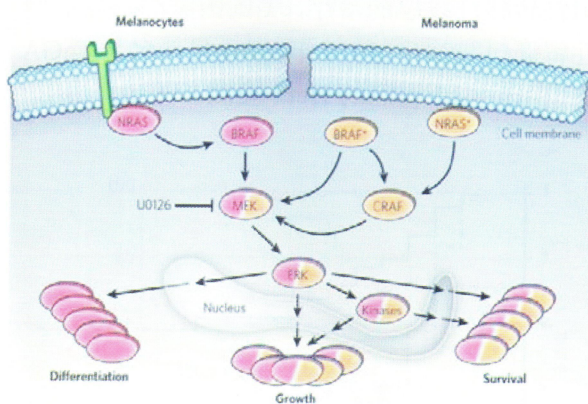


B-raf 基因——相关靶向药物：吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗等

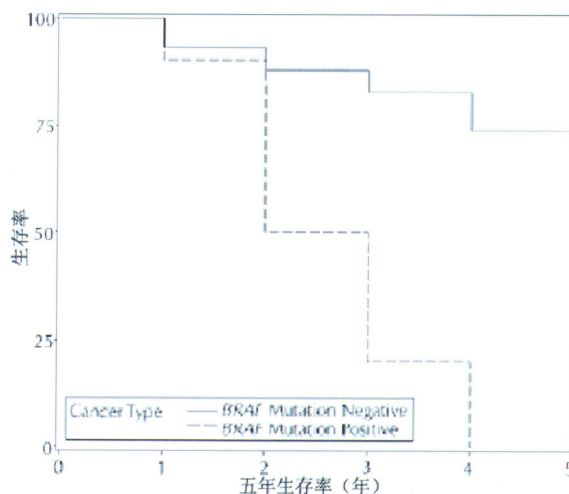
B-raf(鼠类肉瘤滤过性毒菌(v-raf) 致癌同源体 B1)基因是 EGFR 信号通路中位于 K-ras 下游的一个基因, 编码 MAPK 通路中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。该酶将信号从 RAS 转导至 MEK1/2, 从而参与调控细胞内多种生物学事件。

国内外研究小组相继报道, B-raf 在恶性黑色素瘤、甲状腺癌、结直肠癌、肺癌、肝癌以及胰腺癌中均存在不同比例的突变。在结直肠癌中, B-raf 突变率约为 15%左右, 这些突变主要发生于外显子 15 上的激活区, 其中约 92%位于第 1799 位核苷酸上(T 突变为 A), 导致其编码的谷氨酸由缬氨酸取代(V600E)。该突变可导致患者对抗体类药物如西妥昔单抗产生耐药性。

中国发病率较高的黑色素瘤中, B-raf (V600E突变) 变异率高达 89%, 因此针对B-raf 基因的靶向治疗药物也成为黑色素瘤患者个体化诊疗的重要研究对象。最新研究结果表明, 新靶向药物对B-raf突变的晚期黑色素瘤患者有效。PLX-4032 是目前最有希望的非受体型酪氨酸激酶抑制剂, 选择性抑制位于MAPK / ERK途径入口处的B-raf蛋白。目前, 正处于恶性黑色素瘤的III期临床试验, 是首个进入临床试验的针对携带B-raf (V600E突变) 基因的肿瘤的酪氨酸激酶抑制剂。临床试验显示, 该药对这种黑色素瘤患者有效率达 42.9%, 而对未突变者基本无效。



BRAF体内作用机理示意图



如图, 一项对结直肠癌影响的研究结果显示: 手术后使用靶向药物治疗, BRAF 突变体(BRAF mutation positive)较野生型 (BRAF mutation negative) 耐药, 术后五年生存率低。

参考文献

1. Steinestel K, Brüderlein S, Steinestel J, et al. PLoS One. 2012;7(7):
2. Loupakakis F et al. British J Cancer. 2009;101:715-21.
3. Di Nicolantonio F et al. J Clin Oncol. 2008;26:5705-12.
4. Nakayama N et al. British J Cancer 2008; 99:2020-8