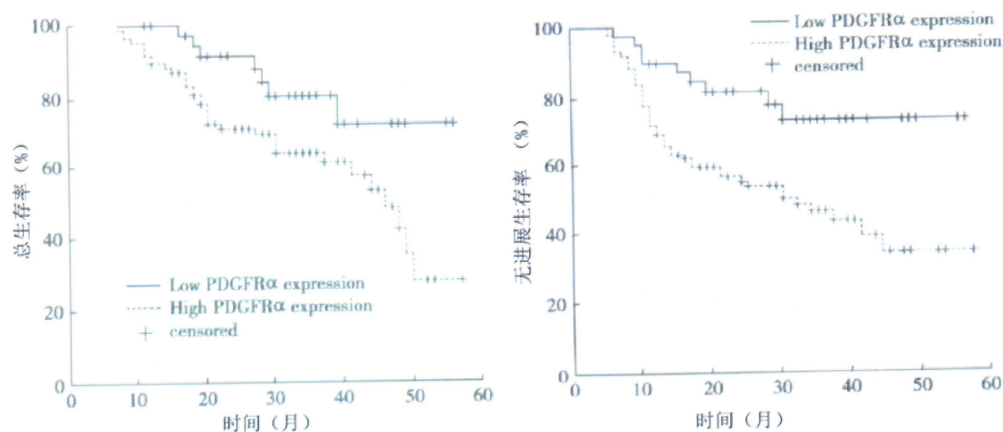


PDGFR基因——相关靶向药物：舒尼替尼和索拉菲尼等

PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor, 血小板衍生生长因子受体) 是 PDGFR 信号转导途径中的重要成员, 包括 PDGFR α 和 PDGFR β 两种, 在促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及新生血管形成等方面起重要作用。PDGFR 与配体结合后活化, 进而引起信号转导通路的级联反应, 不仅可直接提高细胞间黏附分子的降解, 促进肿瘤的侵袭与转移, 同时还可通过激活邻近组织细胞、平滑肌细胞, 释放 VEGF、FGF 等生长因子, 促进血管生成, 从而间接促进恶性肿瘤发生。

酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 是对具有抑制酪氨酸激酶活性的药物的总称, 靶向 PDGFR 的酪氨酸激酶抑制剂有舒尼替尼和索拉菲尼, 是临床最常用的抗肿瘤药物之一。此类药物具有双重抗肿瘤效应, 一方面通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路, 直接抑制肿瘤生长; 另一方面通过抑制 PDGFR 和 VEGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成, 间接抑制肿瘤细胞的生长。

研究证实, PDGFR β 高表达的患者在接受索拉菲尼治疗时较低表达患者有更好的无进展生存期和总生存率。因此, PDGFR β mRNA 表达水平检测对患者接受靶向治疗有明显的指导意义。此外, PDGFR α 基因突变与靶向药物的疗效也具有相关性。PDGFR α 基因突变的位点主要位于第 12 外显子和第 18 外显子, 实验证实第 12 外显子突变的亚型在体外对格列卫敏感, 在临床研究中也显示该药对此亚型具有一定疗效; 第 18 外显子发生突变的多数胃肠道癌患者对格列卫敏感, 但突变亚型 E18 的 D842V 突变会导致 GIST 患者产生原发耐药。同时, 舒尼替尼对 PDGFR α 第 18 号外显子突变者效果较差。因此, 检测肿瘤患者 PDGFR α 基因突变情况可用于判断格列卫和舒尼替尼治疗是否有效。PDGFR α 表达水平除和药物疗效相关, 还与癌症患者的预后显著相关, 临床实验数据表明, PDGFR α 低表达患者较高表达者有更好的 3 年无进展生存率和 3 年总生存率。



如图, 一项 PDGFR mRNA 表达与预后关系的研究结果显示: PDGFR 低表达患者较高表达患者有更好的总生存率(左图)及无进展生存率(右图)。

参考文献

1. Marius Raica et al. Pharmaceuticals 2010, 3(3):572-599.
2. Teferi A, et al. J Cell Mol Med, 2009, 13(2):215-237.
3. Junhang Zhang et al. FASEB Journal, 2009; 23: 153-163.