

ER 靶点药物研发进展

王珊珊

复星万邦(江苏)医药集团有限公司, 药品研发中心

DOI:10.32629/fcmr.v7i4.18086

[摘要] ER(estrogen receptor)在乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌等各种癌症治疗中具有重要作用,在心血管疾病、骨质疏松症和肥胖、阿尔兹海默症中也发挥作用。如靶向ER的药物Formestane,批准用于肿瘤; Anastrozole,批准用于肿瘤和乳腺癌; Clomiphene,批准用于女性不育、Raloxifene批准用于乳腺癌和绝经期后骨质疏松等等。已批准和在研靶向ER的药物,均有相关扩展适应症,包括阿尔兹海默症、心脏病等等。随着对ER作用机制研究深入,靶向ER药物或在更多疾病领域突破,为跨病症治疗提供新方向与可能。

[关键词] 靶点; 药物研发; 进展

中图分类号: R917 文献标识码: A

Progress in ER Target Drug Development

Shanshan Wang

Fosun Wanbang (Jiangsu) Pharmaceutical Group Co., Ltd., Drug Research and Development Center

[Abstract] Over the past decades, the role of ER has been studied in various cancers including breast cancer, prostate cancer, and colorectal cancer. ER also plays a significant role in cardiovascular diseases, osteoporosis, obesity, and Alzheimer's disease. For instance, ER-targeted drugs such as Formestane have been approved for cancer treatment; Anastrozole for both cancer and breast cancer; Clomiphene for female infertility; and Raloxifene for breast cancer and postmenopausal osteoporosis. Approved and under-development ER-targeted drugs show potential for expanded indications including Alzheimer's disease and cardiovascular diseases. With deepening research into ER mechanisms, ER-targeted drugs may achieve breakthroughs across more therapeutic areas, offering new directions and possibilities for cross-disease treatment.

[Key words] Target; Drug development; Progress

1 引言^{[1][2][3]}

1.1 概念。雌激素作为一种脂溶性激素,在人体内产生的主要途径是由雄激素在芳香化酶的催化作用下转化而成的。此外,还有少部分雌激素可由卵巢和睾丸产生。在体内,雌激素的主要作用是调节机体各系统的生理功能,促进第二性征的出现。

雌激素的作用是通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)进行介导。ER是配体依赖的转录调节因子,属于核受体超家族成员。雌激素可通过与ER特异性结合发挥作用。根据ER所在位置的不同可分为两大类,一类是位于细胞核内的ER,包括ER α 和ER β ,它们可通过对特异性靶基因的转录的调控发挥生物学效应;另一类是位于质膜的膜性受体,包括经典核受体的膜性成分及G蛋白偶联受体家族的GPER,它们可通过第二信使调控基因转录,间接地发挥生物学效应。

1.2 ER信号通路。ER信号通路分为核信号通路不仅调节着人类正常的生理活动,尤其在乳腺癌发生及发展中具有重要作用。

在未激活状态下,ER与热休克蛋白90(heatshockprotein90, Hsp90)结合形成寡聚体复合物。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(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增殖。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。磷酸化活化的ER与ERE结合,对下游靶基因的转录进行调控,促使乳腺癌细胞增殖。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CyclinD1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。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(MAPK)/细胞外信号调节蛋白激酶(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,尤其对乳腺癌的发展也起到一定作用。

1.3 靶点与疾病。ER在乳腺癌中发挥作用是研究最透彻的,乳腺癌的生物标志物包括ER,且目前已有多款上市药物进行临床运用。ER不仅介导乳腺癌的发生,研究表明,ER α 在正常乳腺上皮中的表达率不超过10%,但在乳腺肿瘤中约占50%~80%。此外,ER β 的表达与人类乳腺肿瘤中细胞增殖标志物Ki67和细胞周期蛋白A升高有关,ER β 的水平在正常乳腺组织中较高,但随着肿瘤从早期浸润性肿瘤发展为肿瘤而降低。在人乳腺癌细胞系MCF-7中,ER α 的DBD结构中Arg260的甲基化可以触发含有ER α 、SRC、黏附激酶FAK和磷酸肌醇3-激酶PI3K的p85亚基的细胞质复合物的形成,以响应雌二醇E2。随后这个大分子复合物激活下游丝氨酸/苏氨酸激酶AKT信号通路,导致细胞增殖和细胞存活。许多研究表明,ER α 亚型在正常乳腺上皮细胞癌发展过程中表达上调,而ER β 亚型经常表达减少。因此,ER α 和ER β 亚型之间的比例在乳腺癌发生过程中可能发生改变,但在转化为恶性肿瘤时的关系仍不清楚。

2 药物开发^[4]

目前,抑制ER信号通路的疗法主要包括以下三类:芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)、选择性ER调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)和选择性ER下调剂(selective estrogen receptor down-regulator, SERD)。

