

类胰岛素生长因子与肝癌

孙芳, 付汉江, 铁铁, 郑晓飞

孙芳, 白求恩医学院生物化学教研室 河北省石家庄市 050081.

付汉江, 铁铁, 郑晓飞, 中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所 北京市 100850

作者贡献分布: 本文综述由孙芳、付汉江及铁铁完成; 郑晓飞审校.

通讯作者: 孙芳, 讲师, 博士, 050081, 河北省石家庄市, 白求恩医学院生物化学教研室. sunlyna@163.com

电话: 0311-87977346

收稿日期: 2011-06-15 修回日期: 2011-07-19

接受日期: 2011-08-10 在线出版日期: 2011-08-18

Insulin-like growth factors and hepatocellular carcinoma

Fang Sun, Han-Jiang Fu, Yi Tie, Xiao-Fei Zheng

Fang Sun, Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050081, Hebei Province, China
Han-Jiang Fu, Yi Tie, Xiao-Fei Zheng, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Correspondence to: Fang Sun, Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050081, Hebei Province, China. sunlyna@163.com

Received: 2011-06-15 Revised: 2011-07-19

Accepted: 2011-08-10 Published online: 2011-08-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most malignant types of cancer. It has a rapid course and carries a poor prognosis. Hepatocarcinogenesis is a complex multi-step and multifactorial process. Recent studies have discovered the association between the dysregulation of insulin-like growth factor (IGF)-related signaling pathways and pathogenesis of liver cancer. IGFs are multifunctional cell proliferation regulatory factors and play an important role in fetal development, central nervous system development and cancer cell proliferation. The biological activity of IGFs is regulated by a complex regulatory network which consists of different types of receptors, IGF-binding proteins and IGF binding-related proteins. This review focuses on the changes in the IGF axis and IGF-related signaling pathways in liver tumorigenesis and their application in targeted therapy for liver cancer.

Key Words: Insulin-like growth factors; Insulin-like growth factor-I receptor; Hepatocellular carcinoma

Sun F, Fu HJ, Tie Y, Zheng XF. Insulin-like growth factors and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(23): 2473-2479

摘要

肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 其病程快且预后很差. 其发生是一个多因素多步骤协同的复杂过程. 近来的研究报道, 肝癌发生分子机制与类胰岛素生长因子体系信号通路异常相关. 类胰岛素生长因子是一种多功能细胞增殖调控因子, 他在胚胎发育、中枢神经系统发育及肿瘤细胞增殖等方面具有重要的生物学功能. 类胰岛素生长因子的生物学活性受到包括类胰岛素生长因子不同类型的受体、类胰岛素结合蛋白及类胰岛素结合相关蛋白等多因素参与的复杂的调控网络调控. 本文主要介绍了类胰岛素生长因子体系在肝癌中的异常改变、类胰岛素生长因子相关信号通路及其作用机制以及在肝癌靶向治疗中的应用.

关键词: 类胰岛素生长因子; 类胰岛素生长因子受体-I; 肝癌

孙芳, 付汉江, 铁铁, 郑晓飞. 类胰岛素生长因子与肝癌. 世界华人消化杂志 2011; 19(23): 2473-2479

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2473.asp>

0 引言

肝癌是世界第五大恶性肿瘤, 在中国是第二大恶性肿瘤, 其发病率几乎等同于致死率^[1,2]. 肝癌的发病机制是多因素、多步骤的复杂过程, 其分子生物学机制还没有完全阐明. 病因学分析表明, 有80%以上的肝癌发生与HBV和HCV病毒感染、黄曲霉毒素B1中毒、酗酒所致慢性酒精中毒及某些遗传性疾病等密切相关^[3]. 类胰岛素生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)是一种多功能细胞增殖调控因子, 他在胎儿发育、中枢神经系统发育及肿瘤细胞增殖等方面具有重要的生物学功能. 研究表明, IGFs在多种

■背景资料

肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 其病程快且预后很差. 其发生是一个多因素多步骤协同的复杂过程.

