

胃癌分子机制的研究进展

廖毅,邓媛,傅建伟

(重庆市第四人民医院,重庆 400014)

摘要:研究表明胃癌干细胞以及 T 细胞、树突状细胞、一些转录因子和细胞因子、非编码 RNA 等异常都可能会导致胃癌的发生。全文对胃癌发生发展的细胞生物学和分子机制的研究进展进行综述。

关键词:胃癌;细胞生物学;分子机制

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2014)01-0058-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.01.A014

Progress of Molecular Mechanisms in Gastric Cancer

LIAO Yi, DENG Yuan, FU Jian-wei

(Chongqing The Fourth Hospital, Chongqing 400014, China)

Abstract: Research shows that the presence of gastric cancer stem cells has something to do with the occurrence of gastric cancer, as does the abnormality of T cells, dendritic cells, some transcription factors and cytokines, and non-coding RNAs. The latest research on the cell biology and molecular mechanisms of initiation and progression of gastric cancer is reviewed in this article.

Key words: gastric cancer; cell biology; molecular mechanisms

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,在我国有着很高的发生率和死亡率^[1]。《2012 年中国肿瘤登记年报》统计数据表明,2009 年我国恶性肿瘤中胃癌发病率居第 2 位,死亡率居第 3 位。胃癌死亡率存在地域的差异性,与性别相关。男性胃癌死亡率明显高于女性,而且我国的胃癌死亡率较发达国家和地区高^[1,2]。胃癌是一种多因素影响、发病机制复杂的癌症,目前还有很多方面的机制有待被阐明。本文将就近年来世界各国研究人员对胃癌发生发展的细胞生物学和分子机制研究进展进行综述。

1 细胞与胃癌

1.1 胃癌干细胞

多年来,化疗、放疗、免疫疗法等常规的抗肿瘤治疗方法只能杀死分化的肿瘤细胞,从而导致肿瘤

体积的减小,然而一段时间之后肿瘤又会复发,这可能是因为肿瘤中存在静息的肿瘤干细胞,这就是所谓肿瘤干细胞假说^[3]。近年来关于肿瘤干细胞的研究有很多,现在已经从多种不同类型的肿瘤中鉴定出了肿瘤干细胞^[4]。肿瘤干细胞是一类存在于肿瘤细胞中、具有正常干细胞特征的独特的细胞群体,能促进肿瘤生长,维持肿瘤的自我更新以及迁移能力^[4]。

胃黏膜是组织学上的复合体,是由定位在胃底和胃窦的不同区域的多能干细胞维持的。研究表明,胃癌细胞可能来源于正常存在的干细胞或骨髓起源的细胞^[5]。McDonald 等^[6]在人胃中证明了肠上皮化生引起的发育异常,并且发现肠异生结构成克隆样,含有多能性干细胞,通过腺体分裂来扩散。然而, Barker 等^[5]追踪胃癌细胞起源于干细胞的实验结果表明 Lgr5⁺(leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5) 干细胞中 APC 缺失有效地促使胃幽门区域快速出现增殖性的腺癌。Simon 等^[7]进一步检测了人胃中 Lgr5⁺细胞的、分布和肿瘤生物学意

收稿日期:2013-11-07;修回日期:2013-11-25

通讯作者:傅建伟, E-mail: jwfu2013@163.com

义,表明 Lgr5 可以作为胃肠道中干性的一般标志物。Quante 等^[8]用谱系追踪和表达分析方法揭示了小鼠和人中的 Barret 食管化生可能起源于胃癌谱系。

Takaishi 等^[9]检测了人胃癌细胞系(NCI-N87,AGS,MKN-28,MKN-45,MKN-74),发现 CD44 可以作为一个潜在的胃癌干细胞的标志物。此外,Zhang 等^[10]研究表明 CD44⁺/CD24⁺可用作胃癌干细胞的标志物。Liu 等^[11]发现从胃癌细胞系 MKN-45 形成的悬浮的球状体,在干细胞的培养条件下,具备胃癌干细胞的特征,与 MKN-45 相比,球状体能持续自我更新、高增殖、抗药、高表达肿瘤干细胞的标志物,如 Oct4、Nanog、Sox 和 CD44。

