

食管癌遗传易感基因的研究进展

朱佳龙¹ 李 锋² 尹来波¹ 彭心宇^{1△}

(1 石河子大学医学院第一附属医院心胸外科 2 石河子大学医学院病理学教研室 新疆 石河子 832002)

摘要 :食管癌的发生发展是多个基因参与改变的过程 ,本文对近年来研究热点的遗传易感基因 p53 基因、FHIT 基因、p16 基因、错配修复基因、PLCE1 基因在食管癌发生发展过程中的作用作了简要阐述 ,以期对食管癌的早期诊断、预后评估及基因治疗寻找一条可行的途径。

关键词 :食管癌 ;易感基因 ;研究进展

中图分类号 :R735.1 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)07-1398-03

Progress in Susceptibility Genes of Esophageal Cancer

ZHU Jia-long¹, LI Feng², YIN Lai-bo¹, PENG Xin-yu^{1△}

(1 Department of Cardiothoracic Surgery, First Hospital Affiliated to Medical College of Shihezi University;

2 Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Xinjiang Shehezi, China, 832002)

ABSTRACT: The origination and development of esophageal cancer involve the changes of many genes. The roles of some susceptibility genes, for example, p53, FHIT, p16, MMR and PLCE1, in the development of esophageal cancer are summarized in this article, which will be helpful for early diagnosis, evaluation of prognosis and gene diagnosis for esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer; Susceptibility gene; Progress

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)07-1398-03

前言

人类最常见六大恶性肿瘤之一的食管癌^[1,2],具有发病率高、早期诊断率低和死亡率高的特点,我国每年新发食管癌病例约占全世界每年新发病例的一半^[3]。食管癌变具有多阶段、多因素、进行性演进的特点,其基本过程包括正常粘膜、基底细胞过度增生、不典型增生、原位癌、浸润癌^[4-6]。食管癌发病机制复杂,造成食管癌死亡率高的主要原因为缺乏及时有效的早期诊断方法。食管癌目前主要的治疗手段为外科手术治疗。但患者手术创伤大,预后不良,5 年生存率仅为 20%左右。因而,深入研究食管癌的遗传易感基因及其作用机制,寻找与食管癌筛查、早期诊治和预后评估相关的分子标志物尤为重要。食管癌的发生发展是一个涉及多因素、多基因变异积累和相互作用的复杂病理过程。食管癌发生发展中遗传易感基因的不稳定性似乎是必不可少的,遗传易感基因改变的长期大量积累,影响了细胞的正常生物学行为,导致细胞的恶性增殖,易感基因编码的蛋白质在维持正常细胞信号转导和增殖过程中起着重要作用,当易感基因发生变异时,通过过度表达或表达功能异常的蛋白质产物,最终导致了食管癌的发生。本文就近年来食管癌遗传易感基因的研究作一综述。

1 P53 基因

P53 作为最重要的抑癌基因之一,它编码一种具有肿瘤抑制作用的 DNA 结合蛋白,与癌症的发生发展联系紧密。p53 蛋白具有广泛的生物学功能,包括调节细胞周期,凋亡,衰老, DNA 代谢,血管生成,细胞分化及免疫反应。陈正言^[7]对连续胃镜检查对象 818 例进行食管黏膜活检和病理组织学检查,并应用 TUNEL 法检测凋亡指数、免疫组织化学法检测增殖指数和 p53 表达。结果显示在正常上皮→单纯增生→轻中度异型增生→鳞癌中,随分化程度的进展,凋亡指数(AI)等级逐渐降低,增殖指数(PI)等级和 p53 表达等级则逐渐增高,差异均有统计学意义。AI 等级降低,PI 和 p53 表达等级升高是食管黏膜肿瘤性生长的特征,各病理类型本身凋亡增殖和 p53 表达的彼此相关性可能是制约或促进癌变的机制,这些变化可以作为食管上皮恶性变倾向的参考指标。据 Soussi^[8]报道,大约 50% 的人类恶性肿瘤中存在 p53 基因突变。在人类癌症中大多数 P53 突变是 DNA 结构域的突变,从而防止 p53 基因转录其靶基因。但是,突变型 p53 不仅导致了野生型蛋白正常功能的损失,同时也导致新的能力,并促进癌症的发生^[9]。p53 突变的类型包括基因片段缺失、插入、点突变引起的错义突变以及杂合性缺失。对基因进行研究的目的是寻找一种能够预测肿瘤发生的分子标志。然而,对于 p53 突变是否能够预测食管癌的发生仍存在争议,p53 突变预测食管癌发生的作用仍需要进一步研究。

