

肿瘤研究

前沿

第5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5卷

樊代明 主编



西安交通大学出版社

· 西 安 ·

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5卷。全书共12章,系统介绍了当前肿瘤基因、肿瘤疫苗、肿瘤免疫、肿瘤干细胞、发育与肿瘤、核糖体与肿瘤、信号转导、离子通道、导向治疗、癌变机理、肿瘤的化学预防及逆转等方面的最新进展,其中包括了作者所在的肿瘤生物学国家重点实验室在上述方面进行的有关研究。

本书适合于从事肿瘤研究的科研人员、高等院校有关专业师生、医学院校本科生和研究生及医务工作者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤研究前沿. 第5卷/樊代明主编. --西安:西安交通大学出版社,2006
ISBN 7-5605-2164-9

I. 肿… II. 樊… III. 肿瘤-研究 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 017242 号

- | | |
|------|--|
| 书 名 | 肿瘤研究前沿. 第5卷 |
| 主 编 | 樊代明 |
| 出版发行 | 西安交通大学出版社 |
| 地 址 | 西安市兴庆南路 25 号(邮编:710049) |
| 电 话 | (029)82668315 82669096(总编办)
(029)82668357 82667874(发行部) |
| 印 刷 | 陕西宝石兰印务有限责任公司 |
| 印 数 | 225 千字 |
| 开 本 | 850 mm×1 168mm 1/32 |
| 彩 页 | 2 |
| 印 张 | 9.125 |
| 版 次 | 2005 年 12 月第 1 版 2005 年 12 月第 1 次印刷 |
| 书 号 | ISBN 7-5605-2164-9/R·22 |
| 定 价 | 25.00 元(平装) 33.00 元(精装) |

版权所有 侵权必究

肿瘤研究

前沿

本书受国家自然科学基金
首批“创新研究群体科学基金”资助出版

编 委 会

主编：樊代明

编委：丁 杰 王 钧 王 哲 王成济
宁晓暄 刘军叶 孙玉静 吴开春
张 菊 张英起 时永全 李 青
李 霞 李庆霞 杨安钢 陈志南
药立波 唐红卫 秦鸿雁 顾 楠
梁树辉 蒋建利 韩 骅 樊代明
薛晓畅

主编简介



樊代明,重庆市人,中国工程院院士,1953年11月出生。1978年毕业于第三军医大学,1981年和1989年在第四军医大学获医学硕士和博士学位。1985年和1991年先后在日本国立癌中心和比利时鲁汶大学医学系学习。现任第四军医大学副校长,专业技术少将军衔,西京医院内科教研室及消化内科主任、教授、主任医师,全军消化病研究所所长,肿瘤生物学国家重点实验室主任,硕士生、博士生导师,国家临床药理基地主任。担任国务院学位委员会学科评议组成员,国家基金委生命科学部专家咨询委员会委员,国家自然科学基金委学科评审组组长,国家新药评审委员会委员,国家教育部科技委生命科学部主任,国家医学教育政策咨询委员会委员,中华消化学会副主任委员,中华内科学会副主任委员,中国医师协会常务理事,中华医学会理事,中国医师协会消化分会名誉主委,全军消化学会主任委员,陕西省医学会副会长,陕西省消化学会主任委员。担任《中华医学杂志》等25本专业杂志的编委,《Lancet》中文版等12本杂志的主编或副主编。主编了国家教育部面向21世纪教材《内科学》,在国内外发表论文200余篇,其中国际杂志81篇。

长期从事肿瘤特别是胃癌的基础及临床研究,获国家科技进步二等奖、三等奖各1项,国家发明三等奖1项,全军科技进步一等奖2项,陕西省科技进步一等奖1项,1996年获“中国青年科学家奖”,1997年获“全国优秀共产党员”称号,1998年获“求是实用工程奖”,1999年受聘国家教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,2000年被评为国家自然科学基金首批“创新研究群体”的学术带头人,2001年当选为中国工程院院士,2002年获全军专业技术重大贡献奖。

