

胃癌基因标志物调控网络模型的初步建立

李 璐

(郑州大学附属肿瘤医院,河南 郑州 450003)

摘 要: [目的] 探讨胃癌基因标志物的生物学功能,并建立胃癌肿瘤细胞初级调控网络模型。[方法] 利用 GO 数据库和 KEGG 数据库,对胃癌相关的 6 个基因标志物 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9* 进行生物信息学分析。GO 筛选条件分别是“biological process”、“Homo sapiens”、“gene”,在 KEGG 中,organism 的筛选条件为“hsa”,key words 为 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9*。[结果] 综合 GO 功能分析和 KEGG 分析结果,初步建立由 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9* 基因组成的胃癌肿瘤细胞调控网络模型。[结论] 成功构建这些基因在胃癌肿瘤细胞中的初级调控网络模型,为进一步研究胃癌发病机制、胃癌肿瘤生物靶点的筛选及分子靶向治疗奠定基础。

关键词: 胃肿瘤;基因标志物;调控网络

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)08-0634-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.08.A010

Preliminary Establishment of a Regulatory Network Model of Gene Markers in Gastric Cancer

LI Lu

(Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: [Purpose] To establish a regulatory network model of gene markers in gastric cancer. [Methods] Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) databases were used to conduct bioinformatics analysis on six markers related to gastric cancer including *PTEN*, *KISS-1*, *VHL*, *p53*, *MMP-9* and *MMP-7*. Filter criteria of GO were “biological process”, “Homo sapiens” and “gene” respectively. Filter criteria of organism in KEGG was “hsa”, and key words were *MMP-7*, *KISS-1*, *VHL*, *p53*, *PTEN* and *MMP-9*, respectively. [Results] Based on the results of GO and KEGG analysis, a preliminary regulatory network model of gastric cancer cells consisting of *MMP-7*, *KISS-1*, *VHL*, *p53*, *PTEN* and *MMP-9* genes was established. [Conclusions] The successful establishment of a preliminary regulatory network model of gene markers may be useful for studies on pathogenesis, biological targets, and targeted molecular therapy of gastric cancer.

Key words: gastric neoplasms; gene markers; regulatory network

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,有着极高的发病率和死亡率。在我国,致死率仅次于肺癌、肝癌位居第 3,居消化系肿瘤之首^[1],多数患者就诊时已属中、晚期。早发现、早诊断、早治疗是提高胃癌患者生存率的关键。目前胃癌一般以外科手术治疗为主,辅助化学药物治疗^[2],虽然随着近年来医疗水平的不断提高,胃癌的治疗技术及效果都得到了一定的提升,但由于该病具有发现晚、进展快等特

点,严重影响患者的生存质量。胃癌患者能够通过胃癌根治手术及化疗等明显延长患者的生存期,但目前的治疗仅仅能够延长其生存期,仍然存在肿瘤复发和转移的风险^[3],而且胃癌根治手术及化疗可破坏患者消化系统结构,并产生营养不良、腹泻、乏力、呕吐等一系列不良反应^[3]。肿瘤的发生、发展机制极其复杂,涉及到多步骤、多基因,包括脱离原发灶并降解细胞外基质、局部和脉管浸润、肿瘤细胞黏附性改变、循环中播散和免疫逃逸、肿瘤细胞在新微环境重新生长及肿瘤血管生成等^[4]。每一个步骤都涉及

收稿日期:2016-09-30;修回日期:2016-11-18

通讯作者:李 璐, E-mail:li_lu_01@sina.com

到许多分子事件,在肿瘤新的微环境中就存在着复杂的受体网络和趋化因子,肿瘤能够自主分泌某些受体及其趋化因子去刺激肿瘤细胞的生长,对细胞的侵袭、迁移或转移起着重要的推动作用,且阳性表达者恶性程度高^[5]。

随着生物信息学技术的发展,生物信息学及各种复杂建模方法得到不断更新和进步,通过逐步建立与疾病密切相关基因的调控网络,理解肿瘤发病的根源及发生发展机制,为肿瘤多基因之间的相互作用关系以及基因突变与肿瘤发生发展之间的关系提供依据,并通过基因靶向治疗的手段,达到治疗肿瘤的目的^[6]。基因调控网络的建立及其在疾病上的应用是当今研究的热点。充分利用 GO、NCBI、GenBank、KEGG 等生物信息学数据库,寻找肿瘤基因标志物并构建复杂的基因调控网络模型,通过该基因调控网络模型来描述基因表达和调控之间的关系,这些生物信息学数据库的产生使得通过基因调控网络模型研究肿瘤的发生发展成为可能。基因本体论(gene ontology,GO)是专门对基因产物进行功能注释,并且限定于细胞情境和特定物种独立形式的基因产物。基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)整合了基因组、化学和系统功能信息,能够把从已经完成测序的基因组中得到的基因与更高级别的细胞、物种和生态系统水平的系统功能关联起来。拥有强大的图形功能是 KEGG 数据库最显著的特点。本研究通过 CNKI、万方、维普等文献数据库关键词检索 *PTEN*、*MMP-7*、*MMP-9*、*p53*、*VHL*、*KISS-1* 等基因和胃癌,发现这些基因均与胃癌肿瘤的发生发展密切相关^[7-13],通过分析及整合,最终选取了 6

