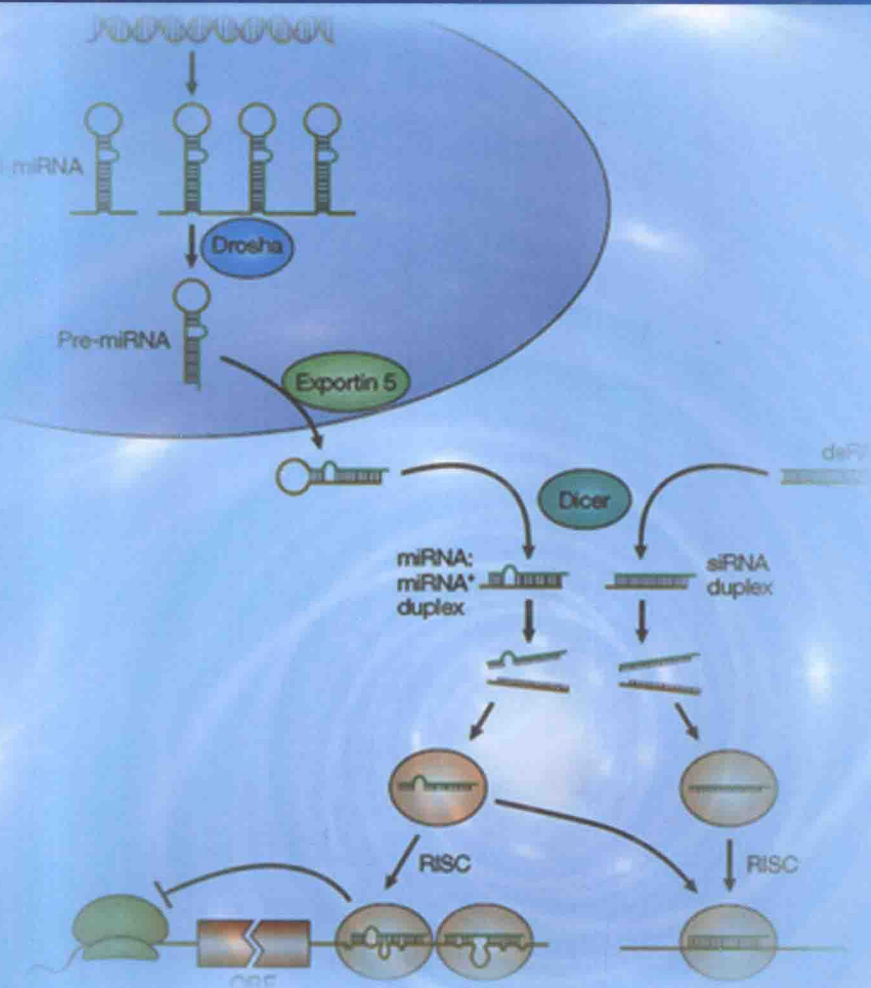


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代肿瘤基因分子生物学

(第二版)

成军 主编



科学出版社

肝炎病毒·分子生物学丛书

现代肿瘤基因分子生物学

(第二版)

成 军 主编

内 容 简 介

本书共49章,系统介绍了癌基因、肿瘤抑制基因及其他肿瘤相关基因的基础研究成果及最新进展,并且根据传统的疾病系统分类,对各系统肿瘤的相关肿瘤基因的分子生物学内容进行了全面总结。同时,书中融入了编者实验室多年相关工作的成果。

本书内容翔实、资料新颖,适合从事医学和生物学研究的科研工作者、研究生等参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤基因分子生物学 / 成军主编. —2版. —北京:科学出版社,2014.9

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-041707-7

I. 现… II. 成… III. 致癌基因—分子生物学 IV. R730.231

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第196656号

责任编辑:沈红芬 贺蜜青 / 责任校对:邹慧卿 桂伟利

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*


2000年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2014年9月第 二 版 印张:50


2014年9月第二次印刷 字数:1 200 000

定价:198.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



肝炎病毒·分子生物学丛书



学术委员会

- | | |
|-----|--------------------|
| 庄 辉 | 中国工程院院士,北京大学医学部 |
| 田 波 | 中国科学院院士,中国科学院微生物所 |
| 斯崇文 | 教授,北京大学第一医院 |
| 徐道振 | 教授,首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 陈菊梅 | 教授,中国人民解放军第 302 医院 |
| 翁心华 | 教授,复旦大学附属华山医院 |