■同行评议者

王钦红, 副教授, 美国杜克大学医学院肿瘤生物系; 魏继福, 副研究员, 江苏省人民医院中心实验室; 周素芳, 教授, 广西医科大学科技处

■ 研发前沿

肝癌的发病机制是多因素、多步骤的复杂过程,其分子生物学机制还没有完全阐明。

肿瘤的发生发展过程中起关键作用^[4]。IGFs的生物学活性受到包括类胰岛素生长因子不同类型的受体、IGFs结合蛋白及类胰岛素结合相关蛋白等复杂的调控网络调控,这些信号因子在肿瘤细胞内环境的中心调控位置,为肿瘤的靶向治疗提供了靶点。本文主要论述了肝癌发生发展过程中IGFs体系相关分子的异常改变,肝癌中IGFs信号通路的异常改变及靶向治疗策略。

1 正常肝细胞中IGFs体系各因子的表达及特性

IGFs家族包括IGF- I、IGF- II、膜相关IGF- I受体(IGF- I R)、甘露醇-6-磷酸/IGF- II受体(IGF- II/M6PR, IGF- II R)、6种IGFs结合蛋白(IGF binding proteins, IGFBPs)。他们共同在机体的生长、代谢和发育过程中起重要的调节作用。肝脏是合成分泌IGFs的主要器官,是内分泌途径中IGFs因子的主要来源,而机体的其他组织绝大部分也都可以自身分泌IGFs因子,由此形成自分泌或旁分泌的循环途径^[5]。

1.1 IGF- I IGF- I基因定位在染色体12,全长100 kb,有两个启动子,6个外显子,编码70氨基酸的单链蛋白多肽。IGF- I基因表达主要受生长激素水平调节,主要负责调控成体的生长。雌激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素等,还有一些生长因子,血小板生长因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等均影响IGF- I的表达。IGF- I不但促进细胞增殖,还激活PI3K-MAPK通路使肿瘤细胞逃避凋亡^[6]。

1.2 IGF- II IGF- II基因位于染色体11,在胰岛素基因下游1.4 kb区域,全长30 kb,9个外显子,编码67个氨基酸的蛋白质。IGF- I和IGF- II的氨基酸序列有62%同源,结构上两者与胰岛素原的结构相似。IGF- II基因的表达在转录水平受到复杂的调控,他有4种不同的启动子(P1、P2、P3、P4),编码生成多种不同的转录本^[7]。人类IGF- II在胚胎发育过程中几乎所有组织中均有表达,且表达水平较高,此时主要是活性较高的P2、P3和P4启动子转录表达IGF- II。出生后P2、P3、P4的活性降低,在成人肝组织中主要由组织特异性的启动子P1转录表达IGF- II。IGF- II另一个表达特性是基因印迹,即只有来源于亲本的一个等位基因是表达的^[8]。此外,等位基因的差异表达还受DNA甲基化,组氨酸乙酰化等的调控。IGF- II主要在胚胎和胎儿期发挥功能,出生后主要IGF- I发挥作用。IGF- II血液中的浓

度约400-600 $\mu\text{g/L}$,而IGF- I在血液中的浓度约100-200 $\mu\text{g/L}$,即使IGF- II浓度更高,但在出生后受生长激素的调节IGF- I的功能显得更为重要,而生长激素对IGF- II的影响较小。

1.3 IGFs受体 IGFs通过与细胞表面特异性的受体结合发挥生物学效应。IGFs有两种类型的受体:IGF- I型受体(IGF- I R)和IGF- II型受体(IGF- II R)。IGF- I R和IGF- II R都是跨膜糖蛋白,但是两者的结构和功能完全不同。IGF- I R是一个异四聚体跨膜蛋白,含有两个 α 亚基和两个 β 亚基,结构上与胰岛素受体有60%的同源性。IGF- I、IGF- II和胰岛素均可以与IGF- I R结合,IGF- I R与IGF- I的亲和力比IGF- II高2倍甚至15倍之多。IGF- I R是酪氨酸激酶蛋白,可激活下游一系列细胞增殖和抗凋亡信号通路,如激活Ras蛋白, Raf蛋白信号通路, MAPK蛋白和其他PI3激酶相关通路^[9]。IGF- I R的表达受类固醇类激素和生长因子的调节。血清IGFs浓度过高可以抑制IGF- I R受体的表达,说明IGFs可以负反馈调节IGF- I R信号通路。与IGFs功能相反,其他的生长因子包括成纤维生长因子、血小板内皮生长因子、表皮生长因子可刺激IGF- I R表达。

