

# 基质金属蛋白酶基因多态性在食管癌中的研究进展

邓学杰, 马洪升

## ■背景资料

基因多态性研究是近年来的研究热点。遗传学的研究已证明, 基质金属蛋白酶(MMPs)家族中的很多成分存在基因多态现象。在MMPs基因启动子区发现多个自发的序列变异, 对MMPs基因启动子转录活性有等位基因特异性影响, 进一步可能影响个体MMPs水平及其相关病变的易感性。

邓学杰, 马洪升, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

通讯作者: 邓学杰, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院消化内科. dengxuejie124@tom.com

电话: 028-85439860

收稿日期: 2006-06-06 接受日期: 2006-07-18

## 摘要

基质金属蛋白酶(MMPs)是一族结构与功能上相关的蛋白水解酶类, 不仅可以介导肿瘤细胞对宿主细胞外基质的降解, 还控制肿瘤新生血管的生成, 影响细胞黏附分子的功能及调控肿瘤细胞的生长。大量研究已发现, MMPs与食管癌的发生发展有密切关系。基因多态性是指由遗传因素造成的个体差异, 其本质是各种原因引起染色体中核苷酸排序变化, 即产生的DNA片段和DNA序列在个体内的差异, 终生保持不变。近年来研究表明, MMPs基因一些多态性位点可能影响其表达及功能, 且与疾病的发生、发展有关。我们就近年来对MMPs基因多态性在食管癌中的研究进展作一综述。

**关键词:** 食管癌; 基质金属蛋白酶; 基因多态性

邓学杰, 马洪升. 基质金属蛋白酶基因多态性在食管癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(24):2436-2439

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2436.asp>

## 0 引言

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤, 尽管现在的诊断及治疗水平有很大的提高, 但食管癌因其早期淋巴结及血行的转移使其临床进展迅速并且预后很差。肿瘤的分级分期、DNA的倍性、p53基因以及淋巴结和血行转移对食管癌患者的生存率有着重要的影响。大量的研究表明, 癌细胞浸润转移能力与其诱导产生的蛋白酶降解细胞外基质、基底膜的能力密切相关。基质金属蛋白酶(MMPs)是一族结构与功能上相关的内肽水解酶类, 属于Metzincin超家族, 迄今为止, 人体已有22种MMPs被发现。目前研究认为, MMPs不但介导肿瘤细胞对宿主细胞外基质的降解, 还控制肿瘤新生血管的生成, 影响细胞

黏附分子的功能及调控肿瘤细胞的生长等<sup>[1]</sup>。而肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移所必须的, 被认为是重要的预后因素<sup>[2-3]</sup>。MMPs是在肿瘤的浸润和转移中起着重要作用的一组蛋白酶<sup>[4]</sup>。MMPs根据底物作用不同, 可以分为5类: (1)间质胶原酶类: 包括MMP1, MMP8等, 其作用底物主要是I型和III型胶原。(2)明胶酶类: 包括MMP2, MMP9, 其作用底物是IV型胶原。(3)基质溶解素类: 包括MMP3, MMP7等, 其作用底物是层黏蛋白, 纤维蛋白和蛋白多糖核心蛋白。(4)模型MMPs类: 如MMP14, MMP15等, 其作用底物是明胶酶A前体。(5)其他: 如MMP19, MMP20等, 其作用底物尚不清<sup>[5]</sup>。至少有3种调节机制可能影响MMPs的活化, 包括: 转录调节、潜在MMP的活化及金属蛋白酶的抑制因子, 其中最重要的可能是基因转录调节, 因为大多数MMP基因仅在活跃的生理组织或病理组织重构时表达。因此, MMP在转录水平的表达调控中显得至关重要。基因多态性是指由遗传因素造成的个体差异, 其本质是各种原因引起染色体中核苷酸排序变化, 即产生的DNA片段和DNA序列在个体内的差异, 终生保持不变。越来越多的证据表明, MMP基因启动子序列的自然突变可以导致个体中不同的MMP表达, 这些基因多态性被证明与一些疾病发生的易感性有关, 包括心血管疾病、类风湿关节炎、动脉硬化及肿瘤<sup>[6-9]</sup>等。

