



凯杰 (苏州)

迈杰 1 号™ Med1CDx™

肿瘤精准治疗评估报告

凯杰(苏州)转化医学研究有限公司

QIAGEN(Suzhou) Translational Medicine Co., Ltd.

【凯杰（苏州）】QIAGEN

凯杰（苏州）转化医学研究有限公司是一个为精准医疗提供完整解决方案的创新型公司，致力于为中国待解决的医疗需求提供个体化诊疗解决方案，为肿瘤临床医生提供最全面、最精准的多组学分析和解读，助力肿瘤临床医生为患者制定个性化的治疗方案，使患者获益最大化。

【迈杰1号™】Med1CDx™

迈杰1号™（Med1CDx™）是凯杰（苏州）针对肿瘤精准治疗独立研发的，通过对肿瘤组织的靶向区域和转录组高深度测序数据综合分析，全面、精准地评估肿瘤治疗方式的多组学检测产品。

迈杰1号™（Med1CDx™），旨在为肿瘤临床医生和肿瘤治疗机构提供综合性的诊疗评估报告，涉及的治疗方式包括靶向治疗、免疫治疗和化疗。在靶向治疗方面，为靶向药的使用提供变异分析和用药参考；在免疫治疗方面，为免疫检查点抑制剂的使用提供适用性评估、为细胞免疫治疗或肿瘤疫苗治疗提供高置信度的肿瘤新生抗原鉴定；在化疗方面，为化疗药的使用提供有效性以及毒性评估。

迈杰1号™（Med1CDx™）以更全面的视角，更严格的标准为肿瘤精准治疗导航！

致您的一封信

尊敬的客户：

您好！

首先感谢您对凯杰（苏州）的信任！迈杰 1 号™（Med1CDx™）旨在肿瘤治疗提供综合性的诊疗评估报告。我们通过更全面、更权威及更前沿的生信分析对您的送检样本进行检测，为您的肿瘤精准治疗导航！

我们本着科学严谨，认真负责的态度，通过国际标准的样本分析，依据临床指南、专家共识等循证医学证据为您筛选敏感性较高、毒副作用较低的个性化药物治疗方案，帮助医生实现精准治疗，并最大化提升您的治疗获益。

此次检测具体内容由您的主治医生根据病情和检测意愿进行选择，并在凯杰(苏州)转化医学研究有限公司的专业基因检测室进行，与您个人身份有关的资料我们将妥善保管，并且保证不会泄露给第三方机构。

随着科学与医学的不断发展，癌症治疗的不断突破，我们有充足的理由相信癌症不再是无法攻克的难题。凯杰（苏州）全体将竭诚为您服务，与您携手抗击病魔。

最后希望我们的每一个报告结果都能贡献一份绵薄之力，为您的身体健康构建一道更坚实的保护墙。



凯杰（苏州）

目录

| | |
|------------------|----|
| 客户信息..... | 1 |
| 报告摘要..... | 2 |
| 靶向治疗药物使用建议..... | 2 |
| 免疫治疗药物使用建议..... | 3 |
| 新肿瘤免疫抗原预测..... | 4 |
| 化疗药物使用建议..... | 5 |
| 结果解读..... | 6 |
| 靶向用药基因检测结果..... | 6 |
| 免疫用药基因检测结果..... | 8 |
| 肿瘤新生抗原鉴定结果..... | 13 |
| 化疗用药基因检测结果..... | 15 |
| 附录..... | 16 |
| 测序数据质量控制..... | 16 |
| 癌症相关的基因背景介绍..... | 17 |
| 报告说明..... | 52 |
| 参考文献..... | 53 |
| 产品声明..... | 55 |

客户信息

| | | | |
|-------|-------------|-------|------------|
| 姓名： | XXX | 样本编号： | CDx00001 |
| 性别 | 男 | 年龄： | 56 |
| 联系方式： | 18088888888 | 检测项目： | 迈杰 1 号™ |
| 送检医生： | XXX | 送检单位： | 同济医院 |
| 病理诊断： | 非小细胞肺癌 | 样本类型： | 新鲜手术组织 |
| 送检时间： | 2018-08-08 | 报告时间： | 2018-09-09 |

报告摘要

靶向治疗药物使用建议

检测到与靶向药匹配的突变

| 基因 | 突变 | 突变频率 | 突变类型 | 靶向药 |
|------|-------|-------|------|-----------------------|
| EGFR | T790M | 2.18% | 点突变 | Osimertinib (奥希替尼) |

免疫治疗药物使用建议

免疫检查点抑制剂治疗适用性好

| 检测项目 | 检测结果 |
|----------------|---------|
| 肿瘤突变负荷（TMB） | 水平较高 |
| 错配修复基因缺陷(dMMR) | 不存在缺陷 |
| 微卫星不稳定性（MSI） | MSI-H |
| 免疫治疗风险基因 | 不携带有害突变 |
| 抗原加工复合体缺陷 | 不存在缺陷 |

新肿瘤免疫抗原预测

HLA 分型:

鉴定出 62 个新免疫抗原，为细胞免疫治疗或肿瘤疫苗制备提供序列依据

| 识别号 | 序列 | 剪切效率 | 转运效率 | 亲和度 | 免疫原性 | 排序指数 |
|---------|-----------|---------|---------|--------|----------|---------|
| CDx0001 | TVHFSIISV | 0.96517 | 0.47000 | 112.21 | 0.10814 | 0.71733 |
| CDx0002 | RSHISSLS | 0.27472 | 1.87800 | 22.77 | -0.27843 | 0.71070 |
| CDx0003 | AQKRKSPPK | 0.86844 | 0.93800 | 5.02 | -0.39949 | 0.70924 |
| CDx0004 | YPDSHLPTV | 0.97212 | 0.76600 | 54.54 | -0.12489 | 0.70644 |
| CDx0005 | HSKIIINK | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |

备注：报告摘要部分只展示排序指数前 5 名的新免疫抗原，全部新免疫抗原请见结果解读--肿瘤新免疫抗原鉴定结果部分

化疗药物使用建议

检测到 2 类综合效果优于平均人群的化疗药物使用方案

| 化疗药物类别 | 化疗药物方案 |
|--------|---------|
| 紫杉类 | 紫杉醇联合顺铂 |
| 抗代谢类 | 卡培他滨 |

结果解读

靶向用药基因检测结果

| 基因名称 | 变异类型 | 靶向药 | 适用癌种 | 检测结果 |
|------|------|--------------------------------|--------|------|
| ALK | 基因重排 | 克唑替尼；色瑞替尼； 艾乐替尼；Brrigatinib | 非小细胞肺癌 | 野生型 |

ALK，即人类间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)，于 1994 年首先发现于间变性大细胞淋巴瘤 AMS3 细胞株中，是由 1620 个氨基酸组成的跨膜蛋白，属于胰岛素受体家族。

| | | | | |
|------|----------|-------------------------|----------------|-----|
| BRAF | V600E 突变 | 维莫非尼；达拉非尼； 曲美替尼；卡比替尼 | 非小细胞癌；黑 色素瘤 | 野生型 |
|------|----------|-------------------------|----------------|-----|

BRAF 主要通过有丝蛋白激酶通路中的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶来发挥作用，该酶将细胞表面的受体和 RAS 蛋白通过 MEK 和 ERK 与核内的转录因子相连接，启动多种因子参与调控细胞内多种生物学事件，如细胞生长、分化和凋亡。

| | | | | |
|------|--------------------------|--------------------|-------|-----|
| EGFR | L858R 突变； 19 号外显子缺失突变 | 吉非替尼；厄洛替尼； 阿法替尼 | 非小细胞癌 | 野生型 |
|------|--------------------------|--------------------|-------|-----|

表皮生长因子受体 (EGFR) 属于受体酪氨酸激酶 (RTKs) 家族，与配体如表皮生长因子 (EGF) 的结合，诱导其构象变化而更有利于受体的同源或异源二聚体的形成，由此导致 EGFR 酪氨酸激酶的激活。

| | | | | |
|------|----------|------|-------|-----|
| EGFR | T790M 突变 | 奥希替尼 | 非小细胞癌 | 突变型 |
|------|----------|------|-------|-----|

表皮生长因子受体 (EGFR) 属于受体酪氨酸激酶 (RTKs) 家族，与配体如表皮生长因子 (EGF) 的结合，诱导其构象变化而更有利于受体的同源或异源二聚体的形成，由此导致 EGFR 酪氨酸激酶的激活。

| | | | | |
|-------------|------|------------|--------|-----|
| ERBB2(HER2) | 基因突变 | 曲妥珠单抗；阿法替尼 | 非小细胞肺癌 | 野生型 |
|-------------|------|------------|--------|-----|

HER2 的编码基因位于人类 17 号染色体上。有研究报道，在多种癌症鉴定到基因拷贝数增加，HER2 基因扩增被认为促进了肿瘤发生进程，参与几种癌症的发病机制。

| | | | | |
|------|-----|------------|------|-----|
| KRAS | 野生型 | 西妥昔单抗；帕尼单抗 | 结直肠癌 | 野生型 |
|------|-----|------------|------|-----|

KRAS 是一种鼠类肉瘤病毒癌基因，哺乳动物基因组中普遍存在三种 RAS 癌基因家族成员：H-RAS、K-RAS、N-RAS，RAS 被发现可在多种癌症的发病中起作用。RAS 基因的激活性突变，在缺乏生长因子信号输入的情况下亦能保持 RAS 的 GTP 酶活性持续存在，结果转化为细胞不断增殖的信号。KRAS 基因突变特别常见于结肠癌，肺癌和胰腺癌。

| 基因名称 | 变异类型 | 靶向药 | 适用癌种 | 检测结果 |
|--|----------------|------------|--------|------|
| MET | 基因扩增; 14号外显子跳跃 | 克唑替尼 | 非小细胞肺癌 | 野生型 |
| MET 基因编码一种受体酪氨酸激酶 (RTK), 与其配体肝细胞生长因子 (HG) 的结合, 诱导 MET 受体的构象变化, 由此磷酸化和激活。活化的 MET 接着磷酸化其底物, 从而激活下游多个途径, 包括涉及细胞存活的 PI3K-AKT-mTOR 途径, 参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路。 | | | | |
| RET | 基因重排 | 卡博替尼; 凡德他尼 | 非小细胞肺癌 | 野生型 |
| RET 基因位于 10 号染色体上, 编码一种受体酪氨酸激酶 (RTK), 属于 RTK 的 RET 家庭。RET 基因在神经嵴发育中起到至关重要的作用, 与带有胞外信号分子的胶质细胞源性神经生长因子 (GDNF) 配体家族 2 的结合, 诱导受体磷酸化和激活。活化的 RET 进一步磷酸化其底物, 最终激活多个下游的细胞通路 3。 | | | | |
| ROS1 | 基因重排 | 克唑替尼 | 非小细胞肺癌 | 野生型 |
| ROS1 是一种受体酪氨酸激酶 (RTK), 属于胰岛素受体家族。最早在胶质母细胞瘤发现了涉及 ROS1 基因的染色体重排如 FIG-ROS1, 在染色体的 6q22 位置。最近, ROS1 融合被确定为非小细胞肺癌和胆管癌的一个潜在驱动突变基因。 | | | | |

免疫用药基因检测结果

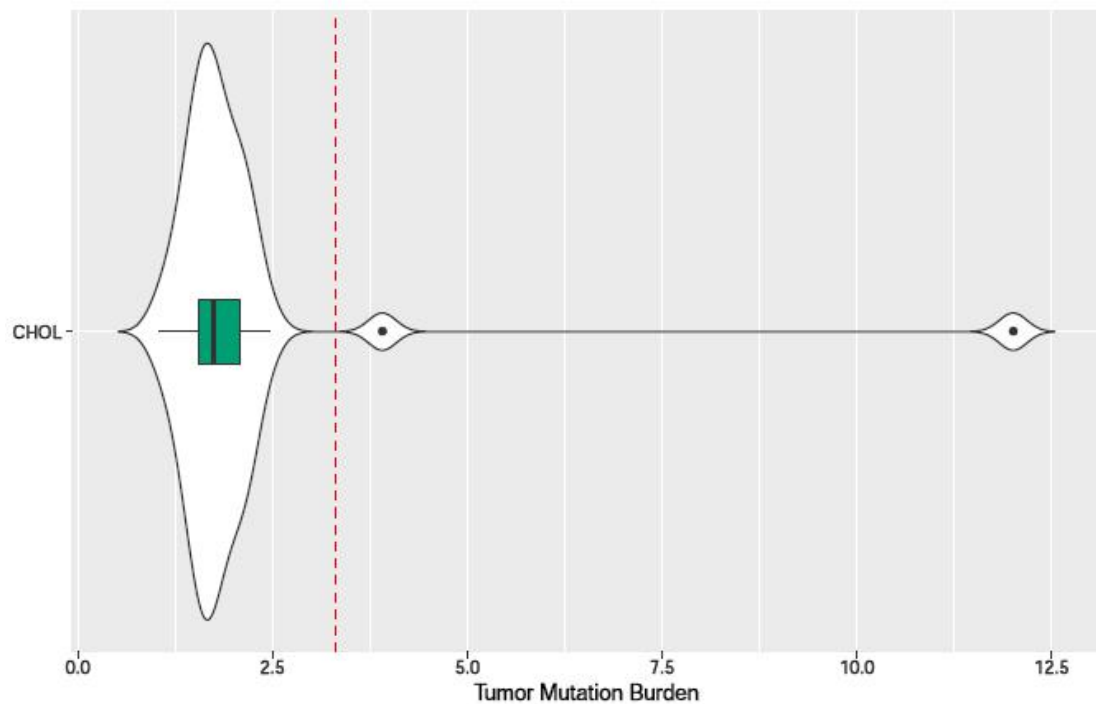
➤ 肿瘤突变负荷 (TMB) 评估

突变负荷 (TMB; Non-synonymous Mutations per Mb) : 3.314

突变负荷在该癌种患者人群中的 Percentile Rank: 94.29

免疫检查点抑制剂疗效评估: 该患者的TMB 高于该癌种患者人群的中位数, 所以该患者很有可能从免疫检查点抑制剂疗效中获益

下图显示了该患者的TMB (红线所在位置) 在该癌种患者人群TMB分布中的位置。



➤ 错配修复基因缺陷(dMMR) 检测

| 基因 | 突变 | DNA 频率 | 突变类型 |
|------|------------|--------|------|
| POLE | 未检测到相关基因突变 | | |
| MLH1 | 未检测到相关基因突变 | | |
| MSH2 | 未检测到相关基因突变 | | |
| MSH6 | 未检测到相关基因突变 | | |
| PMS2 | 未检测到相关基因突变 | | |

