

侵袭性垂体腺瘤相关原癌基因研究进展

胡业帅, 杨 军, 马顺昌

(首都医科大学附属复兴医院, 北京 100038)

摘要: 垂体腺瘤是单克隆发生的, 即由基因突变引起, 而侵袭性垂体腺瘤 (invasive pituitary adenoma, IPA) 恶性程度更高, 且难治愈、易复发。对侵袭性垂体腺瘤相关原癌基因的研究有助于揭示其侵袭性, 为在基因层面探索及阐明垂体腺瘤侵袭性的分子生物学机制提供新的途径和方法。全文对 IPA 相关原癌基因的研究进展作一综述。

关键词: 垂体腺瘤; 侵袭性; 原癌基因; 基因突变

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)11-0897-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2013.11.A012

Research Progress in Proto-oncogene Related Invasive Pituitary Adenoma

HU Ye-shuai, YANG Jun, MA Shun-chang

(Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Pituitary adenoma is considered to derive from monoclonal and cause by gene mutation. Invasive pituitary adenoma (IPA) possesses aggressive characteristics with reccur-prone and difficult-to-cure. The research of proto-oncogene associated with IPA is helpful to reveal the significance of aggressiveness in IPA, by which the molecular biology mechanism of IPA could be clarified on the basis of gene regulation, and novel methods be provided. In this article, we summarized the research progress in proto-oncogene related IPA.

Key words: pituitary adenoma; invasive; proto-oncogene; gene mutation

侵袭性垂体腺瘤 (invasive pituitary adenoma, IPA) 属于垂体腺瘤和垂体腺癌之间的一种过渡类型, 易侵犯鞍底、硬膜、海绵窦及骨质等周围组织, 手术切除困难, 术后易复发, 内分泌学缓解率低^[1]。Herman 等^[2]证实垂体瘤是由单克隆发生的, 即由原始干细胞基因突变引起。原癌基因是一类保守的、普遍存在于生物界的基因, 其对人体生长发育起调节作用。原癌基因通过点突变等显性功能突变方式转变为活性癌基因时产生致癌作用。研究证实原癌基因的表达异常与垂体腺瘤侵袭性有关, 探索和阐明 IPA 侵袭性相关原癌基因的分子作用机制可为 IPA 侵袭性提供依据。全文对 IPA 相关原癌基因的研究进展作一综述。

1 垂体瘤转化基因

垂体瘤转化基因 (pituitary tumor transforming gene, PTTG) 是国内外研究最多的垂体瘤相关基因。PTTG 最初由 Pei 等^[3]采用 mRNA 差异显示 PCR 技术从鼠 GH4 垂体腺瘤细胞中分离获得。研究发现 PTTG 在正常垂体中也呈低水平表达, 但在垂体腺瘤, 尤其是 IPA 中呈过度表达^[4]。Zhang 等^[5]用原位杂交技术发现 PTTG 在功能性垂体腺瘤中的表达程度与肿瘤侵袭性相关, PTTG 蛋白的表达丰度可作为功能性垂体腺瘤是否具有侵袭性的标志。Sánchez-Qrtiga 等^[6]认为 PTTG 高表达是肿瘤侵袭性行为的分子标志。有研究表明与非侵袭性垂体腺瘤 (non-invasive pituitary adenoma, NIPA) 相比, PTTG 在 IPA 中表达量更高, 证明 PTTG 和垂体腺瘤的侵袭性有关, 可作为垂体腺瘤侵袭性的生物学标志物^[7]。

收稿日期: 2013-02-21; 修回日期: 2013-04-09

基金项目: 首都医科大学附属复兴医院青年科研基金 (YQN201204)

通讯作者: 杨军, E-mail: yangjun6778@hotmail.com

PTTG 与 IPA 侵袭性相关的作用机制分为以下三种:①PTTG 与碱性成纤维细胞生长因子形成正反馈环路并刺激肿瘤血管生成;②PTTG 激活 *C-myc* 基因或其他脯氨酸增殖基因;③PTTG 过表达引起非整倍性细胞分裂,导致遗传不稳定性^[8]。总之,PTTG 与垂体腺瘤的侵袭性存在相关性,可以作为预测和判断垂体腺瘤侵袭性的生物学标志物,但其在 IPA 的发生、演变及进展中的分子生物学机制有待进一步研究。