个与胃癌肿瘤细胞转移密切相关的基因 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9*。本研究以此为基础,进一步对 6 个基因进行 GO 功能注释以及 KEGG 分析,构建这些基因在胃癌肿瘤细胞中的初级调控网络模型,为进一步研究胃癌发病机制奠定基础,并为胃癌肿瘤

生物靶点的选择及分子靶向治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

目前,临床上经常研究与肿瘤细胞密切相关的基因标志物:*PTEN*、*MMP-7*、*MMP-9*、*p53*、*VHL*、*KISS-1*。

1.2 基因标志物的 GO 分析

GO 分析时,进入 AmiGO 的首页(<http://geneontology.org>),筛选条件为“biological process”、“Homo sapiens”、“gene”,分别对与胃癌肿瘤细胞密切相关的基因标志物(*MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9*)进行 GO 功能注释初步分析。

1.3 基因标志物的 KEGG 分析

基因标志物进行 KEGG 分析时,先进入 KEGG 信号通路数据库的首页(<http://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>),筛选条件 organism 为“hsa”,key words 为 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9*。查询基因标志物在胃癌患者机体中调控网络。

2 结 果

2.1 基因标志物的 GO 分析结果

GO 分析分类主要是依据基因和蛋白质在细胞中所发挥的作用,该作用主要分为分子功能(molecular function)、细胞组分(cellular component)和生物过程(biological process)共三大部分。*MMP-7* 基因的 GO 分析结果显示(Table 1),*MMP-7* 具有生物过程、分子功能和细胞组分三种功能,其中,生物过程主要

Table 1 Results of GO analysis for *MMP-7* gene

Gene	Name	Gene ontology	GO number
<i>MMP-7</i>	Metalloendopeptidase activity	Molecular_function	GO:0004222
	Proteinaceous extracellular matrix	Cellular_component	GO:0005578
	Extracellular space	Cellular_component	GO:0005615
	Proteolysis	Biological_process	GO:0006508
	Aging	Biological_process	GO:0007568
	Heparin binding	Molecular_function	GO:0008201
	Zinc ion binding	Molecular_function	GO:0008270
	Cell surface	Cellular_component	GO:0009986
	Response to nutrient levels	Biological_process	GO:0031667
	Estrous cycle	Biological_process	GO:0044849
	Maternal process involved in female pregnancy	Biological_process	GO:0060135
	Cellular response to mechanical stimulus	Biological_process	GO:0071260

涉及到蛋白质水解、老化、女性怀孕的过程、对机械刺激的细胞反应等；细胞组分涉及到细胞外基质蛋白、细胞表面等；分子功能涉及到金属基质蛋白酶的代谢活动、锌离子结合等。

KISS-1 基因的 GO 功能分析结果显示 (Table 2), *KISS-1* 具有生物过程、分子功能和细胞组分三种功能，生物过程主要涉及到丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 活化、细胞增殖的负调控、激素分泌的正调控、G-蛋白偶联受体信号传导途径、磷脂酶C 激活 G-蛋白偶联受体信号途径等多种信号通路。*KISS-1* 涉及到的细胞组分：细胞表面、质膜、细胞器膜等；分子功能：神经肽结合、蛋白结合、活化神经肽受体等。

VHL, *p53* 基因的 GO 功能分析结果显示 (Table 3), *VHL* 基因主要的生物过程是蛋白的泛素化。*p53* 在生物过程和细胞组分中起着重要的作用, *p53* 可参

与凋亡过程, 在凋亡信号通路中起正调控作用。

PTEN 基因的 GO 分析结果显示 (Table 4), *PTEN* 具有生物过程、分子功能和细胞组分三种功能, 生物过程主要涉及到磷脂代谢过程、先天免疫应答、磷酸肌醇代谢过程、表皮生长因子受体信号、神经营养因子受体 TRK 信号通路、磷脂酰肌醇生物合成过程、磷脂酰肌醇介导的信号、小分子代谢过程、T 细胞受体信号传导途径等多种信号通路，分子功能主要涉及到磷脂酰-3,4-二磷酸-3-磷酸酶活性、磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯-3-磷酸酶活性, 细胞组分主要涉及到细胞质。

MMP-9 基因的 GO 分析结果显示 (Table 5), 该基因涉及多种功能, 生物过程涉及到骨骼的发育、胚胎着床、白细胞迁移、蛋白质磷酸化的正调控、蛋白质水解、细胞外基质分解、巨噬细胞分化、胶原蛋白的分解代谢过程、内胚层细胞分化、细胞凋亡过程的

