

# 专题译述

特约编辑：陈跃磊 刘彬

## 细胞信号通路与癌症发生

三十多年来，从第一个癌基因的克隆到新一代癌症治疗方法的诞生，有关癌症的研究突飞猛进。研究发现，调控细胞正常生长、分化、增殖和凋亡的信号通路众多，如果这些信号发生异常，就会导致细胞癌变。于是，这些信号通路中的重要因子日益成为抗癌药物筛选和癌症治疗中的关键靶点。目前，一些能够阻断致癌信号的分子已被成功应用于临床癌症治疗。人们有理由相信，利用细胞信号通路寻找阻断癌症发生的方法，将为癌症的诊断、监测和治疗带来新的契机。

下文我们将对细胞信号通路与癌症发生做一个简单的叙述。

### 一 背景知识

**核**心提示：在各种疾病中，癌症可谓是“头号杀手”。美国国立癌症研究院（NCI）根据历年统计数据，估计2008年全美新增癌症患者140多万，全年因癌症而死亡的人数超过57万人。卫生部肿瘤防治办公室提供的数据显示，我国每年癌症新发病例220万，因癌症而死亡的人数为160万。我国的癌症发病、死亡和现患水平均居世界较高水平，并呈逐年上升的态势，癌症防治任务异常艰巨，新型疗法的开发与新型药物的研发工作刻不容缓。

陈跃磊，男，中国科学院上海生命科学研究院在读博士，  
研究方向：细胞生物学、发育生物学。

刘彬，男，中国科学院上海生命科学研究院在读博士，  
研究方向：细胞生物学、分子生物学。

## 1 肿瘤与癌症

肿瘤 (tumor) 是指在各种致瘤因素作用下, 机体局部组织的细胞在基因水平上无法调控自身的生长过程, 导致单克隆性异常增生而形成的新生物。这种新生物常形成局部肿块, 因而得名。根据肿瘤的生长特性及其对机体的危害程度, 一般分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类。这种分类对于肿瘤的诊断、治疗以及预测疾病的发展情况都具有十分重要的意义。

恶性肿瘤也称作癌症 (cancer)。它是一类由生长失控的异常细胞侵害正常组织器官所引起的疾病的统称。癌细胞通过血液和淋巴系统入侵机体的其它部位, 从原发的部位到其它器官形成新的肿瘤的过程被称为癌症转移 (metastasis)。生物体的所有组织和部位都会发生癌变, 目前已知的癌症种类超过100多种。大多数癌症以最初产生癌细胞的器官而得名, 如直肠癌、肺癌等; 也有以癌细胞的细胞类型而命名的, 如位于皮肤基底的癌细胞被称为皮肤基底细胞癌 (basal cell carcinoma)。根据癌细胞的特点和来源, 癌症主要分为五大类 (表1)。

表1 五大癌症类别

类别 (中文/英文)	特点和来源
癌/carcinoma	一种恶性瘤, 来源于上皮细胞, 累及皮肤、粘膜、腺体及内脏器官; 如皮肤癌、肺癌、结肠癌等。
肉瘤/sarcoma	来源于间叶组织, 累及肌肉、结缔组织及软骨; 如骨癌等。
血癌/leukemia	一种造血组织的恶性疾病, 又称白血病。
淋巴瘤和骨髓瘤/lymphoma & myeloma	一种存在于免疫系统的恶性肿瘤。
中枢神经系统癌症/central nervous system cancer	一种位于大脑和脊髓的癌症; 如脑癌等。

癌症病变的基本单位是癌细胞。通常情况下, 细胞的分裂增殖和生长受到严格调控。以人为例, 人体细胞损伤或衰老死亡后就会被新生细胞取代, 以维持正常的机体功能。绝大部分人体细胞都可以增殖, 但这种增殖是有限度的。在某些外界和体内的因素作用下, 一些细胞的遗传物质发生了改变, 从而导致细胞增殖过程失控, 这些细胞就成为了癌细胞 (图1)。癌细胞无止境地增殖, 大量消耗患者体内的营养物质。同时, 癌细胞还能释放出多种毒素, 使人体产生一系列症状。如果未能及时发现与治疗, 它就会转移至全身各处生长繁殖, 导致人体消瘦、无力、贫血、食欲不振、发热及内脏器功能受损, 最终导致死亡。