IGF- II R是一个单体蛋白,具有酪氨酸激酶活性,受体的胞外有3个结合区域,一个为IGF- II的结合位点,不与IGF- I结合,另外两个为甘露糖-6-磷酸的(M6P)的结合位点,还可与肾素、多育曲菌素、甲状腺球蛋白、潜在的转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)结合。当IGF- II R与潜在的转化生长因子结合可以激活TGF- β 下游的信号通路。IGF- II结合IGF- II R主要作用是降解细胞外IGF- II分子,调节循环系统中IGF- II的分子浓度^[10]。IGF- II结合IGF- II R后,IGF- II被降解,IGF- II生物活性降低。也正因为如此,IGF- II R在一直被认为是潜在的肿瘤抑制分子。

1.4 IGFBPs IGFs的生物活性受其6种特异性的结合蛋白的调节,他们不但调节着血清中IGFs因子的活性,而且还参与调控IGFs因子和其受体作用的过程^[11]。IGFBPs通过与IGFs的竞争性结合阻止IGFs与IGF- I的结合,从而相应的减少了与受体结合的IGFs因子^[12]。就结合能力而言IGFBPs(kd-10-10M)与IGFs的亲和力高于IGF- I R(kd-10-8M)与IGFs的亲和能力。因此,IGFBPs与IGFs结合后阻止了IGFs与IGF- I R的结合进而抑制了IGFs的功能。然而,IGFBPs与IGFs的

结合同时也保护了IGFs免于受到蛋白酶的降解,这种保护能够增强IGFs在局部组织的生物活性.在实际情况下,IGFBPs对IGFs的影响主要是IGFBPs的转录后磷酸化修饰和蛋白水解.在6个高亲和性的类胰岛素结合蛋白IGFBP1-6中,IGFBP3在血清中的浓度最高^[13].IGFBP3基因转录受组织特异性的调控.许多激素和生长因子均可调控IGFBP3的表达,如雌激素类、糖皮质激素类、甲状腺类激素、成纤维生长因子、TGF- β 、血小板生长因子等.一些特异性的细胞因子,如白介素1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可刺激IGFBP3的表达.除了依赖于IGFs的功能,IGFBP3还有独立于IGFs的功能,这些功能主是由IGFBP3的细胞膜受体介导的.除了与IGFs结合能力较高的IGFBPs之外,还存在一些结合能力较低的蛋白称IGFBP相关蛋白(IGFBP-rP)^[14].IGFBP-rP富含半胱氨酸,且与IGFBPs的N端有部分结构相似性,与IGFs的结合能力较IGFBPs弱百倍.

2 肝癌发生过程中IGFs体系各因子的异常表达

在恶性细胞的增殖分化过程中包括了生长因子的自分泌和旁分泌过程.研究表明,IGFs体系在肝的病理学病变特别是肝癌形成、恶性增殖过程中有很重要的作用^[15-18].

2.1 IGFs的异常表达及机制 IGFs表达水平和敏感性的改变在细胞由良性向恶性的转化过程中发挥重要作用.在肝癌组织中,IGF- I mRNA的表达较临近的正常肝组织低,这可能是由于在肝癌组织中生长激素受体表达过低所致的生长激素分泌不足所致的.但是IGF- I在肝癌病人血清中浓度减少似乎与肝损伤无明显相关^[19].IGF- II在肝脏肿瘤、不同成瘤动物模型中病灶形成部位及人类肝细胞癌中均呈现过量表达.在肝硬化患者的肝组织、肝癌组织及肝癌细胞系中均发现IGF- II表达高于正常肝组织40-100倍之多^[20].在感染了慢性HBV和HCV病毒的肝硬化和肝癌组织中,IGF- II的表达也有明显增加^[21].

多种肿瘤中均发现IGF- II和IGF- I R共表达,IGF- II一般是通过与IGF- I R结合经旁分泌途径介导肝细胞的增殖,而在恶性转化的肿瘤细胞中可自身分泌IGF- II,并受到复杂的转录调节^[22].其一,肝癌组织中IGF- II过量表达主要与其P1启动子活性丢失,而胚胎性启动子生成的转录本的表达增多相关;其二,肝炎病毒介导IGF- II过量表达.有证据表明,HBV阳性的肝癌

患者体内,HBV病毒编码的HBx蛋白可上调IGF- II基因的P3和P4启动子生成的转录本.同时,HBx蛋白可阳性调节Sp1介导的IGF- II P4转录本的激活表达^[23].如HBV阳性的肝癌病人中,黄曲霉素B1诱导的p53在249位密码子位置基因突变(p53mt249)可促进IGF- II P4转录本的过量表达;其三,IGF- II基因印迹异常在肝癌中已得到证实.一般认为,IGF- II基因印迹异常是发生了印迹丢失或通过母源H19基因的沉默而导致双等位基因表达从而诱发肿瘤.

