

Trop2靶向药物在肿瘤治疗中的前景

蒋小华 魏淑红*

(西华师范大学, 南充 637002)

摘要 Trop2又被称为肿瘤相关钙信号转导因子2(tumor associated calcium signal transducer 2)是一种细胞表面糖蛋白,在正常组织中低表达或不表达,但在多种肿瘤(如胰腺癌、结肠癌和乳腺癌等)中高表达,其高表达与肿瘤预后密切相关。Trop2在肿瘤细胞自我更新、增殖、入侵和转化中发挥重要作用,是临床检测肿瘤恶性程度的分子标记和肿瘤治疗的潜在靶点。目前已有多个以Trop2为靶点的药物进入了临床试验研究阶段。该文就Trop2的结构、生理学功能、与肿瘤的关系及其相关药物研发等方面进行综述。

关键词 Trop2; 靶向治疗; 肿瘤

The Prospect of Trop2-Targeting Drugs in Tumor Therapy

JIANG Xiaohua, WEI Shuhong*

(China West Normal University, Nanchong 637002, China)

Abstract Trop2 is also called tumor-associated calcium signal transducer 2. It is a type of cell surface glycoprotein that is lowly or not expressed in normal tissues, but is highly expressed in a variety of tumors, such as pancreatic cancer, colon cancer and breast cancer. Trop2 plays an important role in the self-renewal, proliferation, invasion and transformation of tumor cells, and it is a molecular marker for clinical detection of tumor malignancy and a potential target for tumor therapy. This paper reviews the structure, physiological function, relationship between Trop2 and tumors, and its related drug development.

Keywords Trop2; targeted therapy; tumor

Trop2又被称为肿瘤相关钙信号转导因子2(tumor associated calcium signal transducer 2, TACSTD2)或胃肠肿瘤相关抗原(gastrointestinal tumor-associated antigen, GA733-1),是由TACSTD2基因编码表达的细胞表面糖蛋白,是TACSTD蛋白家族成员之一^[1]。Trop2主要在上皮细胞中表达,在胚胎发育中扮演重要角色^[2]。一般情况下,Trop2在正常组织中不表达或低表达,但在多种恶性肿瘤如胃癌^[3]、胰腺癌^[4]、卵巢癌^[5]、结肠癌^[6]、前列腺癌^[7]等中高表

达。研究发现,Trop2在调节肿瘤细胞自我更新、增殖和转化中扮演重要角色^[8]。除此之外,Trop2的表达被发现与多种肿瘤的发展及恶性程度有关,可作为临床检测肿瘤恶性程度的标记及肿瘤治疗的潜在靶点^[9]。近年来,以Trop2为靶点治疗肿瘤的研究取得了一些进展,如利用靶向Trop2的人源化抗体hRS7与伊立替康活性代谢产物SN38偶联而成的抗体偶联药物(antibody-drug-conjugate, ADC)sacituzumab govitecan(IMMU-132)可用于治疗多种上皮恶性肿瘤

收稿日期: 2020-04-06 接受日期: 2020-04-28

英才科研基金(批准号: 17YC347)和西华师范大学国家级一般培育项目(批准号: 19B039)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15328436782, E-mail: weishuhong453@sohu.com

Received: April 6, 2020 Accepted: April 28, 2020

This work was supported by the Yingcai Scientific Research Foundation (Grant No.17YC347) and the National General Cultivation Project of Xihua Normal University (Grant No.19B039)

*Correspondence author. Tel: +86-15328436782, E-mail: weishuhong453@sohu.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5294>

瘤如小细胞肺癌、乳腺癌(三阴乳腺癌)、卵巢癌等, 现已进入临床试验阶段^[10]。本文就Trop2的结构、生理学功能、与肿瘤的关系及其相关药物研发等方面进行综述。

1 Trop2的结构及其生理功能

1.1 Trop2的结构

Trop2蛋白位于第1号染色体的短臂上, 定位于1p32.1, 是一个由323个氨基酸组成的经N-端糖基化翻译后修饰形成的单次跨膜表面糖蛋白^[11-12]。Trop2由疏水性前导肽、细胞外结构域、跨膜结构域和胞质尾部组成, 在其胞质尾部有高度保守的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-biphosphate, PIP2)结合序列、酪氨酸和丝氨酸磷酸化位点。Trop2通过1个单向跨膜螺旋(transmembrane domain, TM)将N-端的胞外域(ectodomain, EC)与胞内疏水性多肽短尾(intracellular, IC)连接, 从而固定于胞膜上^[13]。Trop2 EC包含1个独特的富含二硫键的小结构域、1个酪球蛋白I型结构域和1个半胱氨酸缺乏结构域, 使Trop2 EC能够形成一种稳定的二聚体^[14]。MIHA等^[15]利用核磁共振波谱法(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR)比较了Trop2非磷酸化形式和磷酸化形式的结构, 结果显示, Trop2 IC的磷酸化会引起盐桥的重组, 从而导致包括C-端排列顺序在内的功能区域构象显著改变, 这些结构特征可能对调节Trop2的活性有重要意义。人Trop2蛋白和小鼠Trop2蛋白胞质尾部序列均高度保守, 仅存在3个氨基酸的差异, 二者序列一致性为84%。Trop2与上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)有较高的结构相似性, Trop2与EpCAM的胞外域有48%的序列同源。目前, EpCAM胞外域的二聚体的晶体结构已被解析, 基于此推测Trop2也能够形成相似的二聚体结构。

