

mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展

张惠锋, 王昆华

背景资料

线粒体是细胞的“动力工厂”, 人体所需一半以上的能量均由线粒体内膜呼吸链所生产, 由于线粒体具有结构的特殊性(几乎全部是外显子, 而没有内含), 特别容易受环境中致癌物的影响造成损伤, 特别是线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)控制区是突变的频发区域, 易引起体细胞突变, 从而导致线粒体呼吸链功能障碍而导致肿瘤。因此, 研究mtDNA控制区的突变对大家认识肿瘤具有重要意义。

张惠锋, 昆明理工大学生命科学与技术学院 云南省昆明市 650500

张惠锋, 云南省第一人民医院药学部 云南省昆明市 650032

王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

张惠锋, 主管药师, 主要从事肿瘤药理方面的研究。

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资金项目, No. 2015FB100; 云南省科技计划基金资金项目, No. 2014NS122。

作者贡献分布: 本文由张惠锋综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科, 云南省消化病研究所。laddie92@163.com

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-05-06
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Relationship between mutations of mitochondrial DNA control region and tumors

Hui-Feng Zhang, Kun-Hua Wang

Hui-Feng Zhang, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Hui-Feng Zhang, Department of Pharmacology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Department of Science and Technology

of Yunnan Province-Kunming Medical University Joint Fund, No. 2015FB100; Yunnan Provincial Science and Technology Program, No. 2014NS122.

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. laddie92@163.com

Received: 2016-04-19

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

The mitochondrion is the main place of cell respiration and participates in the process of cell apoptosis and proliferation, nucleic acid synthesis, and the production of free radicals. Mitochondrial DNA (mtDNA) is susceptible to the attack by oxygen free radicals and their products, and tends to develop somatic mutations, because of the lack of protection by histones and complete repair system. Somatic mutations in mtDNA will finally promote tumorigenesis. The control region of mtDNA is a region with a high mutation frequency. The association between control region mutations and tumorigenesis has attracted wide attention. Therefore, it is of great significance to elucidate the relationship between mtDNA control region mutations and tumorigenesis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mitochondrial DNA; Control region; Mutation; Tumor

Zhang HF, Wang KH. Relationship between mutations

同行评议者

朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科; 陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学·中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

of mitochondrial DNA control region and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(17): 2676-2681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2676.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2676>

摘要

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所,并参与细胞凋亡与增殖、核酸合成、自由基的产生等过程。线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)由于缺乏组蛋白的保护,缺少有效、完整的修复系统等结构特点,很容易受到细胞氧自由基及其产物的攻击而受损引起体细胞突变,从而导致线粒体呼吸链功能障碍而引发肿瘤。mtDNA控制区作为线粒体突变的高发区,他的突变与肿瘤发生发展之间的关系,一直受到国内外学者的广泛关注。因此,阐明mtDNA控制区突变与肿瘤之间的关系,对肿瘤的诊断和机制研究具有十分重要的意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 线粒体DNA; 控制区; 突变; 肿瘤

核心提示: 线粒体由于其结构上的特殊性,较核基因组易发生突变,其高发区域位于控制区,本文主要对线粒体DNA控制区突变对结直肠癌、肝癌等多种肿瘤发生发展过程的影响作用进行了较为全面、详尽阐述。

张惠锋, 王昆华. mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2676-2681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2676.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2676>

0 引言

线粒体是真核细胞内的重要细胞器,是生物氧化和能量转换等功能的主要场所,被称为细胞的“动力工厂”,人体所需一半以上的能量均由线粒体内膜呼吸链所生产。此外,线粒体还参与了细胞凋亡与增殖、核酸合成、自由基的产生及信号转导调控等过程,并在其中发挥着重要作用^[1-5]。由于线粒体结构的特殊性,特别容易受环境中致癌物的影响造成损伤,特别是线粒体的控制区是突变的频发区域,易引起体细胞突变,从而导致线粒体呼吸链功能障碍而引发肿瘤^[6,7]。因此本文将对近