## 1 MMP2基因多态性

IV型胶原是细胞外基质和基底膜的主要结构蛋白, 明胶类MMP则是降解IV型胶原三螺旋结构的主要酶系, MMP2可以降解胰岛素样生长因子结合蛋白, 释放胰岛素样生长因子, 后者可以刺激细胞增殖和抑制凋亡。大量研究表明, MMP2与恶性肿瘤的浸润转移有关, 在胃癌、大肠癌、膀胱癌<sup>[10-12]</sup>中表达均增加。有文献报道, MMP2在多数食管癌组织中的表达显著增加, 并与淋巴结转移密切相关, MMP2过度表达可能是食管癌发生过程中肿瘤细胞获得侵袭能

力的原因之一<sup>[13-14]</sup>. MMP2能在许多肿瘤细胞中表达, 其蛋白酶的产物不仅由肿瘤细胞产生, 也由正常的间质细胞产生<sup>[13-14]</sup>, 这就预示着MMP2的过度表达可能是由于转录的改变, 而不是由于基因的扩增或者突变. 在MMP2启动子区发现2个基因多态性位点: T790G和C735T. 在对其他疾病研究中发现, 他们与慢性心力衰竭有关, 患者中, -790T/G的C等位基因频率增高明显, 具有统计学意义, -735C/T基因多态性中的CT杂合基因型病人患慢性心力衰竭的风险更高<sup>[15]</sup>. 人类的MMP2启动子区域包括很多顺式作用调控元件及一些转录因子, 包括P53, Sp1, Sp3和AP-2, 参加了对此蛋白酶表达的调控<sup>[16-17]</sup>. 在MMP2启动子区域的一个单核苷酸多态-1306C/T[在Sp1(CCACC盒)核心识别序列的-1306的胞嘧啶(C)替代胸腺嘧啶(T)]的突变, 使Sp1结合区域失活, 因此抑制了启动子的活化. 最近在-735核苷酸区域发现有C替代T的突变, 可能通过Sp1结合位点来打断一致序列<sup>[18]</sup>, 预示着这个基因多态性可能有影响MMP2转录的作用. 因为Sp1是一种广泛表达的能调控多种不同基因的转录因子<sup>[17, 19-20]</sup>, 故影响Sp1结合区域的基因序列变化, 诸如MMP-2基因-735C/T和-1306C/T的多态性可能改变基因转录的活性及水平. 用荧光素检测食管癌组织中的MMP2的mRNA在-735C和-735T等位基因中的转录活性有极大的不同, 更为重要的是当-735C和-1306C同时在MMP2的启动子区域表达时转录活性会增加, 提示这2个单核苷酸多态是具有相加作用的单倍型. 这些数据说明, 在-735C和-1306C的Sp1结合序列的表达增加了MMP2的转录, 从而产生高水平的MMP2蛋白的表达. 因为MMP2在肿瘤发生及侵袭转移中的重要作用, 故带有C-1306, C-735单倍型的个体会有更高的发生食管癌及转移的易感性<sup>[21]</sup>.

## 2 MMP7基因多态性

MMP7是一种基质溶解素, 他能降解弹性蛋白、蛋白多糖、纤维结合蛋白以及IV型胶原, 且MMP7能清除细胞表面一些非基质来源的酶底物, 包括E-钙黏蛋白、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及Fas配体等<sup>[22]</sup>. MMP7基因主要在上皮来源的细胞中表达, 在正常黏膜上皮细胞中为弱表达或不表达, 在基质细胞中则不表达<sup>[23]</sup>. 有研究发现, MMP7在多种肿瘤中的表达均较高, 包括胃癌、胰腺癌、食管癌<sup>[24-26]</sup>等, 并在其转移途径中起关键作