《现代肿瘤基因分子生物学》

(第二版)

编写人员

主 编 成 军

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡 超	陈京龙	成 军	董金玲	董庆华
段雪飞	房高丽	冯胜虎	高 萍	高丽丽
高学松	郭 江	郭立民	韩志兴	侯 静
皇甫竞坤	蒋 力	李 贵	李 丹	李 玥
李 越	李洪杰	李金奎	李勤涛	李文东
李亚茹	李蕴铤	梁 博	刘 敏	刘景院
刘丽辉	刘顺爱	孟一星	穆 毅	邱国华
权学民	全 敏	任玉莲	宋 蕊	孙挥宇
王 琳	王 琦	王 宇	王晶晶	王清河
王艳斌	吴淑玲	肖 江	邢卉春	杨 松
伊 诺	易 为	曾 辉	曾慧慧	张 斌
张 珂	张 强	张锦前	张梦然	张 赵
赵红心	赵玉千	朱向高		赵 红

肝炎病毒·分子生物学丛书

前 言

由甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)和戊型肝炎病毒(HEV)等五种肝炎病毒感染引起的急性和慢性肝脏疾病在全球流行,严重影响人类健康,给世界各国带来了沉重的医疗和经济负担,影响深远。最终控制由肝炎病毒感染造成的疾病流行,必须通过综合的防治措施。事实上,作为一类流行病和传染病,通过公共卫生体系和临床医疗体系的共同努力,在一定程度上做出了尝试,并取得了一系列卓有成效的业绩。但是,我们还必须清醒地看到,在世界范围内,肝炎病毒感染引起的肝脏疾病的防治仍然是医学界一项长期的重要任务。

研究肝炎病毒感染引起的急、慢性病毒性肝炎,以及肝硬化(LC)、肝衰竭(LF)和肝细胞癌(HCC),可以有很多可能的切入角度。事实上,近三十年来现代生物学和医学理论与技术的不断发展,也的确为肝炎病毒感染相关性肝病的研究提供了全新的思路。特别是20世纪70年代以来,分子生物学的理论和技术迅猛发展,为肝炎病毒及其相关的肝脏疾病研究,提供了前所未有的推动和支持。因此,在肝炎病毒及其相关的肝脏疾病研究领域中,分子生物学理论和技术的应用,显著促进了肝炎病毒及其相关肝脏疾病的研究进展;同时,这些研究的成果,也进一步丰富了分子生物学理论和技术。因此,利用分子生物学理论和技术研究肝炎病毒及其相关肝脏疾病,始终是近三十年来最为活跃的领域之一。经过三十年的不断探索,肝炎病毒及其相关肝脏疾病领域积累了丰富的研究结果,同时为肝炎病毒感染相关肝脏疾病的治疗和预防提供了新的理论和技术手段,促进了肝炎病毒感染相关肝脏疾病的治疗和预防的进步。有鉴于此,为了更好地总结和利用已经取得的成就,促进这一领域的不断进步,我们与科学出版社一起策划了由八个分册组成的“肝炎病毒·分子生物学丛书”,将陆续出版。

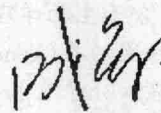
从肝炎病毒感染以后引起的急、慢性肝病,以及迁延不愈造成的肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌的发生、发展整个连续的过程,可以人为地分成几个不同的层次和阶段。从病原学角度来看,用分子生物学研究肝炎病毒取得了很大成就;肝炎病毒直接的致病作用不是主要的致病机制,主要是通过免疫学机制;在细胞水平上,细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)和细胞周期(cell cycle)都参与了肝脏疾病的发病机制;肝脏炎症迁延不愈,产生过量的炎症细胞因子引起肝脏中胶原和非胶原糖蛋白代谢紊乱,逐步形成了肝脏纤维化;在诸多因素长期、相互作用的基础上,最终发展为肝细胞癌。这就是肝炎病毒相关的肝脏疾病发展的一个比较完整的过程。分子生物学理论和技术,同时也为分子生物学水平的治疗提供了前所未有的机遇,这就是基因治疗(gene therapy)。因此,为了从病原学、发病机制、细胞学变化、肝脏纤维化、肝细胞癌和分子生物学水平的治疗等阶段全面反映分子生物学理论和技术在肝炎病毒相关性肝脏疾病中的应用和进展,我们为“肝炎病毒·分子生物学丛书”设计了八个分册,即《现代肝炎病毒分子生物学》、《现代肝炎病毒分子免疫学》、《现代细胞凋亡分子生物学》、《现代细胞自噬分子生物学》、《现代细胞周期分子生物学》、《现代细胞外基质分子

