

BRCA1 基因——相关化疗药物：铂类药物、抗微管类、蒽环霉素类药物

BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1, 乳腺癌易感基因) 属于肿瘤抑制基因, 其编码的蛋白调节 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞凋亡和中心体复制等多种过程。在 DNA 损伤发生后, BRCA1 募集 BRCA2, 进而与其他复合物相互作用, 共同参与 DNA 双链断裂修复。另一方面 BRCA1 负向调节中心粒复制, 从而保证细胞正常有丝分裂的进行。

针对 DNA 损伤修复和中心粒复制过程的化疗药物分别是铂类药物和抗微管类药物。

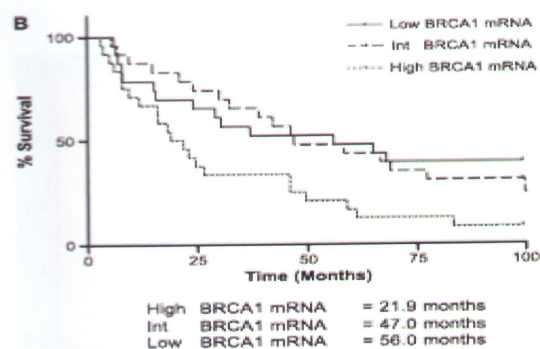
1) 铂类药物 (顺铂、卡铂和奥沙利铂) 作用机制: 通过广泛结合 DNA 并抑制细胞有丝分裂而实现抗肿瘤的作用。临床应用表明铂类药物的疗效存在显著的个体差异, 部分患者获益, 部分患者耐药并出现毒副作用。2) 抗微管类药物 (多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨) 作用机制: 微管是以纺锤体的形式参与细胞有丝分裂过程; 肿瘤细胞具有快速分裂增殖的能力, 抗微管药物通过抑制纺锤体形成阻断细胞有丝分裂、增殖, 从而抑制肿瘤生长。

BRCA1 及 BRCA2 的突变会导致肿瘤患者对铂类药物以及蒽环霉素类药物的敏感性增加。临床研究证实肿瘤组织中, BRCA1 基因 mRNA 表达水平也与铂类药物及抗微管药物的疗效密切相关, BRCA1 基因低表达的患者对铂类药物敏感, 对抗微管类药物耐药; 反之, BRCA1 基因表达水平高的患者对抗微管类药物敏感, 对铂类药物耐药。

此外, 最新研究结果证实, BRCA1 的结构和功能变化与家族性乳腺癌和卵巢癌的发生有关, BRCA1 基因发生突变的人在 40 岁以前得乳腺癌的概率高达 19%。在非小细胞肺癌的研究中发现, BRCA1 低表达者的术后生存优于高表达者; BRCA1 低表达者术后使用铂类药物辅助化疗组的生存时间长于术后未行辅助化疗组。



BRCA1 在体内作用机理示意图



如图一项对非小细胞肺癌的患者进行的研究结果显示:BRCA1 mRNA 的表达水平与铂类药物的疗效相关。BRCA1 mRNA 低表达的患者较高表达的患者在接受铂类化疗后生存期明显延长。

参考文献

1. Alshalalfa M, Bismar TA, Alhajj R. AdvBioinformatics. 2012;2012:373506.
2. A Pijpe et al. Breast cancer ResTreat,2010 ;120:235-244.
3. Allison W. Kurian et al. J Clinical Oncology, 2010 ; 28:222-231.
4. Wang W, Figg WD. Cancer BiolTher 2008;7:1004-5. 35.
5. XIANG T et al. Cancer Res, 2008,68(24):10040-10044.
6. Rosell CR et al. Euro J Cancer, 2007, 5(4) :6506.
7. Turner NC, et al. Breast Cancer Res. 2012
8. Safra T, et al. Mol Cancer Ther. 2011