Table 2 Results of GO analysis for *KISS-1* gene

Gene	Name	Gene ontology	GO number
<i>KISS-1</i>	Activation of mapk activity	Biological_process	GO:0000186
	Negative regulation of cell proliferation	Biological_process	GO:0008285
	Cell surface	Cellular_component	GO:0009986
	Neuropeptide binding	Molecular_functions	GO:0042923
	Positive regulation of hormone secretion	Biological_process	GO:0046887
	Arachidonic acid secretion	Biological_process	GO:0050482
	Positive regulation of synaptic transmission	Biological_process	GO:0050806
	Positive regulation of stress fiber assembly	Biological_process	GO:0051496
	Protein binding	Molecular_function	GO:0005515
	Plasma membrane	Cellular_component	GO:0005886
	Integral component of plasma membrane	Cellular_component	GO:0005887
	G-protein coupled receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0007186
	Phospholipase c-activating g-protein coupled receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0007200
	Neuropeptide receptor activity	Molecular_function	GO:0008188
	Integral component of membrane	Cellular_component	GO:0016021
	Intracellular membrane-bounded organelle	Cellular_component	GO:0043231

Table 3 Results of GO analysis for *VHL* and *p53* genes

Genes	Name	Gene ontology	GO number
<i>VHL</i>	Membrane	Cellular_component	GO:0016020
	Protein ubiquitination	Biological_process	GO:0016567
<i>p53</i>	Blood coagulation	Biological_process	GO:0007596
	Cellular response to stress	Biological_process	GO:0033554
	Cell cycle checkpoint	Biological_process	GO:0000075
	Notch signaling pathway	Biological_process	GO:0007219
	Positive regulation of protein insertion into mitochondrial membrane involved in apoptotic signaling pathway	Biological_process	GO:1900740
	Nucleoplasm	Cellular_component	GO:0005654

Table 4 Results of GO analysis for *PTEN* gene

Gene	Name	Gene ontology	GO number
<i>PTEN</i>	Phospholipid metabolic process	Biological_process	GO:0006644
	Innate immune response	Biological_process	GO:0045087
	Inositol phosphate metabolic process	Biological_process	GO:0043647
	Epidermal growth factor receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0007173
	Neurotrophin TRK receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0048011
	Phosphatidylinositol biosynthetic process	Biological_process	GO:0006661
	Phosphatidylinositol-mediated signaling pathway	Biological_process	GO:0048015
	Small molecule metabolic process	Biological_process	GO:0044281
	T cell receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0050852
	Fc-epsilon receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0038095
	Fibroblast growth factor receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0008543
	Cytosol	Cellular_component	GO:0005829
	Phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate 3-phosphatase activity	Molecular_function	GO:0051800
	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase activity	Molecular_function	GO:0016314
	Inositol-1,3,4,5-tetrakis phosphate 3-phosphatase activity	Molecular_function	GO:0051717

Table 5 Results of GO analysis for *MMP-9* gene

Gene	Name	Gene ontology	GO number
<i>MMP-9</i>	Skeletal system development	Biological_process	GO:0001501
	Ossification	Biological_process	GO:0001503
	Proteinaceous extracellular matrix	Cellular_component	GO:0005578
	Embryo implantation	Biological_process	GO:0007566
	Leukocyte migration	Biological_process	GO:0050900
	Positive regulation of protein phosphorylation	Biological_process	GO:0001934
	Endopeptidase activity	Molecular_function	GO:0004175
	Metalloendopeptidase activity	Molecular_function	GO:0004222
	Serine-type endopeptidase activity	Molecular_function	GO:0004252
	Protein binding	Molecular_function	GO:0005515
	Collagen binding	Molecular_function	GO:0005518
	Extracellular region	Cellular_component	GO:0005576
	Extracellular space	Cellular_component	GO:0005615
	Proteolysis	Biological_process	GO:0006508
	Metallopeptidase activity	Molecular_function	GO:0008237
	Zinc ion binding	Molecular_function	GO:0008270
	Extracellular matrix disassembly	Biological_process	GO:0022617
	Macrophage differentiation	Biological_process	GO:0030225
	Collagen catabolic process	Biological_process	GO:0030574
	Endodermal cell differentiation	Biological_process	GO:0035987
	Identical protein binding	Molecular_function	GO:0042802
	Negative regulation of apoptotic process	Biological_process	GO:0043066
	Negative regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway	Biological_process	GO:2001243
	Positive regulation of vascular smooth muscle cell proliferation	Biological_process	GO:1904707
	Positive regulation of receptor binding	Biological_process	GO:1900122
	Positive regulation of release of cytochrome c from mitochondria	Biological_process	GO:0090200
	Extracellular exosome	Cellular_component	GO:0070062
	Positive regulation of keratinocyte migration	Biological_process	GO:0051549
	Ephrin receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0048013
	Positive regulation of epidermal growth factor receptor signaling pathway	Biological_process	GO:0045742
	Positive regulation of DNA binding	Biological_process	GO:0043388

