

## her2 基因在肺癌中的研究进展

李文艳<sup>1</sup>, 杨宏莉<sup>1</sup>, 杨静<sup>2</sup>, 耿坤静<sup>3</sup>

(1.河北大学基础医学院,河北 保定 071000;2.保定市第五医院,河北 保定 071000; 3.保定市传染病医院,河北 保定 071000)

**摘要:** her2 基因位于 17q21,编码的蛋白质是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,是人表皮生长因子受体之一。her2 突变主要发生在外显子 20,her2 在肺癌中的表达可能与肺癌的类型、细胞分化程度及性别等存在一定的相关性。her2 的单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床试验虽然对 her2 异常的肺癌患者起到了一定作用,但并没有取得令人振奋的治疗效果。目前 RNA 干扰 her2 基因表达的试验正在进行,有望成为治疗肺癌的新策略。

**关键词:** her2;肺癌;单克隆抗体;小分子酪氨酸激酶抑制剂;RNAi

**中图分类号:** R734.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-490X(2010)-04-0083-04

### Advance on the her2 gene in lung cancer

Li Wenyan<sup>1</sup>, Yang Hongli<sup>1</sup>, Yang Jing<sup>2</sup>, et al.

(1. College of Basic Medical Science of Hebei University, Baoding 071000, China; 2. No.5 Hospital of Baoding, Baoding 071000, China; 3. Infection Hospital of Baoding, Baoding 071000, China)

**Abstract:** The her2 gene is located in 17q21. The protein it makes is a membrane-bound receptor tyrosine kinase of the epithelial growth factor receptor (EGFR) family. Her2 mutation occurs in exon 20. Her2 expression in lung cancer may be associated with the type of lung cancer, cellular differentiation degree and sex. Although the humanized monoclonal antibody targeting her2 and small molecular protein tyrosine kinases inhibitors have been implicated in clinical medicine and have affected on lung cancer patients with abnormal her2, the therapeutic effect is not very exhilarating. Tests about RNAi targeted to her2 are in progress and may provide a novel therapeutic strategy in the treatment of lung cancer.

**Key words:** her2;lung cancer;the humanized monoclonal antibody;TKIs;RNAi

肺癌为当今世界各地最常见的恶性肿瘤之一,发病率在大多数国家有明显的上升趋势。近年的研究显示,her2 基因在肺癌的发生、发展中起着重要作用,her2 基因的研究有可能成为揭开肺癌发生、发展秘密的钥匙,也有可能成为一个新的基因治疗靶点。

### 1 her2 基因概述

**1.1 her2 结构特征** her2 即 c-erbB-2 或 neu,是通过 NIH/3T3 细胞转染试验,在乙基亚硝胺诱导的大鼠神经/胶质纤维瘤中发现的一种转化基因,与

编码人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的癌基因有很高的同源序列,在细胞信号转导中发挥作用,是细胞生长分化的重要调节因子。人 her2 基因定位于染色体 17 q 21,全长 28 515bp,转录 4 624 nt 的 mRNA,编码的蛋白质是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,分子质量约为 185 ku,长度为 1 255 个氨基酸,前 653 个氨基酸为胞外区,654-675 个氨基酸的区域为穿膜区,676-1 255 个氨基酸区域为胞内区。胞外区可释放并在细胞外环境(血液)中积聚 her2 癌基因可溶性产物(sp185 her2),而这正是公认的肿瘤标志物之一<sup>[1]</sup>。

**1.2 her2 蛋白配体** EGFR 家族配体有多种:如

收稿日期:2010-05-17

基金项目:河北大学青年基金项目(2008Q070)

作者简介:李文艳(1973—),女,河北清苑人,讲师,硕士。

EGF(epidermal growth factor)、HRG(heregulin)、TGF- $\alpha$ (transforming growth factor alpha)等,但迄今尚未知 her2 受体的特异性配体。her2 蛋白通过与家族其他成员构成异源二聚体,间接与配体连接,激活酪氨酸激酶,使受体 C 端酪氨酸残基自身磷酸化,激发细胞内信号级联反应,促使下游信号分子的激活,使细胞发生转化。

