

文章编号:1005-6947(2004)03-0220-04

· 综述 ·

IGF-1R 与肿瘤关系的研究进展

肖君 综述 孙维佳 审校

(中南大学湘雅医院 普外科, 湖南 长沙 410008)

摘要: 复习相关文献, 综述性报道 IGF-1R 与肿瘤关系的研究进展。资料表明, IGF-1R 介导 IGF-1 的活性, 促进细胞增殖、细胞转化、抑制细胞凋亡, 与肿瘤的发生、发展、转移密切相关。提示 IGF-1R 作为分子靶位点将成为肿瘤基因治疗的一个新课题。

关键词: 受体, 胰岛素生长因子; 综述文献

中图分类号: Q343.1 **文献标识码:** A

胰岛素生长因子 (IGFs) 及其受体 (IGF-1R) 与肿瘤的关系是近年研究的热点, 研究表明, 循环中 IGFs 水平升高与前列腺癌、乳腺癌、结肠癌等发病率呈明显正相关。IGFs 是促肿瘤生长因子, 而 IGFs 的活性主要是通过 IGF-1R 介导的, 且 IGF-1R 在许多恶性肿瘤中表达上调。IGF-1R 通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡与其他生长因子如 VEGF-C 的信号传导通路相互作用实现促瘤作用, 与诱导和保持肿瘤细胞的表型及浸润、转移密切相关^[1]。因为 IGF-1R 与肿瘤发生等各方面的作用, 决定了它在肿瘤治疗中的重要地位, 现将国外有关研究综述如下。

1 IGF-1R 的结构

IGFs 是生长激素 (GH) 依赖性生长因子, IGFs 有 2 种, 即 IGF-1 和 IGF-2, 前者主要在成人, 后者主要存在于胎儿。IGF-1 的受体 (IGF-1R) 在核糖体内合成, 由 α 和 β 两个亚单位构成。 α 亚单位由 706 个氨基酸组成, 位于细胞外; β 亚单位是 626 个氨基酸的跨膜多肽链。 α 和 β 亚单位通过 1 个二硫键链接而成 α - β 半受体, 2 个 $\alpha\beta$ 半受体再通过 α 亚单位间形成的二硫

键链接而成成熟的 $\alpha_2\beta_2$ 完全受体^[2], α 亚单位是配体的结合区域, 其中的半胱氨酸富集区域 (cysteine-rich domain) 是 IGF-1 与其受体结合部位; β 亚单位的胞内部分含有酪氨酸激酶, 能交叉催化相应的 β 亚单位上的磷酸化位点磷酸化。

2 IGF-1R 的信号传递

IGF-1R 和其配体结合通过启动 2 条信号传递链: RAS-RAF-MAPK 和 PI3K-PKB/AKT, 促进有丝分裂及细胞生长。具体过程为: IGF-1R 与其受体结合后, 解除了 α -亚单位对 β -亚单位上的酪氨酸激酶的抑制, 酪氨酸激酶激活, 受体本身磷酸化, 导致 IRS-1 (胰岛素受体底物) 的多位点磷酸化。进而形成 IRS-1、GRB2 和鸟氨酸交换因子 (或称 ras 激活因子, SOs) 的复合物 IRS-1-GRB2-SOs。此复合物的形成, 导致 GTP 结合蛋白 ras 激活, 激活的 ras 进一步磷酸化和激活 MAP 激酶/ERK, ERK 把信号传递到细胞核内而启动有丝分裂过程。同时磷酸化的 IRS-1 能激活 PIP₃ 激酶, 从而启动 PIP₃ 介导的途径, 传递细胞生长的信号。另外, IGF-1 受体自动磷酸化后也能直接结合 PIP₃ 激酶的 P85 亚单位^[3,4]。

3 IGF-1R 的生物学特性

3.1 IGF-1R 与细胞增殖、分化

IGF-1 是一个重要的细胞增殖因子, 在细胞周期中, 一旦细胞进入 G₁ 期, 在其他生长因子缺乏的情况下, IGF-1 可促使细胞增殖周期完成^[4]。而 IGF-1 的活性主要是由 IGF-1R 介导的, 也就是说, IGF-1R 在很大程度上决定了细胞增殖状况。Mulligan 等^[5]用微阵列技术分析 IGF-1R 可上调有丝分裂素-肝素结合性内皮生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF) 而促进有丝分裂。IGF-1R 作为细胞生存和增殖因子, 在正常个体发育的各个阶段, 包括卵母细胞阶段及各个器官的发育中起了关键作用^[6]。