在过去几年中,通过谱系追踪和分子标志物标记的方法,研究人员已经在胃中鉴定出了很多静息或活化的干细胞库的标志物,而其中一些标志物是在胃癌干细胞中上调的。此外,已经被鉴定出来的几种胃癌肿瘤干细胞在胃癌中存在异质性,这也提示我们需要综合多种生物标志物来靶向不同类群的胃癌干细胞。

1.2 T 细胞

T 细胞是一类在细胞免疫中占主要作用的淋巴细胞,在胸腺中发育成熟,不具备抗原递呈的特征。有研究表明,胃癌的发展与 T 细胞的免疫反应变弱有关,与早期和不发生转移胃癌患者相比,进展期和转移性胃癌患者外周血中的 T 细胞克隆数低^[12]。

在胃癌进展期,CD8⁺ T 细胞会被抑制产生干扰素 γ (IFN- γ),且凋亡率增加。CD8⁺ T 细胞功能受到抑制和凋亡增加可能导致了胃癌细胞的免疫逃逸^[13]。有证据表明,胃癌患者的肿瘤浸润淋巴细胞和外周血中,CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞 (Tregs) 的比例会升高,Tregs 水平随着胃癌的发展而上升,且高水平的 Tregs 使得患者肿瘤发展更快,死亡率更高,此外,在肿瘤被完全切除后 Tregs 会降低到与正常人相当的水平^[14]。从这一点来看,Tregs 水平可以作为肿瘤发展和术后恢复情况的指标之一。Th17 细胞和 Tregs 在发育途径上有共通的地方,两者之间的平衡调控着炎症反应和自身免疫病。Li 等^[15]研究表明,随着胃癌的发展,肿瘤微环境中的 Th17 和 Tregs 逐渐积累,导致胃癌患者体内 Th17/Tregs 的不平衡。胃癌微环境中的 TGF- β 和白介素 6(IL-6)促进了 Th17 细胞的分化和增多,Th17 细胞通过分泌白介素 17(IL-17)

来促进炎症,从而促使肿瘤发展。

1.3 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells,DCs)是一类专职的抗原递呈细胞,也是目前已知的抗原递呈细胞中功能最强的。与 DCs 浸润差的胃癌患者相比,DCs 浸润好的胃癌患者有较少的淋巴结转移和淋巴管入侵,而且有更高的 5 年生存率^[16]。

PTEN(phosphatase and tensin homolog)是 PI3K/AKT 信号通路主要的负调控因子,Kim 等^[17]通过在 DCs 中敲低 PTEN 提高了 DC 疫苗的效能,接种敲低 PTEN 的 DC 疫苗的小鼠会产生更多的肿瘤抗原特异的 T 细胞和更强的抗肿瘤效应。Kim 等^[18]在 DCs 中敲低 IL-10 受体来阻断免疫抑制轴,也增强了 DC 疫苗的效能。He 等^[19]发现 GM-CSF(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)修饰的 DCs 可以产生更高水平的 GM-CSF,促进 T 细胞增殖,从而增强体外抗肿瘤免疫。

