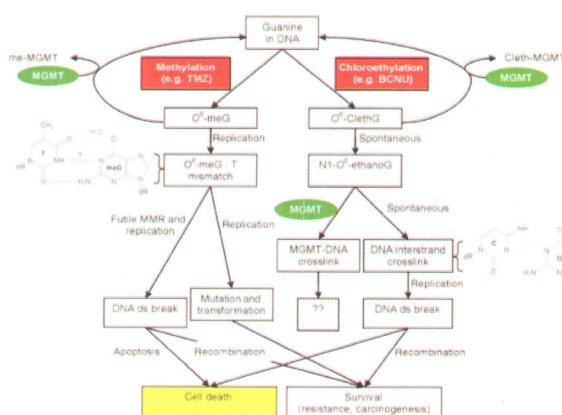


MGMT 基因——相关化疗药物：烷化剂药物（替莫唑胺）

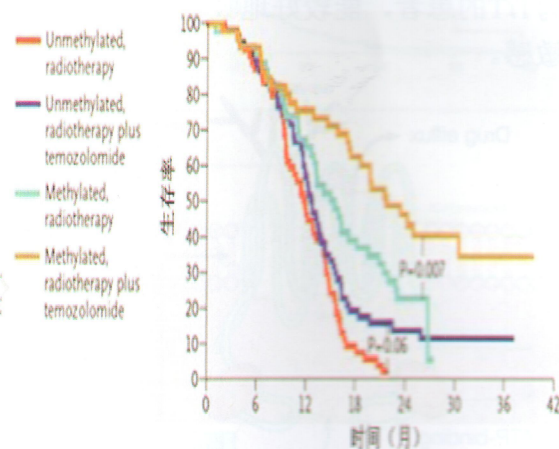
MGMT（O6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶，O6-methylguanine DNA-transferase），是细胞修复DNA损伤的一种酶。此酶可以修复由各种烷化剂(alkylating agents)化疗药物（如替莫唑胺TMZ）造成的细胞DNA烷基化损伤，根据MGMT基因及其表达水平的不同，将细胞特别是肿瘤细胞分成Mer⁺和Mer⁻两种类型：Mer⁺对烷化剂耐药，Mer⁻对烷化剂敏感。

MGMT 表达与肿瘤细胞对亚硝基脲类和 TMZ 的耐药性有关，有研究表明 67.2%至 76% 的胶质瘤患者 MGMT 高表达，提示至少半数以上胶质瘤患者对亚硝基脲类和 TMZ 耐药，所以，临床上如果不加选择的使用这些药物会导致化疗有效率低甚至无效。在人脑胶质瘤患者中，MGMT 基因表达高的患者对替莫唑胺耐药，反之对替莫唑胺敏感。另外一项研究显示 MGMT 表达上调与黑色素瘤细胞对福莫司汀和替莫唑胺（TMZ）的耐药性有关，MGMT 表达阴性则治疗有效率更高，MGMT 低表达的黑色素瘤患者接受 TMZ 治疗后生存期较长。因此在化疗前检测 MGMT 表达，有助于临床判断哪些患者更益于使用替莫唑胺治疗，而对于 MGMT 高表达患者，则可针对性地制订克服耐药的方案，提高临床疗效。

MGMT基因启动子甲基化状态与MGMT表达关系密切，启动子甲基化是MGMT基因最常见的异常，多发生于MGMT基因启动子CpG岛，导致该基因转录停止，蛋白表达量减少。在脑胶质瘤的研究中已发现，MGMT甲基化通过抑制MGMT基因的表达而增加替莫唑胺的疗效，并且MGMT基因启动子甲基化程度越高，预后越差。



MGMT 体内作用机理图



如图一项对脑胶质瘤患者进行的研究结果显示：MGMT 甲基化导致的基因沉默与替莫唑胺疗效相关。MGMT 甲基化程度越高，替莫唑胺疗效越好。

参考文献

1. Bady P, Sciuscio D, Diserens AC. Acta Neuropathol. 2012 Jul 19.
2. Zlobec I, Bihl MP, Foerster A. Histopathology. 2012 Mar 16.
3. Caldera V, Mellai M, Annovazzi L, et al. Cancer Genomics Proteomics. 2012 Jul;9(4):171-8.
4. Hafeez S, Cavaliere R. Curr Treat Options Neurol. 2012 Jul 14.
5. Jiang G, Li LT, Xin Y, et al. Curr Med Chem. 2012 Jul 9.