## 2 her2 与肺癌的关系

**2.1 her2 突变与肺癌** her2 突变可以使 her2 基因激活,从而使多种细胞发生恶性转化或者细胞恶性程度增加,her2 突变主要发生在外显子 20,Wang 等<sup>[2]</sup>认为,her2 突变体包含一个 G776(YVMA)插入到外显子 20,突变体 her2 比野生型 her2 更有效地激活信号传导、磷酸化 EGFR、诱导肿瘤的形成和扩散。

her2 突变与肺癌的类型存在着一定的相关性。Buttitta 等<sup>[3]</sup>对 403 个高加索肺癌患者的 her2 基因突变的分析发现,突变的分布在常规的肺腺癌(CLAAs)和细支气管肺泡腺癌(ABAFs)中存在着明显的不同,突变主要存在于细支气管肺泡腺癌中。而且,her2 突变的频率女性稍微高于男性,不吸烟者稍微高于吸烟者。

**2.2 her2 在肺癌中的表达** 通常情况下,her2 只在胎儿时期表达,成年后只在极少数组织内低水平表达,在肿瘤组织中则过度表达。her2 的过度表达通过启动多种转移相关机制而增加转移能力,包括细胞迁移率、体外侵袭力、实验性肺转移等。

her2 在肺癌组织中的过表达主要是肺腺癌中的过表达,张春雨等<sup>[4]</sup>研究发现,her2 在肺癌组织存在着过度表达,其阳性表达率为 26.67%,而在正常肺组织中未见表达,其中在肺癌组织中的表达均为肺腺癌,阳性表达率占所用腺癌标本的 42.86%,小细胞肺癌及鳞癌在本组中均未见表达。朱晓莉等<sup>[5]</sup>的研究结果亦显示,her2 基因在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达,肺腺癌的阳性表达率为 50.0%,鳞癌仅为 6.3%,两者差异有统计学意义。这些结果都表明,her2 基因的过表达主要发生在 NSCLC,且主要是腺癌,而不是鳞癌。究其原因可能是 NSCLC 中的腺癌和鳞癌虽同起源于呼吸性细支气管上皮细胞,但两者在组织形态及生物学行为等方面仍存在很大差异,这可能主要归因于细

胞是在分化的不同阶段发生癌变,而癌基因的表达与细胞分化阶段密切相关,这提示在腺癌和鳞癌中癌基因表达也存在差异。

但是,Ugocsai 等<sup>[6]</sup>在 88 例匈牙利 NSCLC 患者的样本中只检测到了 5 例 her2 过表达,且所有的 her2 过表达均为鳞状细胞癌。这可能是因为 her2 在 NSCLC 中的表达情况可能与不同的人种有关。

her2 在肺癌中过表达与细胞分化程度的关系存在着不同的试验结果,张春雨等<sup>[4]</sup>认为 her2 在肺腺癌的阳性表达中分化腺癌表达率居多,而肿瘤分化程度是由细胞癌变过程的内因所决定的,属于肿瘤遗传学的范畴,是肿瘤发生发展过程中的早期事件,her2 的过度表达与肺癌分化程度无关。刘汉勇等<sup>[7]</sup>的实验结果亦显示,NSCLC 组织中 her2 过表达与肿瘤细胞的分化程度未见相关性。但是美国科罗拉多州立大学肿瘤中心药理、病理教研室<sup>[8]</sup>应用荧光原位杂交(FISH)以及免疫组织化学(IHC)染色分析 her2 在肺癌患者中的表达情况,发现 her2 在肺癌中的表达率为 7%~22.8%,细胞分化愈差,则阳性率愈高。

### 2.3 her2 与肺癌的治疗

**2.3.1 单克隆抗体 曲妥珠单抗(Trastuzumab)**,一种针对 her2 原癌基因产物的人源化嵌合单抗,可特异性结合 P185her2。根据资料<sup>[9]</sup>提示,其作用机制可能为:(1)拮抗整个 her2 网络的生长信号传递;(2)加速 her2 蛋白受体的内化和降解;(3)通过 ADCC 作用增强免疫细胞攻击和杀伤肿瘤靶细胞;(4)下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子。

