

错配修复基因在消化道肿瘤中作用的研究进展

高继英¹, 石代乐², 张林西³, 赵松⁴

1. 河北北方学院附属第一医院高压氧科, 河北 张家口 075000;

2. 河北北方学院附属第一医院神经外科, 河北 张家口 075000;

3. 河北北方学院病理教研室, 河北 张家口 075000; 4. 河北医科大学基础医学院病理教研室, 河北 石家庄 050017

关键词: 错配修复基因; 大肠癌, 遗传性, 非息肉性; 微卫星; 不稳定性; 消化道肿瘤

中图分类号: R 735 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)01-0136-03

错配修复(mismatch repair)基因是在遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)中分离到的一组遗传易感基因, 错配修复基因的种系突变导致细胞错配修复功能缺陷, 从而产生遗传不稳定, 表现为复制错误或微卫星不稳定性(microsatellite instability), 因而容易发生肿瘤^[1]。本文就错配修复基因的结构、功能、主要作用, 及其与消化道肿瘤发生、发展的关系等作一简要综述。

1 错配修复基因概述

DNA 错配修复基因(DNA mismatch repair gene)首先发现于细菌和酵母中, 人类基因组中也有其类似物存在。这种基因的突变在 HNPCC 和散发性结肠癌(sporadic colorectal cancer, SCRC)的发病过程中起重要作用。DNA 错配修复基因是继癌基因与抑癌基因之后另一类肿瘤相关基因, 这是在肿瘤发病的分子机制方面的又一重大进展。错配修复基因是一类和人类的错配修复反应有关的基因, 是纠正碱基错配的主要因子, 最早是由 Bronner 等发现的, 目前发现的此类基因有: hMLH1、hMLH3、hMSH2、hMSH3、hMSH4、hMSH5、hMSH6、hPMS1、hPMS2, 其染色体定位、功能见表 1^[2]。错配修复基因的错配修复过程类似于大肠杆菌, 由有错配结合活性的 MutS 同源二聚体和能与蛋白质相互作用的 MutL 同源二聚体参与, 这两种同源二聚体又结合形成四聚体复合物(图 1)^[3], 从而启动错配修复, 切除含有错配碱基的一段 DNA 链, 这样就有效地防止了 DNA 复制错误或微卫星不稳定性的产生, 同时需要增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、复制因子、DNA

聚合酶及外切酶等蛋白质的共同参与。由于错配修复基因的缺陷, 导致在 DNA 复制过程中, 碱基错配增多, 使其中一条 DNA 链的长度发生变化, 细胞自发突变频率增加, 基因突变不断积累, 细胞生长及凋亡失控, 最终导致肿瘤发生^[4]。

消化道肿瘤致病因素很多, 包括: 饮食、环境因素、叶酸代谢、乙醇代谢、细胞周期调控、致癌物代谢、癌基因、DNA 修复等。错配修复基因在消化道肿瘤形成与发展中的作用机制大致如下。

2 错配修复基因在消化道肿瘤形成与发展中的作用机制

2.1 错配修复功能缺陷导致肿瘤易感 错配修复系统中任何一种基因突变, 都会引起错配修复功能缺陷, 从而增加癌基因或抑癌基因的突变率, 即可导致肿瘤易感。有研究显示 hMLH1、hMSH2 基因在 SCRC 肿瘤发生的早期可能已经发生突变, 且持续作用于 SCRC 肿瘤的发展^[5]。hMSH3、hMLH3 和 hMSH6 基因功能缺陷仅参与了部分 SCRC 的发生过程^[6]。另有研究证实 hMLH1、hMSH2 和 hPMS1 在促成食管癌发生过程中起作用, 其表达水平下降提示食管癌组织错配修复能力异常^[7-10]。一个大型多中心

