

# 科研综述

## SMAC治疗方案的研究



### 用

于激活或模拟凋亡前体蛋白SMAC (second mitochondrial-derived activator of caspase) 的化合物能够通过肿瘤坏死因子受体1 (tumour necrosis factor receptor 1, TNFR1) 增强凋亡信号的传导, 从而抑制移植性人源肺癌的发展。

自从细胞凋亡信号传导被报道后, 特异性的处理传导途径中的元件以诱导肿瘤细胞凋亡成为当今研究的热点。如今, 有三篇论文介绍了最新发明的凋亡疗法机制—凋亡蛋白拮抗剂 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) (SMAC模拟体) 的抑制物—诱导易感性肿瘤细胞的凋亡。

细胞凋亡时, SMAC (也叫做DIABLO) 从线粒体中释放, 结合胞浆中抗凋亡蛋白家族—IAPs。在大量的人类肿瘤中, 发现IAP表达水平增高, 因此SMAC模拟体复合物的研究也取得了进展。体外研究发现, 只有部分细胞株对这些复合物敏感, 这是什么因素导致的呢?

John Silke和他的同事, 用某种IAP抑制剂刺激易感性细胞, 发现能诱导细胞分泌肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF), 以自分泌途径启动细胞凋亡信号传导, 该抑制剂是将SMAC的晶体结构偶联伴性IAP的BIR3区域 (X-linked IAP, XIAP, 亦称BIRC4)。Vishva Dixit, Domagoj Vucic和他们的同事使用二价和一价的IAP拮抗剂, 也发现了同样的结果。两组都发现他们的IAP拮抗剂能诱导cIAP1 (即 BIRC2) 和 cIAP2 (即 BIRC3) 的降解, 其中Dixit组采取蛋白酶依赖方式降解。cIAP1拮抗剂结合TNFR1偶联的丝氨酸/苏氨酸激酶1(RIPK1), 从而活化经典的核因子 B(nuclear factor B, NF B)途径, 同时也可通过胞浆中固有的NF B诱导激酶(NF B-inducing kinase, NIK, 亦称MAP3K14)激活非经典的NF B途径。无论IAP拮抗剂是否能诱导细胞凋亡, 细胞内的NF B被激活。然而, 在敏感细胞中, 活化的NF B能够诱导TNF分泌。而且, TNF结合TNFR1后, 胞浆中的cIAP1被降解, 从而增强了凋亡信号的传导, 因此, cIAP1的降解在细胞凋亡途径中有着关键的作用。

王晓东 (Xiaodong Wang) 和他的同事们发现他们的SMAC模拟体, 结合IAPs后增强了细胞对外源性TNF -诱导的凋亡信号的敏感性。现在, 他

们发现许多人源肺癌细胞在只有SMAC模拟体刺激的情况下也很敏感, 因为它们分泌TNF, 引起膜上TNFR1聚积, 通过死亡诱导复合物 (含RIPK1) 活化半胱天冬酶8。此外, 王和他的同事们有一个重要的发现, 他们的SMAC模拟体能抑制40%接种易感性人源肺癌细胞的动物成瘤。因此, 在治疗一些特异性肿瘤时, 即使没有联合化疗, 只给与SMAC模拟体也会非常有效。另外, 王组和其他两组研究人员都发现, 对于不分泌TNF的细胞, 联合给予SMAC和外源性的TNF也会引起细胞凋亡。

这些研究发现也适用于解释一些与人类肿瘤相关的突变。例如, 多发性骨髓瘤病人的cIAP1和cIAP2都发生了失活变异, 从而构成性活化非经典的NF B通路, 其他肿瘤也显示cIAP1表达水平增高能抑制TNF介导的凋亡。从理论上讲, SMAC模拟体疗法能够抑制肿瘤, 然而, 我们还需要进一步研究影响细胞对其敏感的因素。

原文检索:

<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200801/nrc2305.html>

 小会 编译