1.2 Trop2的表达与功能

Trop2在正常组织如肾脏、卵巢、肺等中均有较低的表达, 但在多种恶性肿瘤中呈现高表达^[10-11]。通过间接免疫荧光法和流式细胞术检测Trop2单克隆抗体对多种靶细胞的反应性发现, Trop2在人胚胎发育过程中的滋养层细胞中高表达, 并在胚胎发育过程中起重要作用。利用逆转录病毒载体建立稳定表达Trop2的犬肾上皮连续细胞系(Madin-Daby canine kidney cells, MDCK)与原代培养的输

尿管芽细胞进行比较, 结果表明, Trop2的表达能够抑制MDCK细胞在I型胶原上的扩散和迁移^[2]。TREROTOLA等^[7]证明, Trop2的高表达对于刺激肿瘤生长十分重要。

分析Trop2转录网络发现, 各转录因子密切联系, 其中HNF4A(hepatocyte nuclear factor 4 alpha)转录因子与各信号通路联系最紧密, 并对干细胞的生长起重要作用。最值得关注的是, 其转录网络中的36个分子中有20个分子与肿瘤和组织发育有关, 例如, 抑癌基因WT1(wilm tumor gene 1)在泌尿生殖系统发育及肿瘤发展中起重要作用^[16]。

在人类前列腺癌细胞表面受体的表达情况研究中, 发现Trop2虽在恶性肿瘤和良性腺体的基底层和管腔层均有分布, 但在恶性病变的肿瘤中高表达, 表明Trop2可作为人类前列腺癌干细胞的标志物。

1.3 Trop2的信号转导

细胞表面受体是调节肿瘤生长的重要的信号转导分子, 目前, 已有多款针对PD-1(programmed death-1)、Her2(human epidermal growth factor receptor 2)和CD33等细胞表面受体的抗肿瘤药物上市。现有研究表明, Trop2是新的细胞表面受体, 在大多数人类恶性肿瘤中表达上调, 通过介导多条信号通路, 调控细胞增殖和凋亡等, 从而参与肿瘤的发生发展过程。图1展示了Trop2在细胞内介导的信号通路网络, 及其参与肿瘤发生发展的过程。

1.3.1 Trop2的表达可以介导ERK-MAPK信号通路 ERK属于MAPK通路的亚家族, 是将信号从表面受体传导至细胞核的关键^[7]。激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)是ERK-MAPK(extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase)信号通路的下游转录因子, 因此, 研究人员利用流式细胞术和基因检测技术分析用含有AP-1分泌碱性磷酸酶(secreted alkaline phosphatase, SEAP)报告基因和mTrop2基因的慢病毒载体转染的293T细胞, 结果显示, 与对照组相比Trop2表达水平升高同时SEAP释放增加, 说明AP-1转录因子产生, 这些证据表明, Trop2的表达可以导致MAPK信号的激活。Trop2表达使磷酸化的ERK1/2的水平上调, 从而增加细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)和细胞周期蛋白E(Cyclin E)的表达, 进而介导细胞周期进程, 参与肿瘤的增殖和转移。在人胰腺导管上皮细胞和结直肠腺癌细胞中Trop2的高表达也同样能够激活ERK-MAPK信号通路^[18]。

