

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

选择性雌激素受体下调剂研究进展

钮嘉辉^{1,2}, 王小伟², 尤启冬^{1*}

(1. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009; 2. 南京圣和药业股份有限公司研发中心, 江苏 南京 210038)

[摘要] 乳腺癌作为全球女性发病率最高的癌症, 一直威胁着全世界女性的健康。雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 介导的信号通路在乳腺癌疾病发展中扮演着重要的角色, 成为乳腺癌治疗的重要靶点之一, 一直吸引着许多药企进行相关药物的研发。2002年, 由阿斯利康开发的首个选择性雌激素受体下调剂 (selective estrogen receptor down-regulators, SERDs) ——氟维司群正式在美国上市。氟维司群通过下调 ER 水平, 全面抑制 ER 信号通路, 临床疗效优于其他内分泌治疗药物, 使得 SERDs 受到越来越多药企的关注。然而, 肌内注射限制了氟维司群的临床应用, 表明 SERDs 的开发仍有很大提升空间。综述相关 SERDs 的研发现状, 为进一步研究与应用提供参考。

[关键词] 雌激素受体; 下调剂; 乳腺癌治疗

[中图分类号] R737.9; R914.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2019) 04-0282-11

Advances in the Development of Selective Estrogen Receptor Down-Regulators

NIU Jiahui^{1,2}, WANG Xiaowei², YOU Qidong¹

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. R&D Center, Nanjing Sanhome Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210038, China)

[Abstract] As the cancer with the highest incidence in women worldwide, breast cancer has always been a big threat to the health of women around the world. Estrogen receptor (ER) signaling pathway plays an important role during the pathogenesis of breast cancer. As an important target for the treatment of breast cancer, ER has attracted many pharmaceutical companies to develop related drugs. In 2002, the first selective estrogen receptor down-regulators (SERDs) developed by AstraZeneca—fulvestrant was officially launched in the United States. By reducing ER levels, fulvestrant shows a full inhibition of ER signaling pathway and superior clinical effects to other endocrine drugs. This makes SERDs get more and more attention from pharmaceutical companies. However, the clinical application of fulvestrant has been limited by intramuscular injection, leaving much room for the improvement of SERDs. This review introduces the development status of SERDs, so as to provide reference for further research and application.

[Key words] estrogen receptor; down-regulator; breast cancer treatment

乳腺癌是一种发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤。世界卫生组织国际癌症研究中心公布的 2012 年全球肿瘤流行病学统计数据 (GLOBOCAN 2012) 显示, 乳腺癌是全球女性发病率最高的癌症, 致死率居第 6 位^[1]。在我国, 虽然乳腺癌发病率与致死率显著低于世界平均水平, 但是每年乳腺癌新发病例数已达 28 万左右^[2]。

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 作为乳腺癌

分子分型的重要判断依据, 其在乳腺癌组织中表达与否很大程度上决定了患者对于乳腺癌内分泌治疗的反应以及预后。据临床统计, 约 60%~75% 的乳腺癌患者其 ER 表达呈阳性^[3]。而 ER 信号通路在 ER 阳性乳腺癌细胞的增殖、转移等方面都起到非常重要的作用。由此可见, ER 对于 ER 阳性乳腺癌治疗来说是一个重要靶点。

选择性雌激素受体下调剂 (selective estrogen receptor down-regulators, SERDs), 作为新一代以 ER 为靶点的 ER 阳性乳腺癌内分泌治疗药物, 以其独有的作用机制以及临床表现吸引了许多药企的目光。国内外多家药企近年来都开展了 SERDs 的研发。

接受日期: 2018-04-08

*通讯作者: 尤启冬, 教授, 博士生导师;

研究方向: 抗肿瘤药物研发;

Tel: 025-83271351; E-mail: youqd@cpu.edu.cn

1 雌激素受体

1.1 雌激素受体结构

ER 是属于甾体超家族的一类核受体^[4], 包括 ER α 和 ER β 。这 2 个亚型结构相似, 从 N 端到 C 端依次为 A、B、C、D、E、F 共 6 个功能结构域 (见图 1)。A/B 区含有不依赖配体的转录活性区域 AF-1 (activation function-1), 通过与转录因子、辅激活因子等相互作用传递信号, 使得靶基因被激活^[5]。C 区域为 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD)。D/E/F 区域为配体结合域 (ligand binding domain, LBD), 主要功能为调整 ER 与配体结合, 受体二聚化以及下游基因激活。ER 配体结合域还包含了一个配体依赖的转录活性区域 AF-2。其中 AF-2 区域重要组成部分螺旋结构-12 在 SERDs 与 ER 结合、ER 降解方面起到重要作用。

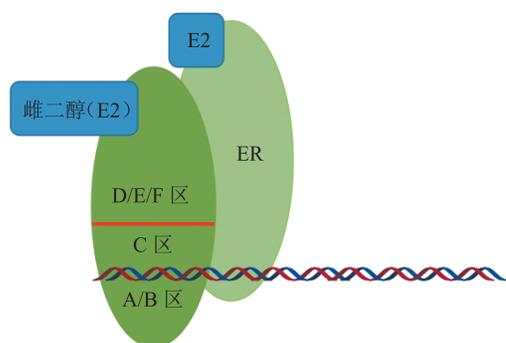


图 1 雌激素受体结构

Figure 1 The structure of estrogen receptor

ER α /ER β 2 个亚型在 AF-1、AF-2 区域的同源性都较低, 分别为 15% 和 53%^[6], 表明 2 种亚型之间存在一定的差异。这也导致 2 种亚型拥有特异性的配体并具有不同的生物学功能。其中 ER α 对乳腺癌中雌激素诱导基因起到主导性的调控作用^[7]。

1.2 雌激素受体信号通路

ER 信号通路分为核信号通路 (见图 2 中通路 A、B、C) 以及膜信号通路 (见图 2 中通路 D)^[8], 不仅调节着人类正常的生理活动, 在乳腺癌发生及发展中也具有重要作用。

