

Cancer: A Systems Biology disease

报告人：田恬

1.简介

- 癌症，恶性肿瘤（malignant neoplasm or malignant tumor），为由控制细胞生长增殖机制失常而引起的疾病。
- 在过去的几十年里，癌症研究人员收集了大量关于癌细胞和健康细胞之间差异的信息。
- 有关癌症的分子细胞生物学知识的复杂性使我们的理解和预测能力存在的巨大差距。
- 在本文中，我们将讨论这种复杂性，以及在回答癌症治疗相关问题时如何处理这种复杂性。

2.放大：复杂的信号网络

- 许多癌症相关的基因是已知的，这些基因是许多途径的组成部分。这些途径通过某些方式相互作用的（ Hanahan和 Weinberg , 2000 ）。
- 这使得肿瘤细胞信息的庞大的“路线图”的绘制成为可能（ 图1 ）。
- 大量相互作用的分子，通路间的交叉对话，反馈环路，相互作用的分子间的非线性关系和信号的时空分辨率所产生的复杂性使的单独基于这个相互作用图的变化来预测信号改变的结果难以进行。

2.放大：复杂的信号网络

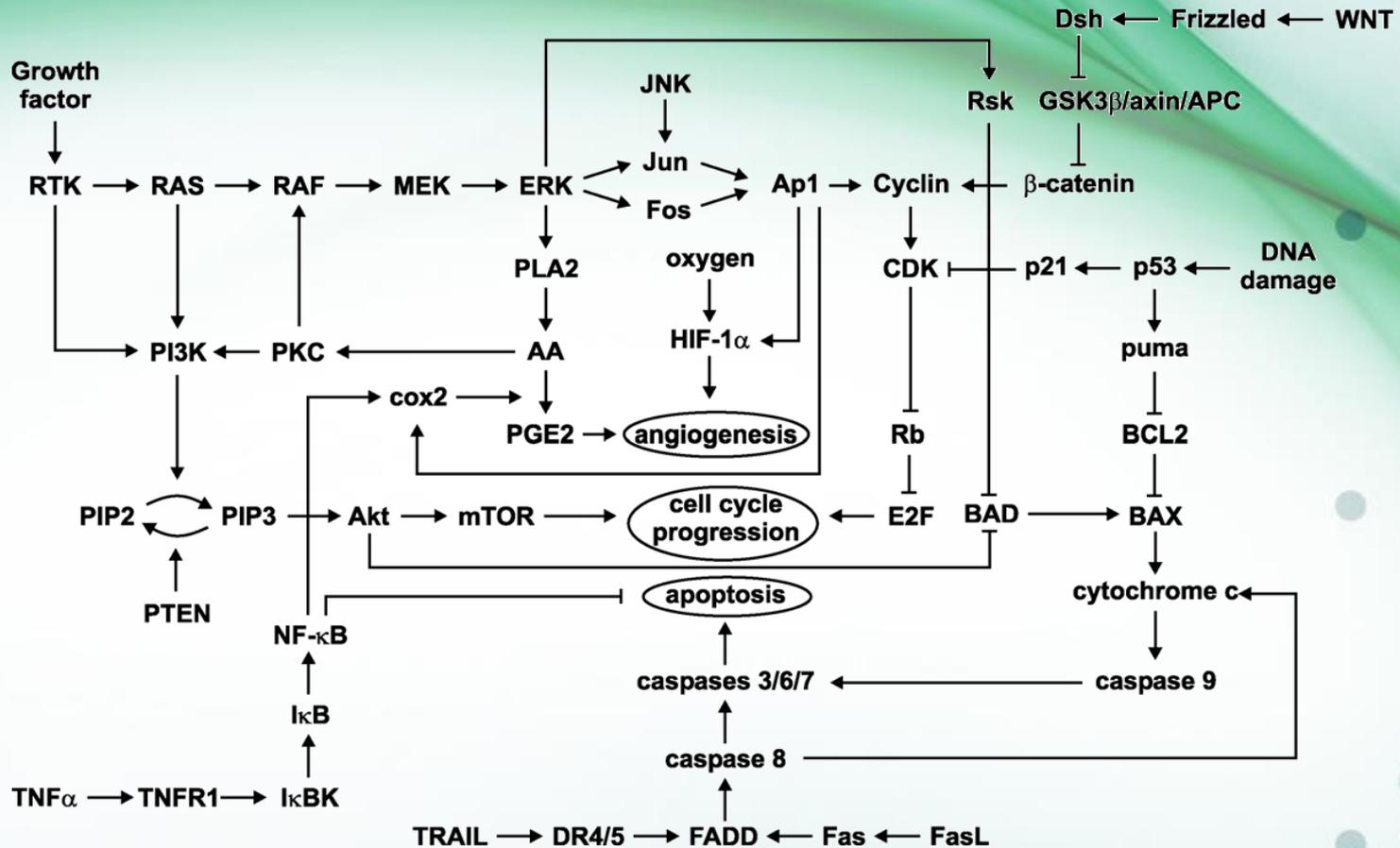


图1 细胞信号的路线图。

3. 缩小：复杂性的增加

- 癌症的复杂性不仅仅在于信号转导通路的结构。
- 在超细胞水平上的许多相互作用使癌症的系统更加复杂（图2A）。
- 在一个肿瘤中，通过细胞与细胞间的直接接触和间接交流癌细胞相互作用。由于异质性的原因不同癌症细胞也可能以不同的方式回应相同的信号。
- 进一步“缩小”揭示了癌细胞和其他类型的细胞之间的相互作用（图2B）。
- 如内皮细胞（激发血管生成发生），纤维原细胞（确保稳定性），以及免疫源性细胞（逃避免疫反应）。

3. 缩小：复杂性的增加

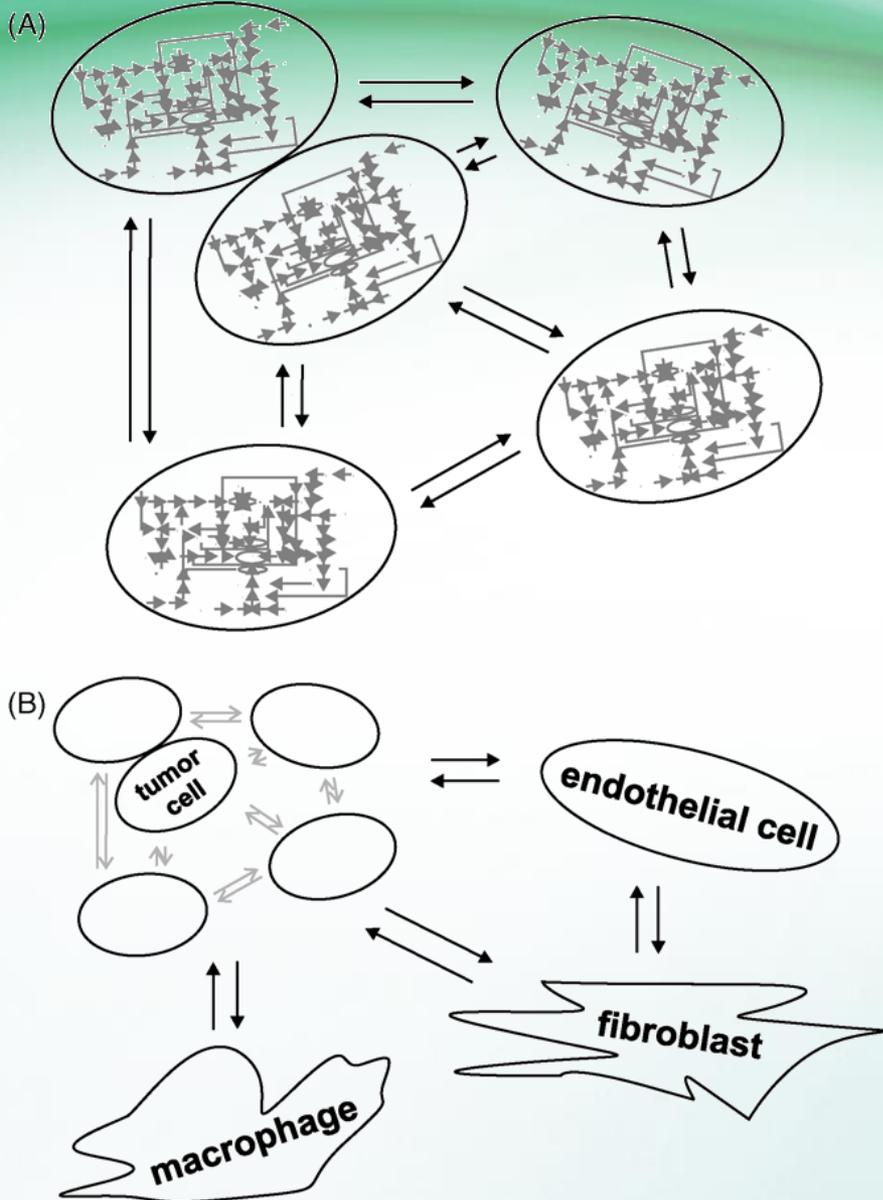


图2 超细胞水平上的复杂性。

4.癌症：一种系统生物学疾病

- 事实上，癌症是生物部分系统性能发生故障而导致的一种疾病。
- 因此，我们认为它是一种系统生物学疾病。
- 如果癌症不是仅从分子生物学角度来研究，而是从系统生物学角度来研究，癌症治疗的研究可能发展得更快。

