



细胞癌变与肿瘤形成

林圣



肿瘤是机体在各种致瘤因素作用下，引起某些体细胞异常增生所形成的新生物。

恶性肿瘤是目前全球的第四位死亡原因；在我国城市地区居民死亡率中，恶性肿瘤居死因的第一位。



细胞癌变学说

基因学说（细胞突变学说）

认为是由细胞基因的突变而引起。

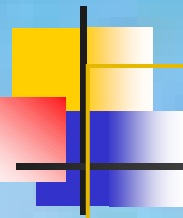
基因外学说（基因表达失调学说）

认为细胞癌变时，核DNA的一级结构未发生改变，只是由于基因调控障碍导致基因表达失常而引起的异常表现。




基因学说

- . 单克隆起源学说
- . 两次突变假说
- . 多步骤遗传损伤学说



致癌因子引起体细胞基因突变，使正常体细胞转化为前癌细胞，然后在一些促癌因素作用下，发展成为肿瘤细胞。肿瘤细胞是由单个突变细胞增殖而成的，也就是说肿瘤是突变细胞的单克隆增殖细胞群。



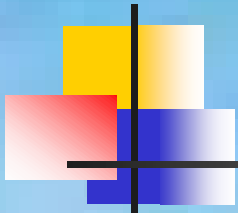


肿瘤的发生均需两次或两次以上的突变

- 遗传性肿瘤的第一次突变发生在生殖细胞中，或由亲代遗传而来，所以该个体的所有体细胞实质都是潜在的前癌细胞，任何体细胞如果发生第二次突变就会转化为肿瘤细胞。
- 散发性肿瘤的第一次突变发生在某个成体的体细胞中，只影响到来自这个体细胞增殖的细胞克隆，成为前癌细胞，待这个体细胞及其克隆发生第二次突变即可形成肿瘤。



- 细胞癌变需要多个肿瘤相关基因的协同作用，经过多阶段的演变，其中不同阶段涉及
- 不同的肿瘤相关基因的激活和失活。这些基因的激活与失活
- 位置上也有一定的配合，所以在时间上有先后顺序，在空间
- 肿瘤细胞表型的最终形成是些被激活与失活的相关基因共
- 同作用(通过影响凋亡调实现)的结果。



PART ONE

正常的细胞是如何转化为肿瘤细胞的呢???



癌基因、原癌基因

肿瘤相关的细胞信号
传导通路

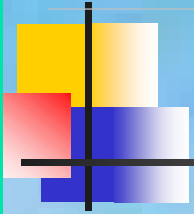
01

02

03

抑癌基因





点突变,染色体重排,基因扩增

- 癌基因是指一段能引起细胞恶性转化的核苷酸序列.
- 原癌基因是指存在于正常细胞内,编码促进细胞生长物质的基因序列.
- 原癌基因 癌基因



几种常见的癌基因及其激活方式和相关的人类肿瘤

编码的蛋白质	原癌基因	激活机制	相关人类肿瘤
生长因子:			
PDGF- β 链	sis	过度表达	星形细胞瘤, 骨肉瘤
FGF	hst-1, int-2	过度表达	胃癌, 膀胱癌, 乳腺癌
生长因子受体:			
EGF受体	erb-B1	扩增	胶质瘤
EGF样受体	neu (erb-B2)	扩增	乳腺癌, 卵巢癌, 肾癌
信号转导蛋白:			
GTP-结合蛋白	ras	点突变	多种人体肿瘤, 包括肺, 结肠, 胰, 白血病
酪氨酸激酶	abl	易位	慢性粒细胞性, 急性淋巴细胞性白血病
调节蛋白:			
转录激活蛋白	myc	易位	伯基特淋巴瘤
	N-myc	扩增	神经母细胞瘤, 小细胞肺癌
线粒体蛋白	bcl-2	易位	滤泡性B-细胞淋巴瘤