- **POLE**

DNA 聚合酶 E (DNA polymerase epsilon) 是在真核生物中发现的 DNA 聚合酶家族的成员。它由以下四个亚基组成：POLE（中心催化单元），POLE2（亚基 2），POLE3（亚基 3）和 POLE4（亚基 4）。最近的证据表明，它在引导 DNA 合成、核苷酸及碱基切除修复中起主要作用。POLE 突变会导致 DNA 突变的累积。

- **错配修复系统**

人体细胞中存在一类能修复 DNA 碱基错配的安全保障体系，称之为 DNA 错配修复 (mis-match repair, MMR) 系统，对保持遗传物质的完整性、稳定性及避免遗传突变的产生具有重要左右，主要的 MMR 基因有 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 等。MMR 系统出现缺陷会导致 DNA 突变累积，并形成微卫星不稳定。

➤ **微卫星不稳定性 (MSI) 数目**

| 检测微卫星数目 | 微卫星不稳定性分值 | 参考阈值 | 微卫星不稳定性评级 |
|---------|-----------|------|-----------|
| 1100 | 0.2928 | 0.4 | MSI-H |

● **微卫星**

是指分布在人类基因组里的简单重复序列，包含单核苷酸、双核苷酸或高位核苷酸的重复（小于 10 个），如 (A) n 或 (CA) n。重复次数 n 一般为 10-50 次。在肿瘤样本中，如果重复次数相对于自身对照样本发生变化即为微卫星不稳定性 (MSI)。微卫星不稳定性分值如果超过 0.4，那么微卫星不稳定性评级为高 (MSI-H)，否则评价为非高 (MSI-L/MSS)。

➤ 免疫检测点抑制剂使用风险检测

| 基因 | 突变 | DNA 频率 | 突变类型 |
|--------|------------|--------|------|
| DNMT3A | 未检测到相关基因突变 | | |

EGFR 未检测到相关基因突变

| 基因 | 突变 | 拷贝数 | p-value |
|------|------------|-----|---------|
| MDM2 | 未检测到相关基因突变 | | |

MDM4 未检测到相关基因突变

● **DNMT3A**

DNA 甲基转移酶 3 α (DNA Methyltransferase 3 Alpha, DNMT3A) 是重新甲基化酶,它可以使去甲基化的 CpG 位点重新甲基化,即参与 DNA 的从头甲基化。DNA 甲基化与人类发育和肿瘤发生密切相关, CpG 岛甲基化会导致抑癌基因转录失活,从而致使癌症发生。

● **EGFR**

表皮生长因子受体是细胞表面一种糖蛋白,可与表皮生长因子(EGF)进行特异性结合,参与细胞增殖相关信号传导。EGFR 属于 ErbB 受体家族之中的一种,也被称为 HER1、ErbB1,突变或过表达一般会引发肿瘤。

● **MDM2/MDM4**

分别是小鼠泛素蛋白连接酶以及多功能蛋白,在小鼠多种肿瘤中扩增以及过表达,导致 P53 蛋白的失活。MDM4 与 MDM2 协同发挥作用负调控 P53 活性,从而引发肿瘤。

➤ 抗原加工复合体缺陷检测

| 基因 | 突变 | DNA 频率 | 突变类型 |
|-------|------------|--------|------|
| ERAP1 | 未检测到相关基因突变 | | |
| LMP7 | 未检测到相关基因突变 | | |
| TAP1 | 未检测到相关基因突变 | | |
| TAP2 | 未检测到相关基因突变 | | |

● **DNMT3A**

内质网氨基肽酶 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1,ERAP1) 是氨基肽酶 M1 家族中的一个多功能酶，在血压调节、血管发生以及对呈递至 I 型主要组织相容性抗原复合物 (MHC-I) 的抗原肽的加工中发挥作用，ERAP1 的突变会影响抗原的加工。

● **LMP7**

低分子质量多肽 7 (low molecular weight polypeptide 7,LMP7) 作为免疫蛋白酶体的 3 个催化亚基中的糜蛋白酶活性中心，具有水解蛋白、呈递内源性抗原的作用。LMP7 的突变会影响抗原的呈递。

● **TAP**

抗原加工相关转运体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 是 I 型主要组织相容性复合体 (MHC-I) 呈递抗原的过程中，将抗原肽从内质网表面转运至内质网强的一种蛋白质。TAP 是由两个 6 次跨膜蛋白(TAP1 和 TAP2) 组成的异二聚体，共同在内质网上形成孔道。TAP1 和 TAP2 的突变会影响抗原的呈递。

肿瘤新生抗原鉴定结果

➤ HLA 分型结果

| HLA Class I | 等位基因 1 | 等位基因 2 |
|-------------|---------|---------|
| HLA-A | A*30:01 | A*24:02 |
| HLA-B | B*13:02 | B*54:01 |
| HLA-C | C*01:02 | C*06:02 |

● HLA

人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, 简称 HLA），编码基因是人类的主要组织相容性复合体（MHC），位于 6 号染色体上，包括一系列紧密连锁的基因座，与人类的免疫系统功能密切相关。MHC 其中部分基因编码细胞表面抗原，成为每个人的细胞不可混淆的特征，是免疫系统区分自体 and 异体物质的基础。HLA 有多种类别，不同分型与新生抗原的处理和呈递相关。

➤ 肿瘤新生抗原

| 识别号 | 序列 | 剪切效率 | 转运效率 | 亲和度 | 免疫原性 | 排序指数 |
|---------|-------------|---------|---------|--------|----------|---------|
| CDx0001 | TVHFSIISV | 0.96517 | 0.47000 | 112.21 | 0.10814 | 0.71733 |
| CDx0002 | RSHISSLS | 0.27472 | 1.87800 | 22.77 | -0.27843 | 0.71070 |
| CDx0003 | AQKRKSPPK | 0.86844 | 0.93800 | 5.02 | -0.39949 | 0.70924 |
| CDx0004 | YPDSHLPTV | 0.97212 | 0.76600 | 54.54 | -0.12489 | 0.70644 |
| CDx0005 | MPFAICTS | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0006 | HSKIIINK | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0007 | MPFAICTSLFS | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0008 | SAFEANKEL | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0009 | RSRQRRQLAL | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0010 | SAIPRTMEK | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0011 | SGKEGNKFK | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0012 | GPWEKCFQA | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0013 | KIYDVRHRA | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0014 | EPASPPAEA | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0015 | KYWGLIVNK | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |
| CDx0016 | PFAICTSLF | 0.92428 | 0.45800 | 7.00 | 0.42734 | 0.70613 |

化疗用药基因检测结果

人群基因序列多态性还造成相关代谢蛋白功能差异,使化学治疗药物的有效性和毒副作用产生差异,因此进行基因序列多态性检测可以为化疗用药提供参考。患者基因序列多态性信息与化学治疗药物有效性和毒副作用评估如下表所示: **绿色字体**药物表示综合效果优于平均人群, **黑色字体**药物表示综合效果与平均人群相似或无法判断, **红色字体**药物表示综合效果劣于平均人群。

| 基因 | 检测结果 | 用药提示 | 证据等级 |
|---------|--------------|--------------------------|------|
| 紫杉醇联合顺铂 | | | |
| TP53 | rs1042522 GC | 药物敏感性可能较低 | 2B |
| 甲氨蝶呤 | | | |
| ABCB1 | rs1045642 AG | 毒副作用风险可能较高 | 2A |
| MTHFR | rs1801133 GG | 毒副作用风险可能较低 | 3 |
| 环磷酰胺 | | | |
| MTHFR | rs1801133 GG | 毒副作用风险可能较低 | 2A |
| XRCC1 | rs25487 TT | 药物敏感性可能较高, 毒副作用风险可能较高 | 3 |
| 卡培他滨 | | | |
| DPYD | rs2297595 TT | 毒副作用风险可能较低 | 2A |
| 氟尿嘧啶 | | | |
| TP53 | Rs1042522 CG | 毒副作用风险可能较高 | 2B |

备注: 此处检测结果不具有临床医嘱性质, 仅供临床医师参考, 不作为直接用药依据。

附录

测序数据质量控制

凯杰（苏州）对原始测序数据进行严格的质量控制，只有经过指控处理后的数据才会进行下游分析。具体的指控步骤包括接头序列切除（Adapter Trimming）和碱基质量过滤（Quality Filtering）。通常来讲，指控后数据的 Phred-scaled Quality Score 大于 30 的剪辑所占比例（Q30 指标）大于 90%被认为是质量良好的数据。

基因组测序数据质量控制结果

| 样本参数 | 对照测序样本 | | 肿瘤测序样本 | |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 原始数据 | 质控后数据 | 原始数据 | 质控后数据 |
| Read Pair 的数目 | 79440360 | 79426854 | 105835408 | 105823111 |
| 总碱基数 | 23832108000 | 23444267734 | 31750622400 | 31180630487 |
| Read1 碱基数 | 11916054000 | 11724463225 | 15875311200 | 15589624646 |
| Read2 碱基数 | 11916054000 | 11719804509 | 15875311200 | 15591005841 |
| Read1 Q30 | 97.01% | 97.03% | 96.69% | 96.72% |
| Read2 Q30 | 97.10% | 97.10% | 96.80% | 96.80% |
| Read1 GC 含量 | 55.23% | 55.30% | 54.87% | 54.93% |
| Read2 GC 含量 | 55.23% | 55.30% | 54.87% | 54.93% |
| 比对率 | 98.18% | | 98.36% | |
| Duplicate 比例 | 23.05% | | 24.11% | |
| 捕获效率 | 71.71% | | 73.57% | |
| 目标区域平均深度 | 138.33 | | 186.02 | |

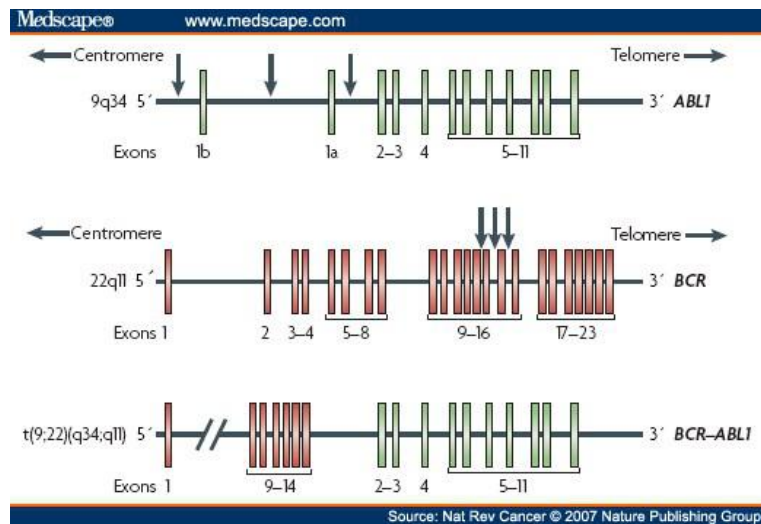
癌症相关的基因背景介绍

BCR-ABL1

BCR-ABL1 是个基因融合的产物，通常由 t(9;22) (q34;q11)易位形成，称为费城染色体 (Philadelphia chromosome)¹。少数情况下会有 t(9;22)易位缺失，其它易位则形成 BCR-ABL1 基因融合；有时候也有多个染色体易位的情况。

BCR-ABL1 基因融合存在于所有慢性骨髓性白血病，包括小儿急性 B 淋巴细胞白血病 (3-5%)、成人急性 B 淋巴细胞白血病(25-30%)、急性骨髓性白血病 (少见) 和 T 细胞急性淋巴性白血病 (少见)²。BCR-ABL1 也可见于其它癌症。

现已针对存在 BCR-ABL1 基因融合的肿瘤开发出了 ABL1 激酶的抑制剂 (如格列卫, imatinib) 作为靶向治疗恶性肿瘤的方案。



(图片来源：参考文献³)

参考文献

1. Faderl S, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999, 341(3):164-72.
2. De Braekeleer E, et al. ABL1 fusion genes in hematological malignancies: a review. Eur J Haematol. 2011, 86(5):361-71.
3. Mitelman F, et al. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):233-45.