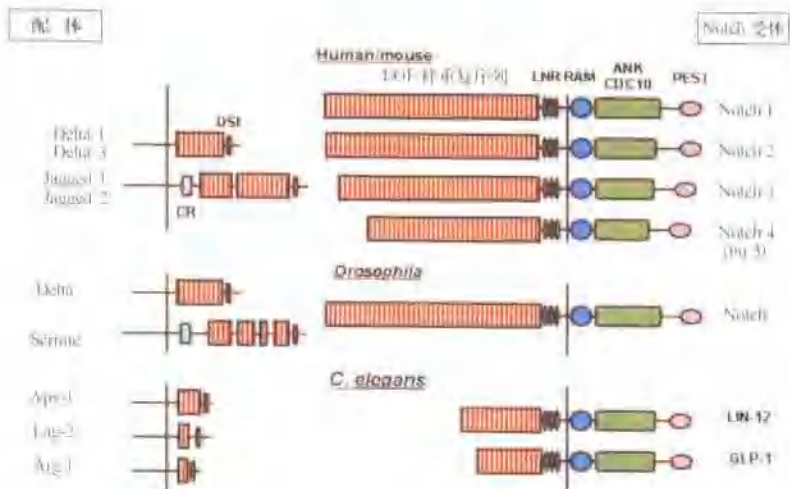
序

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、“各行其事”,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进行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。

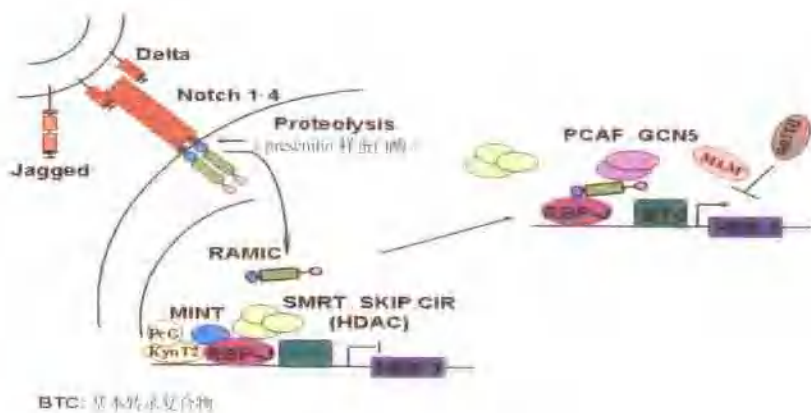
本书像专著,因为它含有著者的研究成果;它像综述,因为它介绍世界文献的最新进展;它像述评,因为它给出著者的观点及见解;它也像科普读物,因为它力求以最普通的文字面对读者。它以包容性、先进性、焦点争论为特色。这就是它既像什么又不完全像什么的缘故,这就是肿瘤研究的现状,也就是本书追逐的肿瘤研究的前沿。

