

肿瘤研究

前沿

第16卷

樊代明 主编



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

肿瘤研究

前沿

第16卷

樊代明 主编



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

内容简介

本书是全面介绍肿瘤研究进展的系列著作——《肿瘤研究前沿》的第16卷。全书共分为七章,介绍肿瘤研究领域的最新进展,反映的内容都是当前肿瘤研究的热点和前沿。本书可作为相关专业研究人员的参考用书,也可供高校、医院的相关人员阅读使用。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤研究前沿.第16卷/樊代明主编. —西安:西安交通大学出版社,2016.11
ISBN 978-7-5605-9005-9

I. ①肿… II. ①樊… III. ①肿瘤—研究 IV. ①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第221701号

书 名	肿瘤研究前沿(第16卷)
主 编	樊代明
责任编辑	宋伟丽 黄 璐

出版发行	西安交通大学出版社 (西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)
网 址	http://www.xjtupress.com
电 话	(029)82668357 82667874(发行中心) (029)82668315(总编办)
传 真	(029)82668280
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

开 本	850mm × 1168mm	1/32	印张	7.75	字数	178千字
版次	2016年11月第1版			2016年11月第1次印刷		
书 号	ISBN 978-7-5605-9005-9/R · 1399					
定 价	62.00元					

读者购书、书店添货,如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。
订购热线:(029)82665248 (029)82665249
投稿热线:(029)82668803 (029)82668804
读者信箱:med_xjup@163.com

版权所有 侵权必究

编委会

主 编：樊代明

编 者：（按姓氏拼音排序）

樊代明 郭 阳 韩 宇 洪 流

李 铤 李进晶 刘 刚 柳金强

马娇娇 聂勇战 时永全 帖 君

王 颖 温伟红 吴 键 吴介恒

张 磊 张向远 周 威

学术秘书：杨志平

主 编 简 介



樊代明, 消化病学专家, 重庆人。现任中国工程院副院长(党组成员)、第四军医大学西京消化病医院院长、肿瘤生物学国家重点实验室主任、国家药物临床试验机构主任、中国抗癌协会副理事长、亚太消化学会副主席, 曾任第四军医大学校长、中华消化学会主任委员、2013 年世界消化病大会主席, 首批国家杰出青年基金和首批长江学者特聘教授获得者。

长期从事消化系疾病的临床与基础研究工作, 并致力于医学发展的宏观战略研究, 在国际上率先提出整合医学的理论与实践。先后承担国家“973”首席科学家项目、“863”项目、攻关项目、重大新药创制、自然科学基金、工程院重大咨询项目等课题。获国家科技进步一、二、三等奖各 1 项, 国家技术发明奖 1 项, 军队科技进步一等奖 2 项, 陕西省科学技术一等奖 2 项, 国家发明专利 38 项、实用新型专利 16 项, 国家新药证书 1 项。获美国国家医学院外籍院士、法国国家医学院塞维亚奖、何梁何利科技进步奖、陕西省科技最高成就奖、求是实用工程奖等多项荣誉奖励。主编专著 21 本, 其中《精——樊代明院士治学之道》和《医学发展考》两本均为长达 210 余万字、厚近 1500 页的大型著作。担任“临床

基础医学精读系列”丛书(10册)和《肿瘤研究前沿》(16册)的总主编,还是“全国高等教育医学数字化规划教材”(53册)的总主编。担任 *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*、*Gut* 等 10 本国际杂志的编委、副主编或主编。在 *Lancet*、*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*、*Nature Clinical Practice Oncology*、*Gut* 等国外杂志发表 SCI 论文 583 篇,单篇最高影响因子 45 分,论文被引用逾 1 万次。培养研究生共 173 名,其中获全国优秀博士论文 5 名,获全军优秀博士论文 10 名。

