

癌症、肿瘤抑制基因 及纳米技术在癌症预防和治疗的应用

王 喆 秘晓林

一、什么是癌症

癌症 (cancer) 是发生于各个年龄段、多种器官和组织、导致严重后果的疾病。根据世界卫生组织的统计, 2007 年全世界有 790 万人死于癌症, 占所有死亡人数的 13%, 据估计到 2030 年该数字将上升至 1200 万。每年花在癌症病人治疗和护理的费用超过 2000 亿美元, 给社会和家庭带来了巨大的经济负担。根据细胞类型, 癌症可以分为四类, 内外表层细胞发生癌变形成的肺癌、乳腺癌和结肠癌等 (Carcinoma); 支持组织和连接组织, 如骨、软骨、脂肪和肌肉等形成的肉瘤 (Sarcoma); 淋巴和免疫系统形成的淋巴瘤 (Lymphoma); 以及循环系统形成的白血病 (Leukemia)。

不同类型的癌症都具有一个共同特征, 即细胞生长失去控制而无限增殖。在正常组织中, 新生细胞的生长和衰老细胞的死亡之间保持一种动态平衡。在癌组织中, 由于细胞生长失控或失去了程序性的细胞死亡——凋亡机制, 具有分裂能力的细胞逐渐增加, 形成了一种叫做肿瘤 (tumor) 的组织。根据肿瘤是否能够通过侵入和转移的方式在体内扩散, 可以将其分成良性肿瘤和恶性肿瘤。良性肿瘤只在原位生长, 不能扩散。恶性肿瘤能够扩散, 被称为癌症, 癌细胞可以通过侵入方式直接迁移和渗透进入附近的组织, 或通过淋巴和血液循环系统传播, 侵入到其他正常组织。

经过多年研究, 人们认识到癌症的发生是基因突变累积的结果, 癌症的一个显著特点即基因组的不稳定性 (图 1)。基因突变主要包括以下三类, 原

癌基因异常激活, 导致细胞过度增殖; 肿瘤抑制基因失活, 细胞周期调控和细胞凋亡等功能缺陷或异常; DNA 损伤修复基因突变, 受到损伤的遗传物质不能被有效修复。癌症的发生是多因素事件, 癌细胞中常常存在着多种基因突变, 并受到遗传和环境因素的影响。在不同类型的癌症中, 基因突变不完全相同, 同一类型癌症的不同个体间也存在差异, 为癌生物学的研究带来了很大困难, 对癌症的诊断、治疗也提出了巨大的挑战。

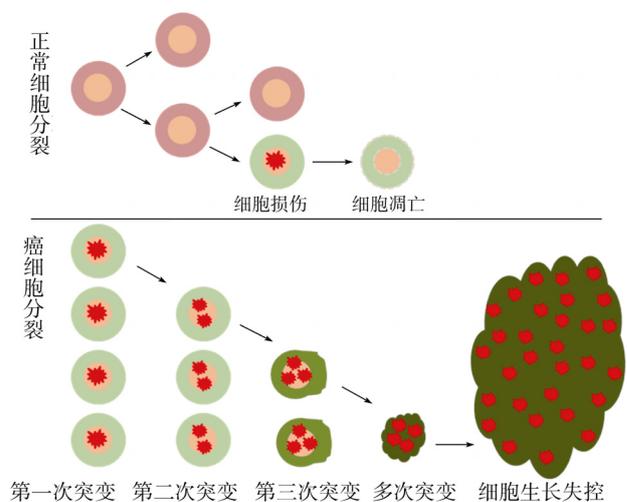


图 1 突变导致的细胞生长失控与癌症

二、肿瘤抑制基因

肿瘤抑制基因是一类具有正常生物功能的基因, 它们与癌症的发生有着密切关系。肿瘤抑制基因编码的蛋白, 即肿瘤抑制因子, 可以调节细胞的生长和分裂。目前, 大量的肿瘤抑制基因被发现,



放在大厦顶层的另一只钟, 它将显得比大街上的钟跑得快! 你可能纳闷: 既然没有加速度, 钟就没有理由显得步调不一致呀! 但是如果你相信了等效原理, 那两只钟就必然不会同步。否则, 你就有可能知道引力场与加速参考系之间的差别, 那, 你就伟

大啦。时间能够随处变化的概念虽是一个困难的概念, 但它是爱因斯坦使用的概念, 它是正确的, 我们不得不信。在此, 我建议你购房时考虑平房或一楼, 以期自己能长寿, 哈哈!

