

以 Angiopoietin-1,2 为靶点靶向治疗口腔鳞癌的研究进展

李超 樊晋川 徐义全 梁博

针对肿瘤新生血管的靶向治疗已成为恶性肿瘤新的治疗策略。但目前尚缺乏有效针对口腔鳞癌抗血管生成治疗的靶向因子。Angiopoietin (Ang)是近年来发现的一族可特异性作用于血管酪氨酸激酶受体系统(receptor tyrosine kinase, RTK)的分泌性蛋白分子,在生理和病理血管新生中起重要作用。研究表明 Ang 家族中 Ang-1,2 和血管新生关系最为密切,二者的表达调控及活性调节研究已成为目前阐明肿瘤性血管生成、发育机制并进行肿瘤抗血管生成治疗的研究热点。本文就 Ang-1,2 在实体瘤及其在口腔鳞癌中的研究进展进行综述。

口腔鳞癌是头颈部常见的恶性肿瘤,由于它容易发生局部复发和颈部转移,所以患者的预后往往较差,各期平均5年生存率仅在50%~60%之间。在影响患者预后的诸多因素中,肿瘤血管生成是重要的影响因素^[1-3]。前期研究显示^[2]:口腔鳞癌为富血管肿瘤,口腔鳞癌间质血管密度较高而成熟度较低、血管形态不规则、分布不均匀。这种特殊表型不仅适用于肿瘤抗血管生成药物的应用,而且使得靶向治疗肿瘤血管过程中对正常组织的损害降到最小^[2,4-5]。因此,如何有效抑制肿瘤微血管的生成已经成为肿瘤治疗的又一突破口,肿瘤抗血管生成靶向治疗有望成为口腔鳞癌新的治疗手段,但目前尚缺乏有效针对口腔鳞癌抗血管生成治疗的靶向因子。

血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤血管生成调节过程中扮演重要角色。2004年第一个FDA获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物阿瓦斯汀(Bevacizumab, Avastin)即为阻滞VEGF的重组人源化单克隆抗体。它通过结合VEGF并防止其与内皮细胞表面的受体(Flt-1和KDR)结合,使得肿瘤微血管生成减少并抑制转移灶进展。但临床应用过程中发现以抗VEGF为靶点的抗肿瘤药物并不能完全有效抑制肿瘤血管生成并且多种肿瘤出现耐药情况,这说明肿瘤的血管新生还存在其他非VEGF的重要调节通路^[6-7]。因此,寻找其他非VEGF肿瘤血管生成相关因子及其信号传导通路正越来越引起大家的关注。

