

肿瘤研究在经历了上个世纪 70 年代的癌基因时代, 80 年代的抑癌基因时代, 90 年代的多基因时代, 进入新的世纪以来, 人们已不再满足于孤立地研究癌基因或抑癌基因的结构变化, 而是将其以蛋白组的形式、以基因家族的形式与细胞的重要生命活动联系在一起, 引发了一系列的重大突破, 包括肿瘤多步骤理论的提出, DNA 修复理论的形成, 细胞凋亡理论的形成, 细胞周期核心机制的阐明, 细胞周期启动机制的阐明, 细胞中多条信号转导途径的阐明, 最终使科学家们冲出了癌症研究在黑暗中摸索与茫然的处境, 看到了曙光。抗癌药物的研究也随着理论的更新和技术的进步, 从非选择性的细胞毒药物的筛选转向高选择性的靶向药物的寻找。目前已有近百种分子靶向药物用于临床和正在进行临床研究, 为癌症的治疗尤其实体肿瘤的治疗起到了积极地推动作用。

进入新的世纪, 随着分子生物学技术的发展和肿瘤分子机制的深入认识, 新型抗肿瘤药物不断出现。自 2005 年以来, 美国 FDA 和欧洲 EMEA 正式批准上市的抗肿瘤药物有 24 个(孤儿药除外)。据不完全统计, 2010 年全球正处于临床研究阶段的抗肿瘤新药达 470 多个, 共涉及 2760 多项临床研究, 其中 III 期临床试验达 231 项, 涉及新药 50 多个。其中包括细胞毒药物中的烷化剂、抗代谢药、铂类、蒽环类和微管稳定剂; 内分泌治疗药; 免疫治疗药; 基因治疗药; 分子靶向抗肿瘤药中的酪氨酸激酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂、血管内皮细胞增殖抑制剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂、热休克蛋白抑制剂以及多聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂等。

近年来, 抗肿瘤药物研究取得了长足的进步, 种类繁多, 其中分子靶向药物的研究占主导地位。但仍存在着许多问题, 首先, 肿瘤发生发展机制尚未完全阐明, 抗肿瘤药物单药治疗效果并未提高 (<30%); 其次, 肿瘤耐药问题仍是目前治疗失败的主要原因之一, 新靶点的揭示和不同靶点药物联合应用, 在某种程度上克服或延缓了耐药问题, 但多药耐药的机制还有待于进一步阐明; 再次, 与传统细胞毒类药物相比, 分子靶向药物的不良反应较少, 但所引起的某些反应仍需引起高度重视, 如皮肤反应、间质性肺炎、心血管不良反应等; 再者, 分子靶向药物长期应用所带来的耐药问题等等。总之, 随着肿瘤发病机制的逐步阐明, 坚信针对肿瘤的特异性药物将不断出现, 肿瘤患者的生存质量将不断提高, 甚至长期带瘤生存已成为可能, 肿瘤也完全有可能像糖尿病、高血压一样成为一种可控的慢性病与机体长期和平共存。

## 脂肪肉瘤分化与复发的机理及其治疗药的初步研究

徐强 王璐 沈燕

南京大学医药生物技术国家重点实验室 南京 210093

脂肪肉瘤是常见的一种恶性软组织肉瘤, 根据恶性程度不同可分为: 高分化型、粘液型、圆细胞型、多形型和未分化型脂肪肉瘤。手术是脂肪肉瘤治疗的第一选择, 但不断的复发和多次手术给患者造成了极大的痛苦, 且使手术变得越来越困难; 放疗由于总体上不敏感、并非是其主要治疗手段; 化疗一般只适于恶性度较高的脂肪肉瘤类型, 但目前尚无特效的化疗药物, 常用阿霉素、顺铂、异环磷酰胺、长春新碱等联合治疗。尽管人们一直致力于寻找脂肪肉瘤的

特异性治疗药物，但由于对其发生发展机理缺少深入的了解以及缺少合适的病理模型和药物发现技术，这方面的报道甚少。

我们的研究发现姜黄素可选择性地抑制脂肪肉瘤细胞的生存率而并不杀伤正常脂肪来源细胞，姜黄素可诱导脂肪肉瘤细胞发生 Caspase 8/3 通路依赖性的凋亡，其作用系通过直接结合并抑制脂肪肉瘤特异性高表达的肌浆网钙蛋白 (SERCA2b) 的活性，破坏细胞内钙离子的稳态，从而引发脂肪肉瘤细胞的内质网应激。脂肪肉瘤细胞发生内质网应激的过程中，上调的 CHOP 蛋白转录 TRAIL-R2 (DR5)，继而活化其下游的 Caspase 8，引发细胞凋亡。我们还发现脂肪肉瘤细胞高表达 SERCA2b，66.7% 的人脂肪肉瘤临床样本中可检测到 SERCA2b 的阳性表达，且与脂肪肉瘤的恶性程度呈正相关。

脂肪肉瘤是来源于恶化的间叶组织细胞，其恶性程度与分化程度密切相关，我们进一步探讨了 SERCA2b 在脂肪肉瘤细胞分化方面的功能。发现脂肪肉瘤细胞系和原代脂肪肉瘤细胞均可在体内发生分化，稳定表达的 SERCA2b 可引起细胞内 ROS 积累，抑制脂肪细胞分化的关键蛋白 PPAR- $\alpha$  的转录活性及其下游脂肪分化相关基因的转录，最终引起细胞对于分化的抵抗。

鉴于脂肪肉瘤的高复发率，我们建立了以脂肪肉瘤复发为背景的体内模型，从低度恶性的脂肪肉瘤细胞系中，筛选出一高恶性程度亚系，发现整合素 6 在该亚细胞系中表达显著增加，进一步筛选出 6 高表达的干细胞样亚群。后者具有极强的体内增殖能力、体外克隆能力和自我更新能力，复发性脂肪肉瘤样本中也检测到 6 阳性细胞亚群，提示整合素 6 可作为人脂肪肉瘤干细胞样细胞的鉴别 marker 之一。同时，氨基肽酶 N (CD13) 和整合素 6 在该亚群共同高表达，且 Bcl2 表达显著提高，CD13 抑制剂可抑制该细胞亚群，导致细胞线粒体通路的凋亡。

以上结果首次发现能治疗脂肪肉瘤的小分子化合物姜黄素及其作用的靶分子 SERCA2b，在此基础上研究了 SERCA2b 在抵抗脂肪肉瘤分化的作用，进一步发现并鉴定出脂肪肉瘤中存在的干细胞样细胞亚群及其特征。这些发现对于阐明脂肪肉瘤分化及复发的机理、研制脂肪肉瘤治疗药物具有指导意义。

本研究受国家自然科学基金创新群体项目 (30821006) 和江苏省创新学者攀登项目 (BK2008022) 资助。

## 阻止 PD 病理进程的治疗新策略

胡刚

南京医科大学神经药理实验室 南京 210029

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种严重危害中老年人健康、以黑质一纹状体多巴胺 (DA) 能神经元进行性丢失为主要病理特征的第二大类神经退行性疾病。在我国 65 岁以上人群中 PD 的发病率约 2%，占世界 PD 患者总数的 40% 以上，且有逐年增高的趋势，造成巨大的经济和社会负担。半个多世纪以来，多巴胺替代疗法一直是临床治疗 PD 的主要手段。目前临床使用的左旋多巴和多巴胺受体激动剂等药物仅能缓解症状，并不能阻止 PD 的病理进程和降低死