

结肠癌发病机制中原癌基因与抑癌基因研究及相关药物治疗进展

刘 静*, 黄 红[#](四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041)

中图分类号 R735.3;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4302-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.25

摘要 目的:综述结肠癌发病机制中原癌基因与抑癌基因的研究和药物治疗进展,为临床诊断、药物研发和治疗提供依据。方法:以“结肠癌”“原癌基因”“抑癌基因”“药物治疗”“colon cancer”“proto-oncogene”“cancer suppressor genes”“medication”等为关键词,组合查询2009—2014年PubMed、万方数据知识服务平台、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库中结肠癌的发病分子机制和药物治疗进展的文献并进行综述。结果与结论:共查询到文献45篇,其中有效30篇。结肠癌的发生是一个涉及多种原癌基因和抑癌基因相互协同作用的结果,其中原癌基因C-src、Ras家族、C-myc等的失调或过表达,以及抑癌基因APC、DCC、P16^{INK4A}、MMR等的不表达或失活均与结肠癌的发生密切相关。随着基因研究进展的逐步深入,使以5-氟尿嘧啶为基础的联合化疗方案不断得到完善,一些新的抗癌药如拓扑异构酶抑制剂、DNA损伤剂、环氧合酶2选择性抑制剂等的不断发展,将为结肠癌患者的治疗带来新希望。

关键词 结肠癌;原癌基因;抑癌基因;药物治疗

结肠癌是常见的发生于结肠部位的消化道恶性肿瘤,好发于直肠与乙状结肠交界处,以40~50岁年龄组发病率最高,男女性别之比为2~3:1,发病率居胃肠道肿瘤的第3位,在我国发病率呈逐年增长的趋势^[1-4]。在过去几十年里,分子生物学的快速发展丰富了致癌机制和药物治疗研究相关理论。结肠癌的发生是一个涉及多种癌基因协同作用的结果,当结肠癌相关的原癌基因与抑癌基因之间的平衡被打破,控制细胞增殖的原癌基因持续或过高表达,同时抑癌基因不表达或失活时,便会形成结肠癌^[5]。本文拟以“结肠癌”“原癌基因”“抑癌基因”“药物治疗”“colon cancer”“proto-oncogene”“cancer suppressor genes”“medication”等为关键词,组合查询2009—2014年PubMed、万方数据知识服务平台、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库中结肠癌的发病分子机制和药物治疗进展的文献,结果共查询到文献45篇,其中有效30篇。现就利用原癌基因和抑癌基因对结肠癌的发病机制的研究和相关药物治疗进展作一综述,为临床诊断、药物研发和治疗提供依据。

1 原癌基因与抑癌基因研究现状

1.1 原癌基因

原癌基因是细胞内与细胞增殖相关的基因,是维持机体正常生命活动所必需的基因,在进化上高等保守。当原癌基因的结构或调控区发生变异,基因产物增多或活性增强时,便会使细胞过度增殖,从而形成肿瘤。在结肠癌的发生与发展过程中,原癌基因的激活起着重要作用^[6-7]。目前,与结肠癌有关的原癌基因主要有C-src、Ras家族、C-myc等。

原癌基因C-src位于第20号染色体,其编码分子质量为60 kD,具有酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性。研究表明,微量注射

* 药师。研究方向:医院药学。电话:028-85503059。E-mail: yuqiang68@sohu.com

[#] 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:028-85503059

非活性src DNA可抑制表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和集落刺激因子(CSF)诱导的DNA合成^[5-6,8]。C-src可诱导细胞转化,其突变可导致蛋白产物的激活^[9]。

原癌基因Ras家族主要包括H-ras、K-ras、N-ras等,目前研究较多的是K-ras基因,K-ras基因的突变与结肠癌有密切关系。K-ras基因的点突变可导致p21蛋白中氨基酸的置换,从而激活ra8基因的潜在致癌性。有研究表明,K-ras基因在结肠癌中的突变率约为50%,由于K-ras基因突变位点集中,检测其突变较简便且有助于结肠癌的早期诊断,因此已成为国内外基因诊断研究的焦点^[9]。目前,有报道称可通过基因打靶过度激活K-ras来有选择地杀伤结肠癌细胞^[10]。