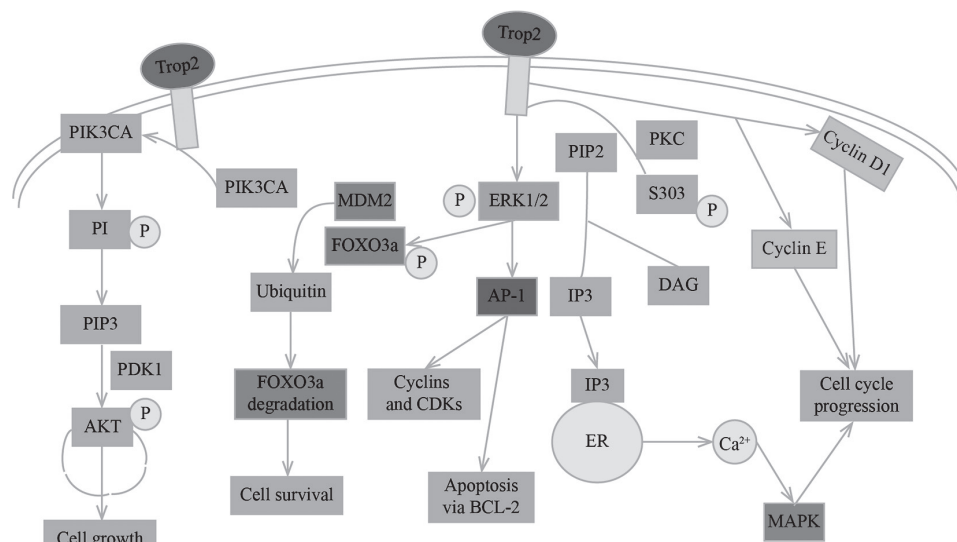


图1 Trop2介导的信号通路

Fig.1 Trop2 mediated signaling pathways

此外, 研究人员在宫颈癌细胞中发现, Trop2表达水平上升不能直接促进ERK1/2表达增加, 而是通过上调ERK1/2的磷酸化水平, 从而促进肿瘤细胞增殖^[19]。

1.3.2 Trop2介导IGF-1R信号通路 在肺癌细胞中, Trop2与胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IFG-1)形成复合物, 从而激活下游的PIP2和Ca²⁺, 调节胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)信号, 减弱IGF-1R信号通路。在肿瘤微环境中, Trop2胞外段甲状腺球蛋白I型结构域与IFG-1结合形成复合物, 阻断IFG-1和IGF-1R结合, 抑制IGF-1R信号介导的 β -catenin/slug等基因表达的激活, 从而介导肿瘤细胞的增殖、迁移等过程^[20]。利用Western blot技术和人磷酸受体酪氨酸激酶阵列检测发现, 敲除Trop2的宫颈癌细胞系HeLa细胞中磷酸化的IGF-1R和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)的水平均上调。利用免疫共沉淀和蛋白-蛋白亲和力预测发现, Trop2蛋白与IGF-1和中期因子(midkine, MDK)处于相同的蛋白复合物中, Trop2和IGF-1之间的预测结合自由能为-10.11 kcal/mol, Trop2和MDK之间的预测结合自由能为-12.46 kcal/mol, 表明Trop2可能与IGF-1和MDK直接相互作用^[21]。

1.3.3 Trop2通过PI3K/AKT信号通路促进肿瘤增殖 AKT又称蛋白激酶B(protein kinase B, PKB), 其信号通路是由上游激活磷酸化启动的, 其中, T308和S473位点的磷酸化在AKT激活和激酶催化活性、细胞凋

亡、细胞周期、细胞生长和细胞分化中起关键作用。Trop2表达促进了生长因子与受体酪氨酸激酶的结合, 导致磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)激活并转移到细胞膜上, PI在D3位置磷酸化, 形成PI(3,4,5)三磷酸腺苷(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)。PIP3将AKT固定在质膜上, 随后AKT被依赖于磷酸肌醇的激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)在T308位点磷酸化, 从而激活PI3K/AKT信号通路。在人类乳腺癌中, Trop2和AKT的表达是紧密协调的, 无论是在体外还是在癌症模型中, Trop2均可诱导AKT在T308和S473位点磷酸化, 同时Trop2表达可使糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)过度磷酸化, 从而提高Cyclin D1的水平, 促进细胞周期进程。另外, 在临床前模型中显示, AKT的变构抑制剂仅能抑制表达Trop2的肿瘤细胞的生长, 而对不表达Trop2的细胞无效^[22]。在卵巢癌等肿瘤中, Trop2高表达会激活PI3K/AKT信号通路, 促进肿瘤细胞系生长迁移^[5]。因此, Trop2/PI3K/AKT信号通路可能是癌症治疗干预的靶点之一。

2 Trop2在肿瘤发生发展中的作用

Trop2高表达与多种肿瘤患者生存期缩短和不良预后相关, 可作为多种癌症的预后标志物。Trop2通过多种途径向细胞传递信号, 并由多个转录因子组成的复杂网络进行转录调控, 其高表达可以促进肿瘤生长, 抑制其表达后可降低肿瘤细胞的增殖、迁移和侵