生物学》、《现代肿瘤基因分子生物学》、《现代基因治疗分子生物学》。事实上,我们为这一计划已努力了18年之久。1993年,我们出版了这一系列的第一部专著《基因治疗》(学苑出版社),之后陆续出版了《现代肝炎病毒分子生物学》(人民军医出版社,1997)、《程序性细胞死亡与疾病》(北京医科大学出版社,1997)、《细胞外基质的分子生物学与临床疾病》(北京医科大学、协和医科大学联合出版社,1999)、《肿瘤相关基因》(北京医科大学、协和医科大学联合出版社,2000)。这些专著的顺利出版,为“肝炎病毒·分子生物学丛书”奠定了坚实基础。2009年,在科学出版社领导的关怀下,我们计划将八个分册陆续出齐,以形成“肝炎病毒·分子生物学丛书”的完整体系。2009年安排了《现代肝炎病毒分子生物学》(第二版)出版,2010年出版《现代细胞周期分子生物学》,2011年出版《现代肝炎病毒分子免疫学》和《现代细胞自噬分子生物学》,2012年出版《现代细胞凋亡分子生物学》(第二版)和《现代细胞外基质分子生物学》(第二版),2014年出版《现代肿瘤基因分子生物学》(第二版)和《现代基因治疗分子生物学》(第二版),从而最终完成“肝炎病毒·分子生物学丛书”八个分册的出版。在时机适当的时候,对每个分册陆续再版更新,以维持这套丛书不断更新的活力状态。

这一丛书的策划和出版,有幸得到了该领域内知名专家的肯定和鼓励。中国工程院院士庄辉教授、田波教授,肝病领域的资深专家斯崇文教授、徐道振教授、陈菊梅教授、翁心华教授欣然担任这套丛书的学术委员会委员,对这一套丛书的出版进行学术指导,从而保证了这一套丛书的学术质量。科学出版社也已将“肝炎病毒·分子生物学丛书”列为出版社的重点出版计划。相信这一计划将会取得圆满成功,丛书的出版也将会促进这一领域的进展。

这套丛书能够顺利出版,首先要感谢我的三位恩师:陈菊梅教授、斯崇文教授、Peter C. Melby教授,他们在我攻读硕士、博士学位以及进行博士后研究阶段给予了我无私帮助和悉心教育,他们的品德和修养、他们的胸怀和学识,永远是我学习的榜样。1997年我从美国得克萨斯大学完成博士后研究回国以来,在肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制研究方向上,共指导了120名硕士生、博士生及博士后研究人员。十几年的无数个日日夜夜,我们研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制,为之奋斗,为之痴狂,无怨无悔。感谢我的学生们的勤奋探索,使我有机会系统研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制。感谢无数个曾经在我人生的各个阶段给予我重要帮助的领导、师长、朋友和同事。没有他们的帮助,我就不能很好地学习和理解肝炎病毒的分子生物学致病机制,就不能很好地研究我将会为之奋斗一生的肝炎病毒和病毒性肝炎相关的课题。

一套信息量庞大的丛书的出版是一件十分艰难的事情,也是一项遗憾的艺术。面对陆续出版的分册,我们百感交集。一方面为我们取得的一点成绩而沾沾自喜,同时也为各个分册中存在的缺点乃至错误而惶恐不安。我们恳切期望本丛书的热心读者,能够直率地指出我们每一个分册中存在的问题和谬误,以便在再版时不断加以改进,共同促进分子生物学理论和技术在肝炎病毒和病毒性肝炎领域中的应用,为最终控制肝炎病毒感染及其相关的肝脏疾病而不断奋斗。



