-08-02)[2023-04-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05020769/>.
- [62] Hashimoto Y, Koyama K, Kamai Y, *et al*. A novel HER3-targeting antibody-drug conjugate, U3-1402, exhibits potent therapeutic efficacy through the delivery of cytotoxic payload by efficient internalization[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7151–7161.
- [63] Koganemaru S, Kuboki Y, Koga Y, *et al*. U3-1402, a novel HER3-targeting antibody-drug conjugate, for the treatment of colorectal cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2043–2050.
- [64] Haratani K, Yonesaka K, Takamura S, *et al*. U3-1402 sensitizes HER3-expressing tumors to PD-1 blockade by immune activation[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 374–388.
- [65] Yonesaka K, Takegawa N, Watanabe S, *et al*. An HER3-targeting antibody-drug conjugate incorporating a DNA topoisomerase I inhibitor U3-1402 conquers EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant NSCLC[J]. *Oncogene*, 2019, 38(9): 1398–1409.
- [66] Yu H A, Baik C S, Gold K, *et al*. LBA62 efficacy and safety of patritumab deruxtecan (U3-1402), a novel HER3 directed antibody drug conjugate, in patients (pts) with EGFR-mutated (EGFRm) NSCLC[J/OL]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1189–S1190[2023-04-01]. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42377-4/](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42377-4/). DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2295.
- [67] Jänne P A, Baik C, Su W C, *et al*. Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 74–89.
- [68] Janne P A, Mostillo J, Shrestha P, *et al*. Phase 1 study of patritumab deruxtecan (HER3-DXd; U3-1402) in combination with osimertinib in patients with advanced EGFR-mutated NSCLC[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16): TPS3161[2023-04-01]. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.TPS3161](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS3161).
- [69] Janne P A, Johnson M L, Goto Y, *et al*. HERTHENA-Lung01: a randomized phase 2 study of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in previously treated metastatic EGFR-mutated NSCLC[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl 15): TPS9139[2023-04-01]. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.TPS9139](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS9139).
- [70] Daiichi Sankyo. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05338970. A study of patritumab deruxtecan versus platinum-based chemotherapy in metastatic or locally advanced EGFRm NSCLC after failure of EGFR TKI therapy[EB/OL]. (2022-07-15) [2023-04-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338970/>.



Chem 等杂志审稿人。

**【专家介绍】**胡庆华：中国药科大学教授，博士生导师，现任中国药科大学研究生院副院长、现代制药产业学院副院长（兼）、“转化药理学”校企联合实验室主任。中国药理学会心血管药理专业委员会第二届青委会副主任委员，第十三届全国大学生创新创业年会优秀指导教师，江苏省“青蓝工程”中青年学术带头人。研究方向为炎症相关疾病治疗靶标发现和新药研发，先后主持 3 项国家自然科学基金项目和多项企业横向合作课题。以第一作者或通讯作者在 *J Adv Res*、*Cell Death Dis*、*Drug Discov Today*、*J Med Chem*、*Front Immunol*、*Mol Pharm*、*Biochem Pharmacol*、*Int J Cardiol*、*Phytomedicine* 等期刊发表论文 40 余篇；作为第一发明人申请发明专利 8 项、授权 5 项、完成专利申请权转让 1 项；“十二五”规划教材《药理学》、《药物毒理学》编委，研究生规划教材《医药知识产权》副主编，*Signal Transduct Tar*、*Br J Pharmacol*、*J Med*