

胃癌和大肠癌TS基因多态性的研究进展

李厚强, 余英豪

李厚强, 余英豪, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

李厚强, 主要从事肿瘤病理诊断及消化系统肿瘤的基础应用研究。福建省大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. C12023 作者贡献分布: 本文综述由李厚强完成; 余英豪负责审校。

通讯作者: 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环环路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。

yuyinghao0808@126.com

电话: 0591-81737703

收稿日期: 2013-01-11 修回日期: 2013-03-04

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

TS gene polymorphisms in gastric cancer and colorectal cancer

Hou-Qiang Li, Ying-Hao Yu

Hou-Qiang Li, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Supported by: the College Student Innovative Research Fund of Fujian Province, No. C12023

Correspondence to: Ying-Hao Yu, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xierhuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com

Received: 2012-01-11 Revised: 2013-03-04

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

Abstract

Gastric cancer and colorectal cancer are the most common gastrointestinal tumors worldwide. The development, metastasis and recurrence of gastric cancer and colorectal cancer are complex and are affected and regulated by many factors. These factors have important significance in guiding treatment and predicting prognosis. Recent studies have shown that thymidylate synthase (TS) is closely related with the occurrence, chemotherapy and prognosis of gastric cancer and colorectal cancer; however, there is still some controversy over this view. This review discusses the relationship between TS gene polymorphisms and gastric cancer and colorectal cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Thymidylate synthase; Gene polymor-

phism; Drug resistance; Gastric cancer; Colorectal cancer

Li HQ, Yu YH. TS gene polymorphisms in gastric cancer and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(10): 865-872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/865.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.865>

摘要

胃癌和大肠癌是世界范围内常见的胃肠道肿瘤。鉴于胃癌和大肠癌的发生发展、转移及复发为多因素、多步骤的错综复杂的过程,受多种相关因子的调控,因此对这一过程中相关调控因素及其对预后的判断及指导治疗的研究等引起了学术界的广泛关注。近年研究表明胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)与上述过程关系密切,主要涉及胃癌和大肠癌的发生发展、化疗效果及预后等诸多方面,其中一些在学术界已达成共识,但仍有许多问题存在较大的争议。本文就TS基因多态性及其与胃癌和大肠癌的关系作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胸苷酸合成酶; 基因多态性; 耐药; 胃癌; 大肠癌

核心提示: 近年来,关于逆转肿瘤细胞多药耐药作用的研究引起广泛的关注。其中对逆转胸苷酸合成酶(thymidylate synthase)基因介导的多药耐药的研究取得了一定的成果。一些新的逆转思路如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)抑制剂,钙蛋白酶抑制剂,人细胞核dUTP焦磷酸酶抑制剂等也陆续展现出乐观的应用前景。

李厚强, 余英豪. 胃癌和大肠癌TS基因多态性的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 865-872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/865.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.865>

0 引言

胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)是一种由两个相同亚单位组成的二聚体蛋白质,分子

■背景资料

胸苷酸合成酶(TS)在核苷酸代谢过程与叶酸的循环代谢中发挥着重要作用,近年来研究表明其在肿瘤的发生发展、复发转移、化疗效果及预后等诸多方面起着重要作用。

■同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

目前国内外对TS基因SNP多态性和胃肠道肿瘤基因组不稳定性的研究报道不多,逆转TS基因介导的多药耐药作用是当前研究的热点之一,进行深入的耐药逆转研究将为胃肠道肿瘤患者的放化疗带来极大的帮助。

量为72 kDa。在核苷酸代谢过程中发挥着重要作用,负责催化尿嘧啶脱氧核苷酸dUMP甲基化成胸腺嘧啶核苷酸dTMP,而这一步骤是DNA合成过程中的关键步骤。因而TS的过表达将引起DNA的过度复制,最终导致肿瘤的发生,同时TS还参与叶酸的循环代谢。因此,TS是抗击肿瘤的重要靶点,也是各种化疗药物作用的重要靶点。TS基因位于人类染色体18p11.32上,其损伤会导致染色体的损伤和遗传不稳定性。TS基因具有多态性,可造成TS酶活性及功能的多态性,进而对细胞代谢产生不同的影响,导致肿瘤的发生发展,且表现出明显的个体差异性。

1 TS基因多态性

1.1 TS基因多态性的种类 TS基因共有3种主要的多态性改变,分别是:(1)TS基因5'非编码区(untranslated region, UTR)28 bp多态性重复序列;(2)TS基因3'-UTR多态性;(3)TS基因5'-UTR单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。其多态性都会影响TS的表达和叶酸代谢。目前研究较多的为5'-UTR多态性重复序列和3'-UTR多态性,而对5'-UTR SNP则研究较少,尤其是2G、2C的研究尚处于起步阶段。

国外学者研究发现^[1],TS基因启动子转录区起始点上游存在28 bp(CCGCGCCCACTTGGCTGCTCCGTCCCG)重复序列,该序列和多种转录调节蛋白结合后能刺激和增强启动子的活性,进而影响基因的表达效率,因而被称为TS启动子增强区。通过RT-PCR技术发现该多态性主要包括2次和3次重复序列(2R和3R),尽管也有4R、5R、9R等更多重复等位基因的报道,但出现的概率极小,目前公认的3种常见基因型包括2R/2R、3R/3R、2R/3R。

