

PMP22 基因在恶性肿瘤中的研究进展

侯秀秀^{1,2}, 凌志强^{1,2}, 葛明华^{1,3}

(1. 温州医科大学第一临床学院, 浙江 温州 325035; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022;
3. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:近年来多项研究发现外周髓鞘蛋白-22(peripheral myelin protein-22, PMP22)调控细胞生长周期、细胞粘附、凋亡等过程,在多种恶性肿瘤中异常表达。PMP22 异常表达与乳腺癌、胃癌、胰腺癌、骨肉瘤等恶性肿瘤的发生发展密切相关,可能对恶性肿瘤的临床治疗及预后判断具有重要价值。

关键词:PMP22; 基因表达调控; 肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)11-0923-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.11.A008

Research Progress in PMP22 Gene in Tumor

HOU Xiu-xiu^{1,2}, LING Zhi-qiang^{1,2}, GE Ming-hua^{1,3}

(1. First Clinical Medical College, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

2. Zhejiang Cancer Research Institute, Hangzhou 310022, China;

3. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: In recent years, the abnormal expression of peripheral myelin protein-22 (PMP22) in tumors have been found in many researches by regulating cell growth cycle, cell adhesion, apoptosis, etc. It may be closely associated with the genesis and carcinogenesis of breast cancer, gastric carcinoma, pancreatic cancer, osteosarcoma, etc. PMP22 may also have an important role in treatment and indicating prognosis for tumor.

Key words: PMP22; gene expression regulation; neoplasms; cell proliferation; apoptosis

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和社会经济发展的重大公共健康问题,我国肿瘤死亡占全部死因的1/4^[1],5年生存率较低,仅为30.9%^[2]。恶性肿瘤的早发现、早诊断、早治疗可以明显降低患者死亡率,提高生活质量。近年来多项研究发现,外周髓鞘蛋白-22(peripheral myelin protein-22, PMP22)在多种恶性肿瘤中异常表达,通过调控细胞增殖、细胞凋亡、细胞粘附等影响恶性肿瘤的发生发展,并与肿瘤患者预后密切相关。

1 PMP22 概述

PMP22 又名生长抑制特异性基因 3 (growth ar-

rest-specific gene, GAS-3), 最早分离于生长抑制的 NIH3T3 细胞。PMP22 基因位于 17 号染色体短臂 11.2 区,编码一个相对分子量大约为 22kDa 的跨膜糖蛋白,该蛋白是外周神经髓鞘的主要组成成份,其氨基酸序列在不同物种间具有良好的保守性。作为一个含 4 个跨膜结构域高度保守的糖蛋白, PMP22 在施旺细胞中高表达,占全部髓鞘蛋白的 2%~5%^[3]。PMP22 基因在其 5'端包含 6 个外显子:4 个编码外显子和 2 个非编码外显子。在启动子 P1 和 P2 作用下,外显子 1A 和 1B 被选择性转录,分别调控 PMP22 的表达,外显子 1A 的转录蛋白主要位于周围神经髓鞘,而外显子 1B 的转录蛋白主要位于非神经组织^[4]。

研究表明 PMP22 存在复杂的调控,包括转录调控和转录后调控,同时, PMP22 蛋白也存在翻译后调控,包括 PMP22 蛋白的折叠和稳定性调节。

收稿日期:2015-05-22;修回日期:2015-08-07

基金项目:浙江省自然科学基金(LY14H160014);浙江省医药卫生科技项目平台计划(2015DTA003)