负调控、表皮生长因子受体信号传导途径的正调节等多种信号通路。分子功能涉及到丝氨酸型内肽酶的活化、金属蛋白酶的活化、锌离子结合等,细胞组分涉及到细胞外基质蛋白等。

2.2 胃癌调控网络模型的建立

在 GO 功能分析的基础上,利用 KEGG 数据库对本研究所选出基因标志物 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN*、*MMP-9* 基因进行 KEGG 分析,成功建立基因标志物参与的胃癌肿瘤细胞调控网络(Figure 1)。*KISS-1* 和 *p53* 均可通过 VEGF 信号通路进而调控血管的生成,*VHL* 和 *MMP-7* 可通过调节致癌信号通路 Wnt/ β -catenin 进而调控血管生成;*PTEN* 可通过调节 Wnt/ β -catenin 和 VEGF 信号通路来调控血管生成。其中 *KISS-1*、*VHL* 和 *PTEN* 负调控血管生成,*p53*、*MMP-7* 和 *MMP-9* 正调控血管生成。其中 *KISS-1* 和 *MMP-7* 等基因参与胃癌肿瘤细胞调控的具体机制等内容尚不清楚,有待进一步深入研究。

3 讨论

目前,科研工作者及临床医生普遍认为,肿瘤基因标志物检测是肿瘤最有效的预警方式,基因标志物突变的检测是胃癌早期诊断筛查的最有效的临床分子生物学手段。癌症常规治疗包括外科手术、化学治疗和放射治疗,三种治疗手段受到肿瘤病理分期、药物剂量、毒副作用的限制及影响^[14]。随着医学生物技术的发展,分子靶向治疗以其低毒副作用和高效

率的治疗效果,成为癌症治疗研究的热点^[15]。分子靶向药物按性质可分为单克隆抗体和单靶点或多靶点的小分子抑制剂,故又称为“生物导弹”。分子靶向药物可以特异地抑制肿瘤细胞信号转导通路或直接影响肿瘤细胞分化、增殖和转移,以达到抑制和治疗癌症的目的^[14,15]。本研究通过查阅文献筛选到与胃癌的发生发展密切相关的基因 *MMP-7*、*KISS-1*、*VHL*、*p53*、*PTEN* 和 *MMP-9* 等,并通过 GO 功能注释和 KEGG 分析成功构建胃癌肿瘤细胞初级调控网络模型,为胃癌早期诊断筛查及其发病机制的研究奠定一定的分子基础,并为胃癌生物靶点的选择及分子靶向治疗提供一定的理论依据。

由调控网络模型可知,*MMP-7*、*COX-2*、*VEGF* 均能够促进新生血管的形成,并有大量的研究结果证实。*MMP-7* 在新生血管形成中的作用已得到大量研究的证实,它不但直接促进肿瘤血管的形成,还可通过刺激血管内皮细胞 DNA 合成或降解细胞外基质来间接促进血管形成^[16,17]。研究表明,*COX-2* 可能通过促进前列腺素的合成抑制机体免疫监视功能、促进血管生成和阻止细胞凋亡等机制参与肿瘤的形成^[18],同时具有抑制肿瘤细胞凋亡、调控肿瘤细胞周期、促进肿瘤血管形成和增加肿瘤细胞侵袭、转移的潜能^[19]。*VEGF* 是肾癌中主要的血管形成因子^[1],可通过内皮细胞上的特异受体,直接刺激内皮细胞的增殖,并产生纤维蛋白溶酶原激活剂和胶原酶等,促进基质膜的溶解,促使内皮细胞的移动,有利于新生血管的形成及肿瘤细胞的脱落,促进肿瘤细胞的扩散^[20]。

