

靶向 HER3 逆转 EGFR 抑制剂耐药机制的研究进展

李真真, 韩宇

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:表皮生长因子受体家族, 又称 HER/ERBB 家族, 由四个成员组成: HER1/EGFR/ERBB1、HER2/NEU/ERBB2、HER3/ERBB3 和 HER4/ERBB4, 在肿瘤的发生发展中具有重要作用。以 EGFR 家族为靶点的治疗已经成为当前的研究热点, 尤以 HER1、HER2 的研究最为深入, 相应的靶向治疗药物已应用于临床。但随着时间的推移, EGFR 抑制剂耐药现象逐渐出现。目前研究发现, 针对 HER3 的靶向治疗策略可能逆转这种耐药现象。全文综述 HER3 在肿瘤发生发展中的角色, EGFR 抑制剂耐药机制以及 HER3 抗体逆转 EGFR 抑制剂耐药的研究进展, 以期优化 EGFR 家族靶向治疗提供新的思路。

关键词: HER3; EGFR 抑制剂; 耐药机制; 逆转

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)06-0442-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A009

Research Progress in Targeting HER3 Receptors to Overcome Resistance of EGFR Inhibitor in Cancer

LI Zhen-zhen, HAN Yu

(Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor family, also known as the HER/ERBB family, consists of four members namely HER1/EGFR/ERBB1, HER2/NEU/ERBB2, HER3/ERBB3 and HER4/ERBB4, which play important roles in the development of cancer. Drugs targeting EGFR family have already been the current research hotspot. Of these, HER1 and HER2 are the most extensively studied, and corresponding target drugs have been implicated in clinic. But with the passage of time, many patients gradually appeared resistance to EGFR inhibitors. To date, it is believed that targeting HER3 may overcome therapeutic resistance. In this review, we focus on the role of HER3 in the development of cancer and mechanisms of resistance to EGFR inhibitors, discuss the latest advances in therapeutic strategies targeting HER3 to overcome the resistance phenomenon. We hope to provide a new perspective for in-depth analysis of targeting EGFR family.

Key words: HER3; EGFR inhibitors; resistance mechanism; reverse

表皮生长因子受体家族, 又称 HER/ERBB 家族, 由四个成员组成: HER1/EGFR/ERBB1、HER2/NEU/ERBB2、HER3/ERBB3 和 HER4/ERBB4, 它们在肿瘤的发生、发展中具有重要的作用。EGFR 和 HER2 异常表达或激活已经成为多种恶性肿瘤的发病机理, 包括头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、乳腺癌等^[1]。针对

EGFR 和 HER2 的靶向治疗已成功应用于临床, 包括单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂。但随着时间推移, 治疗中会出现耐药现象。研究发现缺乏酪氨酸激酶活性的 HER3 的过表达和激活, 通过激活 PI-3K/AKT/MEK/MAPK、JAK/STAT 等信号传导通路影响肿瘤的发生发展。抗 HER3 单克隆抗体通过阻断配体与 HER3 的结合可能逆转 EGFR 抑制剂的耐药现象^[2]。本文简要综述了 HER3 在肿瘤发生发展中的角色, EGFR 抑制剂耐药机制以及 HER3 抗体逆转 EGFR 抑制剂耐药的研究进展。

收稿日期: 2015-08-31; 修回日期: 2015-09-22

基金项目: 国家青年科学基金项目(81101798); 黑龙江省青年科学基金项目(QC2010115)