通讯作者:葛明华, E-mail: gemh@zjcc.org.cn

PMP22 在施旺细胞中大量表达,但 90%以上合成的 PMP22 蛋白在到达施旺细胞质膜前被迅速降解。PMP22 与外周神经系统髓鞘密切相关,基因中不同部位序列的突变或缺失会导致多种遗传性外周神经系统疾病,如腓骨肌萎缩症 (Charcot-Marie-Tooth disease,CMT)^[5]、遗传性压力易感性周围神经病 (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies,HNPP)^[6,7]。PMP22 主要在外周髓鞘形成过程中由施旺细胞合成,但在一些非神经细胞和组织中也有表达,如成纤维细胞、血管内皮细胞和肠、肺、脉络丛上皮细胞^[8]。作为生长抑制特异性基因家族中的一员,PMP22 在调控细胞增殖和形态方面发挥一定的作用。PMP22 在外周神经系统遗传性疾病中研究较多,但在肿瘤中的相关研究较少,关于 PMP22 在恶性肿瘤中的表达、功能及机制知之甚少。

2 PMP22 对细胞生长周期、粘附、增殖、凋亡的调控

研究表明,PMP22 在调控细胞生长、细胞粘附及凋亡中发挥重要作用。在施旺细胞中,PMP22 高表达会阻止细胞从 G₀/G₁ 期进入 S+G₂/M 期;相反,抑制 PMP22 的表达可以增强细胞 DNA 合成,继而促进细胞进入 S+G₂/M 期。作为一个负调控者,PMP22 精密调控施旺细胞的周期^[9]。进一步研究发现,PMP22 高表达细胞中尿嘧啶合成比对照组减少约 33%;尿嘧啶是 RNA 特有的碱基,其减少可能导致相关 RNA 形成减少。在 G₀/G₁ 期细胞中,研究者发现 PMP22 高表达细胞百分比明显增加^[10]。由此推断,PMP22 高表达可能使细胞停滞于 G₀/G₁ 期。

研究发现,PMP22 胞外区包含一个 N 端连接糖基化连续序列,该糖基化位点在碳水化合物修饰后携带 L2/HNK-1 表位^[11]。有研究发现,PMP22 可以识别 HNK-1 抗体的抗体反应,HNK-1 可以确认包括髓磷脂 PO 蛋白、神经黏附蛋白 N-CAM、髓磷脂蛋白 MAC、一些糖脂类、蛋白聚糖等碳水化合物结构的细胞表面糖蛋白,上述蛋白参与细胞粘附、细胞间、细胞和外界基质的相互作用,由 PMP22 与这些蛋白的相关性可以推测 PMP22 与细胞粘附可能存在一定关系。另有研究表明,PMP22 过表达会显著性增加 $\alpha 6$ 整合素在细胞表面的表达,同时增加 PMP22

蛋白与细胞外基质层黏连蛋白的绑定;而抑制 PMP22 的表达则减少 $\alpha 6$ 整合素细胞表面表达量以及 PMP22 与细胞外基质层黏连蛋白的绑定^[12]。由此推测 PMP22 在调控细胞粘附方面具有一定作用。

PMP22 在人类子宫内膜中的研究发现,增殖期子宫内膜中 PMP22 的表达明显高于分泌期,暗示 PMP22 可能与细胞增殖相关^[12]。在成骨肉瘤高转移细胞株相关增殖实验中,PMP22 成功转染的骨肉瘤细胞增殖能力明显高于对照组和空白组^[13],差异具有统计学意义。

研究发现,在 NIH3T3 成纤维细胞中 PMP22 过表达会引起大量细胞凋亡,而这一现象可以被 Bcl-2 和 DEVD 蛋白酶抑制剂阻断,进一步表明 PMP22 过表达后以凋亡的方式引起成纤维细胞大量死亡。

3 PMP22 对细胞侵袭能力的调控

在成纤维细胞 NIH3T3 中,血清饥饿诱导细胞生长抑制时,PMP22 表达明显增加,进一步研究表明,其主要通过 Rho-GTP 酶信号通路引起细胞生长缓慢、迁移能力降低,甚至引起细胞凋亡^[14,15]。Rho-GTP 酶是细胞内微丝和微观细胞骨架重组的关键调节因子,在细胞的变形和迁徙运动中发挥重要作用。抑制 Rho-GTP 酶活性或阻断 Rho-GTP 酶信号通路能够有效减弱肿瘤细胞的侵袭和迁移能力。