袭等,提示Trop2参与肿瘤的发生发展(图2)。

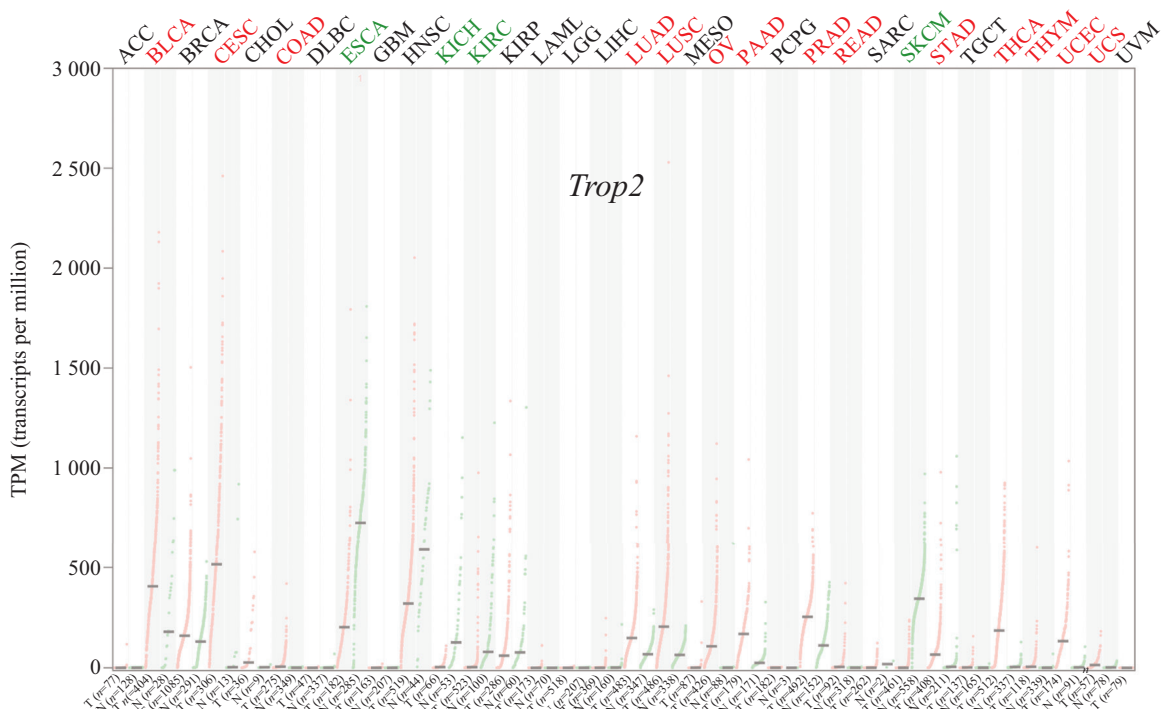
2.1 Trop2与乳腺癌

通过免疫组化对288例乳腺癌患者组织中的Trop2表达水平进行检测发现,Trop2在乳腺癌细胞中的阳性表达率为62.85%(181/288),明显高于乳腺良性肿瘤(18.75%, 9/48)和正常乳腺组织(12.5%, 6/48)。对肿瘤组织中Trop2的表达水平与患者临床病理特征进行系统分析显示,Trop2的表达与患者临床分期、生存期短及预后差等密切相关^[23]。通过qRT-PCR和免疫组化技术检测了癌症组织和相邻组织中Trop2与上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)在mRNA水平和蛋白水平的表达,并分析其表达水平与患者临床病理特征之间的关系,结果显示,在乳腺癌组织中,Trop2表达上调而E-cadherin表达下降。在Trop2高表达的三阴性乳腺癌、乳腺癌和临近肿瘤组织中存在E-cadherin表达下调的比例分别为70.8%(68/96)、51.3%(102/199)和22.0%(13/59),并且Trop2高表达和E-cadherin的低表达与淋巴结状态、转移、肿瘤淋巴结转移(topography lymph node metastasis, TNM)分期、患者生存率等显著相关。综上,Trop2可能通过介导E-cadherin的表

达下调,导致上皮-间充质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而阻止细胞凋亡和衰老,并促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[24]。

2.2 Trop2与胰腺癌

利用免疫组化技术对199例石蜡包埋的胰腺癌患者原发性肿瘤组织标本进行分析发现,约55%的患者肿瘤组织中Trop2高表达。Trop2表达情况对患者临床病理特性的影响显著,Trop2高表达的胰腺癌患者和无高表达的胰腺癌患者的中位生存期(median survival time, MST)分别为8个月和14个月。同时,Trop2高表达导致胰腺癌进程加快,27%患者因肿瘤恶性化程度高而无法接受手术治疗。而在接受手术治疗的患者中,Trop2高表达的患者总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显缩短。这些证据表明,Trop2的高表达与胰腺癌的发生和恶性程度有关,可明显缩短患者生存期,导致患者预后不良,可能是一种新的预后生物标志物^[9]。NISHIMURA等^[25]通过免疫组化技术研究发现,Trop2可作为潜在的光免疫治疗(photo immuno therapy, PIT)靶蛋白。随后,研究人员制备了一种新的偶联了光敏剂的人源化抗氧



每个点表示一个样本,红色表示Trop2在肿瘤组织表达显著上调,绿色表示Trop2表达显著下降。T: 肿瘤组织; N: 正常组织。

Each point represents a sample. Red represents a significant up-regulation of Trop2 in tumor tissue. Green represents a significant down-regulation of Trop2. T: tumor; N: normal.