通讯作者: 韩宇, E-mail: hanyuemail@163.com

1 HER3与肿瘤的相关性

1.1 HER3 受体

HER3 受体是 ERBB 家族第三成员,在 1989 年由 Kraus 第一次发现,其基因定位于人类染色体 12q13,长度 23.2kb,共 28 个外显子。同其他 ERBB 家族成员一样,HER3 也由三个不同的结构域组成,即胞外配体结合域(ECD)、跨膜区(TM)和胞内酪氨酸激酶结合域(ICD)。HER3 的胞外配体结合域分为四部分(I~IV):两个富含半胱氨酸的区域(II和IV),两个侧翼区域(I和III)。对于这四部分,HER3 同 EGFR 和 HER2 比较分别有 40%~50%和 40%~45%的一致性。HER3 的激酶区域与 EGFR 和 HER2 比较分别有 60%和 62%的相似性。HER3 的跨膜区域只有一个 GXXXG 序列,其他 ERBB 成员具有两个该序列,而两个 GXXXG 序列有助于同源二聚体的形成,因此 HER3 不能发生同源二聚化^[3]。在胞内酪氨酸激酶结合区域,HER3 的几个关键残基被置换,例如 Cys-721,His-740 和 Asn-815,这也许是 HER3 的激酶活性很微弱的原因^[4,5]。尽管 HER3 受体不能形成同源二聚体,一旦 HER3 的配体 Heregulin(HRG)(也叫做 Neuregulin,NRG)与其结合,能够和其他 ERBB 家族成员形成异源二聚体,尤其和 HER2,导致 HER3 羧基端酪氨酸残基的磷酸化^[6],从而间接激活 PI-3K/AKT 和 RAS/RAF/MAPK 信号通路^[7]。HER3 有 6 个磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide3-nase,PI-3K)P85 结合位点,是 PI-3K 及蛋白激酶 B(protein kinaseB,AKT)信号传导通路的主要激活因子,HER3 激活将导致 PI3K/AKT 信号通路持续激活^[1,5]。

1.2 HER3 与肿瘤相关性

HER3 扩增和过表达已经在多种恶性肿瘤中被发现,例如乳腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、头颈鳞状细胞癌和黑色素瘤等^[8,9]。在人类乳腺癌中,HER3 mRNA 和蛋白质的表达均上调。和正常乳腺组织比较,50%~70%的乳腺癌患者有 HER3 蛋白质过表达,而且 HER3 过表达和乳腺癌的远处转移、肿瘤大小、和局部复发有关^[8,10]。在转基因小鼠中,沉默乳腺癌细胞的 HER3 基因可以抑制 HER2 介导的乳腺增生、原位导管癌、浸润癌、转移瘤的生成^[11]。最近一项研究显示,诱导 HER3 短发夹

RNA 和 HER3 中和抗体可以抑制 HER2 扩增乳腺癌的异种移植瘤的生长并减少其复发^[12],进一步暗示了 HER3 对 HER2 扩增肿瘤的生长是必不可少的。采用免疫组化法检测 107 例结直肠癌患者的肿瘤组织,发现大约 80%的患者有 HER3 高表达,且 HER3 高表达和肿瘤患者的淋巴结转移及肝转移相关^[13]。在结肠癌细胞株通过 RNA 干扰和 HER3 抗体使 HER3 表达下调,可以抑制肿瘤细胞增殖、迁移,促进 G2-M 期细胞阻滞和细胞凋亡^[14]。研究发现,HER3 过表达和胃癌患者的肿瘤浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移有关,且和胃癌患者肿瘤进展和预后差有密切关系^[15]。在结直肠癌和乳腺癌等实体瘤患者中,HER3 过表达与肿瘤患者生存率的下降也有一定相关性^[8]。

HER3 过表达和胃癌、乳腺癌、非小细胞肺癌及结直肠癌等恶性肿瘤的恶性生物学行为相关,且 HER3 激活被发现存在于对 EGFR 抑制剂耐药的肿瘤细胞中。研究 EGFR 抑制剂的耐药机制,也许会帮助我们找到新的治疗策略,使癌症患者的靶向治疗获得更好的治疗效果。

2 EGFR 抑制剂耐药机制

EGFR 抑制剂分为两类:(1)单克隆抗体(monoclonal antibody,MAb),其作用是通过阻止内源性配体与 EGFR 胞外区受体结合,抑制受体二聚化以及阻断信号传导,从而抑制胞内激酶区以及下游信号通路的磷酸化激活。例如抗 EGFR 的西妥昔单抗和帕尼单抗,抗 HER2 的曲妥珠单抗。(2)小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKI),通过与胞内酪氨酸激酶结合域的 ATP 位点竞争性结合,抑制相关酪氨酸激酶活性和细胞内磷酸化过程,进而抑制 EGFR 下游的信号传导。例如靶向 EGFR 的吉非替尼、埃罗替尼和双重靶向 EGFR 和 HER2 的拉帕替尼。尽管这些药物为癌症患者带来了福音,但大多数患者最终在中位治疗 10 个月后发展为耐药,其耐药机制包括以下几个方面。