(烟台市农业技术推广中心 264001)

如 Rb, p53, INK4a, ARF, APC, PTEN, ATM, CHK2, BRCA1 等。通常认为肿瘤的发生取决于癌基因和肿瘤抑制基因之间的平衡,然而,该平衡点的本质并不清楚。如果说肿瘤抑制基因为肿瘤设置了一个闸,那么肿瘤化突变则是将肿瘤抑制基因施加的闸松开。在肿瘤发生过程中,可能存在单一肿瘤抑制基因突变产生的作用,而抑制肿瘤的发生需要多少肿瘤抑制基因的参与并不清楚。

p53 是目前已知的、在肿瘤细胞中突变最为频繁的肿瘤抑制基因,它在超过 50% 以上的肿瘤细胞中发生突变。在一些肿瘤细胞中,虽然 p53 没有发生突变,其功能却丧失。大量的研究数据表明, p53 可以被多种因素激活,包括辐射、低氧、基因损伤药物等,并参与细胞周期的维护。p53 是细胞衍生和存活的关键元件,它的表达和活性受到其他肿瘤相关因子的严格调控。p53 的一个非常重要的功能是启动程序性的细胞凋亡机制,当 DNA 损伤的修复不能准确、有效进行时, p53 调节一系列细胞的信号通路,使损伤细胞死亡,从而避免了损伤 DNA 的遗传,防止癌症及其他疾病的发生。

三、纳米技术在癌症诊断和治疗中的应用

到目前为止,癌症的有效诊断和治疗仍然是现代医学面临的严峻挑战。癌症的有效治疗要求及早、准确发现,从而实现及时治疗,改善治疗效果。近年来,纳米材料和纳米技术高速发展,并广泛应用于多个领域,为建立有效的癌症诊断和治疗技术提供了新的契机。纳米科学是一门涵盖多种学科的新兴学科,其发展极大的促进了包括医学、生物学、电子学、工程学等学科的进步。对癌症诊断和治疗现状的改善,集中体现在生命科学、纳米技术、医疗技术等多学科交叉的创新与集成。

国内外研究表明,纳米药物在治疗重大疾病方面具有无可比拟的独特性质和优势。2002 年以来,美国、日本、欧盟等发达国家和地区先后组织和实施了较大规模的纳米药物计划。如美国国家癌症研究所于 2004 年 9 月正式成立纳米科技攻克肿瘤联盟 (NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer),投入 1.443 亿美元的启动资金,资助以纳米科技为基础的抗肿瘤药物研究和此类产品的标准制订。我国于 2001 年 11 月正式实施“纳米生物效应与安全性研究”计划,并在中国科学院高能物理研究所建立了中国第一个“纳米生物效应与纳米安全性实验室”,

从纳米材料的生物效应以及纳米抗肿瘤药物的研制和机制着手,开始系统地研究。

纳米技术在肿瘤的诊断和治疗中已有一些应用。例如,脂质体在十余年前就被应用于治疗卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma),现在又被用于治疗乳腺癌和卵巢癌。纳米技术在癌症的诊断和治疗中的应用,主要包括两个方面。首先,多功能纳米颗粒用于药物的输送和成像。相对于传统的药物输送方法,纳米颗粒有独特的优势。第一,纳米颗粒的运载量非常大,如 70nm 的颗粒可以装载约 2000 个 siRNA 分子,而抗体的结合量小于 10;第二,纳米颗粒可以装载多种目标配体,在肿瘤细胞表面常常存在高表达的特定生物分子,称为生物标志物 (biomarker),采用识别特定生物标志物的抗体,可以提供与细胞表面受体的多价结合;第三,纳米颗粒可以装载多种类型的药物分子,同时执行多元的功能;第四,纳米颗粒表面可以修饰不同分子,如聚乙二醇 (PEG),容易穿过细胞表面的多层保护机制,增加在生物体内的滞留时间。纳米材料应用于药物输送和成像的优势体现于其多功能性,通过在载体内包埋对比试剂,实现成像信号的放大,可以同时实现治疗和监测药物在体内的作用位点及治疗效果 (图 2)。

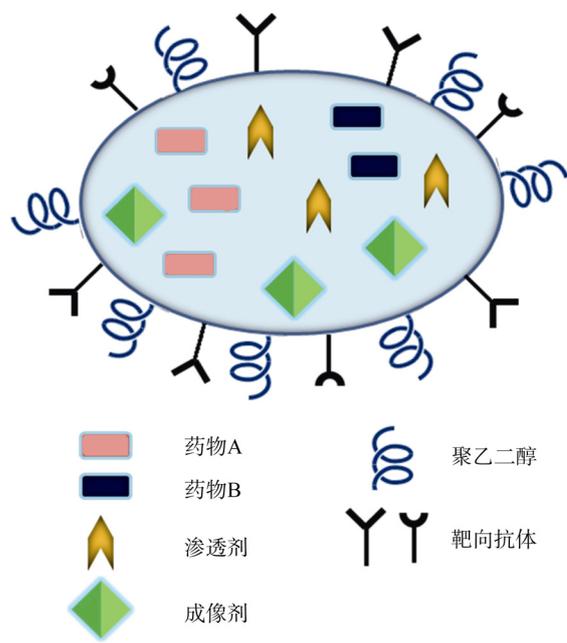


图 2 纳米颗粒多功能化和应用

此外,许多纳米材料自身具有提升成像能力的特性。例如,基于钆和氧化铁的纳米颗粒可以

提高核磁共振对比度；低密度脂质纳米颗粒可以提高超声成像效果；半导体纳米晶体和量子点被应用于光成像；硅和砷土材料的生物降解速度比聚合物快得多，可以应用于注射用药；基于金属的纳米颗粒——纳米壳（nanoshell），如由金外壳包被砷土内核的纳米结构，可以用作高选择性、外部激活的治疗试剂等。