博士、教授

首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

2010年6月于北京

第二版前言

肿瘤学 (oncology) 研究是世界范围内的研究热点和临床重点,但是很多发病机制环节尚未阐明,因此人类还缺乏更有效的肿瘤临床诊断和治疗技术。分子生物学理论和研究技术的导入,直接导致了分子肿瘤学 (molecular oncology) 学科的诞生。其中,肿瘤相关基因,包括癌基因 (oncogene)、肿瘤抑制基因 (tumor-suppressor gene)、肿瘤多药耐药 (multi-drug resistance, MDR) 基因、肿瘤转移相关基因 (metastasis-related gene) 等的研究,不仅是分子肿瘤学的重要内容,而且是近几年来肿瘤治疗的新的研究突破点。针对肿瘤基因的一系列人源化单克隆抗体的抗肿瘤制剂陆续上市,为肿瘤患者开辟了新的治疗方向。早在 2000 年,我们就推出了《肿瘤相关基因》这部专著,对这一领域的研究起到了一定的推动作用。近几年来,这一领域又取得了一系列新的研究进展,而且涉及人体各种肿瘤类型。因此,为了配合科学出版社“肝炎病毒·分子生物学丛书”的出版计划,我们在《肿瘤相关基因》第一版的基础上,调整、丰富了相关条目和内容,进行了系统的更新,形成了这部《现代肿瘤基因分子生物学》(第二版)专著。相对第一版来讲,第二版对基础研究的内容进行了更新,融进了近几年的最新进展。另外,根据传统的疾病系统分类,对各系统肿瘤的相关肿瘤基因的分子生物学内容都进行了系统的总结,以满足不同专业读者的需求。

在“肝炎病毒·分子生物学丛书”中之所以突出《现代肿瘤基因分子生物学》(第二版)这一分册,主要是乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 的感染,与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生、发展有着十分密切的关系。而目前, HCC 在中国肿瘤患者的肿瘤类型中又十分重要,因此,特别希望这一分册,能够帮助肝病、感染病专家在充分了解分子肿瘤学的一般性基础理论的同时,对 HBV、HCV 感染引起 HCC 的机制具有较系统的理论认识。实际上,无论是病毒或其产物直接导致 HCC 的发生机制,还是病毒-炎症-修复-肿瘤的发病机制中,肿瘤相关基因的分子生物学内容都不可或缺。

本课题组在 HBV、HCV 感染引起 HCC 机制研究方面也进行了一些初步探索,并取得了一些结果。例如,羧基末端缺失的 HBV 表面抗原中蛋白 (MHBs¹) 在 HBV 感染相关的 HCC 发生中具有十分重要的作用,但具体机制尚不十分明确。本课题组曾应用酵母双杂交技术筛选肝细胞中与羧基末端缺失的 HBV 表面抗原中蛋白结合的蛋白质类型,已取得了新的研究结果,对这一领域提供了新的研究可能性。HCV 核心蛋白、非结构蛋白 3 (NS3)、非结构蛋白 5A (NS5A) 等在 HCV 感染相关 HCC 发生中具有十分重要的作用,但具体机制也尚不明确。本课题组证实了 NS5A 对肝细胞的细胞凋亡 (apoptosis)、细胞自噬 (autophagy)、细胞周期 (cell cycle) 调节具有显著影响。同时,我们使用抑制性消减杂交 (SSH) 和基因芯片 (microarray) 技术对 HCV 核心、NS3、NS5A 等蛋白质的反式调节 (trans-regulation) 靶基因进行了系统筛选,获得了一系列新基因,并在美国核苷酸序列数据库 GenBank 中登记注册。

近几年本课题组所发现且在美国核苷酸数据库 GenBank 中登记注册的 HBV、HCV 相关新基因有 100 余条,并对其结构和功能、表达和调控、生物学及医学意义,特别是在肝炎病毒相关 HCC 发生、发展中的作用进行了探索,也取得了一些初步结果。例如,NS5ATP9 作为 HCV NS5A 蛋白反式调节的靶基因,在 HCV 感染相关细胞凋亡和细胞自噬的调节中具有十分重要的生物学价值,而且在肝纤维化的形成机制中具有十分重要的作用。HCV 核心蛋白结合蛋白 6(HCBP6)也是本课题组的明星分子之一。我们除了证实 HCV 核心蛋白与 HCBP6 蛋白结合外,还证明其在肝细胞的胆固醇(cholesterol)合成中具有负调节作用,在维持胆固醇代谢的内环境稳定中,HCBP6 蛋白发挥着十分重要的作用。以上结果为进一步研究肝炎病毒相关 HCC 的发病机制、探索新型治疗技术和药物奠定了一定基础。这是肿瘤相关基因在肝炎病毒相关 HCC 中的一些具体应用范例。当然也特别希望《现代肿瘤基因分子生物学》(第二版)这一分册,能够对各个专业肿瘤学专家的基础研究和临床治疗具有一定的参考价值。

