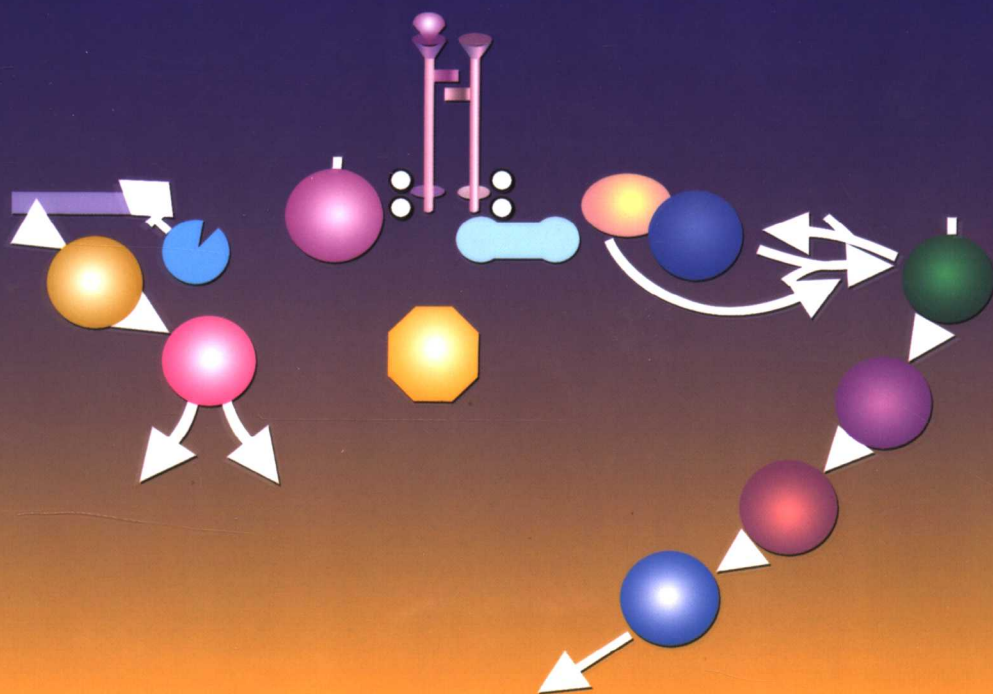


©主编 韩宝惠

Bio-immune

肿瘤生物免疫靶向治疗

Targeted Cancer Therapy



上海科学技术出版社

肿瘤生物免疫靶向治疗

主 编 韩宝惠

编 委(按姓氏笔画为序)

张 伟 周彩存 钟 华 姜丽岩

董强刚 韩宝惠 储天晴 潘方华

学术秘书 钟 华 储天晴

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤生物免疫靶向治疗/韩宝惠主编. —上海:上海
科学技术出版社, 2006. 6

ISBN 7-5323-8322-9

I. 肿... II. 韩... III. 肿瘤免疫疗法
IV. R730.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 143100 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 10

字数 230 000

2006 年 6 月第 1 版

2006 年 6 月第 1 次印刷

定价: 50.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内 容 简 介

本书共 8 章,分别介绍了肿瘤的各种生物免疫靶向治疗的基础理论和方法,包括表皮生长因子及其受体酪氨酸激酶系统、细胞周期和凋亡的调控、肿瘤新生血管、免疫效应细胞与肿瘤的免疫治疗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的应用、肿瘤的基因治疗、单克隆抗体的临床应用现状、肺癌靶向治疗研究进展。内容以基础和应用并重,注意在介绍基本概念的同时,引入新的认知和反映新的领域,以体现研究生教材更深、更新和重点更为突出的特点。

该书同时具有实用性、新颖性,因而也是体现 21 世纪肿瘤靶向领域发展水平的一本参考书,可供高等医学院校师生和医务人员阅读和参考。

序 一

近十余年,肿瘤发病率仍维持在较高水平,而且某些肿瘤的发病率在不断上升。肿瘤已成为危害人类生命健康的主要疾病之一。国际癌症研究中心评估了1990年全球25种主要癌症的发病率,其中肺癌是最常见的癌症,每年新发病例103.7万,占全部癌症新病例的12.8%,2000年增加到120万。这些数字足以告诉人们除预防肿瘤外,提示找出新的有效治疗肿瘤方法至为重要。

