

脑膜瘤 WHO 分级及其基因学研究进展 *

岳英杰 费昶[△] 张健

(临沂市人民医院南医疗区神经外科 山东 临沂 27600)

摘要 脑膜瘤是颅内第二大常见肿瘤。WHO 根据组织学及肿瘤生物学将脑膜瘤分为 3 级。目前,随着脑膜瘤研究的深入及肿瘤分子生物学的发展,脑膜瘤在基因学方面的研究越来越受到重视。其中包括原癌基因的激活和抑癌基因的失活。现阶段,比较公认的与肿瘤包括脑膜瘤形成有关的原癌基因主要有 c-myc 基因、bcl-2 基因、Survivin 基因及 mdm2 基因等,抑癌基因主要有 p53 基因、p73 基因、NF-2 基因及 p16 基因等。这些基因通过不同的机制发生不同的改变最终参与了不同级别脑膜瘤的发生和发展。现就其研究进展做一综述。

关键词 脑膜瘤;WHO 分级;基因学;研究进展

中图分类号 R739.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)09-1788-03

This Meningioma Classification and Genetics Research Progress of the WHO*

YUE Ying-jie, FEI Chang[△], ZHANG Jian

(Department Of neurosurgery, Linyi people's Hospital, Shandong, Linyi, 276000, China)

ABSTRACT: Meningiomas is the second most common cancer in the central system. The meningioma will be divided into three levels according to the WHO histology and tumour biology. Now, along with the meningioma's development of research and the tumor's development of molecular biology, this meningioma in the genetic research more and more attention to. Including protocarcinogenic gene activation and tumor-suppressor gene inactivation. At present, it is recognized and tumor including meningioma form of cancer genes related the main c-myc genes, BCL-2 genes, Survivin mdm2 gene and gene, tumor suppressor genes p53 genes, p73 main gene, NF-2 gene and p16 genes, etc. These genes through the different mechanism of different change happen eventually involved in the different levels of meningiomas occurrence and development. The research progress is reviewed.

Key words: Meningiomas; The WHO classification; Genetics; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)09-1788-03

脑膜瘤是起源于脑膜及脑膜间隙的衍生物,是颅内第二大常见肿瘤,占颅内肿瘤的 13%-26%。它们大部分来自蛛网膜细胞,也可能来自硬膜成纤维细胞、软脑膜细胞及任何含有蛛网膜成份的地方。按照最新 WHO 组织学分类及肿瘤生物学行为脑膜瘤分为 3 级:①Ⅰ级:普通型,包括混合型、纤维型和砂粒体型等 9 种亚型,属良性,约占脑膜瘤的 70%;②Ⅱ级:中间型,包括非典型性、脊索瘤型和透明细胞型,有复发倾向,约占脑膜瘤的 20%;③Ⅲ级:包括间变型、乳头型和横纹肌样型,属恶性,约占 10%。近年来,随着对脑膜瘤研究的深入及肿瘤分子生物学的发展,认为脑膜瘤的发生和发展是一个由多因素参与、多基因控制、多阶段的复杂过程。其中基因变异与肿瘤的关系越来越受到重视,其机制主要变现为原癌基因激活和抑癌基因失活。现就其研究进展做一综述。

1 癌基因

原癌基因(proto-oncogene)是细胞内与细胞增殖相关的基

因,是维持机体正常生命活动所必须的,在进化上高等保守。当原癌基因的结构或调控区发生变异,其活性增强而转化成具有致癌性的癌基因。与脑膜瘤有关的癌基因主要包括 c-myc 基因、bcl-2 基因、Survivin 基因、mdm2 基因。

1.1 C-myc 基因

C-myc 基因是 myc 基因家族的重要成员之一,定位于染色体 8q24,是一种可易位基因,可使细胞无限增殖,获永生性功能,促进细胞分裂。C-myc 基因主要通过扩增和染色体易位重排的方式激活,与某些组织肿瘤的发生、发展和演变转归有重要关系^[1,2]。很多报道显示 c-myc 在脑膜瘤中的表达率高达 63%,高于正常脑组织中 c-myc mRNA 表达量的 5 倍以上,说明此癌基因的高表达在脑膜瘤中具有非常重要的作用,它们与其他致癌因素相互作用、相互影响,从而促进了脑膜瘤的形成和发展^[3]。但是,Durand A^[4]等研究表明:c-myc 基因与恶性程度较高的脑膜瘤没有直接的关系,但与低级别脑膜瘤的发生及预后有明显的关系,可以作为良性脑膜瘤术后复发的预测指

* 基金项目 山东省科技发展项目(2008GG30002057)

作者简介 岳英杰(1985),男,硕士研究生。研究方向 脑膜瘤及神经干细胞方面的研究。

E-mail: yyj198565@yeah.net 电话:18769964711

[△]通讯作者 费昶(1957),男,教授,主任医师,颅脑肿瘤及脑血管病方面的研究

(收稿日期 2011-08-30 接受日期 2011-09-26)

