

## ·实验核医学·

## 乳腺癌辐射抗性的影响因素及其可能作用

严惟力 黄钢

【摘要】 乳腺癌放疗后的复发与肿瘤细胞的辐射抗性有关。已经发现有多种因素影响着细胞的辐射抗性, 这些因素包括胰岛素样生长因子受体、磷脂酰肌醇 3-激酶途径、表皮生长因子、人表皮生长因子受体和血管内皮生长因子等细胞核外因素, 还有 p53、c-erb B2、Bcl-2、BRCA1 和 BRCA2 基因以及端粒和基因表达谱改变等细胞核内因素。

【关键词】 乳腺肿瘤; 辐射抗性; 受体; 基因

【中图分类号】 R817.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114 (2006) 04-0193-03

## Factors implicated to radioresistance of breast cancer and their possible roles

YAN Wei-li<sup>1</sup>, HUANG Gang<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, 2. Institute of Nuclear Medicine, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China)

【Abstract】 Radiotherapy plays an important role in the management of breast cancer. The recurrence of breast cancer after radiotherapy is considered to be related with radioresistance in breast cancer cells. Various factors, extranuclear and intranuclear, such as insulin-like growth factor-1 receptor, phosphatidylinositol 3-kinase pathway, epidermal growth factor, human epidermal growth factor receptors, p53, c-erb B2, Bcl-2, BRCA1, BRCA2, telomeres and gene expression signature, that have been implicated to influence the radiation response.

【Key words】 Breast neoplasms; Radioresistance; Receptor; Gene

乳腺癌是最常见的实体肿瘤之一, 占到女性肿瘤的三分之一。放射治疗是乳腺癌治疗的一种重要手段, 而乳腺癌放疗后的复发与肿瘤细胞辐射抗性有关, 目前对其机制仍然不是十分清楚, 已经发现有多种细胞核内外因素影响着细胞的辐射反应性。

## 1 细胞核外因素

## 1.1 胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)

IGF-1R 是一种跨膜受体蛋白, 它在大多数机体细胞膜上表达, 对细胞生长、分化、转化以及凋亡具有重要的调控作用, 同时还与乳腺癌的进展有关。高水平的 IGF-1R 与乳腺切除术和放射治疗后的乳腺癌高复发相关。研究表明, 雌激素受体阳性的乳腺肿瘤中 IGF-1R 及其作用底物胰岛素受体底物-1 (insulin-receptor substrate-1, IRS-1) 水平的增高与肿瘤细胞辐射抗性和肿瘤复发相关<sup>[1]</sup>。Macaulay 等<sup>[2]</sup>

采用反义 RNA 干扰技术调降小鼠黑色素瘤细胞 IGF-1R 的表达, 结果表达反义 IGF-1R 转录的细胞辐射敏感性较对照组高。Peretz 等<sup>[3]</sup> 也发现, 较低水平的 IGF-1R 导致共济失调-毛细血管扩张 (ataxia-telangiectasia, AT) 细胞的辐射敏感性增高。采用 AT 突变型 (ataxia telangiectasia mutant, ATM) cDNA 补充的 AT 细胞, IGF-1R 启动子的活性增加, IGF-1R 水平提高, 从而导致辐射耐受性提高。

## 1.2 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K) 途径

PI3-K 途径通过促进细胞扩增和抑制凋亡对细胞发育起到重要的作用。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (serine/threonine protein kinase B, PKB, 也称为 Akt) 是 PI3-K 途径的重要效应物, 它对细胞 S 期的触发以及 G<sub>2</sub>M 期的过渡起到关键作用。抑制 PI3-K/Akt 途径可以提高乳腺癌细胞的辐射敏感性<sup>[4]</sup>, 因此它有可能成为乳腺癌放疗增敏的潜在靶点。

## 1.3 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)

细胞外环境中的 EGF 对细胞的生长和扩增具有调节作用。EGF 能增强乏激素乳腺癌细胞的辐

作者单位: 200127, 上海第二医科大学附属仁济医院核医学科 (严惟力); 上海第二医科大学临床核医学研究所 (黄钢)

通讯作者: 黄钢 (E-mail: huang1961@hotmail.com)