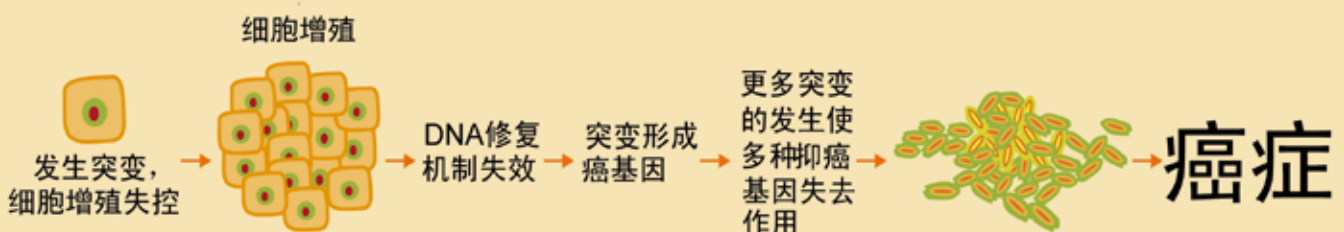


图1 癌细胞的产生  
图片来源: NIH

## 2 癌基因与抑癌基因

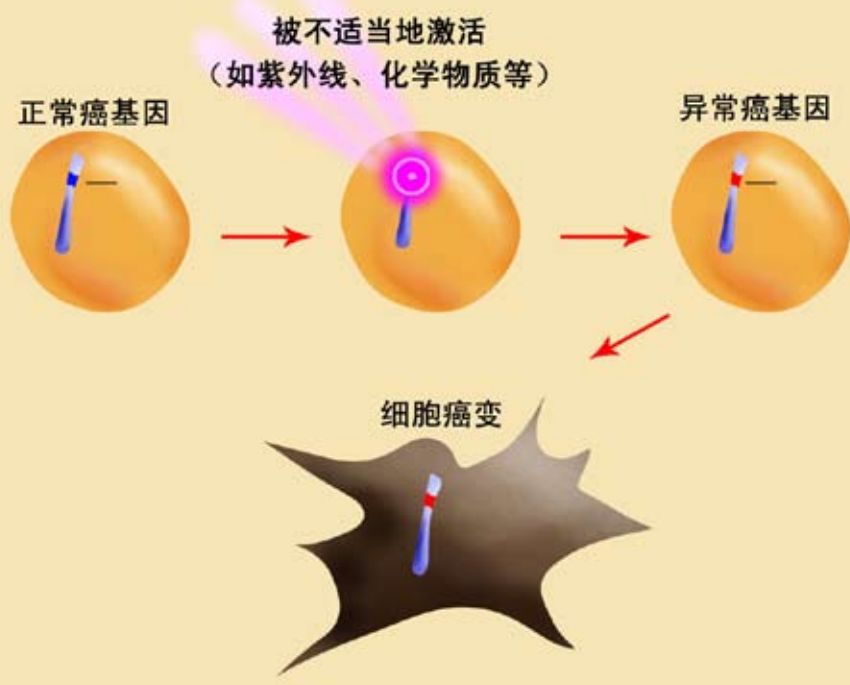


图2 癌基因的形成

图片来源: *The Science Creative Quarterly*

上个世纪七十年代以来,随着分子生物学技术的不断发展,癌症的研究步入了基因水平。人们发现,基因突变与癌症发生息息相关。1976年, J. M. Bishop和H. E. Varmus发现宿主细胞基因组内含有与鸟类Rous肉瘤病毒高度同源的*src*基因,并首次提出细胞癌基因(cellular oncogene, c-onc)的概念<sup>[1]</sup>,从而分享了1989年的诺贝尔生理医学奖。

顾名思义,癌基因(oncogene)就是指一类会引起细胞癌变的基因。其实,体内的癌基因有其正常的生物学功能,它的蛋白质产物参与细胞正常的生长、分化和增殖。只有当细胞的癌基因被不当地激活后,才会在没有接收到生长信号的情况下仍然不断地促使细胞生长或使细胞免于凋亡,最后导致细胞癌变(图2)。

迄今为止,人们已经发现了近百种癌基因。此外,多种癌基因在进化上相当保守,如癌基因*ras*在酵母、果蝇、小鼠和人的正常基因组均有存在,这也是癌基因具有正常功能的一个有力佐证。

抑癌基因(anti-oncogene)又称肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene),是指能够抑制细胞癌基因活性的一类基因,其功能是抑制细胞周期,阻止细胞数目增多以及促进细胞凋亡。1987年G. Klein提出肿瘤抑制基因这个概念,使得肿瘤生物学的研究又向前跨进了一步<sup>[2]</sup>。目前共发现十多种抑癌基因,*p53*基因是于1979年发现的第一个肿瘤抑制基因<sup>[3]</sup>。起初,它被认为是一种癌基因,因为它能加快细胞分裂的周期;以后的研究发现只有在*p53*基因失活或突变时才会导致细胞癌变,才认识到它是一个肿瘤抑制基因。

## 3 细胞信号转导

信号通路(signal pathway)的提出最早可以追溯到1972年,不过那时被称为信号转换(signal transmission)。1980年, M. Rodbell在一篇综述中提到信号转导(signal transduction),此后这个概念就被广泛使用了<sup>[4]</sup>。信号通路是指能将细胞外的分子信号经细胞膜传入细胞内发挥效应的一系列酶促反应通路。这些细胞外的分子信号(称为配体,ligand)包括激素、生长因子、细胞因子、神经递质以及其它小分子化合物等。当配体特异性地结合到细胞膜或细胞内的受体(receptor)后,在细胞内的信号又是如何传递的呢?