标。

1.2 Bcl-2 基因

Bcl-2 基因是 bcl-2 基因家族的一个重要成员,是一种重要的凋亡抑制基因。该基因首先在小鼠 B 细胞淋巴瘤中被发现,位于 18q21,其分子结构中含有 3 个外显子和 1 个内含子。bcl-2 基因编码一种分子量为 26kDa,定位于线粒体、内质网及核周膜的蛋白质即 bcl-2 蛋白。bcl-2 主要通过抑制凋亡而使细胞寿命延长,细胞堆积,在肿瘤发生中起始动作用。已经证实 Bcl-2 能抑制 p53 介导的凋亡,但不能抑制 p53 向核内转位或者 p53 介导的生长停滞,可能 Bcl-2 的作用是在 DNA 损伤后,阻止激活凋亡机制的信号到达其靶分子。Uzum N 等^[5]研究证明 bcl-2 基因在脑膜瘤中广泛的表达并与脑膜瘤的恶性程度有一定的相关性,即脑膜瘤级别越高,bcl-2 基因的表达越高。bcl-2 基因是通过何种具体机制来影响脑膜瘤的发生及发展,还未见具体报道。

1.3 Survivin 基因

Survivin 基因是 Ambrosini G 等^[6]于 1997 年经效应细胞蛋白酶受体 1 (effector cell protease receptor-1,EPR-1) cDNA 在人类基因组库的杂交筛选中分离出来的。Survivin 基因全长 14.7kb,定位于染色体 17q25,有 4 个外显子和 3 个内含子。它只分布于胚胎组织和肿瘤组织,在成人体内除胸腺及胎盘中有微量表达外,成熟组织当中包括外周血白细胞、淋巴结、脾、胰、肾、骨骼肌、心、肝、肺、脑组织均无表达,而在几乎所有的肿瘤中高表达。Survivin 可直接作用于细胞色素 C 从线粒体向胞质释放的过程的末期。Survivin 与 caspase 特异性结合,抑制 caspase-3、caspase-7 的活性,阻断细胞凋亡的过程。Kayaselcuk 等^[7]研究显示各级脑膜瘤中 Survivin 均有阳性表达,并且脑膜瘤 I 级和 III 级之间有显著性差异。说明其表达率与脑膜瘤的恶性程度成正相关。很多研究已表明恶性肿瘤的复发与 Survivin 的高表达有关^[8-9]。那么,是不是脑膜瘤的复发也与 Survivin 高表达有关?目前文献还没有确切的相关报道。

1.4 Mdm2 基因

Mdm2 基因是很重要的癌基因,定位在染色体 12q13-14 区域。它是一种进化比较保守的基因,基因表达产物是一个长度为 491 个氨基酸的具有锌指结构的蛋白质。蛋白质定位于细胞核,半衰期很短。mdm2 基因高表达时呈现癌基因的功能,已在多种肿瘤中发现其突变与扩增^[10-12]。尤其值得注意的是 mdm2 蛋白可与 p53 及 RB 蛋白相结合而使其功能消失,这是 mdm2 蛋白促使癌细胞生长的重要机制^[13]。多种因素可影响 mdm2 基因,如紫外线照射可诱导 mdm2 蛋白的表达。Rajaraman P 等^[12]研究证明 mdm2 基因在脑膜瘤中广泛表达并可能影响脑膜瘤的恶性程度。

2 抑癌基因

抑癌基因 (anti-oncogene) 也称为抗癌基因。抑癌基因是一类抑制细胞过度生长、增殖从而遏制肿瘤形成的基因。对于正常细胞,调控生长的基因 (如原癌基因等) 和调控抑制生长的基因 (如抑癌基因等) 的协调表达是调节控制细胞生长的重要分子机制之一。抑癌基因的丢失或失活可能导致肿瘤发生。与脑膜瘤有关的抑癌基因主要有 p53 基因、p73 基因、NF-2 基因及

p16 基因等。

2.1 P53 基因

P53 基因是重要的抑癌基因。p53 基因位于 17p13.1,全长 16~20kb,由 10 个内含子和 11 个外显子组成。p53 基因的编码产物是一种由 393 个氨基酸残基组成,分子量为 53 KD 的核磷酸化蛋白,在体内以四聚体形式存在,被称为 p53 蛋白。p53 基因具有抑制细胞增生、诱导细胞凋亡、维持基因组稳定性的作用。p53 基因突变与大多数人类肿瘤发生、发展有关,50%以上的人类肿瘤包括脑膜瘤中存在 p53 基因突变而导致其功能失活。Kheirollahi M 等^[14]研究表明 p53 基因在不同级别脑膜瘤中表达明显不同,在 II 级脑膜瘤中的表达明显低于 I 级脑膜瘤。Ohba S 等^[15]等认为 p53 基因可以作为判定脑膜瘤恶性程度的一个指标。Kantha R 等^[16]对 77 例脑膜瘤标本 (其中良性 67 例、非典型性 10 例) 进行免疫组织化学研究发现 p53 基因变异在非典型性组及良性组的表达率分别为 90%和 19.4%,同样说明抑癌基因 p53 的变异程度与脑膜瘤的级别成正相关。