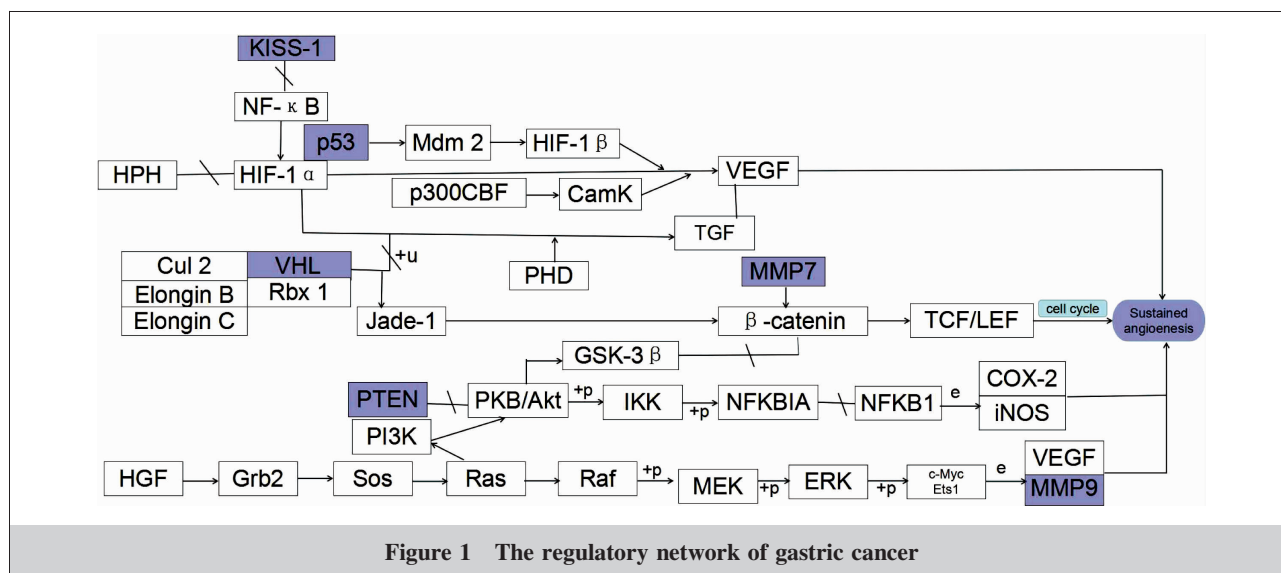


Figure 1 The regulatory network of gastric cancer

VHL 基因定位于染色体 3p25-26,是具有代表性的抑癌基因,VHL 基因失活可导致 VHL 蛋白合成受阻,与胃癌、肝癌、肾癌等以及其他癌的发生发展密切相关^[21,22]。pVHL 能够维持转录因子 Jade-1 的稳定,而 Jade-1 则可以通过泛素化降解 β -catenin,通过降解 β -catenin 使致癌信号通路 Wnt/ β -catenin 被抑制^[23]。Datta 等^[24]首先筛选了一个与 VHL 蛋白 β 区非常类似的氨基酸序列,然后在裸鼠背侧的透明细胞癌移植瘤中注射此氨基酸序列,最终肿瘤发生了部分消退的现象,研究结果表明肿瘤的发展与浸润可以依靠 VHL 的氨基酸片段阻止。近期,出现一些索拉非尼(Sorafenib)、贝伐单抗(Bevacizumab)和替西罗莫司(Temsirolimus)等一些调控 VHL 通路下游基因的新药。这些新药在临床基因治疗中都发挥了一定的作用,获得了良好的治疗效果。同时,对于 VHL 与 pVHL 的作用机制,人们不断地进行深入的探索。

p53 是目前公认的一种调节细胞凋亡基因,也是胃癌组织中最常发生变异的肿瘤抑制基因,p53 失活可能在胃癌的发生发展中起着重要的作用。刘伟等^[25]将 p53 蛋白定位于细胞核,并发现 p53 在胃癌组织中的表达与胃癌的发生密切相关。有研究^[26]通过研究 p53 蛋白在胃癌患者中的表达发现,p53 的表达和胃癌患者 Lauren 分型、淋巴结转移密切相关。韩杰等^[27]研究发现 p53 与细胞凋亡密切相关,p53 蛋白可通过抑制肿瘤细胞的凋亡引起肿瘤多药耐药性(multidrug resistance,MDR),同时可上调 P-gp 及 Survivin、bcl-2 等耐药基因的表达。Sandig 等^[28]通过腺病毒转染稳定表达 p53 基因的肿瘤细胞系的方法,结果发现 p53 基因的过表达能够促进肿瘤细胞的凋亡。Vikhanskaya 等^[29]研究发现,约 50% 的 p53 基因突变可以导致肿瘤的发生。He 等^[30]研究发现姜黄素可以通过促进 p53 的表达,从而加速肿瘤细胞的凋亡来改善患者的健康状况。2003 年 p53 腺病毒注射液作为世界上第一个癌症基因治疗药物在中国诞生,使基因靶向治疗从实验室阶段向临床应用阶段成为可能,这对临床上肿瘤的基因靶向治疗具有重要意义。

PTEN 是第一个被发现的具有磷酸酯酶作用且对细胞的增殖起负调控作用的抑癌基因。PTEN 蛋白在胃癌等多种恶性肿瘤中表达下调,PTEN 发生

突变、缺失或甲基化,构成 PTEN 表达下调的分子基础,往往会导致其抑癌功能的丧失,引起肿瘤的发生^[31,32]。郑华川等^[33]采用 SABC 免疫组化方法研究 PTEN 蛋白与胃癌的相关性,发现 PTEN 蛋白在胃癌发生发展的不同阶段表现出下调表达模式,PTEN 蛋白可作为胃癌病理生物学行为的客观指标。PTEN 蛋白不仅和胃癌的组织分化与分期有关,PTEN 蛋白还和肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移、PTEN 分期相关,其蛋白表达越低,患者预后越差^[34]。KISS-1 基因的功能及抑制肿瘤增殖和转移的机制尚不清楚。大量研究结果表明,KISS 蛋白可能是通过 metastatin 蛋白、MMPs 家族、Scr 癌蛋白或直接抑制肿瘤细胞的增殖及增殖,促进肿瘤细胞的凋亡^[35]。Lee 等^[36]利用基因芯片技术识别 KISS 基因在胃癌中的表达情况发现,KISS-1 可通过 MMP-9 对胃癌肿瘤产生抑制作用。Wang 等^[37]通过免疫组化技术发现 KISS-1 基因与胃癌的临床分期和淋巴转移呈负相关,与肿瘤的分化程度呈正相关。