樊代明

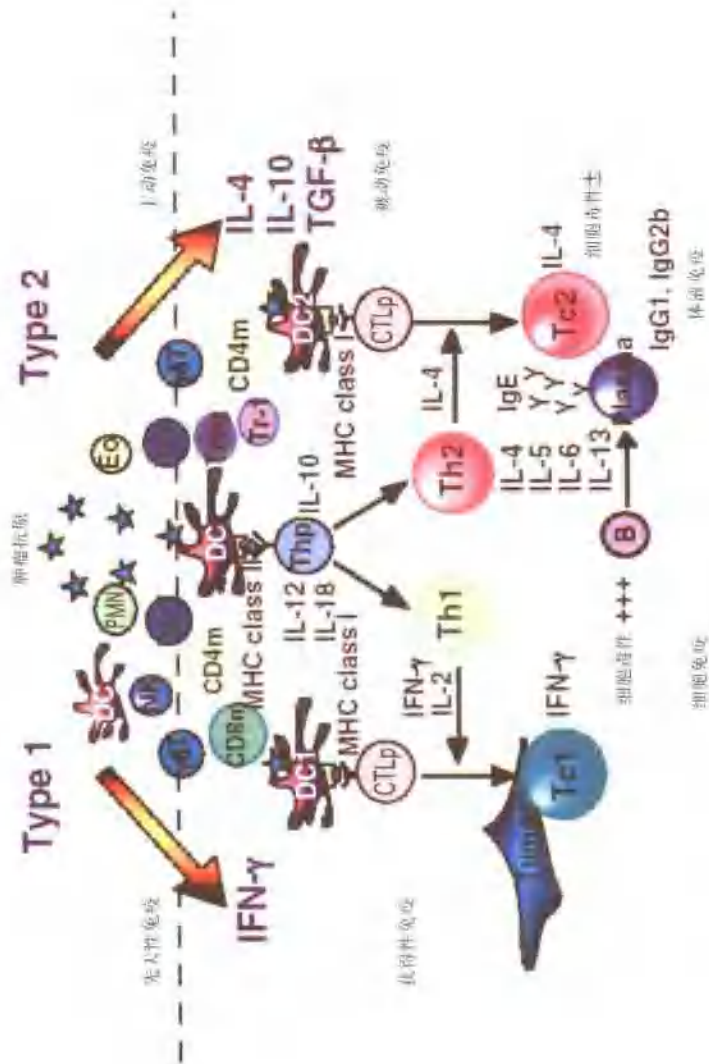
2001. 8



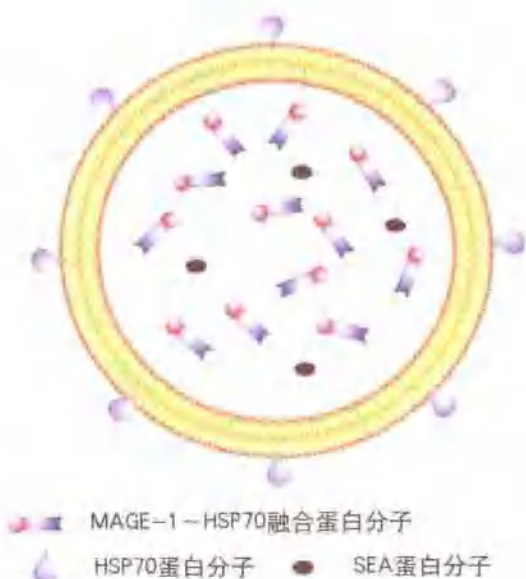
彩图 1 Notch 受体和配体结构示意图^[73]



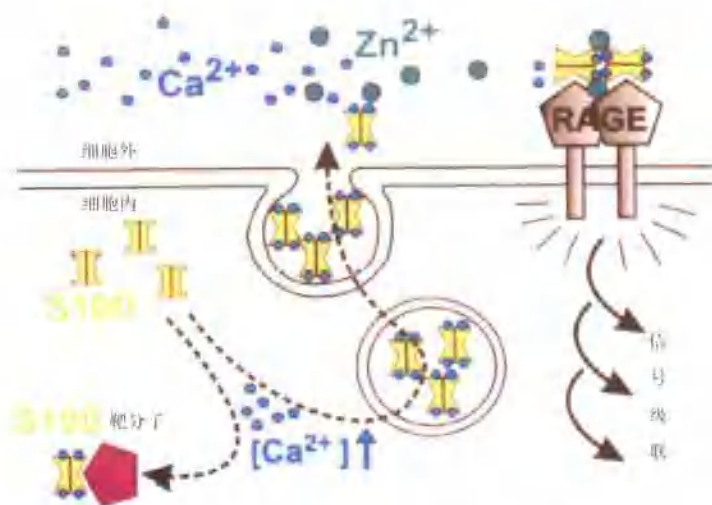
彩图 2 Notch 信号途径^[74]



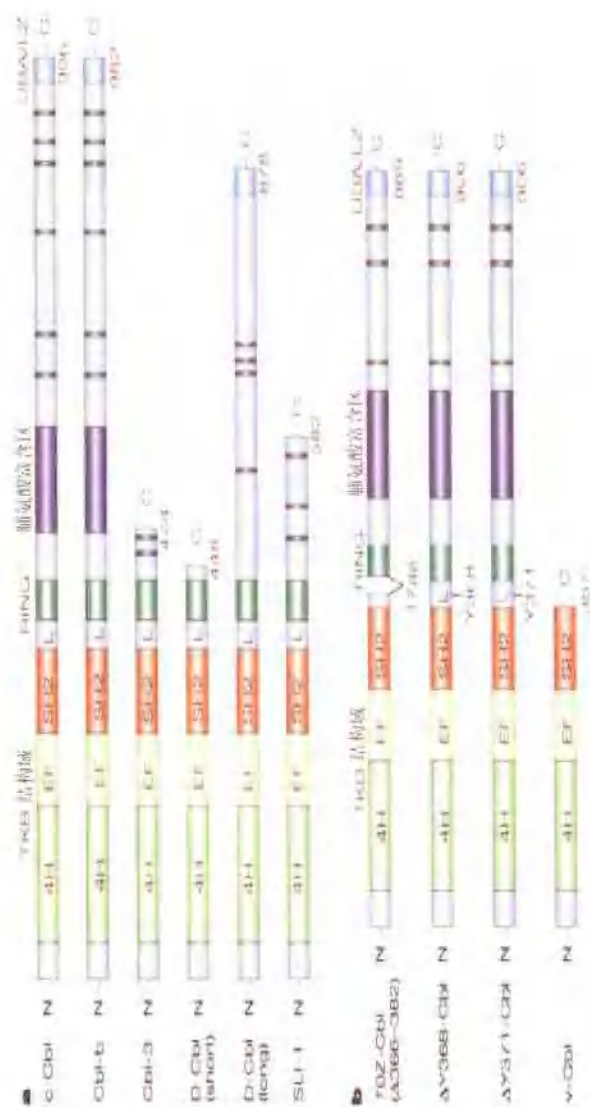
彩图 3 机体抗肿瘤免疫反应过程中各种免疫机制的相互关系^[11]