另一方面,研究发现IGF- II在肝癌肿瘤组织新生血管形成中起重要作用^[24].在人肝细胞癌中IGF- II以时间依赖的方式上调VEGF mRNA和蛋白的表达^[25-26].在肝癌中IGF- II可能是缺氧诱导的血管生成因子,肿瘤组织缺氧可增强IGF- II诱导的VEGF的表达并加速肝癌细胞的恶性生长和侵袭转移.肝癌组织中IGF- II mRNA的表达几乎是100%,癌旁组织中阳性率约50%.肝癌患者血清IGF- II表达水平显著高于慢性肝炎和肝硬化患者.与正常人和非肝肿瘤患者血清比较,IGF- II在肝癌患者血清表达阳性率约34%,而其他的肝组织病变过程没有IGF- II的过量表达.此外,血清IGF- II mRNA的表达与肝癌的病程相关,在侵袭转移的肝癌组织中IGF- II的表达几乎是100%的,而甲胎蛋白阴性的肝癌组织中IGF- II表达率只有35%.

2.2 IGFs受体异常表达 IGF- I和IGF- II主要的促有丝分裂功能都是由IGF- I R介导的,IGF- I R在促进细胞增殖逃避细胞凋亡等方面发挥重要作用.大量的事实证明,机体在生理条件下IGF- I R受生长负调控因子或抑癌基因的抑制表达活性降低^[27].在人类肝硬化组织、肝癌组织中,IGF- I R基因表达较正常肝组织增加^[28].胰岛素受体亚基1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)是参与IGF- I R信号通路的中间效应因子,IRS-1的表达在肝癌中也较癌旁组织高.动物模型,IRS-1的过量表达可激活其下游Raf/MEK/ERK-1/ERK-2和PI-3激酶信号通路,促进DNA的合成^[29].IGFs体系另一种受体是IGF- II R,其基因的杂合丢失或突变是肝癌发生过程中较早的变异现象^[30].IGF- II R很重要的生物学功能之一是降解IGF- II.在肝癌中IGF- II R基因的杂合丢失或突变增加了可结合受体的IGF- II分子浓度,减少了细胞凋亡并激活了下游细胞增殖信号通路.

2.3 IGFBPs异常表达 IGFs因子有6种结合蛋白,

■相关报道
已有研究表明,IGFs体系相关因子在多种肿瘤的发生发展过程中起关键作用.

■创新盘点

本文主要论述了肝癌发生发展过程中IGFs体系相关分子的异常改变, 肝癌中IGFs信号通路的异常改变及靶向治疗策略。

肝癌组织中IGFBP-1、-3和-4均有明显下调, 特别是IGFBP-3在肝癌组织标本中表达水平很低甚至检测不到^[31]。IGFs结合蛋白的表达下调, 使得有更多的游离的IGFs因子通过结合其受体促进肿瘤细胞的增殖。最近的研究表明, TIA-1通过与IGFBP3基因3'UTR区域富含AT的序列元件结合, 介导IGFBP3的表达抑制^[32]。用IGFBP3重组蛋白和IGF-I处理HepG2细胞, 发现IGFBP3能减少IGF-I的促有丝分裂活性, 同时发现用IGFBP3预处理HepG2细胞后能显著减少IGF-I诱导的磷酸化级联反应。可溶性的IGFBP3可与血清中的IGF-I结合进而阻止IGF-I与其相应受体结合, 抑制了IGF-I的生物学功能。

