

可变剪接在胃癌发生和发展中的作用

翟静, 刘海峰, 张成岗

■背景资料

胃癌是胃黏膜上皮细胞变异产生的恶性肿瘤, 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居各类肿瘤之首。虽然胃癌已成为临床高发病例之一, 但其致病机制依然不明。

翟静, 辽宁医学院研究生院 辽宁省锦州市 121000
刘海峰, 武警总医院消化内科 北京市 100039
张成岗, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所 蛋白质组学国家重点实验室 北京市 100850
国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目, No. 2006CB504100
国家科技重大专项课题基金资助项目, Nos. 2009ZX09503-002, 2009ZX09301-002, 2009ZX09103-616
国家自然科学基金资助项目, Nos. 30900830, 30771230
武警部队科研基金资助项目, No. WZ2009031
作者贡献分布: 本文综述由翟静完成; 刘海峰与张成岗审校。
通讯作者: 刘海峰, 教授, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院消化内科. haifengliu333@163.com
电话: 010-88276547
收稿日期: 2010-08-18 修回日期: 2010-11-24
接受日期: 2010-12-01 在线出版日期: 2011-01-08

Role of alternative splicing events in gastric carcinogenesis

Jing Zhai, Hai-Feng Liu, Cheng-Gang Zhang

Jing Zhai, Graduate School, Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Cheng-Gang Zhang, Beijing Institute of Radiation Medicine; State Key Laboratory of Proteomics, Beijing 100850, China

Supported by: National Key Basic Research Program (973) Foundation, No. 2006CB504100; the Special issues of major national science and technology projects funded, Nos. 2009ZX09503-002, 2009ZX09301-002, 2009ZX09103-616; National Natural Science Foundation of China, Nos. 30771230, 30900830; and the Research Foundation of the Armed Police Force, No. WZ2009031

Correspondence to: Professor Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. haifengliu333@163.com

Received: 2010-08-18 Revised: 2010-11-24

Accepted: 2010-12-01 Published online: 2011-01-08

Abstract

Alternative splicing affects many essential biologic processes and is the basis for a number of pathologic conditions, including cancer. Inherited and acquired changes in pre-mRNA splicing have been documented to play a significant role in human disease development. Many cancer-associated genes are regulated by alternative splicing. In this review, we will summarize the evidence supporting the association between

alternative splicing and gastric carcinogenesis. The potential significance of alternative splicing events as a target for the diagnosis and treatment of gastric cancer will also be discussed.

Key Words: Alternative splicing; Gastric cancer; Biomarker

Zhai J, Liu HF, Zhang CG. Role of alternative splicing events in gastric carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(1): 44-47

摘要

胃癌已成为严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤之一。环境因素和遗传因素的协同作用是胃癌发生和发展的主要诱因, 其中环境因素居首要地位。在胃癌的发生和发展过程中常伴随多种肿瘤相关基因结构和表达水平的异常变化, 同时伴有多个异常剪接变体的出现。研究剪接变体在胃癌发生中的变化模式有可能为胃癌的早期诊断和病程跟踪提供重要的生物标志物, 进而为胃癌的临床诊断提供参考。本文从胃癌相关基因的剪接变体特征及其变化模式角度综述剪接调节在胃癌发生中的研究进展。

关键词: 可变剪接; 胃癌; 生物标志物

翟静, 刘海峰, 张成岗. 可变剪接在胃癌发生和发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(1): 44-47

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/44.asp>

0 引言

胃癌是胃黏膜上皮细胞变异产生的恶性肿瘤, 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居各类肿瘤之首^[1]。虽然胃癌已成为临床高发病例之一, 但其致病机制依然不明, 近年研究普遍认为胃癌的发生与幽门螺杆菌感染关系密切^[2]。随着研究的不断深入, 许多研究认为真核基因的剪接调节在胃癌的发生及发展过程中起重要作用, 目前已成为基于胃癌发病机制研究的重点和热点^[3,4]。基因分析显示在胃癌的发生中超过50%的基因发生异常剪接, 为胃癌发病机制的揭示提供了新的信息。本文通过针对Bax、CD44、

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、ING1、ING4、KAI1/CD82、Mcl-1、MUC1、PD-L1等相关基因, 从可变剪接在胃癌发生中的作用及其剪接变体的种类等方面综述研究进展, 旨在为胃癌的发生及其致病机制的研究提供重要参考。