图2 Trop2 mRNA在肿瘤和正常组织中的表达

Fig.2 Trop2 mRNA expression between tumor and normal tissues

化单抗IR700(Trop2-IR700), 可用于光免疫疗法。在体外培养的胰腺癌细胞中, 用近红外光照射后可以观察到Trop2-IR700能特异性靶向肿瘤细胞并进行细胞杀伤。将这种单抗通过静脉注射到小鼠后, Trop2-IR700明显抑制了小鼠肿瘤的生长, 证明了靶向Trop2治疗胰腺癌的有效性。

2.3 Trop2与非小细胞肺癌

Trop2在肺癌组织中存在高表达, 在正常肺组织中表达较少或不表达。研究人员对164例非小细胞肺癌(包括100例肺腺癌和64例肺鳞状细胞癌)的组织芯片进行免疫组化后发现, Trop2在肺鳞状细胞癌组织中高表达的比例为64.1%(41/64), 而在肺腺癌组织中高表达的比例为23%(23/100)。在肺鳞状细胞癌组织中, Trop2高表达与病理T分期显著相关, Trop2高表达有改善患者OS的趋势。在肺腺癌组织中Trop2高表达与淋巴结转移、病理T分期、TNM分期等无关, 仅与肿瘤的分化有关, 并且Trop2高表达对肺腺癌患者OS和PFS有积极影响, 尤其对II期和III期患者影响较深。这表明, 在肺癌组织中Trop2可能参与了细胞与细胞的黏附作用, 若其丢失将促进肿瘤细胞的脱落, 同时, Trop2高表达与病理分级、患者生存期相关^[26]。在肺癌细胞系A549中, Trop2高表达可以促进细胞的增殖、迁移和侵袭, 而在PC-9细胞中, Trop2高表达则会抑制细胞的凋亡, 破坏细胞的增殖、迁移和侵袭, 这提示, Trop2可能成为一个新的肿瘤治疗的潜在靶点^[27]。

2.4 Trop2与前列腺癌

用免疫组化从mRNA水平和蛋白水平对Trop2的表达进行分析显示, Trop2在人前列腺癌组织中高表达, 并主要在前列腺上皮基底层细胞表达。在小鼠模型中, Trop2高表达能够刺激肿瘤细胞的生长导致患者生存期缩短、预后不良等^[28]。研究发现, Trop2可以诱发局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化, 促使受体激活C激酶1(receptor for activated c-kinase 1, RACK1)在细胞膜上积累, 导致 $\beta(1)$ integrin-RACK1-FAK-Src(integrin beta 1-receptor for activated c-kinase 1-focal adhesion kinase-Src tyrosine kinases)信号通路激活, 从而抑制前列腺癌细胞对纤连蛋白的黏附, 促进肿瘤转移^[29]。对19例前列腺上皮内瘤样病变(prostatic intraepithelial neoplasia, PIN)和35例患者前列腺肿瘤组织样本的DNA进行甲基化特异性qRT-PCR分析显示, 在19例PIN组织样本中未

见Trop2甲基化, 在35例前列腺肿瘤组织样本中有6例Trop2高甲基化。由于Trop2在前列腺肿瘤中高甲基化而在PIN中无甲基化, 使Trop2有望成为新兴的基于甲基化的前列腺癌检测或诊断的潜在靶点^[30]。

2.5 Trop2与其他肿瘤

在宫颈癌、胃癌、结肠癌和卵巢癌等常见恶性肿瘤中, Trop2均高表达, 并与组织学分级、预后, 肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等相关。在宫颈癌肿瘤细胞中Trop2高表达引起Cyclin D1、Cyclin E、CDK2(Cyclin-dependent kinase 2)和CDK4的表达增加, 激活ERK1/2信号通路, 减少p27和E-cadherin的表达, 从而促进肿瘤细胞生长和侵袭转移^[25]。在卵巢癌中, 当Trop2表达下降后, BCL-2(B-cell lymphoma-2)表达下调, Bax(BCL-2-associated X)表达上调, 揭示Trop2可能通过破坏Bax/BCL-2的平衡参与肿瘤的发生发展^[5]。ZHAO等^[3]通过体内外实验研究了Trop2促进胃癌细胞EMT发生的分子机制, 同时发现, 抑制胃癌组织中Trop2的表达可以阻止胃癌细胞在体内的迁移和侵袭。

3 靶向Trop2的抗肿瘤药物研究

目前对于靶向Trop2的抗肿瘤药物研究方向主要包括靶向Trop2的抗体和ADC药物等。截止到2020年1月, 共有6个靶向Trop2的抗肿瘤药物进入临床试验研究阶段, 表1中对这6个药物进行了简介, 其中唯一进入III期临床的是Immunomedics公司研发的sacituzumab govitecan(IMMU-132), 主要用于治疗三阴性乳腺癌。

3.1 Sacituzumab govitecan(IMMU-132)

Sacituzumab govitecan(IMMU-132), 以下简称sacituzumab, 是一种新型ADC药物, 由靶向Trop2的人源化抗Trop2抗体(hRS7)偶联伊立替康活性代谢物SN-38组成^[10]。Sacituzumab可用于治疗包括三阴性乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌在内的多种上皮恶性肿瘤^[31]。目前sacituzumab用于多种实体瘤治疗的临床研究正分别处于I/II/III期临床, 其中sacituzumab的上市申请已于2019年12月26日获得FDA受理, 其适应症为三阴性乳腺癌。根据Immunomedics公司已公布的临床数据, 在110名接受sacituzumab治疗的三阴性乳腺癌患者中, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为34%(37/110), 其中3名为完全缓解(complete remission, CR), 34名为部分