在未激活状态下, ER 与热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 结合形成寡聚体复合物^[8]。经典的配体依赖信号通路中, 内源性雌激素与 ER 结合, ER 构象发生改变, Hsp90 脱落。接着 ER 以同源或异源二聚体的形式与靶基因上雌激素反应元件 (estrogen

response element, ERE) 结合, 在相关辅因子协同作用下, 调节下游基因的转录。如下调 miR-140 的表达, 促使乳腺癌干细胞启动^[9]。在不依赖雌激素的情况下, ER 通过生长因子激活的相关胞内信号通路作用, 使得自身磷酸化^[10]。磷酸化活化的 ER 与 ERE 结合, 对下游靶基因的转录进行调控, 促进乳腺癌细胞增殖。ER 还可以通过与靶基因上游转录因子间的相互作用, 参与不含 ERE 基因的转录调控。以原癌基因 *Cyclin D1* 为例, ER 能与其编码基因 *CCND1* 启动子区域刺激蛋白 1 结合, 导致过度转录^[11]。除了上述占主导作用的核信号通路, 一部分镶嵌于细胞膜上的 ER 介导的膜信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal regulating protein kinase, ERK) 等, 通过改变细胞内部对应蛋白的功能, 会导致细胞过度增殖或抑制细胞凋亡, 对正常生理活动造成一定影响, 对乳腺癌的发展也起到一定作用。

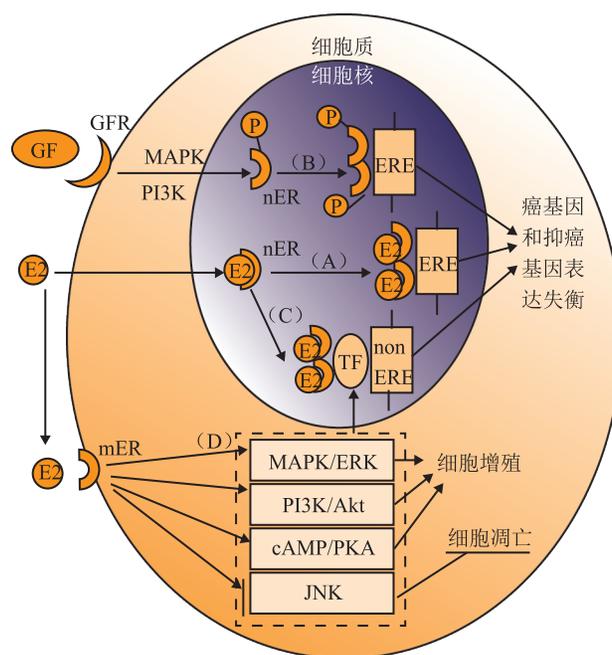


图 2 雌激素受体信号通路

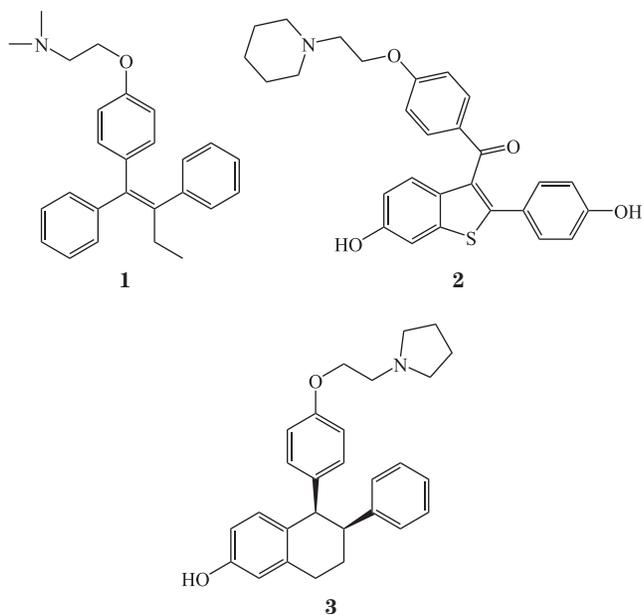
Figure 2 The estrogen receptor signaling pathway

MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); ERK: 细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal regulating protein kinase); ERE: 雌激素反应元件 (estrogen response element); nER: 雌激素核受体 (nuclear estrogen receptor); mER: 雌激素膜受体 (membrane estrogen receptor); GF: 生长因子 (growth factor); GFR: 生长因子受体 (growth factor receptor); PI3K: 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide 3-kinases); Akt: 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB); PKA: 蛋白激酶 A (protein kinase A); cAMP: 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate); JNK: c-Jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase); TF: 转录因子 (transcription factor)

2 以雌激素受体为靶点的乳腺癌治疗药物

目前, 以 ER 为靶点的乳腺癌内分泌治疗药物根据作用机制不同可分为 3 类: 选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs)、SERDs 以及选择性雌激素受体共价拮抗剂 (selective estrogen receptor covalent antagonists, SERCAs)。

其中 SERMs 通过拮抗内源性雌激素与 ER 的结合, 令 ER 复合物处于拮抗构型, 使得靶基因的转录衰减, 细胞周期被阻断在 G₁ 期, 从而表现出抑制乳腺癌细胞增殖的作用^[12]。作为 SERMs 代表药物的他莫昔芬 (tamoxifen, **1**), 上世纪 70 年代开始被用于乳腺癌辅助内分泌治疗, 时至今日在乳腺癌等肿瘤治疗与预防中仍发挥着作用。但是他莫昔芬存在如下几个显著缺点: 1) 患者在持续性治疗中会产生耐药现象; 2) 在子宫中表现出激动剂作用, 患者罹患子宫内膜癌风险明显上升^[13]; 3) 会导致血栓栓塞风险增高^[14]。这些都限制了其在乳腺癌治疗中更广泛的应用。而以雷洛昔芬 (raloxifene, **2**)、拉索昔芬 (lasofoxifene, **3**) 为代表的第 2、3 代 SERMs, 虽然解决了他莫昔芬使子宫内膜癌患病风险上升的缺陷, 但是在乳腺癌临床治疗方面并未表现出明显优势。目前, 第 2、3 代 SERMs 在乳腺癌领域的临床应用主要体现在乳腺癌高危人群的化学预防。



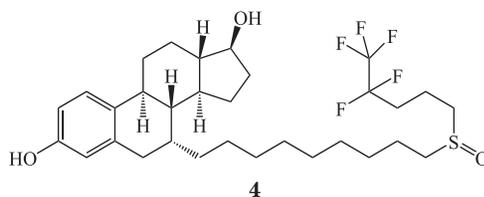
SERDs 在拮抗 ER 的基础上, 通过与 ER 结合降低其稳定性, 促使其被胞内蛋白酶体降解而显著降低 ER 水平。ER 水平的下调会对 ER 信号通路产生全面抑

制, 从而达到抑制癌细胞增殖的效果。相较于 SERMs 仅仅影响经典配体依赖的 ER 信号通路, SERDs 能够对 ER 信号通路产生更加全面的抑制。由于作用机制的不同, 也规避了例如耐药以及子宫内膜癌患病风险上升等缺陷。