TS基因3'-UTR多态性是指TS基因3'-UTR 1 494 bp处存在的6 bp核苷酸片段的插入/缺失多态性,可分为+6/+6 bp、+6/-6 bp和-6/-6 bp 3种基因型。5'-UTR SNP多态性最早由Mandola等^[2]提出,他们发现在TS基因的3R等位基因第2次重复的第12个核苷酸处存在G>C单核苷酸多态性,这2个等位基因被分别称为3G和3C。之后Lincz等^[3]又发现了2R等位基因第1次重复序列中的G/C突变,并命名为2G和2C。至此,5'-UTR多态性重复序列又被分为2G、2C、3G、3C。SNP是人类基因组中最广泛的多态性现象,在目前人类基因组研究中备受关注。新的TS基因SNP多态性不断被学者发现,其中包括Ghosh等^[4]最近

发现的TS基因多态性重复序列侧翼遗传区存在的SNPs。

研究表明,TS基因多态性存在种族地域上的差异。Tang等^[5]对包含11 315名肿瘤患者和15 877名健康人的33组研究样本进行荟萃分析时发现2R基因在亚洲人中基因频率为0.18(95%CI: 0.16-0.52),在白种人中其基因频率0.46(95%CI: 0.41-0.52)。其他研究显示^[6],2R在中国人中的基因频率为0.25,白种人中为0.40。这种分布的显著差异也表现在3'-UTR的基因型中,-6 bp在亚洲人群中基因频率为0.31(95%CI: 0.30-0.32),在白种人中为0.56(95%CI: 0.38-0.73)。Graziano等^[7]对意大利139例健康人研究发现,2R、3G、3C基因型出现频率分别为0.49、0.215与0.275,在新加坡的中国人中分别为0.19、0.51及0.30。

1.2 TS基因多态性对TS表达的影响 目前关于TS的研究表明原发肿瘤组织中TS的表达水平明显高于正常组织。免疫组织化学法^[8-11]检测胃癌组织中的阳性表达率高达42.9%-46.3%。在大肠癌组织中TS的阳性率为44%-76%,而正常大肠组织不表达TS。国内外学者目前多认为TS基因多态性是TS表达水平高低及其可能存在不同亚型的主要影响因素。体外实验证明携带3R纯合子比2R纯合子具有更高的TS表达效率^[12]。这一点在多种肿瘤的多态性研究中得到了证明。Yu等^[13]对68例中国结肠癌患者的研究显示,3R/3R基因型较2R/3R及2R/2R基因型具有更高的TS表达。TS基因重复多态性对TS表达所产生的影响归咎于在3R基因型中有两个USF家族E-box,2R基因型中则只有一个USF家族E-box,3R中的这个额外的USF家族E-box使3R比2R具有更强的转录效率。另外还发现3R的一个USF家族E-box存在G-C突变,G-C突变改变了USF家族E-box的蛋白位点,从而改变了3R原有的转录效率,使得3C基因型表达的蛋白量与2R相近^[2]。提示影响TS表达的最根本因素可能是没有发生G-C突变的E-box的数量。现在多认为2R/2R、2R/3C、3C/3C为TS低表达的基因型,而2R/3G、3C/3G、3G/3G是TS高表达的基因型。Mauritz等^[12]的研究显示,包含1个或2个3G的基因型表达蛋白量为其他基因型的2.4倍,催化活性较其他基因型也明显增强。3'-UTR多态性可能通过影响TS mRNA的稳定性调节TS的水平,体外实验证明等位基因-6 bp能降低TS mRNA的稳定性。而在体内实验中有学者研究显示+6/+6

bp基因型携带者体内细胞表达TS的水平比-6/-6 bp高^[14-16]。少数学者认为基因多态性和蛋白表达间没有相关性^[17]，另有学者认为TS基因多态性对蛋白表达的影响具有组织选择性。Mauritz等^[12]对结直肠癌患者的研究显示，在结直肠癌肿瘤转移病灶组织及原发病灶中未发现TS活性及含量与5'-UTR重复多态及SNP相关，而二者对TS活性及含量的影响仅仅表现在正常组织中，这些争议的产生可能是由于检测方法(包括免疫印迹，RT-PCR和免疫组织化学)的差异造成。

关于TS及其表达和肿瘤的关系，多数认为二者联系紧密。余之刚等^[18]检测了164例胃癌标本，显示TS表达水平高低与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移与否及临床病理分期密切相关($P < 0.001$)。TS高表达预示着肿瘤具有较强的侵袭性。Fariña-Sarasqueta^[19]在对251例III期结肠癌的患者研究中发现，肿瘤分期与TS基因SNP多态性和5'-UTR重复多态性存在关联($P < 0.05$)，TS的表达和结直肠癌的临床分期成正相关，TS基因多态性与肿瘤不同病理参数间亦有相关性。但华东等^[20]在对51例胃癌组织中TS mRNA表达水平进行检测时发现，TS mRNA表达与年龄、性别、淋巴结转移、组织学分级及临床分期均无相关性($P = 0.05$)。相似的结论也出现在Brücher等^[21]的研究中，他们发现TS的表达和ESCC患者的临床和病理各项参数间没有必然的相关性。