另有研究发现,在上皮细胞和内皮细胞中,PMP22 作为细胞间连接成份的重要组成部分^[16],与紧密连接蛋白 1(ZO-1)、闭合蛋白 occludin 共同定位于细胞紧密连接或邻近处。在成纤维细胞中过表达 PMP22 促进了 ZO-1 阳性细胞胞间连接的形成^[17]。PMP22 低表达或者缺失会导致细胞间紧密连接形成障碍,细胞粘连丧失,细胞迁徙能力增强。在上皮细胞划痕愈合实验中,研究者发现 PMP22 高表达细胞的迁移能力明显低于对照组^[10]。在肿瘤微环境下的巨噬细胞中,PMP22 高表达,分泌细胞迁徙因子,影响肿瘤细胞的迁徙^[18]。

在细胞凋亡或细胞形态改变之前,ADP-核糖基化因子 6(ADP-ribosylation factor 6,Arf-6)阳性的质膜内体吞噬外源性的 PMP22 空泡,而这一途径是调节肌动蛋白骨架、细胞极性、细胞粘附和细胞迁移的重要通路^[19,20]。综上所述,PMP22 在调控细胞胞间连

接、侵袭能力及形态改变过程中发挥重要的作用^[10]。

4 PMP22 与 TGF- β 1 间的调控关系

在胃癌研究中发现,TGF- β 1 与 PMP22 蛋白在胃癌组织中的表达存在一定相关性,根据免疫组化结果,推测 TGF- β 1 可下调 PMP22 表达,继而使 PMP22 在胃癌中的抑癌作用减弱。但是在多种胰腺癌细胞系的相关研究中发现,TGF- β 1 与 PMP22 之间的转录调控关系存在差异。在 Panc-1 和 Colo-357 细胞系中,TGF- β 1 对 PMP22 的转录调控具有时限性,在有效时限内,TGF- β 1 可上调 PMP22 的表达。而在胰腺癌的其他细胞系中,TGF- β 1 不影响 PMP22 表达^[21]。

5 PMP22 与恶性肿瘤的关系

5.1 PMP22 与乳腺癌

NIH3T3 成纤维细胞可以抑制 PMP22 的表达,在正常皮肤成纤维细胞和乳腺癌细胞共培养体系中发现,PMP22 在乳腺癌细胞中的表达明显下降。提示 PMP22 在肿瘤细胞和成纤维细胞的相互作用中发挥一定功能。转移性乳腺癌细胞中的 PMP22 表达低于原位乳腺癌细胞^[22]。Winslow 等^[23]发现,PMP22 低表达可以促进乳腺癌细胞的增殖。另有研究^[24]表明,在离体实验中,PMP22 的表达可以抑制大鼠乳腺癌细胞的生长。与对照组相比,PMP22 高表达组细胞集落生成能力明显得到抑制。但当 PMP22 异常糖基化激活时,PMP22 的表达将促进乳腺癌细胞的生长。一项 249 例乳腺癌回顾性研究^[25]显示,PMP22 可以作为乳腺癌患者无病生存率和总生存率的独立预后因素。PMP22 高表达的乳腺癌患者死亡系数比 PMP22 低表达的患者高 3.47 倍,PMP22 高表达乳腺癌患者术后复发系数比低表达患者高 1.77 倍。

5.2 PMP22 与骨肉瘤

众所周知,在成纤维细胞和施旺细胞中,血清饥饿诱导的细胞生长阻滞可引起 PMP22 的大量表达,而在骨肉瘤细胞系中,血清饥饿诱导的细胞生长阻滞却引起 PMP22 表达降低。研究^[26]发现,PMP22 在骨肉瘤和骨肉瘤细胞系中表达增加,在其成瘤过程中,PMP22 更多可能发挥与细胞增殖相关的致癌基