01

抑癌基因

02

抑癌基因是指正常细胞基因组中有抑制肿瘤形成的基因。许多肿瘤的发生常常伴有抑癌基因的缺失和失活。



抑癌基因

■ RB基因

■ P53基因

■ WT1基因

■ MTS1基因

■ P15基因

■ NF1基因

■ NF2基因

■ P21基因

■ P27基因

■ BRCA1和BRCA2基因

■ DCC基因

■ APC基因

■ P73基因

■ NM23基因

■ VHL基因

肿瘤相关细胞信号传导通路

01

WNT相关通路

02

PTK/Ras/MAPK通路

03

NF- κ B信号通路

04

TGF- β 信号通路

05

P53和RB信号通路

06

HER-2/NEU信号通路

07

FAK信号通路



HH/WNT通路

1

HH基因:组织结构形态的形成

3

HH/WNT通路在胚胎发育中指导胚胎生长和成形.该通路中基因信号缺失与多种发育缺陷和畸形有关,比如上皮组织肿瘤.

2

WNT基因:诱导形成新的胚胎轴.



WNT/ β -CATENIN通路

- 正常:WNT与细胞膜上Frizzled家族受体结合
→GSK-3 β (糖原合成酶激酶-3 β) 磷酸化→ β -CATENIN降解

异常: β -CATENIN在胞浆堆积到一定浓度,进入胞核→下游基因(如C-MYC)转录→细胞增殖,肿瘤形成

- 与甲状腺肿瘤形成有关

PTK/Ras/MAPK通路

配体为生长因子

自身磷酸化，构象变化

Ras引起MAPKKK-
MAPKK-MAPK级联激
活

1

3

5

2

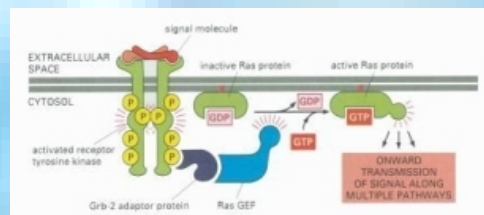
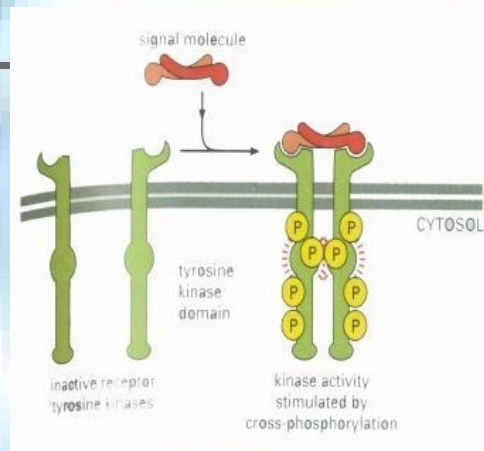
4

6

受体聚合为寡聚体

通过接合蛋白（含SH2
结构域）Grb2和Sos
激活Ras

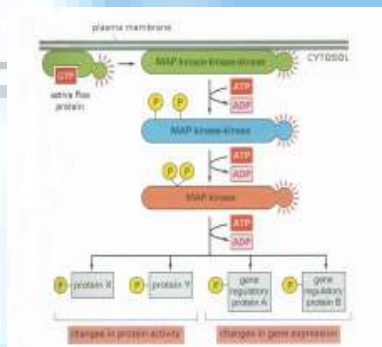
- 最终激活转录因子：
cMyc, cJun, cFos
(转录因子结合到基
因启动子，促进转
录出促增殖蛋白质
。)