3.2 IGF-1R 与细胞凋亡

IGF-1R 在体外培养的细胞中及体内均有阻止细胞凋亡的作用^[7], 而且细胞表面表达 IGF-1R 的数量越高, 细胞生存率越高^[8]。Resnicoff 等^[7]认为, 体内细胞凋亡程度与 IGF-1R 数量减少有关, 在裸鼠中肿瘤的发生严格依赖于细胞逃逸凋亡的数量。IGF-1R 数量减少可诱导凋亡。

4 IGF-1R 与肿瘤的关系

4.1 IGF-1R 与肿瘤的形成

IGF-1R 为强的促有丝分裂因子,

收稿日期: 2003-09-01;

修订日期: 2003-12-11。

作者简介: 肖君 (1972-), 男, 湖南岳阳人, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事胰腺疾病方面的研究。

不但对正常组织有增殖效应,而且也是肿瘤基因转化的前提,与肿瘤的发生、发展、转移密切相关。研究表明^[9,10] IGF-1R在恶性神经系统肿瘤、肝细胞癌、胸腺癌、肾上腺皮质肿瘤及肺癌中均有高表达。IGF-1R是细胞发生、转化所必需的,IGF-1R基因突变的细胞中细胞骨架肌动蛋白被破坏,纽带蛋白的细胞定位受到影响,降低了细胞锚定非依赖性生长的能力^[11]。IGF-1R可直接作用于细胞,诱导分裂增殖,而细胞中细胞过度分裂增殖将大大增加肿瘤发生的几率。Baserga^[12]等认为IGF-1R由其配体激活在细胞增殖方面起了如下重要作用:(1)可促有丝分裂;(2)是某些类型的细胞转化表型的形成和保持的前提及肿瘤发生的必要条件;(3)可减少肿瘤细胞凋亡。

4.2 IGF-1R与肿瘤细胞的凋亡

IGF-1R有保护肿瘤细胞免遭凋亡的作用,而且IGF-1R过度表达的细胞表现出对促凋亡药的抵抗性,IGF-1R缺陷的细胞则过早的发生凋亡。Baserga^[12]认为反义IGF-1R的方法不仅可以抑制肿瘤的形成而且可以阻止随后的野生型细胞的生长,一方面它诱导了肿瘤细胞的凋亡,另一方面它激发了一些免疫反应清除残存的肿瘤细胞。Peretz^[13]等认为乳癌肿瘤发生后,肿瘤内出现异常血管,导致低氧、低pH和低糖的微环境,这种微环境诱导了IGF-1R表达从而增加肿瘤细胞在这种微环境中的生存。Macaulay^[14]等证明了IGF-1R在鼠黑色素瘤细胞中的下调会增加肿瘤细胞放疗敏感性。Sun^[15]等认为IGF-1R信号的阻断增加了尿道膀胱肿瘤对丝裂霉素的敏感性。Ellis^[16]等认为IGF-1R在恶性乳腺肿瘤内皮细胞中过度表达。Liu^[17]等认为在成纤维母细胞瘤中阻断IGF-1R的表达可诱导已形成的肿瘤退变。

4.3 IGF-1R与癌基因、抑癌基因的关系

IGF-1R与癌基因的关系,一方面表现在IGF-1R与Sac等原位癌基因产物在结构上的相似性,另一方面IGF-1R后信号途径与Ras, c-myc, c-fos等癌基因的表达有多个交汇点,可相互促进,导致肿瘤发生^[18~20]。如IGF-1R可通过下调Fas的表达而阻止肿瘤细胞凋亡。WT1是一个Willms肿瘤基因,它的抑癌活性与抑制IGF-1R的转录有关。IGF-1R含有WT1作用分子位点,实验表明^[21~22]野生型WT1能表达IGF-1R启动子的活性而且WT1基因表达在稳定转染细胞中抑制内源性IGF-1R基因表达和抑制IGF-1的活性。BRCA1是一个抑癌基因,Qin^[23]等研究表明在一些细胞表面表现出抑IGF-1R活性,提示BRCA1的活性可抑制IGF-1R表达,变异的BRCA1缺失转录活性,其抑IGF-1R的能力也减弱。Gimita^[24]发现p53基因通过Mdm2间接下调IGF-1R的表达,抑制肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞的凋亡。