C-myc基因是一个核内原癌基因,影响着细胞的生长、分化、凋亡和细胞周期的进程。其位于第8号染色体,由3个外显子和2个内含子组成。C-myc基因对细胞具有双重作用,既可刺激细胞增殖,也可促进细胞凋亡^[11]。在以C-myc基因为靶点治疗癌症时,可应用这些影响因素使其发挥促进细胞凋亡的作用。

此外,与结肠癌有关的原癌基因还包括 β -catenin、C-fos、C-jun和C-raf等。

1.2 抑癌基因

抑癌基因也称抗癌基因,是一种在正常细胞中存在的基因,在被激活的情况下具有抑制细胞增殖的作用,但在一定程度上被抑制或丢失后可减弱甚至消除抑癌的作用。正常情况下,其对细胞的发育、生长和分化的调节起着重要作用。目前,研究明确的与结肠癌有关的抑癌基因包括APC、DCC、p16^{INK4A}、MMR等。

APC是近年来发现的定位于人第5号染色体的抑癌基因,由15个外显子组成。APC基因突变在遗传性结肠癌的腺瘤形成中起着关键作用。研究证实,APC基因与家族性多发性息肉病和大多数散发性结肠癌的早期阶段或腺瘤密切相关^[6-7]。研究发现,在多发性结肠腺瘤的转基因小鼠中,APC基因甲基

化在肿瘤发展早期起着决定性的作用,通过降低甲基转移酶活性可使腺瘤的发生减少一半^[12-13]。

抑癌基因DCC位于人第18号染色体,其表达产物p192是一种细胞黏附因子。该基因的正常表达可使细胞之间具有较强的黏着性,限制细胞的转移。但是,如果其内部存在点突变、缺失或插入序列,就会使其表达水平降低,从而减弱细胞之间的相互作用,造成细胞恶性转移。研究表明,在正常结肠上皮细胞中均有DCC基因表达,但在大多数大肠癌组织和腺瘤中DCC表达缺乏或下调,且DCC失表达与肿瘤分化程度有关^[14-15]。

抑癌基因p16^{INK4A}位于人第9号染色体,一旦p16^{INK4A}基因失活,可导致细胞过度增殖,使细胞周期加速,特别是在DNA没有被修复过早地进入S期,会导致肿瘤发生。人类肿瘤p16^{INK4A}基因的变异形式多样,包括纯合缺失、杂合缺失、基因内碱基缺失、点突变和甲基化。5'-CpG片段是p16^{INK4A}的启动子区域,其甲基化使转录受到抑制,p16^{INK4A}表达缺失;而经过去甲基处理后,细胞的有关基因可被再度激活。国内有研究表明,结肠癌在p16^{INK4A}基因在蛋白表达水平上明显低于正常结肠癌组织,进一步证明了p16^{INK4A}基因的缺失、突变或转录异常与结肠癌的发生密切相关^[16-19]。

MMR基因即错误配对修复基因,包括hMLH1、hMSH2等。近年来的研究均证实,hMLH1启动子高甲基化是造成DNA复制错误、微小卫星DNA不稳定状态进而导致散发性结肠癌的重要机制^[20-21]。

抑癌基因甲基化与肿瘤的发生、发展密切相关,其变化具有早期诊断意义。抑癌基因甲基化状态与临床肿瘤分期相结合可用于判断患者的预后。在结肠癌的发生、发展中,一系列肿瘤抑制基因通过突变和染色体缺失而失活,结肠癌相关抑癌基因因CpG岛异常甲基化而失活,在肿瘤的发展过程中起着重要作用。这项工作的研究将为抑癌基因应用于肿瘤治疗开辟一条新的途径。