彩图4 肿瘤基因工程纳米疫苗结构图



彩图5 S100蛋白细胞内、外功能示意图^[12]



彩图6 Cbl 家族成员及其突变体的结构模式^[2]

目 录

第一章 Notch 信号通路与肿瘤	(1)
一、Notch 信号通路	(1)
(一) Notch 家族成员及其分布	(1)
(二) Notch 结构特点和功能	(2)
(三) 参与 Notch 信号通路的分子	(3)
(四) Notch 信号转导途径	(5)
(五) Notch 信号通路的调节	(5)
二、Notch 信号通路与肿瘤	(8)
(一) Notch 的致癌性及机制	(8)
(二) Notch1 对肿瘤细胞分化和生长调控的影响	(10)
(三) Notch 的抑癌作用	(12)
(四) Notch1——肿瘤治疗的新靶点	(13)
三、结语	(13)
参考文献	(14)
第二章 肿瘤血管内皮细胞异质性分子的研究	(19)
一、肿瘤血管生成的特征	(20)
二、肿瘤血管内皮细胞的异质性	(22)
三、肿瘤血管内皮细胞异质性分子研究的技术平台	(25)
(一) 关于内皮细胞体外培养的技术平台	(25)
(二) 关于噬菌体随机肽库筛选技术	(28)
(三) 其他技术	(35)
参考文献	(36)
第三章 基因工程纳米疫苗的研制	(44)
一、肿瘤免疫治疗	(44)

二、肿瘤疫苗与肿瘤抗原	(45)
(一) 肿瘤疫苗	(45)
(二) 肿瘤抗原	(45)
(三) MAGE 肿瘤抗原家族	(46)
三、肿瘤免疫治疗的策略	(46)
四、肿瘤疫苗设计所面临的问题	(48)
五、纳米药物载体在肿瘤疫苗设计中的运用	(50)
六、新型肿瘤基因工程纳米疫苗的研制	(52)
七、新型肿瘤基因工程纳米疫苗的免疫效果	(53)
(一) 保护肿瘤抗原, 提高抗原的生物利用度	(54)
(二) 促进肿瘤抗原递呈	(54)
(三) 促进机体对肿瘤组织的免疫杀伤作用	(56)
参考文献	(57)
第四章 核糖体蛋白质与肿瘤的发生发展	(63)
一、核糖体生成和蛋白质翻译过程的调节紊乱与肿瘤 发生有关	(63)
(一) 核糖体生成过程的调节紊乱参与肿瘤发生	(63)
(二) 蛋白质翻译过程的调节紊乱参与肿瘤发生	(65)
(三) 癌基因与抑癌基因影响核糖体生成和蛋白质翻译	(67)
二、多种核糖体蛋白质在肿瘤中表达上调, 但作用与意义仍 待确定	(69)
三、RPS13、RPL23 和 RPL6 在胃癌组织中表达上调, 并增 强胃癌细胞的抗凋亡能力	(71)
参考文献	(73)
第五章 IAP 家族与肿瘤	(78)
一、IAP 家族的生物学结构和功能	(79)
(一) BIR 结构域	(79)

(二) RING 结构域	(80)
(三) CARDs 结构域	(81)
二、IAP 抗凋亡的作用机制	(81)
(一) 直接抑制凋亡效应蛋白酶 caspase 或 procaspase	(81)
(二) 抑制肿瘤坏死因子受体介导的凋亡通路	(82)
三、IAP 家族与恶性肿瘤的关系	(84)
(一) c-IAP 与肿瘤	(85)
(二) XIAP 与肿瘤	(85)
(三) ILP-2 与肿瘤	(86)
(四) NAIP 与肿瘤	(86)
(五) Apollon/Bruce	(87)
(六) Survivin	(87)
(七) Livin	(89)
四、IAP 家族的表达调控	(90)
五、以 IAP 为靶点的抗癌治疗	(91)
六、结束语	(93)
参考文献	(93)
第六章 钙离子信号调控与肿瘤	(101)
一、细胞内 Ca^{2+} 信号	(101)
(一) Ca^{2+} 作为细胞内信号的概念	(101)
(二) 细胞内 Ca^{2+} 浓度的测量和运动	(102)
(三) 细胞质膜上的 Ca^{2+} 调控	(102)
(四) 细胞内 Ca^{2+} 库	(103)
(五) Ca^{2+} 信号转导	(104)
二、 Ca^{2+} 信号与肿瘤	(107)
(一) G 蛋白偶联的肿瘤侵袭与转移	(108)
(二) 磷酸化跨膜信号转导通路 with 肿瘤侵袭转移	(108)
(三) 钙库依赖钙信号	(109)