AKT1

AKT1 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的一个成员, 该家族也包括 AKT2 和 AKT3。AKT1 在多个细胞生理流程中起关键作用, 如生长、增殖、存活和血管形成。AKT1 是磷脂酰肌醇 3-激酶的下游媒介者 (图 1)。所有非小细胞肺癌患者 (组织学观察为腺癌或鳞状细胞癌) 中, 1%携带有 AKT1 基因体细胞突变^{1, 2, 3}。临床前的体外和体内研究表明, 细胞中存在 AKT1 基因突变将导致细胞发生转化⁴。存在 AKT1 基因突变的肺癌患者的临床特征还有待详细阐述。绝大多数情况下, AKT1 基因突变并不与其它原癌基因突变如 EGFR 突变、ALK 重排等同时出现。

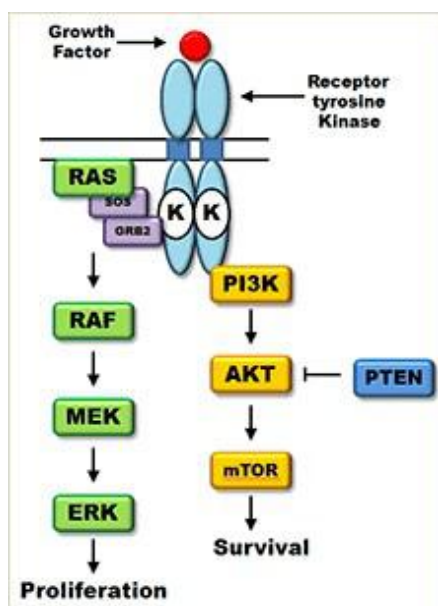


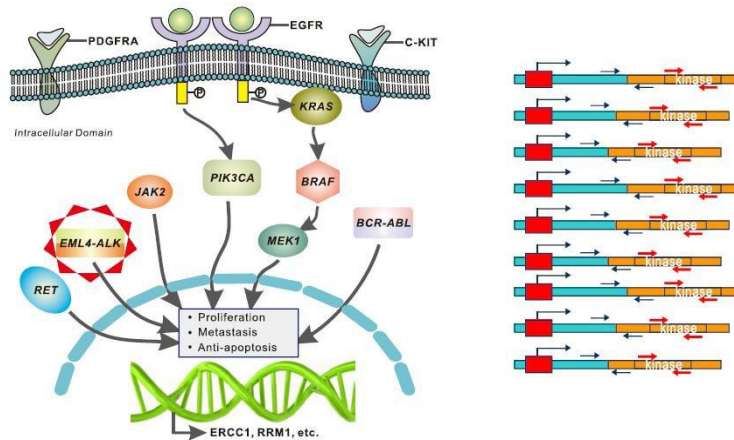
图 1. AKT 参与的 MAPK 和 PI3K 信号通路。生长因子与酪氨酸激酶受体的结合导致 MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK)和 PI3K (PI3K-AKT-mTOR)信号通路的激活。

参考文献

1. Bleeker FE, Felicioni L, Buttitta F, Lamba S, Cardone L, Rodolfo M, Scarpa A, Leenstra S, Frattini M, Barbareschi M, Grammastro MD, Sciarrotta MG, Zanon C, Marchetti A, Bardelli A. AKT1(E17K) in human solid tumours. *Oncogene*. 2008, 27(42):5648-50.
2. Do H, et al. Detection of the transforming AKT1 mutation E17K in non-small cell lung cancer by high resolution melting. *BMC Res Notes*. 2008, 1:14.
3. Malanga D, et al. Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung. *Cell Cycle*. 2008, 7(5):665-9.
4. Carpten JD, et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. *Nature*. 2007, 448(7152):439-44.

ALK

间变性淋巴瘤激酶(ALK)是一种酪氨酸激酶受体, 在多种恶性疾病中常出现异常。如在神经母细胞瘤的一些亚型中, ALK 的激活性错义突变可发现其全基因区域¹。相比之下, ALK 基因融合则可见于如 NPM-ALK 形式², 结直肠癌³, 炎性肌纤维母细胞瘤⁴, 非小细胞肺癌⁵和卵巢癌⁶等多种恶性肿瘤。所有的 ALK 融合基因均包含了其酪氨酸激酶功能域, 且经体外、体内检测具有致癌活性。ALK 基因融合和拷贝数增加可见于肾细胞癌⁷。ALK 拷贝数变异和蛋白表达变化也可见于横纹肌肉瘤中⁸。不同氨基末端融合子促进了二体化过程, 从而具备了激酶活性⁹。ALK 融合蛋白向下游作用因子的传递导致包括细胞生长和增殖细胞通路的活化(如图所示)。



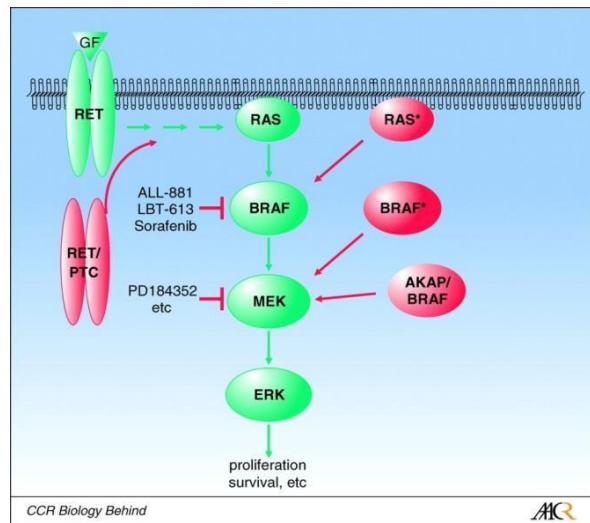
参考文献

1. Chen Y, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*. 2008, 455(7215):971-4.
2. Morris SW, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994, 263(5151):1281-4.
3. Lin E, et al. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. *Mol Cancer Res*. 2009, 7(9):1466-76.
4. Lawrence B, et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol*. 2000, 157(2):377-84.
5. Choi YL, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2008, 68(13):4971-6.
6. Ren H, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a potential therapeutic target in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2012, 72(13):3312-23.
7. Debelenko LV, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol*. 2011, 24(3):430-42.
8. van Gaal JC, et al. Anaplastic lymphoma kinase aberrations in rhabdomyosarcoma: clinical and prognostic implications. *J Clin Oncol*. 2012, 30(3):308-15.
9. Mosse YP, et al. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2009, 15(18):5609-14.

BRAF

BRAF 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的一员，其它成员包括 ARAF、BRAF 和 CRAF (RAF1)。

RAF 激酶是 MAP 激酶信号通路级联中的中心调节者，主要通过磷酸化和激活 MEK 起作用，这通常需要同源或异源 RAF 分子构成双体。作为 MAP 激酶通路的部分，RAF 参与众多细胞生理过程，包括增殖、分化和转录调控。临床研究表明，BRAF 突变体出现于多种癌症的发病过程，如黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌、乳头状甲状腺癌和卵巢癌等。



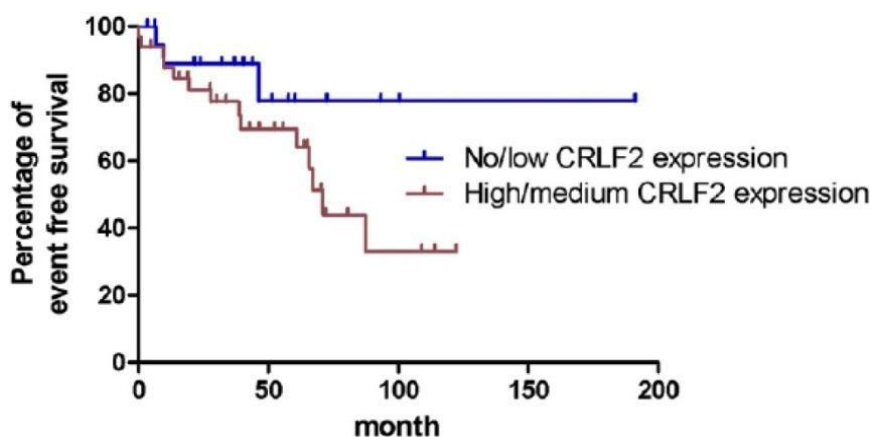
图示：甲状腺癌有丝分裂原活性蛋白激酶 MAPK 通路的活化。图中显示，BRAF 突变体 (BRAF*) 可直接刺激 MEK。BRAF 的化学抑制剂如 Sorafenib 等可抑制其下游信号通路传递。

参考文献

1. Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002, 417(6892):949-54.

CRLF2

细胞因子受体样因子 2 (CRLF2)编码的受体蛋白可能通过 JAK 通路而参与激活 STAT。这些通路在免疫系统调节中起重要作用。癌症病人尤其是一些高风险急性淋巴性白血病患者中，CRLF2 重排和一种复发突变会导致基因的过表达，预后效果极差。已有开展前期临床研究将 JAK 和 mTOR 抑制剂作为潜在的治疗手段靶向针对 CRLF2 重排阳性的急性淋巴性白血病^{1,2}。



图示：DS-ALL 病人 CRLF2 表达量与生存期关系曲线 3。

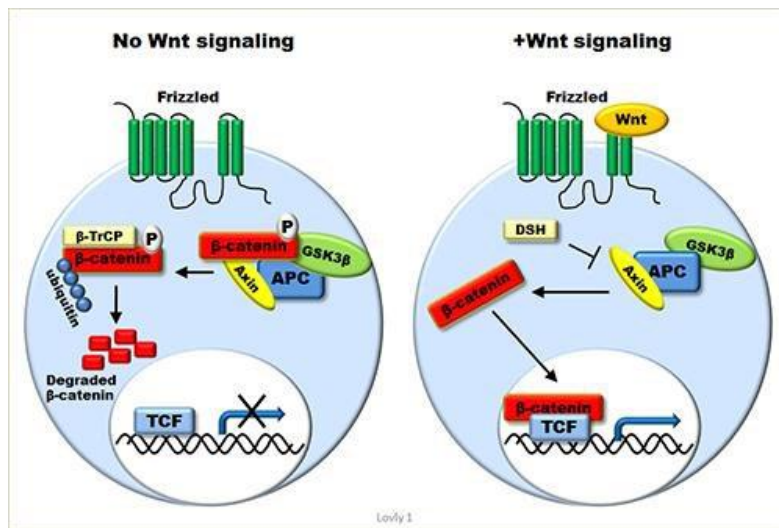
参考文献

1. Maude, et al. Targeting mTOR and JAK2 in Xenograft Models of CRLF2-Overexpressing Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011, Dec 12.
2. Tasian, et al. In vivo monitoring of JAK/STAT and PI3K/mTOR signal transduction inhibition in pediatric CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia (ALL). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 9506)
3. Hertzberg, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. Blood. 2010, 115(5):1006-17.

CTNNB1

CTNNB1 基因编码β-连锁蛋白，是粘合连接复合体蛋白的组分，该复合体通过调节细胞生长和相邻细胞的粘合而在表皮细胞层的建立和维护中起重要作用¹。β-连锁蛋白也是经典的 Wnt 信号通路的成员（图示）。缺乏 Wnt 信号时，糖原合成酶激酶-3 磷酸化 β-连锁蛋白，由此通过泛素-蛋白酶体途径降解β-连锁蛋白。Wnt 与其受体 Frizzled 蛋白结合时，β-连锁蛋白磷酸化和泛素调控的降解被阻遏，此时β-连锁蛋白可转移到细胞核，作为 T-细胞因子/淋巴增强因子（TCF/LEF）转录因子的辅助因子。β-连锁蛋白-TCF/LEF 复合体最终使包括 c-MYC 和 Cyclin-D1 在内的靶蛋白活化²。

临床研究表明，CTNNB1 基因突变被发现参与了多种癌症的发病过程，包括黑色素瘤、结直肠癌、肝细胞癌和卵巢癌等。



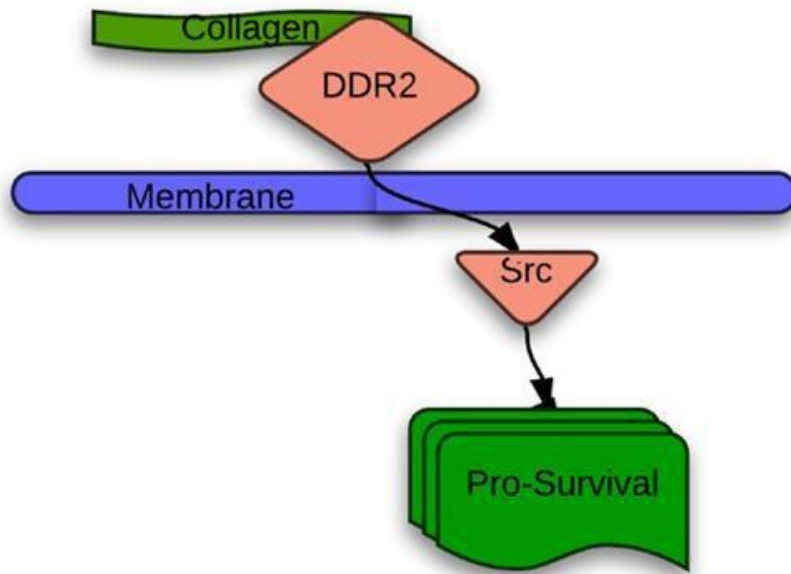
图示：β-连锁蛋白参与的 Wnt 信号通路。没有 Wnt 信号时，β-连锁蛋白被磷酸化，之后泛素聚集而被 20S 蛋白酶体降解；Wnt 结合受体时，β-连锁蛋白稳定存在，之后移至细胞核参加 TCF/LEF 家族的转录活动。

参考文献

1. Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008, 1778(3):660-9.
2. Giles RH, et al. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2003, 1653(1):1-24.