实体瘤的常规治疗方法有化疗、放疗和手术,血液系肿瘤以药物治疗为主。实体瘤治疗中手术治疗虽属首选,但由于早期诊断困难,适于手术治疗的病例较少,即使手术往往也不能全部切除,复发和远处转移是造成失败的原因。放疗也属局部治疗,其完全性治疗更不如手术。化疗是发展最早的全身治疗方法,但由于耐药性的存在及杀死癌细胞的同时“敌我不分”,伤及了正常细胞,有较明显的毒性,即使最敏感的肿瘤也难免有漏网之鱼,以致构成复发转移。近20余年生物学发展蓬勃,肿瘤和生物学密切相关,既有了较成熟的理论,而又有了较精细的检测方法,促进并逐步完善了肿瘤生物学,近年有数个较有效的生物靶向药物问世,对某些类型的肿瘤疗效令人刮目相看。但有关如何更精细、准确地选择指征,应用方法和其他治疗的联合以求更好的发挥其最大作用,仍有较多问题。这类生物学靶向药物的药代动力学、药效学及作用机制有别于惯用的化疗药物,是一个崭新的药物类别,需要临床医师学习新的理论知识和临床经验来认识和应用,因为只有熟悉、了解它才能更好地掌握它。

本书以韩宝惠、董强刚、周彩存教授为首编写,内容丰富,从基础到临床较为全面的包括了形成肿瘤发展过程的关键机制及临床的经验,还包括免疫效应细胞、肿瘤免疫治疗,重点描述了表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤新生血管治疗、单克隆抗体和基因治疗。这将是一本较有价值的参考书,内容新颖,对肿瘤临床医师有一定指导意义,正是应运而生、恰逢其时。

廖美琳

中国抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员

原上海市胸科医院肺内科主任

2005年9月

序 二

记得马克思和恩格斯在《共产党宣言》中的开篇名言吗？“一个幽灵，共产主义的幽灵，在欧洲游荡”。幽灵游荡的结果，是诞生了共产主义的学说和实践。

现在，也有一个幽灵在肿瘤学界的上空游荡，它带来了临床肿瘤学一股清新的空气，让人们以一种全新的思维来思考恶性肿瘤的治疗问题。这个幽灵，就是恶性肿瘤的靶向治疗。

20 世纪的恶性肿瘤治疗，被称为“寻找和破坏”时代，从外科手术的扩大切除、放射治疗的适形高剂量，到化学治疗的骨髓干细胞支持下的超大剂量化疗，三大手段的发展与研究，无不体现着这样的思想：对恶性肿瘤细胞必须赶尽杀绝，即使玉石俱焚也在所不惜。新方法和新手段的出现确实让人兴奋了一阵子，但长期结果却总是让人沮丧不已：我们是否应该以全新的思维来寻找全新的路子？

赫赛汀(Herceptin)的出现让我们看到了一点曙光。这一针对 erbB2 特定靶点的新药物，可以通过特定的检测方法筛选出有 erbB2 高表达的特定有效人群，而新的靶向药物没有了令人生厌的特定毒副作用如骨髓抑制。是的，特定的靶点、特定的筛选方法、特定的靶人群、不同于传统化疗药物的特定毒副作用，这就是癌症治疗方法新手段的特点。

于是，21 世纪的肿瘤治疗大趋势有了“靶向和控制”之说。“靶向”的过程，是靶向药物的不断涌向，如治疗慢性白血病和胃肠间质瘤的格列维，治疗非小细胞肺癌的易瑞沙(Iressa)和 Tarceva，治疗结直肠癌的 C225 和 Avastin……风起云涌，短短的数年期间，转化性研究结果令人刮目相看，并迅速地进入临床。更为重要的是，对恶性肿瘤，我们不再拘泥于“破坏”而在乎“控制”，于是，把癌症当成慢性病来处理的战略思想应运而生。

韩宝惠教授等一批学者，以敏锐的眼光捕捉到时代发展的脉搏，迅速地编撰了这本《肿瘤生物免疫靶向治疗》专著，系统地介绍了分子靶向治疗的相关理论和临床实践。通读全书，除了对这一领域有一个鸟瞰式的了解外，还对 EGFR 和抗血管生成治疗有纵深的掌握。可以说，这本书的出版，弥补了我国专著这方面的空白，对于广大读者而言，也有了一个迅速掌握新知识、了解新进展的窗口。

韩宝惠教授作为我国肺癌研究新一代的佼佼者，我一直十分钦佩他的学识和学术眼光，在他的专著出版之际，邀我作序，尽管我笔拙文寡，也欣然应允，涂鸦几句，希望不会降低这一专著的学术层次为好。

吴一龙

中国抗癌协会肺癌专业委员会主任委员

2005 年 8 月 15 日于荷兰阿姆斯特丹

序 三

肿瘤内科学 50 年来在药物研制中的发展都是集中在细胞毒性、攻击性的方向上。虽然很多新的药物如泰素、泰索蒂、开普拓、草酸铂、健择等在不断问世并对各个不同的癌肿发挥重要的作用,但其性质仍然属于不能分辨肿瘤细胞和正常细胞的药物,临床应用受到诸多因素的限制。