3 选择性雌激素受体下调剂

3.1 氟维司群

氟维司群 (fulvestrant, **4**) 是由阿斯利康 (Astra Zeneca) 开发的首个 SERDs, 2002 年经美国 FDA 批准上市, 也是目前唯一一个已上市的 SERDs 药物。



最初阿斯利康打算开发一款 ER 完全拮抗剂, 但是在细胞实验中却发现氟维司群能够下调 ER α 水平, 因此对其下调 ER α 的机制进行了探索。Yeh 等^[15]发现氟维司群能够在不影响胞内 ER α mRNA 水平情况下显著降低 ER α 水平。同时利用蛋白酶体抑制剂 MG132 预处理细胞能够逆转这一现象。可见氟维司群是通过蛋白酶体降解 ER 的方式下调胞内 ER 水平。

深入研究显示: 氟维司群与 ER α 结合后, 侧链从结合口袋中伸出, 使得 ER α 蛋白结构中的螺旋结构 -12 定位受到干扰, ER α 疏水性表面暴露增大, 稳定性降低, 更易受到蛋白酶体降解。如将螺旋结构-12 突变, 则对氟维司群介导的 ER 降解作用表现出抵抗性^[16], 进一步证明了螺旋结构-12 在该过程中的重要性。

因而, 氟维司群通过与 ER 结合降低其稳定性, 促使其被胞内蛋白酶体降解而显著降低 ER 水平。但是氟维司群也会通过拮抗内源性雌激素与 ER 结合, 阻断 ER 二聚化, 限制其核位移而阻断靶基因的转录。氟维司群既拮抗又降解的作用机制, 从 2 个角度对 ER 信号通路产生抑制, 达到抑制乳腺癌细胞增殖的作用。

临床上氟维司群用于治疗 ER 阳性转移型乳腺癌, 给药剂量经历了每月 250 mg 到每月 500 mg 的转变。2002 年 FDA 批准的氟维司群给药剂量为每月 250 mg。临床结果显示: 该给药剂量对于 ER 阳性转移型乳腺癌治疗有效, 但是相较于其他内分泌治疗药物 (如他莫昔芬) 在疾病进展时间、临床获益率等方面并未表现

出明显优势^[17]; 并且 250 mg 给药方案的药物稳态浓度在治疗开始后 3~6 个月才能到达, 因此使疾病早期复发的风险增加^[18]。较多因素都表明氟维司群临床用药剂量仍待进一步研究。

由于氟维司群的 ER 降解能力以及疗效在早期临床

试验 50、125、250 mg 剂量组中表现出剂量依赖性^[19], 因此研究人员参考他莫昔芬曾进行过的高剂量给药实验, 将氟维司群给药剂量增加到 500 mg 进行评估。根据药动力学模型预测, 500 mg 氟维司群给药能够更快达到更高的血药浓度 (见图 3^[19])。

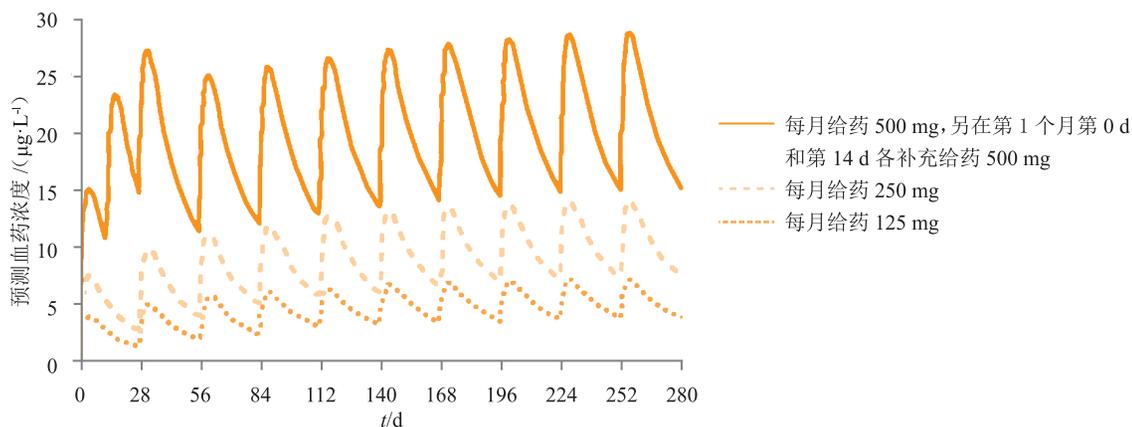


图 3 药动力学模型模拟 500 mg 氟维司群血药浓度曲线图

Figure 3 Blood concentration curve of 500 mg fulvestrant simulated by pharmacokinetic model

多项临床试验结果也显示氟维司群每月 500 mg 给药方案表现均优于每月 250 mg (见表 1), 且耐受性良好^[20]。鉴于此, FDA 于 2010 年再次批准氟维司群每

月 500 mg 给药方案用于绝经后晚期 ER 阳性乳腺癌患者的治疗。

表 1 氟维司群 500 和 250 mg 在临床试验中的相关数据

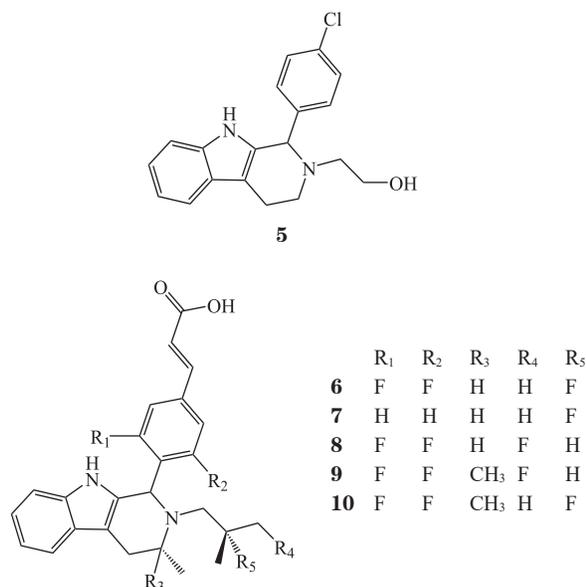
Table 1 Related data of fulvestrant 500 and 250 mg in clinical trials

临床试验名称	给药剂量/mg	患者数量/例	疾病进展时间 (TTP)/月	客观缓解率 (ORR)/%	临床获益率 (CB)/%
CONFIRM	250	374	5.5	10.2	39.6
	500	362	6.5	9.1	45.6
FINDER2	250	47	3.1	8.5	31.9
	500	46	6.0	15.2	47.8