DDR2

盘状死亡受体(DDR2)是 DDR 酪氨酸激酶受体家族的成员, 这类激酶被胶原蛋白而非肽生长因子激活(下图示); 其在癌症细胞中的下游信号通路并不清晰, 但可能通过 SRC 和 STAT 信号通路。与整合受体相似, DDR2 可能在调节细胞与胞外基质反应中起作用。临床研究表明, DDR2 突变低频出现于一些癌症, 如肾细胞癌、胶质母细胞瘤、子宫癌、结直肠癌 (COSMIC); 被报道出现频率最高是在鳞状细胞肺癌¹。



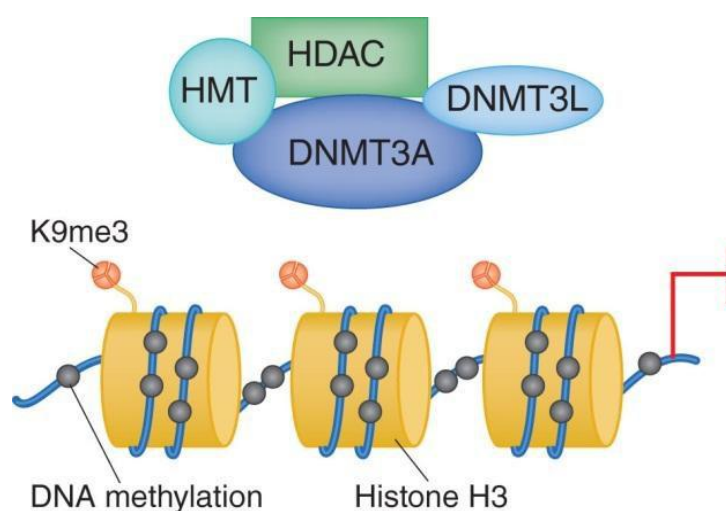
图示: DDR2 的信号通路。胶原蛋白与 DDR2 的结合激活了下游的信号通路。

参考文献

1. Hammerman, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2011, 1(1):78-89.

DNMT3A

DNA (胞嘧啶-5-) 甲基转移酶 3 α (DNMT3A) 基因编码的蛋白在表观基因调控中起作用^{1, 2}。常可在恶性血液疾病中发现 DNMT3A 突变, 但也可在诸如肺癌中观察到³。在 17.1% 的急性骨髓性白血病中有 DNMT3A 基因突变(COSMIC)。DNMT3A 突变常发生在编码蛋白的 R882 位置, 由此导致蛋白功能丧失⁴。DNMT3A 基因突变不在白血病发病的“双击假说”范围之内, 有学者提出将其列为新的一类突变; 新出现的这种类型可定义为表观遗传调控基因突变^{4, 5}。与 IDH1 和 IDH2 基因突变相似, DNMT3A 突变因影响到 DNA 甲基化, 从而通过了复调控基因表达而在癌症发生中起一定作用。



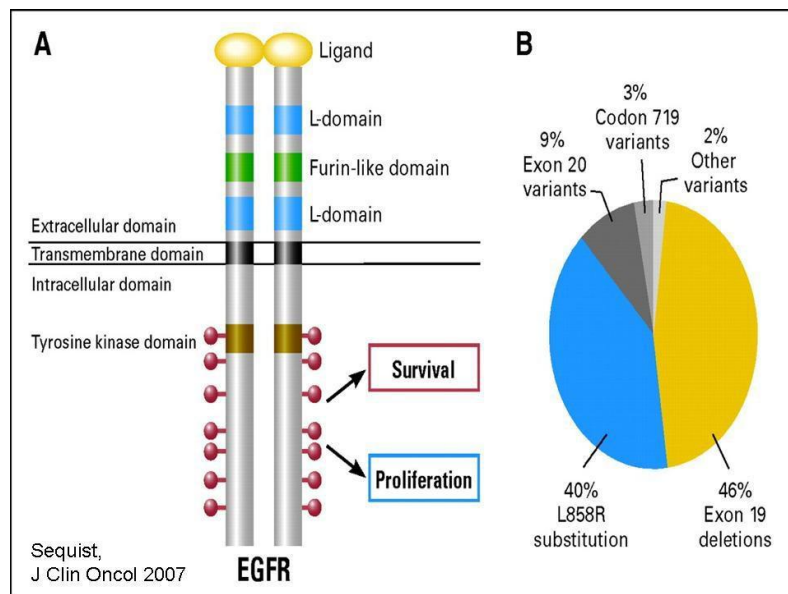
图示: DNMT3A 影响 DNA 甲基化 (图片来源 6)

参考文献

1. NCBI Gene database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1788>.
2. Li, et al. Synergistic function of DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b in the methylation of Oct4 and Nanog. *Mol Cell Biol.* 2007, 27(24):8748-59.
3. Kim, et al. Mutational analysis of DNMT3A gene in acute leukemias and common solid cancers. *APMIS.* 2013, 121(2):85-94.
4. Shih et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2012, 12(9):599-612.
5. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol.* 2013, 97(2):165-74.
6. Shah MY, Licht JD. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2011, 29;43(4):289-90.

EGFR

表皮生长因子受体（EGFR）属于受体酪氨酸激酶（RTKs）家族，包括 EGFR/ERBB1、HER2/ERBB2/NEU、HER3/ERBB3 以及 HER4/ERBB4。与配体如表皮生长因子（EGF）的结合，诱导其构象变化而更有利于受体的同源或异源二聚体的形成，由此导致 EGFR 酪氨酸激酶的激活（图示）。之后，活化的 EGFR 磷酸化其下游底物，从而活化了细胞内多种下游途径，包括涉及细胞存活的 PI3K-AKT-mTOR 途径，和参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路。



图示：EGFR 的活化及其常见突变类型¹

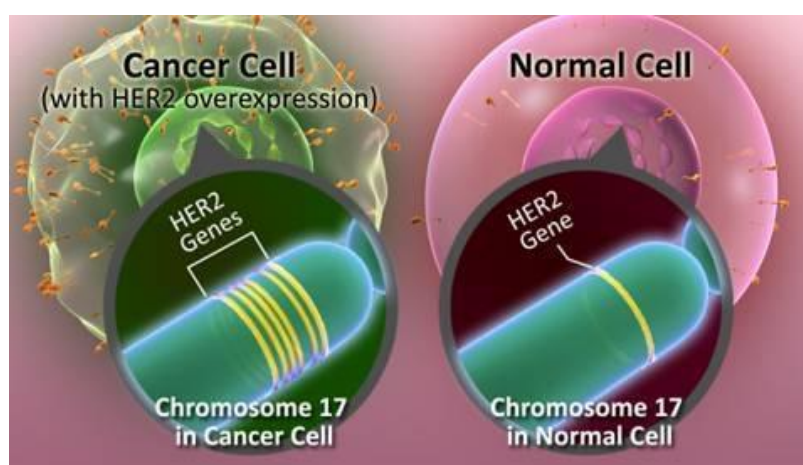
参考文献

1. Sequist LV, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007, 25(5):587-95.

ERBB2 (HER2)

HER2 属于受体酪氨酸激酶 (RTK) 家族, 包括 EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3, 和 HER4/ERBB4。HER2 的编码基因位于人类 17 号染色体上。有研究报道, 在多种癌症鉴定到基因拷贝数增加¹ (图示)。HER2 基因扩增被认为促进了肿瘤发生进程, 参与几种癌症的发病机制²。

迄今为止, 还没有鉴定到 HER2 的配体。HER2 似乎适合与 ErbB 家族所有成员形成二聚体³。配体结合及随后的异源二聚体化可激活 HER2 的酪氨酸激酶活性。活化的 HER2 然后磷酸化它的底物, 以至于激活下游多个细胞内通路, 如决定细胞存活的 PI3K-AKT-mTOR 通路, 参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路。



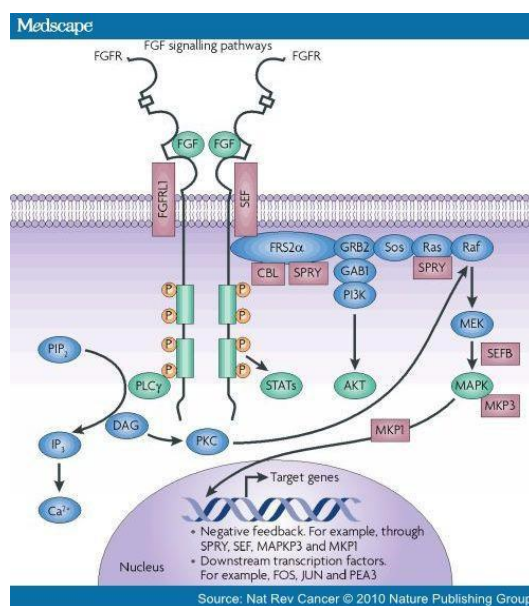
图示: 癌症细胞内由于 HER2 基因拷贝数增加导致过表达

参考文献

1. Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010, 78(1):26-33.
2. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncology*. 2007, 26(45):6469-87.
3. Graus-Porta et al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J*. 1997, 16(7):1647-55.

FGFR1

成纤维细胞生长因子受体 1 型基因 (FGFR1) 编码 FGFR 酪氨酸激酶 (TK) 家族的一种, 该家族包括 FGFR^{1, 2, 3} 和 ⁴。FGFR TKS 在发育中起关键作用, 可调控细胞内多个信号通路 (图示); 研究发现癌症中因点突变或易位等该基因被负调控¹。FGFR1 基因在多个癌症被报道存在扩增或激活, 包括口腔鳞状细胞癌², 乳腺癌¹, 食管鳞状细胞癌³, 卵巢癌⁴, 膀胱癌⁵, 前列腺癌⁶, 以及肺癌 (主要是鳞状细胞亚型)⁷。



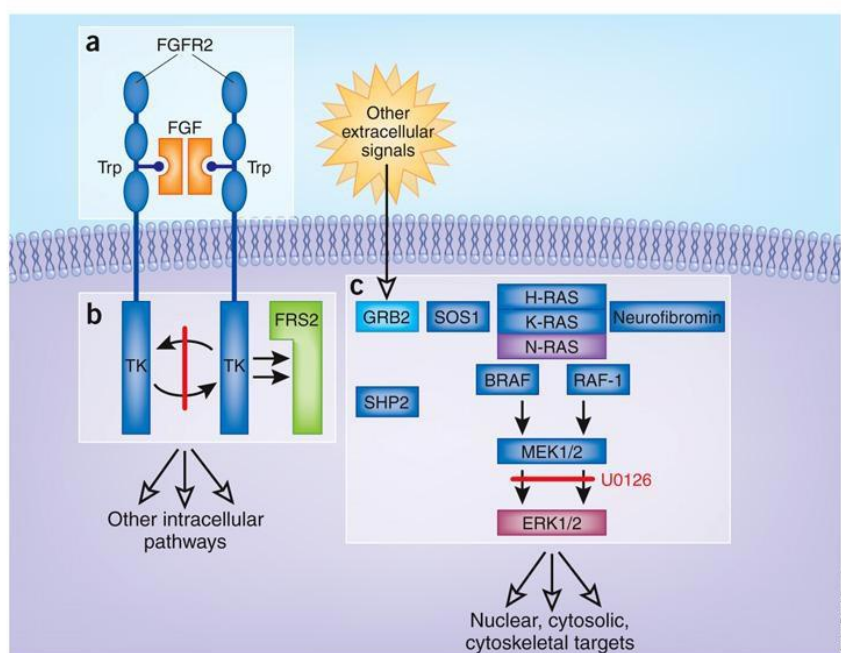
图示: FGFR 调控的细胞通路

参考文献

1. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010, 10(2):116-29.
2. Freier et al. Recurrent FGFR1 amplification and high FGFR1 protein expression in oral squamous cell carcinoma (OSCC). Oral Oncol. 2007, 43(1):60-6.
3. Ishizuka et al. Gene amplification profiling of esophageal squamous cell carcinomas by DNA array CGH. Biochem Biophys Res Commun. 2002, 296(1):152-5.
4. Gorringe et al. High-resolution single nucleotide polymorphism array analysis of epithelial ovarian cancer reveals numerous microdeletions and amplifications. Clin Cancer Res. 2007, 13(16):4731-9.
5. Simon et al. High-throughput tissue microarray analysis of 3p25 (RAF1) and 8p12 (FGFR1) copy number alterations in urinary bladder cancer. Cancer Res. 2001, 61(11):4514-9.
6. Edwards et al. Gene amplifications associated with the development of hormone-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003, 9(14):5271-81.
7. Dutt et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. PLoS One. 2011, 6(6):e20351.

FGFR2

成纤维细胞生长因子受体 2 基因 (FGFR2) 编码 FGFR 酪氨酸激酶 (TK) 家族一个成员, 参与胞内的信号通路见下图。FGFR TKS 在发育中起关键作用; 研究发现癌症细胞该基因点突变或易位等被负调控¹。FGFR2 基因在多个癌症被报道存在扩增或激活, 包括乳腺癌和胃癌²; 该基因在子宫癌和乳腺癌存在突变^{2, 3, 4}。



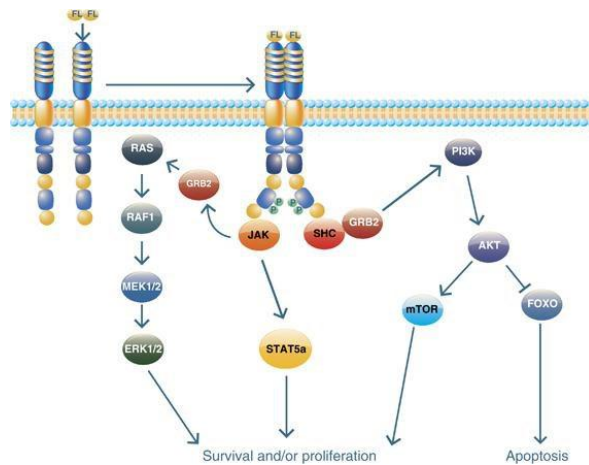
图示: FGFR2 信号通路⁵

参考文献

1. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010, 10(2):116-29.
2. Jain VK, Turner NC. Challenges and opportunities in the targeting of fibroblast growth factor receptors in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012, 14(3):208.
3. Dutt et al. Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, 105(25):8713-7.
4. Reintjes et al. Activating somatic FGFR2 mutations in breast cancer. *PLoS One*. 2013, 8(3):e60264.
5. Wilkie AO. Cancer drugs to treat birth defects. *Nat Genet*. 2007, 39(9):1057-9.