4.4 IGF-1R与肿瘤转移

癌细胞的转移是一个复杂的多步骤过程,包括肿瘤细胞从原发病灶脱离及侵犯或经血管和淋巴管转移至远处器官及与远处组织、器官黏附,这些细胞由旁分泌或局部释放的生长因子作用后靶器官中增殖^[25,26]。Long^[27]等将肝肿瘤转移细胞系H-59转染反义IGF-1R RNA后,该细胞丧失了从原发病灶转移至肝或肺的能力,即使直接将其接种到微脉管系统,也不能在这些器官中种植。Lopez^[28]等研究发现IGF-1R水平的升高增加了鼠胰岛肿瘤的侵袭和转移能力。这些结果与IGF-1R控制肿瘤的生长是一致的。进一步研究发现,IGF-1R能在肿瘤细胞扩散和转移中起重要作用,其主要机制为:(1)IGF-1R可以明显提高肿瘤细胞中血管内皮生长因子(VEGF)的表达,促进肿瘤血管的形成及肿瘤的生长、转移^[29]。(2)可以上调尿激酶型纤溶酶原活化因子(urokinase-type

plasminogen activator, u-PA)及金属蛋白酶(metallo proteinases, MMP)表达水平,促进细胞外基质(ECM)的降解、促进肿瘤细胞的转移。而IGF-1R中和抗体可以明显减少肿瘤细胞u-PA及MMP的分泌^[30]。(3)IGF-1R可以促进肿瘤细胞内钙黏蛋白(cadherin)、纤黏连蛋白(fibronectin)、层黏连蛋白(laminin)等黏附分子的合成,增加其对内皮、基底膜的黏附性,从而促进肿瘤细胞转移^[31]。

5 IGF-1R与肿瘤的基因治疗

IGF-1R在诸多肿瘤发生过程中的重要作用使得其在癌症患者的治疗中成为一个关键的靶基因。治疗方法包括抗IGF-1R抗体^[32]、反义寡核苷酸酶和与其他基因如HER2/ErB2联合基因治疗恶性肿瘤^[33],最近,Andrews等^[34]在12例恶性星型胶质瘤和神经胶质瘤患者开颅后,将反义IGF-1R寡核苷酸酶制成可弥散的药囊种植在颅内,几天后其临床和照片结果显示,12例中有8例得到改善,包括3例肿瘤复发者。反义治疗诱导凋亡的治疗在体内没有明显副作用。抗IGF-1R抗体已在体内和体外癌症模型中广泛应用,特别是在与传统的细胞毒性药物合并使用时更有前景,例如,单克隆抗体 α IR3显著增加阿霉素和长春新碱的抗Ewings肉瘤的抗癌效果^[35]。Blum^[36]发现IGF-1R的竞争性抑制剂AG538可以在琼脂培养皿中抑制前列腺癌和乳腺癌细胞的生长。

6 结 语

IGF-1R不仅在正常的细胞增殖、凋亡、机体生长发育,而且在细胞的恶性表型的形成和维持上起了关键作用,在许多肿瘤中IGF-1R均有高表达,与肿瘤的发生、发展及侵袭和转移密切相关。而IGF-1R在很大程度上决定于它的转录水平。对一些具有抑癌活性的转录因子,IGF-1R基因的调控区域可构成分子靶位点。激活和抑制因子的相互关系最终决定IGF-1R

基因的表达水平,从而决定细胞增殖状况。抑癌基因 TP53 和 WT1 负调控 IGF-1R 的表达,反义 IGF-1R 寡核苷酸酶用以抑制肿瘤的生长,促进肿瘤细胞的凋亡等等,为肿瘤的基因治疗提供了新的思路,因此,IGF-1R 与肿瘤的关系及在肿瘤治疗方面的作用值得更进一步的研究。