表1 进入临床的Trop2靶向药物
Table 1 Trop2-targeting drugs entering the clinic

药物 Drug	临床阶段 Clinical stage	组成 Drug composition	作用机制 Mechanism of action	适应症 Indication
Sacituzumab govitecan	Phase I/II/III	Humanized Trop2 monoclonal antibody hRS7 IgG1Kcoupling of SN-38	Targeted binding of Trop2 and internalization of active metabolite SN-38 of irinotecan into tumor cells for killing	Urinary reproductive system cancer, prostate cancer, breast cancer, endometrial carcinoma, etc.
¹¹¹ In-IMP-288	Phase I/II	IMP-288 peptide containing DOTA bound to ¹¹¹ In was radiolabelled	Combined with bispecific antibody TF12, it can quickly target tumors and kill them	Metastatic colorectal cancer
SKB-264	Phase I/II	Trop2 monoclonal antibody coupled with toxic small molecules	Combined with Trop2 extracellular segment, toxic small molecules were located in tumor cells for cell killing	Ovarian epithelial carcinoma, gastric adenocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma, triple negative breast cancer, bladder cancer
BAT8003	Phase I	Recombinant humanized Trop2 monoclonal antibody is conjugated with metropin	Maytansine was localized to tumor cells in combination with the extracellular segment of Trop2 for cell killing	Trop2 positive advanced epithelial carcinoma, such as breast cancer, gastric cancer, non-small cell lung cancer, etc.
DS-1062	Phase I	Trop2 humanized monoclonal antibody coupled with DXd (topoisomerase I inhibitor)	Topoisomerase I inhibitors were targeted to tumor cells to kill tumor cells by affecting DNA replication	Non-small cell lung cancer
DAC-002	Clinical application was accepted	Recombinant humanized Trop2 monoclonal antibody coupled with antitubulysin B analogue Tub196	Antitubulysin B analogues are targeted to tumor cells in combination with Trop2 extracellular segments to kill tumor cells through microtubule depolymerization	Triple negative breast cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, pancreatic cancer

缓解(partial response, PR)。临床获益率[clinical benefit rate, CBR: CR+PR+SD(stable disease)>6个月]为46%。中位持续反应时间(median duration of reaction, mDOR)为7.6个月, PFS为5.5个月, OS为12.7个月。其中有11名患者的PFS时间较长, 为12到30个月^[32], 表现出了较好的治疗效果。

THOMAS等^[33]研究发现, 将sacituzumab与3种PARP(poly ADP-ribose polymerase)抑制剂(olaparib、rucaparib或talazoparib)联用可有效地抑制肿瘤生长。在乳腺癌小鼠模型中, 与单药治疗相比, sacituzumab联合olaparib或talazoparib治疗可显著增强小鼠的抗肿瘤能力, 延缓肿瘤进展时间。同时, 对联合用药的小鼠进行血药浓度检测发现, 白细胞总数、淋巴细胞数等血液参数无明显变化, 表明联合用药无血液毒性。有关sacituzumab与PARP抑制剂联合用药治疗的研究也已进入临床I/II期。

3.2 TF12与¹¹¹In-IMP-288联用

TF12是由2个抗Trop2 Fab片段和1个抗组胺-琥珀酰甘氨酸(histamine-succinyl-glycine, HSG) Fab片段组成的双特异抗体, 可用于多种肿瘤的靶向治

疗。¹¹¹In-IMP-288是由含有1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetic Acid, DOTA)的IMP288肽与¹¹¹In结合进行放射性标记后组成的一种具有HSG特异性的放射性标记的半抗原肽, 其结构为DOTA-D-Tyr-D-Lys(HSG)-D-Glu-D-Lys(HSG)-NH₂, 一般与TF12联用。在小鼠前列腺癌模型中对TF12和¹¹¹In-IMP-288的不同给药剂量和给药间隔时间对药物摄取量的影响进行分析, 结果显示, 在TF12注射剂量≥2.5 nmol, ¹¹¹In-IMP-288注射剂量≤0.1 nmol时, 肿瘤对药物的摄取量最高, 而TF12和¹¹¹In-IMP-288的给药最佳间隔时间为16 h。利用靶向放射免疫疗法(pretargeted radioimmunotherapy, PRIT)对联合用药治疗和单药治疗进行分析发现, 联合用药治疗相比单药治疗可明显延长患者生存期。实验证明, 在一定的优化条件下, TF12和¹¹¹In-IMP-288联合用药治疗在药物注射1 h后, 仍能使放射性标记的半抗原肽快速高效的聚集在肿瘤中。同时检测血液浓度发现, ¹¹¹In-IMP-288能快速被骨髓吸收, 无血液毒性, 这标志着, TF12和¹¹¹In-IMP-288联合用药可能在未来被应用于前列腺

