

最初发现BMP分子是因为这类蛋白能诱导异位的软骨和骨的形成，但目前由于其在大多数肿瘤，特别是结肠癌中的异常表达而成为研究的新热点。早在十多年前，人们发现结肠癌病例中常有*Smad4*基因的缺失，不过当时这被认为是结肠癌的发生与TGF- β 信号相关，而不是BMP信号。幼年性息肉综合症（juvenile polyposis syndrome, JPS）是一种常染色体显性遗传病，多见于儿童和青少年。患者的结肠部位通常有50-200个息肉，息肉被大量的基质包围，呈现慢性炎症状态，沿着整个肠管线性分布。

JPS患者很高的结肠癌患病风险，其家族成员中得结肠癌的可能性约为9%-50%，患胃癌和胰腺癌也有报道。目前超过50%的JPS病例中发现*Smad4*和*BMPRIA*基因发生缺失和错义突变，导致BMP信号传递受阻。这就说明BMP信号通路在肠道上皮细胞的增殖平衡中起着关键的调节作用，而BMP信号过低或失活是JPS病发的缘由。目前，通过检测细胞内Smad蛋白的磷酸化水平，发现约70%的结肠癌病例中BMP信号是失活和降低的，这就为肿瘤特别是结肠癌的临床诊断提供了重要的指标。

4) 结语

尽管BMP信号通路在动物胚胎发育、组织分化和细胞增殖更新中发挥关键作用，但有关BMP信号在结肠癌的成癌机制中扮演的角色还有待阐明。Schwarte等人利用裸鼠作为动物模型，在结肠癌和胰腺癌细胞中过量表达*Smad4*能够有效降低血管内皮生长因子的表达，进而减少肿瘤组织周围血管的生成，起到抑制肿瘤生长的效果。因此，通过*Smad4*和BMP信号通路中的其它分子来调控肿瘤血管生成可以作为抑制肿瘤的一种新方法。深入研究肠道上皮系统的分子生理机制可能为肠道疾病治疗提供一个新思路。

原文检索:

1. Hardwick JC, Kodach LL, Offerhaus GJ, van den Brink GR. Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008 Oct; 8(10): 806-812.

三 信号通路与药物靶点

近年来，人们开始尝试使用一些特异性分子药物来治疗癌症。相对于化疗而言，这种新方法能够很好地区分正常细胞和肿瘤细胞，因而能更特异地杀死肿瘤细胞，而不损伤正常细胞。在这些试验中，一些分子药物开始显现出了临床应用的前景。这也表明，通过干扰肿瘤生长和存活中所依赖的信号通路，可以起到治疗癌症的效果。下面我们将简单介绍一下关键信号通路上的一些蛋白激酶，籍此以阐明这些小分子抑制剂在多个激酶靶点上是如何工作的。

*c-src*基因是第一个被发现的原癌基因。1976年，Bishop和Varmus发现，*src*的基因产物是一个60 kDa的磷酸化蛋白^[1]。随后不久，另外2个实验室也证明了Src蛋白是一种激酶。在目前已知的50多种癌基因中，大部分都是蛋白激酶。在细胞的正常生长和增殖中，癌基因被一些信号通路抑制。但当癌基因发生突变或者被异常激活后，细胞的异常增殖将会导致肿瘤发生。针对细胞信号通路中的关键蛋白作为药物靶点，我们可以设计出相应的药物用于癌症治疗。

表3 已获准面世的药物及其针对的激酶靶点。

药物名称	编号	已知靶点
小分子化合物		
Imatinib (Gleevec)	STI-571	Abl、PDGFR、c-Kit
Gefitinib (Iressa)	ZD-1839	EGFR
Erlotinib (Tarceva)	OSI-774/CP358774	EGFR
Sorafenib (Nexavar)	BAY 43-9006	VEGFR、PDGFR、FLT3、c-Kit、 B-raf、Raf-1
Sunitinib (Sutent)	SU11248	VEGFR、PDGFR、FLT3、c-Kit
生物制剂		
Trastuzumab (Herceptin)	-	ErbB2 (HER-2/neu)
Cetuximab (Erbix)	-	EGFR
Bevacizumab (Avastin)	-	VEGF

数据来源: *Nature*

酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 是最早一批被发现与肿瘤发生相关的激酶。通过与生长因子配体相结合, 酪氨酸激酶通过形成同源二聚体或异源二聚体来激活它们胞内的激酶结构域, 随后激活下游的信号通路级联反应, 刺激细胞增殖和生长。针对RTKs作为药物靶点, 可以设计出用于治疗癌症的药物, 这些药物包括针对RTK配体或者受体本身的抗体, 或是针对RTKs激酶胞内结构域的小分子化学抑制剂。血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 家族是目前研究最多的酪氨酸激酶。在肿瘤细胞中, 通过酪氨酸激酶受体激活并协同作用的二大信号通路分别是MAPK和PI3K-AKT-mTOR信号通路, 被激活的信号通路随后调节细胞的存活、增殖、迁移和凋亡等许多重要的生物学过程 (如图15)。这些信号通路一旦发生异常, 就会导致细胞癌变, 因此这类激酶对于癌症的发生具有重要作用。我们把人类基因组中所有编码的激酶称为激酶组, 它涵盖了500多种蛋白激酶, 提供了丰富的药物靶点资源用于抗癌药物的开发。迄今为止, 针对蛋白激酶的8种抗癌药物已获批准面世 (表3), 同时还有超过100种的药物正处于临床试验阶段, 这些已经处于研发后期阶段的药物也是主要针对酪氨酸蛋白激酶的。