2 结肠癌的药物治

结肠癌对人的健康危害极大,加强对其预防和治疗尤为重要。健康的心态、合理的膳食结构、适当运动可积极预防结肠癌。目前,结肠癌的研究多集中在原癌基因和抑癌基因等相关的发病机制、分子机制方面。其基因表达的变化可作为有效的结肠癌标志物,这对于结肠癌的早期发现、良性与恶性的鉴别诊断等都有显著的临床意义。基于基因研究的治疗方法正在不断发展。随着分子生物学和生物技术的发展,针对结肠癌的基因治疗已有多种方法,有些方法已从实验理论逐步走向实践阶段,如基因打靶过度激活K-ras治疗、WTp53抑癌基因治疗、5-氟胞嘧啶/胞嘧啶脱氨基酶基因靶向性治疗、IFN- γ 转基因治疗等^[21-23]。但目前将基因治疗结肠癌用于临床仍有许多障碍和不安全因素,如各类载体对机体的毒性和损伤作用,外源基因在体内的表达能否控制在适度水平,自杀基因对正常细胞的损伤作用、插入外来基因引起细胞的致突变作用以及在肿瘤细胞杀死后可能引起的自身免疫反应等^[21]。因此,长期以来,结肠癌药物治疗应用最为广泛的是静脉输注氟尿嘧啶类药。但该类药毒性大、不良反应严重。近几年来,结肠癌药物治疗的研究进展迅速,联合化疗方案不断得到完善,基因治疗、免疫治疗、放疗等也不断发展,比传统药物更有效、安全、低毒,为结肠癌患者带来了新的希望。

2.1 氟尿嘧啶类药

5-氟尿嘧啶(5-FU)为嘧啶类氟化物,属于抗代谢抗癌药,是目前在临床上应用最为广泛的抗肿瘤嘧啶类药,常与亚叶酸钙(LV)联合化疗治疗结肠癌及其他实体瘤,具有良好的疗效,在肿瘤内科治疗中占有重要地位^[24]。5-FU经过酶转化为5-氟脱氧尿嘧啶核苷酸而具有抗癌活性。5-FU通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶而抑制DNA的合成。该酶的作用可能将LV的一碳单位转移给脱氧尿嘧啶核苷-磷酸合成胸腺嘧啶核苷一酸。5-FU对RNA的合成也有一定的抑制作用。5-FU+LV联合化疗方案是目前广泛应用的化疗方案,但该治疗方法毒性较大、不良反应较严重。

卡培他滨(Capecitabine)是口服氟尿嘧啶氨基甲酸酯类药,能抑制细胞分裂和干扰RNA与蛋白质合成^[25],主要用于晚期原发性或转移性乳腺癌、直肠癌、结肠癌和胃癌等的治疗。临床研究表明,卡培他滨单独用药的疗效及安全性均比5-FU+LV联合化疗方案好。

尿嘧啶/替加氟(UFT)及口服LV。替加氟为5-FU的前体物,与尿嘧啶结合形成UFT,再与口服的LV合用,不但抗癌活性高,而且毒性较小。临床研究表明,UFT合用LV,口服有效,疗效优于5-FU+LV,且副作用较少^[26]。

2.2 拓扑异构酶抑制剂

伊立替康为拓扑异构酶I的选择性抑制剂,是半合成喜树碱的衍生物,能特异性地抑制DNA拓扑异构酶I,其活性中间代谢产物为SN-38[(7-乙烷基-10-羟基)-喜树碱],对多种癌细胞都有较好的抗癌活性。SN-38作用于提纯的拓扑异构酶I的活性比伊立替康更强,且对几种鼠和人肿瘤细胞系的细胞毒性也强于伊立替康。SN-38或伊立替康可诱导单链DNA损伤,从而阻断DNA复制,由此产生细胞毒性。这种细胞毒性是呈时间依赖性的,并特异性地作用于S期。研究表明,伊立替康单独应用不但具有抗结肠癌活性,而且对于那些对化疗产生抵抗的结肠癌也有效。联合化疗的抗癌活性优于标准化疗方案^[27]。

