

## 肿瘤信号转导与抗肿瘤新药开发

### Tumor signal transduction and development of new anti-tumor drugs

王红阳 (第二军医大学东方肝胆外科医院,上海 200438)

[关键词] 肿瘤;抗肿瘤药;信号转导

[中图分类号] R 979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2007)07-0747-02

长期以来,癌症是世界上最重要的致死因素之一。流行病学数据表明,在过去的数十年中,每年死于癌症的人口达到将近 7 百万。据估计,到 2020 年,每年的新发癌症病例与因肿瘤致死人口将分别达到 1 600 万与 1 千万。

肿瘤是在遗传和环境因素的作用下,随着多基因渐进性突变的积累而产生和发展的。这些改变通过逐级信号转导,最终导致肿瘤的恶性表型,如不受控制的增殖、凋亡能力的低下和转移能力的获得等。这种信息的转导和传递由细胞信号转导系统完成。所谓细胞的信号转导系统,是指细胞膜上受体接受到的外来的刺激和信号,经包括酶作用在内的各种相互作用将信号放大和转换,进而调节细胞的代谢、生长、增殖、应激、发育和凋亡等各种生命活动的精密和完善的系统。它包括众多的信号途径,而各不相同的通路间又保持息息相关的相互作用与交叉。一种信号可能同时激活数条信号转导通路,同一信号蛋白又可能接受来自多条途径的信息,通路间还存在串话(cross-talk),它们间的相互调节和制约组成了高度有序的信号转导调控网络,并在一定程度上决定着生物的生与死的进程。

信号转导与疾病密切相关。肿瘤的发生、发展和转移过程伴随着一系列蛋白激酶的异常激活,而

人类基因组编码超过 500 种蛋白激酶,其中包含丰富的干扰肿瘤生长和存活的潜在药物靶点。细胞信号转导领域的科学家们正在努力寻找信号转导通路中的关键节点蛋白,以研发控制肿瘤发生、发展与转移的新药。

近数十年的临床研究已经确认酪氨酸磷酸激酶抑制剂在部分癌症人群中安全有效,如贺赛汀、格列卫、易瑞莎、他昔瓦、索拉菲尼等,但它们主要为单靶点抑制剂。肿瘤在发生、发展和治疗过程中可积累众多的遗传改变,多数患者最终会产生药物抗性,而多靶点抑制剂以及多种靶向药物与化疗药的联合在一定程度上克服了耐药突变的产生,可显著提高药物治疗的有效性。因此多靶点联合阻断信号转导与多药联合是肿瘤治疗和新药研发的一个新的方向。

未来分子靶向治疗的研究将集中在以下几方面:抗肿瘤新药靶点的筛选和鉴定,小分子抑制剂的研发,提高药物对肿瘤特异性疗效,联合治疗方案的设计和优化等,最终实现肿瘤的个性化治疗。

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-12

[本文编辑] 尹 茶

[作者简介] 王红阳,博士,教授、主任医师,博士生导师,中国工程院院士。