的治疗^[34-35]。另外, TF12和¹¹¹In-IMP-288联合用药用于治疗转移性结直肠癌的研究已进入临床I/II期。

3.3 其他抗肿瘤药物

DS-1062是由抗Trop2的人源单抗偶联拓扑异构酶I抑制剂(Dxd)组成的新型ADC药物。该药物在已公布的I期临床数据中显示, 受试的40个晚期非小细胞癌患者(经过包括EGFR、ALK抑制剂和免疫检查点抑制剂在内的反复治疗)中有12人获得部分缓解, 其中10人已得到确认, 2人有待进一步确认疗效。同时, 血浆中DS-1062水平和Trop2单克隆抗体相似, 表明DS-1062在循环中具有良好的稳定性, 是晚期非小细胞癌患者的新希望, 该药物的临床试验已在ClinicalTrials.gov上注册(NCT03401385)。SKB-264是四川科伦药业研发的一种新的靶向Trop2的注射用ADC药物, 非临床研究数据表明, 注射用SKB-264在三阴性乳腺癌、胃癌、肺癌和结直肠癌动物模型中有显著的抗肿瘤活性、良好的安全性和耐受性, 该药于2019年申请进入临床试验。(Rap)2-E1-(Rap)2是一种将抗Trop2的人源化单克隆抗体与两栖类核糖核酸酶(ranpirnase, Rap)偶联起来的新型抗体偶联药物, 在小鼠非小细胞肺癌移植瘤模型中, 当给予最大耐受剂量的(Rap)2-E1-(Rap)2时, 可显著提高存活率^[36]。其他类型的Trop2靶向药物如单克隆抗体、嵌合Trop2病毒样颗粒等正处于研发中^[37-38]。

4 结语

Trop2在多种恶性肿瘤中高表达, 并且参与肿瘤的发生发展, 与癌症患者的生存期缩短及不良预后相关, 有望成为多种肿瘤的生物标志物和治疗靶点。然而, 对于Trop2介导肿瘤细胞增殖和迁移等一系列活动的分子机制仍不十分清楚, 因此仍需加强机制方面的研究。目前已研发的靶向Trop2的药物包括单克隆抗体、双特异性抗体、病毒样颗粒、ADC药物等, 其中有6个药物已进入临床试验。Sacituzumab govitecan最先进入III期临床, 并于2019年申请上市, 有望成为以Trop2为靶点的首个上市ADC药物, 其他几个药物在临床中也取得了良好的治疗效果。我们期待, 将来有更多的Trop2靶向治疗药物和治疗方案出现, 越来越多的患者能够从中获益。

参考文献 (References)

- [1] Li X, TENG S, ZHANG Y, et al. TROP2 promotes proliferation,

migration and metastasis of gallbladder cancer cells by regulating PI3K/AKT pathway and inducing EMT. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47052-63.

- [2] YUKO T, MINORU T, ATSUSHI M. TROP2 expressed in the trunk of the ureteric duct regulates branching morphogenesis during kidney development [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28607.
- [3] ZHAO W, JIA L, KUAI X, et al. The role and molecular mechanism of Trop2 induced epithelial-mesenchymal transition through mediated β -catenin in gastric cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1135-47.
- [4] 周童, 张远鹏, 张启文. 靶向抑制TROP2基因表达对胰腺癌细胞生物学特性的影响研究[J]. 癌症进展(ZHOU T, ZHANG Y P, ZHANG Q W. Effect of targeted inhibition of TROP2 gene expression on the biological characteristics of pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Prog*), 2018, 16(3): 290-4.
- [5] JING C, LINJUAN X, HUIJUAN T, et al. The role of the PTEN/PI3K/Akt pathway on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Oncologist*, 2014, 19(5): 528-35.
- [6] JIANBO W, RYAN D, YIYU D, et al. Identification of Trop-2 as an oncogene and an attractive therapeutic target in colon cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(2): 280-5
- [7] TREROTOLA M, CANTANELLI P, GUERRA E, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth [J]. *Oncogene*, 2013, 32(2): 222-33.
- [8] STOYANOVA T, GOLDSTEIN A S, CAI H J, et al. Regulated proteolysis of Trop2 drives epithelial hyperplasia and stem cell self-renewal via β -catenin signaling [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(20): 2271-85.
- [9] FONG D, MOSER P, KRAMMEL C, et al. High expression of TROP2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(8): 1290-5.
- [10] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(5): 919-31.
- [11] CALABRESE G, CRESCENZI C, MORIZIO E, et al. Assignment of TACSTD1 (alias TROP1, M4S1) to human chromosome 2p21 and refinement of mapping of TACSTD2 (alias TROP2, M1S1) to human chromosome 1p32 by in situ hybridization [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2001, 92(1/2): 164-5.
- [12] CICCARELLI F D, ACCIARITO A, ALBERTI S. Large and diverse numbers of human diseases with HIKE mutations [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(6): 1001-7.
- [13] CUBAS R, LI M, CHEN C, et al. Trop2: a possible therapeutic target for late stage epithelial carcinomas [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2): 309-14.
- [14] TILEN V, MIHA P, BRIGITA L. Biochemical and preliminary X-ray characterization of the tumor-associated calcium signal transducer 2 (Trop2) ectodomain [J]. *Protein Expr Purif*, 2013, 91(1): 69-76.
- [15] MIHA P, GREGOR I, TILEN V, et al. The cytosolic tail of the tumor marker protein Trop2: a structural switch triggered by phosphorylation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10324.
- [16] GUERRA E, TREROTOLA M, ALOISI A L, et al. The Trop-2 signalling network in cancer growth [J]. *Oncogene*, 2013, 32(12): 1594-600.
- [17] 李新星, 滕世峰, 徐楷, 等. TROP2、p-ERK1/2和Cyclin D1在