2 TS基因多态性与恶性肿瘤

2.1 与肿瘤易感性的关系 关于TS基因多态性和肿瘤易感性之间的关系，国内外学者对胃癌、乳腺癌和结直肠癌等许多肿瘤做了大量研究，但结论一直存在争议。目前多态性的研究多集中在5'-UTR重复多态性和3'-UTR多态性上。多数研究提示5'-UTR重复多态性和3'-UTR多态性和肿瘤易感性有相关性。Tang等^[5]将筛选的37个不同地域人群患有不同肿瘤的患者样本进行荟萃分析，将样本中9 642名癌症患者和13 296名健康人用于3'-UTR多态性研究，另外将样本中11 315名患者，15 887名健康人用于5'-UTR重复多态性和易感性的研究。荟萃分析结果显示肿瘤易感性和5'-UTR重复多态性(3R/3R vs 2R/2R, $OR = 1.06$, 95%CI: 0.93-1.20)以及3'-UTR多态性(-6/-6 bp vs +6/+6 bp, $OR = 0.93$, 95%CI: 0.81-1.08)均没有显示出任何关

联。同时，在癌症种类和种族地域差异分层分析中，也没有发现多态性和肿瘤易感性有相关性。Zhou等^[22]在63个样本中的19 707名癌症患者和27 398名健康人的荟萃分析研究中发现，联合分析所有病例并不能证明5'-UTR重复多态性和3'-UTR多态性和肿瘤易感性间有关联。但是分层分析数据表明亚洲人种2R/2R的个体具有更高的胃癌患病风险(2R/2R vs 3R/3R; $OR = 1.24$, 95%CI: 1.05-1.45; 隐性模型; $OR = 1.23$, 95%CI: 1.05-1.44)。进一步分析显示2R/2R能显著增加亚洲人种胃食管部的肿瘤发生风险，但他却可防止白种人患上大肠癌。Zhuang等^[23]也得出了相似的结论，荟萃分析研究中对所有病例分析时没有显示出两种主要多态性与肿瘤患病风险的关系。分层分析表明2R/2R在亚洲人种中更易导致胃癌发生，在白人群体中，携带+6/+6 bp基因型的个体具有更高的胃癌患病风险。以上提示TS基因多态性对肿瘤易感性的影响有地域种族的差异。在其他的一些研究中不少学者也提到了TS基因多态性和易感性的关系。Yoshimitsu等^[24]对445名大肠腺癌患者及1 052名健康人的对照实验显示2R/2R基因型较其他基因型具有更高的易感性。Canalle等^[25]对206名巴西ALL的儿童患者和364名健康人的研究中发现3R/3R基因型个体患ALL的概率较小($OR = 0.6$, 95%CI: 0.37-0.99)。Akisik等^[26]与Zhou等^[22]的研究表明3'-UTR多态性和乳腺癌的易感性息息相关，-6/-6基因可导致亚洲人对乳腺癌易感。

关于5'-UTR SNP多态性与肿瘤易感性的相关性，目前研究较少，有研究显示携带3C基因的个体比携带3G的个体对肿瘤更不易感觉。Rouissi等^[27]对突尼斯的膀胱癌患者病例对照研究显示，3C/3C基因型是膀胱癌的保护因素($P = 0.0001$; $OR = 0.12$; 95%CI: 0.03-0.40)。Graziano等^[7]对134名胃癌患者及139名健康人的研究发现携带3G的基因型(2R/3G, 3C/3G, 3G/3G)胃癌患病风险更高($OR = 2.06$, 95%CI: 1.26-3.35)。此外，联合分析显示3G_-6/+6 bp基因型($OR = 2.59$, 95%CI: 1.36-4.49)，3G_-6/-6 bp基因型($OR = 2.81$, 95%CI: 1.22-6.64)具有较高的肿瘤发病危险。这表明含有3G_-6 bp的基因型有明显的肿瘤易感性($P = 0.01$)。

2.2 与肿瘤转移复发的关系 肿瘤转移复发是恶性肿瘤患者死亡的重要原因，每年大约有90%的恶性肿瘤患者是最终死于肿瘤转移和复发。如何早期预测肿瘤转移和复发已经成为当前治疗恶

■创新盘点

本文内容新颖，涉及TS与5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药逆转的内容对基础研究和临床应用均有较重要的指导价值。

