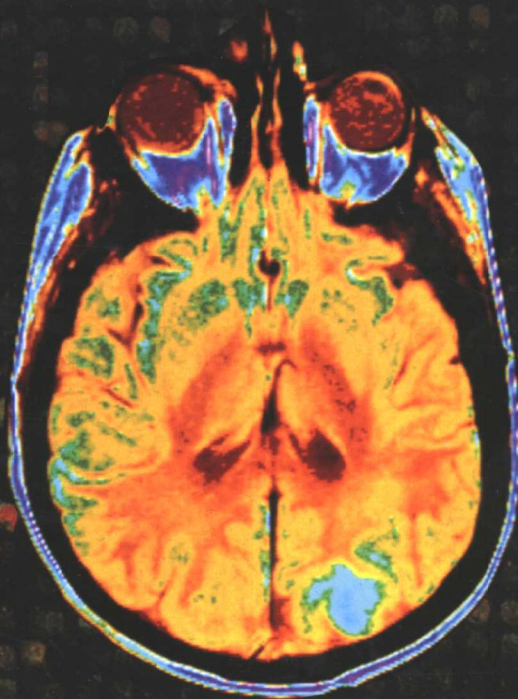


Genomic and Molecular
Neuro-Oncology

基因组和分子 神经肿瘤学



[美]

Wei Zhang

Gregory N. Fuller

等 编著

浦佩玉

王金环

等 翻译

天津科技翻译出版公司

Genomic and Molecular
Neuro-Oncology

基因组和分子神经肿瘤学

[美] Wei Zhang 等 编著
Gregory N. Fuller
浦佩玉 王金环 等 翻译

天津科技翻译出版公司

著作权合同登记号:图字:02-2004-61

图书在版编目(CIP)数据

基因组和分子神经肿瘤学/(美)张微(Wei Zhang),(美)富勒(Fuller,G.N.)著;浦佩玉等译.——天津:天津科技翻译出版公司,2005.5

书名原文:Genomic and Molecular Neuro-Oncology

ISBN 7-5433-1842-3

I.基... II.①张...②富...③浦... III.神经系统疾病:肿瘤-研究 IV.R739.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 102753 号

Copyright © 2004, by Jones and Bartlett Publishers, Inc.

All rights reserved. No reproduction, copy or transmission of this publication may be made without written permission.

中文简体字版权属天津科技翻译出版公司。

授权单位:Jones and Bartlett Publishers, Inc.

出 版:天津科技翻译出版公司

地 址:天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码:300192

电 话:022-87894896

传 真:022-87895650

网 址:www.tsttpc.com

印 刷:山东新华印刷厂临沂厂

发 行:全国新华书店

版本记录:889x1194 16 开本 19.875 印张 500 千字

2005 年 5 月第 1 版 2005 年 5 月第 1 次印刷

定价:80.00 元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

主 译 浦佩玉 王金环

译 者 (按姓氏笔画排列)

- 王 虎 博士,天津市环湖医院神经外科主治医师
- 王金环 博士后,天津市第一中心医院神经外科教授,副院长
- 王 虔 博士,天津市神经病学研究所神经生化室副研究员
- 尤永平 博士后,江苏省人民医院神经外科副教授
- 江荣才 博士后,解放军二五四医院神经外科副教授
- 夏之柏 博士后,广州中山大学医学院附院神经外科副教授
- 浦佩玉 学士,天津医科大学总医院神经外科教授
天津市神经病学研究所神经肿瘤室主任
- 董 伦 博士,扬州大学医学院附院神经外科主治医师
- 康春生 博士后,天津市神经病学研究所神经肿瘤室副教授
- 黄 强 博士,天津医科大学总医院神经外科副教授
- 李 霞 哈尔滨医科大学生物信息学教授,教研室主任

序 言

近年来,脑肿瘤的发病率有增高的危险趋势。尽管对某些亚型的胶质瘤——如染色体1p和19q存在缺失的少突胶质细胞瘤——的治疗已经取得了一些成绩,尽管我们对造成胶质瘤发生、发展的遗传和分子事件有了更加详细的了解,但在延长大多数胶质瘤患者的生存时间方面仍未取得重大进展。尤其是胶质母细胞瘤,最近30年患者的中位生存时间尚不足一年。因此,神经肿瘤学会深感通过研究,尤其是通过转化式研究,将我们对胶质瘤的认识推向前进是一个十分迫切的任务。