进入 21 世纪的今天,分子靶向治疗(molecular targeted therapy)已经不再是一个新名词。科学家们在不断探索癌症的分子生物学发病机制时,就意识到如果能够针对癌症的特异性分子变化给予有力的打击,将会大大改善治疗效果,引发抗癌治疗理念的变革。最近几年,抗肿瘤药物研发战略是在继续深入发展细胞毒性药物的基础上同时逐渐引入分子靶向性药物的开发。迄今,很多靶向药物已经在临床上起到了极其重要甚至是奇迹般的作用。有些已经按照循证医学的原则进入了国际肿瘤学界公认的标准治疗方案和规范。所有这些都使我们有理由相信,目前肿瘤的药物治疗正处于从单纯细胞毒性攻击到分子靶向性调节的过渡时期,应是前程无量。

为达到这一目的,我们需更多地了解靶向药物及其治疗的分子生物学基础;了解大多数实体肿瘤都有多靶点、多环节调控过程的特点;了解免疫治疗的实质和难点;了解目前的转化性研究还远远未能解释所发生的一切临床现象;了解各个民族、性别,各种环境、条件都可能对治疗有不同的反应……韩宝惠教授在这一领域做了大量工作,又把理论基础和实践经验结合起来编撰成书,教书育人,与人共勉,值得大家学习。本书较详尽地介绍了肿瘤靶向治疗的诸多方面:细胞凋亡及其临床意义,表皮生长因子受体(EGFR)信号传导系统、肿瘤新生血管、COX2 及其抑制剂的临床前研究及临床研究最新动态,同时对肿瘤免疫治疗尤其是树突状细胞免疫治疗的临床研究新成果进行了介绍。

希望不久的将来,随着对肿瘤功能基因组学的深入了解并结合高新技术如高通量药物筛选等手段的有效运用,肿瘤的治疗必将跨入一个全新的时代。本书的编撰和出版无疑是对这一伟大事业的添砖加瓦。

储大同

肿瘤内科学首席科学家

中国医学科学院协和医科大学

2005 年 7 月 2 日于西班牙巴塞罗那

前 言

肿瘤生物学研究是探索肿瘤发生、发展、生长、消亡的学科,在刚刚过去的 20 世纪,尤其是 20 世纪后半期,肿瘤分子生物学的研究获得了突飞猛进的发展,使人们对肿瘤生物学本质的认识进一步深入,由此而发展出一门具有里程碑式的、最具生命力的新型治疗方法——肿瘤生物免疫靶向治疗,它是迄今基础研究转化为临床应用的最成功的范例之一。肿瘤靶向治疗完全不同于肿瘤传统治疗的三大武器——手术、放疗、化疗,它是建立在肿瘤分子生物学研究基础上,对肿瘤生长的关键通路如表皮生长因子通路、新生血管形成通路等采用巧妙的小分子化合物阻断其关键酶(酪氨酸激酶)或采用各种单克隆抗体与其特异的生长因子或其受体进行竞争性的结合,从而达到阻断肿瘤细胞生长的作用。欧洲肿瘤协会主席 Managold 教授形象地将其比喻为“切断肿瘤生长的整个电流供应”。这一治疗方法的最大优势还在于它的安全性和耐受性极佳,与传统的化疗和放疗相比,靶向治疗的剂量限制性毒性并不明显,而对特定的肿瘤人群往往具有出人意料的疗效。

进入 21 世纪,人们惊喜地看到,有如此多的靶向治疗药物纷纷进入临床验证(I 期~III 期),从报道的初步结果分析,人们似乎在肿瘤治疗的茫茫大海中看到了一片绿洲,序幕才刚刚拉起,更为精彩的内涵将在不久的未来会一一呈现在世人面前。

有感于肿瘤生物免疫靶向治疗的迅猛发展,以及今后靶向治疗在我国肿瘤治疗中将起到的重要作用,深感非常有必要将涉及肿瘤靶向治疗的相关知识介绍给临床研究人员和从事肿瘤治疗的医师。本书是以介绍肿瘤应用性研究和临床应用早期结果为重点,以临床应用最广泛的、研究较为深入的靶向治疗领域如表皮生长因子、表皮生长因子受体及其抑制剂、细胞周期及其调节,肿瘤新生血管及其拮抗剂,免疫治疗尤其是树突状细胞为基础的免疫治疗的临床应用等研究热点进行了重点介绍,试图将应用性研究成果和临床应用更好地结合并造福于众多的肿瘤患者。书籍部分内容和材料得到了阿斯利康公司大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢!

