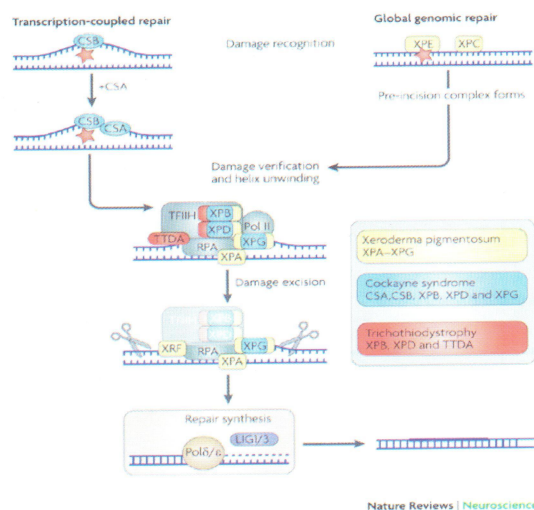


ERCC2 基因——相关化疗药物：铂类药物、替莫唑胺、卡莫司汀/司莫司汀

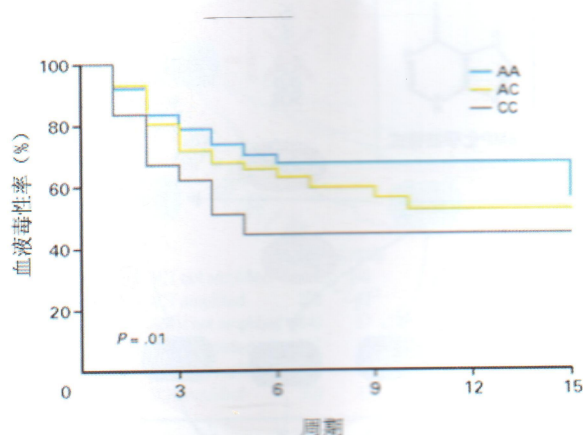
ERCC2(excision repair cross-complementation group 2, 切除修复交叉互补基因 2), 也称作着色性干皮病基因 D (xeroderma pigmentosum group D, XPD), 是一种进化保守的 DNA 解旋酶, 参与核苷酸切除修复和基因转录, 在 DNA 损伤修复中起着重要作用。NER (nucleotide excision repair) 是细胞内一个重要的 DNA 修复系统, 可以对损伤的 DNA 进行转录协同修复和全基因组修复。在 NER 系统中, 有两个重要基因 ERCC1、ERCC2, 其中 ERCC1 被认为是 NER 系统的先导基因, 负责对损伤进行识别和剪切, 而 ERCC2 是 TFIIH (一种转录因子) 的组成部分, 紧随 ERCC1 基因之后继续修复过程。

ERCC2 在 DNA 修复过程中通过 NER 途径去除各种因素导致的 DNA 损伤。研究结果表明, ERCC2 基因表达水平与烷化剂 (替莫唑胺、卡莫司汀等) 和抗有丝分裂剂抗癌药物的耐药呈负相关, ERCC2 低表达患者对卡莫司汀/司莫司汀敏感, 高表达则表现耐药。在脑胶质瘤研究中, 替莫唑胺治疗敏感组中 MGMT、ERCC2 阳性表达率分别为 10.71%、3.57%, 不敏感组中 MGMT、ERCC2 阳性表达率分别为 63.33%、56.67%, 表明 ERCC2 低表达患者对替莫唑胺药物敏感。

此外, ERCC2 基因多态性也可作为接受铂类药物化疗敏感性的一个指标, 其多态性导致的活性改变直接影响铂类药物的化疗效果。ERCC2 存在多个单核苷酸多态性(SNP), 312Asp/Asn 和 751Lys/Gln 多态性较常见。最常见的为第 751 位密码子由赖氨酸 (Lys) 变为谷氨酰胺 (Gln), 此多态性影响奥沙利铂的治疗效果。研究显示, CC 基因型病人缓解率明显比 CA 和 AA 基因型病人高, CC 基因型病人对铂类药物敏感性更高。



XPD参与的信号通路示意图



如图一项对结直肠癌患者进行的研究结果显示: ERCC2C/C 基因型病人对铂类药物敏感性更好, 血液毒性率低。

参考文献

1. Fleming ND, Agadjanian H, Nassanian H. Cancer. 2012 Feb 1; 118(3): 689-97.
2. Yu M, Bell RH, Ho MM. PLoS One. 2012;7(5):e34185.
3. Tamura D, Khan SG, Merideth M. Eur J Hum Genet. 2012 May 23.
4. Zhang L, Ruan Z, Hong Q, Gong X. Oncol Lett. 2012 Feb;3(2):351-362.
5. Lin GF, Du H, Chen JG. Arch Toxicol. 2010 Jan; 84(1): 17-24.
6. Mocellin S, Verdi D, Nitti D. Carcinogenesis. 2009 Oct; 30(10).
7. Huang MY, et al. BMC Cancer 2008;8: 50.