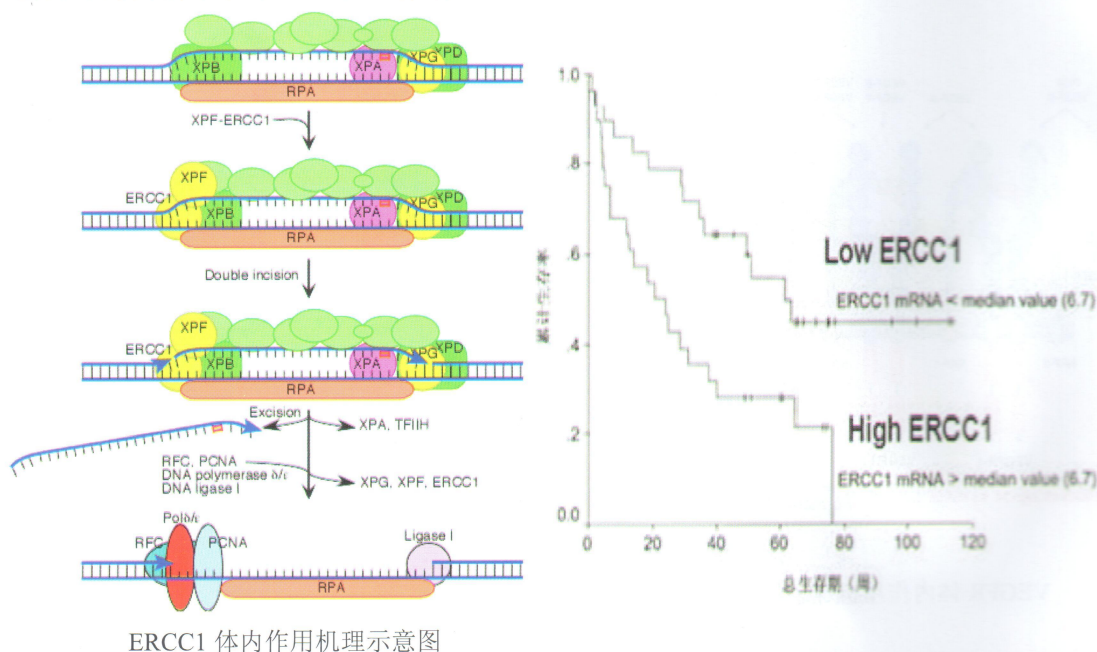


ERCC1 基因——相关化疗药物：铂类化疗药物

ERCC1(excision repair cross-complementation group 1, 切除修复交叉互补基因 1)是核苷酸切除修复途径的限速酶, 在核酸损伤修复过程和细胞凋亡过程中起着重要作用。

DNA损伤修复对于肿瘤形成和化疗药物耐药至关重要, 铂类药物 (顺铂、卡铂、奥沙利铂)是以DNA为作用靶点的周期非特异性抗肿瘤药物。药理作用是: 铂类药物进入肿瘤细胞后与DNA结合, 形成铂-DNA复合物导致DNA结构改变, 引起DNA复制障碍, 从而抑制肿瘤细胞的分裂和生长。NER (nucleotide excision repair,核苷酸切除修复)是铂类药物耐药的重要机制之一, ERCC1是NER修复过程中与铂类药物有关的关键因子。

临床研究已证实多种癌症中 (如非小细胞肺癌、胃癌、结直肠癌、头颈癌、食管癌等) ERCC1 参与铂类化疗耐药发生, 其表达水平与铂类化疗疗效和生存期呈负相关, 即ERCC1表达量降低导致肿瘤细胞DNA的修复能力减低, 从而使铂类药物的疗效提高; 反之ERCC1过表达可使停滞在G₂/M期的损伤DNA迅速修复, 导致其对铂类药物耐药。研究表明ERCC1基因中第 118 位密码子CC基因型对铂类药物敏感, 有较好的预后; 突变型 (CT、TT型) 会导致ERCC1 蛋白表达水平增高, 对铂类药物耐药。2009 年美国国家综合癌症网 (NCCN) 非小细胞肺癌的临床治疗指南中明确指出: 在接受铂类化疗前进行ERCC1 mRNA表达水平检测可提高治疗效果和患者生存情况。



ERCC1 体内作用机理示意图

如图: ERCC1 低表达的非小细胞肺癌患者使用铂类药物效果明显优于 ERCC1 高表达患者。

参考文献

1. Kawashima A, Takayama H, Kawamura N, et al. Oncol Lett. 2012 Jul;4(1):15-21.
2. Xin Wang et al. Medical Oncology, 2010;27:484-490.
3. Chen HY, Shao CJ, Chen FR, et al. Int J Cancer. 2010;126(8):1944-1954.
4. Barbara Orelliet al. The Journal of Biological Chemistry, 2010;285:3705-3712.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for NSCLC. V2.2009.
6. Stevens EV, Nishizuka S, Antony S, et al. Mol Cancer Ther, 2008, 7(1):10-18.
7. Cheng J, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2012
8. Krivak TC, et al. Gynecol Oncol. 2011