表 1 人类错配修复基因

基因	染色体定位	功能	对应同源物	
			E. coli	S. cerevisiae
hMSH2	2p16-22	识别错配	MutS	Msh2
hMSH6	2p16	与 hMSH2 形成复合物	MutS	Msh6
hMSH5	6p21.3	参与减数分裂重组	MutS	Msh5
hMSH4	1p31	参与减数分裂重组	MutS	Msh4
hMSH3	5q11-13	与 hMSH2 形成复合物	MutS	Msh3
hMLH1	3p21.3-23	与错配点结合并修复	MutL	Mlh1
hPMS1	2p31-32	与 hMLH1 形成复合物	MutL	Pms1
hPMS2	7q22	与 hMLH1 形成复合物	MutL	Pms2
hMLH3	14q24.3	与 hMLH1 形成复合物	MutL	Mlh3

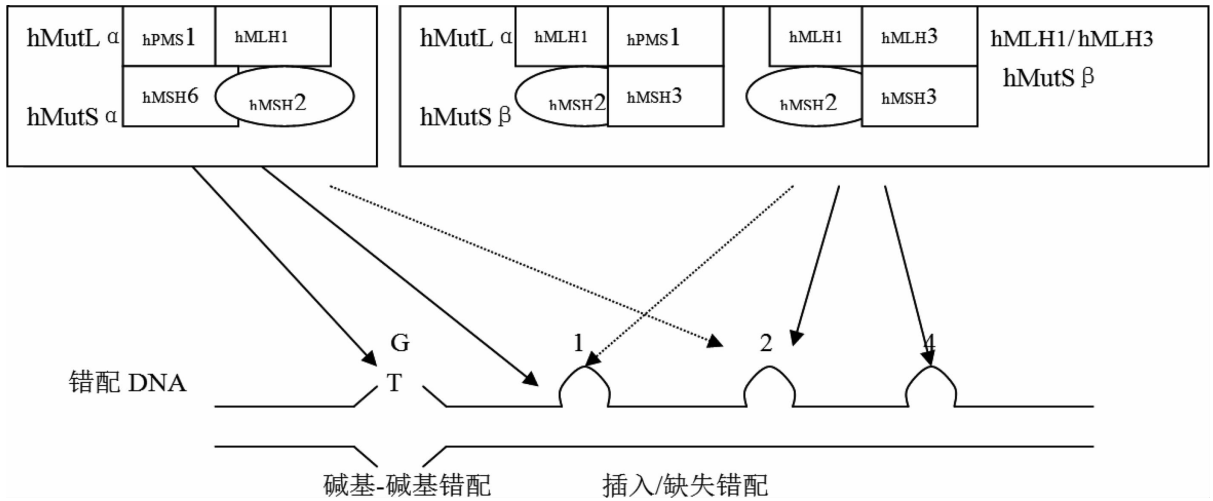


图 1 人类错配修复机制模式图

的研究(消化道肿瘤病例来源于英国、日本、新加坡)显示,在英国和新加坡队列中,有 DNA 错配修复基因缺陷的消化道肿瘤患者更多地发生抑癌基因 KRAS 的突变^[11]。