4.癌症：一种系统生物学疾病

- 事实上，癌症基于生物学部分系统性能发生故障而导致的一种疾病。
- 因此，我们认为它是一种系统生物学疾病。
- 如果癌症不是仅从分子生物学角度来研究，而是从系统生物学角度来研究，癌症治疗的研究可能发展得更快。

5.整合

- 许多超细胞相互作用都在一定程度上与癌症的产生有关。随着更多相关的基因，蛋白质和相互作用的确立，总的情况会更加复杂。如果我们还要考虑生化过程的非线性关系和不同进程发生在不同时间尺度的这一事实，仅通过分子生物学的推断几乎不可能完全理解这样一个动态和复杂的多细胞系统。
- 也许只有通过以一种便于处理复杂性的方式来整合所有可用的分子生物学和细胞生物学的知识，才能在一定程度上理解这个问题。
- 解决这个问题一个方法是通过系统生物学的方法，在定量实验结果的基础上，建立一个癌症的计算机模型。

5.整合

- 整合系统,需要:
 - 详细的信号转导通路和网络的动力学模型
 - 所谓的“核心模型”（‘core models’）
 - 超细胞相互作用的模型。

- 定量实验和数学建模相结合，增加了我们对一些复杂的生物系统的了解。最终我们需要整合与癌症相关的所有进程来理解整个癌症系统，并将这些知识用于药物开发。

6.基于网络的药物设计

- 抑制那些有助于产生异常信号、导致癌症的发生的酶或许能够治疗癌症。我们或许应该考虑肿瘤产生率和转移率的大幅减少，而不是一个肿瘤的完全消除。通过分析网络和整个系统，而不是所有系统的各个部分，这种新疗法能够直接受益。
- 调控环路（如反馈回路）可能会对某一信号级联反应中抑制剂的疗效有很大的影响。
- 以一个简单的途径为例，该途径的活性是对一个特定的肿瘤细胞的增殖率非常重要（图3）。某一药物影响通路中的蛋白质来以抑制这种蛋白质参与的某一过程。随着药物浓度的增加，途径的活性降低。但是，如果在这个通路，一个负反馈回路可以使上游组件失活并且这个负反馈与药物作用位点重合，相同的药物浓度变得较为无效，尤其当我们希望抑制能至少达到80%的时候（图3A）。换句话说，如果一个负反馈回路被激活，将这一途径抑制到一定程度所需要的药物浓度增加。有趣的是，如果另一种药物，抑制这个反馈回路以外的另一蛋白质，反馈回路的存在几乎不影响药物对通路活性的抑制（图3B）。
- 这个例子表明，网络结构对通路中应该干涉的位点是非常重要的。因此，在研究一个信号通路时需要包含所有可能出现的调控环路。