本书主要编者均是从事肿瘤基础研究和临床研究的专家学者,分别曾在美国、意大利、日本进修或从事肿瘤相关靶向治疗的基础和临床研究,尽管具有靶向治疗的一定经验,但由于靶向治疗是一门全新的领域,众多的基础和应用的的问题远未得到解决,加之编者经验和水平有限,时间也较为仓促,书中难免有错误、不足之处,敬请同道们批评、指正。

韩宝惠

2005 年 8 月 20 日

目 录

序一
序二
序三
前言

第一章 表皮生长因子及其受体酪氨酸激酶系统	1
第一节 EGF 及其受体系统	1
第二节 EGFR 的活化与信号转导.....	3
第三节 EGFR 基因的遗传突变.....	7
第四节 EGFR 家族与分子靶向治疗.....	9
第二章 细胞周期和凋亡的调控	12
第一节 细胞周期	12
第二节 细胞凋亡	18
第三章 肿瘤新生血管	25
第一节 肿瘤新生血管的形成及调控	25
第二节 肿瘤血管的靶标	29
第三节 抗肿瘤新生血管治疗的临床应用	36
第四节 尚未解决的难点	41
第四章 免疫效应细胞与肿瘤的免疫治疗	43
第一节 免疫效应细胞	43
第二节 过继免疫治疗	47
第三节 免疫缺陷机制及对策	52
第四节 以树突状细胞为基础的肿瘤疫苗制备	59
第五节 以树突状细胞为基础的肿瘤免疫治疗现状	68

第五章 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的应用	74
第一节 概述	74
第二节 HER 和恶性肿瘤	75
第三节 EGFR 的检测	77
第四节 HER1(EGFR)抑制剂	79
第五节 HER2 抑制剂	86
第六章 肿瘤的基因治疗	90
第一节 肿瘤基因治疗的途径	90
第二节 基因转移的方式及所采用的载体	101
第三节 肿瘤基因治疗的靶向性和目的基因调控的研究	102
第四节 肿瘤基因治疗存在的问题和发展方向	103
第七章 单克隆抗体的临床应用现状	106
第一节 单克隆抗体药物的作用特点	107
第二节 单克隆抗体在恶性肿瘤中的应用	109
第三节 单克隆抗体的前景	114
第八章 肺癌靶向治疗研究进展	116
第一节 概 述	116
第二节 表皮生长因子受体作为治疗靶点	117
第三节 以血管生成成为靶点的肺癌靶向治疗	127
第四节 COX2 抑制剂	135
第五节 问题与展望	143

第一章 表皮生长因子 及其受体酪氨酸激酶系统

恶性肿瘤的两个最基本特征是失控性细胞增殖和转移。近年来,大量研究揭示,癌细胞的上述生物学行为受多种因素的调控,其中生长因子及其受体起关键作用。20世纪90年代以来,以生长因子受体为治疗靶标的分子靶向治疗(molecularly targeted therapy)引起了世界各国的普遍关注,作为一种对癌细胞具有高度选择性的治疗方式,分子靶向治疗的发展必将引起肿瘤治疗史上的一场伟大革命。

本章简要介绍了表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体系统,并结合表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的基因表达与突变,讨论其特异性靶向药物的作用机制及临床应用原则。

第一节 EGF 及其受体系统

人 EGF 受体(human epidermal growth factor receptor, HER)家族由 4 个成员组成,分别称为 HER1(EGFR/erbB1)、HER2(Neu/erbB2)、HER3(erbB3)和 HER4(erbB4)。这些受体均属于 I 型酪氨酸激酶受体基因家族,其蛋白质结构可以分为 3 个区域,即细胞表面的配体(legend)结合区、跨膜区和细胞内的酪氨酸激酶区。EGF 受体的配体结合区又可以分为 4 个亚区,第 I 和 III 亚区为配体结合位点,是受体与生长因子结合的主要部位;第 II 和 IV 亚区为半胱氨酸丰富区,这些亚区起着维持蛋白构象的功能。X 线衍射显示,配体结合区的 I、III 亚区是由两组反向平行的 β -折叠组成的球状结构,而 II、IV 亚区属于较松散的螺旋结构(图 1-1)。EGFR 的激酶区由 2 个小叶(lobe)和 2 个环(loop)组成,其中活化环是激酶的活性中心,当受体与 ATP 结合后此环便具有酪氨酸激酶功能。目前已知 EGFR 有 2 个 ATP 结合位点,分别位于 P-环和氨基端小叶(N-Lobe)之间第 719~724 位和第 739~749 位氨基酸(图 1-2)。

研究显示,HER2 具有酪氨酸激酶活性,但缺乏特异性配体;HER3 具有配体结合能力,但缺乏酪氨酸激酶活性。这两个受体只能通过与家族其他成员形成异源二聚体才能发挥作用。而 EGFR 和 HER4 同时具有配体结合能力和酪氨酸激酶活性,这两个受体既可以与家族其他成员形成异源二聚体,也可以形成同源二聚体(即两个相同的受体聚合形成二聚体)。

EGFR 有 10 余种不同的配体,这些配体是二价的多肽生长因子,即它们与受体有两个结合位点:一个是高亲和力、特异性窄的位点,位于氨基末端;另一个是低亲和力、特异性较宽的位点,位于羧基末端。这类配体根据其受体结合特性大致可以分为 3 组(表 1-1)。第 1