用. MMP7基因位于11q21-q22, 是MMP家族中最小的一个<sup>[27]</sup>, 有2个基因多态性位点: -181A/G和-153C/T. 在与其他疾病关系的研究中发现, -181A/G基因多态性的G等位基因频率和-153C/T多态性的T等位基因频率在冠状动脉疾病中均增高, 从而推断出这2个多态性位点与冠状动脉疾病易感性相关<sup>[28]</sup>. 也有研究表明, -181A/G的多态性与许多肿瘤有关, 位于-181G等位基因的基因型可能会增加对食管癌的易感性, 这就意味着MMP7的181A/G的多态性基因可以用于筛选个体发生食管癌的风险性. 在MMP7基因转录起始位点上游区的第181个碱基对处的A(腺嘌呤)替代G(鸟嘌呤)的突变可以通过影响启动子的转录活性从而影响某些疾病的进程, 其发生的机制可能与-181G等位基因启动子激活的多样性有关. 转染实验表明, 在同一序列-181G等位基因启动子的活性比-181A等位基因启动子的活性高2-3倍, -181G等位基因的活化可能通过增加MMP7 mRNA表达, 进而增加MMP7蛋白表达<sup>[29]</sup>. 含有-181G等位基因活性的个体可能更容易通过MMP7蛋白而发生恶性转化. 尚无证据表明-153基因多态性改变MMP7基因启动子的活性. 另外, 由-181G等位基因引起的MMP7的表达增加也可能导致MMPs家族中其他成员如MMP2的活化, 后者可以参与细胞生长、血管生成及免疫调节<sup>[1, 30]</sup>.

## 3 MMP9基因多态性

PMMP9又称明胶酶B, 是MMPs家族中分子量最大的酶. MMP9一方面降解破坏靠近肿瘤细胞表面的细胞外基质和基底膜, 另一方面则通过促进毛细血管再生, 使肿瘤发生局部浸润和血行转移. 大量研究表明, MMP9在多种恶性肿瘤中呈现过度表达. El-Kenawy *et al*<sup>[31]</sup>通过免疫组化等方法测定MMP9在食管癌和正常组织中的表达, 得出结论: 不同的分期分级的食管癌组织中MMP9及微血管计数的表达有很大的不同, 高度表达MMP9的病人微血管计数也很高. 因此, MMP9的表达及瘤内微血管的计数可能影响食管癌的转移. 人类MMP9基因包括13个外显子和12个内含子, 位于染色体20q12-q13. Morgan *et al*<sup>[32]</sup>发现, 在MMP9启动子-1562 bp位点由于胞嘧啶替代胸腺嘧啶(C-T)而产生的基因多态性对转录有影响, 并且与冠状动脉疾病的严重程度有关. 研究发现, MMP9基因有2个多态性位点: C-1562T和CA-repeat, 但目前尚无研究表明

### ■应用要点

大量研究表明, MMPS基因多态性与食管癌的发生发展及预后有关. 进一步对基因多态性的研究可以为食管癌的早期诊断及治疗提供更好的分子生物学基础.

# ■同行评价

该文对MMPs基因多态性在食管癌中的研究进展作一综述,内容较新,目前关于此方面发表的文章尚少,故有指导意义。

他们与食管癌发生有关系。

吸烟、嗜酒、营养不良以及暴露于某些化学物质都被认为是食管癌的危险因素,但并不是所有的暴露者都发展成食管癌,这就说明基因在食管癌发生发展中起着重要的作用。越来越多的证据显示, MMPs的基因多态性可能与食管癌的易感性及预后有关。要提高食管癌患者的生存率就要确立早期诊断的特异性生物学指标,并研究新的治疗策略。进一步对MMP家族基因多态性的研究可以为食管癌的早期诊断及治疗提供更好的分子生物学基础。

