

ERK及其抑制剂和涎腺腺样囊性癌关系的研究

项目总结报告

项目来源：浙江省医药卫生科技计划项目（2005A066）

一、 立项的背景和意义

腺样囊性癌（adenoid cystic carcinoma, ACC）是涎腺最常见的恶性肿瘤之占全部涎腺恶性肿瘤的27%，占头颈部恶性肿瘤的1%。腺样囊性癌侵袭性强，容易侵犯血管和神经，易于复发和早期出现远处转移，远期生存率低。WHO统计资料表明，腺样囊性癌局部复发率为16—85%，远处转移率为25—55%，常转移至肺、骨、大脑和肝等器官，出现远处转移的患者中只有20%可以存活5年以上。如何有效地预防和治疗腺样囊性癌的复发和转移是研究的热点和难点，深入研究腺样囊性癌肿瘤侵袭转移的分子调节机制，寻找有效靶点，进而阻断其关键环节，将为肿瘤预防和治疗的新方法提供研究基础。

肿瘤的发生涉及多种细胞事件及生理过程，其中细胞信号转导通路的异常起着重要作用。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路是细胞内重要的存活及抗凋亡信号通路，相关的信号分子发生异常表达或活化，将导致细胞的异常增殖或转化。目前在哺乳动物细胞中已发现和克隆了ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、JNK、p38、ERK5 四个MAPK亚族，其中ERK1/2通路是MAPK中研究最为彻底的通路。

研究显示ERK1/2在肝癌、乳腺癌、头颈部鳞癌、前列腺癌及肾癌等多种肿瘤组织与细胞系中异常表达或活性增强，提示ERK通路调控异常与恶性肿瘤的发生发展密切相关。因此目前有关ERK通路的抑制剂研究较多，其中PD98059可结合去磷酸化的未活化的MEK1 ATP位点来抑制Raf效应，特异性阻断ERK上游分子MEK1对ERK1/2的磷酸化活化，是体外研究ERK通路在细胞中作用的理想阻断剂。

二、 研究开发内容

1. 体外研究采用免疫细胞化学的方法检测ACC-M中磷酸化ERK1/2的表达，
2. 用MTT法检测PD98059对ACC-M细胞增殖的作用；