2 B 细胞淋巴瘤基因 2

B 细胞淋巴瘤基因 2(B-cell lymphoma gene 2, Bcl-2) 是从人类 B 细胞滤泡状淋巴瘤中分离所获得,其过度表达可阻止细胞凋亡,延长肿瘤细胞生存时间,增加肿瘤的播散侵袭能力。Bcl-2 家族成员是细胞凋亡过程中的调节因子,包含两类功能相反的基因,均与垂体腺瘤的发生有关^[9]:一类是抑制细胞凋亡的 *Bcl-2* 基因;另一类为促进细胞凋亡的 *Bax* 基因^[10]。黄垂学等^[11]研究发现与 NIPA 相比,Bcl-2 在 IPA 中的表达明显增高,而 Bax 表达量无明显差异。Bcl-2 和 Bax 在垂体腺瘤中的表达水平呈负相关,提示 Bcl-2 在 IPA 中可通过抑制细胞凋亡,延长细胞生命,促进细胞增殖,从而侵袭邻近组织,表现为侵袭性生长。

3 *C-myc* 基因

C-myc 基因位于 8 号染色体长臂(8q24),是人类恶性肿瘤的核心基因之一。*C-myc* 基因属于核蛋白基因,编码的结合蛋白 p62 与染色体 DNA 复制起始部位结合。

C-myc 具有转化细胞的功能,在调节细胞生长、分化、恶性转化及肿瘤血管生成中发挥重要作用,而 *C-myc* 蛋白的过度表达可促进细胞转化及垂体腺瘤的发生。*C-myc* 基因突变可导致细胞倍增时间缩短,引起 *C-myc* 蛋白 N 末端和 Rb 蛋白结合,从而抑制 Rb 蛋白的活性,使细胞周期从 G₁ 期向 S 期转变。范月超等^[12]利用 *C-myc* 抗体抑制其与配体结合,细胞侵袭性减弱,证实 *C-myc* 与垂体瘤侵袭性相关。

4 Survivin 凋亡抑制基因

Survivin 基因是 Altier 等^[13]在 1995 年利用效应细胞蛋白酶受体 1 cDNA 在人基因组文库中筛选克隆出的凋亡抑制基因,其全长 15kb,定位于染色体(17q25),是一种结构独特的 IAP 族抗凋亡蛋白,含有 1 个杆状病毒抑制凋亡蛋白重复序列 BIR 分子,抑制 caspase 活性,在细胞凋亡中起重要作用。有研究发现 *survivin* 基因在正常垂体组织及周围正常组织中不表达而在垂体腺瘤中表达,且在 IPA 中阳性表达显著高于非侵袭组,表达强度与肿瘤侵袭性呈正相关,说明 *survivin* 基因表达预示着肿瘤侵袭性且预后不良^[14]。

5 肝素结合分泌转化基因

肝素结合分泌转化基因(heparin-binding secretory transforming gene, HST)基因定位于染色(11q13),编码成纤维细胞生长因子 4,含 206 个氨基酸。Shimon 等^[15]对 14 例泌乳素型垂体腺瘤进行免疫组化研究,发现 Hst 在 IPA 中的表达显著高于 NIPA,推断 *Hst* 基因与泌乳素腺瘤侵袭性相关。其作用机制可能通过成纤维生长因子-4(FGF-4)促进肿瘤新生血管形成,从而导致肿瘤侵袭性生长。

6 *Ras* 基因和 *B-Raf* 基因

Ras 基因定位于 5 号染色体短臂(5q13),编码与 G 蛋白结构相关的 p21 蛋白。研究表明恶性肿瘤发生与 *Ras* 基因点突变存在相关性,在侵袭性垂体腺瘤和垂体腺瘤中均存在 *Ras* 基因突变,尤其是 *H-ras* 基因的变异,提示 *Ras* 基因参与了垂体腺瘤侵袭性的形成和发展^[16]。而在垂体腺瘤中仅有泌乳素型 IPA 存在 *Ras* 基因点突变^[17]。