2.2 P73 基因

P73 基因定位于 1p36.2-1p36.3,由 13 个外显子及 12 个内含子组成。p73 基因定位于 1p36.2-1p36.3,该区在包括脑膜瘤在内的多种肿瘤中经常有缺失。Lomas 等^[17]对 30 例脑膜瘤标本进行检测证实 1p 的缺失。Nakane Y 等^[18]对 40 例脑膜瘤标本 (其中 I 级 22 例、II 级 11 例、III 级 7 例) 应用特殊的聚合酶链反应分析得出在 II 级和 III 级脑膜瘤中甲基化的 p73 基因分别占 81.8%和 71.4%,而在 I 级脑膜瘤中没有发现甲基化的 p73 基因。本实验表明抑癌基因 p73 的甲基化可能与脑膜瘤的恶性程度有关。

2.3 NF2 基因

NF2 基因定位于 22q12.2,由 17 个外显子组成。其失活通过反义突变、无义突变及剪接位点的改变从而导致其编码的蛋白质 (merlin 蛋白) 变性,丧失了肿瘤抑制作用。NF2 基因被认为是与脑膜瘤的发生关系最密切的基因^[19],尤其是伴有神经纤维瘤病 II 型的脑膜瘤。Durand A 等^[20]研究显示:50%左右的脑膜瘤存在 22q12 等位基因的缺失,60%的散发脑膜瘤可以检测到 NF2 基因的突变并常伴有 22q 杂合性缺失。Gamper I 等^[21]研究显示:虽然脑膜瘤中 NF2 基因变异率较高,但仍然有 50%脑膜瘤发生与 NF2 基因变异关系不能肯定,脑膜瘤由低级别向高级别的恶性增殖与 NF2 无关,在染色体 22q 上除 NF2 外还存在 ADTBI、RRP22 及 GAR22 等其他候选抑癌基因。另外,还有部分研究就脑膜瘤中 NF2 基因的变异提出了不同的观点。Goutaqny S 等^[22]对 36 对脑膜瘤标本进行研究显示 73%的 I 级和 II 级脑膜瘤中不出现 NF2 基因的变异。III 级脑膜瘤中基因变异出现的较为频繁,且大部分是染色体 9p 中基因片段的丢失。

2.4 P16 基因

P16 基因又称为多肿瘤抑制因子 (multiple tumor suppressor 1,MTS1),是 1994 年美国冷泉实验室 Kamb 等发现的新抗癌基因。P16 基因定位于第 9 号染色体短臂 2 区 1 带 (9p21),由 2 个内含子及 3 个外显子组成,编码细胞周期依赖性激酶 CDK4 的抑制蛋白即 p16 蛋白。P16 蛋白既是细胞周期的有效

调控者,又是抑制肿瘤细胞生长的关键因子,通过与细胞周期素 D (cyclinD) 竞争性结合 CDK4 来阻止细胞由 G1 期进入 S 期,从而抑制细胞增殖。Kalamarides M 等^[23]研究表明在良性及恶性脑膜瘤中均可以发现 p16 基因的缺失。Terzi A 等^[24]通过免疫组织化学的方法对 130 例脑膜瘤 (其中 I 级 64 例、II 级 39 例、III 级 27 例) 标本进行研究显示:p16 蛋白在低级别脑膜瘤中表达率显著高于高级别脑膜瘤,说明高级别脑膜瘤中 p16 基因的变异率明显高于低级别脑膜瘤。

从以上所述癌基因与抑癌基因的作用来看,似乎体内任何一种癌基因的激活或者抑癌基因的失活都会导致脑膜瘤的发生。其实问题没有这么简单。在脑膜瘤的发生、发展中往往同时存在多种遗传缺陷,包括原癌基因的异位、扩增、点突变和抑癌基因的缺失等。同时,其他生物学因素如生长因子及其受体、性激素及其受体、端粒酶等也都参与脑膜瘤的形成。诸多因素是如何相互作用、相互影响最终导致脑膜瘤的发生及发展还需要进一步的研究。

参考文献 (References)