■应用要点

本文对TS基因多态性及其表达与胃肠道肿瘤的关系进行研究,有助揭开胃肠道肿瘤细胞耐药的机制,为胃肠道肿瘤防治带来重要的进步。

性肿瘤的热点研究。当前关于TS与肿瘤复发和转移的研究还不是很多,结论也有争议。这些争议可能是由于TS基因多态性影响TS表达所致。

在相关的研究中,大多数学者支持TS表达水平和肿瘤转移复发呈负相关。Kobayashi等^[28]在原发性结直肠癌与结直肠癌肝转移中TS mRNA表达的研究中发现原发性的结直肠癌中TS mRNA的表达水平和肝转移中mRNA具有相关性($P = 0.0024$)。Tanaka等^[29]研究显示直肠癌患者接受5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)化疗方案治疗后复发者体内TS表达水平更高($P = 0.01$),淋巴结转移率高($P < 0.01$)。此外,Shimokawa等^[30]对手术切除的183例肺腺癌肿瘤标本的研究发现,在肺腺癌患者和术后无复发的肺腺癌患者中TS的表达率分别为39.3%和18.1%,表明TS的高表达是肿瘤复发的一个独立因素。强烈提示TS可作为肿瘤复发的检测指标。与此相反,Brücher等^[21]在研究中发现TS等相关基因的表达和ESCC患者化疗后的生存及复发转移没有必然性。

3 TS基因多态性对含5-FU化疗方案的影响

3.1 对含5-FU化疗方案疗效的影响 5-FU是胃肠道肿瘤化疗中最基本的药物,其代谢产物氟尿嘧啶脱氧核苷酸FdUMP能和TS甲基辅基形成三聚体TS-FdUMP-C2H4,阻断dTMP合成,最终阻断DNA合成^[31]。许多因素都能影响5-FU化疗疗效,而多态性的影响可能是最重要的。TS基因多态性与5-FU疗效的相关性一直都是国内外的研究热点,国内外在许多问题上达成了一致,但仍有不少观点存在较大分歧。

在5'-UTR重复多态性的研究中,Kaneko等^[32]研究显示在接受了5-FU化疗的食管癌患者中基因型为2R/2R、2R/3R的个体和3R/3R个体相比3年生存率更好(2R/2R、2R/3R vs 3R/3R为38%:9%, $P = 0.0110$)。同样,Suh等^[33]的研究显示,121例II、III期结肠癌患者手术后给予5-FU化疗,其中2R/2R、2R/3R基因型较3R/3R基因型具有较好的5年生存率(二者分别为80%及58%)。Jennings等^[34]的荟萃研究结果显示在2402名接受5-FU治疗的肿瘤患者中2R/2R基因型的个体受益更明显。以上数据提示对5'-UTR重复序列基因型有助于指导个体5-FU化疗。

SNP多态性和5-FU疗效也可能有一定相关性。多数学者认为含3G基因型的患者在接受治疗后临床有效率较差,生存时间更短。Kuramochi

等^[35]对食管癌的研究发现,含3G等位基因的患者术后行5-FU化疗的预后及总生存率较其他患者更差($P = 0.02$)。Huang等^[36]的研究表明3'-UTR +6/+6 bp基因型的患者总生存率比-6/-6 bp基因型的患者差($P = 0.17$),-6/+6的治疗有效率也高于+6/+6 bp基因型($P = 0.022$),表明3'-UTR多态性可能和5-FU化疗疗效相关。目前多数学者认为,采用5-FU化疗后TS高表达个体较低表达个体化疗有效率、预后等反应要差许多,与上述关于基因型对5-FU化疗疗效的影响的观点相符,因为多数研究显示基因型3R/3R较2R/2R表现为TS高表达,含G基因型较不含G基因型表现为TS高表达。

但是持相反看法的学者也不占少数,Fariña-Sarasqueta等^[19]对251例接受术前5-FU辅助化疗的结肠癌III期患者进行研究,认为TS基因多态性并不能作为评价直肠癌患者5-FU化疗的疗效检测指标。Sobajima等^[37]在研究中发现食管鳞状细胞癌患者接受顺铂和5-FU联合化疗后的疗效和TS基因多态性没有相关性。Park等^[38]在研究中也未发现多态性与5-FU化疗的临床有效率及无病生存率间存在任何关联。因此有必要在今后采用新的实验设计对TS基因多态性及5-FU化疗方案疗效间相关性进行进一步研究,以指导临床化疗方案制订,利用多态性基因型帮助正确选择用药方案可能还需要更多体外实验的有力支持^[4]。

3.2 与5-FU不良反应的关系 5-FU的使用一般依靠静脉滴注,根据患者体表面积选择决定用药量,这种给药方法最大的缺陷在于常常造成患者血浆中5-FU药量浓度浮动>100多倍。这种患者间和患者本身的差异性可能是导致5-FU不良反应和化疗失败的主要原因,而这种差异可能是与TS表达差异有关。因此临床在用药前考虑到患者的耐受差异,适当控制药物剂量是非常重要的。关于TS基因多态性对5-FU化疗不良反应影响的研究较少。相关研究^[39-42]表明TS基因多态性基因型能够预测5-FU相关的不良反应。Ichikawa等^[39]发现2R/2R比3R/3R基因型个体经化疗产生毒副作用更严重($OR = 19.2$)。2R/2R、3R/3R和2R/3R化疗后中性粒细胞减少的概率分别为0.667、0.039及0.272($P = 0.0005$)。发生腹泻的概率分别为0.667、0.098和0.364。Afzal等^[40]对接受相同5-FU化疗方案的两组直肠癌患者进行研究,显示TS基因3'-UTR多态性和5-FU不良反应相关。-6/-6 bp和-6/+6 bp的个体发生胃肠