2 FHIT 基因

作者简介:朱佳龙(1968-)男,硕士研究生,专业方向为心胸外科。

△通讯作者:彭心宇,男,博士,教授,硕士研究生导师,

E-mail: pengxinyu2000@sina.com.cn

(收稿日期:2011-10-07 接受日期:2011-10-31)

FHIT 基因属于组氨酸三联体基因家族,全长约 1Mb,其 cDNA 长约 1095 bp,由 10 个外显子组成。食管癌癌前病变阶段就有 FHIT mRNA 及 FHIT 蛋白的表达异常。张德庆等^[10]采用 SP 免疫组化检测法和 RT-PCR 技术检测 FHIT 蛋白及 mRNA 在癌组织及相应癌旁组织和正常食管组织中的表达情况, FHIT 蛋白在癌组织中缺失表达 66%,弱表达 32%;与癌旁组织中 FHIT 蛋白缺失表达 18%差异显著($P < 0.001$)。FHIT mRNA 在癌组织、癌旁组织及正常对照组中的缺失率分别为 82%、22%、16.7%。随着临床分期越晚, FHIT 蛋白和 mRNA 缺失率呈增高趋势;并且在高分化、中分化和低分化鳞癌中呈逐渐增高趋势。在有淋巴结转移与无淋巴结转移的癌组织中 FHIT 缺失率的差别有显著意义。说明 FHIT 基因与食管癌的发生、发展过程密切相关,其表达减弱或缺失可能增加了食管癌的易感性。FHIT 基因的检测在食管癌的早期诊断、治疗以及预后判断等方面具有重要意义。微卫星分析已被广泛用于检测癌症的遗传变异。如果对足够的区域进行检查,微卫星改变是几乎所有肿瘤中发现的最常见的遗传变异,微卫星改变可能为人类癌症提供重要的预后信息。Andriani 等^[11]检测血浆中 FHIT 基因的杂合性缺失及肿瘤中微卫星不稳定性发现,肿瘤患者的血浆中检测到了 FHIT 基因的杂合性缺失,病理分级为 I 级、肿瘤长径小于 2cm 的肿瘤患者血浆中检测出 FHIT 基因的缺失,表明检测血液中的 FHIT 基因,有望成为食管癌早期诊断的一个有效途径。FHIT 的肿瘤抑制功能、细胞凋亡的调控与肿瘤细胞增殖、进展和转移相关,从而开辟了一个研究癌症的前景广阔的新领域。

3 P16 基因

P16 基因位于 9 号染色体(9p21),是人类各种肿瘤中观察到的改变最频繁的基因之一。它编码的细胞周期相关蛋白竞争性结合周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4),从而在细胞周期的 G1 期抑制 CDK4 和 cyclin D1 的相互作用。研究表明 P16 基因启动子甲基化与食管癌的发生紧密相关。为搞清 P16 基因沉默的模式和其在食管鳞状细胞癌(ESCCs)发生发展中的作用, Tokugawa 等^[12]研究 P16 基因的免疫反应,6 个微卫星位点(9p13-22)的杂合性缺失(LOH)和在 42 例不同阶段的食管鳞癌 P16 基因启动子的甲基化状态。其中检测到 38 例(90.5%)没有 p16 的免疫表达,发育不良 34 例(81%),而毗邻的 ESCC 的组织学上正常的上皮细胞均存在 p16 的表达。结果表明,通过 P16 基因甲基化或杂合性缺失以及 P16 基因突变导致的 P16 基因沉默,是食管鳞癌及食管不典型增生的发生过程中的重要分子机制。刘海明^[13]为探讨 p16 基因在食管癌变过程中的表达情况,应用免疫组织化学 S-P 法检测 p16 基因在 17 例癌变组和 40 例非癌变组中的表达,结果 p16 在癌变组中的表达降低($P < 0.05$),提示 p16 基因的表达缺失和食管癌的发生有关。