射抗性,但这一效应会被 EGF 受体(EGF receptor, EGFR)的特异性抗体阻断。同时,EGF 还可以增加 S 期细胞的数量以及细胞内谷胱甘肽水平。

#### 1.4 人表皮生长因子受体家族(human epidermal growth factor receptors, HERs)

HERs 包括 HER1、HER2、HER3 和 HER4。它们广泛存在于哺乳动物上皮、间质和神经组织,其对细胞生长增殖起着重要的作用。研究显示,EGFR 的过度表达与放射治疗和其他辅助治疗的抗性相关,受到电离辐射照射后,它们触发了多条信号转导通路<sup>[9]</sup>,从而促进细胞的存活和扩增。用抑制剂可以通过细胞凋亡、细胞周期停滞、阻止 DNA 修复等多种方式影响细胞的辐射反应。Zhou 等<sup>[9]</sup>研究了 EGFR 和 HER2 抑制剂 GW572016 对 EGFR 和 HER2 过表达的人类乳腺癌细胞株的作用,结果显示,EGFR 抑制后细胞具有辐射敏感性,而 HER2 抑制后的细胞辐射敏感性并不明显。Liang 等<sup>[7]</sup>发现,抗 HER2 的人源化单克隆抗体 Trastuzumab 处理的人乳腺癌细胞 HER2 表达下调,细胞的辐射敏感性增强。目前,HER2 被多数学者认为是特异性放射治疗最合适的靶点。

#### 1.5 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF 是内皮细胞存活和扩增的重要递质,它的过表达与肿瘤的辐射抗性<sup>[8]</sup>和乳腺癌的复发有关<sup>[9]</sup>。研究发现,VEGF 作为血管生成的介质在组织缺氧状态下表达上调,联合使用抗血管生成剂和电离辐射,肿瘤对电离辐射的反应性增强<sup>[10,11]</sup>。

## 2 细胞核内因素

### 2.1 p53 基因

p53 基因是抑癌基因,在细胞生长和凋亡调控等多种细胞过程中起着关键作用。p53 的变异导致 p53 依赖性凋亡触发机制缺失,它与预后不良以及放化疗抗性密切相关<sup>[10]</sup>。原发性乳腺癌细胞的 p53 基因突变是最普遍的基因变异,准确评价 p53 基因状态有利于预测预后,有利于根据患者的个人特点制定个性化的治疗方案。Marchetti 等<sup>[10]</sup>对 13 例高危度并伴有 10 个或以上淋巴结转移的原发乳腺癌患者 p53 基因进行分析发现,p53 基因突变组肿瘤的复发率增高。Couture 等<sup>[12]</sup>的研究也显示,p53 基因可以作为预测头颈部肿瘤根治性放疗后局部复发

的独立指标。但到目前为止,p53 基因突变导致的辐射抗性的机制不是非常清楚,通常认为与细胞周期的调控缺失有关<sup>[13]</sup>。

### 2.2 BRCA1 和 BRCA2 基因

乳腺癌诱因基因 BRCA1 和 BRCA2 与 80%~90% 的遗传性乳腺癌有关。作为抑癌基因,它们在 DNA 修复特别是核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)和同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)中发挥重要作用。放射治疗通过引起 DNA 损伤而产生作用,如果细胞不能修复 DNA 损伤,将导致染色体异常,进而触发细胞凋亡,BRCA 基因的突变使细胞更具辐射敏感性<sup>[14]</sup>。Xia 等<sup>[15]</sup>证实,BRCA2 与 HRR 相关,同时他们还发现,用野生型 BRCA2 基因转染到 BRCA2 基因突变的肿瘤细胞系后,肿瘤细胞 HRR 的辐射抗性上调。BRCA1 不具有修复 DNA 双链断裂的功能,但它通过与细胞辐射抗性相关的 DNA 转录耦联修复(transcription-couple DNA repair, TCR)发挥作用。

### 2.3 HER2/neu 基因

HER2/neu 基因是原癌基因,编码 HER2 蛋白。电离辐射照射以后,HER2 蛋白通过触发信号转导途径而保证细胞存活和扩增<sup>[9]</sup>。乳腺癌细胞中 HER2/neu 基因和 HER2 蛋白表达上调约 30%<sup>[16]</sup>,而 HER2/neu 过表达与肿瘤攻击性增强相关。

### 2.4 端粒

端粒是真核细胞染色体的重要功能组成,它在细胞周期中保持染色体的稳定性,在辐射致 DNA 损伤后的细胞反应中起着重要作用。研究发现,辐射敏感的淋巴瘤细胞端粒长度较辐射抗性的淋巴瘤细胞短数倍,因此端粒长度被认为可以作为染色体辐射敏感性的标志物,该检测有望作为判定辐射抗性乳腺肿瘤的潜在手段<sup>[17]</sup>。

### 2.5 Bcl-2 基因

Bcl-2 基因是原癌基因,在机体组织和肿瘤细胞中广泛表达,它通过阻断细胞凋亡而保持细胞存活。Bcl-2 表达与反映乳腺癌良好预后的指标相关。Provenzano 等<sup>[18]</sup>采用巢式病理对照法确定预测乳腺癌复发的临床生物学标志物,结果显示,乳腺原位导管癌同侧复发患者 Bcl-2 的阳性率显著低于对照组;Bcl-2 阴性决定的乳腺原位导管癌免疫显型,雌激素受体和黄体酮受体阴性,Bcl-2 阳性都与乳腺癌