## 4 参考文献

- Borgers D. Mild hypertension: drug prophylaxis or primary prevention? *MMW Munch Med Wochenschr* 1979; 121: 1407-1410
- Ledic S, Lisanin L, Cernic M, Markovic B. Sponge kidney. *Vojnosanit Pregl* 1975; 32: 623-628
- Ahn MJ, Jang SJ, Park YW, Choi JH, Oh HS, Lee CB, Paik HK, Park CK. Clinical prognostic values of vascular endothelial growth factor, microvessel density, and p53 expression in esophageal carcinomas. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 201-207
- Hofmann UB, Eggert AA, Blass K, Bocker EB, Becker JC. Expression of matrix metalloproteinases in the microenvironment of spontaneous and experimental melanoma metastases reflects the requirements for tumor formation. *Cancer Res* 2003; 63: 8221-8225
- Parsons SL, Watson SA, Brown PD, Collins HM, Steele RJ. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg* 1997; 84: 160-166
- Nojiri T, Morita H, Imai Y, Maemura K, Ohno M, Ogasawara K, Aizawa T, Saito A, Hayashi D, Hirata Y, Sugiyama T, Yamazaki T, Nagai R. Genetic variations of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter regions and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese. *Int J Cardiol* 2003; 92: 181-186
- Dawson RM. The reaction of choline and 3,3-dimethyl-1-butanol with the acetylcholinesterase. *J Neurochem* 1975; 25: 783-787
- Fiotti N, Zivadinov R, Altamura N, Nasuelli D, Bratina A, Tommasi MA, Bosco A, Locatelli L, Grop A, Cazzato G, Guarnieri G, Giansante C, Zorzon M. MMP-9 microsatellite polymorphism and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; 152: 147-153
- Yu C, Pan K, Xing D, Liang G, Tan W, Zhang L, Lin D. Correlation between a single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 promoter and risk of lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6430-6433
- 汪泳, 刘昕, 朱任之, 张方信, 钱震, 孙少华. 基质金属蛋白酶-2, E-钙黏附素和DNA含量与胃癌侵袭、转移的相关性研究. *肿瘤研究与临床* 2003; 15: 85-88
- 陶雅军, 陈英杰, 任新, 温冬青. 组织金属蛋白酶抑制剂-2与大肠癌浸润转移的关系. *实用肿瘤学杂志* 2003; 17: 1-3
- 张雪培, 周芳坚, 申鹏飞, 周成, 魏金星. MMP2活性测定在判断膀胱癌移行细胞癌侵袭中的意义. *癌症* 2003; 22: 637-639
- Samantaray S, Sharma R, Chattopadhyaya TK, Gupta SD, Ralhan R. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 37-44
- Yamashita K, Upadhyay S, Mimori K, Inoue H, Mori M. Clinical significance of secreted protein acidic and rich in cysteine in esophageal carcinoma and its relation to carcinoma progression. *Cancer* 2003; 97: 2412-2419
- Vasku A, Goldbergova M, Holla LI, Spinarova L, Spinar J, Vitovec J, Vacha J. Two MMP-2 promoter polymorphisms (-790T/G and -735C/T) in chronic heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1299-1303
- Bian J, Sun Y. Transcriptional activation by p53 of the human type IV collagenase (gelatinase A or matrix metalloproteinase 2) promoter. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 6330-6338
- Qin H, Sun Y, Benveniste EN. The transcription factors Sp1, Sp3, and AP-2 are required for constitutive matrix metalloproteinase-2 gene expression in astrogloma cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 29130-29137
- Vasku V, Vasku A, Tschoplova S, Izakovicova Holla L, Semradova V, Vacha J. Genotype association of C(-735)T polymorphism in matrix metalloproteinase 2 gene with G(8002)A endothelin 1 gene with plaque psoriasis. *Dermatology* 2002; 204: 262-265
- Turner J, Crossley M. Mammalian Kruppel-like transcription factors: more than just a pretty finger. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 236-240
- Margana RK, Boggaram V. Functional analysis of surfactant protein B (SP-B) promoter. Sp1, Sp3, TTF-1, and HNF-3alpha transcription factors are necessary for lung cell-specific activation of SP-B gene transcription. *J Biol Chem* 1997; 272: 3083-3090
- Yu C, Zhou Y, Miao X, Xiong P, Tan W, Lin D. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 7622-7628
- Haro H, Crawford HC, Fingleton B, Shinomiya K, Spengler DM, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase-7-dependent release of tumor necrosis factor-alpha in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest* 2000; 105: 143-150
- Mori M, Barnard GF, Mimori K, Ueo H, Akiyoshi T, Sugimachi K. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinomas. *Cancer* 1995; 75: 1516-1519
- 郭源, 万远廉, 魏群, 刘玉村, 高随宽, 徐文怀. 基质金属蛋白酶-7基因在胃癌中的表达. *中华普通外科杂志* 2000; 15: 82-84
- 胡育新, 李平, 刘姝, Watanabe Hiroyuki, Sawabu Norio. 胰腺癌组织中基质金属蛋白酶-7(MMP-7)的表达. *癌症* 2000; 19: 521-523
- Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, Saiki Y, Takeo S, Harada T, Okazawa T, Yanai H, Okita K. Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 are associated with unfavourable prognosis in superficial oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2116-2121
- Knox JD, Boreham DR, Walker JA, Morrison DP, Matrisian LM, Nagle RB, Bowden GT. Mapping of the metalloproteinase gene matrilysin (MMP7) to human chromosome 11q21-->q22. *Cytogenet Cell*