我们必须去寻找解开胶质瘤生物学秘密的钥匙,因为延长病人生存时间、提高病人生存质量的希望就蕴含其中。尽管我们经常看到的是胶质瘤患者悲剧性的一面,但的确有一部分病人对治疗反应良好,生存时间超过两年半。在最近一次由M·D·安德森癌症中心和美国国家脑瘤学会为脑瘤患者及其家庭以及那些毕生致力于研究这一疾病的同行举办的“我们共享希望”研讨会上,我们见到了一位健康的、身体机能健全的胶质瘤患者,他在最初手术后已经度过了整整四个年头。对我们来说,一个具有挑战性的任务就是要找到是什么原因使胶质瘤患者的预后是如此大的差异,以及如何将其预后推向光明的一面。我们希望并且坚信,通过切实有效的研究,在30年甚或10年以后,我们将无须忍受如此令人沮丧的生存时间统计资料。

的确,以往的任何时候都没有像今天这样充满希望。首先,以往数十年的研究已在胶质瘤发生发展的遗传和分子基础方面积累了大量的资料。其次,人们已经掌握了强有力的、高通量的遗传学技术,这些技术可以帮助我们以往无法达到的更加全面的方式研究恶性肿瘤。这些技术的确非常必要;而人类基因组计划又揭示了人类细胞是多么错综复杂、难以理解。在人类基因组中基因数可能超过40 000,而单核苷酸多态性可能超过1 000万。此外,通过不同方式的剪切和翻译后修饰,可派生出2 000多万种蛋白质。所有这些生物学因子均以一种高度复杂,但却高度有序的方式相互沟通,并严格地遵循着那些我们试图了解的生物学规则。如果我们能足够详细、足够清晰地对正常细胞的生活规律加以认识,并了解在胶质瘤中这些规则出现了何种异常,我们就能干预、强化这些规则,并对其中的错误加以纠正。

为了达到这样的目标,我们必须定期盘点我们已经获得的知识,盘点我们在对抗胶质瘤的战斗中在哪里遭受了失败,在哪里取得了成功,盘点我们的研究领域正沿着哪个充满希望的方向前进。这就是出版这本《基因组和分子神经肿瘤学》的初衷。

本书共18个章节,分为5部分:胶质瘤的基因组和遗传改变、胶质瘤的分子改变、基因组和信息学、动物模型和分子治疗学。前5章对胶质瘤中可见的基因组损伤及常被灭活的关键的肿瘤抑制基因进行了广泛回顾。第6~8章讨论了胶质瘤的分子标记

物、血管生成和侵袭以及IGF通路。第9~14章广泛涵盖了应用于胶质瘤研究的一流的基因组技术和信息学方法。第15~16章详述了当代动物模型系统,其中包括新近推出的、目前正用于解析胶质瘤进展过程中致瘤事件的胶质瘤特异性小鼠模型。最终,第17~18章介绍了基因组和分子研究成果的医学应用,以及将这些研究转变为临床治疗手段的方法。

我们希望本书能够成为对广大研究人员非常有价值的参考书和指南性读物,能够为广大临床医生、神经科学研究者、研究生、住院医师和博士后研究人员,以及那些已从事神经肿瘤研究或将要进入这一充满挑战的研究领域的人员服务。

我们要感谢本书的各位撰稿人,他们付出了艰苦的努力才写出了如此优秀的综述。我们还要感谢Jones and Bartlett出版社的编辑和M·D·安德森癌症中心的编辑Betty Notzon女士在本书的编辑和出版过程中所给予的帮助。

Wei Zhang
Gregory N. Fuller

前 言

虽然所有的恶性肿瘤都是可怕的,但中枢神经系统的肿瘤更具毁灭性。在心理上,它破坏了使我们称之为人的要素,而且更严重的是,它破坏了使我们成为与众不同的个体的要素。在身体上,由于其特殊的解剖位置,常常导致毁容性手术、放疗并发症,并对传统的单一或联合化疗反应不佳。尽管如此,或许正因为如此,神经外科医生、神经肿瘤学家、神经病理学家、肿瘤生物学家以及神经生物学家互相联合,优化了“转化式研究法”,并共同致力于解决这一难题,才取得了过去20年的创造性发展。在这种精神的感召下,这一群体的所有成员,都以使其他成员获知在基础、转化和临床研究方面正在发展的新方向和新方法为荣。也正是在这种精神的指导下,本书得以编纂成册。