2.2 错配修复基因与微卫星不稳定性 微卫星 DNA 是大量随机分布于真核生物整个基因组中的 1~6 个简单重复核苷酸序列,微卫星不稳定性是指由于复制错误(replication errors, RER)引起的简单重复序列的增加或丢失,其在恶性肿瘤发生发展过程中的作用已广受重视^[12]。微卫星序列中存在 30 多个基因突变,如转化生长因子-β 受体 II、胰岛素样生长因子受体 II、DNA 修复蛋白 MRE11A、Hrad 50、前凋亡因子 Bax、hMSH3 和 hMSH6 等^[13]。这些基因在细胞功能和转导途径中发挥多种作用,由于这种广泛存在的突变,基因组不稳定性增加,突变几率随之大大增加,从而导致包括细胞生长、分化、凋亡、转移等的相关基因发生突变,使得肿瘤更易发生、恶化甚至转移。Woerner 等^[14]通过动物实验证实,错配修复基因缺陷小鼠是分析微卫星不稳定性肠道癌变的有用分子模型系统。大部分研究证实 hMLH1、hMLH2 与消化道肿瘤发生发展及分化程度密切相关。另有研究发现 hMLH1、hMLH2、hMLH3 基因缺陷是判断胰腺癌手术治疗预后有价值的指标^[15-16]; hMLH1、hMLH3、hMSH3、hMSH5 基因功能缺陷在肝癌的发生和发展过程中起重要作用^[17-18]; hMSH6 在结直肠癌发生过程中可能为一低风险基因,也可能通过与其他基因共同叠加起作用^[19]; hMLH3 基因可能作为一低风险的等位基因,与其他等位基因相互作用,在某些家族中增加了患食管癌和胃癌的风险^[20-21]。hMLH1、hMSH2 在肝门胆管癌中的失表达在肿瘤的发生、发展及转移中起重要作用,是判断预后有价值的指标^[22]。

2.3 错配修复基因甲基化 在人类基因组中,大部

分基因的 5' 启动子富含 CpG 并且长度 > 197 bp 的区域,这种区域被称为 CpG 岛。当启动子 CpG 岛过度甲基化时则导致基因突变或表达缺失,不仅导致肿瘤易感性增加,还导致微卫星不稳定性发生几率增大。而且错配修复基因甲基化的出现往往早于细胞的恶性增生, Vilkki 等^[23] 研究发现发生在 MLH1 启动子近端区域的过甲基化与 MLH1 蛋白的表达缺失密切相关。Wani 等^[24] 对克什米尔山谷胃癌患者的研究发现, hMLH1 的高甲基化与胃癌密切相关。Moghbeli 等^[25] 对 51 例胃癌患者分别采用甲基化特异性 PCR 和实时荧光 PCR 方法测定其启动子甲基化状态和 hMLH1 mRNA 的表达水平,结果显示,部分胃癌患者 hMLH1 的高度甲基化对 DNA 修复系统有不利影响。有研究显示 hMLH1、hMSH2 和 ERCC1 在胃癌的发生及发展过程中起重要作用,同时检测 hMLH1 以及 hMSH2 的蛋白表达有助于胃癌的诊断及预警^[26-28]。

3 结 语

错配修复基因在消化道肿瘤形成与发展中的作用并不是单一的,多数情况下是多种机制共同作用的结果。随着分子生物实验技术的提高,错配修复基因在消化道肿瘤发生、发展中的作用机制逐渐明朗,但具体作用机制仍需进一步研究。不同的错配修复基因在不同类型肿瘤中的作用,仍需更多大宗临床试验及数据来完善。是否存在其他的错配修复基因及其作用需继续探索。这些研究的进一步深入会对肿瘤的预防、诊断、治疗及预后评估提供更大的帮助。

参考文献

[1] Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2010, 138(4): 75-81.
 [2] Peltomäki P. DNA mismatch repair and cancer [J]. Mutat Res, 2001, 488(1): 77-85.

