

## 6) 前景展望

癌症基因治疗的推广主要依靠生物工程与临床医学技术的发展。基因治疗的原理是可行的，但是如何将这些原理应用到实际治疗中仍然面临很大的困难。目前，大多数的治疗方案仍处于临床前试验或早期的临床试验阶段，对于它们能否最终成功尚未可知。虽然，基因治疗的第一代药剂已经进入临床，并显示出了一定程度的疗效，但现在要对基因治疗的效果做出一个结论还为时过早。

在基因治疗中，针对已知靶蛋白的小分子药物和抗体，可能是最有前景的治疗药剂。对于大部分的制药公司来说，小分子药物是最传统也是最受青睐的治疗策略。目前，已有极少的小分子药剂被批准用于癌症的治疗。小分子药物STI-571 (Gleevec) 在治疗早期慢性髓细胞白血病中取得了显著疗效，这说明一个属于小分子药剂的新时代已经来临了。但是，这些药剂的特异性、安全性和抗药性等问题始终摆在我们面前，而且这些问题常常会被那些不熟悉药物研发过程的研究者所低估。除此之外，抗体药剂又一次被人们所重视。相对于

小分子药剂而言，抗体在药理学和毒理学上都具有更好的属性，而且人源化的抗体不会像病毒载体那样产生很强的免疫反应。但是，肿瘤细胞表面只有很少部分的靶点分子可以采用抗体治疗，这也成为抗体药剂发展过程中的一个瓶颈。

1999年，治疗时由于采用的腺病毒载体产生了严重免疫反应，年仅18岁的Jesse Gelsinger成为第一个因基因治疗而死亡的人。这也警示人们对基因治疗不能过于乐观，基因治疗作为未来癌症治疗的一个具有前景的治疗手段，还有很长远的路要走。

原文检索:

1. [http://en.wikipedia.org/wiki/Gene\\_therapy](http://en.wikipedia.org/wiki/Gene_therapy)
2. Hepeng Jia. Gene therapy finds welcoming environment in China. *Nature Medicine* 12, 263 - 264 (01 Mar 2006)
3. Sue Pearson, Hepeng Jia, Keiko Kandachi. China approves first gene therapy. *Nature Biotechnology* 22, 3 - 4 (01 Jan 2004)

## 五 经典文献导读

### 1 第一个癌基因src的发现和癌基因概念的提出

Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*. 1976 Mar 11; 260(5547): 170-173.

### 2 肿瘤抑制基因概念的提出

Klein G. The approaching era of the tumor suppressor genes. *Science*. 1987 Dec 11; 238(4833): 1539-1545.

### 3 第一个肿瘤抑制基因p53的发现

Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979 Mar 15; 278(5701):261-263.

### 4 信号转导概念的提出

Rodbell M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. *Nature*. 1980; 284 (5751): 17-22.

### 5 TNF的发现

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Sep; 72(9): 3666-3670.

## 6 NF- $\kappa$ B的发现

Singh H, Sen R, Baltimore D, Sharp PA. A nuclear factor that binds to a conserved sequence motif in transcriptional control elements of immunoglobulin genes. *Nature*, 1986, 319: 154-158

## 7 酵母中TOR蛋白的发现

Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*. 1991 Aug 23; 253(5022):905-9.

## 8 哺乳动物mTOR的克隆

Brown EJ, Albers MW, Shin TB, Ichikawa K, Keith CT, Lane WS, Schreiber SL. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature*. 1994 Jun 30; 369(6483):756-8.

## 9 第一个人类癌基因*ras*的发现

Parada LF, Tabin CJ, Shih C, Weinberg RA. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. *Nature*. 1982 Jun 10; 297(5866):474-8.

## 10 激酶Raf-1的发现

Rapp UR, Goldsborough MD, Mark GE, Bonner TI, Groffen J, Reynolds FH Jr, Stephenson JR. Structure and biological activity of v-raf, a unique oncogene transduced by a retrovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Jul; 80(14):4218-22

## 11 第一个*Wnt*基因的克隆

Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*. 1982 Nov; 31(1):99-109.

## 六 中英文对照表 (Abbreviations)

英文简称	英文全称	中文
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髓系白血病
APC	adenomatous polyposis coli	腺瘤性结肠息肉病蛋白
BMP	bone morphogenetic protein	骨形态发生蛋白
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髓系白血病
I $\kappa$ B	Inhibitory protein of NF- $\kappa$ B	核因子- $\kappa$ B抑制蛋白
IKK	I $\kappa$ B kinase	核因子- $\kappa$ B抑制蛋白激酶
JAK	Janus kinase	酪氨酸激酶
JH	JAK homology domain	JAK同源结构域
JPS	juvenile polyposis syndrome	幼年性息肉综合症
LPS	Lipopolysaccharides	脂多糖
LT	lymphotoxin	淋巴毒素
MPD	myeloproliferative disorders	骨髓增生综合症
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳动物雷帕霉素靶点
NF- $\kappa$ B	nuclear factor-kappa B	核因子- $\kappa$ B
PDK1	phosphoinositide-dependent kinase 1	磷脂酰肌醇依赖型激酶1
PDGFR- $\beta$	platelet-derived growth factor receptor- $\beta$	血小板衍生生长因子受体 $\beta$
PI(3)K	phosphatidylinositol-3-kinase	磷脂酰肌醇-3-激酶
PI3P	phosphatidylinositol 3-phosphate	3-磷酸磷脂酰肌醇
PIP2	phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate	4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇
RHD	Rel homology domain	Rel同源结构域
RIP	receptor interacting protein	受体相互作用蛋白
RTK	receptor tyrosine kinase	酪氨酸激酶受体
SCID	severe combined immunodeficiency	重度联合免疫缺陷综合症
STAT	signal transducer and activator of transcription	信号传导及转录激活因子
TNF	tumour necrosis factor	肿瘤坏死因子
TNFR	tumor necrosis factor receptor	肿瘤坏死因子受体
TRAF	TNFR-associated factor	肿瘤坏死因子受体相关因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮生长因子受体