1 Bax

Bax为抑癌基因, 属于Bcl-2基因家族中具有促进细胞凋亡作用的基因。Bax基因的突变经常出现在人类消化系肿瘤及某些白血病中。研究表明, Bax基因的阅读框移位突变是相关肿瘤细胞的主要突变方式, 60%的胃癌高度微卫星不稳定肿瘤中有Bax基因的阅读框移位突变, 由此看出Bax基因突变对于胃癌的发生有重要影响^[5]。

2 CD44

CD44是细胞表面的一种糖蛋白, 起着上皮细胞间的相互粘连功能, 广泛存在于白细胞、上皮细胞和内皮细胞上。CD44的20个外显子易被剪接而形成许多变异体^[6]。在许多人类肿瘤组织中CD44剪接变异体如v5、v6、v9的表达增高。Heider等发现v5主要在弥漫型胃癌中表达^[7], v5和v6在肠型胃癌和肠上皮化生中均有表达。CD44变异体的功能仍不很清楚, 有研究报道, CD44 v9与胃癌的远处转移、肿瘤复发和死亡率有关^[8]。

3 hTERT

人端粒酶RNA广泛表达于正常组织和异常组织中。端粒酶活性是由hTERT在转录水平调控的, hTERT是端粒酶活性高低的限速决定因子, 与端粒酶活性呈正相关^[9]。hTERT基因有16个外显子, 至少有13个选择性剪接位点。hTERT的表达在肿瘤发生中起重要作用, 研究发现, hTERT在大多数发生胃癌癌前病变组织中已经表达, 表明hTERT事件在早期胃癌中发生, 并可能在胃癌发展中持续起作用^[10]。

4 ING1

ING1是Arkavtsev等在1996年发现的一个候选抑癌基因, 位于13号染色体长臂。ING1 mRNA通过可变剪接可编码4种不同的蛋白质, 其中对于P47 ING1b的研究较多^[11]。ING1作为新的肿瘤抑制基因, 有调控细胞周期、增强细胞对化疗药物的敏感性、诱导细胞凋亡和DNA损伤修复的功能。许多研究表明ING1和P53有着功能方面的协同作用, ING1基因不能单独发挥对细胞生长

的抑制作用, 是通过提高P53依赖的P21/waf1启动子的活性来发挥作用。尽管对于ING1基因发生异常的失活机制仍不清楚, 但是随着研究的深入, ING1基因(主要是P33 ING1基因)谜团的揭开有望为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新的线索。

5 ING4

ING4^[12]是抑癌基因ING家族的一个新成员, ING4基因由8个外显子和7个内含子组成, 通过可变剪接产生4种剪接变体, 并且ING4的剪接变体在正常组织和肿瘤组织中均有表达。ING4通过抑制肿瘤血管的生成从而抑制肿瘤细胞的生长, 并且可以抑制体外肿瘤细胞接触生长抑制功能的丧失。有研究发现ING4在胃癌、神经胶质瘤、乳癌及头面部和颈部的鳞状细胞癌中低表达^[13]。ING4的异常剪接进一步导致胃腺癌中基因的改变, 说明ING4的表达减低或异常很有可能在胃腺癌的发生发展中都起作用^[14]。

6 KAI1/CD82

KAI1/CD82是一类广泛分布于多种细胞膜的糖蛋白, 属于跨膜4超家族成员之一(TM4SF家族), 因其具有4个高度保守的跨膜结构域而得名。长期的研究揭示TM4SF超家族蛋白主要参与调控细胞增生, 而CD82对肿瘤的转移具有负调控作用。最近研究发现两者对多种肿瘤的转移具有抑制作用, KAI1在恶性肿瘤组织中的表达有助于判断疾病的进展与预后, 该家族对肿瘤细胞的运动能力和转移能力有抑制作用。有研究显示在胃癌患者术后的转移灶中发现了剪接变体KAI1。基因组分析显示此变体来源于外显子7的可变剪接。这表明野生型KAI1与spliced-KAI1在细胞运动能力、黏附能力、肿瘤生长和转移方面有功能区别, spliced-KAI1的表达有可能成为预后不良肿瘤患者的诊断标记^[14-17]。

7 Mcl-1

Mcl-1是Bcl-2凋亡调控基因家族中的一种抗凋亡基因, Mcl-1与Bcl-2基因有相似的序列和功能, 在细胞凋亡的过程中发挥重要作用。Mcl-1的mRNA前体经过可变剪接产生截短体Mcl-1S, 类似于BH3, 是一种凋亡控制蛋白, 可诱导细胞凋亡。Mcl-1反义寡核糖酸能特异地针对靶标Mcl-1 pre-mRNA起作用, 并且能够转换从Mcl-1L(Long)到Mcl-1S(Short)的mRNA和蛋白质剪接形式。这种转化增加了促使细胞凋亡的Mcl-1S的表达水平, 降低了抗细胞凋亡的Mcl-1L的