道不良反应的风险较高。Peters等^[41]的研究提示TS基因SNP多态性可能影响5-FU药物不良反应($P<0.01$)。

另一种观点认为二者间的相关性不足, Kristensen等^[43]将实验组分成TS高表达(2R/3G、3G/3C、3G/3G)和低表达(2R/2R、2R/3C、3C/3C)两组, 结果没有发现SNP和3'-URT多态性会影响5-FU不良反应。但是实验却发现2R/2R与不良反应相关。在另一个研究中, Martinez-Balibrea^[44]对149名接受了伊立替康联合5-FU联合治疗的转移性结直肠癌患者进行毒性研究时没有发现TS基因多态性和药物不良反应的相关性。这些毒性研究遭到了美国蓝十字会(Blue Cross Blue Shield, BCBS)的强烈反对, 称这些研究是毫无意义的研究, 并指出仅仅凭借多态性无法准确预测由FU化疗方案带来的不良反应。

3.3 与5-FU耐药逆转 由于肿瘤耐药越来越严重, 患者的放化疗有效率不理想。近年来, 关于逆转肿瘤细胞多药耐药作用的研究引起了人们的关注。其中, 逆转TS基因介导的多药耐药作用也是目前研究的热点之一, 在逆转TS基因介导的多药耐药中也取得了一定效果。一些经典的逆转方法主要包括反义寡核苷酸、siRNA、酶催化下的激活治疗法、免疫治疗、新型的TS制剂如zDl694, 5-FU联用甲酰四氢叶酸等, 一些新的逆转思路如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂, 钙蛋白酶抑制剂, 人细胞核dUTP焦磷酸酶(dUTP pyrophosphatase, dUTPase)抑制剂等也陆续展现出他们乐观的应用前景。

mTOR是细胞信号传导通路中的一种极其重要的分子, 对细胞正常生长增殖调控起着极为重要的作用。以mTOR为靶点可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和逆转肿瘤细胞对细胞毒性药物的抗药性^[45,46]。RAD001是雷帕霉素的一种衍生物, 他能阻止mTOR下游分子的磷酸化从而抑制mTOR。以往RAD001临床上主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应, 用于肿瘤耐药逆转的研究近年来逐渐引起了人们的关注。在胃癌耐药逆转研究中, Lee等^[45]发现联合使用RAD001和5-FU能显著降低胃癌肿瘤细胞中TS mRNA和蛋白质水平, 逆转胃癌耐药细胞株的耐药性。Markova等^[46]在非小细胞肺癌的研究中也表明抑制mTOR通路能够逆转肿瘤细胞耐药。siRNA的研究中, Di Cresce等^[47]的研究发现肿瘤细胞内联合转染特异性TS siRNA

和TK1/TK2 siRNA后能明显降低TS mRNA的转录和表达, 恢复肿瘤细胞对药物的敏感性, 逆转肿瘤细胞的耐药性。由于TK在合成dTMP中发挥着重要的作用, 而TS是从dTMP合成DNA途径所必需的关键酶, 这提示TK可作为将来抗癌治疗的新途径。最新研究认为肿瘤细胞对5-FU化疗敏感性和TS的浓度没有关系, 而是和TS-FdUMP复合物有关。相关学者^[48]的研究显示钙蛋白酶可以降低TS-FdUMP的浓度, 进而降低化疗药物的敏感性。因此相关的钙蛋白酶抑制剂将在未来的临床化疗中发挥巨大作用。dUTPase抑制剂在逆转TS靶向化疗药物中的作用陆续在培美曲塞, 5-FU等耐药研究中得到了证实^[49,50]。各种TS抑制剂能使体内dUTP积聚并抑制dUMP的转化, 而dUTPase可破坏这一过程, 促进dUTP水解成dUMP, 造成药效降低^[51]。Miyohara等^[50]率先进行了dUTPase的体内抑制实验, 证明dUTPase抑制剂能显著加强5-FU的化疗功效, 提高治疗敏感性, 提高化疗有效率, dUTPase抑制剂将对TS靶向药物产生深远的影响。

4 结论

胸苷酸合成酶TS在肿瘤尤其是胃肠道肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用, 可能是胃肠道肿瘤发生、预后判断、转移、复发和化疗耐药的重要指标。进一步研究TS基因多态性及其表达与胃肠道肿瘤的关系, 将有望成为预测胃肠道肿瘤发生、化疗疗效评估、预后判断的重要指标, 将有助揭开胃肠道肿瘤细胞耐药的机制, 为胃肠道肿瘤防治带来重要的进步。目前国内外对TS基因SNP多态性和胃肠道肿瘤的基因组不稳定性方面报道不多, 对TS相关耐药的逆转研究较少, 有待进一步研究。