BNP1350{7-[2-(三甲基甲硅烷)乙烷基(S)-喜树碱]}为新的半合成、具有高度亲脂性的、含硅的喜树碱衍生物,具有抑制拓扑异构酶I的活性,其药效略优于伊立替康。体外试验和动物实验均表明,其具有较高的口服生物利用度、较好的内酯稳定性和较广的抗癌活性,是一种很适合口服的半合成抗癌药^[28]。

2.3 DNA损伤剂

奥沙利铂(Oxaliplatin)属于新的铂类抗癌药,其中铂原子与1,2-二氨环己烷(DACH)及1个草酸基结合,是单一一对映结构体。该药常用于转移性结肠癌的治疗,或辅助治疗原发性肿瘤完全切除后Ⅲ期结肠癌。经大量的临床研究及实验证明,奥沙利铂对结肠癌有较强的抗癌活性,不易引起耐药,安全指数高,与其他许多细胞毒性药物合用都有协同作用,对进展期结肠癌也有很好的疗效^[29-31]。

2.4 环氧合酶(COX)2选择性抑制剂塞来昔布

基于动物及体外实验研究成果,美国和欧洲一些制药公司已开始大规模地应用COX-2抑制剂进行结肠息肉的临床试验。来自体外试验资料数据表明,COX-2在结肠癌发展进程中起着重要作用^[32]。但常规的抗炎药对COX-1和COX-2均有

抑制作用。而塞来昔布的体外试验表明,其仅对COX-2有选择性抑制作用,不但与吲哚美辛一样能改善动物模型的炎症症状和疼痛,而且能抑制和推迟动物结肠癌的发生^[21]。所以,塞来昔布可能会成为一种有前途的预防药,用以治疗结肠息肉这一癌前状态。

3 结语

结肠癌的发病机制研究对于结肠癌的早期诊断和治疗预后至关重要,寻找结肠癌发病过程中的新的治疗靶点和生物标记物已成为现阶段结肠癌研究的热点。近几年,结肠癌药物治疗的研究进展迅速,随着基因研究进展的不断深入,使以5-FU为基础的联合化疗方案不断得到完善,一些新的抗癌药如拓扑异构酶抑制剂、DNA损伤剂、COX-2选择性抑制剂等的不断发展,必将为结肠癌患者带来新的希望。

参考文献

[1] 万岱维.微小RNA在结肠癌中的研究进展[J].医学研究生学报,2013,26(4):421.

[2] 夏咸军,张丽军,刘保池.结肠癌蛋白质组学研究进展[J].国际外科学杂志,2011,38(12):839.

[3] 张忠来,熊欢,张兵,等.miR-301在结肠癌细胞增殖和凋亡中的作用[J].中国癌症杂志,2011,23(6):432.

[4] 李建国,华建江,黄大毛.SH2-B在结肠癌组织中表达及临床意义[J].中国现代医学杂志,2010,20(13):2 004.

[5] 吕强,邢沈阳,赵志辉,等.结肠癌的研究现状及展望[J].中国实验诊断学,2009,13(8):1 137.

[6] 唐楠,王媛媛,沈丽达.结肠癌相关基因研究进展[J].医学综述,2012,18(2):207.

[7] 陆毅.C-myc基因和p16基因在结肠癌中的表达及其临床意义[J].中国老年学杂志,2010,30(11):1 062.

[8] 田伟.原癌基因对肠黏膜屏障保护作用的研究进展[J].医学综述,2012,18(7):1 013.

[9] 毕媛.K-ras基因突变检测与大肠癌治疗的研究进展[J].实用癌症杂志,2010,25(4):435.

[10] Yuan Y, Hu HG, Ye XX, *et al*. K-ras gene mutation in colorectal cancer and its clinicopathologic significance[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2010, 48(16):1 247.