■ 研发前沿

真核基因的剪接调节在胃癌的发生及发展过程中起重要作用, 目前已成为基于胃癌发病机制研究的重点和热点。

■同行评价

本文可读性较好,具有一定的创新性和科学性。

表达水平. Mcl-1过表达的意义可能为肿瘤的诊治提供新的思路^[18-22]。

8 MUC1

MUC1黏蛋白为I型跨膜糖蛋白,在多种上皮来源的肿瘤组织中异常表达,在胃中是幽门螺杆菌的配基并且对于胃癌的发生起重要作用. MUC1是其家族中克隆最早的跨膜黏蛋白基因,定位于1q21,在正常人的胃肠道等腺上皮几乎呈阳性表达. MUC1有保护细胞表面结构、释放活性分子、参与信号转导及肿瘤侵袭转移等的功能^[23-26]. 研究认为,肿瘤细胞膜上的MUC黏蛋白的大量形成与肿瘤的侵袭和转移有关^[27]. 目前,国内外研究的热点集中于MUC1与肿瘤的淋巴结转移及预后的关系^[28]。

9 PD-L1

PD-L1是1999年发现的共刺激分子B7家族成员,能与T淋巴细胞和B淋巴细胞表面受体PD-1结合从而下调免疫反应^[29-31]. Dong等^[32]研究表明,肿瘤细胞相关性PD-L1表达能够加速肿瘤抗原特异性的T淋巴细胞的凋亡,促进肿瘤细胞的生长,介导肿瘤逃逸. 目前已有研究发现PD-L1的一种异常剪接变体PD-L1 II的存在,两者分布存在较大差异,PD-L1可能通过可变剪接方式对表达产物进行调节从而对免疫应答进行调控^[33]. 有研究证明胃癌的浸润性淋巴细胞高水平表达PD-L1 mRNA,而胃癌的肿瘤细胞只低表达PD-L1 mRNA^[34]。

10 结论

随着研究的不断深入,目前已认识到可变剪接在胃癌的发生及发展过程中起重要作用. 探索剪接变体在胃癌发生中的变化模式有望为胃癌发生及其诊断提供重要的检测生物标志物,继而为胃癌的临床诊断提供重要参考依据. 虽然我们仍然处于了解全部胃癌相关可变剪接的初级阶段,但通过可变剪接进行癌症诊断和治疗的尝试已日益受到人们的重视,有可能为胃癌和其他肿瘤的研究带来新的启示。

11 参考文献

- Ribeiro U Jr, Jorge UM, Safatle-Ribeiro AV, Yagi OK, Scapulatempo C, Perez RO, Corbett CE, Alves VA, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J. Clinicopathologic and immunohistochemistry characterization of synchronous multiple primary gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 233-239
- Mégraud F. [Helicobacter pylori infection: Review