2001 年当选中国工程院院士。

序

肿瘤是严重危害人类健康及生命的疾病。尽管国内外已投入大量的人力和财力进行研究,发表的论著也有成千上万,但至今对其病因和发病机制尚不清楚,多数肿瘤在临床诊断、治疗及预防方面也无重大突破。造成这种现状的根本原因除了肿瘤本身的复杂性外,还与各专业的研究者之间沟通较少、“各行其是”,对肿瘤研究的全貌及进展了解不够、顾此失彼,以及各专业在理论及技术上的协作欠佳有关。要解决这个问题,需要有人把各专业对肿瘤研究的重大进展及时整理总结并加以评述,从中找出相互间研究的生长点及解决办法,然后适时地介绍给正在或将要从事肿瘤研究的同事。《肿瘤研究前沿》将会适应这种需求,结合著者自己的科研成果,将目前世界上肿瘤研究的最新进展尽力以最通俗的语言介绍给同行及相关研究人员,每年一卷,各卷介绍的内容有所侧重,连续下去,坚持数年,必有好处。如无特殊情况,直至肿瘤被攻克之日。

本书像专著,因为它含有著者的研究成果;它像综述,因为它介绍世界文献的最新进展;它像述评,因为它给出著者的观点及见解;它也像科普读物,因为它力求以最普通的文字面对读者。它以包容性、先进性、焦点争论为特色。这就是它既像什么又不完全是什么的缘故,这就是肿瘤研究的现状,也就是本书追逐的肿瘤研究的前沿。

樊代明

2001.8

目 录

第一章 CypB/STAT3/miR - 520d - 5p 环路在胃癌炎症 转化过程中的作用机制	(1)
一、Hp 通过炎症导致胃癌	(3)
二、STAT3 是胃癌发生的关键信号通路	(13)
三、CypB 同 STAT3 功能关系密切	(19)
四、CypB/STAT3/miR - 520d - 5p 反馈环路促进胃癌增殖	(28)
参考文献	(38)
第二章 分泌型糖蛋白的糖基化修饰与胃癌多药耐药	(52)
一、肿瘤微环境与肿瘤耐药	(52)
二、蛋白糖基化修饰与肿瘤耐药	(58)
三、胃癌耐药相关分泌型糖蛋白的鉴定与筛选	(65)
参考文献	(69)
第三章 Hsp90 β 1 介导 miR - 23b - 3p 调控胃癌 多药耐药	
一、胃癌研究的现状	(74)

二、肿瘤多药耐药及其相关分子机制	(75)
三、MicroRNA 与肿瘤耐药的研究	(78)
四、热休克蛋白与肿瘤的研究	(81)
五、Hsp90 β 1 在介导 miR - 23b - 3p 调控胃癌多药 耐药中的作用	(85)
参考文献	(86)

第四章 FNDC3B 介导 microRNA let - 7f - 5p 抑制

胃癌转移	(92)
一、胃癌转移的主要分子生物学机制	(92)
二、MicroRNA 在肿瘤发生、发展中发挥的重要作用	(93)
三、MicroRNA 与胃癌的侵袭和转移	(102)
四、let - 7 家族与转移	(104)
五、FNDC3B 介导 microRNA let - 7f - 5p 抑制胃癌转移 的研究	(107)
参考文献	(108)

第五章 上皮间充质转化与胃癌转移

一、肿瘤转移的研究现状	(114)
二、上皮间充质转化是肿瘤转移的重要机制	(117)
三、MicroRNA 是调控上皮间充质转化的关键分子	(122)
四、miR - 2392 在胃癌转移中的作用和机制	(128)