2.1 原发耐药

即首次使用 EGFR 抑制剂治疗即产生的耐药。其中 KRAS、BRAF 基因突变、BIM 多态性缺失、EML4-ALK 融合基因突变是 EGFR 抑制剂的原发耐

药机制。约有 60% 非小细胞肺癌患者为 EGFR-TKI 原发耐药。

2.2 获得性耐药

2.2.1 EGFR T790M 突变

Pao 等^[16]报道,通过检测 6 例服用 EGFR-TKI 产生耐药性患者的组织标本,发现有 3 例存在 T790M 突变,即 EGFR 的第 20 号外显子激酶区域 90 号位点上的苏氨酸被蛋氨酸取代,此突变在治疗前不存在。T790M 突变会增加 EGFR-L858R 敏感突变与 ATP 的亲合力,相对减弱了 EGFR-TKI 与 EGFR 受体的结合能力,从而引起耐药。

2.2.2 C-MET 扩增

C-MET 基因是酪氨酸激酶家族成员之一,其基因扩增在未经治疗的非小细胞肺癌中很少见,却大量存在于 EGFR-TKI 耐药的细胞中。MET 基因扩增可以增加 HER3 的磷酸化水平,绕过 EGFR 这一靶点激活下游 PI3K/AKT 信号通路,促进肿瘤细胞增殖,抑制其凋亡。Engelman 等^[17]在其建立的吉非替尼耐药的细胞系中检测到 MET 基因的扩增,并通过阻断 MET 信号通路恢复对吉非替尼的敏感性。

2.2.3 IGF-1R 表达

胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 普遍存在于肿瘤细胞中,可以通过激活 EGFR 下游的 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路,导致患者对 EGFR-TKI 产生耐药。IGF-1R 及其信号通路在细胞增殖、分化、转移和凋亡中起到非常重要的作用。抗 IGF-1R 分子单克隆抗体可以有效缓解对曲妥珠单抗耐药的卵巢癌细胞的致癌性^[18]。此外,在鳞状细胞肺癌中,抑制 IGF 结合蛋白 (IGF 可以激活 IGF-1R 信号转导通路) 的缺失和 EGFR-TKI 的获得性耐药相关。

2.2.4 HER3 介导的 PI3K/AKT 信号通路的异常激活

除了上述提及的耐药机制外,还有如下几种因素:(1)HER2 扩增;(2)蛋白酪氨酸磷酸酶基因 (PTEN) 缺失;(3)HER3 配体增加;(4)肝细胞生长因子 (HGF) 过表达,其都通过 HER3 激活和 PI3K 信号通路激活进而引起 EGFR 抑制剂获得性耐药^[19-21]。例如,在西妥昔单抗耐药的结直肠癌患者,HER2 或 NRG1 在癌症中的过表达引起 HER2/HER3 二聚体增加,从而激活 PI-3K/AKT 信号通路^[22]。在 HER2 扩增的乳腺癌细胞,用曲妥珠单抗和拉帕替尼双重封锁 HER2,HER2 和下游 PI3K/AKT 的抑制引起

HER3 转录和翻译的上调进而产生耐药^[12]。神经调节蛋白 Neuregulin 通过激活 HER3 或 PI3K/AKT 信号通路促进乳腺癌细胞的自我更新^[23]。

PI3K/AKT 信号是细胞增殖最重要的路径,它的激活导致人类癌症的多药耐药^[24]。HER3 羧基端的酪氨酸残基一旦被磷酸化,它们能结合 PI3K 的 p85 亚基,因此 HER3 更容易激活 PI3K/AKT 信号。同时,在所有 HER 家族二聚体中,HER2/HER3 又是最有潜力激活 PI3K/AKT 信号通路的^[25]。由 HER3 介导的 PI3K/AKT 信号通路的激活,在 EGFR 抑制剂耐药机制中起到关键作用,靶向 HER3 为 EGFR 家族靶向治疗提供一个新的方向。

3 靶向 HER3 逆转 EGFR 抑制剂耐药

HER3 受体只有很微弱的激酶活性,暗示其作用不能被小分子抑制剂抑制。然而其他的治疗策略,例如靶向 HER3 抗体、双重靶向 EGFR/HER3 或 HER2/HER3 的特异抗体等在基础研究和初期临床试验中都展现出较好的疗效。