因的作用。施旺细胞中,启动子 P1A、P1B 和 P2 介导 PMP22 转录,正常的成骨细胞中也具有相似的转录模式。但是缺乏 P1A 启动子介导的转录,在 PMP22 过表达的骨肉瘤和骨肉瘤细胞系中发现,P1B/P2 介导的转录比率升高;而在 PMP22 正常表达或低表达的骨肉瘤和骨肉瘤细胞系中发现,P1B/P2 介导的转录降低,骨肉瘤中这种不同启动子介导的转录所生成的 PMP22 转录副本可能具有不同的稳定性及生物效应,导致 PMP22 在调节细胞周期、细胞增殖方面具有不同的功能,发挥致癌基因的作用^[27]。

5.3 PMP22 与胃癌

PMP22 在 58 例胃癌组织中的表达研究中,免疫组化显示 PMP22 的表达与胃癌的分化程度、分型、分期及淋巴结转移密切相关。胃癌分化较好组 PMP22 阳性表达率为 63.3%,明显高于分化较差组 (28.6%)。早期胃癌患者 PMP22 表达率 (73.7%) 明显高于晚期患者 (33.3%);膨胀型胃癌患者 PMP22 阳性表达率为 71.4%,显著性高于浸润型胃癌患者 (32.4%);胃癌淋巴结未转移患者 PMP22 阳性表达率为 66.7%,显著性高于淋巴结转移患者 (32.4%),各组差异均有显著性。研究证实在胃癌患者中,随着胃癌恶性程度的增加,PMP22 表达逐渐减弱,预示 PMP22 在胃癌中可能发挥抑癌基因的作用^[28]。

5.4 PMP22 与胰腺癌

Li 等^[21]在胰腺相关疾病中研究发现,PMP22 在慢性胰腺炎及胰腺癌中的表达明显高于胰腺正常组织,慢性胰腺炎中 PMP22 mRNA 表达水平是胰腺正常表达组织的 3 倍,胰腺癌中 PMP22 表达水平是胰腺正常组织的 2.5 倍。进一步研究后发现,PMP22 在胰腺正常组织、慢性胰腺炎及胰腺癌中的差异表达并不是 PMP22 在这些组织中的特异性表达,更多可能是由于三者之间的形态学差异导致。相反,PMP22 在胰腺正常组织、慢性胰腺炎和胰腺癌神经细胞中表达逐步降低。外周神经损伤后,施旺细胞增殖启动,在翻译后水平调控下,PMP22 表达显著性降低。在慢性胰腺炎和胰腺癌中,神经组织都有不同程度的损伤,神经髓鞘的损伤导致 PMP22 表达减少,这可能是导致 PMP22 在慢性胰腺炎、胰腺癌神经细胞中表达下降的原因。在胰腺癌形成过程中,PMP22 在胰腺 I 期上皮内瘤变、II 期上皮内瘤变的表达高于胰腺 III 期上皮内瘤变和胰腺癌。一定程度上说

明,胰腺癌形成过程中某些特定的时段,PMP22 由高表达转向低表达或表达缺失。PMP22 低表达或表达缺失会导致胰腺癌细胞侵袭能力增强,神经细胞生长加快。在慢性胰腺炎和胰腺癌中,神经细胞大量生长反向验证了 PMP22 表达可抑制细胞生长。

5.5 PMP22 与肺癌

在氨基甲酸酯诱导小鼠发生肺癌的模型中发现,PMP22 低表达与肺癌的发病机制相关。相对肺正常组织,PMP22 在肺癌组织中表达明显下降^[21]。具体机制有待进一步研究。