3 IGFs相关信号通路的改变

IGF-I R受体促进细胞增殖、抗凋亡主要是通过PI3K/Akt和MAPK-ERK级联反应^[33]。肝癌细胞有很强的血管生成能力, 其中过度激活的IGF-I /IGF-I R信号通路的可通过诱导HIF-1 α 上调VEGF的表达, 同时伴随Akt, STAT3和Erk磷酸化水平增加。研究表明, 在肝细胞和肝癌细胞增殖过程中PI3K激酶信号通路发挥重要的调控作用, 该信号通路的过度激活有助于形成组织癌变前的损伤^[34]。在肝细胞癌和肝细胞瘤中, 一些基因的变异相应的又会增强PI3K激酶的本底活性。有报道, 10%的肝细胞癌中发生PTEN突变失活或者等位基因杂合丢失, 从而激活PI3K激酶信号通路的组成性表达^[35]。糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是PI3K激酶信号通路下游的靶基因之一, 他调控着 β -连环蛋白磷酸化过程和Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 后者可引起异常蛋白在细胞核处聚集并激活LEF/TCF等转录因子的表达。另一方面, IGF-I R-PI3K/Akt激活下游的核转录因子NF- κ B介导细胞抗凋亡^[36]。NF- κ B不但可促进血管生成还可抑制细胞凋亡。在肝癌细胞中NF- κ B自发激活表达并诱导环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和可诱导氮氧化物合成酶的表达, 使得肿瘤细胞逃避凋亡反应。HER-3是EGFR家族的一个特殊成员, 虽然他没有酪氨酸激酶活性但也能与PI3K结合激活下游的Akt信号通路。HER-3通过与EGFR或HER-2结合形成异源二聚体, 募集PI3K的调节亚基p85而发挥转磷酸化作用。已有文献表明, HER-3是肿瘤细胞对EGFR激酶抑制剂(EGFR TKIs)敏感性的关键调控效应因子^[37]。

除了ERK和PI3K/Akt信号通路之外, mTOR

信号通路和IGF-I/Akt信号通路在细胞生长、存活和能量代谢过程中起着重要的调控作用, 两者相互作用协调细胞在生长、分化以及营养支持等方面的平衡^[38]。IGF-I与IGF-I R结合后, 后者募集并磷酸化细胞膜上的PI3激酶生成PIP3, PIP3分别磷酸化PDK1上的苏氨酸位点308和mTORC2(PDK2)上的丝氨酸位点473, 进而激活了Akt的表达^[39]。磷酸化的Akt激活下游的转录因子包括FOXO、BAD、MDM2、GSK3 α/β 等的表达^[40-42]。在肝癌细胞中PI3K、Akt和Rheb的突变或高表达可刺激mTOR信号通路和IGF-I /Akt信号通路的异常激活。此外, 肿瘤抑制基因LKB1、PTEN、TSC1和TSC2的突变也可激活mTOR和IGF-I /Akt的异常表达。值得注意的是, 抑癌基因p53也参与IGF-I /Akt/mTOR通路的调控, 压力诱导下的p53可激活IGF-I /Akt/mTOR通路的负调节因子包括IGFBP3、PTEN、TSC2、AMPK β 1、Sestrins 1和REDD1等, 从而监测恶性细胞的过度生长和分化^[43-46]。此外, IGF-I R受体还可激活下游JAK/STAT信号通路, 诱导其下游细胞因子抑制子信号通路(suppressors of cytokine signaling, SOCS)相关蛋白的表达, 而后者又是IGF-I诱导的JAK/STAT信号通路的负反馈调控因子^[47]。

还有研究表明, 在肝癌细胞中IGFs信号通路与肿瘤细胞侵袭转移相关的EMT信号通路共同调控着肝癌细胞增殖^[48]。已有的研究表明, 对上皮型肝癌细胞系HepG2和Hep3B联合使用IGF-I R和EGFR抑制剂型化疗药物, 可对抗肝癌细胞中由于过度激活的IGF-II/IGF-I R信号通路导致的吉非替尼耐药性^[49,50]。研究同时表明, 肝癌细胞中的EMT信号通路决定着其对EGFR抑制剂型化疗药的敏感性。由于在间质型肝癌细胞中的高表达整联蛋白相关激酶(integrin-linked kinase, ILK), ILK抑制E-cadherin的转录表达并激活EMT信号通路, 增加Akt磷酸化水平促进细胞增殖, 从而使得间质型肝细胞癌对EGFR抑制剂型抗肿瘤药物的敏感性降低。

IGF-II的受体IGF-II R, 还可以结合TGF- β 抑制细胞生长, IGF-II R是TGF- β 潜在的激活因子。在肝细胞中TGF- β 可抑制细胞生长并诱导细胞凋亡。TGF- β 信号通路主要通过I型或II型丝/苏氨酸激酶受体异源复合跨膜蛋白结合发挥调控作用。激活的TGF- β I型受体可以磷酸化调节其下游靶蛋白Smads。在10%的肝癌中, TGF- β 信号通路的异常主要是由Smad2和Smad4基因

突变引起的. 此外, 在肝癌中TGF- β I R II受体自身的基因突变可能也会导致TGF- β 信号通路的失调^[51].