- Genet* 1996; 72: 179-182
- 28 Jormsjo S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1834-1839
- 29 Zhang J, Jin X, Fang S, Wang R, Li Y, Wang N, Guo W, Wang Y, Wen D, Wei L, Dong Z, Kuang G. The functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-7 promoter increases susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma, gastric cardiac adenocarcinoma and non-small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1748-1753
- 30 Barille S, Bataille R, Rapp MJ, Harousseau JL, Amiot M. Production of metalloproteinase-7 (matrilysin) by human myeloma cells and its potential involvement in metalloproteinase-2 activation. *J Immunol* 1999; 163: 5723-5728
- 31 El-Kenawy Ael-M, Lotfy M, El-Kott A, El-Shahat M. Significance of matrix metalloproteinase 9 and CD34 expressions in esophageal carcinoma: correlation with DNA content. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 791-794
- 32 Morgan AR, Zhang B, Tapper W, Collins A, Ye S. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. *J Mol Med* 2003; 81: 321-326

电编 王晓瑜 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2006年第十二届华北区消化学术会议征文通知

**本刊讯** 为了进一步推动华北地区(北京、天津、河北、山西和内蒙)的消化学术交流与发展、帮助广大消化专业工作者全面了解国内外消化基础和临床研究进展, 提高消化疾病诊治和研究水平. 第十二届华北地区消化学术会议, 将于2006-10-27/29在河北省石家庄举办. 会议由北京、天津、河北、山西和内蒙医学会消化病学分会联合主办, 河北省医学会消化病学分会承办. 本次会议将就近年来国内外消化领域的研究进展、诊断和治疗方面的新技术、新方法进行广泛的学术交流, 大会将邀请国内著名消化病学专家作专题学术报告. 欢迎消化界各位专家和同仁积极投稿参会, 参会者可获得国家级 I 类继续教育学分.

### 1 征文内容

会议征集的论文内容包括: (1)消化系统疾病流行病学、发病机制、诊断和治疗的研究进展; (2)消化系统肿瘤的发病机制、诊断和治疗以及预防的进展; (3)消化内镜的应用现状及内镜下诊断和治疗的表演; (4)慢性肝病及肝癌近年来的发病情况治疗研究进展; (5)当前医源性疾病在消化疾病方面的表现与现状; (6)消化疾病在当前临床研究中热点、难点, 需要解决的问题.

### 2 征稿要求

来稿要求是未在国内外刊物上公开发表过的论文, 800字摘要一份, 摘要应包括: 目的、材料和方法、结果和结论4个部分. 来稿一律使用A4纸打印、WORD格式, 并附软盘或发电子邮件至: huabeixiaohua@yahoo.com.cn.

截稿日期: 2006-08-30, 以当地邮戳为准. 请务必在信封右上角注明“华北区消化会议”字样.

会议地址: 河北医科大学第二医院图书馆楼三楼会议室.

联系人: 河北省医学会学术会务部(邮政编码050011) 徐辉 电话: 0311-85988457; 河北医科大学第二医院(邮政编码050000)蒋树林 电话: 0311-87222301; 0311-87222951.