3.1 U3-1287/AMG888/Patritumab

U3-1287 是第一个完全人源化的抗 HER3 单克隆抗体,现处于临床研究阶段。U3-1287 在多种对其他 HER 家族抑制剂耐药的癌细胞株中显示出生长抑制作用,明显减少了胰腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌的肿瘤生长。在 HER2+乳腺癌细胞株中,U3-1287 减少因拉帕替尼和曲妥珠单抗治疗引起的 HER3 磷酸化,并加强曲妥珠单抗的抗肿瘤活性。HER2+乳腺癌移植瘤小鼠中,曲妥珠单抗、拉帕替尼、U3-1287 联合治疗与曲妥珠单抗和拉帕替尼治疗相比,可以减少肿瘤复发、提高生存率,恢复曲妥珠单抗的敏感性并逆转耐药^[12]。Heregulin 自分泌环介导的 HER2-HER3 信号的激活也与 EGFR 抑制剂耐药有关,HER3 单克隆抗体 U3-1287 通过抑制 Heregulin 导致的 HER3 激活、减少 HER3 的磷酸化、恢复结直肠癌细胞对西妥昔单抗的敏感性^[26],逆转非小细胞肺癌对 EGFR 抑制剂耐药现象^[27]。最近一项临床研究显示,U3-1287 联合厄洛替尼在非小细胞肺癌患者 (尤其吉非替尼治疗失败的患者) 中有较好的疗效^[28]。

3.2 MM-111、MM-121

MM-111 是双重靶向 HER2/HER3 的双特异抗体,抑制下游信号 PI3K/AKT 路径的激活^[29],其正在进行 I 期临床试验来检测其安全性和临床活性。MM121 是一个完全人源化的抗 HER3 的 IgG₂ 单克隆抗体,它抑制 HER3 和 HER2 的二聚化使下游信号失去活性。MM121 在多种人类癌症的临床前模型中显示出抗肿瘤活性,其通过使 HER3 和下游信号 PI3K/AKT 失活可以逆转 HER2+乳腺癌、头颈鳞状细胞癌对曲妥珠单抗耐药^[30,31]。目前,MM121 和其他 HER 家族抑制剂联合治疗的 II 期临床试验正在招募晚期实体瘤患者。

3.3 LJM716、RG7116

LJM716 作用于 HER3 胞外域的 II 或 IV 区域,使 HER3 处于不活跃的构造,阻止 HER3 激活。在头颈鳞状细胞癌和 HER2+乳腺癌、胃癌中 LJM716 和曲妥珠单抗联合比曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合更强大的阻断细胞信号传导、抑制细胞增殖^[32]。RG7116 作用于 HER3 胞外域的 I 区域,阻止配体 Heregulin 与 HER3 的结合,抑制 HER3 的磷酸化和 PI-3K/AKT 信号的激活,在乳腺癌、肺癌等基础实验中已取得较好疗效,目前 I 期临床试验正在进行^[33]。

3.4 LMAb3

最近,一种新的 HER3 单克隆抗体 LMAb3 在乳腺癌、卵巢癌细胞中被证实能够抑制细胞增殖和肿瘤形成,并有效逆转曲妥珠单抗耐药。LMAb3 抗肿瘤活性的作用机制可能与抑制 HER3 的磷酸化,阻断 PI-3K/AKT 信号路径的激活有关^[34]。

3.5 其他靶向 HER3 药物

EZN-3920 专一下调 HER3,在乳腺癌和肺癌小鼠移植瘤模型中明显改善 EGFR 和 HER2 酪氨酸激酶抑制剂的抗肿瘤活性^[35]。I 类 HDAC 抑制剂恩替诺特(也叫 MS-275 或 SNDX-275)在 HER2+乳腺癌细胞中选择性下调 HER2 和 HER3 受体并且导致细胞凋亡,增强曲妥珠单抗的疗效并逆转其耐药现象^[36]。AV-203 是人源化的 IgG₁ 抗 HER3 单克隆抗体,阻断由配体 NRG1 引起的 HER3 和 PI-3K/AKT 信号的激活进而抑制肿瘤细胞生长,NRG1 可以作为预测临床肿瘤患者对 AV-203 治疗反应的生物标志物^[37]。双重靶向 HER3 和 EGFR 能有效抑制对西妥昔单抗耐药细胞的增殖,逆转西妥昔单抗耐药^[38]。MEHD7945A