当代快速发展的基因组学和分子生物学技术,正在现代神经肿瘤的临床实践和研究领域内研究方向的确立上起着非常重要的作用。在过去几年里,用于定性、定量分析肿瘤在遗传、基因组、转录和蛋白质组学特征方面的特异改变的高新技术不断发展和推广,使得在神经肿瘤这一领域的基础和临床知识呈指数增长。这些信息又进一步在开发可信的动物模型方面得到应用,而可信的动物模型则将被用于分子通路的描绘和治疗靶点的确认。

《基因组和分子神经肿瘤学》介绍了这些快速变革的基因组学和分子生物学技术,并阐明了其能力和潜能。其中的每一个章节都对分子神经肿瘤学的某一特殊领域进行了回顾,并包括了新近实现的在诊断和研究方面的应用。在重要技术领域中涵盖了基因组不稳定分析、研究肿瘤血管生成和侵袭的方法、动物模型、基因表达谱分析、组织微阵列技术、mRNA的拼接、功能性基因组以及使我们获取的大量数据具有实用价值所必需的生物信息学技术。本书亦介绍了这些研究成果的广泛应用,其中包括利用基因组和分子生物学技术方便临床诊断,对新肿瘤标记物或新治疗靶点的鉴定、证明和确认,基因的发现及后续的相关生理通路和伴随生物学的研究,以及正在兴起的利用分子生物学方法对脑瘤的分类。这种基础知识进步与临床转化和治疗应用之间自然的共生关系即构成了本书各章节的基本主题。

本书的受众力图广泛,包括了临床医生、神经科学工作者、研究生、住院医师和神经肿瘤及相关学科的博士后研究人员。因其关注焦点的及时性和一流的基因组技术,本书亦会引起生物学和生物医学各领域的基因组研究人员、分子生物学工作者、生物信息学工作者和统计工作者的兴趣。目前,在神经肿瘤领域,尚没有一本先进的教科书能够充分地涵盖所有这些日益重要的当代分子生物学方法,而本书的出版部分地填补了这一空白。本书的编者和著者秉承了当代神经肿瘤学界的精神,即在这一群体

中，所有致力于这些疾病的成员都应接触到以最易理解和最有帮助的方式介绍的最新信息。他们勇于承担这项任务，而且完成得如此出色，他们理应受到我们的祝贺。

Webster K. Cavenue, Ph.D.
La Jolla, CA.

译者按

美国M·D·安德森癌症中心的Wei Zhang和Gregory N. Fuller博士主编的专著《基因组和分子神经肿瘤学》在今年初出版了。我们有幸在第一时间拜读了该著作。令我们感到由衷赞叹的是,各位作者在自己擅长的研究领域内为我们展示了当今神经肿瘤学最前沿的研究方法、最新的研究成果。众所周知,脑胶质瘤是神经外科学领域内难治性疾病,尤其是胶质母细胞瘤,其预后欠佳,目前患者接受各种常规治疗以后,中位生存期仍不足一年。这是摆在神经外科学家、神经肿瘤学家面前亟待解决的迫切问题。该书的出版犹如我们在漫漫长夜中看到了一缕曙光。随着新技术的产生及应用,必定会逐渐加深对胶质瘤的发病机制的认识,而这就可能开拓出新的治疗策略。如目前以抗血管生成作为治疗靶点的研究已进入临床前期试验。相似的研究成果可能会加快研发抗胶质瘤的新方法。本书对神经肿瘤进行的基因组学及分子生物学方法的研究恰恰体现了这种理念。我国目前对神经肿瘤的研究虽也取得了长足的进步,但不得不承认还远远落后于国际先进水平,尤其在基础研究方面差距更大。我们希望将该著作尽早地介绍给国内广大同仁,并借此书拓展我们的视野,为我们的研究注入新的活力。