6 结 语

综上所述,虽然 PMP22 是一种公认的膜蛋白以及缝隙连接形成中的连接蛋白,PMP22 在不同恶性肿瘤中的表达存在差异,这种表达差异可能与 PMP22 蛋白在不同非神经组织中的分子构型或稳定性不同有关,PMP22 在不同细胞和组织类型中调控细胞生长周期、细胞增殖、凋亡等方面的作用不同。关于 PMP22 在肿瘤方面的研究较少,引起这种差异表达的原因及机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] He J,Chen WQ.Chinese Cancer Registry Annual Report [M].Beijing: Military Medical Science Press,2012.[赫捷,陈万青.2012 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012.]
- [2] Zeng H,Zheng R,Guo Y,et al.Cancer survival in China, 2003–2005:a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2015,136(8):1921–1930.
- [3] Chies R,Nobbio L,Edomi P,et al.Alterations in the Arf6-regulated plasma membrane endosomal recycling pathway in cells overexpressing the tetraspan protein Gas3/PMP22 [J]. *J Cell Sci*,2003,116(Pt6):987–999.
- [4] Huehne K,Rautenstrauss B.Transcriptional startpoints and methylation patterns in the PMP22 promoters of peripheral nerve,leukocytes and tumor cell lines[J]. *Int J Mol Med*, 2001,7(6):669–675.
- [5] Zhan Y,Zi X,Hu Z,et al.PMP22-related neuropathies and other clinical manifestations in Chinese han patients with charcot-marie-tooth disease type 1[J]. *Muscle Nerve*,2014,19.Epub ahead of print.
- [6] Potulska-Chromik A,Sinkiewicz-Darol E,Ryniewicz B,et

al.Clinical,electrophysiological,and molecular findings in early onset hereditary neuropathy with liability to pressure palsy[J]. *Muscle Nerve*,2014,50(6):914–918.

- [7] Li J,Parker B,Martyn C,et al.The PMP22 gene and its related diseases[J]. *Mol Neurobiol*,2013,47(2):673–698.
- [8] Chittoor-Vinod VG, Lee S,Judge SM,et al. Inducible HSP70 is critical in preventing the aggregation and enhancing the processing of PMP22 [J]. *ASN Neuro*,2015,7(1).pii:1759091415569909.
- [9] Zoidl G,Blass-Kampmann S,D'Urso D,et al.Retroviral-mediated gene transfer of the peripheral myelin protein PMP22 in Schwann cells;modulation of cell growth [J]. *EMBO J*,1995,14(6):1122–1128.
- [10] Roux KJ,Amici SA,Fletcher BS,et al.Modulation of epithelial morphology,monolayer permeability,and cell migration by growth arrest specific 3/peripheral myelin protein 22[J]. *Mol Biol Cell*,2005,16(3):1142–1151.
- [11] Taylor V,Welcher AA,Program AE,et al. Epithelial membrane protein-1,peripheral myelin protein 22,and lens membrane protein 20 define a novel gene family[J]. *J Biol Chem*,1995,270(48):28824–28833.
- [12] Rao RG,Sudhakar D,Hogue CP,et al. Peripheral myelin protein-22 (PMP22) modulates alpha 6 integrin expression in the human endometrium[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011,9:56.
- [13] Liu S,Chen Z. The functional role of PMP22 gene in the proliferation and invasion of osteosarcoma [J]. *Med Sci Monit*,2015,8(21):1976–1982.
- [14] Zoidl G,D'Urso D,Blass-Kampmann S,et al.Influence of elevated expression of rat wild-type PMP22 and its mutant PMP22 Trembler on cell growth of NIH3T3 fibroblasts[J]. *Cell Tissue Res*,1997,287(3):459–470.
- [15] Brancolini C,Marzinotto S,Edomi P,et al. Rho-dependent regulation of cell spreading by the tetraspan membrane protein Gas3/PMP22[J]. *Mol Biol Cell*,1999,10(7):2441–2459.
- [16] Roux KJ,Amici SA,Notterpek L.The temporospatial expression of peripheral myelin protein 22 at the developing blood-nerve and blood-brain barriers [J]. *J Comp Neurol*, 2004,474(4):578–588.
- [17] Notterpek L,Roux KJ,Amici SA,et al. Peripheral myelin protein 22 is a constituent of intercellular junctions in epithelia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2001,98(25):14404–14409.
- [18] Solinas G,Schiarea S,Liguori M,et al.Tumor-conditioned macrophages secrete migration-stimulating factor;a new marker for M2-polarization,influencing tumor cell motility [J]. *J Immunol*,2010,185(1):642–652.