参考文献	(129)
------------	-------

第六章 环状 RNAs 分子的形成、特征及潜在临床

应用	(137)
----------	-------

一、环状 RNA 分子形成机制及其调节	(137)
---------------------------	-------

二、环状 RNA 分子的检测方法	(143)
------------------------	-------

三、环状 RNA 分子特征	(151)
---------------------	-------

四、环状 RNA 的功能与潜在临床应用	(154)
---------------------------	-------

参考文献	(158)
------------	-------

第七章 针对前列腺特异性膜抗原的人源性抗体

偶联药物研究	(162)
--------------	-------

一、抗体偶联药物的研究进展	(163)
---------------------	-------

二、以 PSMA 为靶点的前列腺癌靶向治疗的研究进展	(166)
-------------------------------------	-------

参考文献	(169)
------------	-------

综述一 Targeted therapy in esophageal cancer	(175)
---	-------

综述二 Epigenetic roles in the malignant transformation of gastric mucosal cells	(202)
--	-------

缩略词表	(235)
------------	-------

第一章

CypB/STAT3/miR-520d-5p 环路 在胃癌炎症转化过程中的作用机制

胃癌是世界范围内致死率第二的恶性肿瘤，而 70% 的新发病例和死亡病例出现在包括我国在内的发展中国家。因此研究胃癌的发生、发展机制对于我国预防胃癌发生、遏制胃癌进展以及降低胃癌的死亡率具有重要指导意义。

胃癌的发生被广泛认为同幽门螺旋杆菌（*helicobacter pylori*, Hp）感染及继发的炎症反应有密切关系。自从 1984 年发现 Hp 感染是造成胃和十二指肠溃疡以及慢性胃炎以来，多项研究陆续证明 Hp 感染能使胃癌发生率明显上升。通过促进包括白细胞介素 6（interleukin 6, IL-6）、白细胞介素 8（interleukin 8, IL-8）在内的多种炎症因子释放，Hp 在胃癌的发生、增殖、转移等发展过程中发挥了重要作用。总的来说，IL-6 激活的 STAT3 在胃肠道上皮细胞的恶性转化中扮演了关键的角色。作为多条癌基因通路的交汇点，STAT3（信号转导及转录激活因子 3）的激活被发现能促进多种肿瘤的增殖、存活、血管生成以及转移，并能够抑制抗肿瘤免疫。STAT3 在多种肿瘤中均被发现为持续激活状态，且其激活是维持肿瘤增殖和抑制凋亡状态的必要条件。但是，STAT3 在肿瘤细胞中被持续激活的原因尚未完全阐明。

IL-6 刺激能造成 STAT3 的磷酸化并向细胞核转移，同特定的 DNA 序列结合，从而调控 STAT3 下游分子的转录。近期研究发现，STAT3 被激活的过程同亲环素 B（cyclophilin B, CypB）

的表达失常有关。CypB 属于亲环素家族,是环孢素 A 的细胞内受体,其肽酰脯氨酰异构酶活性在蛋白质折叠过程中有重要作用。CypB 主要定位于细胞的内质网中,其在肝炎病毒复制、免疫抑制、催乳素信号通路转导以及骨质疏松发生等机体生理或病理过程中发挥重要作用。研究者发现在黑色素瘤和恶性胶质瘤中,CypB 的存在对于 STAT3 的激活有不可或缺的作用。敲除或药物抑制 CypB 导致 JAK/STAT3 通路的抑制及细胞死亡。此外,CypB 被发现在包括黑色素瘤、肝癌、胰腺癌、恶性胶质瘤及乳腺癌等在内的多种肿瘤中过表达,但是 CypB 在肿瘤中过表达的机制及其同 STAT3 的关系尚不明确。