- [1] Julienne R, Daniel, Colin J, Farrell Amy, et al. The Tumor Suppressor Protein HBP1 Is a Novel c-Myc-binding Protein That Negatively Regulate c-Myc Transcriptional Activity [J]. J BioChem, 2010, 285(7): 4847-4858
- [2] Liu MR, Casimiro MC, Wang CG, et al. p21 (CIP1) attenuates Ras- and c-Myc-dependent breast tumor epithelial mesenchymal transition and cancer stem cell-like gene expression in vivo [J]. J Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106 (45): 19035-19039
- [3] Riva C, Lavieille JP, Rey E, et al. Differential c-myc,c-jun,c-raf and p53 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: implication in drug and radioresistance [J]. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1995,31B(6): 384-391
- [4] Durand A, Champier J, Jouvét A, et al. Expression of c-Myc, neurofibromatosis Type 2, somatostatin receptor 2 and erb-B2 in human meningiomas: relation to grades or histotypes [J]. J Clinical neuropathology, 2008, 27 (5): 334-345
- [5] Uzum N, Ataoglu GA. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification[J]. J Tumori, 2008, 94 (3): 389-397
- [6] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. J Net Med, 1997, 3 (8): 917-921
- [7] Kayaseluck F, Zorludemir S, Bal N, et al. The expression of survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade and clinical outcome[J]. J Neuro-oncol, 2004, 67(1-2):209-214
- [8] Xiang Y, Yao H, Wang S, et al. Prognostic value of Survivin and Livin in nasopharyngeal carcinoma [J]. J Laryngoscope, 2006, 116 (1): 126-130
- [9] Ito R, Asami S, Motohashi S, et al. Significance of survivin mRNA expression in prognosis of neuroblastoma [J]. J Biol Pharm Bull, 2005, 28(4): 565-568
- [10] Wan Y, Wu W, Yin Z, et al. MDM2 SNP309, gene-gene interaction, and tumor susceptibility: an updated meta-analysis[J]. J BMC Cancer, 2011, 29(11): 208
- [11] Knappskog S, Lonning PE. MDM2 promoter SNP285 and SNP309; phylogeny and impact on cancer risk [J]. J Oncotarget, 2011, 2(3): 251-258
- [12] Rajaraman P, Wang SS, Rothman N, et al. Polymorphisms in apoptosis and cell cycle control genes and risk of brain tumors in adults[J]. J Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(8): 1655-1661
- [13] Larsen CJ. The importance of a SNiP of the MDM2 gene to modulate the p53 pathway and the predisposition to cancer [J]. J Bull Cancer, 2011, 98(1):10
- [14] Kheirollahi M, Mehr-Azin M, Kamalian N, et al. Expression of cyclin D2, P53, Rb and ATM cell cycle genes in brain tumors [J]. Med Oncol, 2011, 28(1): 7-14
- [15] Ohba S, Yoshida K, Hirose Y, et al. Early malignant transformation of a petroclival meningothelial meningioma[J]. Neurosurg Rev, 2009, 32(4): 495-499
- [16] Kantha R, Saffari HM, Suryati MY. The relationship of p53 protein in meningioma grading and their various influencing factors amongst neurosurgical patients in Hospital Kuala Lumpur[J]. Med J Malaysia, 2007, 62(3): 194-196
- [17] Lomas J, Bello MJ, Ariona D, et al. Analysis of p73 gene in meningiomas with deletion at 1p[J]. Cancer Genet Cytoenet, 2001, 129(1): 88-91
- [18] Nakane Y, Natsume A, Wakabayashi T, et al. Malignant transformation-related genes in meningiomas: allelic loss on 1p36 and methylation status of p73 and RASSF1A [J]. J Neurosurg, 2007, 107 (2): 398-404
- [19] Lomas J, Bello MJ, Ariona D, et al. Genetic epigenetic alteration of the NF2 gene in sporadic meningiomas [J]. Gen Chromo Cancer, 2005, 42(2): 314-319
- [20] Durand A, Champier J, Jouvét A, et al. Expression of c-Myc, neurofibromatosis Type 2, somatostatin receptor 2 and erb-B2 in human meningiomas: relation to grades or histotypes [J]. Clin Neuropathol, 2008, 27(5): 334-345
- [21] Gamper I, Koh KR, Ruau D, et al. GAR22: a novel target gene of thyroid hormone receptor causes growth inhibition in human erythroid cells[J]. Exp Hematol, 2009, 37(5): 539-548
- [22] Goutaqny S, Yang HW, Zucman-Rossi J, et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status[J]. Clin Cancer Res, 2010, 15(16): 4155-4164
- [23] Kalamarides M, Stemmer-Rachamimov AO, Takahashi M, et al. Natural history of meningioma development in mice reveals: a synergy of NF2 and p16(Ink4a) mutations[J]. Brain Pathol, 2008, 18(1): 62-70
- [24] Terzi A, Saqlam EA, Barak A, et al. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays[J]. Pathol Res Pract, 2008, 204(5): 305-314