FLT3

Fms 相关酪氨酸激酶 3 (FLT3) 可激活造血细胞内的信号通路。FLT3 蛋白由五个细胞外免疫球蛋白样结构域、跨膜结构域、近膜结构域和两个酪氨酸激酶结构域¹。FLT3 基因突变的经常发生在急性髓系白血病、其他恶性血液病和结直肠癌 (COSMIC)。在 24.3% 急性髓系白血病病人检测到 FLT3 突变的, 这些突变中, 大部分是内部串联重复形式。FLT3 基因内部串联重复通常发生于当近膜域内出现不高于 10 个到数百个 bp 长度的序列重复时²。所有这些串联重复序列长度均为 3 的倍数, 因此并不形成移码, 只是增加了新的氨基酸。除了内部串联重复, 在 5-7% 的急性髓系白血病病人 FLT3 蛋白的酪氨酸激酶结构域可观察到点突变; 这两种突变均引起 FLT3 信号途径的异常激活 (图示), 从而导致肿瘤细胞增殖³。FLT3 突变属于白血病病发机制 “二次打击” 学说的第 I 类⁴。



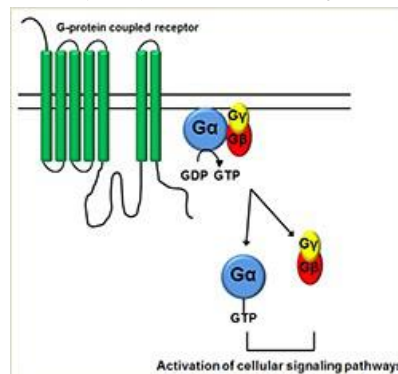
图示: FLT3 信号通路参与决定细胞命运⁵

参考文献

1. Leung, et al. FLT3 inhibition: a moving and evolving target in acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2013, 27(2):260-8.
2. Fathi AT, Chen YB. Treatment of FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res*. 2011, 1(2):175-89.
3. Kottaridis, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001, 98(6):1752-9.
4. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013, 97(2):165-74.
5. Swords R, et al. Targeting the FMS-like tyrosine kinase 3 in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012, 26(10):2176-85.

GNA11

鸟嘌呤核苷酸结合蛋白（G 蛋白）是一类异源三聚体蛋白，可偶联七次跨膜结构域受体与细胞内的级联反应因子，如神经递质，生长因子和激素信号通路¹。异源三聚体 G 蛋白由三个亚基组成，G α 、G β 和 G γ （图示），每个亚基又包含不同的成员。GNA11 基因编码 α -11 亚基（G α 11）。受体活化可催化 G α 亚基上 GDP（鸟苷二磷酸）置换为 GTP（三磷酸鸟苷），导致 G α 亚基从 G $\beta\gamma$ 上解离。G α 或 G $\beta\gamma$ 均可激活下游的细胞信号传导通路；G α 亚基自身的 GTPase 活性将 GTP 水解为 GDP 后，该信号传导即被终止。GNA11 基因突变多是位于第 5 外显子的密码子 209，所在区域正好是具有 GTPase 催化活性的。因此，在该区域的突变会导致基因的构成型激活，从而保持 GTP 结合的状态^{2, 3}。在小鼠体内表达 GNA11 Q209L 直接导致黑素细胞癌化，并通过 MAPK 通路增加信号传导活性⁴。可在 34%的原发性葡萄膜黑色素瘤患者检测到 GNA11 体细胞突变，在高达 63%的葡萄膜黑色素瘤转移患者发现有该基因体细胞突变。以恶性黑色素瘤总体而言，约 2%的样本可见 GNA11 突变；但尚未在眼黑色素瘤患者检测到该基因突变⁴。绝大多数情况下，GNA11 基因突变并不与黑色素瘤其它原癌基因突变如 BRAF 突变，KIT 突变等共存；目前也缺乏抗 GNA11 的靶向药物。



图示：G α 亚基的活化

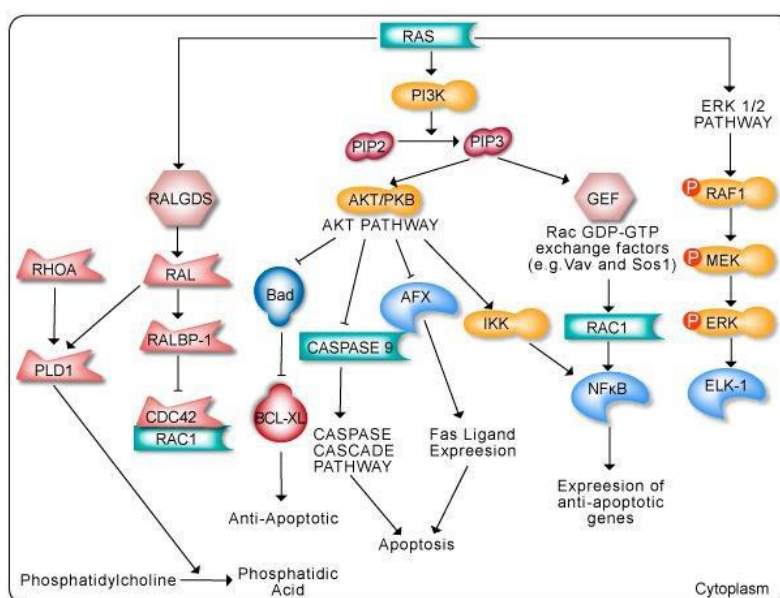
参考文献

1. Rosenbaum DM, et al. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2009, 459(7245):356-63.
2. Kalinec G, et al. Mutated alpha subunit of the Gq protein induces malignant transformation in NIH 3T3 cells. *Mol Cell Biol*. 1992, 12(10):4687-93.
3. Landis CA, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature*. 1989, 340(6236):692-6.
4. Van Raamsdonk CD, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010, 363(23):2191-9.

HRAS

已在人类鉴定出三种不同的 RAS 基因：KRAS 基因（与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），HRAS（与哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），和 NRAS（分离自人类神经母细胞瘤）。RAS 基因高度同源但功能区分，基因冗余度有待深入研究¹。RAS 蛋白均为小的鸟苷酸结合调节蛋白，可由无活性的鸟苷二磷酸结合形式转化为活性鸟苷三磷酸结合形式。RAS 蛋白是生长因子信号通路下游的中心调控者，因此对细胞增殖、存活和分化非常关键。RAS 蛋白可激活多个下游效应物，包括与细胞存活相关的 PI3K-AKT-mTOR 途径，参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路（图示）。

某种 RAS 基因常在恶性肿瘤中反复突变，如 HRAS 基因突变在唾液腺、尿道、上消化道、宫颈和胸腺等组织癌中特别常见²。



图示：RAS 下游信号通路

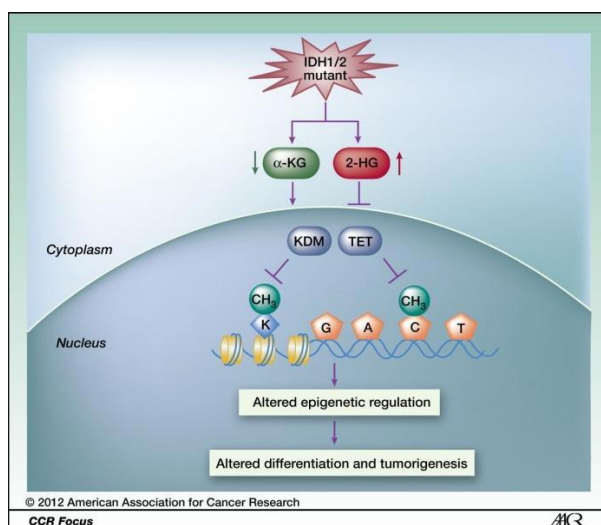
参考文献

1. Pylayeva-Gupta Y, et al. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. Nat Rev Cancer. 2011, 11(11):761-74.
2. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008, 9(7):517-31.
3. Schubert S, et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):295-308.

IDH1

异柠檬酸脱氢酶 1（细胞质）是一种表观基因修饰蛋白，依赖 NADP⁺，可催化异柠檬酸的脱羧氧化反应。野生型 IDH1 可转化异柠檬酸为 α -酮戊二酸，为 Krebs 循环的一个步骤；Krebs 代谢途径影响很多重要的细胞生化过程¹。

IDH1 突变常发现于脑胶质瘤和急性髓性白血病，也可见于其它癌症类型²；通常涉及点突变，影响蛋白 132 位天冬氨酸残基。IDH1 基因突变的结果是获得了有害的功能，即异柠檬酸转化为 2-羟基戊二酸，而非 α -酮戊二酸^{2, 3}。已知，2-羟基戊二酸可抑制参与表观基因调控的蛋白类²。



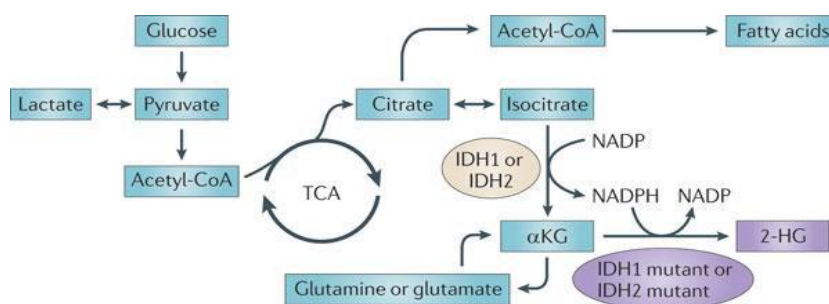
图示：IDH 基因突变可改变细胞命运。IDH1/2 突变可抑制组蛋白和 DNA 的去甲基化并由此改变表观遗传调控。肿瘤 IDH1 和 IDH2 变异体减少了 α -酮戊二酸，而 α -酮戊二酸的竞争抑制剂 2-羟基戊二酸则不断累积，从而抑制了赖氨酸去甲基化酶和 TET 家族中 DNA 羟化酶的活性。上述抑制剂均可改变干细胞和前体细胞分化的表观遗传控制。

参考文献

1. Shih AH, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012, 12(9):599-612.
2. Rohle D, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*. 2013, 340(6132):626-30.
3. Yang H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res*. 2012, 18(20):5562-71.

IDH2

异柠檬酸脱氢酶 2 (线粒体) 是一种表观基因修饰蛋白, 依赖 NADP^+ , 可催化异柠檬酸的脱羧氧化反应。野生型 IDH1 可转化异柠檬酸为 α -酮戊二酸, 为 Krebs 循环的一个步骤; Krebs 代谢途径影响很多重要的细胞生化过程¹。IDH1 突变常发现于脑胶质瘤和急性髓性白血病²。点突变通常影响蛋白 140 位天冬氨酸残基和 172 位天冬氨酸残基。突变蛋白功能不同于原始蛋白, 这种新获得的功能被认为是通过抑制正常的表观遗传调控而参与了白血病发作^{1, 3, 4, 5, 6}。IDH2 突变并不符合早先提出的白血病病因 “二次打击” 学说。一些学者提出划分 IDH2 突变为一类新的突变-第三类, 定义为发生在表观遗传调控因子上^{1, 7}。与 DNMT3A 和 IDH1 突变相思, IDH2 突变影响 DNA 甲基化, 由此通过负调控基因表达而在癌症发生中起作用。



图示: IDH 基因突变新形成了对机体有害的代谢产物 8。IDH 蛋白关键的精氨酸残基位点发生的体细胞突变是常见于脑胶质瘤和急性髓性白血病的驱动突变, 突变蛋白具备了不同的功能, 因此比较少见。突变催化异柠檬酸形成 2-羟基戊二酸而非酮戊二酸, 伴随的是消耗 NADPH 而非形成 NADPH。携带突变的病人肿瘤细胞和组织 2-羟基戊二酸含量很高, 已一种尚未被阐述的机制促进了癌变。

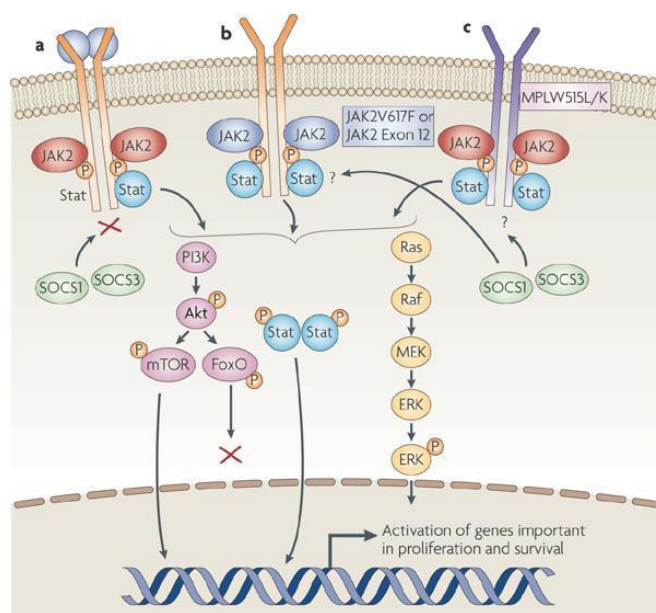
参考文献

1. Shih et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012, 12(9):599-612.
2. Yang et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res*. 2012, 18(20):5562-71.
3. Feng JH, et al. Prognostic significance of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Am J Blood Res*. 2012;2(4):254-64.
4. Green CL, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation. *Blood*. 2011, 118(2):409-12.
5. Jeziskova I, et al. IDH2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: missense p.R140 mutations are linked to disease status. *Leuk Lymphoma*. 2010, 51(12):2285-7.