2 转录因子和细胞因子与胃癌

2.1 RUNX3

RUNX3(runt-related transcription factor 3)是肿瘤抑制基因,它的缺失会导致胃癌的发生^[20]。在胃癌细胞中,由于杂合性的缺失和启动子的甲基化,RUNX3 表达下调。而 RUNX3 表达下调是与胃癌转移相关的。Chen 等^[21]研究发现,在胃癌细胞中,RUNX3 通过增强 TIMP1(tissue inhibitor of metalloproteinases 1)转录,最终降低 MMP9(matrix metalloproteinase 9)的酶活,这可能部分解释了 RUNX3 介导的抑制胃癌转移的功能。Akt 信号通路的激活与胃癌的药物抗性、转移和发生相关。在胃癌细胞中,RUNX3 抑制 Akt1,导致 β -catenin 蛋白降解,cyclin D1 下调,从而引起细胞生长抑制和 G₁ 期阻抑^[22]。Lee 等^[23]研究了低氧条件下胃癌细胞中的 RUNX3 对 HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) 稳定性的影响,结果发现 RUNX3 通过促进 HIF-1 α 的脯氨酸羟甲基化使 HIF-1 α 变得不稳定。这些研究为 RUNX3 介导的功能提供了新的机制和治疗可能性。

2.2 TNF- α 和 TGF- β

众所周知,TNF- α (tumor necrosis factor- α)和

TGF- β (transforming growth factor- β)是天然抗肿瘤机制中的主要信号分子。TNF- α 是个多效应的细胞因子,可以引起一系列细胞反应,比如炎症、细胞增殖和凋亡,而且涉及很多人类疾病发病机制^[24]。在很多不同类型的细胞类型中,TGF- β 调控基本的细胞功能,包括细胞生长、发育、分化、运动、黏附和凋亡^[25]。

一项研究^[26]发现,在人胃癌细胞系SNU620中,TNF- α 和TGF- β 协同诱导PARP[poly(ADP-ribose) polymerase]的降解和caspase信号通路的活化,TNF- α 和TGF- β 是通过调控促凋亡蛋白Bim来发挥诱导细胞凋亡的功能的。幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染引起的胃癌中,*Tipa*基因家族可能诱导TNF- α 的表达,激活NF- κ B,从而诱发胃癌^[27]。胃上皮细胞特异性的PTEN缺失,会诱导Akt-p53-miR-365-cyclin D1/cdc25A信号轴,促进胃癌的形成^[28]。该信号轴为胃癌形成提供了新的解释,并为胃癌治疗提出新的潜在靶标。

3 非编码 RNA 与胃癌

3.1 microRNAs

microRNAs(miRNAs)是由大约22个核苷酸组成的小单链非编码RNAs,通过转录抑制或mRNA降解来转录后调控基因的表达^[29]。芯片技术的运用帮助我们比较分析肿瘤组织和正常组织中miRNAs的表达情况,从而找到异常表达的miRNAs,进一步寻找出可以作为胃癌标志物的miRNAs。

Kim等^[30]研究发现miR-222-221和miR-106b-25 clusters在胃癌组织中异常增高,并且抑制p21家族成员。外源过表达miR-106b-25 clusters会导致CDK2激活,促进G₁/S期转换。

逃脱细胞凋亡的进程是细胞转变的特点之一,miRNAs异常调控会改变Bcl-2家族成员的表达,从而调控凋亡。Hou等^[31]证实miR-146a在胃癌中呈低表达,低表达miR-146a与肿瘤体积增大和分化能力减弱相关。

miR-27a在人胃癌中是上调的,被证实在胃癌细胞系中是具有癌基因性质的miRNA,靶向肿瘤抑制子prohibitin^[32]。miR-27a下调prohibitin可能解释了miR-27a抑制胃癌细胞生长的原因。

迁移和侵袭是癌细胞转移的主要特征。Motoyama等^[33]证实了在胃癌细胞系中,胃癌的标志物高速泳动族蛋白A2(HMGA2)受let-7 miRNA家族负调控,胃癌细胞中高表达的HMGA2与肿瘤侵袭相关。

寻找用于早期胃癌检测的高敏感、特异的生物标志物尤其重要。Zhang等^[34]研究结果表明,结合miR-375和miR-142可以预测胃癌患者的复发风险。有研究表明,体液中存在大量的循环miRNAs,这些miRNAs一般来源于细胞碎片或运输的外来体^[35,36]。Liu等^[37]鉴定出来一组5个血清miRNAs(miR-1, miR-20a, miR-27a, miR-34和miR-423-5p)作为胃癌检测的生物学标志物,这些miRNAs的表达水平也与肿瘤各阶段相对应。循环miRNAs是检测胃癌和监测复发的一个很好的新型生物标志物。蒋佩佩等^[38]比较microRNA-212(miR-212)在胃癌组织和正常胃黏膜组织中的表达情况,结果表明miR-212表达可能在胃癌发生发展过程中发挥重要作用。