MicroRNA (miRNA, 微小 RNA) 是一类长度为 20 ~ 22 nt 的小 RNA (核糖核酸),通过结合靶基因信使的非翻译区导致其翻译抑制或直接降解。我们前期的生物信息学分析结果显示 miR - 520d - 5p 在 CypB 的 3'端非翻译区具有潜在结合位点,且二者表达水平在胃癌细胞和组织中均负相关。近期几项研究也指出 miR - 520 家族的 miRNA 在多种肿瘤中具有抑癌作用。综合以上文献及我们的初步研究结果,我们建立了 miR - 520d - 5p 可能是 CypB 的上游调控分子的假说。另外,有研究证实了 STAT3 通过直接结合相应分子的启动子区域发挥对多个 miRNA 的靶向调控作用。miRNA 经常同其靶分子形成反馈通路。这是因为调控它们的转录因子同时也可能是它们本身的直接或间接的靶分子。这些调控环路是肿瘤相关信号通路的核心,因为它们在细胞受到炎症因素影响下由正常向肿瘤转变过程中帮助促进并维持细胞表型的持续变化。因此 miR - 520d - 5p 作为 CypB 的调控分子将 CypB 同 STAT3 的激活以及胃癌的炎症 - 肿瘤转化联系在了一起。

本文中我们提供了一系列证据显示一条由 IL - 6 诱导的 CypB/STAT3/miR - 520d - 5p 反馈通路在胃癌发展过程中的促进

作用。我们研究发现 CypB 的过表达是 STAT3 在胃癌中激活的必要条件；随后我们证实 miR-520d-5p 在转录水平直接抑制 CypB 的表达；此外，miR-520d-5p 也是 STAT3 的调控基因。这条反馈通路的发现，有助于理解幽门螺旋杆菌感染和炎症反应造成 IL-6 分泌促进胃癌中 STAT3 持续激活的原因，并为治疗胃癌恶性进展提供新的思路。

一、Hp 通过炎症导致胃癌

（一）胃癌和 Hp 感染

胃癌是世界范围内肿瘤导致死亡的第二大原因。幽门螺旋杆菌感染是导致胃癌的最重要的危险因素。目前估测全球约有 50% 的人口感染该病原体，它导致了胃炎、消化性溃疡、胃癌以及黏膜相关的淋巴组织淋巴瘤。由于 75% 的胃癌归因于 Hp 感染，世界卫生组织已经将它划分为一类致癌物。

胃癌发生的危险因素包括 CagA 阳性的 Hp 感染、Hp 的系统地理学起源以及包括 IL-1、IL-8、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 在内的基因多态性。在 Hp 感染后，宿主的免疫系统会被诱发非特异和特异性免疫应答，并产生多种激素反应。而除了如此激烈的炎症反应外，除持续使用抗生素外很难达到病原体的清除，这也导致了终身感染和继发的炎症。慢性炎症进而导致组织损伤、氧化应激和 DNA（脱氧核糖核酸）损伤。我们推测这些感染造成的不良反应为胃黏膜创造了促癌的微环境并促进胃上皮细胞恶性转化。因此，探索 Hp 感染造成的慢性炎症的本质及其导致胃癌发生的原因是非常有必要的。

(二) Hp 的毒力

近期的证据显示 Hp 导致的慢性炎症和氧化应激为细胞的 DNA 损伤和组织损伤创造微环境。DNA 损伤导致基因不稳定性并最终导致恶性转化。病原体编码的蛋白等致病因素诱导了稳定的免疫激活并改变了宿主的基因信号通路,降低了癌变的阈值,包括 DNA 损伤修复、聚胺合成和分解、抗氧化反应以及细胞因子合成。

1. CagA 同胃癌发生的关系

CagA 是 Hp 的毒力因素中最为重要的一员,对胃黏膜上皮细胞和免疫细胞有多重影响。同 CagA 阴性 Hp 感染的个体相比,感染 CagA 阳性 Hp 的个体发生胃癌的危险度上升明显。CagA 蛋白通过 T4SS 蛋白复合体被转入宿主细胞,后者同 CagA 基因位点接近。一旦进入细胞,宿主细胞的蛋白激酶会磷酸化 CagA,从而启动了 CagA 的一系列功能的发挥(图 1-1),包括 MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)信号通路的激活,凋亡信号通路的抑制,细胞生长的阻滞以及细胞运动的失调。CagA 阳性的 Hp 被发现能在胃黏膜上皮细胞诱导更高水平的 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-8,这些细胞因子都是炎症因子且能够诱导活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)的发生。此外,近期一项研究发现 CagA 阳性 Hp 感染能够显著增加细胞 H₂O₂ 的产生。结果,感染的细胞和胃组织出现了 DNA 损伤和突变的增加——尤其在癌基因和抑癌基因位置——这些是肿瘤发生的重要分子基础。因此,这些结果提示 CagA 诱导的 DNA 损伤是感染和胃癌发生之间的联系的关键。