6. Zhou KG, et al. Potential application of IDH1 and IDH2 mutations as prognostic indicators in nonpromyelocytic acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2012, 53(12):2423-9.
7. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013, 97(2):165-74.
8. Rob A, et al. IDH1 and IDH2 mutations cause an oncometabolic gain of function. *Nature Reviews Cancer*. 2011, 11(2):85-95

JAK2

Janus 激酶 2 (JAK2) 是一种蛋白酪氨酸激酶, 参与细胞因子受体信号途径。可在急性淋巴细胞白血病和其他恶性血液病观察到 JAK2 基因突变。已有临床前研究, 测试 mTOR 和 JAK 抑制剂对含有 CRLF2 重排和 JAK2 突变的高风险前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病的疗效¹。85% 的 BCR-ABL1 阴性, 高风险 B 细胞前体小儿急性淋巴细胞白血病患者携带 JAK2 突变²。就急性淋巴细胞白血病患者整体, 携带 JAK2 突变的比率在 4-9%³。多数 JAK2 突变被认为会增强酶活性, JAK2 突变伴随高的复发风险²。



图示: JAK2 突变的信号传递作用⁴

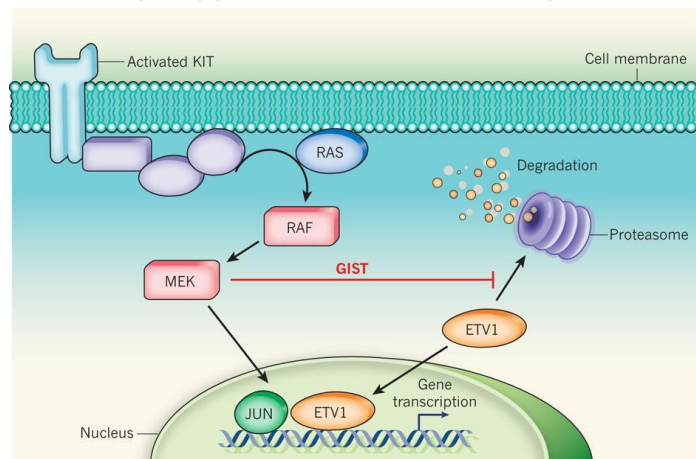
参考文献

1. Maude LS, et al. Targeting mTOR and JAK2 in Xenograft Models of CRLF2-Overexpressing Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011, Dec 12.
2. Mullighan CG, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2009, 106(23):9414-8.
3. Chen IM, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Blood. 2012, 119(15):3512-22.
4. Levine RL, et al. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nat Rev Cancer. 2007, 7(9):673-83.

KIT

KIT (也称为 CD117) , 是一种受体酪氨酸激酶 (RTK) ,在多种细胞类型中的表达。KIT 的配体是干细胞因子 (SCF) 。SCF 与 KIT 胞外结构域的结合诱导其二聚体化,从而活化下游信号传导途径,包括 PI3K-AKT-mTOR 通路、RAS-RAF-MEK-ERK 途径和 STAT3 (转录 3 的信号转导子和活化剂) 途径,所有这些途径均调节细胞内促增长和促生存信号。

KIT 突变出现在多种癌症的发病机制中,包括黑色素瘤,急性白血病和胃肠道间质瘤 (GIST) ^{1, 2}。KIT 突变的发现彻底改变了间质瘤的治疗。使用一种口服 KIT 抑制剂甲磺酸伊马替尼 (格列卫, 诺华制药) , 可获得迅速、明显和持久的肿瘤反应 ³。当然,不是所有的 KIT 突变都对伊马替尼敏感 ⁴, 有些突变仅对第二代 KIT 抑制剂敏感。



图示: KIT 抑制剂的作用机理 ⁵

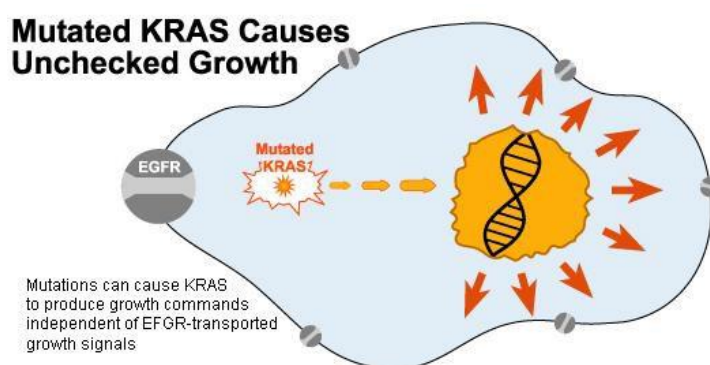
参考文献

1. Heinrich MC, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003, 21(23):4342-9.
2. Hirota S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998, 279(5350):577-80.
3. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002, 347(7):472-80.
4. Heinrich MC, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2008, 26(33):53529.
5. Heinrich MC, Corless CL. Cancer: Oncogenes in context. *Nature.* 2010, 467(7317):796-7.

KRAS

已在人类鉴定出三种不同的 RAS 基因：KRAS 基因（与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源）、HRAS（与哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因同源）和 NRAS（分离自人类神经母细胞瘤）。RAS 基因高度同源但功能区分。RAS 蛋白均为小的鸟苷酸结合调节蛋白，可由无活性的鸟苷二磷酸结合形式转化为活性鸟苷三磷酸结合形式。RAS 蛋白是生长因子信号通路下游的中心调控者，因此对细胞增殖、存活和分化非常关键。RAS 蛋白可激活多个下游效应物，包括与细胞存活相关的 PI3K-AKT-mTOR 途径，参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路（图示）。

RAS 被发现可在多种癌症的发病中起作用。RAS 基因的激活性突变，在缺乏生长因子信号输入的情况下亦能保持 RAS 的 GTP 酶活性持续存在，结果转化为细胞不断增殖的信号（图示）。某种 RAS 基因常在不同的恶性肿瘤中反复突变。KRAS 基因突变特别常见于结肠癌，肺癌和胰腺癌¹。



图示：KRAS 基因突变导致即使缺乏 EGFR 信号输入也能刺激细胞增殖

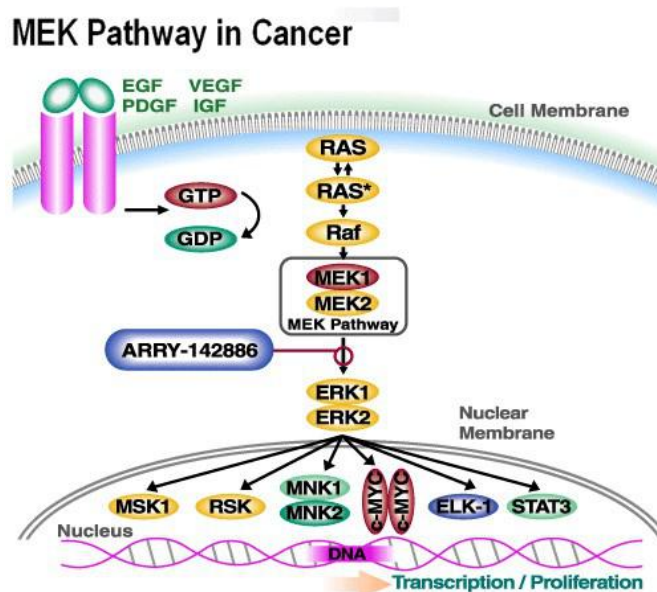
参考文献

1. Schubert S, et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):295-308.

MAP2K1 (MEK1)

MEK1 (也称为 MAP2K1) 是一种丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶, 是 MAP 激酶信号传导途径的中央调控者。作为 MAP 激酶途径的组成部分, MEK1 参与细胞生命过程, 包括细胞增殖、分化和转录调控。

可在约 1% 的所有非小细胞肺癌病人发现 MEK1 体细胞突变, 在肺腺癌中的出现频率高于鳞状细胞肺癌¹。携带有 MEK1 体细胞突变的肺癌病人的临床特征尚有待详细阐述。



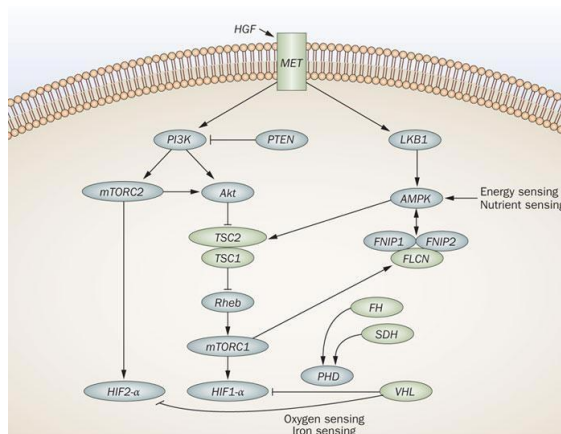
图示: MEK1 突变与癌症治疗

参考文献

1. Marks JL, et al. Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma. Cancer Res. 2008, 68(14):5524-8.

MET

MET 基因(MNNG-HOS 转化基因位于第 7 号染色体,编码一种受体酪氨酸激酶(RTK)¹。与其配体肝细胞生长因子(HG)的结合,诱导 MET 受体的构象变化,由此磷酸化和激活。活化的 MET 接着磷酸化其底物,从而激活下游多个途径,包括涉及细胞存活的 PI3K-AKT-mTOR 途径,参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路(图示)。恶性肿瘤细胞,由 MET 受体传输的异常信号会促成多效作用,包括生长、存活、侵入、迁移、血管生成和转移^{2, 3}。已在多种人类癌症鉴定到 MET 受体及其配体 HGF 的异常激活,如所有的遗传性乳头状肾细胞癌都存在 MET 基因酪氨酸激酶功能域的遗传性突变,而 10-15%的散发性乳头状肾细胞癌也可检测到体细胞突变⁴。头颈部鳞状细胞癌、儿童肝细胞癌、非小细胞肺癌和小细胞肺癌也能检测到低频的 MET 基因突变⁵。此外, MET 基因扩增被报道出现于胃癌、食管癌、大肠癌、胶质瘤、非小细胞肺癌和透明细胞卵巢癌等^{6, 7}。



图示: MET 信号通路⁸

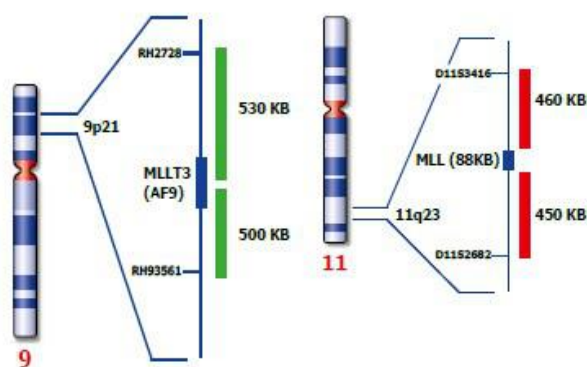
参考文献

1. Cooper CS, et al. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature*. 1984, 311(5981):29-33.
2. Birchmeier C, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003, 4(12):915-25.
3. Peruzzi B, Bottaro DP. Targeting the c-Met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res*. 2006, 12(12):3657-60.
4. Schmidt L, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997, 16(1):68-73.
5. Ma PC, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions. *Cancer Res*. 2003, 63(19):6272-81.
6. Bean J, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007, 104(52):20932-7.

7. Kubo T, et al. MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer*. 2009, 124(8):1778-84.
8. Linehan WM, et al. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*. 2010, 7(5):277-85.

KMT2A (MLL)

髓系/淋巴系或混合谱系白血病（果蝇 trithorax 同源物），也被称为 MLL，参与调控早期发育和造血作用基因的表达。在癌症研究如急性髓性白血病和急性淋巴性白血病，可检测到该基因的重排异常；在胃癌、结直肠癌和其他癌症中的功用正在被进一步调查。急性髓性白血病和 B 淋巴性白血病可检测到 MLL-MLLT3 (AF9) 基因融合^{1, 2} (图示)。约在 1% 的急性髓性白血病患者可发现 MLL-MLLT3 基因融合³。因这种基因融合形成的蛋白仅起到阻止造血细胞正常成熟的作用⁴，很有可能还需要其它突变才会最终形成白血病⁵。MLL-MLLT3 基因融合属于白血病“二次打击”学说中的第 II 类⁶。



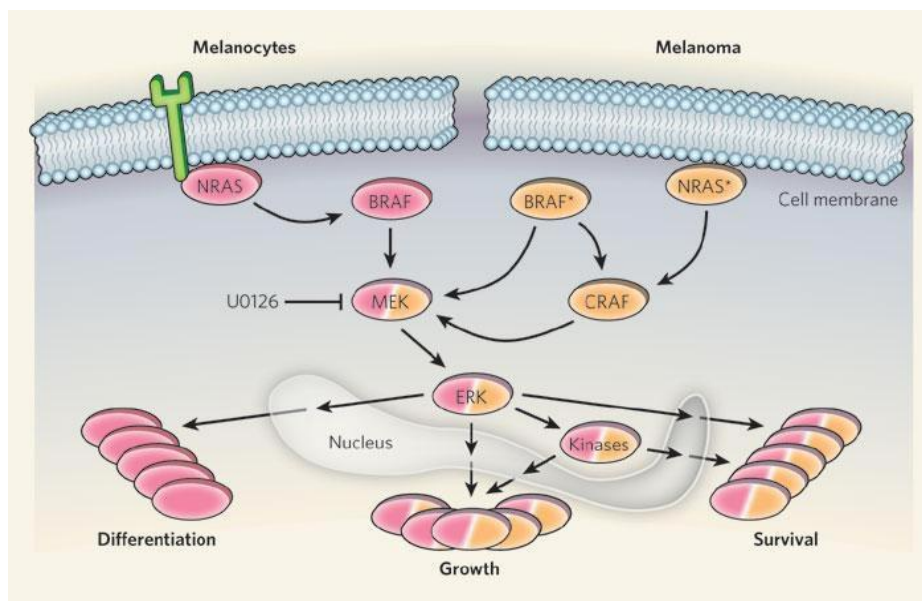
图示：MLL、MLLT3 基因的染色体位置

参考文献

1. Takachi T, et al. Lymphoblastic lymphoma with mature b-cell immunophenotype and MLL-AF9 in a child. *Pediatr Blood Cancer*. 2011, 57(7):1251-2.
2. Metzler M, et al. Emergence of translocation t(9;11)-positive leukemia during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004, 41(3):291-6.
3. Grimwade D, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010, 116(3):354-65.
4. Mueller D, et al. Misguided Transcriptional Elongation Causes Mixed Lineage Leukemia. *PLoS Biol*. 2009, 7(11):e1000249.
5. Pession A, et al. MLL-AF9 oncogene expression affects cell growth but not terminal differentiation and is downregulated during monocyte-macrophage maturation in AML-M5 THP-1 cells. *Oncogene*. 2003, 22(54):8671-6.
6. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013, 97(2):165-74.