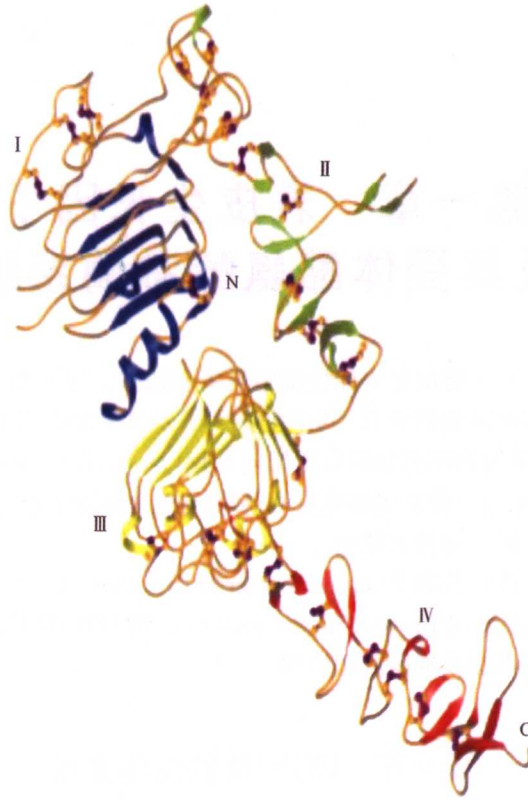


图 1-1 EGFR 配体结合区的 X 线衍射图

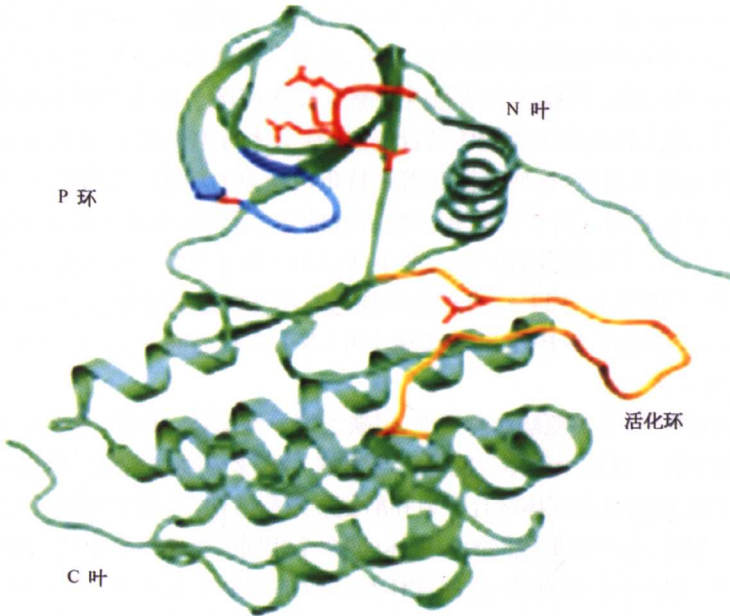


图 1-2 EGFR 酪氨酸激酶功能区的 X 线衍射图

组配体只能与 EGFR 结合,包括 EGF、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和二性调节素(amphiregulin, AR)。第 2 组配体能与 EGFR 和 HER4 结合,如 β -细胞素(beta-cellulin, BTC)、表皮调节素(epiregulin, EPR)和结合肝素的 EGFR 样生长因子(heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)。第 3 组配体称为 Neu 调节素(neuregulin, NRG),其中,NRG1 和 NRG2 能与 HER3 及 HER4 结合,而 NRG3 和 NRG4 对 HER4 具有高度特异性。这种复杂的受体—配体系统构成了 EGF 受体家族生物学功能的多样性。

表 1-1 EGF 受体家族及其特异性配体

受 体	配 体
EGFR	EGF、TGF、AR、EPR、BTC、HB-EGF
HER2	未知
HER3	NRG1、NRG2
HER4	NRG1、NRG2、NRG3、NRG4、HB-EGF、BTC、EPR

EGFR 在各种实体肿瘤中的表达有很大差异(表 1-2)。在肺癌各组织类型中,鳞癌的 EGFR 表达最高,阳性率达 80%左右;其次为腺鳞癌和腺癌,阳性率为 30%~50%,小细胞肺癌一般不表达 EGFR。

EGFR 阳性表达的肿瘤可以同时表达 EGF 受体家族的其他成员(表 1-2)。在肺癌中 HER2 阳性表达以腺癌和腺鳞癌为多见,阳性率为 30%~60%,鳞癌和小细胞肺癌也有一部分表达 HER2。HER3 和 HER4 在肺癌中的表达目前研究较少,其临床意义还不十分清楚。