[11] 邓景岳,毕明刚.影响原癌基因c-myc作用因素的研究进展[J].肿瘤,2009,29(12):1 176.

[12] 吕梁,霍继荣,刘佳,等.APC不同功能区域对结肠癌细胞株HT-29中 β -连环蛋白表达的影响[J].中南大学学报,2010,35(2):140.

[13] 杨帆,黄朝辉.联合检测粪便APC、K-ras基因突变及BAT-26位点不稳定在结直肠癌早期诊断中的应用[J].山东医药,2009,49(38):62.

[14] 姜洪伟,朱宝平,房学东.结肠癌中DCC基因启动子甲基化及其临床意义[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3 056.

[15] 于广洋,孙岩,齐灿.直结肠癌缺失基因在肾透明细胞癌组织中的表达变化及意义[J].山东医药,2014,54(16):49.

[16] 王娟,范钟麟,王学红,等.C-erbB-2及p16基因在结肠癌中的相关性表达及其临床意义[J].青海医学院学报,2011,32(2):93.

[17] 丁秋龙,陈伶俐,汤小刚.VEGF-C、HIF-1 α 、p16基因在结肠癌中的表达相关性及其临床意义[J].中国现代医生,2012,50(13):50.

[18] Christofori G. Metastatic colon cancer cells negotiate the intravasation notch[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):6.

[19] Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H. Suppression of colon cancer metastasis by Aes through inhibition of notch signaling [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1):125.

[20] 陈涛,严立.错配修复基因hMSH2和hMLH1在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].中国肿瘤临床,2013,40(12):710.

[21] 马俊丽,曾珊.错配修复基因和结肠癌的关系[J].中南大学学报:医学版,2014,39(2):190.

[22] 严鹏霄,吴文溪,丁强,等. IFN- γ 转基因治疗结肠癌小鼠肝转移的抑制效应[J].南京医科大学学报:自然科学版,2006,26(10):902.

[23] 王瑜,张宝明,黎成金,等.组织特异性CD/5-FC系统热化疗治疗裸鼠结肠癌肝转移瘤的安全性[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2009,16(1):59.

[24] 唐雪莲,付京花, Park H, 等. 5-氟尿嘧啶在小鼠结肠癌模型中的药效与毒性评价研究[J].华南农业大学学报,2012,33(4):536.

[25] 张苏展.卡培他滨辅助治疗结肠癌的研究进展[J].中华肿瘤杂志,2010,32(11):801.

[26] Mochizuki I, Takiuchi H, Ikejiri K, *et al*. Safety of UFT/LV and S-1 as adjuvant therapy for stage III colon cancer in phase III trial: ACTS-CC trial[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(7):1 268.

[27] 李莹,王季堃,李巍,等.rAd-p53联合伊立替康诱导结肠癌细胞株HT-29凋亡的实验研究[J].山东医药,2012,52(11):38.

[28] 马子川,张英锋,王丰玲,等.抗癌药物喜树碱衍生物的研究[J].化学教育,2010,31(10):3.

[29] 刘俊宝,张育荣,屈涛,等.奥沙利铂和伊立替康治疗失败后转移性结直肠癌的化疗选择[J].中国肿瘤临床,2013,40(23):1 464.

[30] 徐明昊,张悦,孙明华,等.通过奥沙利铂抑制PI3K/Akt通路以增强TRAIL诱导结肠癌RKO细胞凋亡敏感性的实验研究[J].中国全科医学,2013,16(18):2 113.

[31] 赵曙光,华东,费伯健,等.奥曲肽联合奥沙利铂对人结肠癌细胞SW480的作用[J].中华实验外科杂志,2012,29(10):2 019.

[32] 杨晓东,邢春根,赵志东,等.环氧合酶-2和癌胚抗原在结肠癌分子病理研究中的作用[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(10):807.

(收稿日期:2014-03-23 修回日期:2014-07-15)