3.2 AZD9496 及其衍生物

虽然氟维司群的给药方案得到了改进, 但其给药剂量及给药方式 (肌内注射) 的限制依旧对其临床应用带来阻碍。即使是最新批准的氟维司群每月 500 mg 给药方案, 基于 ¹⁸F-氟雌二醇的正电子发射型计算机断层显像 (FES-PET) 显示其对 ER 的阻断程度仍低于 75%^[21], 这也导致了其临床疗效的下降。因此, 阿斯利康继续研发 SERDs, 以期得到能够快速达到更高血药浓度、临床表现更佳口服 SERDs 药物。他莫昔芬活性代谢产物 4-OH 他莫昔芬与氟维司群中的苯酚结构均与雌二醇 A 环结构相似, 化合物与 ER 结合的能力虽得到增强, 但是苯酚结构会导致较高的清除率和较低的生物利用度。鉴于此, 阿斯利康利用高通量筛选, 重新选定了不含苯酚结构的苗头化合物 (5) 进行修饰, 得到一系列化合物 (6~10)^[22]。这一系列化合物在体外

都表现出不错的 ER α 结合能力和下调 ER 水平的能力。



其中 AZD9496 (**6**) 以其优秀的 ER α 降解能力 (ER α 降解 IC₅₀ 为 0.14 nmol·L⁻¹) 从这些化合物中脱颖而出。其构效关系分析表明: 1) 新母核吡啶环上 NH 通过与 Leu346 的羧基形成氢键, 产生相互作用; 2) 吡啶并四氢吡啶 N 原子邻位甲基模仿他莫昔芬的乙基部位, 占据 Phe-404/425 亲脂性口袋, 提升 ER 结合能力; 3) 吡啶并四氢吡啶 N 原子取代侧链上的 2 个甲基填充了 Leu384/525 亲脂性口袋^[22]; 4) 丙烯酸侧链与 Asp351 通过羧酸间相互作用共定位于螺旋结构-12 区域, 导致螺旋结构-12 位置改变, 增大了 ER α 疏水表面的暴露, 使得 ER α 稳定性下降, 更易被降解。其中丙烯酸侧链的存在对于提高 SERDs 对 ER α 的降解能力至关重要^[23] (见图 4^[24])。

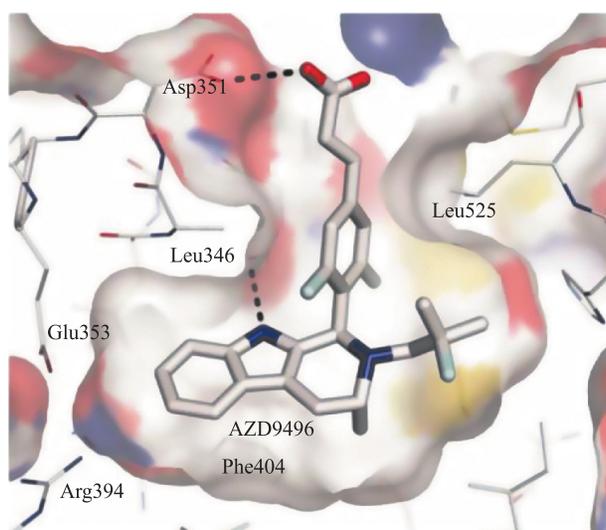


图 4 AZD9496 与雌激素受体 α 配体结合域复合物晶体结构
Figure 4 Crystal structure of the complex between AZD9496 and the ligand binding domain of ER α

随后, 阿斯利康以氟维司群作为对照, 对 AZD9496 体外 ER α 结合、ER α 降解, 体内 ER α 降解等多项能力再次进行评估 (见表 2)^[24]。在体内 ER α 降解方面, AZD9496 与氟维司群的效能相当。AZD9496 为 5 mg·kg⁻¹ 时, AZD9496 的体内抑瘤作用优于对照组氟维司群 (每只小鼠 1 周给药 3 次, 每次给药 5 mg), 肿瘤生长抑制率达 75%。

AZD9496 与氟维司群在体外 ER α 结合、ER α 降解等方面无明显差异, 而 AZD9496 体内肿瘤抑制率高于氟维司群, 结合氟维司群在临床及动物模型中表现出较低的生物利用度^[24], 推测可能是 MCF-7 异种移植瘤模型中游离药物浓度的高低导致了肿瘤抑制作用存在区别。这也提示着研发人员, 提高 SERDs 药物的血药浓度, 对于其在体内发挥降解 ER α , 抑制癌细胞增殖作用意义重大。故 AZD9496 在生物利用度等方面较好的表现 (见表 3) 为其后续临床试验的推进奠定了基础^[22]。

AZD9496 的 I 期临床试验分别于 2014 年、2015 年在美国和英国开展。一项有 45 例患者参与的 I 期临床试验显示: AZD9496 具有较好的耐受性及安全性, 且对接受过治疗的 ER 阳性、人表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) 阴性的晚期乳腺癌患者具有延长疾病稳定时间的作用^[25]。

除了阿斯利康等国外大型药企, 国内许多药企也敏锐地意识到 SERDs 在乳腺癌治疗领域所具有的潜在优势, 紧跟脚步立项研发。例如, 浙江海正药业以 AZD9496 作为模板, 通过结构修饰以期获得活性更佳 SERDs。其结构修饰通式如图 5 所示, 并对这些化合物申请了专利 (专利号: WO2018001232)^[26]。

表 2 AZD9496 与氟维司群体内外相关数据比较

Table 2 Comparison of *in vitro* and *in vivo* data between AZD9496 and fulvestrant

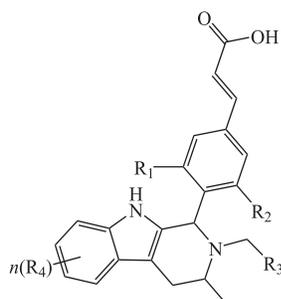
化合物	体外实验数据			体内实验数据		
	ER α 结合 IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)	ER α 降解 IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)	MCF-7 细胞生长抑制 EC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)	人血浆游离药物浓度百分比 /%	ER α 降解 [*] /%	肿瘤生长抑制率 /%
AZD9496	0.82	0.14	0.04	0.15%	>90%	约75%
氟维司群	0.80	0.06	0.10	0.03%	>90% (每周给药5 mg)	约50% (每周给药3次, 每次给药5 mg)

*P<0.001, 与空白对照组比较

表 3 AZD9496 在动物体内实验中的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of AZD9496 in animal experiments