参考文献:

- [1] Samani AA, Brodt P. The receptor for the type I insulin-like growth factor and its ligands regulate multiple cellular functions that impact on metastasis [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2001, 10(2):289-312.
- [2] Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions [J]. *Endocrine Rev*, 1995, 16(1):3-34.
- [3] LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson, *et al.* Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor 1 receptor [J]. *Endocr Rev*, 1995, 16(2):143-163.
- [4] Russell WE, Van Wyk JJ, Pledger WJ, *et al.* Inhibition of the mitogenic effect of plasma by monoclonal antibody to somatomedin C [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81(8):2389-2393.
- [5] Mulligan C, Rochford J, Denyer G, *et al.* Microarray analysis of insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor signaling reveals the selective up-regulation of the mitogen heparin-binding EGF-like growth factor by IGF-1 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45):42480-42487.
- [6] Werner H, Woloschak M, Adamo M, *et al.* Developmental regulation of the rat insulin like growth factor 1 receptor gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(19):7451-7455.
- [7] Resnicoff M, Burgaud JL, Rotman HL, *et al.* Correlation between apoptosis, tumorigenesis, and levels of insulin like growth factor 1 receptors [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(17):3739-3741.
- [8] Rubini M, Hongo A, Dambrosio C, *et al.* The IGF-1 receptor in mitogenesis and transformation of mouse embryo cells: role of receptor number [J]. *Exp Cell Res*, 1997, 230(2):284-292.
- [9] Valentini B, Baserga R. IGF-I receptor signalling in transformation and differentiation [J]. *Mol Pathol*, 2001, 54(3):133-137.
- [10] Hellawell GO, Turner GD, Davies DR, *et al.* Expression of the type I insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10):2942-2950.
- [11] Blakesley VA, Koval AP, Stannard BS, *et al.* Replacement of tyrosine 1251 in the carboxyl terminus of the insulin-like growth factor-1 receptor disrupts the actin cytoskeleton and inhibits proliferation and anchorage-independent growth [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(29):18411-18422.
- [12] Baserga R. The insulin like growth factor 1 receptor: A Key to Tumor Growth? [J]. *Cancer Research*, 1995, 55(2):249-252.
- [13] Peretz S, Kim C, Rockwell S, *et al.* IGF1 receptor expression protects against microenvironmental stress found in the solid tumor [J]. *Radiat Res*, 2002, 158(2):174-180.
- [14] Macaulay VM, Salisbury AJ, Bohula EA, *et al.* Downregulation of the type I insulin-like growth factor receptor in mouse melanoma cells is associated with enhanced radiosensitivity and impaired activation of Atm kinase [J]. *Oncogene*, 2001, 20(30):4029-4040.
- [15] Sun HZ, Wu SF, Tu ZH, *et al.* Blockage of IGF-1R signaling sensitizes urinary bladder cancer cells to mitomycin-mediated cytotoxicity [J]. *Cell Res*, 2001, 11(2):107-115.
- [16] Ellis MJ, Jenkins S, Hanfelt J, *et al.* Insulin-like growth factors in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 52(1-3):175-184.
- [17] Liu X, Turbyville T, Fritz A, *et al.* Inhibition of insulin-like growth factor I receptor expression in neuroblastoma cells induces the regression of established tumors in mice [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23):5432-5438.
- [18] Misawa A, Hosoi H, Arimoto A, *et al.* N-Myc induction stimulated by insulin-like growth factor I through mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human neuroblastoma cells [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1):64-69.
- [19] Fukuda R, Hirota K, Fan F, *et al.* IGF-1 induces HIF-1-mediated VEGF expression that is dependent on MAP kinase and PI-3-kinase signaling in colon cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41):38205-38211.
- [20] Tang Y, Zhang D, Fallavollita L, *et al.* Vascular endothelial growth factor C expression and lymph node metastasis are regulated by the type I insulin-like growth factor receptor [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(6):1166-1171.
- [21] Chilov D, Kukk E, Taira S. Genom organization of human and mouse genes for vascular endothelial growth factor [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(40):25176-25183.
- [22] Ishibashi H, Nakagawa K, Onimaru M, *et al.* SP1 decoy transfected to carcinoma cells suppresses the expression of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and tissue factor and also cell growth and invasion activities [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22):6531-6536.
- [23] Qin H, Sun Y, Benveniste EN. The transcription factors SP1, SP3, and