该著作非常适合神经外科、神经肿瘤学的工作者及研究生、博士生、博士后等阅读。读完本书定会发现受益匪浅。

由于译者的水平有限,特别对有些交叉学科认识肤浅,加之出版时间比较紧迫,毫无疑问译著中会有不当甚至错误之处,敬请广大同仁批评指正。

浦佩玉 王金环

2004年8月

目 录

第一部分 胶质瘤的基因组和遗传改变 1

第1章 胶质瘤中的甲基化和基因组损伤 3

背景 3

甲基化的细胞机制 5

甲基化:因还是果 7

方法学 8

限制性内切酶标记基因组扫描 8

研究总体甲基化情况的其他方法 9

区域性甲基化的研究方法 10

临床应用 10

模型 12

总结与展望 12

第2章 少支胶质细胞瘤染色体 1p/19q 缺失的相关分子和临床研究 15

背景 15

临床应用 16

染色体 1p/19q 分析的临床应用 16

染色体 1p/19q 缺失与预后 16

染色体 1p/19q 缺失与肿瘤特征 17

染色体 1p/19q 缺失与治疗选择 17

少支星形细胞瘤 18

方法学 18

等位基因失衡检测 18

定量微卫星分析 19

荧光原位杂交 19

总结与展望 23

第3章 胶质瘤中 p53 的功能失活 27

前言 27

p53 的多种功能 27

mdm2 调控的 p53 功能 28

p53 翻译后修饰及其功能意义	29
在胶质瘤中 p53 的功能失活	30
由基因突变所致的 p53 功能失活	30
由 mdm2 引起的 p53 蛋白失活	31
由病毒蛋白引起的 p53 失活	31
动物模型:敲除和转基因	32
p53 敲除鼠	32
转基因鼠	32
临床应用	33
p53 作为一个治疗靶标	33
总结与展望	34
第 4 章 PTEN——胶质母细胞瘤中突变率较高的抑癌基因	41
背景	41
PTEN 在肿瘤中的缺失	42
动物模型	44
PTEN 和信号传导通路	45
生物学效应	49
总结与展望	50
第 5 章 非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤中 SWI/SNF 家族基因 INI1 的分子遗传学	55
背景	55
方法学	57
胚系突变	61
INI1 突变对横纹肌样瘤的特异性	62
基本知识	62
临床应用	64
模型	64
总结与展望	65
第二部分 胶质瘤的分子改变	69
第 6 章 胶质瘤诊断与分类的分子标记物	71
背景	71
常规诊断方法/染色	72
免疫组化:蛋白表达	72
分子遗传学标记物:发现与方法	73
星形细胞瘤和胶质母细胞瘤	75

少支胶质细胞瘤 78

高通量筛查技术和对肿瘤分类的新基因的发现(基因表达谱陈列、组织陈列
和比较基因组杂交) 79

总结与展望 81

第7章 中枢神经系统肿瘤侵袭性及血管形成的分子和生物学基础 85

中枢神经系统肿瘤的侵袭性 85

背景 85

胶质瘤侵袭的底物 85

星形细胞瘤细胞的局部传播和局灶化 86

胶质瘤侵袭的生物学机制 86

细胞外基质成分 88

蛋白溶解活性 89

抗侵袭治疗的靶点 90

胶质瘤侵袭性的结论和前瞻 90

中枢神经系统肿瘤的血管形成 91

背景 91

方法学 92

基础科学 93

血管生成因子 94

抗血管生成治疗的临床应用 97

对脑瘤抗血管生成的总结与展望 99

第8章 中枢神经系统肿瘤中胰岛素样生长因子及其结合蛋白 105

背景 105

中枢神经系统发育过程中的 IGF 和 IGFBP 105

肿瘤发生中的 IGF 和 IGFBP 106

IGF 和 IGFBP 信号传导通路 107

IGF 信号传导通路 107

IGFBP 功能:依赖于 IGF 或不依赖于 IGF 机理 108

临床应用 109

总结与展望 110

第三部分 基因组学和信息学 115

第9章 胶质瘤转录篇:分类物和分类 117

背景 117

基因组方法学 118

微阵列分析 118

基因表达的系列分析 118

鉴定分类物基因和基因组合	120
在多形性胶质母细胞瘤中 IGFBP2 往往过表达	120
基因联合鉴定作为分类物	123
以基因表达谱为依据的分子分类	123
临床应用	126
总结与展望	127
第 10 章 组织微阵列:在神经肿瘤研究中的应用	131
背景	131
组织微阵列的技术	132
基本的微阵列构造	132
冷冻组织的冰冻阵列	133
组织微阵列的技术特点和优势	135
组织微阵列分析的异质性问题及局限性	136
组织微阵列在神经肿瘤学研究中的应用	137
组织微阵列在其他生物医学研究领域和教学中的应用	142
总结	142
第 11 章 胶质瘤 RNA 剪接异常的调节	145
背景	145
RNA 剪接与人类基因组	145
基本 RNA 剪接与选择性 RNA 剪接的一般机制	145
疾病治疗靶点的 RNA 剪接	148
肿瘤中的选择性 RNA 剪接	150
胶质瘤中变异性 RNA 剪接	150
胶质瘤中异常 RNA 剪接的机制	154
临床考虑与潜在的治疗价值	157
总结与展望	158
第 12 章 比较基因组杂交检测少支胶质瘤的染色体失衡	161
背景	161
方法学	161
比较基因组杂交	161
CGH 的临床应用	164
组织病理学分类	164
染色体失衡与遗传学亚型	166
恶性进展的遗传学背景	166
染色体失衡及其临床意义	167
基于微阵列技术的 CGH 分析:阵列-CGH	169
总结与展望	170