2.1 AI。AI,其作用机制是能特异性导致芳香化酶失活,阻断芳构化反应,抑制雌激素生成,降低血液中雌激素水平,从而达到治疗乳腺癌的目的。代表药物包括:来曲唑、阿那曲唑、依西美坦等。

2.2 SERM。SERM,其作用机制是通过与雌二醇竞争雌激素受体,与雌激素受体形成稳定的复合物,从而使癌细胞的生长受到抑制。代表药物包括他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、托瑞米芬等。

2.3 SERD。SERD,其作用机制是通过与雌激素受体结合,导致受体主要功能基团失活,同时引起雌激素受体降解及信号通路的阻断,导致雌激素、孕激素受体在细胞水平的表达急剧减少,阻止或延缓内分泌治疗的耐药。主要药物为阿斯利康研发的氟维司群及卫材的艾拉司群,以及后续开发的口服小分子药物。

3 市场机会

3.1 市场表现。

3.1.1 不同机制市场表现-全球。IMS系统中,按照具体领域查看药物历史销售情况,ER靶点收录药物(AI、SERD及SERM)近三年分别销售22.76、20.63及21.59亿美元。

其中,IMS系统中,按照具体领域细分,AI收录的药物共4个,分别是阿那曲唑、依西美坦、来曲唑以及美雄烷,其中美雄烷药物信息有限,公开资料显示批准用于治疗贫血、乳腺癌和肾功能不全。该机制药物近三年分别销售12.20、11.89及12.24亿美元。

IMS系统中,按照具体领域细分,SERD收录的药物共2个,分别是艾拉司群、氟维司群。该机制药物近三年分别销售7.12、5.82

及6.71亿美元。

IMS系统中,按照具体领域细分,SERM收录的药物共4个,ENDOXYFEN、雷洛昔芬、他莫昔芬及托瑞米芬。该机制药物近三年分别销售3.44、2.92及2.64亿美元。

IMS收录的ER靶点药物中,全球销售额大于5亿美元的药物有AI类的来曲唑以及SERD的氟维司群。

3.1.2 不同机制市场表现-中国。IMS系统中,按照具体领域查看药物历史销售情况,AI、SERD及SERM收录的药物近三年在中国的销售额分别为30.68、34.80及35.37亿元。

其中,IMS系统中,按照具体领域细分,AI收录的药物共3个,分别是阿那曲唑、依西美坦、来曲唑。该机制药物近三年的销售额分别为21.64、23.53及23.89亿元。

IMS系统中,按照具体领域细分,SERD收录的药物共1个,即氟维司群。该药物近三年分别销售5.09、7.26及7.81亿美元。

IMS系统中,按照具体领域细分,SERM收录的药物共3个,雷洛昔芬、他莫昔芬及托瑞米芬。该机制药物近三年分别销售3.95、4.01及3.67亿元。

IMS收录的ER靶点药物中,中国销售额大于5亿元的药物有AI的依西美坦、来曲唑,以及SERD的氟维司群。

3.2 现有药物局限。现有药物在乳腺癌运用中的局限,具体如下:

第一类,AI的局限。AI类药物的临床应用主要在安全性问题上,其不良反应主要有:骨质疏松、骨关节痛、骨折等骨相关症状;高胆固醇等血脂、血糖异常;潮热、盗汗、疲乏;胃肠道相关反应、肝功能异常。

第二类,SERM的局限。作为SERM代表药物的他莫昔芬,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;(3)会导致血栓栓塞风险增高。

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、拉索昔芬为代表的第2、3代SERM,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SERM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。

第三类,SERD。已上市的SERD氟维司群需要肌肉注射,其口服生物利用度较差,阻碍了其临床应用和广泛应用。并且最近的研究表明,由于氟维司群肌肉注射的给药方式,即使在更高剂量下,氟维司群也不能完全饱和ER受体。

3.3 未来展望。

3.3.1 AI及SERM。乳腺癌内分泌治疗已历经百年,至今依然是晚期乳腺癌内分泌治疗的重要选择。

20世纪70年代,SERM药物他莫昔芬是乳腺癌内分泌治疗的“金标准”。查看SERM的在研管线,III期药物3个,II期及I期药

物共8个,作为SERM代表药物的他莫昔芬,存在耐药、一定的不良反应等缺点,未来药物的发展方向是联合用药和克服耐药。

至20世纪90年代,AI如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦先后问世,动摇了他莫昔芬“独领风骚”的地位。研究显示,在辅助治疗的前5年,芳香化酶抑制剂被认为比他莫昔芬更有效。查看AI的在研管线,NDA及III期药物均无,II期及I期药物共4个,企业研发的热情小及进展缓慢。但AI在乳腺癌内分泌治疗中具有重要的作用,源于其单药应用不仅在晚期乳腺癌治疗中疗效显著,也可延长早期乳腺癌患者无病生存时间,因此,目前AI正逐步应用于早期乳腺癌患者的延长治疗。

