

侵袭性垂体腺瘤相关抑癌基因研究进展

胡业帅, 杨 军, 马顺昌, 常永凯
(首都医科大学附属复兴医院, 北京 100038)

摘要:侵袭性垂体腺瘤是一类特殊的垂体腺瘤,可向周围组织侵犯,危害性大,但发病机制未明。目前已证实垂体腺瘤是由单克隆发生的,可能由原始干细胞基因突变导致细胞增殖引起,即可能与抑癌基因的突变密切相关。因此,对侵袭性垂体腺瘤相关抑癌基因的研究至关重要,为在分子生物学层面研究垂体腺瘤侵袭性机制提供科学依据。

关键词:垂体腺瘤;侵袭性;抑癌基因;基因表达

中图分类号:R736.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2014)06-0494-03

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.06.A011

Research Progress in Invasive Pituitary Adenomas Related Tumor Suppressor Gene

HU Ye-shuai, YANG Jun, MA Shun-chang, et al.
(Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Invasive pituitary adenomas are special pituitary adenomas and can create greater damage, but their pathogenesis is still unknown. It has been certified that pituitary adenomas are derived from monoclonal and are caused by gene mutation. Therefore, the research of invasive pituitary adenomas related tumor suppressor gene is of great significance. It could provide a new evidence to explore the molecular mechanism of invasive pituitary adenoma in the field of molecular biology.

Key words: pituitary adenoma; invasive; tumor suppressor gene; gene expression

侵袭性垂体腺瘤(invasive pituitary adenoma, IPA)是一类特殊的垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA),其生物学特性介于PA和垂体腺瘤之间,属过渡类型。由于IPA易侵犯鞍底、海绵窦、血管等周围组织,因而全切困难,术后易复发,内分泌学缓解率低^[1]。Clayton等^[2]已证实PA是由单克隆发生的,可能由原始干细胞基因突变导致细胞增殖引起,即:可能与抑癌基因的突变密切相关。

抑癌基因在正常机体中可抑制细胞增殖,当杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)发生时(即两个等位基因同时改变),就会引起肿瘤细胞无限制增殖。目前研究已证实有多个抑癌基因的突变、缺失或表达异常与IPA有关。本文就近年来国内外对

IPA相关抑癌基因的研究进展作一综述。

1 同源磷酸酶—张力蛋白基因

同源磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是1997年最早被发现的一种具有磷酸酶活性的抑癌基因,定位于人染色体10q23,所编码蛋白质为一种磷酸酶,是具有双重特异性磷酸酶活性的抑癌基因^[3]。它可参与调控细胞周期及细胞的正常生长发育,其作用机制可能是通过抑制磷脂酰肌醇(-3)激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, P13K)信号通路抑制肿瘤生长、转移,影响肿瘤细胞周期、细胞凋亡、侵袭性及血管生成,而PTEN失活或缺失可引起局部肿瘤粘着斑激酶活性上调,减少了对肿瘤细胞的迁移抑制,使肿瘤的侵袭性增加^[4]。文献报道:PTEN在

收稿日期:2013-07-04;修回日期:2013-11-01

基金项目:北京市教育委员会科技计划面上项目(KM201210025023);
首都医科大学附属复兴医院青年科研基金项目(YQN201204)

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

IPA 中的表达较非侵袭性垂体腺瘤 (noninvasive pituitary adenoma, NIPA) 及正常脑组织显著性增高, 差异有统计学意义^[5], 提示 *PTEN* 基因与 IPA 的发生、进展有密切关系。

2 野生型 *p53* 基因

p53 基因是最常见的人类缺失或突变基因, 其野生型为抑癌基因, 定位于染色体 17q13.1, 负责编码核蛋白 p53。其作用机制可能是诱导 DNA 受损的细胞停滞于 G₁ 期, 从而起到抑制肿瘤生长、修复受损基因、调控细胞凋亡的作用^[6]。研究发现: 在人 IPA 组织中, *p53* 基因突变导致的 p53 蛋白表达上调可导致 IPA 侵袭性增高, *p53* 在 IPA 中的表达较 NIPA 显著增高, 提示野生型 *p53* 与 IPA 的侵袭性密切相关, *p53* 基因异常表达是 IPA 的生物学行为标志^[7]。国内沈宗丽等^[8]报道: 不同突变型 *p53* 基因会导致不同的侵袭性, 其突变型比例与肿瘤侵袭性呈正相关。

3 *p16* 基因

p16 基因又名多肿瘤抑制基因或有丝分裂抑制因子, 定位于人类染色体 9p21, 能调控肿瘤细胞周期。其主要作用机制是与 CyclinD 竞争性结合 CDK4 或 CDK6, 抑制 CDK 活性, 阻止 *Rb* 基因蛋白磷酸化, 使细胞阻滞于 G₁/S 限制点。Heaney 等^[9]提出: *p16* 基因缺失可能是肿瘤发生过程中的晚期事件, 并能影响肿瘤的生物行为。Machiavelli 等^[10]通过研究认为: *p16*^{INK4A} mRNA 的表达异常与垂体腺瘤的不同类型有关。