MMP-7、MMP-9 同属于基质金属蛋白酶,是该家族重要成员。MMP-9 蛋白对肿瘤的影响主要表现在:能够诱导肿瘤的侵袭和增殖,同时也能够促使肿瘤细胞的转移,这主要是因为 MMP-9 蛋白在水解细胞外基质时会产生一些生物活性片段。在多种恶性肿瘤中,MMP-9 强烈上调表达。王宏道^[38]研究通过 HE 免疫组织化学的方法,发现 MMP-9 蛋白的高表达与胃癌的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移及浸润程度有关,而且发现 MMP-9 和 KISS-1 在胃癌的发展进程中呈负相关。MMP-7 是 MMPs 家族分子量最小的成员,是血管发生启动系统中的成员之一,参与细胞外基质的降解,破坏机体防御肿瘤浸润及转移的能力,并与肿瘤新生血管的形成密切相关。MMP-7 的高表达与胃癌密切相关^[39],潘留兰等^[40]利用免疫组化 SP 法分析 MMP-7 蛋白在胃癌组织中的表达,发现 MMP-7 在癌旁组织表达低于胃癌组织,而且 MMP-7 的表达与肿瘤的浸润程度呈正相关,肿瘤细胞可能通过可溶性介质或膜黏合分子与间质细胞进行信息交流,同时发现 MMP-7 表达高的患者,癌细胞向周围组织浸润的能力较强。

泛素化可对靶蛋白进行特异性修饰,并调控细胞增殖、分化、凋亡、转录调控、信号传递等活动的调控,泛素化与肿瘤心血管疾病的发生密切相关^[41],故

VHL 基因对胃癌肿瘤的发生存在密切联系。MMP-7 和 MMP-9 蛋白定位于细胞外基质,并具有基质金属蛋白酶活性和蛋白水解的生物过程,另外 MMP-9 蛋白能够通过调控细胞的增殖及凋亡过程,进一步调控。KISS-1 蛋白定位于细胞膜、质膜及细胞器膜上,具有蛋白结合功能和神经肽结合功能,参与细胞增殖、MAPK 活性激活以及信号的转导途径。p53 定位于核质,是细胞周期关卡,能够调控细胞凋亡及 Notch 信号通路。通过 GO 功能注释发现 PTEN 作用机制主要是调控磷酸脂醇代谢、表皮生长因子受体信号通路等,以达到够诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞粘附、迁移和分化。

综上所述,基因的靶向治疗在胃癌的早期诊断及治疗过程中起着重要的作用,也将是今后胃癌科研及临床研究的重点。本研究初步构建的胃癌肿瘤细胞调控网络,为胃癌的靶向治疗提供一定的理论依据,而且随着以后研究的不断深入,经过对胃癌调控网络不断进行补充完善,逐步实现胃癌的个性化治疗。

本研究对 6 个与胃癌肿瘤细胞转移密切相关的基因 MMP-7、KISS-1、VHL、p53、PTEN、MMP-9 进行 GO 功能注释以及 KEGG 分析,并成功构建这些基因在胃癌肿瘤细胞中的调控网络模型,为进一步研究胃癌发病机制奠定基础。

(致谢:感谢郑州大学附属肿瘤医院为我提供良好的实验环境和学术风气,同时也要感谢那些曾经帮助过的同仁!)