5 参考文献

- 1 Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H, Takeishi K. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 1995; 20: 191-197 [PMID: 7586009 DOI: 10.1247/csf.20.191]
- 2 Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S, Cesarone G, Yu MC, Lenz HJ, Ladner RD. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003; 63: 2898-2904 [PMID: 12782596]
- 3 Lincz LF, Scorgie FE, Garg MB, Ackland SP. Identification of a novel single nucleotide polymorphism in the first tandem repeat sequence of the thymi-

同行评价

本文选题好, 内容新, 对基础研究和临床应用都有较好的指导价值。

- dylate synthase 2R allele. *Int J Cancer* 2007; 120: 1930-1934 [PMID: 17278107 DOI: 10.1002/ijc.22568]
- 4 Ghosh S, Hossain MZ, Borges M, Goggins MG, Ingersoll RG, Eshleman JR, Klein AP, Kern SE. Analysis of polymorphisms and haplotype structure of the human thymidylate synthase genetic region: a tool for pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2012; 7: e34426 [PMID: 22496803 DOI: 10.1371/journal.pone.0034426]
- 5 Tang J, Wang PP, Zhuang YY, Chen WJ, Huang FT, Zhang SN. Thymidylate synthase genetic polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 37 case-control studies. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2582-2588 [PMID: 22882943]
- 6 Hur H, Kang J, Kim NK, Min BS, Lee KY, Shin SJ, Keum KC, Choi J, Kim H, Choi SH, Lee MY. Thymidylate synthase gene polymorphism affects the response to preoperative 5-fluorouracil chemoradiation therapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 669-676 [PMID: 20932673 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.049]
- 7 Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Ruzzo A, Humar B, Santini D, Catalano V, Ficarella R, Meriman T, Panunzi S, Testa E, Cascinu S, Bearzi I, Tonini G, Magnani M. Association of thymidylate synthase polymorphisms with gastric cancer susceptibility. *Int J Cancer* 2004; 112: 1010-1014 [PMID: 15386366 DOI: 10.1002/ijc.20489]
- 8 Kuniyasu T, Nakamura T, Tabuchi Y, Kuroda Y. Immunohistochemical evaluation of thymidylate synthase in gastric carcinoma using a new polyclonal antibody: the clinical role of thymidylate synthase as a prognostic indicator and its therapeutic usefulness. *Cancer* 1998; 83: 1300-1306 [PMID: 9762929]
- 9 Suda Y, Kuwashima Y, Tanaka Y, Uchida K, Akazawa S. Immunohistochemical detection of thymidylate synthase in advanced gastric cancer: a prognostic indicator in patients undergoing gastrectomy followed by adjuvant chemotherapy with 5-fluoropyrimidines. *Anticancer Res* 1999; 19: 805-810 [PMID: 10216496]
- 10 Aschele C, Debernardis D, Casazza S, Antonelli G, Tunesi G, Baldo C, Lionetto R, Maley F, Sobrero A. Immunohistochemical quantitation of thymidylate synthase expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1760-1770 [PMID: 10561213]
- 11 Edler D, Kressner U, Ragnhammar P, Johnston PG, Magnusson I, Glimelius B, Pahlman L, Lindmark G, Blomgren H. Immunohistochemically detected thymidylate synthase in colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 488-492 [PMID: 10690528]
- 12 Mauritz R, Giovannetti E, Beumer IJ, Smid K, Van Groenigen CJ, Pinedo HM, Peters GJ. Polymorphisms in the enhancer region of the thymidylate synthase gene are associated with thymidylate synthase levels in normal tissues but not in malignant tissues of patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 146-154 [PMID: 19632929 DOI: 10.3816/CCC.2009.n.024]
- 13 Yu KH, Wang WX, Ding YM, Li H, Wang ZS. Polymorphism of thymidylate synthase gene associated with its protein expression in human colon cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 617-621 [PMID: 18203297 DOI: 10.3748/wjg.14.617]
- 14 Mandola MV, Stoehlmacher J, Zhang W, Groshen S, Yu MC, Iqbal S, Lenz HJ, Ladner RD. A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 319-327 [PMID: 15115918 DOI: 10.1097/00008571-200405000-00007]
- 15 Stoehlmacher J, Goekkurt E, Mogck U, Aust DE, Kramer M, Baretton GB, Liersch T, Ehninger G, Jakob C. Thymidylate synthase genotypes and tumour regression in stage II/III rectal cancer patients after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiation. *Cancer Lett* 2008; 272: 221-225 [PMID: 18722050 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.07.008]
- 16 Lamas MJ, Duran G, Gomez A, Balboa E, Anido U, Bernardez B, Rana-Diez P, Lopez R, Carracedo A, Barros F. X-ray cross-complementing group 1 and thymidylate synthase polymorphisms might predict response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 138-144 [PMID: 21167658 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.053]
- 17 Gosens MJ, Moerland E, Lemmens VP, Rutten HT, Tan-Go I, van den Brule AJ. Thymidylate synthase genotyping is more predictive for therapy response than immunohistochemistry in patients with colon cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1941-1949 [PMID: 18661526 DOI: 10.1002/ijc.23740]
- 18 余之刚, 张强, 贾红英, 王建新. 胸苷酸合成酶的表达及其与胃癌的相关性研究. *中华胃肠外科杂志* 2003; 6: 259-262
- 19 Fariña-Sarasqueta A, Gosens MJ, Moerland E, van Lijnschoten I, Lemmens VE, Slooter GD, Rutten HJ, van den Brule AJ. TS gene polymorphisms are not good markers of response to 5-FU therapy in stage III colon cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34: 327-335 [PMID: 21630057]
- 20 华东, 黄朝晖, 邓建忠, 茆勇. 胃癌组织中胸苷酸合成酶、胸苷磷酸化酶mRNA表达及其临床意义. *中国癌症杂志* 2007; 17: 766-769
- 21 Brücher BL, Keller G, Werner M, Müller U, Lassmann S, Cabras AD, Fend F, Busch R, Stein H, Allescher HD, Molls M, Siewert JR, Höfler H, Specht K. Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 69-77 [PMID: 18704459 DOI: 10.1007/s00384-008-0562-5]
- 22 Zhou JY, Shi R, Yu HL, Zeng Y, Zheng WL, Ma WL. The association between two polymorphisms in the TS gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cancer* 2012; 131: 2103-2116 [PMID: 22307944 DOI: 10.1002/ijc.27465]
- 23 Zhuang W, Wu XT, Zhou Y, Liu GJ, Wu TX, Yao X, Du L, Wei ML. Polymorphisms of thymidylate synthase in the 5'- and 3'-untranslated regions and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1379-1385 [PMID: 18989779 DOI: 10.1007/s10620-008-0511-8]
- 24 Yoshimitsu S, Morita M, Hamachi T, Tabata S, Abe H, Tajima O, Uezono K, Ohnaka K, Kono S. Methionine synthase and thymidylate synthase gene polymorphisms and colorectal adenoma risk: the self defense forces study. *Mol Carcinog* 2012; 51 Suppl 1: E151-E157 [PMID: 22407825 DOI: 10.1002/mc.21895]
- 25 Canalle R, Silveira VS, Scrideli CA, Queiroz RG, Lopes LF, Tone LG. Impact of thymidylate synthase promoter and DNA repair gene polymorphisms