成 军

2014 年 7 月 18 日于北京

目 录

第一章 肿瘤相关基因概论	(1)
第一节 概念与分类	(1)
第二节 作用机制	(4)
第三节 临床应用	(5)
第二章 生长因子类癌基因	(10)
第一节 成纤维细胞生长因子相关生长因子	(10)
第二节 血小板衍生生长因子 β 链生长因子 <i>c-sis</i>	(14)
第三节 原癌基因 <i>int-2</i>	(17)
第四节 生长因子 <i>int-1</i>	(19)
第五节 生长因子 <i>LYL1</i>	(23)
第三章 受体蛋白-酪氨酸激酶类癌基因	(28)
第一节 癌基因 <i>eRB B</i> 家族	(28)
第二节 癌基因 <i>c-met</i>	(41)
第三节 癌基因 <i>trk</i>	(44)
第四节 基因 <i>PTEN</i>	(47)
第五节 癌基因 <i>fms</i>	(49)
第四章 非受体-酪氨酸激酶类癌基因	(53)
第一节 <i>c-src</i> 癌基因	(53)
第二节 <i>c-yes</i> 癌基因	(62)
第三节 <i>abl</i> 癌基因	(65)
第五章 无激酶活性受体蛋白类癌基因	(70)
第一节 癌基因 <i>mas</i>	(70)
第二节 癌基因 <i>mrg</i>	(81)
第三节 癌基因 <i>c-kit</i>	(83)
第六章 膜 G 结合蛋白类癌基因	(88)
第一节 G 结合蛋白的结构和功能	(88)
第二节 小 G 蛋白与肿瘤	(89)
第三节 癌基因 <i>gsp</i> 和 <i>gip2</i>	(94)
第七章 胞质蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶类癌基因	(101)
第一节 癌基因 <i>pim-1</i>	(101)
第二节 癌基因 <i>c-raf</i>	(106)
第三节 癌基因 <i>c-mos</i> 和 <i>c-cot</i>	(110)

第八章 胞质调节因子类癌基因	(117)
第一节 胞质调节因子 Crk	(117)
第二节 胞质调节因子 Dbl	(122)
第三节 胞质调节因子 eIF-4E	(125)
第四节 胞质调节因子 GRP78	(131)
第九章 核转录因子类癌基因	(137)
第一节 核转录因子 Myc	(137)
第二节 核转录因子 Myb	(142)
第三节 核转录因子类癌基因	(146)
第十章 病毒癌基因	(158)
第一节 SV40 病毒的 T 抗原基因	(158)
第二节 人乳头瘤病毒 E6/E7 抗原基因	(167)
第三节 腺病毒 E1A/E1B 基因	(172)
第四节 乙型肝炎病毒与肝细胞癌	(177)
第五节 丙型肝炎病毒与 HCC	(180)
第六节 EB 病毒和淋巴瘤	(183)
第七节 人类疱疹病毒与 Kaposi 肉瘤	(184)
第八节 HTLV-1 和白血病	(187)
第十一章 p53 基因	(192)
第一节 p53 的基因结构与突变	(192)
第二节 p53 蛋白的转录调控作用	(196)
第三节 p53 蛋白与肿瘤	(203)
第十二章 pRB 基因	(210)
第一节 pRB 基因的结构与功能	(210)
第二节 pRB 蛋白的转录调节作用	(214)
第三节 pRB 基因与肿瘤	(224)
第十三章 多肿瘤抑制蛋白基因	(230)
第一节 p16 蛋白	(230)
第二节 p15 蛋白	(238)
第三节 p18 蛋白和 p19 蛋白	(241)
第四节 p21 蛋白	(243)
第五节 p27 蛋白	(245)
第十四章 WT-1 基因	(248)
第一节 WT-1 基因及蛋白质结构	(248)
第二节 WT-1 基因表达的调节	(250)
第三节 WT-1 蛋白的生物学功能	(254)
第十五章 具有肿瘤抑制作用的基因	(263)
第一节 APC 基因	(263)
第二节 DCC 基因	(265)