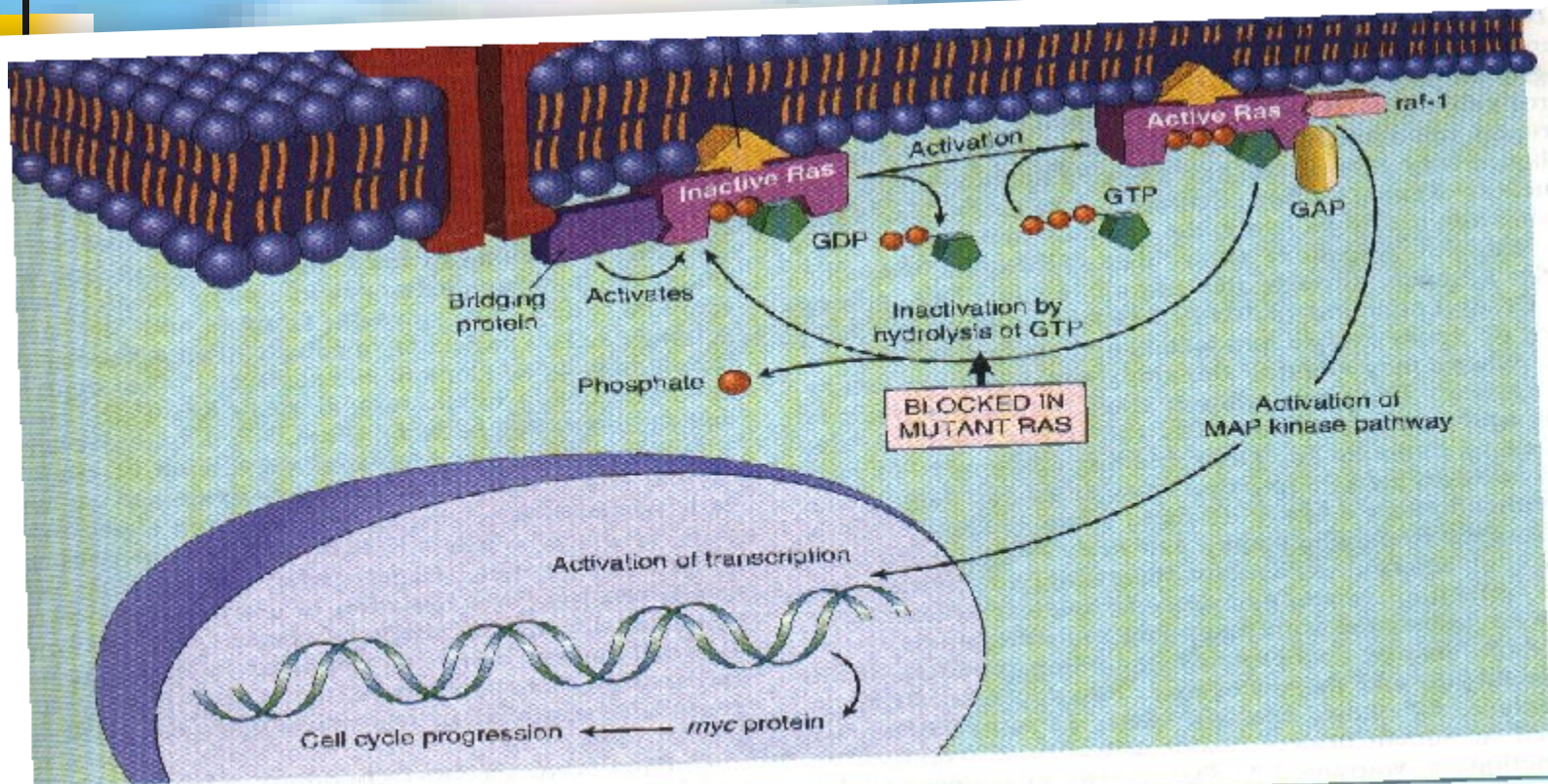
信号分子结合受体 (RTK), 受体发生二聚化和磷酸化而激活。

酶偶联受体激活途径 (受体酪氨酸激酶)

—例如: 生长因子促进细胞增殖




激活的RTK
通过接合蛋白
Grb2与Sos结合,
形成信号复合体
(RTK-Grb2-Sos).



6-25

or action of *ras* genes. When a normal cell is stimulated through a growth factor receptor, inactive (GDP-bound) *ras* is activated to a GTP-bound state. Activated *ras* recruits *raf-1* and stimulates the MAP-kinase pathway to transmit growth-promoting signals to the nucleus. The mutant *ras* protein is constitutively activated because of inability to hydrolyze GTP, leading to continuous stimulation of cells without any external trigger. The anchoring of



NF- κ B是一种广泛表达的转录因子,参与多种基因的表达和调控.它是细胞激活的标志之一.

NF-κB蛋白是由两种REL家族蛋白构成的二聚体

	NF-κB 1(P50)NF-κB2(P52)	RELA(P65)RELB RELC
前体蛋白	P105 P100	无
激活结构域	无	一个或多个(反式)
激活基因转录功能	无	有

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，
请访问：<https://d.book118.com/868143024042007006>