

## RRM1 基因——相关化疗药物：吉西他滨

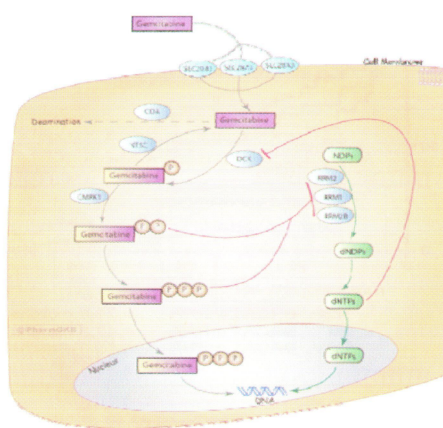
RR（核苷酸还原酶）是 DNA 合成通路中的限速酶，是唯一使核糖核苷酸转变为脱氧核糖核苷酸的酶，为 DNA 合成和修复所必需。RR 包括两个亚单位：RRM1（Ribonucleotide reductase M1 polypeptide，核苷酸还原酶 M1 亚基）和 RRM2。RRM1 是核苷酸结合位点，能控制底物的特异性及酶活性，参与 DNA 合成、修复，抑制肿瘤生长和转移，属于肿瘤抑制基因；RRM2 功能为控制底物转化。

RRM1 是吉西他滨等化疗药物的结合位点。吉西他滨（GEM）属细胞周期特异性抗肿瘤药，主要作用于 DNA 合成期（S 期）的肿瘤细胞。通过抑制 DNA 合成和诱导细胞凋亡而发挥细胞毒作用。目前吉西他滨作为非小细胞肺癌、乳腺癌的一线治疗药物已取得较好的疗效，也可与卡铂、紫杉醇药物联合用于治疗卵巢癌、膀胱癌和鼻咽癌等多种肿瘤。

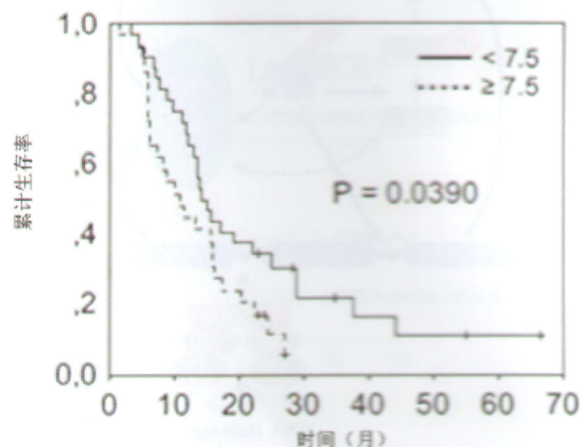
然而，不同患者在接受吉西他滨治疗时，疗效和不良反应差别明显，RRM1 的表达水平增高会使肿瘤细胞对吉西他滨的耐药性增加。研究表明，所有肿瘤中都表达 RRM1，且表达差异很大；在多种吉西他滨耐药细胞系中 RRM1 表达水平较高，同时，肿瘤细胞 RRM1 高表达的非小细胞肺癌患者在吉西他滨治疗后生存期相对较短。

此外，RRM1 的多态性也与肿瘤细胞的耐药有关。研究表明，在肠癌细胞中 RRM1 的 mRNA 表达与-37A>C 突变高度相关，含该突变则表达率低，对化疗药物敏感。晚期非小细胞肺癌患者对吉西他滨/顺铂化疗方案的敏感性也与 RRM1 启动子区域(-)37 位点基因的多态性有关，RRM1 野生型（G/G）患者对吉西他滨较为敏感，RRM1 突变会增强患者的耐药性。

美国国家综合癌症网（NCCN）非小细胞肺癌的临床治疗指南（2011 年版）中明确指出：非小细胞肺癌患者在接受吉西他滨治疗前进行 RRM1 mRNA 表达水平检测可预期疗效和生存情况。



吉西他滨的作用机理及代谢途径图



如图一项对非小细胞肺癌的患者进行的研究结果显示：RRM1 mRNA 表达水平与含吉西他滨化疗方案的疗效相关。RRM1 mRNA 低表达的患者较高表达的患者经吉西他滨治疗疗效较好，累计生存率高。

### 参考文献

1. Dammer EB, Fallini C, Gozal YM, et al. PLoS One. 2012;7(6):e38658.
2. Tanaka M. Cancer. 2010 Jul 21.
3. Toschi L. Target Oncol. 2010 Mar;5(1):5-17.
4. Fujita H. Neoplasia. 2010 Oct;12(10):807-17.