4 结论

IGF- I R信号通路在肝癌发生过程中发挥重要作用, 过度激活的IGF- I R信号通路使得癌细胞对化疗药物、激素疗法、生物疗法及放疗等的敏感性降低. 因此, 在不改变生理条件下的肝功能的同时抑制该通路中的相关分子, 不失为治疗肝癌的可行的策略^[52]. 研究表明, 特异性的抑制IGF- I R的活性可提高放化疗药物对肿瘤细胞的杀伤力^[53]. 过表达负显性IGF- I R突变体或转染IGF- I R特异性的反义寡核苷酸, 在体内外实验中均得到良好的抑制IGFs/IGF- I R通路的效果. 此外, 已经有许多特异性的针对肝癌IGF-II/IGF- I R信号通路的治疗策略, 包括IGF- I R单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶受体抑制剂等. CP-751, 871是人IGF- I R全长IgG2单克隆抗体, 已经在肿瘤 I 期临床试验上大量使用. 肿瘤动物模型研究表明, 他通过阻断IGFs因子介导的磷酸化受体及下游Akt, 以剂量依赖的方式下调IGF- I R的活性同时增强放化疗药物的敏感性^[54]. 还有研究表明, IGF- I R的小分子激酶抑制剂GSK1904529A通过阻断PI3K/Akt和MAPK信号通路诱导肿瘤细胞周期G1期阻滞^[55]. 索拉菲尼作为一个多种激酶的抑制剂是至今唯一的批准上市的肝癌治疗药物, 使肝癌患者的平均生存期由7.9 mo延长至10.4 mo^[56]. 此外, IGF-II/M6PR在肿瘤靶向药物研究中也受到关注. 用M6P修饰人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)可作为抗肿瘤靶向药物载体^[57]. 放射性免疫共沉淀实验表明, M6P-HSA特异表达于黑素瘤细胞中并与M6P/IGF-II R结合, 靶向药物阿霉素-M6P-HAS显著抑制肿瘤生长, 并极大的减弱了药物对肝脏功能的损伤. 总之, IGFs信号通路在肝癌中的重要功能为肝癌治疗提供了越来越多的靶点. 通过对IGFs体系的体内外研究及随之进行的临床 I 期实验, 都证实联合肿瘤放化疗, 内分泌疗法和生物疗法等, 靶向IGFs信号通路中的关键性因子为将来实现肿瘤患者的个性化治疗方案带来更大的希望.

5 参考文献

- 1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576

- 2 Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-395
- 3 Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 55-76
- 4 Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4985-4995
- 5 Alexia C, Fallot G, Lasfer M, Schweizer-Groyer G, Groyer A. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1003-1015
- 6 Halevy O, Cantley LC. Differential regulation of the phosphoinositide 3-kinase and MAP kinase pathways by hepatocyte growth factor vs. insulin-like growth factor-I in myogenic cells. *Exp Cell Res* 2004; 297: 224-234
- 7 Nielsen FC, Christiansen J. Posttranscriptional regulation of insulin-like growth factor II mRNA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 220: 37-46
- 8 Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 1891-1899
- 9 Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int J Cancer* 2003; 107: 873-877
- 10 Brown J, Jones EY, Forbes BE. Interactions of IGF-II with the IGF2R/cation-independent mannose-6-phosphate receptor mechanism and biological outcomes. *Vitam Horm* 2009; 80: 699-719
- 11 Clemmons DR. Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 45-62
- 12 Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183: 1-9
- 13 Arany E, Afford S, Strain AJ, Winwood PJ, Arthur MJ, Hill DJ. Differential cellular synthesis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 within human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1871-1876
- 14 von Horn H, Hwa V, Rosenfeld RG, Hall K, Teh BT, Tally M, Ekström TJ, Gray SG. Altered expression of low affinity insulin-like growth factor binding protein related proteins in hepatoblastoma. *Int J Mol Med* 2002; 9: 645-649
- 15 Scharf JG, Schmidt-Sandte W, Pahernik SA, Ramadori G, Bräulke T, Hartmann H. Characterization of the insulin-like growth factor axis in a human hepatoma cell line (PLC). *Carcinogenesis* 1998; 19: 2121-2128
- 16 Gray SG, Eriksson T, Ekström C, Holm S, von Schweinitz D, Kogner P, Sandstedt B, Pietsch T, Ekström TJ. Altered expression of members of the IGF-axis in hepatoblastomas. *Br J Cancer* 2000; 82: 1561-1567
- 17 Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215-244