2. VacA 同胃癌发生的关系

另一个 Hp 同胃癌发生相关的毒力因素是 VacA,其能够增

加 Hp 定植在胃黏膜的成功率。另外, VacA s1m1 等位基因阳性的菌株被发现同慢性胃炎严重程度和癌症发生危险性相关。但是 VacA 导致这些变化的机制尚不清楚。

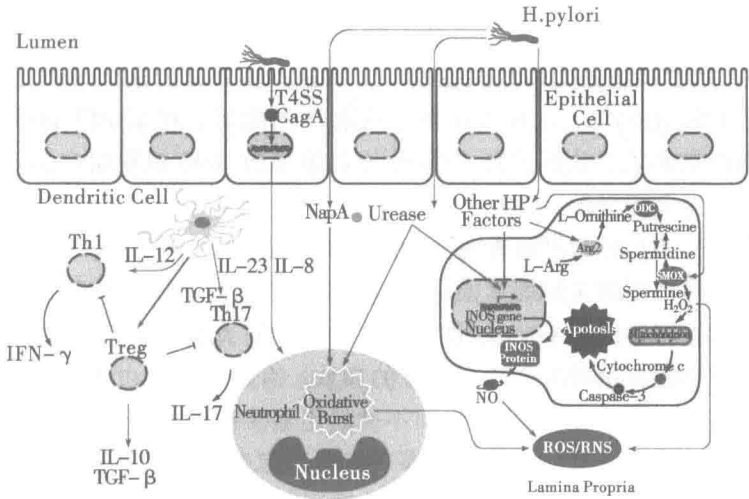


图 1-1 胃黏膜中 Hp 同免疫细胞的联系

Hp 感染导致 IL-8 产生, 这种 IL-8 产生依赖于 CagA。IL-8 募集了中性粒细胞, Hp 的 NapA 和尿激酶导致中性粒细胞的氧化反应, 使其产生大量的 ROS 并分泌入感染的微环境中。此外, NapA 能够促进中性粒细胞存活, 从而进一步促进了氧化应激反应的进行。感染还能够诱导巨噬细胞产生 iNOS, 导致一氧化氮产生。同时, 感染造成树突状细胞分泌细胞因子的改变, 向调节性 T 细胞方向倾斜 (引自 J Leuk Biol, 2014, 96: 201-212)

线粒体膜是 VacA 的靶点之一。一项研究通过 DCFDA 染色发现, VacA 导致细胞膜的 ROS 产生明显增多。这些反应同样在嗜酸性粒细胞和 Hela 细胞中被发现。同时, VacA 导致了钙离子的释放并进而激活了 NF-κB 信号通路。激活的 NF-κB 通路活性导致炎症因子的释放, 进一步募集免疫细胞到达感染部位。

VacA 被发现同时具有促进和抑制细胞自噬的功能。近期一项研究发现 VacA 在胃上皮细胞中能够干扰自噬的发生。自噬是清除包括 ROS 在内的细胞内成分的关键生理过程。因此 VacA 介导的自噬阻断导致细胞内 ROS 的聚集。而与此相反,另一项研究发现 VacA 能够诱导上皮细胞的自噬。VacA 能够同 LRP1 (低密度脂蛋白受体相关蛋白 1) 结合,而后的激活导致细胞内 ROS 的积聚,从而导致蛋白激酶 B 的激活,结果 P53 被降解而自噬发生。总而言之, VacA 均能够导致 ROS 累积而在 Hp 感染过程中促进细胞氧化应激。