4 视网膜母细胞瘤易感基因

视网膜母细胞瘤易感基因 (retinoblastoma susceptibility gene, *Rb*) 位于人类染色体 13q14, 是一种细胞周期调节蛋白, 对细胞生长、存活至关重要。*Rb* 基因负责编码 pRb 蛋白, 后者在接受外界刺激后出现高度磷酸化而无法丧失结合延长因子 (elongation factor, EF), 由此释放出的游离 EF 开始启动与细胞增殖相关的基因群, 最终导致肿瘤发生。Nam

等^[11]报道: 垂体腺瘤和 66.7% 的 IPA 中有 *Rb* 等位基因杂合性缺失, 而 NIPA 无 *Rb* 等位基因缺失, 提示 *Rb* 基因缺失可能与 IPA 的侵袭性密切相关, 可作为早期评估垂体腺瘤侵袭性的评价指标之一。

5 嘌呤结合因子基因 *nm23*

nm23 是 1988 年从鼠黑色素瘤细胞的 cDNA 文库中筛选出来的一种肿瘤转移抑制基因。*nm23* 基因定位于人类染色体 17q24~25, 其 2 个亚型分别是: *nm23-H1* 与 *nm23-H2*。其抑制肿瘤机制可能是: ①抑制微管的聚合, 防止肿瘤细胞生成; ②阻断 G 蛋白的信号传递, 抑制肿瘤生长。Takino 等^[12]研究发现, *nm23* 基因在 IPA 中的表达与 IPA 向海绵窦的侵袭程度呈负相关, 提示 *nm23* 基因与 IPA 的侵袭性密切相关。研究还发现: *nm23-H2* 的低表达对 IPA 术后复发的判断有较重要价值^[12]。

6 肝癌缺失基因-1

肝癌缺失基因-1 (deleted in liver cancer-1, *DLC-1*) 基因定位于人类染色体 8p21, 在肝癌中常出现缺失, 是一种抑癌基因。*DLC-1* 基因含有一个 RhoGAP 结构域及 START 结构域, 负责编码 Rho GTP 酶激活蛋白, 被证实在多种肿瘤中出现表达下调或缺失^[13]。张凤林等^[14]研究发现: *DLC-1* mRNA 在垂体腺瘤中表达下降, 且在 IPA 组织中的表达水平明显低于 NIPA, 差异有统计学意义。提示 *DLC-1* 在垂体腺瘤的侵袭性生长中发挥了重要作用, 与 IPA 的侵袭性密切相关。

7 自噬相关基因 *Beclin-1*

自噬相关基因 *Beclin-1* (autophagy-related genes *Beclin-1*) 是 Atg6/Vps30 的哺乳动物同源基因, 定位于人类染色体 17q21 上, 主要作为肿瘤抑制基因调控细胞自噬, 与 Bcl2 一起参与 UVRAG-Class III PI3K-hvps34 复合体的形成来调控自噬, *Beclin-1* 不同的结构域与其他因子相应结构域结合。研究表明: *Beclin-1* 基因 mRNA 表达量在 IPA 中明显低于 NIPA, 提示自噬作用在 IPA 中较 NIPA 减弱, 而自

噬作用的减弱与 IPA 的侵袭性密切相关^[15]。

8 芳烃受体相互作用蛋白基因

芳烃受体相互作用蛋白(aryl hydrocarbon receptor interacting protein, AIP)基因定位于 11 号染色体上(11q13),负责编码含有 330 个氨基酸的 AIP 蛋白。2006 年,《Science》杂志报道芬兰赫尔辛基大学的研究人员使用基因芯片技术检测了芬兰北部的 3 个 PA 疾病家族,最终确定 AIP 基因突变是引起垂体腺瘤发生的重要原因^[16],特别是生长激素型垂体腺瘤。之后国内外学者陆续对 AIP 基因突变与垂体腺瘤的关系展开了深入研究,多数结果证实:AIP 基因突变与家族性单纯性垂体腺瘤、生长激素型垂体腺瘤的发生有关。我们前期研究已证实:AIP 基因突变与国人生长激素型垂体腺瘤(GHPA)发生有关^[17],且与垂体腺瘤的复发性及侵袭性相关^[18,19]。其作用具体分子机制有待进一步研究。

综上,与垂体腺瘤侵袭性有关的基因有很多,且随着医学研究水平的进步及高新科学技术的发展,将会有更多准确判断 IPA 侵袭性行为的标志物或因子被发现。由于垂体腺瘤是由基因突变引起,因此,通过对 IPA 相关抑癌基因的研究,有望在基因层面对 IPA 进行干预和治疗提供新的基因靶点和科学依据。

参考文献:

- [1] Michael B. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies[J]. Pituitary, 2009, 12(3):256-260.
- [2] Clayton RN, Farrell WE. Pituitary tumour clonality revisited [J]. Front Horm Res, 2004, 32: 186-204.
- [3] Wang LQ, Zhao YQ, Liu SH. Expression of VEGF and cancer suppressor gene PTEN, P16 in pituitary adenomas and the relationship with invasion of tumor[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2013, 20(2): 257-258. [王立岐, 钟志强, 刘淑华. 血管内皮生长因子和抑癌基因 PTEN、P16 在垂体瘤中的表达及其与侵袭性的关系 [J]. 中国基层医药, 2013, 20(2): 257-258.]
- [4] Luo Y, Ye YL, Zheng SG. Clinical significance of the expression of COX-2, Kai-1 and PTEN in pituitary adenomas [J]. Guangxi Medical Journal, 2012, 34 (4): 425-426, 429. [罗毅, 叶远良, 郑绍光. COX-2、Kai-1、PTEN 在垂体腺瘤中表达的临床意义 [J]. 广西医学, 2012, 34 (4): 425-426, 429.]
- [5] Musat M, Korbonits M, Kola B, et al. Enhanced protein kinase B/Akt signalling in pituitary tumours[J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(2): 423-433.
- [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] Kumar K, Macaulay RJ, Kelly M, et al. Absent p53 immunohistochemical staining in a pituitary carcinoma [J]. Can J Neurol Sci, 2001, 28(2): 174-178.
- [8] Shen ZL, Zhu YQ, Wu XL, et al. Biological characteristics of DNA content and the abnormal expressions of p53, p21, p16 and Rb genes in tumors [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2004, 8(14): 2784-2785. [沈宗丽, 朱月清, 吴晓柳, 等. 肿瘤 DNA 含量与 p53, p21, p16, Rb 基因异常表达的肿瘤生物学特性 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(14): 2784-2785.]
- [9] Heaney AP, Melmed S. New pituitary oncogenes [J]. Endocr Relat Cancer, 2000, 7(1): 3-15.
- [10] Machiavelli G, Cotignola J, Danilowicz K, et al. Expression of p16 INK4A gene in human pituitary tumours[J]. Pituitary, 2008, 11(1): 71-75.
- [11] Nam DH, Song SY, Park K, et al. Clinical significance of molecular genetic changes in sporadic invasive pituitary adenomas [J]. Exp Mol Med, 2001, 33(3): 111-116.
- [12] Takino H, Herman V, Weiss M, et al. Purine-binding factor (nm23) gene expression in pituitary tumours: marker of adenoma invasiveness[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(5): 1733-1738.
- [13] Durkin ME, Yuan BZ, Zhou X, et al. DLC-1: a Rho GTPase-activating protein and tumour suppressor [J]. J Cell Mol Med, 2007, 11(5): 1185-1207.
- [14] Zhang FL, Ding XH, Ying Q. Correlation between deleted in liver cancer-1 expression and clinicopathological parameters of human pituitary adenoma [J]. Chin J Neuromed, 2012, 11(1): 16-19. [张凤林, 丁学华, 应奇. 肝癌缺失基因-1 在垂体腺瘤中的表达与腺瘤临床病理特征的关系[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(1): 16-19.]
- [15] Feng QL, Huo G, Tang MY, et al. Expression of Autophagy-related Genes Beclin-1 and MAPLC3 in invasive Pituitary Adenomas[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2010, 36(8): 476-479. [冯清林, 霍钢, 唐茂源, 等. 侵袭性垂体腺瘤中自噬相关基因 Beclin-1 和 MAPLC3 的表达[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(8): 476-479.]
- [16] Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene[J]. Science, 2006, 312(5777): 1228-1230.
- [17] Hu YS, Yang J, Chang YK, et al. Mutations of AIP gene and correlation between the mutation and tumorigenesis in growth hormone-secreting pituitary adenomas in Chinese [J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2012, 17 (7): 325-327. [胡业帅, 杨军, 马顺昌, 等. AIP 基因在国人生长激素型垂体腺瘤中的突变及与该型肿瘤发生相关性的研究 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2012, 17(7): 325-327.]
- [18] Hu YS, Yang J, Qi JF, et al. Mutations and significance of AIP gene in recurrent pituitary adenomas in Chinese [J]. Chin J Neurosurg, 2011, 27 (11): 1113-1116. [胡业帅, 杨军, 齐建发, 等. AIP 基因在国人复发性垂体腺瘤中的突变及意义 [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(1): 55-58.]
- [19] Yang J, Hu YS, Chang YK, et al. Germline mutations of AIP gene in invasive pituitary adenomas and relationship with invasion ability[J]. Chin J Neurosurg, 2011, 27(11): 1113-1116. [杨军, 胡业帅, 常永凯, 等. AIP 基因在侵袭性垂体腺瘤中的突变及与侵袭性相关性的初步分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(11): 1113-1116.]