关于 Trastuzumab 对肺癌治疗作用的报道已有不少,Wang 等<sup>[2]</sup>研究证实,Trastuzumab 可以抑制 H1781 细胞的生长和 her2 的表达。Bunn 等<sup>[10]</sup>用 Trastuzumab 和不同的化疗药物(吉西他滨、紫杉醇、长春瑞宾和顺铂)处理 NSCLC 细胞系,结果显示,在 her2 蛋白阳性的细胞系中,单用 Trastuzumab 有显著的生长抑制作用,而在 her2 蛋白阴性的细胞系中未见生长抑制。在 her2 蛋白阳性细胞系中,联合使用 Trastuzumab 和化疗药物,可以观察到协同生长抑制作用。Langer 等<sup>[11]</sup>通过 II 期临床试验研究,将曲妥珠单抗与卡铂+紫杉醇方案联合用于晚期 NSCLC,显效率 24.5%,对比单用卡铂+紫杉醇方案无明显优势,但在 her2 蛋白(+++)的患者中,联合曲妥珠单抗要优于单用卡铂+紫杉醇方案,

且未明显增加化疗的毒副反应。但是 Scheuer 等<sup>[12]</sup>的研究显示,曲妥珠单抗和 Pertuzumab 联合应用可以明显提高肺癌移植模型的抗肿瘤效果。抗肿瘤活力的提高依赖于曲妥珠单抗和 Pertuzumab 抗肿瘤机制的互补。

但是 her2 过度表达与否以及过度表达的程度是否为 Trastuzumab 有效治疗 NSCLC 的必要条件,目前尚不清楚;此外,确定 her2 表达水平的最好方法仍然是一个有争议的问题。总之,无论是单独使用 Trastuzumab 或与化疗方案联合使用,对 NSCLC 患者是否有显著的益处,仍然需要在 III 期临床试验中得到进一步证明。

2.3.2 小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs) her2 受体过度表达引起酪氨酸激酶活性增加,激活下游信号转导通路及后续的生物功能。TKIs 可竞争性地抑制三磷酸腺苷与细胞内酪氨酸激酶区域结合,通过诱导凋亡、抑制细胞增殖和血管生成而抑制肿瘤。

吉非替尼,一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂类药物,在临床治疗 NSCLC 患者过程中取得了一定的疗效。目前,无论是单一治疗还是与其它药物联合治疗肺癌的临床研究正在进行。韩宇等<sup>[13]</sup>对 106 例中国 NSCLC 患者吉非替尼治疗后,总缓解率在 her2 高表达的患者明显高于 her2 低表达的患者,因此认为,her2 表达可以作为中国晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗效果的有效预测因子。Hirata 等<sup>[14]</sup>研究显示,her2 过表达增加了肺癌细胞对吉非替尼的敏感性,主要是通过抑制异源二聚体的形成。Soh 等<sup>[15]</sup>调查了 her2 的分子状况与吉非替尼治疗的临床效果之间的关系,结果显示,虽然 her2 的拷贝数量不能对吉非替尼治疗 NSCLC 患者的临床效果起决定作用,但是 her2 的高拷贝数量在某种程度上可能会影响吉非替尼的效果。Hirsch 等<sup>[16]</sup>认为 EGFR 和 her2 过表达的 NSCLC 肿瘤对吉非替尼的敏感性要高于 EGFR 过表达而 her2 没有过表达的肿瘤。而且,NSCLC 肿瘤的 EGFR 和 her2 蛋白表达及基因拷贝数量的测定可能对 NSCLC 具有预后的价值,并且对于鉴定患者是否受益于吉非替尼具有预测价值。提示 EGFR 和 her2 蛋白的同步抑制作用有可能在 NSCLC 患者的治疗中得到应用。

2.3.3 RNA 干扰 (RNAi) her2 基因表达 RNAi 是一种序列特异性的转录后基因沉默现象,作为一种反向遗传学技术,它在后基因组时代功能基因的研究

中具有非常重要的作用。针对基因研究中的“敲除”技术,科学家称 RNAi 技术为靶基因或靶蛋白的“剔降”,已广泛用于基因功能、信号转导途径以及肿瘤基因治疗等研究<sup>[17]</sup>。

申萍等<sup>[18]</sup>运用 psilence3.1H1-hygro 载体质粒转染 A549 细胞并用 G418 筛选出阳性克隆株,结果显示,转染后 A549 细胞 her2mRNA 和蛋白的表达较未转染组和阴性对照质粒转染组均显著下调;G0/G1 期细胞增加,S 期细胞减少;细胞生长曲线右移、增殖速度明显减慢。从而得出结论,psilence3.1-her2 能够稳定、高效、特异地抑制肺癌 A549 内 her2 基因的表达,可显著抑制细胞增殖。因此认为,针对 her2 基因的 RNAi 策略有望成为肺癌基因治疗的新选择。

