

of caveolin-1 in mouse Lewis lung cancer P29 is a causal factor for the malignant properties in a high-metastatic subline[J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(2):289-293.

[15] Francesco DG, Michael PL, Sergio AJ, et al. Caveolin-1, TGF- β receptor internalization, and the pathogenesis of

systemic sclerosis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(6):713-715.

(收稿日期:2011-07-18 修回日期:2011-09-09)

· 综 述 ·

白血病耐药及预后相关研究新进展*

朱丽丹,张江综述,孔佩艳 Δ ,李杰平 审校
(第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

关键词:白血病;耐药;磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B;环氧化酶 2

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.02.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)02-0194-02

白血病是造血系统恶性肿瘤,目前最常用的治疗方法是化疗。大多数患者可以通过化疗得到缓解,但由于耐药问题的存在,导致部分患者因为化疗失败而死亡。研究表明导致白血病耐药的原因有很多,其中白血病细胞产生的多药耐药(multi-drug resistance, MDR)是最主要的原因,也是目前白血病治疗中最大的难题。

MDR 的形成机制目前发现除了由 MDR 基因及其产物所介导的机制外,还与肺耐药蛋白/主要穹窿蛋白(LRP/MVP)、Ras 蛋白、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、拓扑异构酶 II (Topo II)、谷胱甘肽-S 转移酶(GST)、多药耐药相关蛋白(MRP)、蛋白激酶 C(PKC)、微环境介导耐药等多种机制密切相关。近年来随着研究的深入,发现磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase, PI3K/Akt)信号通路异常、环氧化酶 2(COX-2)、白血病干细胞及白血病相关 miRNA,对于了解分析白血病 MDR 的机制,深入研究各种白血病临床化疗方案的制定和预后判断方面,具有重要的作用。

1 PI3K/Akt 信号通路

1.1 PI3K/Akt 信号通路简介 PI3K/Akt 信号通路是一种参与调节各种细胞生长、代谢及分化的重要信号通路,主要通过影响多种效应分子的活化状态来抑制凋亡,促进增殖。PI3K 是受体信号转导过程中的重要分子,可被多种理化因素和细胞因子激活;Akt 是一种原癌基因,是位于 PI3K 下游的一个重要激酶,PI3K 和 Akt 均能维持细胞正常功能及促进细胞生存,并能在共同构成的细胞应激反应过程中抑制细胞凋亡、维持细胞重要功能和促进细胞生长。另一方面, Akt 可以活化哺乳动物雷帕霉素靶分子(mammalian target of rapamycin, mTOR),磷酸化并激活 P70S6 激酶,核蛋白体的翻译在下游核蛋白体 S6 激酶活化后被促进。并且 mTOR 可以磷酸化 4EBP1,使其从 eIF4E 中解离,从而对 cyclin1 等周期调节蛋白进行翻译^[1]。

1.2 PI3K/Akt 与白血病的 MDR PI3K/Akt 信号转导通路各成分的活化在人类肿瘤中很常见,正常细胞暴露于致癌物中时 PI3K/Akt 转导通路快速活化,从而导致细胞大量增生,且该通路的活化提高了受损细胞凋亡的阈值,从而抑制细胞的凋亡。有研究表明多种肿瘤预后不良因素与该通路各成分的活

化密切相关^[2-3],与肿瘤细胞耐药也有一定的联系。白血病细胞抗凋亡能力会因 MDR 的过度表达得到增强,进而降低化疗药物的疗效,PI3K/Akt 信号通路在其中发挥了重要作用。

1.2.1 PI3K/Akt 与多药耐药相关蛋白 1(MRP1) MRP1 是一种膜糖蛋白,它通过细胞膜排除多种抗肿瘤药物,降低化疗药物在白血病细胞内的浓度,导致抗凋亡的现象。有研究结果表明^[4],PI3K/Akt 信号转导使白血病细胞产生耐药通过上调 MRP1 而达到,其中 MRP1 与 PI3K/Akt 表达相关。MRP1 的水平在 Akt 的磷酸化被 PI3K 抑制剂 wortmannin 抑制后也逐渐下降。这些研究表明了应用 PI3K/Akt 抑制剂可以阻断 PI3K/Akt 通路的过度激化,化疗药物对白血病细胞的敏感性,在阻断 PI3K/Akt 通路的过度激化后得到增加,从而逆转 MDR,提高化疗疗效,将成为临床上逆转白血病耐药的一种重要方法。