- [3] Lipkin SM, Wang V, Jacoby R, et al. MLH3: a DNA mismatch repair gene associated with mammalian microsatellite instability [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(1): 27-35.
- [4] Boland CR, Koi M, Chang DK, et al. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside [J]. *Fam Cancer*, 2008, 7(1): 41-52.
- [5] 陈玉芳, 周林艳, 万美珍, 等. hMLH1、hMSH2、COX-2 蛋白在散发性大肠癌的表达及意义 [J]. *长治医学院学报*, 2014, 28(4): 263-266, 267.
- [6] 林武华, 孙念绪. 散发性结直肠癌的 hMSH3 和 hMSH6 基因突变 [J]. *中华消化外科杂志*, 2003, 2(1): 23-25.
- [7] 唐郡, 阎晓初, 彭贵勇, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 hMLH1、hMSH2 的表达及其意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7(11): 1687-1689.
- [8] 何丹, 任鹏亮, 范雪娇, 等. DNA 错配修复基因 MSH2 和 MLH1 单核苷酸多态性与食管癌发生风险相关性研究 [J]. *四川生理科学*, 2012, 34(4): 145-148.
- [9] 刘冉, 尹立红, 浦跃朴, 等. 错配修复基因的异常表达与淮安食管癌发病的关系 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2008, 20(6): 467.
- [10] 李华川, 赵新吉, 刘海玲, 等. 食管癌和贲门癌组织中错配修复基因表达的研究 [J]. *肿瘤杂志*, 2002, 22(1): 23-24.
- [11] van Grieken NC, Aoyama T, Chambers PA, et al. KRAS and BRAF mutations are rare and related to DNA mismatch repair deficiency in gastric cancer from the East and the West: Results from a large international multicentre study [J]. *Bri J Cancer*, 2013, 108(7): 1495-1501.
- [12] Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, et al. Microsatellite Instability and DNA Mismatch Repair Protein Deficiency in Lynch Syndrome Colorectal Polyps [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(4): 574-582.
- [13] Duval A, Hamelin R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 2447-2454.
- [14] Woerner SM, Tosti E, Yuan YP, et al. Detection of coding microsatellite frameshift mutations in DNA mismatch repair-deficient mouse intestinal tumors [J]. *Mol Carcinog* 2015, 54(11): 1376-1386.
- [15] 刘国辉, 姚永华, 姚迪, 等. 胰腺癌错配修复基因的表达 [J]. *中华内分泌外科*, 2012, 6(6): 391-393.
- [16] 马德民, 张杰, 张涛. 错配修复基因 hMLH1、hMLH2 与胰腺的相关性 [J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2014, 4(5): 203-207.
- [17] 缪辉来, 桂水清, 林木生, 等. 原发性肝细胞癌中错配修复基因 hMLH1 的表达及其意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(4): 435-436.
- [18] 刘英. DNA 错配修复基因多态性与原发性肝癌的关联研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [19] 于显博, 王海江, 孙振强, 等. 散发性结直肠癌患者错配修复基因蛋白表达水平及其临床意义 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(8): 883-887.
- [20] 刘宏旭, 姜学东, 李玉, 等. 错配修复基因 hMLH3 在家族性食管癌中的意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(2): 85-89.
- [21] 费建东, 王晓寅, 薄爱华, 等. 胃癌中 MGMT 和 EGFR 表达及其意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(7): 1346-1348.
- [22] 张宗利, 马德民, 高延超. 错配修复基因 hMLH1、hMSH2 在肝门部胆管癌中的表达和意义 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2008, 14(4): 272-274.
- [23] Vilkki S, Tsao JL, Loukola A, et al. Extensive somatic microsatellite mutations in normal human tissue [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(11): 4541-4544.
- [24] Wani M, Afroz D, Makhdoomi M, et al. Promoter methylation status of DNA repair gene (hMLH1) in gastric carcinoma patients of the Kashmir valley [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012, 13(8): 4177-4181.
- [25] Moghbeli M, Moaven O, Memar B. Role of hMLH1 and E-Cadherin Promoter Methylation in Gastric Cancer Progression [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(1): 40-47.
- [26] 毛庆东, 刘希, 双杨堃. 错配修复基因 hMSH2 启动子甲基化与胃癌的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(6): 606-609.
- [27] 张伟. 组织芯片检测胃癌及癌前病变中错配修复基因 MSH2 的表达及意义 [J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(4): 198-200.
- [28] 徐大洲, 茅国新. ERCC1 在胃癌中的表达及预后意义 [J]. *交通医学*, 2010, 24(4): 375-377.

收稿日期: 2016-08-11 编辑: 王国品