Ang是近年来发现的一族可特异性的作用于RTK的分

泌性蛋白分子,在生理和病理血管新生中起重要作用^[8]。研究表明 Ang 家族中 Ang-1,2 和血管新生关系最为密切,二者的表达调控及活性调节研究已成为目前阐明肿瘤性血管生成、发育机制并进行肿瘤抗血管生成治疗的研究热点。近期研究显示^[9]:VEGF的阻断剂对肿瘤生长和血管生成的调节与体内 Ang-1,2 的表达状况密切相关。此外,以VEGF为靶点的抗肿瘤药物的疗效很大程度上取决于肿瘤新生血管的成熟功能状态,血浆中 Ang-2 的水平可作为抗血管生成治疗疗效判定指标^[7,10]。由此可见,Ang-1,2 可能成为肿瘤抗血管生成治疗研究中具潜力的靶向因子。Ang-1,2 在肿瘤的进展和血管调控作用比较复杂^[8,11],不同肿瘤类型组织中 Ang-1,2 的表达状况和对肿瘤新生血管数量和结构的影响不尽相同。譬如在包括口腔鳞癌、乳腺癌在内的多种实体瘤可见到 Ang-2 表达的上调,Ang-2 表达上调不仅加速了肿瘤的血管生成,还促进肿瘤细胞的生长和转移^[12-13]。而 Hata 等^[14]对卵巢癌的研究中却没发现 Ang-2 在肿瘤和正常组织间表达有统计学差异。Yu 等^[11]将 Ang-2 过表达的肺癌和乳腺癌细胞株植入裸鼠体内发现:两种细胞株的转移潜能受到抑制,裸鼠生存期延长;镜下发现癌细胞株移植后鼠体内血管内皮细胞和肿瘤细胞都发生了凋亡。同样 Machein 等^[15]将人源性 Ang-1,2 转染到小鼠神经胶质瘤细胞株中发现,Ang-1 过表达组肿瘤发生显著生长,瘤体组织出现大量壁细胞覆盖、广泛分支的肿瘤新生血管;而 Ang-2 过表达组肿瘤生长缓慢,瘤体组织中以少量壁细胞覆盖杂乱小血管束为主。我们分析引起这些研究结论差异的原因之一是这些研究没有同时对 Ang1,2 及 VEGF 的表达进行联合分析。因为,正常情况下 Ang-1,2 是天然的竞争性配体,Ang-1,2 在受体 Tie-2 上二者有相同的结合区域^[16]。Ang-1,2 相互竞争结合受体酪氨酸激酶 Tie-2,二者对 Tie-2 的活化效应具有浓度依赖性^[17]。同时,Ang-1,2 对肿瘤血管的调节与组织中 VEGF 表达情况密切相关^[6]。有研究结合 Ang-1,2 及 VEGF 表达行综合研究分析发现,Ang-1 在口腔鳞癌组织中表达下调,而 Ang-2 在口腔鳞癌组织中表达显著增加且 Ang-2 的过表达与肿瘤的淋巴结转移和微血管密度的增加密切相关^[12,18]。联合 VEGF 表达的状况分析发现,Ang-2 和 VEGF 同时阳性表达的肿瘤微血管密度值显著高于其他任何表达状况^[19-20]。说明 Ang-2 和 VEGF 在口腔鳞癌组织中的过表达可能在口腔鳞癌的进展过程中起协同作用,二者共同参与了口腔癌血管生成的病理调节。近期一项将结肠癌细胞移植在转基因裸鼠的研究发现^[20],选择性抑制 Ang-2 的表达连续超过 26 d,肿瘤血管出芽将减少 46%,肿瘤生长将变小 62%。如果抑制 Ang-2 的同时抑制 VEGF 表达,肿瘤血管出芽将减少 82%,肿瘤生长将变小 91%。他们认为 Ang-2 的阻断有助于抑制肿瘤的血管新生,而 VEGF 阻断有利于抑制癌细胞增殖

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.01.039

基金项目:四川省科技厅科技支撑计划项目(11ZC0323);四川省科技厅应用基础计划项目(2009JY0093);四川省卫生计生厅科研资助课题(100572 & 080390);广西2011年研究生教育创新计划(2011105981002M230)

作者单位:610041 成都,四川省肿瘤医院 四川省肿瘤研究所 头颈外科(李超、樊晋川);广西医科大学[徐义全(在读硕士研究生)];泸州医学院(梁博)

通讯作者:樊晋川,Email:fanjch@hotmail.com

促进凋亡发生。联合 Ang-1, 2 的表达研究显示^[21]: Ang-1, 2 相互拮抗共同调节肿瘤的血管成熟发育, 口腔鳞癌组织中 Ang-1, 2 表达的逆转可能在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 它与口腔鳞癌的微血管生成、血管成熟及预后有关。