3.3.2 SERD。近年来,AI目前的一线治疗地位不断受到挑战,0020/0021研究证实了SERD首个药物氟维司群在抗雌激素治疗失败的患者治疗中与AI有等效的效果,I期的FIRST研究证实,对这部分患者晚期一线使用氟维司群优于阿那曲唑。而后续的III期FALCON研究更是证实,对既往未接受过内分泌治疗的患者,一线氟维司群PFS优于阿那曲唑。因此,氟维司群可作为更优的一线内分泌治疗方案。

(1)SERD优势。SERD通过与ER结合降低其稳定性,促使其被胞内蛋白酶降解而显著降低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SERM仅仅影响经典配体依赖的ER信号通路,SERD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。SERD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国内外药企的目光,相关企业也已经开展了相关口服SERD的研发工作。(2)SERD市场规模。随着乳腺癌发病率的增加,SERD药物市场规模也在扩大,Frost&Sullivan预测,未来中国SERD靶向药市场规模会持续扩大,并将在2024年达到16亿元,到2030年中国市场将达到83亿元,全球市场将达到66亿美元。

在氟维司群的基础上,为了实现稳定有效的治疗暴露水平,包括诺华、阿斯利康等制药巨头纷纷布局口服SERD,截止目前已经多款药物进入临床试验。

4 重点关注药物

4.1 AI及SERM。AI类药物暂无重点关注品种,而SERM类药物中,重点关注III期药物进展。其中,III期药物endoxifen作为他莫昔芬的一种代谢物(他莫昔芬必须被肝脏分解成代谢物才能发挥药效。其中最活跃的代谢物是endoxifen),该药物现有I期研究在内分泌难治性乳腺癌患者中成功完成。endoxifen的2期研究由于出现实质性的阳性结果而提前停止,密切关注该药III期进展及结果。另外2个III期药物暂无相关披露报道。

4.2 SERD。SERD已上市药物包括Fulvestrant和Elacestrant,后续关注扩展适应症、市场表现等情况。

重点关注SERD处于III期的6个药物,分别是Palazestrant、Imlunestrant、Vepdegestrant、Taragarestrant、Giredestrant及Camizestrant,关注其临床进展情况,包括临床结果等。

经查看,SERD目前临床研究主要用于乳腺癌。Datamonitor

显示,乳腺癌药物竞争同靶点的药物中,收录Fulvestrant、Elacestrant、Imlunestrant、Camizestrant及Giredestrant;

经查看,SERD药物Camizestrant及Giredestrant被《2024-Evaluate报告》收录,被誉为24年最优价值的研发项目。预计Camizestrant在2028年销售额为45亿美元、Giredestrant在2028年销售额为38亿美元。

5 总结

ER在乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、心血管疾病、骨质疏松症和肥胖、阿尔兹海默症中发挥作用。目前ER在乳腺癌中发挥作用是研究最透彻的,且已有多款上市药物进行临床运用。

抑制ER信号通路的疗法主要包括三类:AI、SERM和SERD。

5.1 AI。AI已经历了第一代、第二代和第三代。第一代第二代由于安全性及疗效原因,临床使用较少。第三代如来曲唑、阿那曲唑、依西美坦等,尚在临床运用。

已上市6个药物。

NDA、III期药物暂无;

II期药物2个、I期药物2个,关注跟踪。

5.2 SERM。SERM目前已发展了三代,第一代是以他莫昔芬作为代表,第二代是雷洛昔芬作为代表,第三代是以拉索昔芬作为代表。

已上市药物10个,如拉索昔芬等。

NDA无;

III期药物3个、II期5个、I期3个。关注III期药物Endoxifen。

关注药物III期临床结果。

5.3 SERD。SERD已上市2个药物,分别是氟维司群和艾拉司群。SERD暂无NDA药物。

SERD处于III期的药物有6个,分别是Palazestrant、Imlunestrant、Vepdegestrant、Taragarestrant、Giredestrant及Camizestrant,关注其临床进展情况,包括临床结果等,着重关注Giredestrant及Camizestrant的临床结果。

SERD处于II期的药物有5个,Borestrant等。

SERD处于I期的药物有10个,FWD-1802等。

关注其他II期、I期等药物临床进展。

[参考文献]

[1]An overview on Estrogen receptors signaling and its ligands in breast cancer. doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114658.

[2]Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy:A critical review.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.2.011.

[3]Structure and mechanism of the estrogen receptor, Biochem.Soc.Trans.31(2003):56-59.

[4]钮嘉辉,王小伟,尤启冬.选择性雌激素受体下调剂研究进展[J].药学进展,2019,43(4):11.

作者简介:

王珊珊(1987--),女,汉族,河南新密人,硕士研究生,主管药师和工程师,慢病领域。