



抗血管生成药物 对肿瘤的影响

作者 Jeremy Cherfas*

20世纪70年代早期, 已故的Judah Folkman(当时在哈佛医学院)写了一篇开创癌症治疗新天地的论文, 他发现在培养时许多肿瘤长至差不多大小就会停止生长。Folkman认为缺少血液供给是肿瘤停止生长的原因。没有血管运送养分至肿瘤实体中, 肿瘤细胞就不能继续分裂和生长。Folkman认为这是一个有前途的新治疗途径: 阻断血管生长, 饿死肿瘤。

虽然一开始这一想法在医疗机构不受欢迎, 但研究还是继续了下去, 阻断血管增殖的抗血管生成药物最终还是在某些类型的肿瘤上显现了效果。虽然这一新疗法改变了临床治疗的方式, 但是治疗结果却令人困惑。抗血管生成药物似乎使肿瘤的生长停止了, 病人病情也相当稳定, 但是并未使病人的寿命延长多少。药物似乎减缓了肿瘤的生长, 但最后还是肿瘤的扩散占了上风。现在, 论文#1和#2让我们对到底发生了什么有了丰富的认识。

同期发表在*Cancer Cell*上的两篇文章呈现出本质上相似的实验和结果。两个研究组都使用抗血管生成药物处理小鼠, 然后观察肿瘤的变化情况, 肿瘤来源于易患癌症小鼠中自然发生的肿瘤或者静脉注射的培养细胞。药物确实能抑制肿瘤的原发性生长, 但似乎又通过提高肿瘤细胞扩散、侵入新组织的能力缩短了生存期。

相对于原发性肿瘤生长, 肿瘤从原发组织到其他组织的扩散或转移是更常见的致死原因。之前的研究证实抗血管生成药物减缓了原发性肿瘤生长, 但是并没有对肿瘤的转移情况进行过考察。加拿大多伦多的Robert Kerbel研究组(论文#2)探索的是: 如果在注射之前停止抗血管生成药物处理, 被注射的肿瘤会怎么样呢? 肿瘤的转移会更快更广, 这一结果暗示药物通过某种方式引发或调整不同器官使其更容易接受侵入细胞。

来自Douglas Hanahan(加州大学旧金山分校)和Oriol

Casanovas(西班牙加泰罗尼亚肿瘤研究所)领导的团队发表的论文#1进一步显示了破坏一个血管生成受体基因(功能上与阻断受体等同)会得到几乎完全相同的结果: 阻断了原发性肿瘤的生长, 但增强了转移。

这是怎么回事呢? 一种假设是抗血管生成治疗选择了能更好耐受缺氧的肿瘤细胞。肿瘤细胞比正常细胞更能耐受低氧, 切断对肿瘤中心的供血能够很好地选择出耐受性更好的肿瘤细胞。由于能更好地耐受缺氧, 这些细胞一旦增殖扩散, 对抗血管生成药物的抗性会变得更强。

而且, 肿瘤细胞可以通过开启有助于自身迁移出瘤体进入周围器官的进程, 如改变细胞表面的粘附分子来响应低氧环境。因此, 很可能对低氧抗性细胞的选择能够用来解释抗血管生成药物的影响。缺氧细胞对放疗和化疗也更有抗性, 这也可以部分解释抗血管生成治疗最终的不良预后。

另一方面, 缺氧细胞还有其他能增加肿瘤扩散的响应方式。肿瘤细胞可以募集循环的骨髓细胞, 这些骨髓细胞会分化并提供更多的氧气。它们可以利用不会被药物阻断的已有血管, 围绕并沿着血管扩散侵入其他组织。Hanahan和Casanovas指出, 这种现象发生在一组使用了某种类型脑瘤的实验设定中, 这种肿瘤扩散被认为更有意义。

当然, 重要的问题是了解了抗血管生成药物的影响后, 能否据此设计出更有效的治疗方案。如果将存在特异性靶向肿瘤转移过程的药物与抗血管生成药物联用会不会更有效呢? 也许其他形式的化疗能够通过改变肿瘤的供血受益。有迹象表明阻断剂靶向的血管生成基因存在个体差异, 也许可以筛选出对血管生成抑制引起的不良后果最敏感的血管生成基因变体。了解肿瘤细胞的强项有助于发现其更多的弱点。

*Jeremy Cherfas博士是罗马国际生物多样性协会的科学撰稿人



生物学研究热点论文

排名	论文	本期引用数 (2010年5-6月)	上期排名 (2010年3-4月)
1	M. Paez-Ribes等, 抗血管生成治疗引发肿瘤恶性进展, 增加局部浸润和远距离转移(Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis), Cancer Cell, 15(3): 220-31, 3 March 2009.	46	†
2	J. M.L. Ebos等, 肿瘤血管生成高效抑制剂短期治疗后加速肿瘤转移(Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis), Cancer Cell, 15(3): 232-9, 3 March 2009.	43	†
3	J.C. Barrett等, 全基因组关联分析确定了与节段性回肠炎有关的30个易感基因座(Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease), Nature Genetics, 40(8): 955-62, August 2008.	41	1
4	A. Meissner等, 多能性细胞和分化细胞的基因组规模DNA甲基化图谱(Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells), Nature, 454(7205): 766-70, 7 August 2008.	41	†
5	T. Warne等, 一个 $\beta 1$ 肾上腺素的G蛋白偶联受体结构(Structure of a $\beta 1$ -adrenergic G-protein-coupled receptor), Nature, 454(7203): 486-91, 24 July 2008.	39	†
6	M. Selbach等, miRNA诱导蛋白质合成的广泛改变(Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs), Nature, 455(7209): 58-63, 4 September 2008.	6	10
7	D. Baek等, miRNA对蛋白质产量的影响(The impact of microRNAs on protein output), Nature, 455(7209): 64-71, 4 September 2008.	33	2
8	H. Stefansson等, 大的频发性微缺失与精神分裂症相关(Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia), Nature, 455(7210): 232-7, 11 September 2008.	33	†
9	D.R. Bentley等, 运用可逆终止化合物染料技术进行精确的全基因组测序(Accurate whole genome sequencing using reversible terminator chemistry), Nature, 456(7218): 53-9, 6 November 2008.	30	†
10	L.A. Hindorff等, 人类疾病和性状的基因组范围关联位点的可能病原学和功能含义(Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits), PNAS, 106(23): 9362-7, 9 June 2009.	30	†

来源: Thomson Reuters热点论文数据库

翻译: 王浩鑫 审校: 马建华