3. Hp 的其他因素同胃癌发生的关系

其他的微生物因素同样能够被 Hp 感染诱导并在炎症反应中发挥重要作用。NapA 的作用主要是中性粒细胞向感染部位的募集,导致自由氧基在感染部位的释放。有趣的是,由于 NapA 依赖的机制存在, Hp 受保护而不被氧化基团损伤。

尿激酶是另一个能够招募中性粒细胞到感染部位的 Hp 毒力因子。重组尿激酶足够诱导小鼠模型的中性粒细胞的浸润,进而导致 ROS 水平升高和炎症反应加剧。一般而言是寿命较短的,但这些浸润的中性粒细胞对凋亡耐受,故有较长寿命因而对机体有害。另外,尿激酶能够激活巨噬细胞产生 iNOS (诱导型一氧化氮合酶),因而促进固有免疫应答并加重炎症反应。

Hp 的伽玛谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 能够刺激胃上皮细胞产生 H_2O_2 从而加重疾病。这些反应诱导 NF- κ B 的激活和 IL-8 的产生。IL-8 是炎症诱导因子,在 Hp 感染的胃上皮组织中高表达,其通过招募中性粒细胞来介导炎症反应。此外,IL-8 还有促癌作用。研究者将 rGGT 加入到胃上皮细胞中后,通过流式细胞仪检测细胞 DNA 损伤的指示剂 8-OHdG 明显增高。上调的 ROS、炎症介导因子,以及 DNA 氧化损伤为胃上皮细胞的恶性转化创造了理想条件。

(三) Hp 通过 IL-6 影响胃癌发生

Hp 感染导致慢性胃炎过程中, IL-6 的产生及其下游信号通路的激活在胃癌的发生中起了关键作用。不少研究发现, Hp 的感染能够显著促进胃黏膜中 IL-6 的产生。一项在蒙古沙鼠模型中的研究发现, 感染野生型 Hp 48 周后, 沙鼠胃黏膜细胞的 IL-6 的 mRNA 水平明显升高, 在 12 个月 after 达到最高峰, 这种变化可能是由 Hp 的膜表面蛋白诱导出现的。一项针对 Hp 感染的日本成人的调查研究发现, 受检人群血清中的 IL-6 水平同 Hp 的抗体水平明显正相关。这提示 Hp 的感染可能促进 IL-6 的产生。还有研究发现, Hp 感染的患者胃黏膜中 IL-6 的水平明显高于 Hp 阴性的胃炎患者。这提示 IL-6 在 Hp 相关的胃炎疾病进展中的潜在病理作用。

Hp 被发现通过 IL-6 受体激活 STAT3 信号通路。研究者发现, 感染 Hp 的胃上皮细胞的 STAT3 磷酸化水平升高, 并出现从细胞质到细胞核的定位转位现象。荧光素酶实验也证实 STAT3 信号通路被激活。进一步研究发现 STAT3 的激活是依赖于 CagA 蛋白的进入细胞而非磷酸化。研究结果表明, STAT3 的激活是通过 IL-6 受体实现的, 并能够被 gp130 抗体导致的 gp130 抑制所诱发。但是, 这种激活同 IL-6 或者 IL-11 的自分泌无明显关系。总之, 这些结果证实 Hp 能够通过 CagA 蛋白在体内和体外激活 STAT3 信号通路。

IL-6 是被研究最为深入的促癌细胞因子之一。它的家族中包括 IL-11、IL-27、IL-31、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF)、OSM (抑瘤素 M)、CNTF (睫状神经营养因子)、CT-1 以及心肌营养素样因子 (cardiotrophin-like cytokine, CLC) 等。这些细胞因子能够影响细胞增殖、存活、分