

食管癌相关癌基因的研究进展

柏文霞, 刘伟, 施瑞华

■背景资料

食管癌已被公认为一种基因性疾病, 多种癌基因和抑癌基因协同作用而导致食管癌的发生发展. 随着分子生物学的快速发展, 癌基因在食管癌中的作用一直受到人们的重视.

柏文霞, 南京医科大学附属江宁医院消化科 江苏省南京市 211100

施瑞华, 刘伟, 南京医科大学附属第一医院消化科 江苏省南京市 210029

作者贡献分布: 本文综述由柏文霞与刘伟完成; 施瑞华审核.

通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学附属第一医院消化科. ruihuashi@126.com

收稿日期: 2010-08-17 修回日期: 2010-09-17

接受日期: 2010-10-13 在线出版日期: 2010-12-18

Advances in research of esophageal carcinoma-related oncogenes

Wen-Xia Bai, Wei Liu, Rui-Hua Shi

Wen-Xia Bai, Department of Gastroenterology, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu Province, China

Rui-Hua Shi, Wei Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2010-08-17 Revised: 2010-09-17

Accepted: 2010-10-13 Published online: 2010-12-18

Abstract

The development and progression of esophageal carcinoma involve the changes in many oncogenes. In this article, we summarize the roles of some oncogenes, such as TMEM16A, CTHRC1 and integrin $\alpha 6$ subunit, in the development of esophageal carcinoma. Elucidation of the roles of esophageal carcinoma-related oncogenes will be helpful in terms of early diagnosis, evaluation of prognosis and molecular diagnosis of esophageal carcinoma.

Key Words: Esophageal carcinoma; Oncogene; Transmembrane 16A gene; Collagen triple helix repeat containing 1 gene; Integrin $\alpha 6$ subunit; Study

Bai WX, Liu W, Shi RH. Advances in research of esophageal carcinoma-related oncogenes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(35): 3752-3755

摘要

食管癌的发生发展涉及多个癌基因改变, 本

文就几个上调基因: TMEM16A, CTHRC1, 整合素 $\alpha 6$ 亚基作简要阐述, 为食管癌的早期诊断、预后评估及基因诊治探索可行途径.

关键词: 食管癌; 相关癌基因; 跨膜蛋白16A; 胶原三股螺旋重复蛋白1; 整合素 $\alpha 6$ 亚基; 研究

柏文霞, 刘伟, 施瑞华. 食管癌相关癌基因的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(35): 3752-3755

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3752.asp>

0 引言

食管癌和其他恶性肿瘤一样, 已被公认为一种基因性疾病, 多种癌基因和抑癌基因协同作用而导致食管癌的发生发展. 随着分子生物学的快速发展, 癌基因在食管癌中的作用一直受到人们的重视. 近年来食管癌基因表达谱的研究工作成为热点, 为深入阐明其发生发展的分子机制提供了强有力的依据. 虽然研究发现有些癌基因(包括cyclin D1、e-erbB-2、c-myc、c-ras等)、抑癌基因(包括p53、Rb、APC、MCC等)和凋亡基因(包括bcl-2家族、Fas和FasL、Survivin等)与食管癌的发生发展有关, 但是至今仍然没确认一个与食管癌直接有关的基因, 许多候选基因在食管癌的发生发展中的作用仍需进一步研究. 我们已采用Agilent公司研制的寡核苷酸芯片技术比较了食管鳞癌组织和癌旁组织以及正常食管组织的基因表达差异, 综合两者差异表达基因中相同的差异表达, 筛选相关基因进行RT-PCR验证, 以期鉴定与食管鳞癌发生发展相关的新基因, 为阐明疾病进展的分子机制提供依据, 并为临床治疗提供新的靶点. 本文就筛选出的几个上调基因: TMEM16A, CTHRC1, 整合素 $\alpha 6$ 亚基等作一综述.

1 跨膜蛋白16A基因

跨膜蛋白16A(transmembrane 16A, TMEM16A)基因, 是2003年被日本学者Katoh等^[1]首先报道, 又名TAOS2^[2], DOG1^[3], FLJ10261或ORA0V2^[4], 是TMEM家族的一员^[5]. Katoh等^[1]描述了TMEM16A基因的特征, NM-018043.1 cDNA, 对

■同行评议者

李淑德, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

应核苷酸DKFZp68601156cDNA的1129-4258, DKFZp68601156的50-3010是其编码区. 它具有26个外显子, 位于人11号染色体长臂1区3带的CCND1-ORAOV1-FGF19-FGF4-FGF3-TMEM1-6A-FADD-PPFIA1-CTTN(cortactin or EMS1)基因座内的FGF3和FADD基因之间, 存在两种异构体. 其mRNA表达于胃癌、头颈部肿瘤、甲状腺肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、食管癌. 其机制尚不明确. 最近, Yang等^[6]、Schroeder等^[7]、Caputo等^[8]分别用生物信息学, 纤维注射后分析mRNA, 利用IL-4刺激再用RNAi发现TMEM16A是个新钙激活Cl-通道蛋白. 有研究发现^[9], TMEM16A是Cajal间质细胞的胃肠道平滑肌慢波活动的基础.