复发的增高相关。然而, Bcl-2 在介导肿瘤细胞辐射抗性中的作用至今不清楚。

## 2.6 基因表达印迹

随着基因组学的诞生和发展, 基因表达谱的改变被认为是反映疾病预后的一项独立指标, 并且较之常规临床和病理标准更能准确和特异。van't Veer 和 van de Vijver 等<sup>[19, 20]</sup>采用微阵列技术建立了一个与乳腺癌预后相关的包含有 70 个基因的基因表达谱, 并且对小于 5 cm 的原发性乳腺癌患者根据基因表达印迹进行研究, 所有患者进行了改良型根治性乳房切除术或局部扩大切除术。结果显示, 50.6%具有差预后印迹的患者和 85.2%具有好预后的患者 10 年内没有远处转移, 两者间危险度差异有显著性。但他们并没有针对辐射抗性进行专门的研究。

## 3 结论

目前, 有关乳腺癌辐射抗性机制的研究在深入进行, 但临床上至今还没有对放疗有抗性和无抗性乳腺癌患者公认的鉴别标准, 并且该研究也仅局限于侵袭性乳腺癌, 针对乳腺原位导管癌或腋窝淋巴结转移瘤辐射抗性的特异性分子标志物还未见报道。未来从 DNA、RNA 和蛋白水平探求辐射抗性细胞的特异性标志物, 揭示辐射敏感细胞和辐射抗性细胞功能差异, 将为临床放射治疗个性化提供重要的指标和工具。

## 参 考 文 献

- Bartucci M, Morelli C, Mauro L, et al. Differential insulin-like growth factor I receptor signaling and function in estrogen receptor (ER)-positive MCF-7 and ER-negative MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6747-6754.
- Macaulay VM, Salisbury AJ, Bohula EA, et al. Downregulation of the type I insulin-like growth factor receptor in mouse melanoma cells is associated with enhanced radiosensitivity and impaired activation of Atm kinase. *Oncogene*, 2001, 20(30): 4029-4040.
- Peretz S, Jensen R, Baserga R, et al. ATM-dependent expression of the insulin-like growth factor-1 receptor in a pathway regulating radiation response. *PNAS*, 2001, 98(4): 1676-1681.
- Soderlund K, Perez-Tenorio G, Stal O. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase / Akt pathway prevents radiation-induced apoptosis in breast cancer cells. *Int J Oncol*, 2005, 26(1): 25-32.
- Sartor CI. Epidermal growth factor family receptors and inhibitors: radiation response modulators. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(1): 22-30.
- Zhou H, Kim YS, Peletier A, et al. Effects of the EGFR/HER2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER2-overexpressing breast cancer cell line proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 344-352.
- Liang K, Lu Y, Jin W, et al. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(11): 1113-1120.
- Gupta VK, Jaskowiak NT, Beckett MA, et al. Vascular endothelial growth factor enhances endothelial cell survival and tumour radioresistance. *Cancer*, 2002, 8(1): 47-54.
- Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumour response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6): 1957-1971.
- Marchetti P, Cannita K, Ricevuto E, et al. Prognostic value of p53 molecular status in high-risk primary breast cancer. *Ann Oncol*, 2003, 14(5): 704-708.
- Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Improving tumor response to radiotherapy by targeting angiogenesis signaling pathways. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2004, 18(5): 1039-1057.
- Couture C, Raybaud-Diogene H, Tetu B, et al. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma. *Cancer*, 2002, 94(3): 713-722.
- Enns L, Bogen KT, Wizniak J, et al. Low-dose radiation hypersensitivity is associated with p53-dependent apoptosis. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(10): 557-566.
- Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*, 2003, 22 (37): 5784-5791.
- Xia F, Taghian DG, DeFrank JS, et al. Deficiency of human BRCA2 leads to impaired homologous recombination but maintains normal nonhomologous end joining. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15): 8644-8649.
- Lear-Kaul KC, Yoon HR, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Her-2/neu status in breast cancer metastases to the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(11): 1451-1457.
- Slijepcevic P. Is there a link between telomere maintenance and radiosensitivity?. *Radiat Res*, 2004, 161(1): 82-86.
- Provenzano E, Hopper JL, Giles GC, et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*, 2003, 39(5): 622-630.
- Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, 415(6871): 530-536.
- Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347(25): 1999-2009.

(收稿日期: 2005-11-25)