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] Wang ZJ, Bi JW. Clinicopathological characteristics, and progress of diagnosis and treatment of sclerosing gastric cancer [J]. Chongqing Medicine, 2016, 45(7): 977-980. [王忠俊, 毕建威. 硬化性胃癌的临床病理特点及诊治进展 [J]. 重庆医学, 2016, 45(7): 977-980.]
- [3] Mahipal A, Choi M, Kim R. Second-line treatment of advanced gastric cancer: where do we stand? [J]. J Natl Compr Cancer N Jncn, 2015, 13(10): 1281-1292.
- [4] Verkaar F, Cadigan KM, Van AR. Celebrating 30 years of Wnt signaling [J]. Sci Signal, 2012, 5(254): mr2.
- [5] Zhu Q, Han X, Peng J, et al. The role of CXC chemokines and their receptors in the progression and treatment of tumors [J]. J Mol Histol, 2012, 43(6): 699-713.
- [6] Funk GA, Jansen VAA, Bonhoeffer S, et al. Spatial models of virus-immune dynamics [J]. J Theor Biol, 2005, 233: 221-236.
- [7] Ma YY, Fu DX, Ma WC. Expression of PTEN and PDCD4 in gastric cancer and their correlation with prognosis [J]. Ningxia Medical Journal, 2015, 37(1): 19-21. [马玉英, 付冬晓, 马微春. PTEN 和 PDCD4 在胃癌组织中表达及与预后的关系 [J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(1): 19-21.]
- [8] Guo QX, Pu X, Wang XH, et al. The expression and significance of CD44V6, MMP-7 and E-cadherin in colorectal carcinoma [J]. Modern Preventive Medicine, 2013, 40(23): 4478-4481. [郭庆喜, 蒲霞, 王玺皓, 等. 结直肠癌组织中 CD44V6、MMP-7 和 E-cadherin 表达及临床意义 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(23): 4478-4481.]
- [9] Qu MH, Guo WJ, Zhang HW, et al. Expression and correlation of S100A4 and MMP-9 in gastric cancer [J]. Journal of Weifang Medical College, 2013, 35(6): 425-427. [曲明辉, 郭文君, 张洪旺, 等. S100A4、MMP-9 在胃癌组织中的表达及相关性研究 [J]. 潍坊医学院学报, 2013, 35(6): 425-427.]
- [10] Tang X, Hu G, Xu C, et al. HZ08 reverse the aneuploidy-induced cisplatin-resistance in Gastric cancer by modulating the p53 pathway [J]. Eur J pharmacol, 2013, 720(1): 84-97.
- [11] Tamizhalagan S, Muthuswami M, Periasamy J, et al. Up-regulated, 7q21-22 amplicon candidate gene SHFM1 confers oncogenic advantage by suppressing p53 function in gastric cancer [J]. Cell Signal, 2015, 27(6): 1075-1086.
- [12] Cao Z, Hwi Song J, Kim CJ, et al. Genetic and epigenetic analysis of the VHL gene in gastric cancers [J]. Acta Oncol, 2008, 47(8): 1551-1556.
- [13] Yang Z, Dai DQ, Du YY. Promoter hypermethylation of KiSS-1 gene in gastric cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2010, 22(4): 280-284.
- [14] Zhang ZJ, Cheng G. Advances of molecular targeted therapy for non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of New Drug, 2005, 14(10): 1141-1145. [张子瑾, 程刚. 分子靶向药物治疗非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(10): 1141-1145.]
- [15] Dong B, Zhu YM. Molecular-targeted therapy for cancer [J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 29(3): 370-375. [董兵, 朱毅敏. 癌症分子靶向治疗的研究现状 [J]. 癌症, 2010, 29(3): 370-375.]
- [16] Guan PP, Yu X, Guo JJ, et al. By activating matrix metalloproteinase-7, shear stress promotes chondrosarcoma cell motility, invasion and lung colonization [J]. Oncotarget, 2015, 6(11): 9140-9159.
- [17] Ito T, Ishii GS, Yano K, et al. Degradation of soluble VEGF receptor-1 by MMP-7 allows VEGF access to endothelial cells [J]. Blood, 2009, 113(10): 2363-2369.
- [18] Xu XC. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development [J]. Anti-Cancer Drug, 2002, 13