在食管癌方面, Carneiro等^[10]采用基于阵列的比较基因组杂交获得全基因组拷贝编码, 以辨别混乱的途径和寻找临床可应用的标志. 30个区域被发现在食管癌中有高级别扩增, 尤其是7p11(EGFR), 11q13(MYEOV, CCND1, FGF4, FGF3, PPFIA, FAD, TMEM16A, CTTS和SHANK2)和11q22(PDFG). TMEM16A被发现在该区域内. 他们利用以阵列为基础的比较基因组杂交谱, 证实了食管鳞状细胞癌发生发展具有复杂的遗传学改变, 内在地揭示了多个重要的分子通路在肿瘤发生过程中的作用并不一致. 这些异常改变能与不同的临床病理类型联系, 且能独立预测患者存活. 我们也应用免疫组织化学SP法及Western blot法检测食管鳞癌组织及相应癌旁组织的TMEM16A蛋白表达, 发现TMEM16A在食管鳞癌组织中的表达明显高于癌旁组织^[11], 表明TMEM16A可能在食管癌的发生中有一定的作用.

自TMEM16A基因发现以来, 引起了人们的广泛重视, 取得了一些进展, 但TMEM16A基因的表达调控机制、生物学功能和在肿瘤发生发展中的机制等仍不明确, 这些都有待于进一步研究和探讨.

2 胶原三股螺旋重复蛋白1基因

哺乳动物胶原三股螺旋重复蛋白1(collagen triple helix repeat containing 1, CTHRC1)基因最先是在正常大鼠动脉和球状损伤动脉的差异表达序列筛选中发现^[12]. 最近研究报道显示, CTHRC1的异常高表达广泛存在于人类多种实体瘤(例如乳腺癌和黑素瘤等)中, 可能与癌组织的侵袭和恶性化有关^[13]. CTHRC1基因包含一个N端信号肽、一段36个氨基酸的胶原三螺旋以及一个C端

球状结构域^[13]. 在人和大鼠中, 该基因的氨基酸序列具有92%的同源性^[13]. CTHRC1基因在大鼠动脉的损伤处、重塑动脉外膜的成纤维细胞和新生内膜的平滑肌细胞中都有短暂表达. 在大鼠成纤维细胞中该基因的高表达会促进细胞迁移并抑制I型胶原的合成^[12], 从而提示CTHRC1通过限制胶原基质沉淀和促进细胞迁移参与了血管的损伤修复. 而越来越多的证据表明, 组织的修复与肿瘤发生之间有很紧密的关联^[14-16].

CTHRC1基因与人类肿瘤的关系首先是在乳腺癌中被报道, cDNA芯片和原位杂交分析发现, 在乳腺癌的基质细胞中有该基因的mRNA表达^[17,18]. 此后又有研究报道在黑素瘤中该基因也存在差异表达, 并且对癌细胞的侵袭和转移起作用^[13]. 最近有报道: CTHRC1在直肠癌侵袭转移中可能起重要作用^[19]. 我们已通过基因芯片研究发现CTHRC1基因在人类食管鳞癌组织中有较高表达, 但是关于CTHRC1如何发挥功能的具体分子机制仍不清楚. 有序列分析发现, 在CTHRC1的启动子区域有一个Smad的结合位点, 该位点与TGF- β 和BMP4的调控有关^[13]. 因此, CTHRC1在肿瘤细胞中的表达上调可能由TGF- β /BMP4通路的激活引起. 另外, 由于CTHRC1是一个分泌蛋白, 他也可能是通过调节肿瘤微环境来发挥功能. 已有许多报道证实, 肿瘤微环境在肿瘤细胞的生长、侵袭和转移中有极其重要的作用^[20,21]. 当CTHRC1蛋白在鼠纤维母细胞中表达上调时, 可以抑制I型胶原的合成, 因此CTHRC1可能是通过降低细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的合成, 从而为肿瘤细胞的侵袭和转移创造合适的细胞外环境.