是双重靶向 EGFR 和 HER3 的单克隆抗体,在三阴性乳腺癌中增强肿瘤细胞对 PI3K 抑制剂(GDC-0941)和 AKT 抑制剂(GDC-0068)的反应,在头颈癌和转移性上皮癌的治疗中已进入 II 期临床试验^[39]。

靶向 HER3 抗体、双重靶向 EGFR/HER3 或 HER2/HER3 的特异抗体在基础研究中显示出有效的抗肿瘤活性并逆转 EGFR 抑制剂的耐药,然而是否能成功应用于临床,目前还不能定论,有待于在下一步的临床试验中得到证实。

4 小结与展望

HER3 在人类癌症中成为新的研究热点,HER3 与其他 HER 家族成员及其配体之间存在复杂、广泛的相互作用,其中 HER3 介导的 PI-3K/AKT 信号通路的异常激活在癌症的发生、发展及 EGFR 抑制剂耐药中发挥重要作用。针对 HER3 的靶向治疗在乳腺癌、非小细胞肺癌等基础研究中已取得良好疗效,但还未进行大规模临床试验,临床研究仍处于起始阶段,临床疗效尚未获得肯定。相信随着对 HER3 研究的进一步深入,靶向 HER3 的治疗策略将会为肿瘤靶向治疗或逆转 EGFR 抑制剂耐药带来新的曙光。

参考文献:

- [1] Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer [J]. Pharmacol Res, 2014, 79:34-74.
- [2] Claus J, Patel G, Ng T, et al. A role for the pseudokinase HER3 in the acquired resistance against EGFR- and HER2-directed targeted therapy [J]. Biochem Soc Trans, 2014, 42(4):831-836.
- [3] Mendrola JM, Berger MB, King MC, et al. The single transmembrane domains of ErbB receptors self-associate in cell membranes[J]. J Biol Chem, 2002, 277(7):4704-4712.
- [4] Huang S, Li C, Armstrong EA, et al. Dual targeting of EGFR and HER3 with MEHD7945A overcomes acquired resistance to EGFR inhibitors and radiation[J]. Cancer Res, 2013, 73(2):824-833.
- [5] Mujoo K, Choi BK, Huang Z, et al. Regulation of ERBB3/HER3 signaling in cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(21):10222-10236.
- [6] Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics [J]. Cancer Cell, 2014, 25(3):282-303.