第 13 章	统计学在微阵列实验的设计和分析中的应用	173
第 14 章	应用信息基因集合技术,根据基因转录体进行胶质瘤分类	177
	背景	177
	方法学	177
	关于分类以及相关模型问题	177
	数据的量化	178
	模型描述长度	178
	标准化的最大似然模型	178
	NML 分类器	179
	特征选择	180
	交叉证实的错误率评价	180
	应用 NML 分类器对 4 种亚型 23 例胶质瘤进行分类	180
	特征基因选择	181
	分类正确率	182
	整体描述长度增益	183
	多维表达	189
	结论	190

第四部分 动物模型 193

第 15 章	侵袭性胶质瘤的小鼠模型	195
	背景	195
	动物模型要具备的重要的病理学特征	195
	细胞核异型	195
	有丝分裂	196
	微血管增生	197
	坏死	197
	需要模拟的重要生物学特性:肿瘤侵袭性和对治疗的耐受性	197
	基因工程小鼠现在模拟的遗传学、病理学和生物学特征	198
	应用基因工程小鼠模型对胶质瘤的细胞来源进行分类	200
	基因工程小鼠胶质瘤模型的侵袭性	200
	在新疗法的临床前期实验中,基因工程小鼠的作用	201
第 16 章	利用胶质细胞特异性转基因小鼠解析胶质瘤的形成	205
	背景	205
	模型系统	205
	化学致瘤	206
	胚系功能获得策略(转基因小鼠)	206

胚系基因破坏(基因敲除小鼠)	206
利用逆转录病毒进行体细胞基因转导	208
参与胶质瘤形成的信号传导通路	212
受体酪氨酸激酶及信号转导	212
细胞周期调控	215
胶质瘤的细胞起源	219
对混合型少支星形细胞瘤和胶质肉瘤的突变分析	219
发育生物学研究	219
面向体细胞的基因转导	221
具有确定遗传学改变的小鼠胶质瘤模型	222
弥漫性星形细胞瘤	222
多形性胶质母细胞瘤	224
少支胶质细胞瘤	227
混合型少支星形细胞瘤	229
脑肉瘤和胶质肉瘤	229
未分类胶质瘤	231
总结与展望	231

第五部分 分子治疗学 247

第 17 章 胶质瘤基因治疗:靶向肿瘤的基因组 249

背景	249
肿瘤抑制基因	249
p53 通路	250
Rb 通路	250
10 号染色体和 PTEN 基因	251
联和基因治疗	251
基于细胞周期负调控因子表达的化学保护策略	252
自杀基因治疗	252
抗胶质瘤工具:溶瘤病毒	253
腺病毒与细胞蛋白间的相互作用	253
以抑癌基因为靶点的复制完整病毒	254
靶向性腺病毒	257
通过改善细胞溶解增强腺病毒的扩散	259
溶瘤和其他治疗的联合	259
抗血管发生	261
RNA 用做治疗工具	261
总结与展望	262

第 18 章 以诱导脑肿瘤进展的分子通路为治疗靶的 267

背景 267

恢复对细胞周期的控制 267

原癌基因 267

肿瘤抑制基因 269

胶质瘤的细胞死亡诱导策略 270

前体药物/自杀基因治疗 270

溶瘤病毒治疗 271

凋亡的诱导 272

TRAIL 诱导的凋亡和其治疗潜能 272

血管发生的抑制 275

血管发生的概念 275

血管生成受激活因子和抑制因子平衡的调控 276

如何利用已识别的分子去发展抗血管生成治疗 278

免疫组学和特异性免疫治疗 279

肿瘤相关抗原 280

抗肿瘤免疫的投递方式 280

被动免疫治疗 280

过继转移 282

主动免疫治疗 284

总结与展望 285

第一部分

胶质瘤的基因组和遗传改变

Genomic and Genetic Alterations in Gliomas