3 整合素 $\alpha 6$ 亚基

整合素 $\alpha 6$ 亚基是1991年被Hogervorst等^[22]发现并克隆的癌基因. 编码人整合素 $\alpha 6$ 亚单位的基因位于第2号染色体上, cDNA全长3 450个碱基. 作为一种跨膜糖蛋白, 其膜外区为991个氨基酸残基; 中间23个氨基酸残基构成疏水性单跨膜区; 羧基端36个氨基酸残基形成短的胞内区. 整合素(integrin)属于细胞表面的黏附分子类, 他作为ECM的受体, 可以通过介导细胞与细胞、细胞与ECM间的识别与结合而影响细胞的基因表达和各种生物学行为, 与肿瘤的发生、发展和转移有着非常密切的关系^[23,24]. 整合素 $\alpha 6$ 亚单位主要和 $\beta 1$ 及 $\beta 4$ 亚单位非共价结合形成异二聚体($\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$)而发挥作用, 其作用主要依赖于胞外区, 是层粘连蛋白(laminin, LN)的单特异

■ 研发前沿

近年来食管癌基因表达谱的研究工作成为热点, 为深入阐明其发生发展的分子机制提供了强有力的依据. 至今仍然没确认一个与食管癌直接有关的基因, 许多候选基因在食管癌的发生发展中的作用仍需进一步研究.

■应用要点

TMEM16A, CTHRC1, 整合素 $\alpha 6$ 亚基有望成为食管癌分子诊断、基因治疗和预后评估提供新的分子靶点。

受体。LN受体与恶性肿瘤侵袭转移有关^[25]。目前,已有研究表明,多种恶性肿瘤如结肠癌、纤维肉瘤、乳腺癌、肝癌^[26]、胰腺癌^[27]中均显示有层粘连蛋白结合蛋白(laminin binding protein, LBP)及整合素 $\alpha 6$ 的显著增高表达,且与其侵袭能力呈正相关。我们有实验结果显示:整合素 $\alpha 6$ 在食管鳞癌组织及食管鳞癌细胞株中均有较高表达^[28]。分析其与食管鳞癌临床病理参数之间的关系表明:其与患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化程度无明显相关性,但与淋巴转移显著相关^[28]。因此,我们可以得出结论:整合素 $\alpha 6$ 基因在食管癌侵袭和转移中起到了关键作用。但是,关于其具体功能的实现及其与其他分子之间的相互作用还有待于进一步深入研究。

4 结论

食管癌的发生发展是多因素多阶段的过程,涉及多个基因的改变。癌基因在这个过程中如何作用,如何相互关联还远未清楚,还需继续进一步全面、深入地研究这些基因的结构、功能及其之间的相互关系,为食管癌的早期诊断、预后评估及基因诊治探索可行途径。TMEM16A, CTHRC1, 整合素 $\alpha 6$ 亚基有望为食管癌分子诊断、基因治疗和预后评估提供新的分子靶点。