年来有关线粒体控制区与肿瘤关系的研究进展进行了综述,以期为进一步的研究提供参考^[8,9]。

1 线粒体DNA控制区的结构特点与损伤机制

人类线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)是细胞核外唯一的遗传物质,在1981年由Anderson等^[10]首先成功完成了对mtDNA全序列的测定并绘制了功能图谱。他全长约16569 bp,呈双链闭环结构,外环为重链,内环为轻链,共编码37个基因(包括2个核糖体RNA基因、22个转运RNA基因和13个蛋白编码基因)^[11,12]。mtDNA的结构又可分为非编码区和编码区,非编码区又称控制区,包含有mtDNA重链和轻链复制的起始点和转录启动子,负责整个mtDNA复制和转录的调控^[13]。线粒体DNA控制区约有1120碱基,包括3个高度变异的区域,高变区(hypervariable sequence, HVS) I、II及III, HVS I 位于mtDNA序列的16024-16365, HVS II 位于mtDNA序列的57-372, HVSIII位于mtDNA序列的438-574。

mtDNA控制区无基因编码功能,具有较高的突变速率,当其发生比较严重的突变时,将导致整个线粒体功能的紊乱,这与mtDNA控制区的特殊结构有重要关系。首先,几乎全部是外显子,而没有内含子,mtDNA缺乏组蛋白的保护,缺少有效、完整的修复系统;其次控制区是mtDNA与线粒体内膜相接触的位置,容易受到细胞氧自由基及其产物的攻击而受损^[14]。此外,在mtDNA复制过程中,控制区形成三链结构使控制区成为单链形式,使其更易受到氧化损伤^[15-17]。

2 mtDNA受损的致癌机制

由于mtDNA受损而引起的肿瘤机制复杂,其确切机制至今仍不明确。有研究^[18-21]显示当线粒体受到损伤时,可释放促凋亡蛋白Smac/DIABLO、细胞色素C,并与凋亡促进因子结合,通过激活细胞凋亡通路中的Caspase9、Caspase3、Caspase6等诱导细胞的凋亡。线粒体膜损伤的同时,线粒体内Ca²⁺释放至胞内,导致胞内Ca²⁺浓度增加,从而改变线粒体膜的通透性和膜电位,诱导细胞凋亡^[22]。线粒体作为细胞内的主要供能场所,易产生氧自由基及过氧化氢等物质。又因线粒体缺乏组蛋白的保护

■ 研究前沿

目前国内外学者对mtDNA控制区研究已经取得了一定的成果,但是线粒体是通过何种方式促进肿瘤的发生发展,其具体机制尚不清楚,亟待大家进一步研究。

■ 相关报道

mtDNA控制区无基因编码功能,具有较高的突变速率,当其发生比较严重的突变时,可促进肿瘤的进展。Alonso等对13例结直肠癌线粒体的突变情况进行了研究,结果发现在线粒体的HVS I、II区有碱基的转换、缺失以及插入存在,因而他们推断mtDNA控制区的突变与结直肠癌有着紧密的联系。

■ 创新盘点

本文主要针对mtDNA控制区突变与肿瘤发生发展之间的关系进行了较为全面、深入的总结。详细阐述了mtDNA控制区与肿瘤之间的重要关系。

和有效的修复系统等原因, mtDNA很容易受到氧化物的损伤, 进而产生高水平的活性氧, 活性氧水平的增加可引起羟基脱氧鸟苷的堆积, 从而导致mtDNA的缺失和突变, 而mtDNA的突变又可使内源性活性氧增加, 这种恶性循环将有助于肿瘤的形成与发展^[23,24]。mtDNA导致癌变的另一可能机制是通过mtDNA分子及其片段在核基因组中整合来实现的^[25,26]。当细胞内线粒体受损时, 产生大量游离mtDNA和其片段, 若此时细胞不能有效地清除游离于胞质中的mtDNA, 游离于线粒体外的mtDNA就可能整合到核基因组中, 导致信号传导功能异常, 细胞增殖分化紊乱而发生癌变^[27]。总之, mtDNA受损后可通过线粒体在细胞凋亡过程中的调节作用和基因组整合等机制, 促进肿瘤的发生。