3.2 lncRNAs

lncRNAs(long non-coding RNAs)通常是指长度大于200nt的不编码或很少编码蛋白质的RNA,涉及多方面的生物学功能,如剂量补偿效应、基因组印记和染色质调控等^[39]。

HOTAIR是已知的一个lncRNA,与一些肿瘤的进程相关,其表达与SUZ12表达水平有关,所以该lncRNA可能影响肿瘤组织的表观遗传学状态。Hajjari等^[40]发现,与正常的癌旁胃上皮组织相比,胃腺癌中的HOTAIR异常上调,而且这种上调与胃癌的TNM分期和淋巴结转移相关。这项研究中,胃腺癌组织中HOTAIR和SUZ12基因间存在潜在的协同表达方式,HOTAIR的异常调节在胃腺癌进程中发挥重要作用,当然还需要做大规模和长期的后续实验证实这个潜在的生物学标志物的重要性。

MEG3(maternally expressed gene 3)是一个印记基因,编码的lncRNA与多种癌症相关。Sun等^[41]研究了胃癌中lncRNA MEG3的表达情况,发现与正常的癌旁组织相比,胃癌组织中MEG3水平显著性降低,而且MEG3水平与TNM分期、侵袭深度和肿瘤大小明显相关。研究表明,lncRNA MEG3可作为不良预后新的标志物,并作为胃癌干预的一个潜在的治疗靶点。

参考文献:

- [1] Chen ZY. Research progress of the pathogenesis and therapy of gastric cancer[J]. Journal of Community Medicine, 2012, 10(4):56-58.[陈宗营. 胃癌的发病机制及治疗的研究进展[J]. 社区医学杂志, 2012, 10(4):56-58.]
- [2] Ling Y. Incidence and mortality of gastric cancer in China [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(1): 17-20.
- [3] Singh SR. Gastric cancer stem cells: a novel therapeutic target[J]. Cancer Lett, 2013, 338(1): 110-119.
- [4] Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric cancer stem cells[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(17): 2876-2882.
- [5] Barker N, Huch M, Kujala P, et al. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro[J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(1): 25-36.
- [6] McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 500-510.
- [7] Simon E, Petke D, Boger C, et al. The spatial distribution of LGR5+ cells correlates with gastric cancer progression [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35486.
- [8] Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia [J]. Cancer Cell, 2012, 21(1): 36-51.
- [9] Takaishi S, Okumura T, Tu SP, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44 [J]. Stem Cells, 2009, 27(5): 1006-1020.
- [10] Zhang C, Li C, He F, et al. Identification of CD44+CD24+ gastric cancer stem cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(11): 1679-1686.
- [11] Liu J, Ma L, Xu J, et al. Spheroid body-forming cells in the human gastric cancer cell line MKN-45 possess cancer stem cell properties[J]. Int J Oncol, 2013, 42(2): 453-459.
- [12] Zhang XY, Chan WY, Whitney BM, et al. T cell receptor Vbeta repertoire expression reflects gastric carcinoma progression[J]. Clin Immunol, 2001, 101(1): 3-7.
- [13] Yoshikawa T, Saito H, Osaki T, et al. Elevated Fas expression is related to increased apoptosis of circulating CD8+ T cell in patients with gastric cancer [J]. J Surg Res, 2008, 148(2): 143-151.
- [14] Ichihara F, Kono K, Takahashi A, et al. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gastric and esophageal cancers [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(12): 4404-4408.
- [15] Li Q, Chen J, Liu Y, et al. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters[J]. Oncol Rep, 2013, 30(3): 1215-1222.
- [16] Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2000, 159(1): 103-108.
- [17] Kim JH, Kang TH, Noh KH, et al. Enhancement of DC vaccine potency by activating the PI3K/AKT pathway with a small interfering RNA targeting PTEN[J]. Immunol Lett, 2010, 134(1): 47-54.
- [18] Kim JH, Kang TH, Noh KH, et al. Blocking the immunosuppressive axis with small interfering RNA targeting interleukin(IL)-10 receptor enhances dendritic cell-based vaccine potency[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 165(2): 180-189.
- [19] Tewari M, Sahai S, Mishra RR, et al. Dendritic cell therapy in advanced gastric cancer: a promising new hope? [J]. Surg Oncol, 2012, 21(3): 164-171.
- [20] Li QL, Ito K, Sakakura C, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer[J]. Cell, 2002, 109(1): 113-124.
- [21] Chen Y, Wei XF, Guo CC, et al. Runx3 suppresses gastric cancer metastasis through inactivation of MMP9 by upregulation of TIMP-1[J]. Int J Cancer, 2011, 129(7): 1586-1598.
- [22] Lin FC, Liu YP, Lai CH, et al. RUNX3-mediated transcriptional inhibition of Akt suppresses tumorigenesis of human gastric cancer cells[J]. Oncogene, 2012, 31(39): 4302-4316.
- [23] Lee SH, Bae SC, Kim KW, et al. RUNX3 inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha protein stability by interacting with prolyl hydroxylases in gastric cancer cells[J]. Oncogene, 2013, Apr 1.[Epub ahead of print]
- [24] Hsu H, Shu HB, Pan MG, et al. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways [J]. Cell, 1996, 84(2): 299-308.
- [25] Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(11): 807-821.
- [26] Thi HTH, Lim HS, Kim J, et al. Transcriptional and post-translational regulation of Bim is essential for TGF-beta and TNF-alpha-induced apoptosis of gastric cancer cell[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(6): 3584-3592.
- [27] Suganuma M, Kurusu M, Suzuki K, et al. New tumor necrosis factor-alpha-inducing protein released from Helicobacter pylori for gastric cancer progression [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131(5): 305-313.