NRAS

已在人类鉴定出三种不同的 RAS 基因：KRAS 基因（与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），HRAS（与哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因同源），和 NRAS（分离自人类神经母细胞瘤）。RAS 基因高度同源但功能区分。RAS 蛋白均为小的鸟苷酸结合调节蛋白，可由无活性的鸟苷二磷酸结合形式转化为活性鸟苷三磷酸结合形式。RAS 蛋白是生长因子信号通路下游的中心调控者，因此对细胞增殖、存活和分化非常关键。RAS 蛋白可激活多个下游效应物，包括与细胞存活相关的 PI3K-AKT-mTOR 途径，参与细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 通路（图示）。不同的恶性肿瘤可观察到某种 RAS 基因的反复突变。NRAS 突变特别常见于黑色素瘤、干细胞癌、髓性白血病，以及甲状腺癌^{1, 2}。



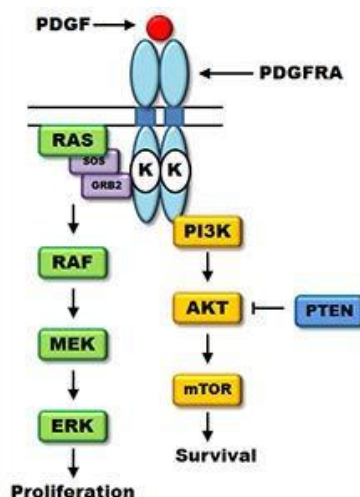
图示：突变 NRAS 导致黑色素细胞癌变

参考文献

1. Schubbert S, et al. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer. 2007, 7(4):295-308.
2. Huang PH, Marais R. Cancer: Melanoma troops massed. Nature. 2009, 459(7245):336-7.

PDGFRA

血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA) 属于受体酪氨酸激酶 (RTK) 家族, 包括 PDGFRA 和 PDGFRB。与配体如血小板衍生生长因子 (PDGF) 的结合, 诱导构象变化从而形成同源或异源二聚体, 这样活化 PDGFRA 酪氨酸激酶活性 (图示)。活化的 PDGFRA 然后磷酸化其底物, 导致细胞中多个下游途径的激活, 包括与细胞存活有关的 PI3K-AKT-mTOR 途径, 和涉及细胞增殖的 RAS-RAF-MEKERK 通路。突变体 PDGFRA 被报道参与了一些癌症的发病。如突变可见于胃肠道间质瘤 (GIST)^{1, 2}, 基因融合见于嗜酸性粒细胞增多综合征³和隆突皮肤纤维肉瘤⁴。5%的 GIST 患者能检测到 PDGFRA 基因突变, 大部分是胃性 GIST。PDGFRA 基因突变主要在其 18 外显子 (也就是酪氨酸激酶 2 功能域, 约 5%)、12 外显子上 (近膜功能域, 约 1%)、14 外显子 (也就是酪氨酸激酶 1 功能域, 少于 1%)。除 D842V 外, 18 号外显子其它的突变均对伊马替尼 (imatinib) 敏感¹。



图示: PDGFRA 信号传递途径

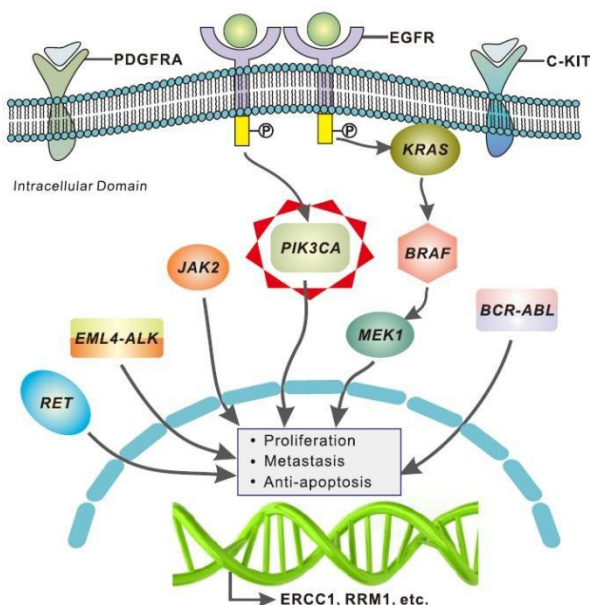
参考文献

1. Corless CL, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. J Clin Oncol. 2005, 23(23):5357-64.
2. Heinrich MC, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science. 2003, 299(5607):708-10.
3. Cools J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2003, 348(13):1201-14.
4. Simon MP, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. Nat Genet. 1997, 15(1):95-8.

PIK3CA

磷脂酰肌醇 3 -激酶 (PI3K) 属于脂质激酶家族的一种, 参与许多细胞过程, 包括细胞生长、增殖、分化、迁移和存活等。PI3K 由 2 个非同源亚基组成, 包括一个 85 kDa 的调节亚基 (p85) 和 110 kDa 的催化亚基。PIK3CA 基因编码 p110 α 催化亚基。

在细胞膜内侧, PI3K 转换 PI (4,5) P₂[磷脂酰肌醇 4,5 -二磷酸]为 PI (3,4,5) P₃[磷脂酰肌醇 (3,4,5) -三磷酸]。PI (3,4,5) P₃ 可富集重要的下游信号转导蛋白例如 AKT 到细胞膜区域, 从而使这些蛋白活性增加。PIK3CA 基因突变被报道参与多种癌症的发病机制 (图示), 包括结肠癌、神经胶质瘤、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和肺癌¹。



图示: PIK3CA 基因突变参与细胞癌变

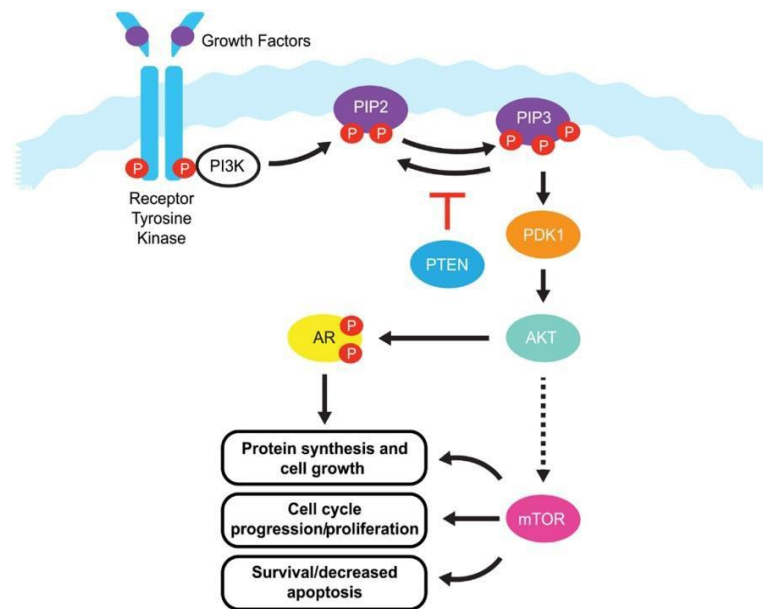
参考文献

1. Samuels Y, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science. 2004, 304(5670):554.

PTEN

PTEN（磷酸酶和张力蛋白同源物，10号染色体删除）是一种脂质/蛋白质磷酸酶，在生长、增殖、存活和维持基因组完整性等多种细胞过程起作用。PTEN 是一种肿瘤抑制因子，通过对细胞膜上磷脂酰肌醇（3,4,5）-三磷酸（PIP3）的去磷酸化负调控 PI3K/AKT 信号传导途径实现功能。

癌症相关 PTEN 基因的变异经常导致基因失活，从而 PI3K-AKT 通路活性增加。PTEN 基因体细胞突变可发生于多种恶性肿瘤，包括神经胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌和肺癌。PTEN 基因胚系突变导致遗传性错构瘤和考登综合征^{1, 2}。也可通过其他机制如表观遗传学改变或翻译后修饰丢失 PTEN 的活性³。免疫化学方法是一种鉴定 PTEN 表达的常用方式，若低表达则经常被认为是 PTEN 表达丢失，会导致 PI3K-AKT 途径活性增加（图示）。



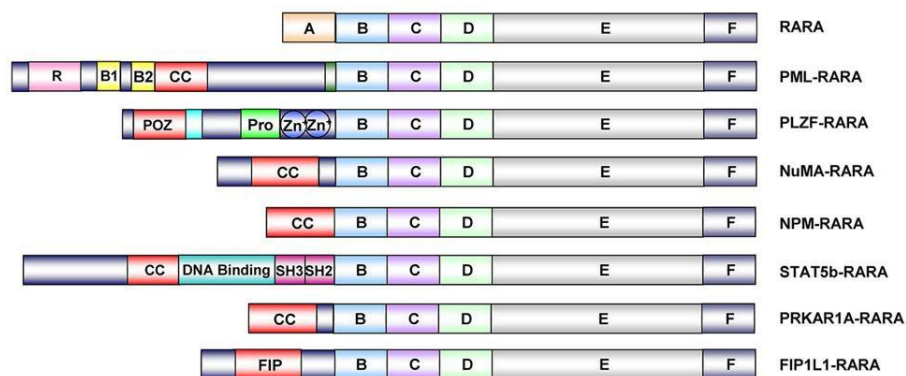
图示：PTEN 与 PI3K-AKT 途径

参考文献

1. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2009, 4:127-50.
2. Machama T. PTEN: its deregulation and tumorigenesis. *Biol Pharm Bull*. 2007, 30(9):1624-7.
3. Leslie NR, Foti M. Non-genomic loss of PTEN function in cancer: not in my genes. *Trends Pharmacol Sci*. 2011, 32(3):131-40.

RARA

视黄酸受体 α (RARA) 编码一种核内维甲酸受体，也是一种转录调节蛋白。可在急性髓性白血病和急性早幼粒细胞白血病检测到 RARA 的基因重排。也正在研究其在胃癌和其他癌症中的作用。原髓细胞白血病 (PML) 基因编码一种转录因子和肿瘤抑制蛋白。急性髓性白血病病人可观察到 PML 参与基因重组，特别是 APL (急性早幼粒细胞白血病) 病人。在大部分 APL 病人可观察到 PML-RARA 融合体 (图示)。PML-RARA 融合基因，t (15;17) (q24.1;21.1)，是导致急性早幼粒细胞性白血病这种 AML 的主要细胞遗传学异常。与野生型 PML 和 RARA 相比，PML-RARA 融合蛋白表现为变化的转录因子的行为。可能需要其它基因突变一起，方可形成白血病¹。



图示：不同组合形式的 RARA 融合蛋白

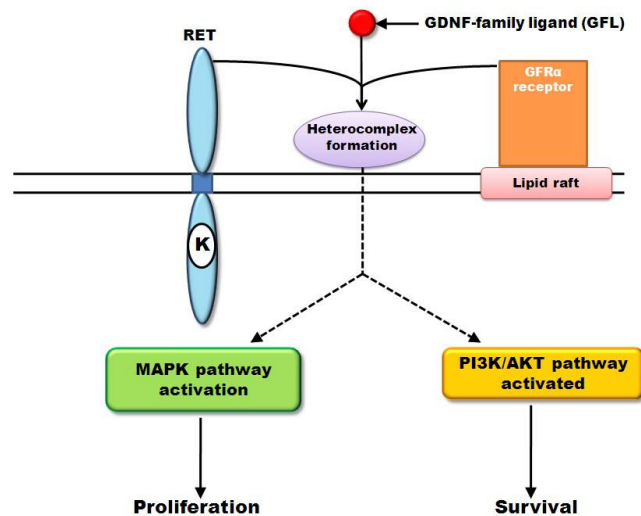
参考文献

1. Reiter A, et al. Pathogenesis, diagnosis and monitoring of residual disease in acute promyelocytic leukaemia. *Acta Haematol.* 2004, 112(1-2):55-67.

RET

RET 基因（“转染过程中重新排列”¹），位于 10 号染色体上，编码一种受体酪氨酸激酶（RTK），属于 RTK 的 RET 家庭。RET 基因在神经嵴发育中起到至关重要的作用。与带有胞外信号分子的胶质细胞源性神经营养因子（GDNF）配体家族²的结合，诱导受体磷酸化和激活。活化的 RET 进一步磷酸化其底物，最终激活多个下游的细胞通路³（图示）。

RET 变异主要发现于甲状腺癌。体细胞和胚系点突变与散发性和家族性甲状腺髓样癌相关^{4, 5}。RET 融合还发现于某些肺腺癌病人⁶。



图示：RET 信号通路

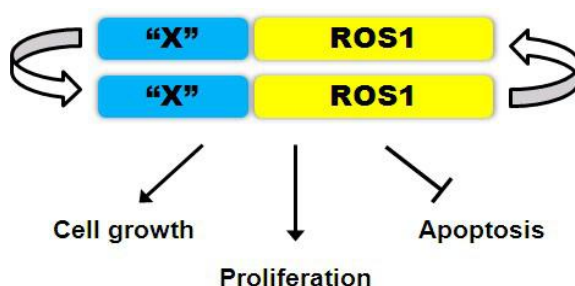
参考文献

1. Takahashi M, et al. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985, 42(2):581-8.
2. Airaksinen MS, et al. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? *Mol Cell Neurosci*. 1999, 13(5):313-25.
3. Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Clin Cancer Res*. 2010, 16(24):5936-41.
4. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology*. 2007, 148(3):936-41.
5. Salvatore D, et al. Tyrosines 1015 and 1062 are in vivo autophosphorylation sites in ret and ret-derived oncoproteins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85(10):3898-907.
6. Pao W, Hutchinson KE. Chipping away at the lung cancer genome. *Nat Med*. 2012, 18(3):349-51.