- (2):127-137.
- [19] Li XL,Zhu WJ,Wang MM,et al. Study on the relationship of helicobater pylori infection and expression of COX-2 in colorectal cancer[J]. Modern Oncology,2015,23(2):238-240.[李小亮,朱卫健,王玫玫,等.大肠癌患者Hp感染与环氧化酶-2表达的相关性[J].现代肿瘤医学,2015,23(2):238-240.]
 - [20] Lainakis G,Bamias A. Targeting angiogenesis in renal cell carcinoma [J]. Curr Cancer Drug Targets,2008,8(5):349-358.
 - [21] Lee WK, Lee SE, Hong SK, et al. Characteristics and prognostic value of papillary histologic subtype in non-metastatic renal cell carcinoma in Korea;a multicenter study[J]. Urol J,2014,11:1884-1890.
 - [22] Nyhan MJ,O'Sullivan GC,McKenna SL. Role of the VHL (Von Hippel-Lindau) gene in renal cancer;a multifunctional tumour suppressor [J]. Biochem Soc T,2008,36(3):472-478.
 - [23] Lavergne E,Hendaoui I,Coulouarn C,et al. Blocking Wnt signaling by SFRP-like molecules inhibits in vivo cell proliferation and tumor growth in cells carrying active β -catenin[J]. Oncogene,2010,30(4):423-433.
 - [24] Datta K,Sundberg C,Karumanchi SA,et al. The 104-123 amino acid sequence of the beta-domain of von Hippel-Lindau gene product is sufficient to inhibit renal tumor growth and invasion[J]. Cancer Res,2001,61(5):1768-1775.
 - [25] Liu W,Yu YH,Ouyang XN,et al. Clinical significance of P53 and Ki67 expression in gastric cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology,2011,19(4):367-373.[刘伟,余英豪,欧阳学农,等.P53和Ki67在胃癌中的表达及其临床意义[J].世界华人消化杂志,2011,19(4):367-373.]
 - [26] Ayed DB,Khabir A,Abid M,et al. Clinicopathological and prognostic significance of p53,Ki-67,and Bcl-2 expression in Tunisian gastric adenocarcinomas[J]. Acta Histochem,2014,116(8):1244-1250.
 - [27] Han J,Tan BB,Geng W,et al. Correlation of expression of P-glycoprotein and inhibitor of apoptosis proteins to chemosensitivity in gastrointestinal carcinoma tissues[J]. Chinese Journal of Cancer,2008,11(2):1166-1171.[韩杰,檀碧波,耿玮,等.消化道肿瘤组织中P-gp、凋亡抑制蛋白表达与体外化疗药敏感性的关系及其意义[J].癌症,2008,11(2):1166-1171.]
 - [28] Sandig BV,Brand K,Herwig S,et al. p16 and p53 genes transferred with the help of adenovirus to induce apoptotic tumor cell death[J]. Ugeskr Laeger,1997,159(46):6825-6830.
 - [29] Vikhanskaya FD,Incalci M,Broggini M. p73 competes with p53 and at tenuates its response in a human ovarian cancer cell line[J]. Nucleic Acid Res,2000,28(2):513-519.
 - [30] He ZY,Shi CB,Wen H,et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin[J]. Cancer Invest,2011,29(3):208-213.
 - [31] Vasudevan KM,Burikhanov R,Goswami A,et al. Suppression of PTEN expression is essential for anti apoptosis and cellular transformation by oncogenic ras [J]. Cancer Res,2007,67(21):10343-10350.
 - [32] Xiao L,Long TF,He C. Effects of MAPK signal transduction inhibitors on endometrial carcinoma cells with different PTEN status and its mechanism [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui,2014,49(5):613-617.[肖兰,龙腾飞,何婵. MAPK通路抑制剂对不同PTEN状态子宫内膜癌细胞作用及机制 [J]. 安徽医科大学学报,2014,49(5):613-617.]
 - [33] Zheng HC,Chen Y,Kuang LG,et al. Expression of PTEN-encoding product in different stage of carcinogenesis and progression of gastric carcinoma [J]. China Journal of Oncology,2003,25(1):13-16.[郑华川,陈颖,况立革,等. PTEN编码产物在胃癌发生发展不同阶段中的表达及意义[J].中华肿瘤杂志,2003,25(1):13-16.]
 - [34] Kang YH, Lee HS, Kim WH. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma[J]. Lab Invest,2002,82(3):285-291.
 - [35] Ren LW. Significance of KISS-1 mRNA and COX-2 mRNA in Hepatocellular carcinoma[D]. Zhengzhou University,2011.[任连伟. KISS-1和COX-2基因表达在原发性肝癌中的意义[D]. 郑州大学,2011.]
 - [36] Lee KH, Kim JR. Kiss-1 suppresses MMP-9 expression by activating p38 MAP kinase in human stomach cancer[J]. Oncol Res,2009,18(2-3):107-116.
 - [37] Wang ZH,Feng XS,Wang GP,et al. Expression and clinical significance of KiSS-1 and E-cadherin in gastric cardia carcinoma[J]. Chin J Gastrointest Surg,2007,10(4):380-382.
 - [38] Wang HD. Expression and Clinical significance of Kiss-1 and MMP-9 in Gastric carcinoma[D]. China Medicine University,2014.[王宏道. Kiss-1与MMP-9在胃癌组织中的表达及临床意义[D]. 中国医科大学,2014.]
 - [39] Guo Y,Wan YL. Matrix metalloproteinase-7 mRNA expression in gastric carcinoma[J]. China Journal of General Surgery,2000,15(2):82-84.[郭源,万远廉.基质金属蛋白酶-7基因在胃癌中的表达[J]. 中华普通外科杂志,2000,15(2):82-84.]
 - [40] Pan LL,Bao XL,Chen YS,et al. The significance of MMP-2 and MMP-7 protein wxpression in human gastric carcinoma[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis,2007,11(1):84-86.[潘留兰,鲍晓蕾,陈永胜,等.MMP-2,MMP-7蛋白在胃癌组织中表达的意义[J].中国实验诊断学,2007,11(1):84-86.]
 - [41] Wang X,Wei XF,Zhang HQ. Role of Protein Ubiquitination and its Functional Importance [J]. Science China(Life Sciences),2015,10(1):1074-1082.[王翔,魏潇凡,张宏权.泛素化的功能及其意义[J].中国科学:生命科学,2015,10(1):1074-1082.]