- on susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 1118-1126 [PMID: 21463130 DOI: 10.3109/10428194.2011.559672]
- 26 Akisik E, Dalay N. Functional polymorphism of thymidylate synthase, but not of the COMT and IL-1B genes, is associated with breast cancer. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 97-102 [PMID: 17385677]
 - 27 Rouissi K, Ouerhani S, Oliveira E, Marrakchi R, Cherni L, Ben Othman F, Ben Slama MR, Sfaxi M, Ayed M, Chebil M, Amorim A, Prata MJ, Benamar Elgaaied A. Polymorphisms in one-carbon metabolism pathway genes and risk for bladder cancer in a Tunisian population. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 195: 43-53 [PMID: 19837268 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.007]
 - 28 Kobayashi H, Sugihara K, Uetake H, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, Iida S, Azuma M, Mori R, Omori A, Lenz HJ, Danenberg KD, Danenberg PV. Messenger RNA expression of TS and ERCC1 in colorectal cancer and matched liver metastasis. *Int J Oncol* 2008; 33: 1257-1262 [PMID: 19020759]
 - 29 Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Koike Y, Okugawa Y, Yokoe T, Inoue Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M. TS and DPD mRNA levels on formalin-fixed paraffin-embedded specimens as predictors for distant recurrence of rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 529-534 [PMID: 22006578 DOI: 10.1002/jso.22123]
 - 30 Shimokawa H, Uramoto H, Onitsuka T, Iwata T, Nakagawa M, Ono K, Hanagiri T. TS expression predicts postoperative recurrence in adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2011; 72: 360-364 [PMID: 20970877 DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.08.024]
 - 31 阎松, 牛荣丽, Edward Chu, 林秀坤. 胸苷酸合成酶表达调控的分子机制. *细胞生物学杂志* 2005; 27: 105-108
 - 32 Kaneko K, Nagai M, Murakami Y, Kogo M, Oyama T, Kojima T, Ohtsu A, Imawari M. TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Front Biosci* 2011; 16: 1036-1043 [PMID: 21196216]
 - 33 Suh KW, Kim JH, Kim YB, Kim J, Jeong S. Thymidylate synthase gene polymorphism as a prognostic factor for colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 336-342 [PMID: 15749593 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.030]
 - 34 Jennings BA, Kwok CS, Willis G, Matthews V, Wawruch P, Loke YK. Functional polymorphisms of folate metabolism and response to chemotherapy for colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 290-304 [PMID: 22388795 DOI: 10.1097/FPC.0b013e328351875d]
 - 35 Kuramochi H, Tanaka K, Oh D, Lehman BJ, Dunst CM, Yang DY, De Meester SR, Hagen JA, Danenberg KD, De Meester TR, Danenberg PV. Thymidylate synthase polymorphisms and mRNA expression are independent chemotherapy predictive markers in esophageal adenocarcinoma patients. *Int J Oncol* 2008; 32: 201-208 [PMID: 18097560]
 - 36 Huang ZH, Hua D, Li LH. The polymorphisms of TS and MTHFR predict survival of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 911-918 [PMID: 18704422 DOI: 10.1007/s00280-008-0815-6]
 - 37 Sobajima J, Haga N, Kumamoto K, Ishibashi K, Ishida H. [ERCC1 and TS expression in chemoradiotherapy treated esophageal squamous cell carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 2394-2396 [PMID: 21224584]
 - 38 Park CM, Lee WY, Chun HK, Cho YB, Yun HR, Heo JS, Yun SH, Kim HC. Relationship of polymorphism of the tandem repeat sequence in the thymidylate synthase gene and the survival of stage III colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy. *J Surg Oncol* 2010; 101: 22-27 [PMID: 19798689 DOI: 10.1002/jso.21412]
 - 39 Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Sasaki Y, Hirayama R. Orotate phosphoribosyltransferase gene polymorphism predicts toxicity in patients treated with bolus 5-fluorouracil regimen. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3928-3934 [PMID: 16818689 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2665]
 - 40 Afzal S, Gusella M, Vainer B, Vogel UB, Andersen JT, Broedbaek K, Petersen M, Jimenez-Solem E, Bertolaso L, Barile C, Padrini R, Pasini F, Jensen SA, Poulsen HE. Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3822-3829 [PMID: 21471424 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0304]
 - 41 Peters EJ, Kraja AT, Lin SJ, Yen-Revollo JL, Marsh S, Province MA, McLeod HL. Association of thymidylate synthase variants with 5-fluorouracil cytotoxicity. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 399-401 [PMID: 19339911 DOI: 10.1097/FPC.0b013e328329fdec]
 - 42 Scalvini A, Ferrari V, Bodei S, Arcangeli G, Consoli F, Spano P, Sigala S. Involvement of target gene polymorphisms in 5-Fluorouracil toxicity: a case report. *Pharmacology* 2012; 89: 99-102 [PMID: 22343422 DOI: 10.1159/000335784]
 - 43 Kristensen MH, Pedersen PL, Melsen GV, Ellehaug J, Mejer J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Int Med Res* 2010; 38: 870-883 [PMID: 20819423]
 - 44 Martinez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, Ginés A, Valladares M, Navarro M, Aranda E, Marcuello E, Benavides M, Massutí B, Carrato A, Layos L, Manzano JL, Moreno V. UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy. *Br J Cancer* 2010; 103: 581-589 [PMID: 20628391 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605776]
 - 45 Lee KH, Hur HS, Im SA, Lee J, Kim HP, Yoon YK, Han SW, Song SH, Oh DY, Kim TY, Bang YJ. RAD001 shows activity against gastric cancer cells and overcomes 5-FU resistance by downregulating thymidylate synthase. *Cancer Lett* 2010; 299: 22-28 [PMID: 20727673 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.020]
 - 46 Markova B, Hähnel PS, Kasper S, Herbertz S, Schuler M, Breitenbuecher F. Pharmacologic inhibition of mTOR antagonizes the cytotoxic activity of pemetrexed in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 545-554 [PMID: 22203472 DOI: 10.1007/s00432-011-1123-9]
 - 47 Di Cresce C, Figueredo R, Ferguson PJ, Vincent MD, Koropatnick J. Combining small interfering RNAs targeting thymidylate synthase and thymidine kinase 1 or 2 sensitizes human tumor cells to 5-fluorodeoxyuridine and pemetrexed. *J Pharmacol*