1.2.2 PI3K/Akt 与 Notch1 Notch 家族具有高度保守性,可直接作为基因转录的细胞膜受体,已有研究发现 Notch1 是在肿瘤检测到最常见的 Notch 家族的成员, Notch1 可增强肿瘤细胞的增殖能力与抗凋亡能力,而 PI3K/Akt 参与 Notch1 信号途径对细胞凋亡的抑制。Mungamuri 等^[5]的研究中证实, Notch1 可以对 p53 抑制,导致肿瘤细胞的减少或者凋亡,最终引起耐药。

2 COX-2 与白血病

在花生四烯酸代谢成前列腺产物的过程有一种重要限速酶就是环氧化酶(cyclooxygenase, COX)。目前,至少存在结构型的 COX-1 和诱导型的 COX-2 两种同工酶。COX-2 在多种上皮性肿瘤中如肺癌、胃癌、乳腺癌中普遍存在过度表达,因而具有重要的临床意义,同时大量研究也表明 COX-2 与白血病有密切的关系。Giles 等^[6]通过对 149 例慢性髓系白血病(CML)患者中 COX-2 的表达检测,数据显示对照组中 COX-2 表达明显低于实验组,患者生存率降低与 COX-2 密切相关。研究发现,在初治和复发急性白血病(AL)患者骨髓中的 COX-2 表达明显高于缓解期患者,并与骨髓中原始幼稚细胞比例表达一致^[7]。部分学者,发现急性淋巴细胞白血病(ALL)中 COX-2 阴性组初次完全缓解(CR)率高于阳性组,COX-2 高表达的患者对化疗效果差,缓解率低,预后不佳^[8]。陈涛等^[9]研

* 基金项目:重庆市科技攻关计划基金资助项目(2009C180);第三军医大学临床科研课题基金资助项目(2007D174)。 Δ 通讯作者, Tel:(023)68774209; E-mail: peiyankong@yahoo.com.cn.

究指出白血病患者首次治疗前血清 COX-2 表达水平高于正常对照组,而缓解后明显降低,因此认为血清 COX-2 与白血病密切相关,从而可以作为病情监测的重要指标。

3 白血病干细胞(LSC)与 MDR

LSC 存在于白血病患者体内,导致白血病患者化疗失败或复发的根源是 LSC 对化疗药物耐药。从急性髓系白血病(AML)患者血液中分离出白血病细胞并移植到 NOD/SCID 小鼠体内,通过检测发现只有表面标记为 CD34⁺CD38⁻Thy⁺的细胞(占 AML 细胞的 0.2%)具有致瘤性;而缺乏这种表型的白血病细胞即使接种也不能形成白血病。LSC 编码 ABC(ATP binding cassette)转运体的基因高表达,通过水解 ATP 获得能量,同时排出细胞内的细胞毒药物,从而使细胞免于化疗药物的损伤^[10]。ABC 家族中在 MDR 中起主要作用的 3 种转运分子是 ABCB1、ABCC1 及 ABCG2。Jonker 等^[11]研究表明,Bcrp1/ABCG2 和 Mdr1a/1b 高表达是肿瘤干细胞的重要特征。越来越多的研究表明 LSC 的重要性,LSC 与白血病的细胞耐药密切相关,在临床治疗中起着重要的作用。

4 miRNA 与 MDR

miRNA 是一类单链非编码 RNA 结合到靶 miRNA 的 3' 端非编码区,从而负调节翻译基因表达。近年来研究发现,miRNA 在细胞的增殖、分化和凋亡等多种生理过程中发挥重要作用^[12],其异常表达可能还在肿瘤的发生中起促进作用。miRNA 可通过 RNA 干扰影响包括肿瘤的发生、发展、耐药,细胞的凋亡及细胞抗病毒感染等多种生命活动。