化合物	实验动物	Vd _{ss} / (L·kg ⁻¹)	Cl/(mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	生物利用度 /%
AZD9496	大鼠	0.43	1.00	63
	小鼠	2.20	43.00	128
	狗	0.40	0.28	79



注: R_1 和 R_2 各自相同或不同, 独立地为氢原子或卤素, 其中卤素优选为 F; R_3 为烷基, 可进一步被 1 个或多个卤素所取代; R_4 各自相同或不同, 独立地为卤素、烷基、烷氧基、三氟甲基等 (n 为 1、2、3 或 4)

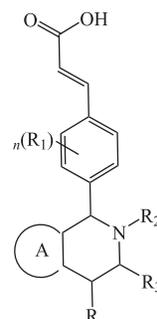
图 5 海正药业 AZD9496 衍生物结构修饰通式

Figure 5 The general modification structure of AZD9496 derivatives patented by Haizheng

上述专利保护中的化合物在 ER 结合以及 ER α 下调方面, IC₅₀ 都达到了纳摩尔水平。根据披露的体外活性数据, 化合物 **11** 在专利包含的化合物中表现最佳, 10 mg·kg⁻¹ 时产生的肿瘤生长抑制率在给药第 21 d 达 80.4%, 略优于同剂量的 AZD9496 (76.5%), 具有与其他公司化合物竞争的能力。

恒瑞医药在 SERDs 药物开发上同样以 AZD9496 为模板, 但该公司对 AZD9496 的结构改动比较大, 用苯环、萘环等取代基替换母核中的吡啶部分 (结构修饰通式 1 见图 6), 得到了一系列化合物并进行了专利保护 (专利号: WO2016202161)^[27]。

在图 6 中 A 区域改动得到的十几个系列化合物中, 苯环系列整体表现较佳。恒瑞医药对苯环系列的再改造包括进行并环、杂环取代等, 得到近百个化合物。其中



注: R 为氢原子、烷基和环烷基; R_1 各自相同或不同, 独立地为氢原子、烷基、卤素、氰基和烷氧基 (n 为 0、1、2、3 或 4); R_2 为烷基、卤代烷基和环烷基; R_3 为氢原子、烷基和环烷基

图 6 恒瑞医药 AZD9496 衍生物结构修饰通式 1

Figure 6 The general modification structure I of AZD9496 derivatives patented by Hengrui

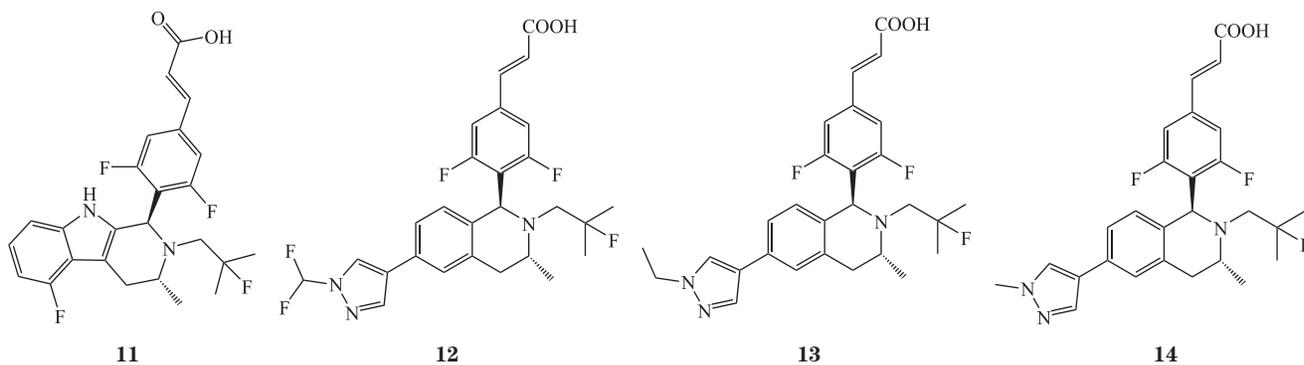
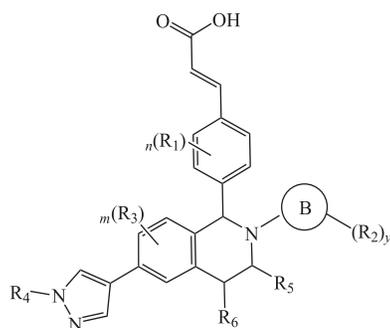


表 4 WO2016202161 中的部分化合物体外活性数据

Table 4 *In vitro* activity data of some compounds in WO2016202161

化合物序号	ER 结合 IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)	ER α 降解 IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)	MCF-7 细胞增殖抑制 IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)
12	0.29	0.64	0.06
13	0.32	0.67	0.11
14	0.33	0.10	0.01



注: R_1 各自相同或不同, 独立地为氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基等 (n 为 0、1、2、3 或 4); R_2 各自相同或不同, 独立地为氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基等 (y 为 0、1、2、3、4 或 5); R_3 各自相同或不同, 独立地为氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基等 (m 为 0、1、2 或 3); R_4 为氢原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基等; R_5 为氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; R_6 为氢原子、烷基、羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基

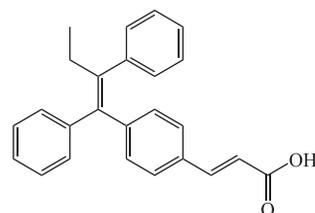
图 7 恒瑞医药 AZD9496 衍生物结构修饰通式 2

Figure 7 The general modification structure II of AZD9496 derivatives patented by Hengrui

3.3 GDC-0810 及其衍生物 /GDC-0927

研究发现, 葛兰素威康 (Glaxo Wellcome) 公司开发的他莫昔芬类似物 GW-5638 (**15**) 在某些组织中 (如乳腺) 表现出 SERDs 的性质^[29]。基因泰克 (Genentech) 公司选取该化合物作为结构修饰对象, 将改造区域划分为 A、B、C 等 3 个区域, 得到多个系列的化合物 (**16**~**20**)。对 A 区域进行的结构修饰发现, 相当多的芳杂环取代基取代在 A 区域后, 化合物体外 ER α 降解 EC₅₀ 均达到微摩尔甚至纳摩尔水平^[30]。当 A 区域取代基为吡啶基、吡唑基时, 化合物 ER α 降解及 MCF-7