- AP-2 are required for constitutive matrix metalloproteinase-2 gene expression in astrogloma cells [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (41): 29130 - 29137.
- [24] Girnita L, Girnita A, Larsson O, *et al.* Mdm2-dependent ubiquitination and degradation of the insulin-like growth factor I receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (14): 8247 - 8252.
- [25] Yeatman TJ, Nicolson GL. Molecular basis of tumor progression: mechanisms of organ-specific tumor metastasis [J]. *Semin Surg Oncol*, 1993, 9 (3): 256 - 263.
- [26] Aznavoorian S, Murphy AN, Stetler-Stevenson WG, *et al.* Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis [J]. *Cancer*, 1993, 71 (4): 1368 - 1383.
- [27] Long L, Rubin R, Baserga R, *et al.* Loss of the Metastatic Phenotype in Murine Carcinoma Cells Expressing an Antisense RNA to the Insulin-like Growth Factor Receptor [J]. *Cancer Res*, 1995, 55 (5): 1006 - 1009.
- [28] Lopez T, Hanahan D. Elevated levels of IGF-1 receptor convey invasive and metastatic capability in a mouse model of pancreatic islet tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2002, 1 (4): 339 - 353.
- [29] Bermont L, Lamielle F, Fauconnet S, *et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor-I in endometrial adenocarcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85 (1): 117 - 123.
- [30] Dunn SE, Torres JV, Oh JS, *et al.* Up-regulation of urokinase-type plasminogen activator by insulin-like growth factor-I depends upon phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase kinase [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (4): 1367 - 1374.
- [31] Dunn SE, Ehrlich M, Sharp NJ, *et al.* A dominant negative mutant of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits the adhesion, invasion, and metastasis of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1998, 58 (15): 3353 - 3361.
- [32] Sachdev D, Li SL, Hartell JS, *et al.* A chimeric humanized single-chain antibody against the type I insulin-like growth factor (IGF) receptor renders breast cancer cells refractory to the mitogenic effects of IGF-I [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (3): 627 - 635.
- [33] Camirand A, Lu Y, Pollak M. Co-targeting HER2/ErbB2 and insulin-like growth factor-1 receptors causes synergistic inhibition of growth in HER2-overexpressing breast cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8 (12): BR521 - 526.
- [34] Andrews DW, Resnicoff M, Flanders AE, *et al.* Results of a pilot study involving the use of an antisense oligodeoxynucleotide directed against the insulin-like growth factor type I receptor in malignant astrocytomas [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (8): 2189 - 2200.
- [35] Benini S, Manara MC, Baldini N, *et al.* Inhibition of insulin-like growth factor I receptor increases the antitumor activity of doxorubicin and vincristine against Ewing's sarcoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7 (6): 1790 - 1797.
- [36] Blum G, Gazit A, Levitzki A. Development of new IGF-1 receptor kinase inhibitors using catechol mimics [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (42): 40442 - 40454.

《中华临床医学研究》征稿

为了集中交流临床医学新技术、新经验,北京屹东方新技术研究所医学部组织编写《中华临床医学研究》第三卷,欢迎赐稿。

征稿内容:临床各科病例报告、临床分析、疗效观察、诊疗新技术介绍、误诊分析、药物与临床、检验与临床、中医中药、中西医结合、护理理论与实践、医药管理、文献综述等。

来稿要求:来稿一律打印,也可邮寄软盘或发电子邮件;为便于联系,请在稿件末页注明联系电话。

稿件处理:收稿后1周内复函,合格稿件交出版社出版发行,免收审稿费,出版后酌赠样书。

地址:北京市朝阳区管庄京通苑17号605室北京屹东方新技术研究所医学部收。 邮编:100024 电话/传真:(010)65707316 E-mail:ydfys@yahoo.com.cn