- [7] Hellyer NJ, Cheng K, Koland JG. ErbB3 (HER3) interaction with the p85 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase [J]. *Biochem J*, 1998, 333(Pt 3): 757–763.
- [8] 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.
- [9] Kol A, Terwisscha van Scheltinga AG, Timmer-Bosscha H, et al. HER3, serious partner in crime: therapeutic approaches and potential biomarkers for effect of HER3-targeting [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143(1): 1–11.
- [10] Debska-Szmich S, Kusinska R, Czernek U, et al. Prognostic value of HER3, PTEN and p-HER2 expression in patients with HER2 positive breast cancer [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2015, 69: 586–597.
- [11] Vaught DB, Stanford JC, Young C, et al. HER3 is required for HER2-induced preneoplastic changes to the breast epithelium and tumor formation [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2672–2682.
- [12] Garrett JT, Sutton CR, Kuba MG, et al. Dual blockade of HER2 in HER2-overexpressing tumor cells does not completely eliminate HER3 function [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 610–619.
- [13] Ledel F, Stenstedt K, Hallstrom M, et al. HER3 expression in primary colorectal cancer including corresponding metastases in lymph node and liver [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(4): 480–486.
- [14] Beji A, Horst D, Engel J, et al. Toward the prognostic significance and therapeutic potential of HER3 receptor tyrosine kinase in human colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(4): 956–968.
- [15] He XX, Ding L, Lin Y, et al. Protein expression of HER2, 3, 4 in gastric cancer: correlation with clinical features and survival [J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(5): 374–380.
- [16] Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): 225–235.
- [17] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J]. *Science*, 2007, 316(5827): 1039–1043.
- [18] Wang W, Zhang Y, Lv M, et al. Anti-IGF-1R monoclonal antibody inhibits the carcinogenicity activity of acquired trastuzumab-resistant SKOV3 [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 103–114.
- [19] Zhang L, Castanaro C, Luan B, et al. ERBB3/HER2 signaling promotes resistance to EGFR blockade in head and neck and colorectal cancer models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1345–1355.
- [20] Kruser TJ, Wheeler DL. Mechanisms of resistance to HER family targeting antibodies [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(7): 1083–1100.
- [21] Jia Y, Zhang Y, Qiao C, et al. IGF-1R and ErbB3/HER3 contribute to enhanced proliferation and carcinogenesis in trastuzumab-resistant ovarian cancer model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(4): 740–745.
- [22] Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(99): 1–11.
- [23] Lee CY, Lin Y, Bratman SV, et al. Neuregulin autocrine signaling promotes self-renewal of breast tumor-initiating cells by triggering HER2/HER3 activation [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 341–352.
- [24] Knuefermann C, Lu Y, Liu B, et al. HER2/PI-3K/Akt activation leads to a multidrug resistance in human breast adenocarcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(21): 3205–3212.
- [25] Suenaga A, Takada N, Hatakeyama M, et al. Novel mechanism of interaction of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase and ErbB3 receptor-derived phosphotyrosyl peptides [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 1321–1326.
- [26] Kawakami H, Okamoto I, Yonesaka K, et al. The anti-HER3 antibody patritumab abrogates cetuximab resistance mediated by heregulin in colorectal cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 11847–11856.
- [27] 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]. *Oncogene*, 2015, May 11. [Epub ahead of print]
- [28] 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]. *Lung Cancer*, 2015, 88(3): 275–281.
- [29] McDonagh CF, Huhlov A, Harms BD, et al. Antitumor activity of a novel bispecific antibody that targets the ErbB2/ErbB3 oncogenic unit and inhibits heregulin-induced activation of ErbB3 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3): 582–593.
- [30] Huang J, Wang S, Lyu H, et al. The anti-erbB3 antibody MM-121/SAR256212 in combination with trastuzumab exerts potent antitumor activity against trastuzumab-resistant

- breast cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 134–149.
- [31] Jiang N, Wang D, Hu Z, et al. Combination of anti-HER3 antibody MM-121/SAR256212 and cetuximab inhibits tumor growth in preclinical models of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(7): 1826–1836.
- [32] Garner AP, Bialucha CU, Sprague ER, et al. An antibody that locks HER3 in the inactive conformation inhibits tumor growth driven by HER2 or neuregulin[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(19): 6024–6035.
- [33] Meneses-Lorente G, Friess T, Kolm I, et al. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of RG7116: a novel humanized, glycoengineered anti-HER3 antibody[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(4): 837–850.
- [34] Li X, Duan Y, Qiao C, et al. Anti-HER3 Monoclonal Antibody Inhibits Acquired Trastuzumab-Resistant Gynecologic Cancers [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2015, Jun 3. [Epub ahead of Print]
- [35] Wu Y, Zhang Y, Wang M, et al. Downregulation of HER3 by a novel antisense oligonucleotide, EZN-3920, improves the antitumor activity of EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitors in animal models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(4): 427–437.
- [36] Huang X, Wang S, Lee CK, et al. HDAC inhibitor SNDX-275 enhances efficacy of trastuzumab in erbB2-overexpressing breast cancer cells and exhibits potential to overcome trastuzumab resistance[J]. *Cancer Lett*, 2011, 307(1): 72–79.
- [37] Meetze K, Vincent S, Tyler S, et al. Neuregulin 1 expression is a predictive biomarker for response to AV-203, an ERBB3 inhibitory antibody, in human tumor models [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1106–1114.
- [38] Iida M, Brand TM, Starr MM, et al. Overcoming acquired resistance to cetuximab by dual targeting HER family receptors with antibody-based therapy[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 242–258.
- [39] Juric D, Dienstmann R, Cervantes A, et al. Safety and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of the First-in-Class Dual Action HER3/EGFR Antibody MEHD7945A in Locally Advanced or Metastatic Epithelial Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(11): 2462–2470.

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

⇒ 点击中国肿瘤

再点击

信息公告

MORE

查找 2016 年第 X 期《中国肿瘤》

杂志作者邮寄名单,按“挂号”可在当地邮局查询。