

中 AKR1C2 蛋白为膜染色, 偶见弱的细胞浆染色. 95.3% 肝癌显示胞浆或核染的累积型. 癌及癌旁肝组织中标记指数 (LI) 分别为 61.4 ± 27.8 , 10.2 ± 8.7 ($P < 0.01$). 较高的 LI 与 HCC 侵袭性密切相关. 蛋白质印迹显示癌组织中 AKR1C2 表达升高. RT-PCR 显示, 肝癌中 AKR1C2 表达指数 (EI) 高于癌旁及正常组织, 而且存在序列差异. RNA 印迹显示 91.2% 为上调表达. 原位杂交显示肝癌细胞胞浆中染色强于癌旁及正常肝. AKR1C2 过表达与肝癌转移潜能有关. AKR1C2 过表达刺激 QGY7703 细胞中 DNA 合成与阻止细胞凋亡. 转染 AKR1C2 基因的 QGY7703 细胞在软琼脂上集落形成能力增强, 并能促进 QGY7703 在裸鼠体内肿瘤形成能力. cDNA 表达芯片显示转染 AKR1C2 后导致 QGY7703 细胞中一些基因表达改变. AKR1C2 介导 NF- κ B 阻止抗-Fas 对 QGY7703 的抑制作用, 并且在细胞内 AKR1C2 能与 Cdk4 结合, 产生免疫共沉淀. AKR1C2 的异常表达在启东肝癌的发生、发展及转移中可能起重要作用.

关键词 肝肿瘤, AKR1C2 基因, 转移, 侵袭性, 基因表达, 细胞凋亡

学科分类号 R73

* 通讯联系人. Tel: 025-3598500, E-mail: Ludondon88@163.com

收稿日期: 2003-03-21, 接受日期: 2003-06-09

知识与动态

角质细胞生长因子-2 研究进展

王金凤 徐东刚 王嘉玺

(军事医学科学院基础医学研究所分子遗传研究室, 北京 100850)

角质细胞生长因子-2 (KGF-2) 也叫成纤维细胞生长因子-10 (FGF-10), 是成纤维细胞生长因子家族的一员. 能特异性促进上皮细胞的增殖、分化和迁移, 对脊椎动物多种组织和器官的发育起重要调控作用, 对临床上多种疾病的治疗也有很好的应用前景.

1 KGF-2 与受体

KGF-2 有两种细胞膜表面受体: FGFR1 IIIb 和 FGFR2 IIIb. KGF-2 与 FGFR2 IIIb 的亲合力很高, 而与 FGFR1 IIIb 的亲合力很低, 只有在高浓度 KGF-2 存在时才与 FGFR1 IIIb 结合. KGF-2 与受体结合后, 促使受体胞内的 C 端酪氨酸残基磷酸化, 磷酸化的受体具有了酪氨酸蛋白激酶活性, 并与一系列靶蛋白发生作用, 引发信号级联反应, 发挥生物学功能. FGFR2 IIIb 仅在上皮细胞中表达, KGF-2 特异的促上皮细胞增殖作用主要是通过 FGFR2 IIIb 介导的. FGFR1 IIIb 在许多类型的细胞中都表达, 但对其介导的 KGF-2 的生物学作用仍不清楚.

2 KGF-2 与发育

KGF-2 参与并调控脊椎动物多种组织和器官的形成. 肢发育过程中, 肢间充质细胞表达的 KGF-2 通过 Wnt/ β -catenin 介导的信号通路诱导尖外胚层嵴表达 FGF-8, 促进尖外胚层嵴的发育, FGF-8 又可反作用于中胚叶, 促进间充质细胞的生长并维持 KGF-2 的稳定表达. 在肺分支形态建成过程中, KGF-2 由肺节周围的中胚层间充质细胞表达,

促进分支形成. 同时, 中胚层间充质细胞表达的 KGF-2 能上调内胚层 *Bmp4* 基因的表达水平, 而 *Bmp4* 则抑制肺分支和形态建成. 通过二者促进与抑制作用的平衡来调节肺的发育.

3 KGF-2 与疾病

动物模型的研究表明, KGF-2 对移植皮肤的愈合具有极显著的促进作用. 它能促进表皮细胞的生长, 起始和加速创口愈合, 加快上皮和肉芽组织的形成. 在预防辐射对正常机体造成的损伤方面, KGF-2 也有非常显著的作用. 它能提高骨髓对全身辐射的耐受性, 保护小肠隐窝免受辐射损伤, 降低辐射引起的胃肠道损伤, 预防粘膜炎的发生, 并能调节和维持干细胞的分裂及存活. 此外, KGF-2 对溃疡和肠炎也有很好的疗效, 静脉注射 KGF-2 几乎能完全恢复小鼠肠道表面的正常细胞构造, 显著降低急性和慢性肠损伤. 持续的 KGF-2 给药, 能维持小鼠正常体重, 改善宏观和微观肠炎和溃疡, 并且没有明显的毒副作用.

目前, 美国人类基因组科学公司正在进行三项 KGF-2 的 II 期临床实验: 一是静脉溃疡; 二是骨髓移植前高剂量化疗引起的粘膜炎; 三是溃疡性大肠炎. 其中静脉溃疡的实验已基本完成, 实验结果显示了 KGF-2 良好的疗效和安全性. KGF-2 作为一种新型多肽类药物有着广阔的开发和应用前景.