第三节	NF1 基因	(267)
第四节	RET 基因	(269)
第五节	VHL 基因	(270)
第六节	LKB1 基因	(272)
第七节	BRCA1 基因	(274)
第八节	CHD5 基因	(276)
第十六章	肿瘤耐药基因	(283)
第一节	多药抗性基因	(283)
第二节	肿瘤的抗药性相关基因	(292)
第十七章	肿瘤转移相关基因	(303)
第一节	肿瘤转移的阶段与机制	(303)
第二节	肿瘤转移促进基因	(307)
第三节	肿瘤转移抑制基因	(322)
第十八章	肿瘤相关基因与反义技术	(331)
第一节	反义技术的原理	(331)
第二节	反义技术抑制肿瘤相关基因的表达	(339)
第十九章	肿瘤相关基因与 RNAi 技术	(349)
第一节	RNAi 技术概况	(349)
第二节	RNAi 技术对肿瘤相关基因的抑制	(355)
第二十章	肿瘤相关基因与甲基化修饰	(363)
第一节	甲基化修饰的意义	(363)
第二节	甲基化修饰的酶类	(369)
第三节	肿瘤相关基因的甲基化修饰	(374)
第二十一章	肿瘤相关蛋白与乙酰化修饰	(383)
第一节	乙酰化修饰的意义	(383)
第二节	乙酰化相关的酶类	(385)
第三节	肿瘤相关蛋白的乙酰化修饰	(393)
第二十二章	肿瘤相关基因与 miRNA 的调节	(398)
第一节	miRNA 相关概念	(398)
第二节	miRNA 对肿瘤相关基因的调节	(402)
第二十三章	肿瘤相关基因与细胞凋亡	(413)
第一节	细胞凋亡的概念与机制	(413)
第二节	肿瘤相关基因与细胞凋亡的调节	(416)
第二十四章	肿瘤相关基因与细胞自噬	(432)
第一节	细胞自噬的特点	(432)
第二节	细胞自噬与肿瘤	(437)
第三节	肿瘤相关基因与自噬调节	(443)
第二十五章	肿瘤相关基因与细胞周期	(450)
第一节	细胞周期的调节	(450)

第二节 肿瘤相关基因对细胞周期调节的影响	(457)
第二十六章 肿瘤相关基因与肿瘤的发展	(466)
第一节 肿瘤相关基因与发癌阶段	(466)
第二节 肿瘤相关基因与促癌阶段	(474)
第三节 肿瘤相关基因与肿瘤的演进	(480)
第二十七章 食管癌相关肿瘤基因	(489)
第一节 食管癌概况	(489)
第二节 肿瘤基因与食管癌	(492)
第二十八章 胃癌相关肿瘤基因	(501)
第一节 胃癌概况	(501)
第二节 肿瘤相关基因与胃癌	(501)
第二十九章 胰腺癌相关肿瘤基因	(512)
第一节 胰腺癌概况	(512)
第二节 肿瘤基因与胰腺癌	(512)
第三十章 肝癌相关肿瘤基因	(524)
第一节 肝癌概况	(524)
第二节 肿瘤基因与肝癌	(528)
第三十一章 结直肠癌相关癌基因	(539)
第一节 肠癌概况	(539)
第二节 肿瘤基因与肠癌	(541)
第三十二章 肺癌相关肿瘤基因	(551)
第一节 肺癌概述	(551)
第二节 肺癌相关肿瘤基因	(553)
第三十三章 神经胶质瘤相关肿瘤基因	(565)
第一节 神经胶质瘤概况	(565)
第二节 肿瘤基因与神经胶质瘤	(567)
第三十四章 髓母细胞瘤相关肿瘤基因	(577)
第一节 髓母细胞瘤概况	(577)
第二节 肿瘤基因与髓母细胞瘤	(580)
第三十五章 甲状腺癌相关肿瘤基因	(591)
第一节 甲状腺癌相关癌基因	(591)
第二节 甲状腺癌相关抑癌基因	(598)
第三节 其他基因	(599)
第四节 展望	(599)
第三十六章 眼部肿瘤相关基因	(601)
第三十七章 喉癌相关肿瘤基因	(608)
第一节 喉癌概况	(608)
第二节 肿瘤相关基因与喉癌	(609)
第三十八章 鼻咽癌相关肿瘤基因	(630)