■应用要点

IGFs信号通路在肝癌中的重要功能为肝癌治疗提供了越来越多的靶点.

■名词解释

类胰岛素生长因子: 是一种多功能细胞增殖调控因子, 他在胎儿发育, 中枢神经系统发育及肿瘤细胞增殖等方面具有重要的生物学功能。

- 18 Breuhahn K, Schirmacher P. Reactivation of the insulin-like growth factor-II signaling pathway in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1690-1698
- 19 Stuver SO, Kuper H, Tzonou A, Lagiou P, Spanos E, Hsieh CC, Mantzoros C, Trichopoulos D. Insulin-like growth factor 1 in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer in men. *Int J Cancer* 2000; 87: 118-121
- 20 Cariani E, Lasserre C, Seurin D, Hamelin B, Kemeny F, Franco D, Czech MP, Ullrich A, Brechot C. Differential expression of insulin-like growth factor II mRNA in human primary liver cancers, benign liver tumors, and liver cirrhosis. *Cancer Res* 1988; 48: 6844-6849
- 21 Sedlaczek N, Hasilik A, Neuhaus P, Schuppan D, Herbst H. Focal overexpression of insulin-like growth factor 2 by hepatocytes and cholangiocytes in viral liver cirrhosis. *Br J Cancer* 2003; 88: 733-739
- 22 Breuhahn K. [Molecular mechanisms of progression in human hepatocarcinogenesis]. *Pathologe* 2010; 31 Suppl 2: 170-176
- 23 Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Solé M, Thung S, Moyano S, Toffanin S, Mínguez B, Cabellos L, Peix J, Schwartz M, Mazzaferro V, Bruix J, Llovet JM. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010; 52: 550-559
- 24 Chao W, D'Amore PA. IGF2: epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 111-120
- 25 Cantarini MC, de la Monte SM, Pang M, Tong M, D'Errico A, Trevisani F, Wands JR. Aspartyl-asparagyl beta hydroxylase over-expression in human hepatoma is linked to activation of insulin-like growth factor and notch signaling mechanisms. *Hepatology* 2006; 44: 446-457
- 26 Wang Z, Ruan YB, Guan Y, Liu SH. Expression of IGF-II in early experimental hepatocellular carcinomas and its significance in early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 267-270
- 27 Baserga R. The IGF-I receptor in cancer research. *Exp Cell Res* 1999; 253: 1-6
- 28 Scharf JG, Braulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res* 2003; 35: 685-693
- 29 Metz HE, Houghton AM. Insulin receptor substrate regulation of phosphoinositide 3-kinase. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 206-211
- 30 Jang HS, Kang KM, Choi BO, Chai GY, Hong SC, Ha WS, Jirtle RL. Clinical significance of loss of heterozygosity for M6P/IGF2R in patients with primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1394-1398
- 31 Luo SM, Tan WM, Deng WX, Zhuang SM, Luo JW. Expression of albumin, IGF-1, IGFBP-3 in tumor tissues and adjacent non-tumor tissues of hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4272-4276
- 32 Subramaniam K, Ooi LL, Hui KM. Transcriptional down-regulation of IGFBP-3 in human hepatocellular carcinoma cells is mediated by the binding of TIA-1 to its AT-rich element in the 3'-untranslated region. *Cancer Lett* 2010; 297: 259-268
- 33 Elevated insulin-like growth factor 1 receptor signaling induces antiestrogen resistance through the MAPK/ERK and PI3K/Akt signaling routes. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R52
- 34 Coutant A, Rescan C, Gilot D, Loyer P, Guguen-Guillouzo C, Baffet G. PI3K-FRAP/mTOR pathway is critical for hepatocyte proliferation whereas MEK/ERK supports both proliferation and survival. *Hepatology* 2002; 36: 1079-1088
- 35 Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, Brothers GM, Mirtsos C, Sasaki T, Ruland J, Penninger JM, Siderovski DP, Mak TW. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998; 95: 29-39
- 36 Salminen A, Kaarniranta K. Insulin/IGF-1 paradox of aging: regulation via AKT/IKK/NF-kappaB signaling. *Cell Signal* 2010; 22: 573-577
- 37 Desbois-Mouthon C, Baron A, Blivet-Van Eggel-poël MJ, Fartoux L, Venot C, Bladt F, Housset C, Rosmorduc O. Insulin-like growth factor-1 receptor inhibition induces a resistance mechanism via the epidermal growth factor receptor/HER3/AKT signaling pathway: rational basis for cotargeting insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5445-5456
- 38 Feng Z, Levine AJ. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein. *Trends Cell Biol* 2010; 20: 427-434
- 39 Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307: 1098-1101
- 40 Zhou BP, Liao Y, Xia W, Zou Y, Spohn B, Hung MC. HER-2/neu induces p53 ubiquitination via Akt-mediated MDM2 phosphorylation. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 973-982
- 41 Bader AG, Kang S, Zhao L, Vogt PK. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 921-929
- 42 Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441: 424-430
- 43 Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8204-8209
- 44 Feng Z, Hu W, de Stanchina E, Teresky AK, Jin S, Lowe S, Levine AJ. The regulation of AMPK beta1, TSC2, and PTEN expression by p53: stress, cell and tissue specificity, and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways. *Cancer Res* 2007; 67: 3043-3053
- 45 Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell* 2008; 134: 451-460
- 46 Levine AJ, Feng Z, Mak TW, You H, Jin S. Coordination and communication between the p53 and IGF-1-AKT-TOR signal transduction pathways. *Genes Dev* 2006; 20: 267-275
- 47 Himpe E, Kooijman R. Insulin-like growth factor-I receptor signal transduction and the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) pathway. *Biofactors* 2009; 35: 76-81
- 48 Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD, Goodwin JM, Zhu AX, Lanuti M, Tanabe KK. Epithelial-to-mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2391-2399
- 49 Desbois-Mouthon C, Cacheux W, Blivet-Van Eggel-