Herbst 等^[22]按周给予 Ang 的特异性抑制剂(AMG386)在实体肿瘤的治疗中已初步显示出其抗肿瘤和抗血管生成活性。Morrissey 等^[23]在研究中发现用 L1-10 阻碍 Ang-2 与受体 tie-2 相互作用, 肿瘤细胞增殖显著减少, 血管密度显著降低。因此, 他们认为选择性的 Ang-2 抑制联合其他治疗方法将有望成为那些存在远位转移肿瘤患者的治疗方式。一项对结肠癌 CT26 细胞株的研究也表明^[24]: 通过靶向 Ang-2 抑制剂能够显著抑制肿瘤生长和肿瘤血管新生。这些研究提示针对 Ang-1, 2 的靶向研究对揭示人类口腔鳞癌肿瘤血管生成的机制和肿瘤抗血管生成靶向药物的研发都具有重大临床实用价值。靶向 Ang-1, 2 的肿瘤抗血管生成治疗有望成为口腔癌新的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Shang ZJ, Li JR, Li ZB. Upregulation of serum and tissue vascular endothelial growth factor correlates with angiogenesis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65:17-21.
- [2] 李超, 陈建超, 王朝晖, 等. 口腔鳞癌间质微血管的特征及其意义. *中华口腔医学杂志*, 2007, 42:70-73.
- [3] Shieh YS, Lee HS, Shiah SG. Role of angiogenic and non-angiogenic mechanisms in oral squamous cell carcinoma: correlation with histologic differentiation and tumor progression. *J Oral Pathol Med*, 2004, 33:601-606
- [4] Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest*, 1999, 103:159-165.
- [5] Hu-Lowe DD, Chen E, Zhang LL, et al. Targeting Activin Receptor-Like Kinase 1 (ALK1) Inhibits Angiogenesis and Tumorigenesis Through a Mechanism of Action Complementary to Anti-VEGF Therapies. *Cancer Res*, 2011, 71:1151-1158.
- [6] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and-independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*, 2008, 41:278-286.
- [7] Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep*, 2009, 11:111-116.
- [8] Shim WS, Ho IA, Wong PE. Angiopoietin: A TIE(d) Balance in Tumor Angiogenesis. *Mol Cancer Res*, 2007, 5:655-665.
- [9] Huang J, Bae JO, Tsa JP, et al. Angiopoietin-1/Tie-2 activation contributes to vascular survival and tumor growth during VEGF blockade. *Int J Oncol*, 2009, 34:79-87.
- [10] Goede V, Neuneier J, Kayoko G, et al. Use of angiopoietin-2 serum levels as a clinical surrogate for vascular normalization under bevacizumab treatment. *ASCO Meeting Abstracts*, 2008, 26:4133.
- [11] Yu Q, Stamenkovic I. Angiopoietin-2 is implicated in the regulation of tumor angiogenesis. *Am J Pathol*, 2001, 158:563-570.
- [12] 李超, 冯红超, 陈建超, 等. 口腔鳞癌组织中 Angiopoietin-1、Angiopoietin-2 的表达及临床意义. *癌症*, 2005, 24:1388-1393.
- [13] Imanishi Y, Hu B, Jarzynka MJ, et al. Angiopoietin-2 stimulates breast cancer metastasis through the alpha(5) beta(1) integrin-mediated pathway. *Cancer Res*, 2007, 67:4254-4263.
- [14] Hata K, Udagawa J, Fujiwaki R, et al. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie2 genes in normal ovary with corpus luteum and in ovarian cancer. *Oncology*, 2002, 62:340-348.
- [15] Machein MR, Knedla A, Knoth R, et al. Angiopoietin-1 Promotes Tumor Angiogenesis in a Rat Glioma Model. *Am J Pathol*, 2004, 165:1557-1570.
- [16] Fiedler U, Krissl T, Koidl S, et al. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 Share the Same Binding Domains in the Tie-2 Receptor Involving the First Ig-like Loop and the Epidermal Growth Factor-like Repeats. *J Biol Chem*, 2003, 278:1721-1727.
- [17] Bogdanovic E, Nguyen VP, Dumont DJ. Activation of Tie2 by angiopoietin-1 and angiopoietin-2 results in their release and receptor internalization. *J Cell Sci*, 2006, 119:3551-3560.
- [18] 李超, 张兵, 王朝晖, 等. 口腔鳞癌中促血管生成素-2 及受体 Tie-2 的表达与肿瘤临床病理学参数和微血管特征的关系. *中国肿瘤临床*, 2009, 36:989-994.
- [19] LI C, Feng HC, Song YF. Expression of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Significance. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2005, 4:232-237.
- [20] Hashizume H, Beverly LF, Kuroda T, et al. Complementary Actions of Inhibitors of Angiopoietin-2 and VEGF on Tumor Angiogenesis and Growth. *Cancer Res*, 2010, 70:2213-2223.
- [21] 李超, 张兵, 王朝晖, 等. 口腔鳞癌中促血管生成素 1 及 2 表达的逆转及意义. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44:412-418.
- [22] Herbst RS, Hong D, Chap L, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of AMG386, a Selective Angiopoietin Inhibitor, in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*, 2009, 27:3557-3565.
- [23] Morrissey C, Dowell A, Koreckij TD, et al. Inhibition of angiopoietin-2 in LuCaP 23.1 prostate cancer tumors decreases tumor growth and viability. *Prostate*, 2010, 70:1799-1808.
- [24] Sarraf-Yazdi S, Mi J, Moeller BJ, et al. Inhibition of in vivo tumor angiogenesis and growth via systemic delivery of an angiopoietin-2-specific RNA aptamer. *J Surg Res*, 2008, 146:16-23.

(收稿日期:2011-09-05)

(本文编辑:梁雷)