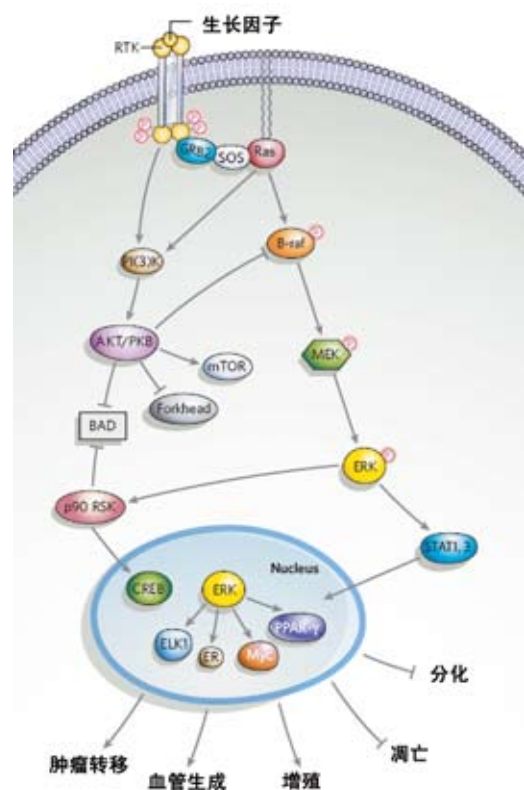


图15 由酪氨酸激酶受体 (RTK) 激活的信号通路及其生物学功能

图片来源: *Nature*

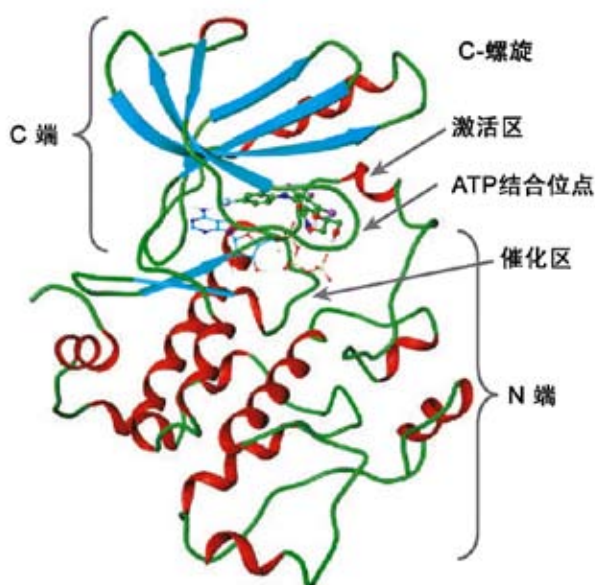


图16 药物PD318088抑制MEK1激酶活性的方式

图片来源: *Nature*

根据蛋白激酶的结构特点，我们可以设计出抑制激酶活性的药物靶点。蛋白激酶通常具有一个ATP结合活性位点，这个位点通常也是设计小分子抑制剂的靶位点。很多激酶抑制剂就是通过与细胞质中的ATP竞争这个ATP结合位点，以达到抑制激酶活性的效果（如图16）。大多数激酶的ATP结合位点非常保守，筛选出的这类小分子抑制剂往往具有广泛的激酶抑制效果。如果它们的抑制效果没有很好的特异性，就不能达到临床治疗的要求。对p38 MAPK（mitogen-activated protein kinase）的研究为开发特异性的激酶抑制剂提供了一种新的思路。这项研究结果证明，如果选择靠近ATP结合位点的氨基酸残基作为药物靶点，就能够实现很高的特异性，同时也具有抑制ATP结合的效果。即使是针对同源性非常高的激酶，通过这种策略筛选得到的抑制剂也具有很好的特异性。随着越来越多激酶晶体结构的获得，这种具有高度特异性的小分子抑制剂也被广泛开发利用到癌症治疗中。目前，用这种策略筛选得到的75种激酶抑制剂已经成功进入临床试验阶段，不日即可面市。

随着研究的深入，人们还发现了小分子化合物抑制激酶活性的另一种机制。先前，人们发现激酶MEK（MAPK kinase）的抑制剂PD98059和U0126并非通过竞争ATP结合位点来实现激酶的抑制效果，而可能是通过某种方式与MEK1和MEK2相互作用。这种新的结合模式给人们很大的启发，由于它避开了保守的ATP结合位点，因而极大地提高了特异性。最近，激酶MEK1结合抑制剂CI-1040后的结晶结构也证实抑制剂CI-1040并没有结合到MEK1的ATP结合位点，而是结合在ATP结