[19] Chies R,Nobbio L,Edomi P,et al.Alterations in the Arf6-regulated plasma membrane endosomal recycling pathway in cells overexpressing the tetraspan protein Gas3/PMP22[J]. J Cell Sci,2003,116(Pt 6):987-999.

[20] Hiroi T,Someya A,Thompson W,et al.GEP100/BRAG2: activator of ADP-ribosylation factor 6 for regulation of cell adhesion and actin cytoskeleton via E-cadherin and alpha-catenin[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006,103(28):10672-10677.

[21] Li J,Kleeff J,Esposito I,et al. Expression analysis of PMP22/Gas3 in premalignant and malignant pancreatic lesions[J]. J Histochem Cytochem,2005,53(7):885-893.

[22] Mimori K,Kataoka A,Yoshinaga K,et al.Identification of molecular markers for metastasis-related genes in primary breast cancer cells[J]. Clin Exp Metastasis,2005,22(1): 59-67.

[23] Winslow S,Leandersson K,Larsson C.Regulation of PMP22 mRNA by G3BP1 affects cell proliferation in breast cancer cells[J]. Mol Cancer,2013,12(1):156.

[24] Li YJ,Liu G,Li Y,et al.mda-7/IL-24 expression inhibits breast cancer through upregulation of growth arrest-specific gene 3 (gas3) and disruption of β 1 integrin function[J]. Mol Cancer Res,2013,11(6):593-603.

[25] Tong D,Heinze G,Pils D,et al.Gene expression of PMP22 is an independent prognostic factor for disease-free and overall survival in breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2010,10:682.

[26] Both J,Wu T,Bras J,et al.Identification of novel candidate oncogenes in chromosome region 17p11.2-p12 in human osteosarcoma[J]. PLoS One,2012,7(1):e30907.

[27] van Dartel M,Hulsebos TJ.Characterization of PMP22 expression in osteosarcoma[J]. Cancer Genet Cytogenet,2004, 152(2):113-118.

[28] Jin ZF,Chen H,Wang JB. Expression and significance of PMP22 and TGB- β 1 in gastric carcinoma[J]. China Cancer, 2003,12(3):172-174.[靳占峰,陈鹤,王嘉倍. PMP22 和 TGF- β 1 在胃癌中的表达及意义[J].中国肿瘤,2003,12(3): 172-174.]

《肺癌可防可治》征订单

肺癌虽然是癌症死亡中的“第一杀手”,但它却是各种癌症中病因最为明确,因而是最可以预防的一种癌症。

本书内容及特色:①汇国内外新成果;②聚数十年临床功力;③析肺癌攀升发病原因;④解诊断新方法和新技术;④提切实有效防控措施;⑤讲家属关心的问题;⑥选肺癌典型病例。

主编:毛伟敏 男,主任医师,教授,博士生导师,浙江省胸外科学科带头人;从事肿瘤外科临床、科研、教学工作三十余年。擅长胸部、消化道肿瘤的转化性研究和临床诊治。

许沈华 女,研究员,从事肿瘤的基础与临床研究。1996年获国务院颁发国家政府特殊津贴的荣誉,获得浙江省政府科技成果奖9项。出版的科普读物有:《癌症浅谈》、《认识基因》等6本。

回 执 单

书 名	肺癌可防可治		
定 价	定价:30 元 征订价:200 本起订,每本 22 元,免运费	订 数	
单 位			
单位地址			
联 系 人		电 话	

汇款后请务必将汇款凭证及回执单传真至 010-59787033,款到发书。

订购 200 本以下的读者,请到我社官网购买 www.pmph.com,邮费自付。

银行转账方式:户名:北京人卫文化传播中心 开户银行:农业银行北京先农坛支行 银行账号:200101040001467

征订负责人:王中阳 电话:010-59787033

地址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号 人民卫生出版社销售部 邮编:100021