4 错配修复基因

DNA 错配修复系统(mismatch repair system, MMR)是由一

系列特异性修复 DNA 碱基错配的酶分子组成,它能修复遗传物质的突变,保证高保真度的 DNA 复制。人类错配修复基因包括 hMLH1 和 hMSH2 等,发现为食管鳞状细胞癌的相关基因。Uehara^[14]等通过免疫组化研究分析 122 例食管鳞状细胞癌(ES-CC)患者的临床特点与 hMLH1 和 hMSH2 表达的相关性。结果是分别有 34 和 25 例未表达 hMLH1 和 hMSH2,73 例(59.8%) hMLH1 和 hMSH2 都表达,35 例(28.7%)两者都未表达。hMLH1 和 / 或 hMSH2 基因表达的损失与恶性肿瘤的增加显著相关,表现在淋巴结转移及组织分化的高低。hMLH1 阴性的患者比那些在 hMLH1 阳性组($P = 0.0043$)预后明显差, hMSH2 表达($P = 0.0002$)相似的结果, hMLH1 和 hMSH2 阴性的患者表现出比其他患者($P < 0.0001$)更差的临床预后。说明人类错配修复基因的改变是食管癌的发生发展及预后重要的分子事件。

5 磷脂酶 C ϵ 1(phospholipase C ϵ 1, PLCE1)

PLCE1 在磷脂酶 C 家族中结构最为复杂,包含 XY、PH、C2、EF 和 CDC25 结构域,并且还有两个 C 端 Ras 绑定区域 - RA1 和 RA2, PLCE1 基因位于 10q23,蛋白分子量为 258KD,包含 2302 个氨基酸。SORLI S C 等^[15]研究发现,在结肠癌组织中, PLCE1 蛋白表达低于正常组织,说明 PLCE1 基因可能抑制结肠癌的发生发展。王晓亮等^[16]的实验发现 PLCE1 的过表达可抑制结肠癌细胞的迁移能力,并引起细胞凋亡。PLCE1 基因过表达使 SW620 结肠癌细胞恶性程度降低,该基因可能是新的结肠癌相关抑癌基因。王立东等^[17]通过联合基因组对中国汉族和哈萨克族食管鳞癌患者进行基因研究,确定了食管鳞癌中两个之前并不知道易感基因:位于 10q23 的 PLCE1 和位于 20p13 的 C20orf54。PLCE1 可以调节细胞生长、分化、凋亡和血管发生,但 PLCE1 在食管癌发生发展中的作用还需进一步的研究。

结 语

食管癌的发生发展是多因素多阶段的过程,其中涉及多个基因的变化,遗传易感基因在此过程中的作用如何,基因间的相互关联还未明了,还需进一步全面、深入研究这些基因的结构、功能及各基因间的相互作用,以期对食管癌的早期诊断、预后评估及基因诊治探索可行途径。

参 考 文 献(References)

- [1] Lin CS, Chang SC, Wei YH, et al. Prognostic variables in thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(4): 1056-1065
- [2] Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in barrett's esophagus overestimated [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008; 6(2): 159-164
- [3] Ding JH, Li SP, Cao HX, et al. Polymorphisms of alcohol dehydrogenase-2 and aldehyde dehydrogenase-2 and esophageal