第一节 鼻咽癌概况	(630)
第二节 肿瘤相关基因与 NPC	(632)
第三十九章 肾癌相关肿瘤基因	(640)
第一节 肾癌概况	(640)
第二节 肾癌相关基因	(642)
第四十章 膀胱癌相关肿瘤基因	(648)
第一节 膀胱癌概况	(648)
第二节 肿瘤相关基因与膀胱癌	(652)
第四十一章 前列腺癌相关肿瘤基因	(663)
第一节 前列腺概况	(663)
第二节 肿瘤相关基因与前列腺癌	(664)
第四十二章 乳腺癌相关基因	(677)
第一节 癌基因的激活	(677)
第二节 抑癌基因的失活	(679)
第三节 乳腺癌转移抑制基因	(683)
第四节 乳腺癌耐药相关基因	(685)
第五节 乳腺癌相关 miRNA	(686)
第六节 端粒酶	(687)
第七节 结论	(688)
第四十三章 卵巢癌相关肿瘤基因	(691)
第一节 卵巢癌相关致癌基因	(691)
第二节 卵巢癌相关抑癌基因	(695)
第四十四章 宫颈癌相关肿瘤基因	(701)
第一节 宫颈癌概况	(701)
第二节 肿瘤相关基因与宫颈癌	(708)
第四十五章 淋巴瘤的基因异常	(715)
第一节 基因异常的检测方法	(715)
第二节 淋巴瘤的分子遗传学异常	(716)
第三节 淋巴瘤细胞常见的分子生物学改变	(717)
第四十六章 白血病相关肿瘤基因	(726)
第一节 白血病概述	(726)
第二节 肿瘤相关基因与白血病	(727)
第四十七章 骨科肿瘤基因	(745)
第一节 骨科肿瘤的概况	(745)
第二节 肿瘤相关基因与骨科肿瘤	(747)
第四十八章 黑色素瘤相关肿瘤基因	(753)
第一节 黑色素瘤的概况	(753)
第二节 肿瘤相关基因与黑色素瘤	(762)
第四十九章 肿瘤相关基因与基因治疗	(771)

第一节 癌基因和原癌基因的沉默治疗	(771)
第二节 肿瘤抑制基因表达的重建	(772)
第三节 肿瘤的免疫基因治疗	(773)
第四节 自杀基因疗法	(774)
第五节 抗肿瘤血管生成基因治疗	(774)
第六节 肿瘤多药耐药基因治疗	(774)
第七节 抗端粒酶疗法	(775)
第八节 多基因联合治疗	(775)
第九节 小结	(776)
索引	(779)

第一章 肿瘤相关基因概论

肿瘤相关基因(tumor associated gene)包括癌基因(oncogene)、肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)及其他肿瘤相关基因(genes related to oncogenesis)等。至2013年,台湾成功大学的肿瘤相关基因数据库已收录了662条肿瘤相关基因,包括246条癌基因、265条肿瘤抑制基因和151条其他肿瘤相关基因。肿瘤相关基因及其表达产物在肿瘤的发生、发展、治疗与预后中发挥着重要作用。肿瘤相关基因的研究进一步明确了肿瘤发生与发展的机制,为肿瘤的早期诊断及抗肿瘤治疗提供了新的靶位。

第一节 概念与分类

一、肿瘤相关基因的概念与分类

肿瘤相关基因主要包括癌基因、肿瘤抑制基因、肿瘤转移相关基因及肿瘤耐药相关基因等。其中癌基因又可以分成两大类:一类是病毒癌基因,是指反转录病毒的基因组里带有可使受病毒感染的宿主细胞发生癌变的基因;另一类是细胞癌基因,又称为原癌基因(proto-oncogene),是指正常细胞基因组中,一旦发生突变或被异常激活后可使细胞发生恶性转化的基因。换言之,在每一个正常细胞基因组里都带有原癌基因,但它不表现致癌活性,只是在发生突变或被异常激活后才变成具有致癌能力的癌基因。肿瘤抑制基因是一类存在于正常细胞中的、与原癌基因共同调控细胞生长和分化的基因,也称为抗癌基因或隐性癌基因。肿瘤转移相关基因又进一步分为肿瘤转移促进基因和肿瘤转移抑制基因,其中表达产物能够促进肿瘤的转移过程的基因称为肿瘤转移促进基因(metastasis-enhancing gene),而表达产物能够抑制肿瘤的转移过程的基因称为肿瘤转移抑制基因(metastasis-suppressing gene)。肿瘤转移的促进基因和肿瘤转移的抑制基因作用于肿瘤转移的不同环节。肿瘤耐药相关基因主要是指MDR-1基因,是指其表达的P-糖蛋白及其MDR-相关蛋白(MDR-related protein,MRP)的表达产生抗药性,谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase,GST)基因、癌基因(c-Ha-ras、bcl-2、bcl-abl、eRB B-2、fos、jun和MDM-2)、热休克蛋白(heat shock protein,HSP)、细胞因子(IL-6、TGF、IGF-I和Lrp)、药物代谢相关酶类及金属硫蛋白(metallothionein-1,MT-1)等基因的表达引起对抗肿瘤化学治疗(简称为化疗)药物的耐药性。