6.网络为基的药物设计

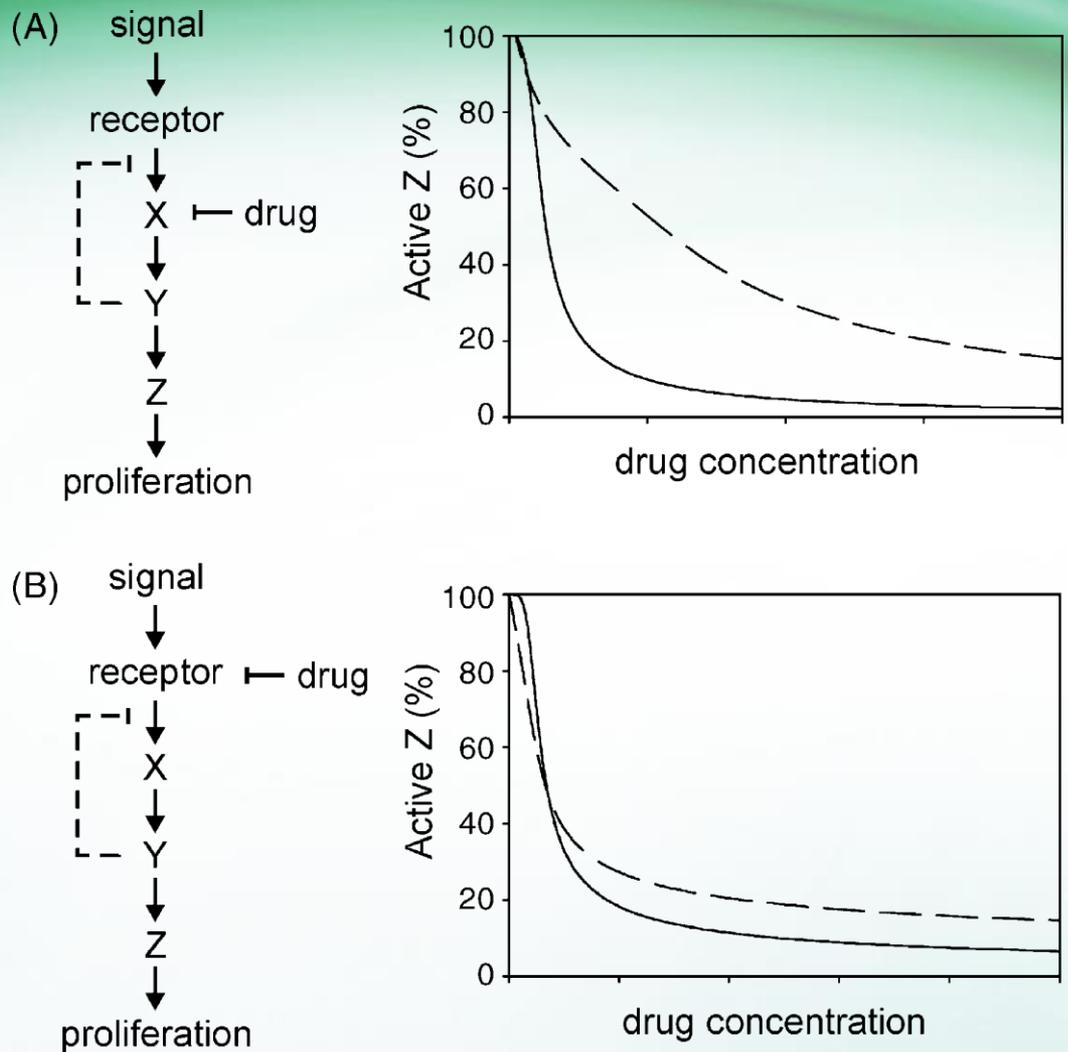


图3 可能会影响药物疗效的反馈环路

6.基于网络的药物设计

- 一旦系统已定量的描述，那么应该如何识别最好的药物靶标？
- 可以应用代谢控制分析（MCA）或分层控制分析（HCA）确定哪些系统中的组件和进程是真实控制其行为的。
- 若将HCA应用到信号传导通路、调控环路、网络、细胞之间和不同类型细胞之间的相互作用所产生的动态特性方面，将为单个进程如何控制这种动态特性的问题提供一个定量的回答。这对我们理解这些复杂的细胞系统以及药物设计都是十分重要，因为它能根据其在细胞病理学方面的控制的幅度来确定药物识别靶标。

7. 激酶抑制剂：是灵药吗？

- 一般来说药物的成功主要取决于三方面：
 1. 药代动力学和组织中药物的运输（药物达到目标的有效性）；
 2. 选择性（药物导致的毒副作用）；
 3. 有效性（通过是药物靶标上的攻击能充分的影响癌症细胞吗？）。
- 激酶抑制剂是被设计用来针对那些癌细胞中的突变或过度活跃的靶标的。这使的人们认为它们会比常规化疗对癌细胞的选择性较大。

7. 激酶抑制剂：是灵药吗？

- 突变的酶和过度活跃（或受损）的信号通路常与恶性表型有关，这使得他们成为癌症治疗的明显靶标。
- 然而，但这并不意味着针对这些的酶或途径能对肿瘤细胞产生反作用。很可能，突变激酶活性的80%的抑制不够阻止通过通路的信号，而正常激酶80%的抑制可以阻止通过通路的信号。也许，突变蛋白不是最好的靶标。
- 事实上，当一个激酶突变而变得过度活跃时，它对信号转导的控制通常会下降，从而成为一个不好的靶标。在这个例子中，抑制级联中其他的蛋白可能会产生更好的效果。
- 为了解决这些问题，确定不同的酶对通过某一途径产生的信号的重要性以及不同途径对细胞生存和生长的重要性是必要的。比较正常细胞和癌细胞的这种量化能够揭示哪种酶或途径是癌症治疗的最有效的目标。

谢谢!