细胞内各种不同的生化反应途径都是由一系列不同的蛋白组成的，执行着不同的生理生化功能。各个信号通路中上游蛋白对下游蛋白活性的调节（包括激活或抑制作用）主要是通过添加或去除磷酸基团，从而改变下游蛋白的立体构象完成的。所以，构成信号通路的主要成员是蛋白激酶和磷酸酶，它们能够快速改变和恢复下游蛋白的构象。从细胞受体接收外界信号到最后做出综合性应答，不仅是一个信号转导过程，更重要的是将外界信号进行逐步放大的过程。受体蛋白将细胞外信号转变为细胞内信号，经信号级联放大、分散和调节，最终产生一系列综合性的细胞应答，包括下游基因表达的调节、细胞内酶活性的变化、细胞骨架构型和DNA合成的改变等（如图3）。这些变化并非都是由一种信号引起的，也可以通过几种信号的不同组合产生不同的反应。

原文检索：

1. <http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>
2. [http://en.wikipedia.org/wiki/Signal\\_transduction](http://en.wikipedia.org/wiki/Signal_transduction)

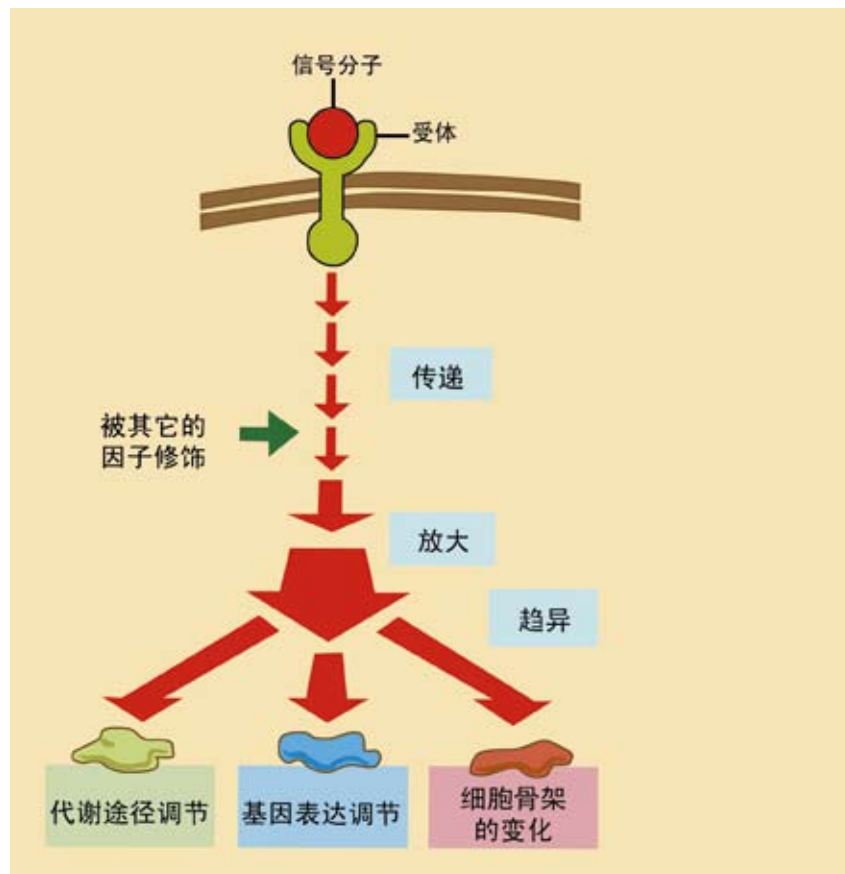


图3 信号转导与细胞应答

图片来源：Google

## 二 癌症发生中的关键信号通路

### 导读：

信号传递过程是细胞对外界刺激产生反应并最终引发特异性生物学效应的有效方式。几十年的基础研究正在逐渐阐明癌症发生、生长和转移过程中的关键信号通路，同时针对信号通路的药物筛选也令治愈癌症成为可能。2008年10月份《癌细胞》（*Cancer Cell*）杂志刊登了 Mignon L. Loh博士领导的研究小组的成果，他们以白血病JMML为研究对象，通过流式细胞仪技术在单细胞水平上发现了JAK-STAT5信号通路才是癌细胞形成和生长的关键信号。这项成果为研究癌症的形成机制带来了新的思路，而未来采用单细胞检测癌症的技术也为癌症的诊断和治疗带来契机。接下来，我们将逐一介绍包括JAK-STAT信号在内的癌症发生过程中的几大主要信号通路。