- poël MJ, Barbu V, Fartoux L, Poupon R, Housset C, Rosmorduc O. Impact of IGF-1R/EGFR cross-talks on hepatoma cell sensitivity to gefitinib. *Int J Cancer* 2006; 119: 2557-2566
- 50 Höpfner M, Huether A, Sutter AP, Baradari V, Schuppan D, Scherübl H. Blockade of IGF-1 receptor tyrosine kinase has antineoplastic effects in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1435-1448
- 51 Kawate S, Takenoshita S, Ohwada S, Mogi A, Fukusato T, Makita F, Kuwano H, Morishita Y. Mutation analysis of transforming growth factor beta type II receptor, Smad2, and Smad4 in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 1999; 14: 127-131
- 52 Zender L, Villanueva A, Tovar V, Sia D, Chiang DY, Llovet JM. Cancer gene discovery in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 52: 921-929
- 53 Ryan PD, Goss PE. The emerging role of the insulin-like growth factor pathway as a therapeutic target in cancer. *Oncologist* 2008; 13: 16-24
- 54 Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, Tkalcovic G, Rossi AM, Miller PE, Tengowski MW, Wang F, Gualberto A, Beebe JS, Moyer JD. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751,871. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2063-2073
- 55 Sabbatini P, Rowand JL, Groy A, Korenchuk S, Liu Q, Atkins C, Dumble M, Yang J, Anderson K, Wilson BJ, Emmitte KA, Rabindran SK, Kumar R. Antitumor activity of GSK1904529A, a small-molecule inhibitor of the insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3058-3067
- 56 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
- 57 Prakash J, Beljaars L, Harapanahalli AK, Zeinstra-Smith M, de Jager-Krikken A, Hessing M, Steen H, Poelstra K. Tumor-targeted intracellular delivery of anticancer drugs through the mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor. *Int J Cancer* 2010; 126: 1966-1981

■同行评价

本文系统的描述了IGF在肝癌发生发展中的作用及分子机制,对更好的理解复杂的肝癌分子发生机制有一定的指导作用。

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)