参考文献	(112)
第七章 NSAIDs 的抑瘤新机制	(117)
一、抑制转录因子的表达及活性	(117)
二、PPARs	(118)
三、LOX 途径	(118)
四、诱导凋亡及对凋亡通路的影响	(119)
五、对缺氧信号通路及血管生成相关分子的影响	(121)
六、抑制免疫细胞成熟	(122)
七、蛋白激酶 C 途径	(122)
参考文献	(123)
第八章 S100 家族与肿瘤	(129)
一、S100 家族的进化	(130)
二、S100 分子的结构及与靶蛋白的结合	(131)
三、S100 表达特异性	(133)
四、S100 蛋白的功能	(135)
(一) S100 蛋白的细胞内作用	(135)
(二) S100 蛋白的细胞外作用	(139)
五、S100 分子相关疾病	(139)
(一) 神经退行性疾病	(140)
(二) 心肌病	(141)
(三) 炎症性疾病	(141)
(四) 肿瘤	(141)
六、结语	(145)
参考文献	(146)
第九章 宫颈癌分子预警的研究	(159)
一、宫颈癌的临床诊断现状	(159)
二、宫颈癌分子预警系统的研究	(161)
(一) 人乳头瘤病毒 HPV 分型与宫颈癌预警	(161)

(二) HPV 基因组变异研究与宫颈癌预警	(166)
(三) 癌基因、抑癌基因变异与宫颈癌预警	(169)
(四) HLA 多态性与宫颈癌预警	(171)
(五) HLA 多态性、HPV 变异联合检测用于宫颈癌预警	(173)
三、我们近期的研究	(174)
四、结语	(175)
参考文献	(176)
第十章 骨桥蛋白与肿瘤关系的研究进展	(183)
一、骨桥蛋白的结构与功能	(184)
(一) 基因结构	(184)
(二) 编码蛋白	(184)
(三) 蛋白的组织分布	(186)
(四) 表达调控	(186)
(五) 病理生理功能	(187)
二、骨桥蛋白与肿瘤	(191)
(一) 肿瘤组织中骨桥蛋白的来源	(191)
(二) 骨桥蛋白与肿瘤的恶性生物学行为	(192)
(三) 骨桥蛋白信号转导与肿瘤	(195)
(四) 骨桥蛋白信号转导途径下游分子调控机制	(197)
(五) 骨桥蛋白的转录调节	(198)
三、骨桥蛋白与肿瘤治疗	(204)
四、结语	(205)
参考文献	(205)
第十一章 多肽疫苗与肿瘤治疗	(224)
一、多肽作为肿瘤抗原	(224)
(一) 肿瘤相关抗原	(224)
(二) 抗原肽的优化	(227)

二、T 细胞的抗原反应性	(228)
三、多肽疫苗的动物实验	(230)
(一) 免疫佐剂	(231)
(二) 单价与多价肽疫苗	(231)
(三) 多肽引起耐受还是免疫反应	(232)
四、肽疫苗的临床研究	(233)
(一) 用负载肽抗原的 DC 细胞进行免疫	(235)
(二) 病毒诱导性肿瘤疫苗	(237)
(三) 与热休克蛋白共同免疫	(238)
五、问题与展望	(239)
参考文献	(240)
第十二章 Cbl 与肿瘤	(251)
一、Cbl 蛋白及其结构域	(251)
二、Cbl 的功能	(252)
(一) Cbl 作为接头分子在多条信号通路中起重要作用	(252)
(二) Cbl 作为多种信号分子的负调控因素参与信号通路的调节	(253)
三、Cbl 与肿瘤	(258)
(一) Cbl 突变与肿瘤	(258)
(二) 肿瘤与 Cbl 表达改变	(260)
(三) Cbl 对致癌性 PTK 的作用	(260)
四、结语与展望	(263)
参考文献	(263)
主要英文缩写索引	(272)