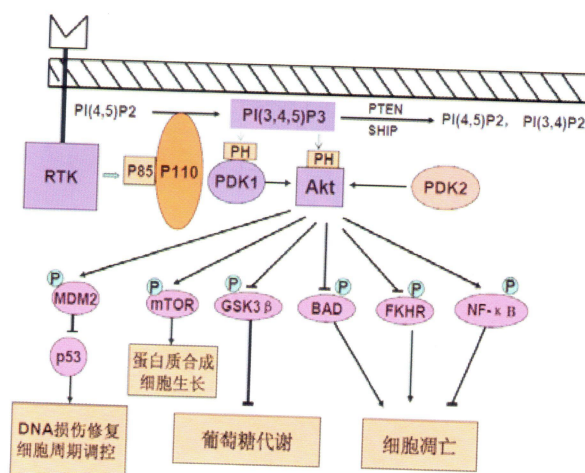


PIK3CA、PTEN 基因——相关靶向药物：抗 EGFR 靶向治疗药物

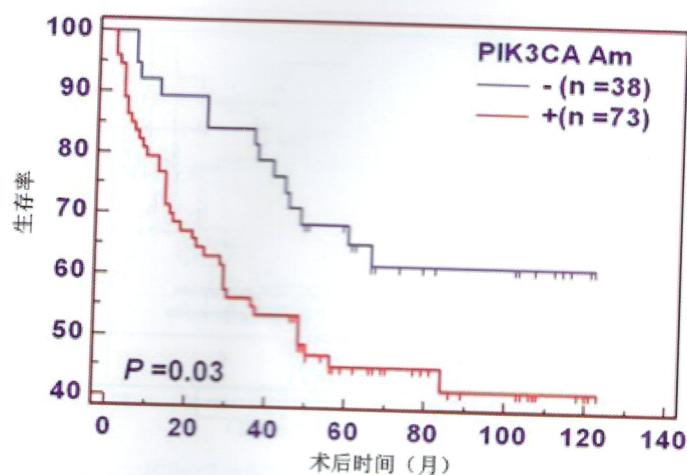
PIK3CA 基因编码 PIK3CA 蛋白即 PI3Kp110a, 是 I 类磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3Ks)的 p110 催化亚单位, 属于磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3Ks)家族。PI3Ks 家族参与多种信号通路, 调节细胞功能。正常情况下, 由其活化产生的类脂产物可作为第二信使结合并激活多种细胞内的靶蛋白, 形成一个信号级联复合物, 最终调节细胞的增殖、分化、存活和迁移等。在 PI3Ks 家族中的 PI3K-Akt 信号通路在人类肿瘤中失调, 该通路某些成分的突变所导致的功能获得或缺失能够引起细胞转化。该通路调节肿瘤细胞的增殖和存活, 与肿瘤的侵袭转移行为也密切相关。PIK3CA 编码的 PI3Kp110a 是目前发现的 PI3K 家族成员中唯一一个发生体细胞突变而致癌的基因。大量数据表明 PIK3CA 的突变热点集中在 9 号外显子和 20 号外显子上; 这些突变都能导致 PI3K 的脂质激酶活性增强。已发现在乳腺癌、非小细胞肺癌等多种癌症中存在 PIK3CA 基因突变, PIK3CA 基因突变引起 PI3K/Akt 信号通路持续性活化, PI3K 作为 EGFR 下游信号分子被激活, 导致肿瘤细胞对 EGFR-TKI 等药物的耐药。

PTEN(mutated in multiple advanced cancers 1, MMAC1)为一新发现的抑癌基因, 位于 10q23.3, 转录产物为 515kb mRNA。PTEN 是 PDK / AKT 信号级联途径的主要负调节蛋白, 可通过拮抗 PI3K 使蛋白激酶的活性维持在正常水平。在 PTEN 缺失表达的肿瘤细胞中, 其对肿瘤细胞的负调控作用受到抑制, 促进肿瘤细胞生长增殖和浸润转移等。

EGFR 激活后可通过 RAS-MARK-PI3K 信号通路促进肿瘤生长, 基于此机理, 抗 EGFR 靶向治疗能够特异性地阻断此信号通路从而达到治疗目的。但当 PIK3CA 及 PTEN 发生突变导致功能异常时, 可绕过 EGFR 的初始信号途径而使下游信号通路持续激活, 导致抗 EGFR 靶向药物疗效不佳。研究表明, 除了 K-ras 突变, PTEN 表达水平及 PIK3CA 突变也是预测转移性大肠癌患者是否抗 EGFR 治疗的靶标。



PI3K-Akt信号通路示意图



如图一项对胃癌患者进行的研究结果显示:

PIK3CA突变与抗EGFR的靶向药物疗效有关。

PIK3CA突变导致功能异常时, EGFR下游信号通路持续激活, 导致抗EGFR的靶向药物疗效不佳, 生存率低。

参考文献

1. Sood A, et al. Clin Colorectal Cancer. 2012 Jun;11(2):143-50.
2. Liu JF, et al. Gastroenterol. 2010 Oct 21;16(39):4986-91.
3. Dupont Jensen. J Clin Cancer Res. 2010 Oct 12.