表 1-2 EGF 受体家族在常见恶性肿瘤中的表达

肿瘤类型	阳性表达率(%)			
	EGFR	HER2	HER3	HER4
肺 癌	48~80	18~60	25~85	NA
乳腺癌	14~91	9~39	22~90	82
肝 癌	47~68	0~29	84	NA
胃 癌	33~74	8~40	35~100	NA
结肠癌	25~77	11~20	65~89	NA
食管癌	43~89	7~64	64	NA
胰腺癌	30~50	19~45	57~63	81
头颈部鳞癌	36~100	17~53	81	28~69
肾 癌	50~90	0~40	0	NA
膀胱癌	35~86	9~50	30~56	30
前列腺癌	40~80	40~80	22~96	NA
卵巢癌	35~70	8~32	85	93

注:NA:未研究 (引自 Normano et al., 2003)

第二节 EGFR 的活化与信号转导

EGFR 在缺乏特异性配体时以单体形式存在,但与配体结合后发生聚合。二聚体形成改变了蛋白质构象,导致酪氨酸激酶活化和受体自身磷酸化,后者通过 Ras-Raf-MAPK、

JAK-STAT 和 PI3K-Akt 等转导途径将信号传递到核内,从而促使细胞增殖、血管生成、转移和抑制细胞凋亡(图 1-3)。因此,EGFR 过度表达的肿瘤通常恶性程度高,对化疗和放疗的敏感性低,患者预后差。

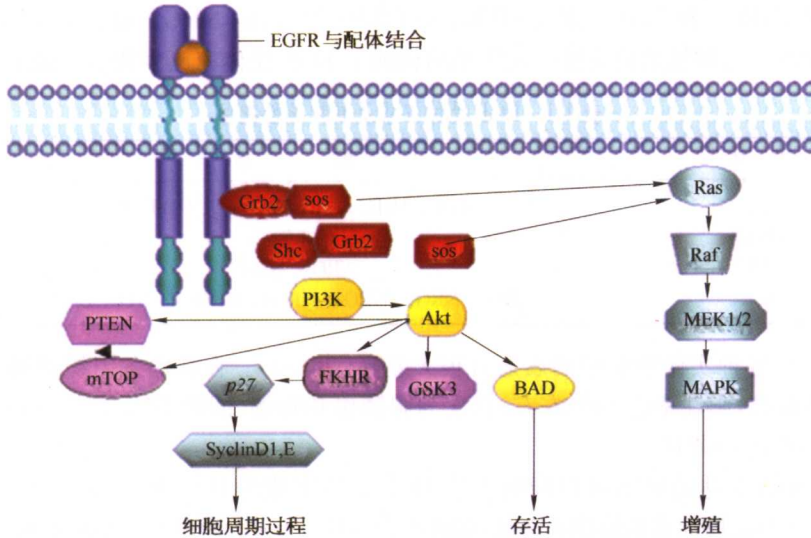


图 1-3 EGFR 信号转导

一、STAT 信号转导途径

信号转导和转录活化因子(the signaling transducers and activators of transcription, STAT)是 EGFR 信号转导通路中的一条重要途径。目前已知 STAT 家族有 7 个成员,分别称为 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。恶性肿瘤中这些蛋白的表达和活化存在明显差异,如血液系肿瘤中 STAT 活化以 STAT1、STAT3 和 STAT5 为主,而实体肿瘤以 STAT3 多见(表 1-3)。但癌细胞中 STAT 的表达谱会随着 EGFR 的活化程度不同发生变化,有研究显示,当 EGFR 处于持续活化状态时,STAT5 可能成为一种主要的 STAT 成分,如 EGFR 基因缺失突变的肺癌细胞(见下述)。

表 1-3 恶性肿瘤中 STAT 活化状况

肿瘤类型	活化的 STAT 蛋白
血液系肿瘤	
多发性骨髓瘤	STAT1、STAT3
白血病	
红系白血病	STAT1、STAT5
急性淋巴细胞白血病	STAT1、STAT5
慢性淋巴细胞白血病	STAT1、STAT5
急性髓系白血病	STAT1、STAT3、STAT5
慢性髓系白血病	STAT5
巨核细胞白血病	STAT5
大颗粒淋巴细胞白血病	STAT3

(续表)

肿瘤类型	活化的 STAT 蛋白
淋巴瘤	
Burkitt 淋巴瘤	STAT3
皮肤 T 细胞淋巴瘤	STAT3
霍奇金病	STAT3
实体肿瘤	
乳腺癌	STAT1、STAT3
头颈部鳞癌	STAT1、STAT3
肾癌	STAT3
黑色素瘤	STAT3
卵巢癌	STAT3
肺癌	STAT3
前列腺癌	STAT3
胰腺癌	STAT3

近年来对 STAT1 和 STAT3 的蛋白结构进行了深入研究,发现这些蛋白由 6 个功能区组成(图 1-4)。STAT 蛋白的氨基末端的四聚体(tetramerization)功能区涉及 STAT-STAT 蛋白二聚体相互作用,所形成的 STAT 四聚体增加了 STAT 与 DNA 结合的稳定性。四聚体功能区之后的卷曲(Coiled-Coil)区为其他转录因子和调节蛋白与 STAT 相互作用提供结合位点,从而影响 STAT 蛋白在细胞内的活性及半衰期。