细胞增殖抑制表现较优 (见表 5), 其中, 吡唑基取代的一系列化合物在小鼠动物模型中经口给药时都表现出较好的生物利用度及药动学性质^[30]。因此在同时开发多个系列化合物时, 基因泰克公司将目光重点放在了吡啶及吡唑基取代系列上, 含有吡啶基取代的 GDC-0810 (**20**) 为代表化合物。



15

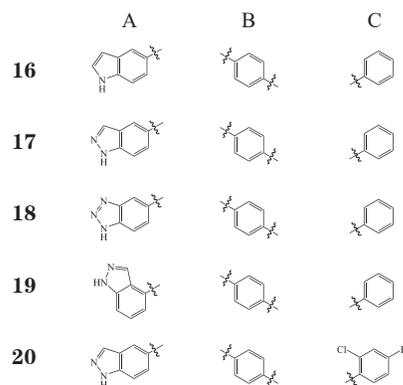
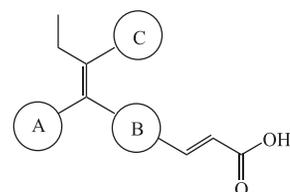


表 5 基因泰克公司结构修饰部分化合物体外数据

Table 5 *In vitro* activity data of some modified compounds patented by Genentech

化合物序号	ER α 降解		MCF-7 存活
	EC ₅₀ / ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	效率 [*] / %	IC ₅₀ / ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
16	0.0030	93	0.009
17	0.0030	90	0.006
18	0.0140	92	0.053
19	0.0060	92	0.021
20	0.0007	91	0.002

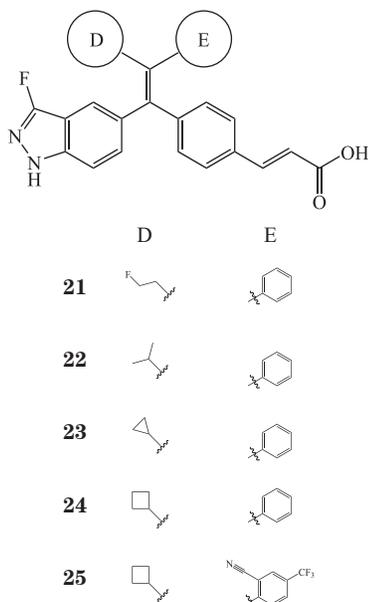
*化合物相对于内控氟维司群的 ER α 降解 EC₅₀ 的百分比

采用他莫昔芬敏感、他莫昔芬耐药 2 个肿瘤模型评估化合物 GDC-0810 体内抑瘤效果时, 结果显示 100 mg·kg⁻¹ GDC-0810 表现出的抑瘤能力优于氟维司群 (200 mg·kg⁻¹, 每周 3 次); 其中在他莫昔芬耐药模型中, GDC-0810 抑制肿瘤体积的效果是氟维司群的 6 倍^[31]。在针对患有 ER 阳性晚期或转移性乳腺癌绝经后女性患

者的 I 期临床试验中, FES-PET 成像显示, GDC-0810 对 ER 的阻断能力强于氟维司群, 90% 的实验对象表现出 90% 以上的 ER 阻断^[32]。

基因泰克公司以化合物 GDC-0810 为基础, 再次进行了结构修饰。用 1-氟乙基、1-氯乙基、异丙基、环丙基、环丁基等取代基取代后得到数个系列的化合物 (**21**~

25)。当取代基为环丁基时, 化合物的体外活性更佳, 有发展潜力(见表6)^[33]。



其中化合物 25 在 D 区域为环丁基、环丙基等空间体积相近取代基的系列分子中(21~25)体外活性表现最佳。在他莫昔芬耐药肿瘤模型的抑瘤能力评价中, 化合物 25 在剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时便能实现肿瘤缓解, 而对照药 GDC-0810 剂量达 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时才表现出同等效果^[33]。

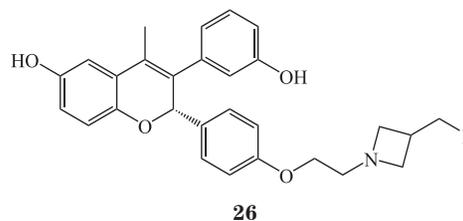
表 6 基因泰克公司第 2 次修饰部分化合物体外数据
Table 6 *In vitro* activity data of some compounds obtained from second-round modification by Genentech

化合物 序号	ER α 降解		MCF-7 存活
	EC ₅₀ /($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	效率 [*] /%	IC ₅₀ /($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
21	1.4	91	2.1
22	4.3	91	4.0
23	2.8	89	13.0
24	0.3	89	1.4
25	0.4	94	1.2

* 化合物相对于内控氟维司群的 ER α 降解 EC₅₀ 的百分比

化合物 GDC-0810 的 II 期临床试验于 2017 年 4 月被罗氏终止。虽然具体终止原因并未披露, 但是已知 GDC-0810 在大鼠子宫内膜细胞中具有微弱的激动剂作用, 与他莫昔芬相似, 其具有提高患者子宫内膜癌患病风险的隐患。对于基因泰克及其母公司罗氏来说, GDC-0810 可能已经不具备在 SERDs 领域竞争的优势, 故其临床试验被终止。但是基因泰克并未放弃 SERDs 药物的开发。在第 255 届美国化学学会全国会议暨博览会上, 其披露了在 SERDs 药物开发项目上继续推进的分子 GDC-0927 (26) 的具体结构。

目前, 该化合物正处于 I 期临床试验中(试验代号: NCT02316509)。



3.4 艾拉司群

起初, 卫材药业在研发一款 SERMs 药物, 用于治疗潮热、盗汗等更年期妇女经历的血管舒缩症状。卫材得到一系列化合物(见图 8 通式^[34])。当 Y 为氮原子时, 该系列化合物都具有较好的 ER 结合能力。其中, 艾拉司群(elacestrant, RAD-1901, 27)因其在小鼠潮热模型中表现出较好的降低体温的能力, 卫材将其作为重点研发对象。根据其作用机制, 当时的艾拉司群只能被定义为 SERMs。然而在对艾拉司群的深入研究中, 方圆健康(Radius Health)公司发现了艾拉司群具有下调 ER 水平的能力。此后, 艾拉司群被正式归类为 SERDs。方圆健康也开展了一系列实验, 评估艾拉司群作为 SERDs 下调 ER 水平以及抑制癌细胞增殖能力。实验结果显示: 艾拉司群在 MCF-7 细胞系中降解 ER α EC₅₀ 为 $0.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抑制 MCF-7 细胞增殖 IC₅₀ 为 $4.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 与 AZD9496、GDC-0810 等均处于同一水平^[35]。