合位点附近。由于激酶MEK1结合了CI-1040后导致了构象变化，使得胞质内的ATP无法与MEK1正常结合，从而使MEK1失去激酶活性。与其它的蛋白激酶的氨基酸序列相比，这个CI-1040的结合位点具有很低的相似性，从而极大地提高了抑制效果的特异性。

这种策略也为我们寻找具有特异性阻断MAPK信号通路的药物提供了一个很好的思路。然而激酶抑制剂的筛选没有规律可循，并不能通过结合位点的相似性来推断抑制剂的有效性。我们期待，随着激酶空间结构的深入研究，抑制剂的筛选方法也将会变得更加便捷。

很多癌症是由于若干个基因同时突变造成的，所以在开发具有高度特异性的激酶抑制剂的同时，更需要有一种药物能够同时抑制多个激酶的激酶活性，从而达到更有效的治疗效果。几十年来，癌症专家普遍利用多种药物的不同组合来治疗肿瘤疾病。但是，目前我们对于信号通路和肿瘤遗传学的理解还不足以评估哪些药物的组合能够对某种肿瘤产生最大的疗效。随着抑制剂数据库的扩大，人们发现一系列针对多个靶点的激酶抑制剂。Nexavar（又称sorafenib，中文名称“索拉非尼”）是美国食品药品监督管理局（FDA）批准的第一个口服类多激酶抑制剂，其药物靶点是肿瘤细胞和肿瘤血管上的酪氨酸激酶受体。这些激酶受体包括RAF激酶、血管内皮生长因子受体2/3（VEGFR-2、VEGFR-3）以及血小板衍生生长因子受体 β （platelet-derived growth factor receptor- β ，PDGFR- β ）等，它们在肿瘤细胞的增殖及血管生成过程中扮演了至关重要的角色。

2005年12月，sorafenib作为晚期肾癌的治疗药物，获得美国FDA快速批准，这是美国FDA十年来批准的第一个治疗肾癌的药物。2006年，美国FDA审批通过sorafenib用于转移性肝癌的治疗。2007年，美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）的III期临床报告显示，肝癌患者服用sorafenib后总存活期提高了44%，达到10.9个月。此外，临床研究结果还表明，sorafenib对黑色素瘤、肺癌等也有潜在的抗肿瘤效应，用于治疗转移性黑色素瘤、皮肤癌和肺癌的临床试验仍在进行中。

除了小分子抑制剂以外，针对单一靶点的特异性抗体，也可作为癌症的治疗药物。第一个获得美国FDA批准的是治疗乳腺癌的特效药物Herceptin，该药物的主要成分是抗HER2单克隆抗体，它的作用靶点是乳腺癌细胞膜上的表皮生长因子受体ErbB2（HER-2/neu）。因此，Herceptin的主要适宜人群是过量表达HER2的乳腺癌患者，该人群约占所有乳腺癌患者的20~30%。在中国，Herceptin也已进行临床试验，并被中国国家药品监督管理局批准作为新药上市，在中国药名译为“赫赛汀”。目前，更多的抗体药物正处于临床试验阶段。

酪氨酸激酶因其在癌症发生过程中的重要作用日益引起了研究人员的关注。在过去的几年中，以酪氨酸激酶为靶点的新药的研发进展飞速，sorafenib和Herceptin的上市无疑是癌症信号通路的分子靶向治疗的里程碑。我们相信，对癌症信号通路和药物靶点的深入研究，将为人类最终攻克癌症开辟了广阔的前景。

原文检索：

1. Sebolt-Leopold JS, English JM. Mechanisms of drug inhibition of signalling molecules. Nature. 2006 May 25; 441(7092): 457-462.

癌症基因治疗

1) 基本概念

基因治疗（gene therapy）是指利用分子生物学方法将人的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞或组织中，以纠正基因的缺陷或者发挥治疗作用，从而达到治疗疾病的一种现代生物学新技术。尽管这项技术还处于起步阶段，但是在一些案例中已经取得了成功。基因治疗的靶细胞主要分为两大类：体细胞和生殖细胞。针对生殖细胞的基因治疗，因其能引起遗传改变而受到限制。因此，目前开展的基因治疗仅限于体细胞。

2) 首例基因治疗

早在十几年前，也就是1990年的9月14日，美国国立卫生研究院（NIH）的W. French Anderson博士等人获准实施人类历史上第一例基因治疗的临床试验（如图17）。这名4岁的小女孩Ashanti DeSilva患有重度联合免疫缺陷综合征（severe combined immunodeficiency, SCID）。她体内先天性缺少腺苷脱氨酶（Adenosine Deaminase, ADA），致使细胞内脱氧腺苷大量积累，导致T淋巴细胞中毒死亡。由于缺乏正常人的免疫系统，她非常容易受到细菌和病毒的感染。患有这种遗传疾病的小孩通常最后都会因感染而死亡，很难活到成年，即使一场常见的水痘，对于她来说都是致命的打击。所以Ashanti一直过着



图17 （左）Anderson 博士和四岁的Ashanti DeSilva。
（右）基因治疗后17岁时的Ashanti DeSilva

图片来源：Science