

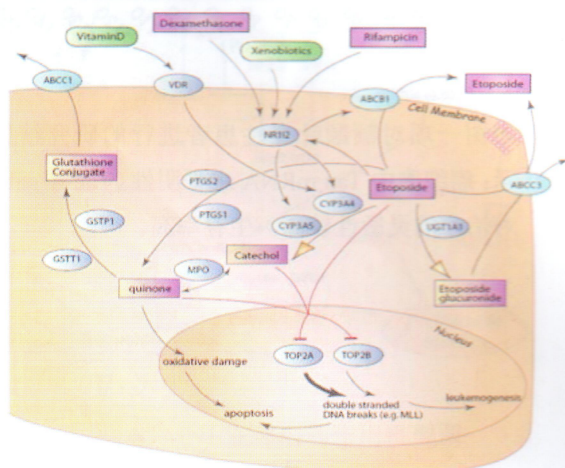
## TOP2A 基因——相关化疗药物：依托泊苷、阿霉素、表柔比星等

DNA 拓扑异构酶 (Topoisomerase, TOP) 是细胞内重要的核酶, 主要通过催化作用改变 DNA 的拓扑结构。真核细胞的拓扑异构酶主要分为 TOP1 和 TOP2。其中, 在催化过程中形成的中间产物造成 DNA 双链短暂断裂的称为 TOP2。在细胞 DNA 复制、转录和有丝分裂等重要的生命过程中, TOP2 都发挥重要作用。基于对 TOPO 在细胞中关键作用的认识, 对该类化合物的研究一直是抗肿瘤药物研发的热点之一。目前已上市的拓扑异构酶 II 抑制剂有依托泊苷、替尼泊苷、多柔比星、伊达比星、表柔比星和米托蒽醌等。

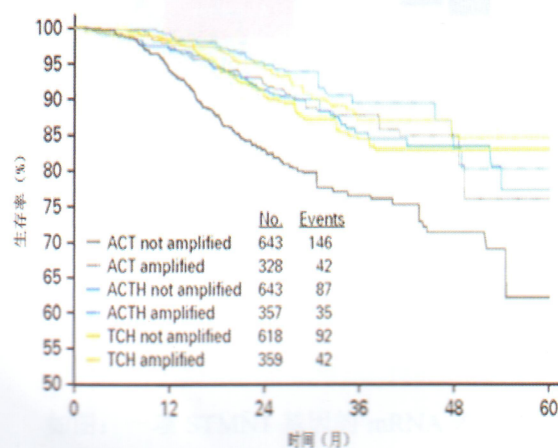
TOP2A 的作用在于介导 DNA 双链解螺旋 (断裂和再连接), 其抑制剂抗癌作用并不在于抑制酶本身的活性, 而在于促使酶 DNA 断裂复合物的形成, 使平衡反应趋向于酶 DNA 断裂复合物, 延长其半衰期并使其稳定, 干扰 TOP2A 介导的 DNA 再连接反应, 导致 DNA 单链或双链断裂, 影响 DNA 复制, 从而启动细胞凋亡程序而导致细胞死亡。

依托泊苷 (etoposide/Etoposide) 为细胞周期特异性抗肿瘤药物, 是 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂, 作用于晚 S 期或 G2 期, 通过直接作用 TOP2A 或仅与双链 DNA 中的一条链结合以影响 TOP2A 功能。TOP2 有 TOP2A 和 TOP2B 两种亚型, 研究表明 TOP2A 酶活性的降低或表达水平降低都会造成依托泊苷耐药。最新研究进展显示, 在乳腺癌、结直肠癌、肝细胞性肝癌等肿瘤中, TOP2A 的过表达与早期发病、药物治疗反应的改变及较差的预后相关, 并且预示 TOP2A 基因扩增可能是导致这些变化的内在机制。

阿霉素/多柔比星为细胞周期非特异性化疗药物, 其作用机制在于可直接作用于 DNA, 插入 DNA 的双螺旋链, 使双链解螺旋, 抑制 DNA 和 RNA 的生物合成。研究表明 TOP2A 的表达水平可作为预测患者对蒽环霉素类化疗药物敏感性的分子靶标。TOP2A 的表达水平高的患者对药物敏感。



依托泊苷代谢途径和作用机理图



如图一项对乳腺癌患者进行的研究结果显示: TOP2A mRNA表达水平越高, 使用依托泊苷的疗效越好。

### 参考文献:

1. Pathol Oncol Res. 2012 Mar 18.
2. Pathol Int. 2012 Jun; 62(6):391-9.
3. Nitiss J L et al. Nat Rev Cancer. 2009; 9: 338-50
4. Cancer Lett. 2009 Apr 18; 276(2):228-38.
5. International journal of cancer. Journal international du cancer 2009 Feb 1; 124 ( 3 ): 644-52.
6. Darren JB et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105:9053-8.
7. Nikolényi A, et al. Oncology. 2011