在体内药效评估中, $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 艾拉司群在给药后第 40 d 肿瘤生长抑制率达 88%, 与对照组氟维司群($0.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)的抑瘤效果相当; 更高剂量艾拉司群抑瘤作用的实验结果显示, 90 和 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 艾拉司群给药后 42 d, 肿瘤生长抑制率达 96% 以上, 明显优于氟维司群且耐受良好^[35]。

Garner 等^[35]认为, 高剂量艾拉司群在小鼠体内达到的血药浓度能在人体中实现。合理推测, 当艾拉司群应用于临床时产生的抑瘤能力会强于氟维司群现有的给药方案。

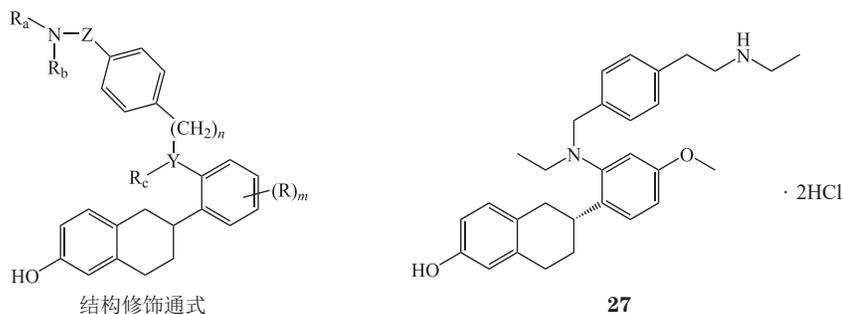
艾拉司群已于 2017 年 10 月获得 FDA 批准的快速审查资格。目前其正处于治疗 ER 阳性、Her-2 阴性晚期或转移性乳腺癌的 I 期临床试验。其临床试验(NCT02650817)反馈的 FES-PET 数据显示, 73% 的实验对象 ER 阻断程度大于 75%, 优于氟维司群的临床表现。

此外, 方圆健康还开展了 SERDs 与其他抗肿瘤药

物联用的研究, 包括艾拉司群与 mTOR 抑制剂依维莫司以及 CDK4/6 抑制剂帕博西尼的联合用药^[36], 结果显示联合用药相对于艾拉司群单药具有更好的抑瘤效果。

2016 年 1 月, 方圆健康宣布与诺华展开合作, 评

估艾拉司群与 CDK4/6 抑制剂瑞波西利 (ribociclib) 联合使用的安全性以及临床疗效。目前该治疗方案正处于 I 期临床试验中。



注: R_a 和 R_b 各自相同或不同, 独立地为氢原子或含1~8个碳原子的烷基 (可能含有取代基); R_c 为氢原子或含1~6个碳原子的烷基 (可能含有取代基); R 为氢原子或含1~6个碳原子的烷氧基 (n 为0或1, m 为1或2, 或表示化合物成盐或水合物); Z 为 $-(CR_1R_2)_g-CH_2-V'$ 、 $-(CR_1R_2)_g-C(=O)-V'$ 或 $-(CR_1R_2)_g-C(=S)-V'$, 其中 V' 为单键、O或S, R_1 和 R_2 独立地为氢原子或含1~6个碳原子的烷基, g' 为0或1; Y 为N、S、O或CH

图 8 卫材药业化合物结构修饰通式及化合物 27

Figure 8 The general modification structure patented by Eisai and the structure of compound 27

4 结语

以 ER 为靶点的乳腺癌内分泌治疗药物根据作用机制不同分为 SERMs、SERDs 以及 SERCAs 等 3 种。虽然 SERMs 类药物在临床上的使用已有数十年的历史, 但尚未开发出治疗乳腺癌的理想 SERMs 药物。即使改善了他莫昔芬的部分缺陷, 第 2、3 代 SERMs 药物仍旧受到疗效欠佳以及交叉耐药等因素困扰, 无法得到更多的临床应用。SERCAs 药物的研发则正处于萌芽阶段, 其共价结合的作用方式也可能在药物毒性方面产生重要影响。而对于 SERDs 药物来说, 虽然已经上市的仅有氟维司群, 但其在抑制乳腺癌细胞增殖能力上已得到了临床试验的验证, 优于他莫昔芬; 并且其下调 ER 水平的机制也不会与他莫昔芬产生交叉耐药, 对

于他莫昔芬耐药的乳腺癌患者同样有效。当然, 氟维司群的缺点同样明显。因此各大制药公司紧盯以 ER 为靶点的内分泌治疗药物市场, 纷纷加入 SERDs 药物的研发, 改善氟维司群缺点, 以期得到一个口服生物利用度较好的 SERDs 药物。目前, 以 AZD9496 为代表的口服 SERDs 药物大部分已进入临床试验阶段。这些化合物通过改善口服生物利用度, 提高血药浓度, 在临床前都表现出优于氟维司群的 ER 降解以及抑瘤能力, I 期临床也未有相关重大不良反应的报道。阿斯利康在拥有唯一已上市 SERDs 药物的基础上, 在 SERDs 药物的开发处于领跑状态。未来几年, 开发口服生物利用度高、临床疗效更好的 SERDs 药物, 将成为乳腺癌内分泌治疗领域的研究热点。

【参考文献】

- [1] Tao Z Q, Shi A, Lu C, *et al.* Breast cancer: epidemiology and etiology[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2): 333-338.
- [2] 佚名. 乳腺癌已经跃居中国女性肿瘤首位[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(9): 1119.
- [3] Burstein H J, Temin S, Anderson H, *et al.* Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(21): 2255-2269.
- [4] Mangelsdorf D J, Thummel C, Beato M, *et al.* The nuclear receptor superfamily: the second decade[J]. *Cell*, 1995, 83(6): 835-839.
- [5] McInerney E M, Tsai M J, O'Malley B W, *et al.* Analysis of estrogen receptor transcriptional enhancement by a nuclear hormone receptor coactivator[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93(19): 10069-10073.
- [6] Weihua Z, Andersson S, Cheng G, *et al.* Update on estrogen signaling[J]. *FEBS Lett*, 2003, 546(1): 17-24.
- [7] Fuqua S A W, Schiff R, Parra I, *et al.* Estrogen receptor β protein in