- cancer risk in Southeast Chinese males [J]. World J Gastro-enterol, 2009, 15(19): 2395-2400
- [4] Bailey JM, Singh PK, Hollingsworth MA. Cancer metastasis facilitated by developmental pathways: Sonic hedgehog, Notch, and bone morphogenic proteins[J]. J Cell Biochem, 2007, 102: 829-839
- [5] Peng H, Zhong XY, Liu KP, et al. Expression and significance of adenomatous polyposis coli, beta-catenin, E-cadherin and cyclin D1 in esophageal squamous cell carcinoma assessed by tissue microarray [J]. Chin J Cancer, 2009, 28(1): 49-53
- [6] Mechref Y, Hussein A, Bekesova S, et al. Quantitative Serum Glycomics of Esophageal Adenocarcinoma and Other Esophageal Disease Onsets (dagger)[J]. J Proteome Res, 2009, 8(6): 2656-2666.
- [7] 陈正言. FHIT 食管黏膜癌变过程中组织细胞增殖、凋亡和 P53 表达的变化 [J]. 肿瘤防治研究 2011, 38(8) 918-920
Chen Zheng-Yan. Relationship between p53 Expression and Proliferation and Apoptosis in Esophageal Carcinoma Development [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2011, 38(8) 918-920
- [8] Soussi T, Béroud C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. [J]. Nat Rev Cancer, 2001 Dec, 1(3): 233-240
- [9] Brosh R, Rotter V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field[J]. Nat Rev Cancer, 2009 Oct, 9(10): 701-713
- [10] 张德庆, 陈东育, 宋兆峰, 等. FHIT 蛋白及 mRNA 在食管癌组织中的表达及意义 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(1): 83-85
Zhang De-qing, Chen Dong-yu, Song Zhao-feng, et al. FHIT protein and mRNA expression in esophageal carcinoma and its clinical significance [J]. Chin J Lab Diagn, 2011, 15(1): 83-85
- [11] Andriani F, Conte D, Mastrangelo T, et al. Detecting lung cancer in plasma with the use of multiple genetic markers[J]. Int J Cancer, 2004, 108: 91-96
- [12] Tokugawa T, Sugihar H, Tani T, et al. Modes of silencing of p16 in development of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cncr Res. 2002, 62(17):4938-4944
- [13] 刘海明. p16 在食管癌变过程中的表达 [J]. 中国医疗前沿 2011, 6(12):14-15
Liu Hai-ming. Expression of p16 in Carcinogenesis of the Esophagus [J]. National Medical Frontiers of China, 2011, (12):14-15
- [14] Uehara H, Miyamoto M, Kato K, et al. Deficiency of hMLH1 and hMSH2 Expression Is a Poor Prognostic Factor in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. J Surg Oncol, 2005, 92 (2): 109-115
- [15] Sorli S C, Bunney T D, Sugden P H, et al. Signaling properties and expression in normal and tumor tissues of two phospholipase C epsilon splice variants [J]. Oncogene, 2005, 24(1): 90-100
- [16] 王晓亮, 周崇治, 袁国强, 等. 磷脂酶 Cε 1 的过表达可抑制结肠癌 SW620 细胞的迁移并诱导其凋亡[J]. 肿瘤 2011, 31(11) 972-976.
Wang Xiao-liang, Zhou Chong-zhi, Qiu Guo-qiang, et al. PLCE1 over-expression inhibits migration of colon cancer SW620 cells and induces their apoptosis [J]. Tumor, 2011, 31(11):972-976
- [17] Wang Li-dong, Zhou Fu-you, Li Xue-min, et al. Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54 [J]. Nature Genetics, 2010, 42(9):759-763

(上接第 1273 页)

- [14] Sabe AA, Claridge JA, Rosenblum DI, et al. The effects of splenic artery embolization on nonoperative management of blunt splenic injury: a 16-year experience. J Trauma, 2009 Sep; 67 (3): 565-72; discussion 571-572
- [15] Forsythe RM, Harbrecht BG, Peitzman AB. Blunt splenic trauma. Scand J Surg, 2006, 95(3): 146-151
- [16] Wang SC, Shih HC, et al. Spleen artery embolization increases the success of nonoperative management following blunt splenic injury. J Chin Med Assoc, 2011 Aug, 74(8): 341-344
- [17] Bessoud B, Duchosal MA, Siegrist CA, et al. Proximal splenic artery embolization for blunt splenic injury: clinical, immunologic, and ultrasound-Doppler follow-up [J]. J Trauma, 2007, 62(7):1481-1486
- [18] Falimirski M, Syed A, Prybilla D. Immunocompetence of the severely injured spleen verified by differential interference contrast microscopy: the red blood cell pit test [J]. J Trauma, 2007, 63(5): 1087-1091
- [19] 梁明, 孙景阳, 姚天明, 等. 野战介入救治方舱应用研究[J]. 解放军医药杂志, 2011, 10(23): 68-70
Liang Ming, Sun Jing-yang, Yao Tian-ming, et al. Application research of field intervention treatment shelter [J]. Med and Pham J Chin PLA, 2011, 10(23): 68-70
- [20] 梁卓, 孙景阳, 姚天明, 等. 微型移动导管手术室的民用模式研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(1): 184-186
Liang Zhuo, Sun Jing-yang, Yao Tian-ming, et al. Civilian model study of mini mobile cath lab [J]. Progress In Modern Biomedicine, 2011, 11(1):184-186
- [21] 霍煜, 孙景阳, 姚天明, 等. 野战心血管急重症救治方舱在伤员救治中的作用[J]. 人民军医, 2011, 54(3) : 177-178
Huo Yu, Sun Jing-yang, Yao Tian-ming, et al. The remedy function of cardiovascular serious injury field intervention treatment shelter [J]. People's Military Surgeon, 2011, 54(3): 177-178