5 参考文献

- Kato M, Kato M. FLJ10261 gene, located within the CCND1-EMS1 locus on human chromosome 11q13, encodes the eight-transmembrane protein homologous to C12orf3, C11orf25 and FLJ34272 gene products. *Int J Oncol* 2003; 22: 1375-1381
- Huang X, Godfrey TE, Gooding WE, McCarty KS Jr, Gollin SM. Comprehensive genome and transcriptome analysis of the 11q13 amplicon in human oral cancer and synteny to the 7F5 amplicon in murine oral carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 1058-1069
- Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, Varma S, Corless CL, Heinrich MC, Smith KS, Wang Z, Rubin B, Nielsen TO, Seitz RS, Ross DT, West RB, Cleary ML, van de Rijn M. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 210-218
- Kato M, Kato M. Identification and characterization of TMEM16E and TMEM16F genes in silico. *Int J Oncol* 2004; 24: 1345-1349
- Kato M, Kato M. GDD1 is identical to TMEM16E, a member of the TMEM16 family. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 927-978; author reply 928-929
- Yang YD, Cho H, Koo JY, Tak MH, Cho Y, Shim WS, Park SP, Lee J, Lee B, Kim BM, Raouf R, Shin YK, Oh U. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature* 2008; 455: 1210-1215
- Schroeder BC, Cheng T, Jan YN, Jan LY. Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. *Cell* 2008; 134: 1019-1029
- Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeiffer U, Ravazzolo R, Zegar-Moran O, Galletta LJ. TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science* 2008; 322: 590-594
- Hwang SJ, Blair PJ, Britton FC, O'Driscoll KE, Hennig G, Bayguinov YR, Rock JR, Harfe BD, Sanders KM, Ward SM. Expression of anoctamin 1/TMEM16A by interstitial cells of Cajal is fundamental for slow wave activity in gastrointestinal muscles. *J Physiol* 2009; 587: 4887-4904
- Carneiro A, Isinger A, Karlsson A, Johansson J, Jönsson G, Bendahl PO, Falkenback D, Halvarsson B, Nilbert M. Prognostic impact of array-based genomic profiles in esophageal squamous cell cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 98
- 柏文霞, 施瑞华, 王建宁, 郝波, 刘伟. TMEM16A在食管鳞癌中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1513-1516
- Pyagay P, Heroult M, Wang Q, Lehnert W, Belden J, Liaw L, Friesel RE, Lindner V. Collagen triple helix repeat containing 1, a novel secreted protein in injured and diseased arteries, inhibits collagen expression and promotes cell migration. *Circ Res* 2005; 96: 261-268
- Tang L, Dai DL, Su M, Martinka M, Li G, Zhou Y. Aberrant expression of collagen triple helix repeat containing 1 in human solid cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3716-3722
- Ashhab Y, Alian A, Polliack A, Panet A, Ben Yehuda D. Two splicing variants of a new inhibitor of apoptosis gene with different biological properties and tissue distribution pattern. *FEBS Lett* 2001; 495: 56-60
- Lin JH, Deng G, Huang Q, Morser J. KIAP, a novel member of the inhibitor of apoptosis protein family. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 820-831
- Schmollinger JC, Vonderheide RH, Hoar KM, Maecker B, Schultze JL, Hodi FS, Soiffer RJ, Jung K, Kuroda MJ, Letvin NL, Greenfield EA, Mihm M, Kutok JL, Dranoff G. Melanoma inhibitor of apoptosis protein (ML-IAP) is a target for immune-mediated tumor destruction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3398-3403
- Yagihashi A, Asanuma K, Tsuji N, Torigoe T, Sato N, Hirata K, Watanabe N. Detection of anti-livin antibody in gastrointestinal cancer patients. *Clin Chem* 2003; 49: 1206-1208
- Crnkovic-Mertens I, Hoppe-Seyler F, Butz K. Induction of apoptosis in tumor cells by siRNA-mediated silencing of the livin/ML-IAP/KIAP gene. *Oncogene* 2003; 22: 8330-8336
- 李靖涛, 赵洪川, 高春, 姚力, 陈少轩, 姚树坤. CTHRC1和VEGF-C在直肠癌组织中的表达及相关性. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1318-1323
- Gazzaniga P, Gradilone A, Giuliani L, Gandini O, Silvestri I, Nofroni I, Saccani G, Frati L, Aglianò AM. Expression and prognostic significance of LIVIN, SURVIVIN and other apoptosis-related genes in the progression of superficial bladder cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 85-90
- Vucic D, Stennicke HR, Pisabarro MT, Salvesen GS, Dixit VM. ML-IAP, a novel inhibitor of apoptosis that is preferentially expressed in human melanomas. *Curr Biol* 2000; 10: 1359-1366
- Hogervorst F, Kuikman I, van Kessel AG, Sonnenberg A. Molecular cloning of the human alpha

- 6 integrin subunit. Alternative splicing of alpha 6 mRNA and chromosomal localization of the alpha 6 and beta 4 genes. *Eur J Biochem* 1991; 199: 425-433
- 23 Yano H, Mazaki Y, Kurokawa K, Hanks SK, Matsuda M, Sabe H. Roles played by a subset of integrin signaling molecules in cadherin-based cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 2004; 166: 283-295
- 24 Tian B, Li Y, Ji XN, Chen J, Xue Q, Ye SL, Liu YK, Tang ZY. Basement membrane proteins play an active role in the invasive process of human hepatocellular carcinoma cells with high metastasis potential. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 80-86
- 25 路艳艳, 周柔丽. 整合素 $\alpha 6\beta 1$ 增强人肝癌细胞侵袭性机制的探讨. *中华肿瘤杂志* 2000; 22: 287-289
- 26 乔世峰. 整合素 $\alpha 6$ 在肝细胞癌黏附过程中诱导PI3K及MAPK双信号传导通路. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2349-2353
- 27 何度, 张秀辉. 整合素与胰腺癌. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 151-156
- 28 刘伟, 施瑞华, 朱宏, 郝波. ITGA6、CTHRC1在食管鳞癌中的表达及临床意义. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2009; 29: 508-511

■同行评价

本文内容充实, 对阐明食管癌发生的分子机制及基因治疗有重要的指导意义。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章从投稿到刊出4 mo内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)