Ren 等<sup>[19]</sup>通过矢量小干扰 RNAs(siRNAs)获得稳定的 her2 低表达的 NSCLC 细胞系 SPC-A-1,明显降低了细胞扩散和克隆形成的概率,细胞周期停止在了 G1 期。与父代的 NSCLC 细胞相比,her2 低表达的肉鼠肿瘤移植生长明显下降。因此认为靶向 her2 的 siRNAs 有可能成为治疗 NSCLC 的新策略。

### 3 结语

肺癌中存在 her2 过表达,与肺癌的类型、细胞分化程度、放化疗耐药及预后不良有关。但是近期的临床研究却显示,无论是针对 EGFR 的抗体、her2 的抗体,还是 TKIs 与化疗药物的联合均未获得象乳腺癌、前列腺癌那样令人振奋的治疗效果。其原因可能有:(1)样本量偏少,不能说明问题;(2)入选者为 III B-IV 的肺癌患者,治疗难以起效;(3)靶分子封闭不足难达全效;(4)联合用药时,靶向治疗与化疗药物作用于细胞的同一周期——G1 期,化疗作用掩盖了靶向治疗作用;(5)her2 蛋白在肺癌中仅作为共同受体(coreceptor)而未能发挥致癌主导作用。可见肺癌有其自身特点,其它肿瘤的基础研究和治疗经验尚不能类推到肺癌中,her2 在肺癌中的作用及其可能的治疗价值尚待进一步研究确定。

#### 参考文献:

- [1]Tiseo M,Loprevite M,Ardizzoni A. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new prospective in the treatment of

- lung cancer[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2004, 4(2): 139-148.
- [2] Wang S E, Narasanna A, Perez-Torres M. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 25-38.
- [3] Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(11): 2586-2591.
- [4] 张春雨, 李立. HER2/neu 在正常肺组织及肺癌组织中的表达情况及其意义[J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13(10): 1451-1452.
- [5] 朱晓莉, 林勇, 唐剑英, 等. C-erbB-2 基因在肺癌中表达意义的临床研究[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2006, 25(1): 41-43.
- [6] Ugocsai K, Mándoky L, Tiszlavicz L, et al. Investigation of HER2 overexpression in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(4): 3061-3066.
- [7] 刘汉勇, 王晓玫, 单军, 等. HER2 和 p300/CBP 在非小细胞肺癌中表达及意义[J]. *山东医药*, 2007, 47(36): 27-29.
- [8] Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H, et al. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(22): 5007-5018.
- [9] Petit A M, Rak J, Hung M C, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and erbB-2/neu receptor tyrosine kinase down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implication for signal transduction therapy of solid tumors[J]. *Am J Pathol*, 1997, 151(6): 1523-1530.
- [10] Bunn P A, Helfrich B, Sariano A F, et al. Expression of Her-2/neu in human lung cancer cell lines immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and chemotherapeutic agents [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10): 3239-3250.
- [11] Langer C J, Stephenson P, Thor A, et al. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group Study 2598[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(7): 1180-1187.
- [12] Scheuer W, Friess T, Burtcher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9330-9336.
- [13] 韩宇, 徐建明, 段海清, 等. EGFR 基因突变及 HER2/HER3 蛋白表达水平与吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的关系[J]. *癌症*, 2010, 29(1): 64-70.
- [14] Hirata A, Hosoi F, Miyagawa M, et al. HER2 overexpression increases sensitivity to gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, through inhibition of HER2/HER3 heterodimer formation in lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4253-4260.
- [15] Soh J, Toyooka S, Ichihara S, et al. Impact of HER2 and EGFR gene status on Gefitinib treated patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(5): 1162-1167.
- [16] Hirsch F R, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 overexpression in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2009, 28(1): 32-37.
- [17] 虞伟, 张燕, 李晓军, 等. 抗-B 淋巴细胞刺激因子自身抗体酶联免疫吸附法的建立和临床初步应用[J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(10): 1014-1017.
- [18] 申萍, 张方, 吴学玲, 等. RNA 干扰 her2/neu 基因表达抑制肺癌 A549 细胞增殖的研究 [J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(3): 236-239.
- [19] Ren Xinling, Xu Yanming, Bao Wei, et al. Inhibition of non-small cell lung cancer cell proliferation and tumor growth by vector-based small interfering RNAs targeting HER2/neu[J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(2): 134-143.