B-Raf 基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶。*Raf* 基因在无功型垂体腺瘤中呈过度表达,可能通过激活 *Ras*-*B-Raf*-MAPK 信号传导途径,导致 MEK/ERK 信号传导紊乱,细胞过度增殖,出现恶性转化,从而导致无功型垂体腺瘤的生长和侵袭性生长^[18]。

7 HLA-G 基因

HLA-G 基因(human leukocyte antigen G, HLA-G)属于非经典人类白细胞抗原,表达呈组织特异性,主要表达于绒毛外滋养层细胞、胸腺和角膜,且表达于转录水平。研究表明 HLA-G 在 IPA 中呈强阳性表达,与正常脑组织和 NIPA 比较有显著性差异,表明 HLA-G 与垂体腺瘤的侵袭性相关^[19]。其分子作用机制可能为 HLA-G 表达可引起 FAK 活性上调,减少对细胞的迁移抑制,导致肿瘤侵袭性增加。

8 Gal-3 基因

Gal-3 基因是一种内源性 β 半乳糖苷酶结合凝集素,在细胞与基质的相互作用中,通过改变整合素的表达及其与基质的黏附来调节信号传导。

Huang 等^[20]研究表明 Gal-3 在 IPA 中的表达较 NIPA 明显增高,且 Gal-3 和 Bcl-2 的表达呈正相关,提示 Gal-3 可能协同 Bcl-2 对垂体腺瘤的侵袭性产生影响。

9 B 淋巴瘤转录因子插入区 1

淋巴瘤转录因子插入区 1(the transcription factor blymphoma mo-mLV insertion region 1, *Bmi-1*)基因定位于 10 号染色体短臂(10p13),编码含 326 个氨基酸的蛋白。*Bmi-1* 基因对胚胎发育过程中的形态形成、出生前后的造血功能及造血干细胞和神经干细胞的自我更新起重要作用^[21]。*Bmi-1* 基因是一种转录抑制因子,属于 Polycomb 基因家庭成员,与多种恶性肿瘤相关,其作用机制可能是通过抑制 p16INK4A 及 p19ARF/p14ARF 的表达抑制细胞凋亡。研究发现 *Bmi-1* 基因参与垂体腺瘤的形成,与肿瘤侵袭性相关;*Bmi-1* 蛋白表达水平能判断垂体腺瘤患者的预后,可能作为侵袭性垂体腺瘤的新型生物学标志物^[22]。

10 磷脂酰肌醇-3-激酶 α 催化亚单位

磷脂酰肌醇-3-激酶 α 催化亚单位(phos-

phatidyrlinositol 3-kinase catalytic subunit α , *PIK3CA*)基因是影响磷脂酰肌醇-3-激酶(P13-kinase, P13K)活性的主要成分,突变后可使 AKT 通路活性磷酸化,激活细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡抑制等^[23]。Lin 等^[24]报道垂体腺瘤中存在 *PIK3CA* 基因变异,并导致 *PIK3CA* 蛋白表达上调,认为其参与 IPA 形成。IPA 中的 *PIK3CA* 蛋白表达显著高于 NIPA,可推断 *PIK3CA* 基因参与垂体腺瘤的形成,并与肿瘤侵袭性相关。

综上,随着医学研究水平的进步及科学技术的发展,IPA 生物学行为相关标志物将会不断涌现。但是 IPA 发病的分子生物学机制尚未清晰,通过对 IPA 相关基因的研究,可能为将来在基因层面干预和治疗 IPA 提供新的研究方向和基因治疗靶点。

参考文献:

- [1] Michael B. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies[J]. Pituitary, 2009, 12(3):256-260.
- [2] Herman V, Fagin J, Gonsky R, et al. Clonal origin of pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(6): 1427-1433.
- [3] Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene(PTTG)[J]. Mol Endocrinol, 1997, 11(4):433-441.
- [4] Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(5):525-541.
- [5] Zhang X, Horwitz GA, Heaney, et al. Pituitary tumor transforming gene(PTTG) expression in pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(2):761-767.
- [6] Sánchez-Ortiga R, Sánchez Tejada L, Peiró Cabrera G, et al. Role of pituitary tumour-transforming gene (PTTG) in the pituitary adenomas[J]. Endocrinol Nutr, 2010, 57(1):28-34.
- [7] Lu RC, Jia GJ, Ran R, et al. Expression of pituitary tumor transforming gene, basic fibroblast growth factor and proliferating cell nuclear antigen in human pituitary adenomas: correlation with invasiveness[J]. Journal of Capital Medical University, 2011, 32(6):825-828. [鲁润春, 贾桂军, 冉然, 等. PTTG、bFGF 及 PCNA 在垂体腺瘤中的表达及其与侵袭性的关系[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(6):825-828.]
- [8] Yu R, Melmed S. Oncogene activation in pituitary tumors[J]. Brain Pathol, 2001, 11(3): 328-341.
- [9] Gruszka A, Kunert-Radek J, Pawlikowski M. Rosiglit-

- zone, PPAR-gamma receptor ligand, decreases the viability of rat prolactin-secreting pituitary tumor cells in vitro[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005, 26(1):51–54.
- [10] Ozer E, Canda MS, Ulukus C, et al. Expression of Bcl-2, Bax and p53 proteins in pituitary adenomas: an immunohistochemical study [J]. *Tumori*, 2003, 89(1):54–59.
- [11] Huang CX, Hou YH, Liu YS, et al. Relationship between Bcl-2 and Bax expression with the invasiveness of pituitary adenomas. *Chinese Medical Engineering*, 2007, 15(3):254–257. [黄垂学, 侯永宏, 刘运生, 等. 垂体腺瘤中 Bcl 2 和 Bax 的表达与其侵袭性的关系[J]. *中国医学工程*, 2007, 15(3):254–257.]
- [12] Fan YC, Wan F, Zhang HT, et al. The biology significance of integrin $\beta 1$ expression in invasive pituitary adenomas [J]. *Journal of Brain and Nerve Disease*, 2005, 13(5): 359–361. [范月超, 万峰, 张洪涛, 等. 抑制 C-myc 整合素 $\beta 1$ 对侵袭性垂体腺瘤侵袭力影响的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2005, 13(5): 359–361.]
- [13] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. *Nat Med*, 1997, 3(8):917–921.
- [14] Xiang W, Shan AJ, Wang HF. Expression of Survivin, VEGF and MVD and their correlation with invasiveness of pituitary adenoma [J]. *Chin J Neurosurg Dis Res*, 2009, 8(3): 232–234. [项威, 单爱军, 王海峰. Survivin, VEGF, MVD 的表达与垂体腺瘤侵袭性的关系[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2009, 8(3):232–234.]
- [15] Shimon I, Hinton DR, Weiss MH, et al. Prolactinomas express human heparin-binding secretory transforming gene (hst) protein product: marker of tumour invasiveness [J]. *Clin Endocrinol*, 1998, 48(1):23–29.
- [16] Pei L, Melmed S, Scheithauer B, et al. H-ras mutation in human pituitary carcinoma metastases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(4):842–846.
- [17] Gürlek A, Karavitaki N, Ansorge O, et al. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(2): 143–153.
- [18] Ewing I, Pedder-Smith S, Franchi G, et al. A mutation and expression analysis of the oncogene BRAF in pituitary adenomas [J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(3): 348–352.
- [19] Jia D, Gao GD. The expression and significance of HLA-G protein in pituitary tumor [J]. *Modern Oncology*, 2007, 15(9): 1245–1247. [贾栋, 高国栋. HLA-G 蛋白在垂体瘤中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(9): 1245–1247.]
- [20] Huang CX, Hou YH, Liu YS. Expression of galectin-3 correlates with apoptosis in pituitary adenoma cells [J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(1): 34–38.
- [21] Park IK, Qian D, Kiel M, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2003, 423(6937):231–233.
- [22] Molofsky AV, Pardoll R, Iwashita T, et al. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation [J]. *Nature*, 2003, 425(6961):962–967.
- [23] Massion PP, Taflan PM, Shyr Y, et al. Early involvement of the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt pathway in lung cancer progression [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(10):1088–1094.
- [24] Lin Y, Bang X, Shen Y, et al. Frequent mutations and amplifications of the PIK3CA gene in pituitary tumors [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1):301–310.