最近不同的研究表明,miRNA 表达不同的肿瘤类型,其中 AML 也证明与 miRNA 表达相关。首先发表 miRNA 在 AML 表达的是 Mielal。通过对 11 例 ALL 患者,47 例 AML 患者(具有相同的染色体易位)研究,结果发现,miRNA 在 ALL 及 AML 中表达不同,而 miR-128a,miR-128b,let-7b 和 miR-223 在 ALL 及 AML 中显著表达。Cimmino 等^[13]证实了 miR-15a 和 miR-16 在 CLL 患者肿瘤细胞中与一个在多种癌症中高表达的抗凋亡基因 Bcl-2 呈负相关。

5 结 语

白血病的耐药性机制复杂,为多基因多途径参与的过程。采用多种方法对白血病耐药机制的检测及研究,可以全面了解白血病耐药情况,为白血病治疗选择最佳的治疗方案,避免化疗药物的耐药,减少治疗过程中产生的不良反应,增强疗效,提高生存率及治愈率;全面深入地了解分析白血病耐药相关因素,解决因白血病耐药所导致的白血病患者化疗失败,为广大患者带来福音。

参考文献:

- [1] Panwalkar A,Verstovsek S,Giles FJ. Mammalian target of rapamycin inhibition as therapy for hematologic malignancies[J]. Cancer,2004,100(4):657-666.
- [2] Dubrovskaja A,Kim S,Salamone RJ,et al. The role of PTEN/

Akt/PI3K signaling in the maintenance and viability of prostate cancer stem-like cell populations[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(1):268-273.

- [3] Saal LH,Johansson P,Holin K,et al. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity[J]. PNAS,2007,104(18):7564-7569.
- [4] Tazzari PL,Cappellini A,Ricci F,et al. Multidrug resistance-associated protein 1 expression is under the control of the phosphoinositide 3 kinase/Akt signal transduction network in human acute myelogenous leukemia blasts[J]. Leukemia,2007,21(3):427-438.
- [5] Mungamuri SK,Yang X,Thor AD,et al. Survival signaling by Notch1:mammalian target of rapamycin(mTOR)-dependent inhibition of p53[J]. Cancer Res,2006,66(9):4715-4724.
- [6] Giles FJ,Kantarjian HM,Bekele BN,et al. Bone marrow cyclooxygenase-2 levels are elevated in chronic-phase chronic myeloid leukaemia and are associated with reduced survival[J]. Br J Haematol,2002,119(1):38-45.
- [7] 孙梅,顾健,康丽莉,等. COX-2 与 VEGF 在急性白血病中的表达及其意义[J]. 实用临床医药杂志,2009,13(9):34-36.
- [8] 宋艳清,胡群,潘华雄,等. 急性白血病患者骨髓细胞环氧合酶-2 和 survivin 表达及其意义[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(15):1135-1137.
- [9] 陈涛,周民,岑岭,等. 白血病患者血清环氧合酶-2 水平的检测及临床意义[J]. 临床血液学杂志,2009,22(3):135-136.
- [10] Ravandi F,Estrov Z. Eradication of leukemia stem cells as a new goal of therapy in leukemia[J]. Clin Cancer Res,2006,12(2):340-344.
- [11] Jonker JW,Freeman J,Bolscher E,et al. Contribution of the ABC transporters Bcrp1 and Mdr1a/1b to the side population phenotype in mammary gland and bone marrow of mice[J]. Stem Cells,2005,23(8):1059-1065.
- [12] Mi S,Lu J,Sun M,et al. Micro RNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2007,104(50):19971-19976.
- [13] Cimmino A,Calin G A,Fabbri M,et al. MiR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting Bcl-2[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2005,102(39):13944-13949.

(收稿日期:2011-06-09 修回日期:2011-07-12)

《重庆医学》——中文核心期刊,欢迎投稿,欢迎订阅!