- Exp Ther* 2011; 338: 952-963 [PMID: 21673071 DOI: 10.1124/jpet.111.183178]
- 48 Nabeya Y, Suzuki T, Furuya A, Koide N, Ohkoshi M, Takiguchi M, Ochiai T, Matsubara H, Hiwasa T. Calpain regulates thymidylate synthase-5-fluorodUMP complex levels associated with response to 5-fluorouracil in gastric cancer cells. *Cancer Sci* 2011; 102: 1509-1515 [PMID: 21561529 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01978.x]
- 49 Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ, Mack PC, Ladner RD. Inhibition of dUTPase induces synthetic lethality with thymidylate synthase-targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 616-628 [PMID: 22172489 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0781]
- 50 Miyahara S, Miyakoshi H, Yokogawa T, Chong KT, Taguchi J, Muto T, Endoh K, Yano W, Wakasa T, Ueno H, Takao Y, Fujioka A, Hashimoto A, Itou K, Yamamura K, Nomura M, Nagasawa H, Shuto S, Fukuoka M. Discovery of a novel class of potent human deoxyuridine triphosphatase inhibitors remarkably enhancing the antitumor activity of thymidylate synthase inhibitors. *J Med Chem* 2012; 55: 2970-2980 [PMID: 22339362 DOI: 10.1021/jm201628y]
- 51 Ladner RD. The role of dUTPase and uracil-DNA repair in cancer chemotherapy. *Curr Protein Pept Sci* 2001; 2: 361-370 [PMID: 12374095 DOI: 10.2174/1389203013380991]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。