- human breast cancer: correlation with clinical tumor parameters[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2434-2439.
- [8] 谭小宁, 周知, 谢小雷, 等. 雌激素受体信号通路在乳腺癌发生和治疗中的作用[J]. *生命科学*, 2011, 23(10): 969-974.
- [9] Zhang Y, Eades G, Yao Y, *et al*. Estrogen receptor β signaling regulates breast tumor-initiating cells by down-regulating miR-140 which targets the transcription factor SOX2[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 41514-41522.
- [10] Antoon J W, Bratton M R, Guillot L M, *et al*. Inhibition of p38-MAPK alters SRC coactivation and estrogen receptor phosphorylation[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(11): 1026-1033.
- [11] Castro-Rivera E, Samudio I, Safe S. Estrogen regulation of cyclin D1 gene expression in ZR-75 breast cancer cells involves multiple enhancer elements[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(33): 30853-30861.
- [12] Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: antitumour treatment[J]. *Cancer Treat Rev*, 2002, 28(4): 165-180.
- [13] Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10(10): CD007847[2019-04-08]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007847.pub2/abstract>.
- [14] Davies C, Pan H, Godwin J, *et al*. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. *The Lancet*, 2013, 381(9869): 805-816.
- [15] Yeh W L, Shioda K, Coser K R, *et al*. Fulvestrant-induced cell death and proteasomal degradation of estrogen receptor α protein in MCF-7 cells require the CSK c-Src tyrosine kinase[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60889[2019-04-08]. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0060889>.
- [16] Montano M M, Ekena K, Krueger K D, *et al*. Human estrogen receptor ligand activity inversion mutants: receptors that interpret antiestrogens as estrogens and estrogens as antiestrogens and discriminate among different antiestrogens[J]. *Mol Endocrinol*, 1996, 10(3): 230-242.
- [17] Howell A, Robertson J F R, Abram P, *et al*. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1605-1613.
- [18] Huang D, Yang F, Wang Y, *et al*. Mechanisms of resistance to selective estrogen receptor down-regulator in metastatic breast cancer[J]. *BBA-Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 148-156.
- [19] Robertson J F R. Fulvestrant (Faslodex[®])—how to make a good drug better[J]. *Oncologist*, 2007, 12(7): 774-784.
- [20] Croxtall J D, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women[J]. *Drugs*, 2011, 71(3): 363-380.
- [21] Van Kruchten M, De Vries E G, Glaudemans A W, *et al*. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1): 72-81.
- [22] De Savi C, Bradbury R H, Rabow A A, *et al*. Optimization of a novel binding motif to (E)-3-(3, 5-difluoro-4-((1 R, 3 R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2, 3, 4, 9-tetrahydro-1 H-pyrido [3, 4-b] indol-1-yl) phenyl) acrylic acid (AZD9496), a potent and orally bioavailable selective estrogen receptor downregulator and antagonist[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(20): 8128-8140.
- [23] Wu Y L, Yang X, Ren Z, *et al*. Structural basis for an unexpected mode of SERM-mediated ER antagonism[J]. *Mol Cell*, 2005, 18(4): 413-424.
- [24] Weir H M, Bradbury R H, Lawson M, *et al*. AZD9496: an oral estrogen receptor inhibitor that blocks the growth of ER-positive and ESR1-mutant breast tumors in preclinical models[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3307-3318.
- [25] Hamilton E P, Patel M R, Armstrong A C, *et al*. A first-in-human study of the new oral selective estrogen receptor degrader AZD9496 for ER⁺/Her2⁻ advanced breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(15): 3510-3518.
- [26] Guan D L, Sheng S Y, Bai H. Acrylic acid-based derivative, preparation method thereof and medical use thereof: WO, 2018/001232 A1 [P]. 2018-01-04.
- [27] Yu S H, Yang F L, Chen L, *et al*. Piperidine derivative and preparation method and pharmaceutical use thereof: WO, 2016/202161 A1 [P]. 2016-12-22.
- [28] Yang F L, Zhang L, Wang C F, *et al*. Benpiperidine derivative, preparation method thereof and medical use thereof: WO, 2017/107754 A1 [P]. 2017-06-29.
- [29] Willson T M, Norris J D, Wagner B L, *et al*. Dissection of the molecular mechanism of action of GW5638, a novel estrogen receptor ligand, provides insights into the role of estrogen receptor in bone[J]. *Endocrinology*, 1997, 138(9): 3901-3911.
- [30] Lai A, Kahraman M, Govek S, *et al*. Identification of GDC-0810 (ARN-810), an orally bioavailable selective estrogen receptor degrader (SERD) that demonstrates robust activity in tamoxifen-resistant breast cancer

- xenografts[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(12): 4888-4904.
- [31] Joseph J D, Darimont B, Zhou W, *et al*. The selective estrogen receptor downregulator GDC-0810 is efficacious in diverse models of ER⁺ breast cancer[J/OL]. *Elife*, 2016, 5: e15828[2019-04-08]. <https://cdn.elifesciences.org/articles/15828/elifesciences-15828-v3.pdf>. Doi: 10.7554/eLife.15828.
- [32] Dickler M, Bardia A, Mayer I, *et al*. Abstract CT231: A first-in-human phase I study to evaluate the oral selective estrogen receptor degrader GDC-0810 (ARN-810) in postmenopausal women with estrogen receptor⁺ HER2⁻, advanced/metastatic breast cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Supplement): CT231-CT231[2019-04-08]. http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/15_Supplement/CT231. Doi: 10.1158/1538-7445.
- [33] Govek S P, Nagasawa J Y, Douglas K L, *et al*. Optimization of an indazole series of selective estrogen receptor degraders: tumor regression in a tamoxifen-resistant breast cancer xenograft[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22): 5163-5167.
- [34] Lyttle C R, Henderson B, Hattersley G. Treatment of vasomotor symptoms with selective estrogen receptor modulators:US, 2010/0105733 A1[P]. 2010-04-29.
- [35] Garner F, Shomali M, Paquin D, *et al*. RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(9): 948-956.
- [36] Bihani T, Patel H K, Arlt H, *et al*. Elacestrant (RAD1901), a selective estrogen receptor degrader (SERD), has anti-tumor activity in multiple ER⁺ breast cancer patient-derived xenograft models[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4793-4804.

《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管,月刊,80页,全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨,以综述、评述为特色,以药学科进展、技术发展、新药研发各环节前沿科技信息为重点,主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展,是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编,编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划,加强组稿约稿,以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度,增加报道深度,“专家论坛”栏目细分领域和药学科,已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”、“化学探针在药学领域中的应用”等十几个重点专题,并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时,本刊还定期刊登“生物制药论坛”、“新技术新方法”和“医药知识产权”等专栏,逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点,就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 精神神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://www.cpubps.cn> 联系电话: 025-83271227