ROS1

ROS1 是一种受体酪氨酸激酶 (RTK)，属于胰岛素受体家族。最早在胶质母细胞瘤发现了涉及 ROS1 基因的染色体重排如 FIG-ROS1，在染色体的 6q22 位置¹⁻³。最近，ROS1 融合被确定为非小细胞肺癌⁴和胆管癌⁵的一个潜在驱动突变基因。

ROS1 融合蛋白包含一个完整的酪氨酸激酶结构域。迄今为止，这些已经生物学测试的融合蛋白都具有致癌活性^{3, 4}。ROS1 融合蛋白向下游的信号传递会激活参与细胞生长和细胞增殖的通路（图示）。ROS1 融合蛋白在体外实验中，表现出了对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性⁶。



图示：ROS1 融合蛋白的激活。“X”代表各种可能的融合片段，融合蛋白的二聚体会持续激活 ROS1 酪氨酸激酶活性，其信号传递导致细胞生长和抗凋亡效应。

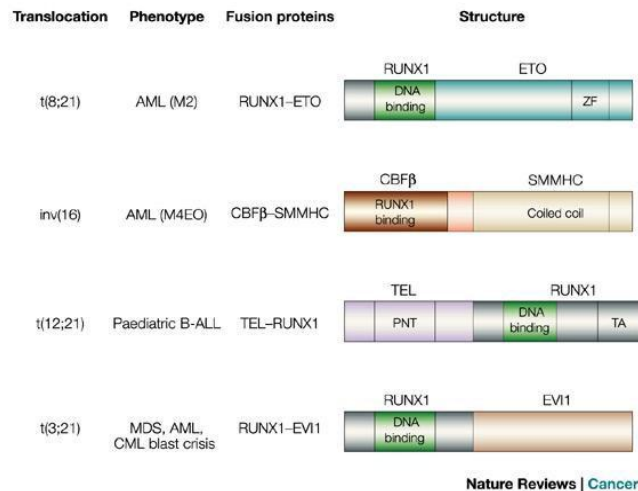
参考文献

1. Birchmeier C, et al. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987, 84(24):9270-4.
2. Birchmeier C, et al. Characterization of ROS1 cDNA from a human glioblastoma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990, 87(12):4799-803.
3. Charest A, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Genes Chromosomes Cancer*. 2003, 37(1):58-71.
4. Rikova K, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007, 131(6):1190-203.
5. Gu TL, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2011, 6(1):e15640.
6. McDermott U, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2008, 68(9):3389-95.

RUNX1

侏儒相关转录因子 1 (RUNX1, 也称为 AML1) 基因编码核心结合因子蛋白的 α 亚基, 该蛋白质被认为参与正常的造血功能。RUNX1 在一些恶性血液病出现异味突变, 包括急性髓性白血病和急性淋巴细胞白血病。目前正在研究该基因在早幼粒细胞性白血病, 以及实体肿瘤如子宫内膜癌, 卵巢癌和乳腺癌中的功用。

侏儒相关转录因子 1 ;易位到, 1 (细胞周期蛋白 D 相关的) , 也被称为 RUNX1T1, 编码的是一种转录调控蛋白, 也用 AML1T1、ETO, 以及 MTG8 表示。RUNX1T1 在急性髓性白血病中的作用已有充分研究。RUNX1T1 也可能在慢性粒细胞白血病和其它白血病, 以及胰腺癌和卵巢癌中起一定作用。RUNX1-RUNX1T1 主要出现于急性髓性白血病, 可见于 5-12% 的患者¹⁻³。研究同时发现, RUNX1-RUNX1T1 融合蛋白可导致造血功能的改变, 但应不足以引起病理改变。因此, RUNX1RUNX1T1 融合蛋白需要综合其它的突变的二次打击, 才能导致急性髓性白血病²。



图示: RUNX1 融合基因的几种形式⁴

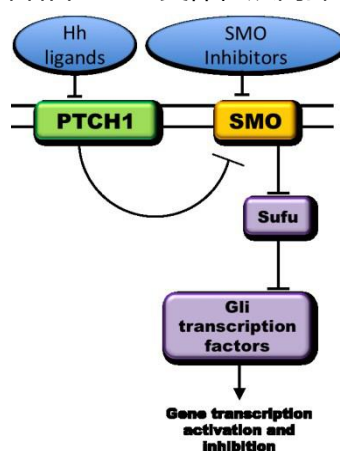
参考文献

1. Grimwade Y, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010, 116(3):354-65.
2. Lam K, Zhang DE. RUNX1 and RUNX1-ETO: roles in hematopoiesis and leukemogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012, 17:1120-39.
3. Zhang YM, Le Beau MM. Cytogenetics in acute myeloid leukemia. 2013. UptoDate website.
4. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2002, 2(7):502-13.

SMO

SMO 是 Hedgehog 信号通路的一个组成部分 (图 1)。SMO 和 PTCH1 是跨膜受体蛋白, 可传递 Hedgehog 配体信号到细胞内。PTCH1 或 SMO 突变均会导致 SMO 的构成型活化, 已知在基底细胞癌、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤的癌变中起一定的作用¹。Hedgehog 信号通路对胚胎发育至关重要; 以皮肤为例, Hedgehog 参与维持干细胞生长、毛囊和腺体的发育及调节皮肤生长²。

胚胎发育完成后, 大多数人类组织 Hedgehog 信号通路处于非活动状态³。该信号途径的激活可导致或有助于癌变¹。有研究发现 SMO 可作为癌症治疗的靶标³⁻⁵。SMO 抑制剂, 以环杷明为例, 可紧密结合 SMO 受体, 从而抑制 Hedgehog 信号通路^{3, 6}。



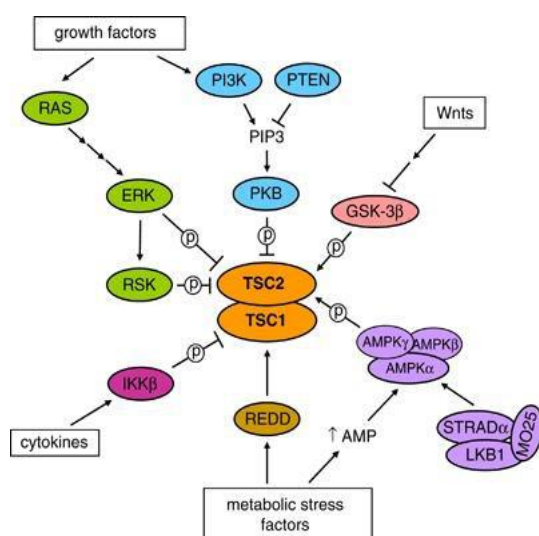
图示: Hedgehog 信号通路

参考文献

1. Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway as a therapeutic target in various types of cancer. *Cancer Sci.* 2011, 102(10):1756-60.
2. Athar M, et al. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol.* 2006, 15(9):667-77.
3. Rudin CM. Vismodegib. *Clin Cancer Res.* 2012, 18(12):3218-22.
4. Hahn et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell.* 1996, 85(6):841-51.
5. Johnson RL, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science.* 1996, 272(5268):1668-71.
6. Robarge KD, et al. GDC-0449-a potent inhibitor of the hedgehog pathway. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009, 19(19):5576-81.

TSC1

结节性硬化症 1 (TSC1) 基因编码的蛋白质, hamartin, 可与由 TSC2 基因编码的蛋白质---马铃薯球蛋白 1 交互作用 (图示)。TSC1 通过调控与细胞增殖有关的 mTOR 通路起到肿瘤抑制的作用^{1, 2}。TSC1 与 mTOR 信号途径的蛋白质相互作用; 有报道一位携带 TSC1 突变的膀胱癌患者, 使用 mTOR 抑制剂依维莫司取得疗效³。约 7-12% 的膀胱癌患者存在 TSC1 突变, 突变的频率在低级别、非侵入性和高级别、侵入性癌症中相似^{2, 3}。mTOR 抑制剂已被提出作为一种治疗携带 TSC1 突变膀胱癌病人的潜在方法³, 还需要进一步的研究来证实该治疗方案或探索其他的治疗策略, 实现膀胱癌的靶向治疗。



图示: TSC1 与 TSC2 复合体的调控网络

参考文献

1. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TSC1>
2. Sjobahl G, et al. A systematic study of gene mutations in urothelial carcinoma; inactivating mutations in TSC2 and PIK3R1. PLoS One. 2011, 6(4):e18583.
3. Iyer G, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. Science. 2012, 338(6104):221.
4. van Veelen W, et al. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. Oncogene. 2011, 30(20):2289-303.

报告说明

1. 迈杰 1 号™ (Med1CDx™) 能为您提供什么？

迈杰 1 号™ (Med1CDx™) 是凯杰 (苏州) 针对肿瘤精准治疗独立研发的, 通过对肿瘤组织 (血液) 的靶向区域和转录组高深度测序数据综合分析, 全面、精准地评估肿瘤治疗方式的多组学检测产品。

2. 迈杰 1 号™ (Med1CDx™) 的适用人群包括哪些？

有靶向治疗、免疫治疗和化疗需求的癌症患者。

3. 什么是肿瘤突变负荷？

肿瘤突变负荷 (Tumor Mutation Burden, TMB) 是指患者肿瘤组织体细胞突变的总和。临床试验结果表明, 免疫检验点抑制剂 (如 PD-1 和 PD-L1 抗体) 在治疗过程中只对部分患者有效。进一步的研究显示, 肿瘤突变负荷可以用来评估免疫检验点抑制剂的治疗适用性, 肿瘤突变负荷超过一定阈值的患者对免疫检验点抑制剂治疗会比较敏感。

4. 什么是肿瘤新生抗原？

肿瘤新生抗原是一种位于肿瘤表面的特异性抗原, 源自于肿瘤细胞特有的突变, 具有肿瘤特异性, 能够被 T 细胞识别病引起免疫应答。越来越多的研究数据表明, 肿瘤新生抗原是临床免疫治疗的关键因素, 是免疫治疗中重要的生物标志物和靶点。

参考文献

I 药品说明书及临床指南

- 1) ado-trastuzumab emtansine_Revised:04/2016
- 2) afatinib_Revised:04/2016
- 3) alectinib_Revised:12/2015
- 4) cobimetinib_Revised: 11/2015
- 5) crizotinib_Revised:04/2016
- 6) dabrafenib_Revised:06/2016
- 7) dinutuximab_Revised:03/2015
- 8) erlotinib_Revised:06/2016
- 9) gefitinib_Revised:07/2015
- 10) ibrutinib_Revised:06/2016
- 11) imatinib_Revised:01/2015
- 12) lapatinib_Revised:02/2015
- 13) lumacaftor_Revised:05/2016
- 14) olaparib_Revised:12/2014
- 15) osimertinib_Revised:11/2015
- 16) pertuzumab_Revised:03/2016
- 17) rucaparib_Revised:12/2016
- 18) ruxolitinib_Revised:03/2016
- 19) trametinib_Revised:11/2015
- 20) trastuzumab_Revised:03/2016
- 21) vemurafenib_Revised:06/2016
- 22) NCCN Guideline: Colon Cancer v.2.2016
- 23) NCCN Guideline: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers v.1.2015
- 24) NCCN Guideline: Melanoma v.3.2015
- 25) NCCN Guideline: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) v.1.2016
- 26) NCCN Guideline: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) v.5.2017
- 27) NCCN Guideline: Soft Tissue Sarcoma v.1.2015
- 28) NCCN Guideline:Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) v.4.2016
- 29) NCCN Guideline:Pancreatic Adenocarcinoma v.1.2016
- 30) NCCN Guidelines:Non-Small Cell Lung Cancer v.4.2016

■ 会议及临床共识意见

- 1) AACR 2014 (abstr CT103)
- 2) Annals of Oncology (2016) 27 (6): 416-454. 10.1093/annonc/mdw383
- 3) ASCO 2015 (abstr e15516)
- 4) ASH meeting, Dec 2014, abstract #389
- 5) Cancer Res 2016;76(14 Suppl):Abstract nr 1249
- 6) Cancer Res October 1, 2014 74:CT326
- 7) DOI: 10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA2501
- 8) DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30324-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30324-0)
- 9) DOI:10.1158/1538-7445.AM2013-LB-64
- 10) DOI:10.1158/1538-7445.AM2016-CT007
- 11) ENA 2014 (abstr 373)
- 12) ESMO 2015 (abstract 302)
- 13) J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 8061)
- 14) J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8031)
- 15) J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8077)
- 16) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 2540)
- 17) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 2545)
- 18) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7003)
- 19) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8015)
- 20) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr TPS5608)
- 21) J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4517)
- 22) J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9009)
- 23) JCO, Vol 33, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2015: 2540
- 24) guideline:CSCO 胃肠间质瘤专家委员会.临床肿瘤学杂志.2013,18(11)
- 25) 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识 (2016 年版)
- 26) CSCO 黑色素瘤专家委员会, 人民卫生出版社 2017 版

产品声明

- **报告阅读**

本报告主要检测肿瘤治疗相关基因的变异情况。报告给出的变异信息（和无变异信息）可为临床医生对受检者的治疗提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

- **基因变异和药物说明**

一个生物标志物变异的发现并不意味着必定会对某一药物或疗法有效，同样没有检测到生物标志物也不代表一定会对任何药物或疗法都无效。本报告中任何一个标志变异和潜在有效或无效药物均不按照先后顺序排名。潜在临床受益或无效药物的证据来源或等级不做评估。

- **治疗方案由医生决策**

本报告提及到的药物可能对某一特定患者并不适应。任何一个或所有潜在有效药物的选取或无效药物的弃选都由医生慎重决定。临床医生在给出推荐治疗方案时，需要综合考虑本检测报告细信息和患者其他相关信息。

- **次生危害不予赔偿**

在检测过程中及知晓检测结果后，因自身心理或生理因素可能引起受检者出现不同程度的精神压力和负担，由此产生的次生危害，检测机构不承担任何责任。

- **信息保密**

凯杰（苏州）将妥善保存与受检者个人身份有关的资料，并且保证不会泄露给第三方机构。

患者的治疗决策必须基于医生的医学判断，并遵照医院给出的护理标准。医生的决策不能仅依赖于某一单个监测，如此次检测和本报告中给出的信息。本报告不是临床诊断报告，不具备医嘱性质，供医生参考治疗方案由医生决策。



凯杰 (苏州)

0512-86868600

www.transmedchina.com

苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B5 901 室