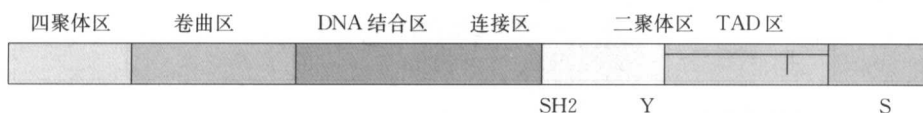


图 1-4 STAT 蛋白结构示意图

STAT 蛋白羧基末端的 TAD 功能区含有 1 个重要的丝氨酸残基(S),该残基磷酸化明显提高 STAT 蛋白的活性。羧基端紧靠 TAD 功能区的部分称为二聚体区(dimerization),该区含有两个活性部位:①Src 同源区 2(SH2), SH2 是 STAT 蛋白与磷酸化的 EGFR 结合的关键部位;②酪氨酸残基(Y),该残基磷酸化促使 STAT 与受体上的磷酸化酪氨酸结合,从而引起 STAT-STAT 蛋白二聚体形成。

STAT 蛋白的氨基末端和羧基末端之间的中心部分属于 DNA 结合区,该功能区与基因启动子序列具有特异性结合能力,因而与 STAT 的基因表达调控有关。DNA 结合区与二聚体区通过连接区相连。

当 EGFR 活化后,受体羧基末端一系列酪氨酸残基发生磷酸化,其中第 974~954 位酪氨酸残基之间的区域是 STAT 蛋白结合的部位。同时 EGFR 的酪氨酸激酶使细胞内的信号传递蛋白如 c-Src 和 JAK 磷酸化,这些信号传递蛋白均为酪氨酸激酶,其磷酸化后可以使 STAT 蛋白磷酸化,从而引起 STAT 蛋白聚合。磷酸化的 STAT 蛋白二聚体随之转位到细胞核内,通过与启动子结合启动基因表达(图 1-5)。

目前已知受 STAT 蛋白调控的位点主要有三类:①细胞周期调节蛋白,如周期蛋白 D 和 c-myc;②抗凋亡蛋白如 Bcl-x_L 和 Mcl-1;③促血管生成因子如 VEGF。因此,STAT 信号

途径的主要作用是促使细胞增殖、抑制凋亡和诱导血管生成。

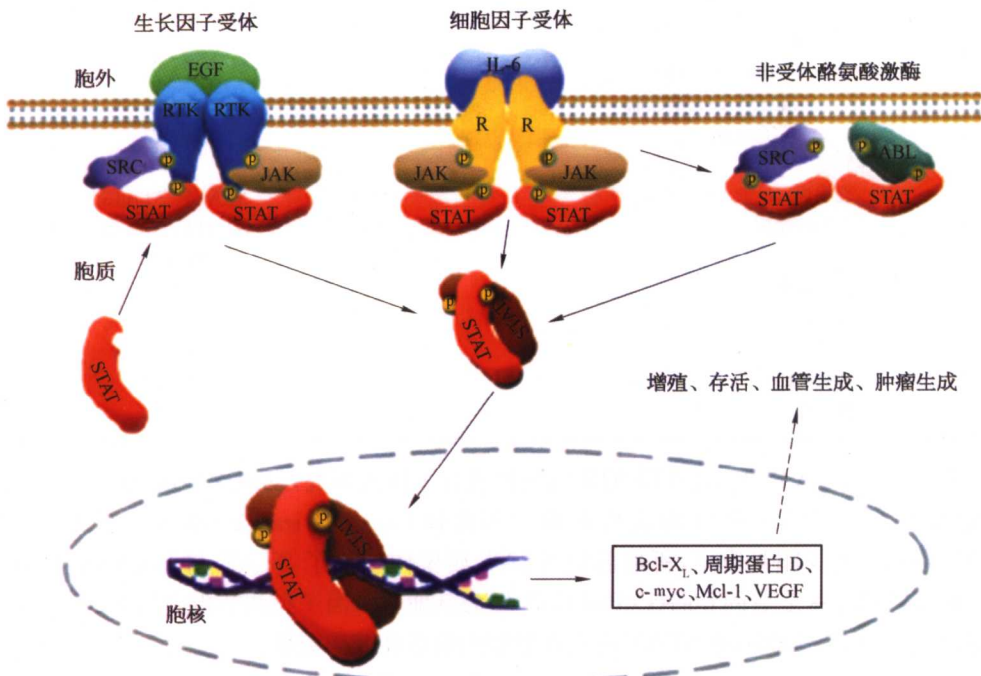


图 1-5 STAT 的信号转导途径

二、Akt 信号转导途径

Akt 蛋白又称蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB), 其基因与小鼠 Akt8 逆转录病毒中的癌基因同源。哺乳类细胞中存在三种 *Akt* 基因, 分别称为 *Akt1* /PKB, *Akt2* /PKB 和 *Akt3* /PKB。这些基因在各种组织中分布广泛, 但 *Akt1* 在脑、心、肺组织中最丰富, *Akt2* 主要表达在骨骼肌中, 而 *Akt3* 在脑和肾含量最高。