二、癌基因的分类

至2013年,已发现超过200个癌基因。其中细胞癌基因可大致分为生长因子类、酪氨酸激酶类、无激酶活性受体蛋白类、膜G结合蛋白类、胞质蛋白丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶类、胞质调节因子类和核转录因子类癌基因。

(一) 生长因子类癌基因

部分癌基因编码产物具有生长因子(growth factor)的作用,因而称为生长因子类癌基因。这些具有生长因子作用的癌基因,能够与细胞膜上相关的受体结合,将细胞外的刺激信号传递到细胞内,促进细胞的增殖分裂过程。这种过程的生长因子刺激可导致正常细胞的恶性转化。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)相关性生长因子癌基因 int-2/fgf-3/hst/fgf-4/fgf-5,血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)β 链生长因子癌基因及 int-1 等都属于这种类型,这些癌基因是生长因子类癌基因的代表。

(二) 酪氨酸激酶类癌基因

具有膜结合功能的酪氨酸激酶类癌基因可以分为两大类。第一类可与细胞的内膜结合,分子结构中具有细胞质膜位点,但却没有细胞外配体结合位点。这种癌基因蛋白的酪氨酸激酶活性,只有当细胞的跨膜信号转导进入到细胞膜之内时才能发生变化,从而进一步影响细胞内的信号转导。这类癌基因包括 Src 酪氨酸激酶家族(Src family of tyrosine kinase, SFK)中的 lyn、fyn、lck、hek、fgr、blk、yrk、yes 和 c-Src 9 个成员与 ABL 酪氨酸激酶家族中的 abl1 与 abl2 等成员。第二类则同时具有细胞外配体结合位点、跨膜位点及细胞质膜位点结构。因此,这类癌基因蛋白既可以接受细胞膜外配体的刺激信号,也可以将刺激信号跨膜转导,并进入到细胞质中。因此这类癌基因属于受体类,即受体蛋白-酪氨酸激酶类癌基因,包括 erb B-2/neu、c-met、trk、fms、kit、ret、ros 和 sea 等。

(三) 无激酶活性受体蛋白类癌基因

1986 年,Young 等应用基因重组与真核细胞基因转移技术克隆了一种细胞癌基因,称为 mas。对 mas 基因及其表达产物进行研究证实,这是一种缺乏激酶活性的受体蛋白类癌基因。癌基因 mas 与一系列的感应受体(sensory receptor)类蛋白,如视蛋白(opsin)、肾上腺素能受体(adrenergic receptor)和 K 物质受体(substance K receptor)等有一定的结构同源性,与 mas 相关基因(mas-related gene, mrg)和大鼠的一种 G 结合蛋白受体的同源性最高。mas 与 mrg 两种基因在功能上还有一定的相似。此外,c-kit 也是一个缺乏激酶活性的受体蛋白类癌基因。

(四) 膜 G 结合蛋白类癌基因

结合蛋白是 GTP 结合的一类蛋白质,是由一种分子质量为 100 000Da 的可溶性膜蛋白组成的,位于细胞膜的脂质双层中,这是由一类结构相似的蛋白质组成的一个蛋白质家族。典型 G 蛋白是由 α、β、γ 3 个亚单位共同构成的异源性聚体,其中 Gα 是 G 蛋白的主要功能亚单位。目前分离到的 α 亚单位中的 GsP 与 GiP 都是膜 G 结合蛋白类的癌基因。另一类 G 蛋白为小分子质量 G 蛋白,也称为小 G 蛋白,其分子质量在 20 000Da 左右。小 G 蛋白类癌基因包括 ras 与 rho 等。

(五) 胞质蛋白丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶类癌基因

胞质蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶是细胞内重要的信号转导递质。细胞接受细胞外的刺激