- 胆囊癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肝胆病杂志(LI X X, TENG S F, XU K, et al. Expression of trophoblast cell-surface antigen 2, phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2, and cyclin d1 in gallbladder carcinoma tissue and related clinical significance [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(5): 909-14.
- [18] RAFAEL C, SHENG Z, MIN L, et al. Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 253.
- [19] LIU T, LIU Y, BAO X, et al. Overexpression of TROP2 predicts poor prognosis of patients with cervical cancer and promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating ERK signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 8(9): e75864.
- [20] LIN J C, WU Y Y, WU J Y, et al. TROP2 is epigenetically inactivated and modulates IGF-1R signalling in lung adenocarcinoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(6): 472-85.
- [21] SIN TK, YAN L, MING L, et al. TROP-2 exhibits tumor suppressive functions in cervical cancer by dual inhibition of IGF-1R and ALK signaling [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(1): 185-93.
- [22] GUERRA E, TREROTOLA M, TRIPALDI R, et al. Trop-2 induces tumor growth through AKT and determines sensitivity to AKT inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4197-205.
- [23] 张喆, 贾立周, 唐奇, 等. TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的表达及与临床病理因素的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)(ZHANG Z, JIA L Z, TANG Q, et al. Expressions of trop2 and vegfr2 and their relationship with clinico-pathological factors in triple negative breast cancer [J]. *Journal of Nanjing Medical University Natural Sciences*, 2019, 39(10): 1453-8+71.
- [24] ZHAO W, KUAI X, ZHOU X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer [J]. *Oncol Rep* 2018; 40(2): 759-66.
- [25] NISHIMURA T, MITSUNAGA M, SAWADA R, et al. Photoimmunotherapy targeting biliary-pancreatic cancer with humanized anti-TROP2 antibody [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7781-92.
- [26] PAK M G, SHIN D H, LEE C H, et al. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non-small cell lung cancer [J]. *BioMed Central*, 2012, 10(1): 53.
- [27] ZANHUA L, XUNSHENG J, WEI Z. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 197-204.
- [28] XIE J, MØLCK C, PAQUET F S, et al. High expression of TROP2 characterizes different cell subpopulations in androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44492-504.
- [29] TREROTOLA M, LI J, ALBERTI S, et al. Trop-2 inhibits prostate cancer cell adhesion to fibronectin through the β 1 integrin-RACK1 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(11): 3670-7.
- [30] ILSIYA I, INMACULADA I D C, M H A, et al. Global reactivation of epigenetically silenced genes in prostate cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(9): 1084-92.
- [31] STARODUB A N, OCEAN A J, SHAH M A, et al. First-in-human trial of a novel anti-Trop-2 antibody-sn-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3870-8.
- [32] ADITYA B, INGRID A M, LINDA T V, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 741-51.
- [33] THOMAS M C, ROBERT M, DIANE L R, et al. Synthetic lethality exploitation by an anti-trop-2-sn-38 antibody-drug conjugate, IMMU-132, plus PARP inhibitors in BRCA1/2-wild-type triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3405-15.
- [34] MELLER B, RAVE F M, BREUNIG C, et al. Novel carcinoembryonic-antigen-(CEA)-specific pretargeting system to assess tumor cell viability after irradiation of colorectal cancer cells [J]. *Strahlenther Onkol*, 2011, 187(2): 120-6.
- [35] VAN R, FRIELINK C, SHARKEY R M, et al. Pretargeted immuno-PET and radioimmunotherapy of prostate cancer with an anti-TROP-2 x anti-HSG bispecific antibody [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40(9): 1377-83.
- [36] LIU D, CARDILLO T M, WANG Y, et al. Trop-2-targeting tetrakis-ranpirnase has potent antitumor activity against triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 53.
- [37] RAFAEL C, SHENG Z, MIN L, et al. Chimeric Trop2 virus-like particles: a potential immunotherapeutic approach against pancreatic cancer [J]. *J Immunother*, 2011, 34(3): 251-63.
- [38] AMBROGI F, FORNILI M, BORACCHI P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96993.