Akt 蛋白由 3 个功能区组成 (图 1-6), 其氨基末端为 PH (pleckstrin homology) 区, 羧基末端为 RD (调节) 区, 中间部分为 KD (激酶) 区。RD 区第 473 位的丝氨酸 (S473) 和 KD 区第 308 位的苏氨酸 (T308) 是 Akt 最主要的磷酸化位点。这两个位点在生理状态处于非磷酸化状态, 此时 Akt 主要分布在胞质内。

EGFR 活化使得 3-磷酸肌醇激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI-3K) 激活, PI-3K 使细胞膜磷脂 3-羟基磷脂酰肌醇磷酸化, 所产生的三磷酸磷脂酰肌醇与 PH 区结合导致 Akt 蛋白吸附到细胞膜上, 于是 T308 和 S473 相继被 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 和 PDK2 磷酸化。磷酸化的 Akt 具有激酶活性, 可以使下游底物磷酸化而发挥其生物学效应, 但一部分 Akt 从细胞膜脱落进入各种细胞器包括细胞核内。活化的 Akt 主要通过去磷酸化途径灭活, 催化此反应的酶是蛋白磷酸酶, 如蛋白磷酸酶 A2 (PP2A)。

Akt 活化的主要生物学效应是抑制细胞凋亡, 其底物包括 BAD、forkhead 转录因子 (FKHR) 和 IKK 等。此外, Akt 也调节细胞周期、蛋白合成和糖代谢 (图 1-6)。

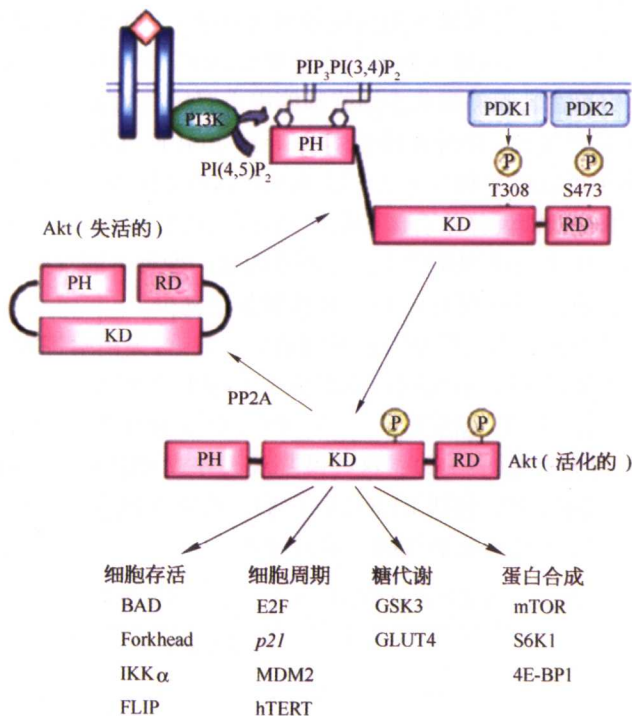


图 1-6 Akt 的信号转导途径

三、MAPK 信号转导途径

导致分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是 EGFR 活化后最主要的信号转导途径,此途径产生的最显著的生物学效应是细胞增殖。

MAPK 途径涉及细胞内 GTP 结合蛋白如 Ras 和 Raf 蛋白家族。有关这部分内容可参考本书第四章。

第三节 EGFR 基因的遗传突变

EGFR 基因位于人第 7 号染色体短臂 7p12~14 区,由 28 个外显子组成,约 192 kb。这些外显子转录形成约 5.6 kb RNA,后者编码分子质量为 170 kDa(由 1 210 个氨基酸残基组成)的 EGFR 蛋白。

EGFR 基因在转录过程中可以形成多种剪接变种,其中最常见剪接变种称为 EGFR VIII。该变种是由于第 2~7 外显子剪接缺失导致第 1 与第 8 外显子直接连接造成的,其结果是 EGFR mRNA 第 275~1 075 位碱基丢失,造成 EGFR 蛋白氨基端缺少第 6~273 位氨基酸。由于丢失的多肽片段(267 个氨基酸残基)位于 EGFR 的配体结合区第 I 亚区,因而 EGFR VIII 的配体结合能力存在明显缺陷。然而,缺失引起 EGFR 蛋白构象改变,使得受体酪氨酸激酶处于持续活化状态,后者通过 Ras-Raf-MAPK 途径将信号传递到核内。实验证