- and practice]. *Presse Med* 2010; 39: 815-822
- Shibata T, Mahotka C, Wethkamp N, Heikau S, Gabbert HE, Ramp U. Disturbed expression of the apoptosis regulators XIAP, XAF1, and Smac/DIABLO in gastric adenocarcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2007; 16: 1-8
- Skarda J, Amariglio N, Rechavi G. RNA editing in human cancer: review. *APMIS* 2009; 117: 551-557
- Cartron PF, Juin P, Oliver L, Meflah K, Vallette FM. Impact of proapoptotic proteins Bax and Bak in tumor progression and response to treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 563-570
- Wang SJ, Wong G, de Heer AM, Xia W, Bourguignon LY. CD44 variant isoforms in head and neck squamous cell carcinoma progression. *Laryngoscope* 2009; 119: 1518-1530
- Jung T, Castellana D, Klingbeil P, Cuesta Hernández I, Vitacolonna M, Orlicky DJ, Roffler SR, Brodt P, Zöller M. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; 11: 1093-1105
- Montgomery E, Abraham SC, Fisher C, Deasel MR, Amr SS, Sheikh SS, House M, Lilliemoe K, Choti M, Brock M, Ephron DT, Zahuruk M, Chadburn A. CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 168-177
- Chang JT, Chen YL, Yang HT, Chen CY, Cheng AJ. Differential regulation of telomerase activity by six telomerase subunits. *Eur J Biochem* 2002; 269: 3442-3450
- Suzuki K, Kashimura H, Ohkawa J, Itabashi M, Watanabe T, Sawahata T, Nakahara A, Muto H, Tanaka N. Expression of human telomerase catalytic subunit gene in cancerous and precancerous gastric conditions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 744-751
- Unoki M, Kumamoto K, Takenoshita S, Harris CC. Reviewing the current classification of inhibitor of growth family proteins. *Cancer Sci* 2009; 100: 1173-1179
- Kim S, Chin K, Gray JW, Bishop JM. A screen for genes that suppress loss of contact inhibition: identification of ING4 as a candidate tumor suppressor gene in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 16251-16256
- Li J, Martinka M, Li G. Role of ING4 in human melanoma cell migration, invasion and patient survival. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1373-1379
- Li M, Jin Y, Sun WJ, Yu Y, Bai J, Tong DD, Qi JP, Du JR, Geng JS, Huang Q, Huang XY, Huang Y, Han FF, Meng XN, Rosales JL, Lee KY, Fu SB. Reduced expression and novel splice variants of ING4 in human gastric adenocarcinoma. *J Pathol* 2009; 219: 87-95
- Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Nomoto K, Murai Y, Takano Y. Expression of KAI1 and tenascin, and microvessel density are closely correlated with liver metastasis of gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 50-66
- Dooley CP. Helicobacter pylori: review of research findings. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5 Suppl 1: 129-143
- Shibata T, Mahotka C, Wethkamp N, Heikau S, Gabbert HE, Ramp U. Disturbed expression of the apoptosis regulators XIAP, XAF1, and Smac/DIABLO in gastric adenocarcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2007; 16: 1-8
- Scholzová E, Malík R, Sevcík J, Kleibl Z. RNA regu-

- lation and cancer development. *Cancer Lett* 2007; 246: 12-23
- 19 Weng C, Li Y, Xu D, Shi Y, Tang H. Specific cleavage of Mcl-1 by caspase-3 in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis in Jurkat leukemia T cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 10491-10500
 - 20 Inoue S, Walewska R, Dyer MJ, Cohen GM. Down-regulation of Mcl-1 potentiates HDACi-mediated apoptosis in leukemic cells. *Leukemia* 2008; 22: 819-825
 - 21 Gélinas C, White E. BH3-only proteins in control: specificity regulates MCL-1 and BAK-mediated apoptosis. *Genes Dev* 2005; 19: 1263-1268
 - 22 Chen S, Dai Y, Pei XY, Grant S. Bim upregulation by histone deacetylase inhibitors mediates interactions with the Bcl-2 antagonist ABT-737: evidence for distinct roles for Bcl-2, Bcl-xL, and Mcl-1. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 6149-6169
 - 23 Nijhawan D, Fang M, Traer E, Zhong Q, Gao W, Du F, Wang X. Elimination of Mcl-1 is required for the initiation of apoptosis following ultraviolet irradiation. *Genes Dev* 2003; 17: 1475-1486
 - 24 Persson J, Bäckström M, Johansson H, Jirstrom K, Hansson GC, Ohlin M. Molecular evolution of specific human antibody against MUC1 mucin results in improved recognition of the antigen on tumor cells. *Tumour Biol* 2009; 30: 221-231
 - 25 Croce MV, Rabassa ME, Price MR, Segal-Eiras A. MUC1 mucin and carbohydrate associated antigens as tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 284-291
 - 26 Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 4
 - 27 Inagaki Y, Xu H, Nakata M, Seyama Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W, Kokudo N. Clinicopathology of sialomucin: MUC1, particularly KL-6 mucin, in gastrointestinal, hepatic and pancreatic cancers. *Biosci Trends* 2009; 3: 220-232
 - 28 Brayman MJ, Dharmaraj N, Lagow E, Carson DD. MUC1 expression is repressed by protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription-γ. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2725-2737
 - 29 Uen YH, Lin SR, Wu CH, Hsieh JS, Lu CY, Yu FJ, Huang TJ, Wang JY. Clinical significance of MUC1 and c-Met RT-PCR detection of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 55-61
 - 30 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034
 - 31 Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2: 261-268
 - 32 Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800
 - 33 Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. *Blood* 2009; 114: 1545-1552
 - 34 Chen XL, Cao XD, Kang AJ, Wang KM, Su BS, Wang YL. In situ expression and significance of B7 costimulatory molecules within tissues of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1370-1373

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology*(*WJG*)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-20)