- [28] Guo SL, Ye H, Teng Y, et al. Akt-p53-miR-365-cyclin D1/cdc25A axis contributes to gastric tumorigenesis induced by PTEN deficiency[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2544.
- [29] Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(8): 1127-1137.
- [30] Kim YK, Yu J, Han TS, et al. Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(5): 1672-1681.
- [31] Hou ZB, Xie L, Yu LX, et al. MicroRNA-146a is down-regulated in gastric cancer and regulates cell proliferation and apoptosis[J]. Med Oncol, 2012, 29(2): 886-892.
- [32] Liu T, Tang H, Lang YY, et al. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin[J]. Cancer Lett, 2009, 273(2): 233-242.
- [33] Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, et al. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 MicroRNA family [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(8): 2334-2340.
- [34] Zhang X, Yan Z, Zhang J, et al. Combination of hsa-miR-375 and hsa-miR-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection[J]. Ann Oncol, 2011, 22(10): 2257-2266.
- [35] Chen X, Ba Y, Ma LJ, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.
- [36] Gilad S, Meiri E, Yagev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers[J]. PLoS One, 2008, 3(9): e3148.
- [37] Liu R, Zhang CN, Hu ZB, et al. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(5): 784-791.
- [38] Jiang PP, Hu CY, Wu WY, et al. Expression of microRNA-212 in gastric cancer and its clinical significance[J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(4): 246-249. [蒋佩佩, 胡畅远, 武文一, 等. microRNA-212 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(4): 246-249.]
- [39] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.
- [40] Hajjari M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M, et al. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 670.
- [41] Sun M, Xia R, Jin F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2013, Sep5. [Epub ahead of print]

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。办刊 20 余年,紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目。已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。中国科技核心期刊

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。中国科技核心期刊

读者可在当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。

地址:浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022)

咨询电话和传真: 0571-88122280