癌症的早期检测对于癌症的预防和治疗具有重要作用，但由于早期肿瘤的生物标志分子在人群中的表达差异，作为癌症早期诊断标志的灵敏性和可靠性较低，使用传统诊断技术无法保证对早期癌症的有效诊断。目前，已经有一些纳米技术应用于癌症早期检测，如 DNA 微阵列技术，蛋白质组学的 SELDI-TOF 质谱技术等。这些技术从微米尺度到纳米尺度的转变，使我们获取信息的质量、数量和密度都大为提高。

多元化纳米技术在肿瘤检测的应用包括纳米线、纳米悬臂和纳米管阵列等，实时检测多重的分子信号和生物标志物，能够有效检测较低水平的生物标志物，有望实现癌症的早期诊断。在纳米悬臂上修饰特异性抗体，当生物标志蛋白，如肿瘤特异性的蛋白质标志分子，与悬臂上的特异抗体结合时，产生的结合力导致纳米结构的形变和共振频率的改变，采用电子学方法可以检测肿瘤特异性生物标志物的存在（图 3）。数以千计的纳米悬臂排列在一个芯片上构成微阵列，可以同时阅读大量蛋白质的信息。纳米线铺展在一个微型流量系统中，当不同的生物分子流过通道时，可以选择性或亲和吸附到不

同的纳米线感应器上，吸附于纳米线上的生物分子所带的电荷改变纳米线的电导率，可以进行实时检测并实现定量分析。同理，数以千计的纳米线和纳米管也可以排列在一块芯片上，具有处理大量的多元化信息的能力。

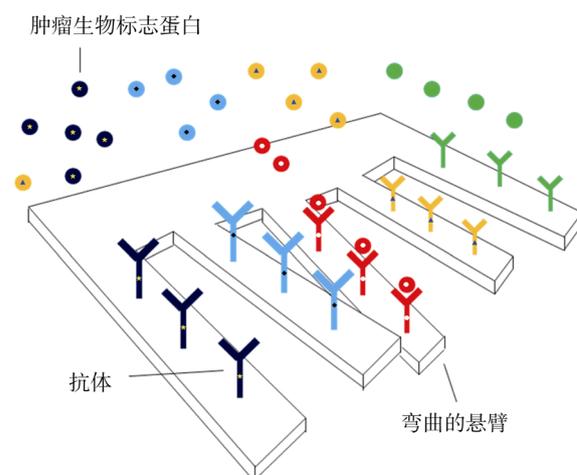


图 3 纳米悬臂技术早期检测肿瘤生物标志

虽然纳米技术在癌症的早期检测、诊断和治疗中表现出一定优势，还存在许多尚未解决的问题。如在体内应用，包括检测和治疗时，纳米材料的安全性还存在许多困惑；将药物导向目标器官、组织或细胞时，靶向效率还非常低；体外实验室检测时，虽然灵敏度有了很大改善，诊断应用时灵敏度和效率尚未如人意等。仍然需要政府、科研人员大量的努力和付出，推进纳米技术在癌症及其他疾病的诊断和治疗中的应用。

（中国科学院高能物理研究所 100049）



科苑快讯

不会发生排异反应的现成血管

在做搭桥手术时，外科医生需要从病人大腿或其他部位移植血管，如果病人没有合适的血管，就要移植他人的，从而引发严重的排异反应，以致需要终生服用抗排异药物。虽然现在可以通过生物工程技术利用病人自身细胞培植血管，但这往往需要等待 9 个月甚至更长的时间，而且价格高昂。

美国北卡罗拉那州莫里斯维尔一家生物技术公司 Humacyte 的组织工程学家达尔（Shannon Dahl）与同事综合各种技术，探索出制造人造血管的新方法。他们提取捐献遗体的平滑肌细胞作为种子，置于一个

由可降解聚合物——聚乙醇酸制成的管状支架上，当细胞生长并覆盖于支架上时，会生成替代降解支架的胶原和其他细胞外基质蛋白。研究者用清洁剂去除这些物质，从而留下没有细胞的血管，这些血管可以保存数月，以备随时取用，而且不会引发任何免疫反应。

种子细胞来自数个捐献者，生成的血管性能远超单一捐献者细胞生成的血管，并且可以同一批次制成大量血管，从而大大降低成本。研究者用狒狒和狗成功进行了实验。尽管动物实验只是初步的，但这为开展临床实验打下了基础。

（高凌云编译自 2011 年 2 月 2 日 www.sciencemag.org 新闻）