3 mtDNA控制区突变与肿瘤

3.1 mtDNA控制区突变与结直肠癌

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年死于结直肠癌的患者达60万人左右, 随着我国生活水平的不断提高, 饮食习惯的改变及人口老龄化, 结直肠癌发病率与死亡率亦逐步上升, 发病率和死亡率均高于世界平均水平^[28]。近年来, 越来越多的人关注mtDNA突变与肿瘤的发生、发展的关系, 国内外许多学者对mtDNA突变与结直肠癌相关性进行了研究^[29,30]。Alonso等^[31]对13例结直肠癌线粒体的突变情况进行了分析, 结果发现在线粒体的HVS I区的第16241和16166的2个碱基发生了转换(A:T/G:C); 而在线粒体HVS II区除了第76、312碱基发生C:G/T:A转换、第93碱基发生A:T/G:C转换以外, 还在第309碱基处有C:G缺失和CC:GG插入, 因而他们推断mtDNA控制区的突变与结直肠癌有着紧密的联系。Dratman等^[32]检测了40例结直肠癌患者mtDNA控制区的突变情况, 显示mtDNA控制区的突变率与对照组有显著差异, 他们推测mtDNA控制区的突变是患结直肠癌的一个高风险因素。因此, mtDNA控制区突变与结直肠癌的发生发展有着重要的关系, 研究结直肠癌mtDNA控制区的突变为我们了解结直肠癌的发病机制提供了方向。

3.2 mtDNA控制区突变与肝癌

肝癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 死亡率较高, 肝癌患者常有慢性肝病史, 特别是慢性的乙型肝炎、丙

型肝炎感染史。肝癌患者由于长时间的慢性炎症易导致氧化应急反应和活性氧的产生, 被认为是目前造成mtDNA突变的重要原因^[33,34]。由于mtDNA的结构特点导致他的损伤比核DNA更容易、更严重^[35]。因此, 国内外的许多学者认为研究肝癌中mtDNA的突变, 对研究肝癌的发生发展有着重要的意义。Lee等^[36]通过直接测序对61例肝细胞癌mtDNA控制区的突变情况进行了研究, 结果发现24例有控制区的体细胞突变, 其突变类型主要为集中于C-stretch区的T-C和G-A的碱基置换, 他们认为mtDNA控制区的突变主要发生在肝癌早期, 因而可以作为预测肝癌发生的早期指标。Nomoto等^[24]进行的一项关于原发性肝癌的研究中发现, 68%患者存在mtDNA控制区的突变。大量研究^[37-40]表明, mtDNA控制区的突变在肝癌的发生发展中起着至关重要标的作用。

3.3 mtDNA控制区突变与肺癌

肺癌是目前致死率最高的恶性肿瘤之一, 2012年全球肺癌新增和死亡例数位于肿瘤首位, 严重威胁着人类的生命和健康^[41]。Suzuki等^[42]为了研究mtDNA控制区长度和单个碱基替换的变化与肺癌之间的关系, 他们挑选了28株人肺癌细胞株和55例非小细胞肺癌作为研究对象, 对整个mtDNA控制区进行了测序, 发现在肺癌细胞株中mtDNA控制区的变异频率很高, 共有17株细胞存在mtDNA控制区序列的长度或单个碱基替换的改变; 6株细胞有多个变异存在, 平均每株细胞有6.5个变异, 95%单个碱基替换均发生在mtDNA控制区内。在原发性非小细胞肺癌中发现11例有mtDNA控制区序列的长度改变, 这与非小细胞肺癌细胞株中发现的结果相同。因此, 他们推测mtDNA控制区在肺癌中有很高的突变率, 但是其与临床特征之间的关系不大。另有研究^[43]发现mtDNA控制区单核苷酸遗传多态性与肺癌的发生也有重要关系。

3.4 mtDNA控制区突变与乳腺癌

乳腺癌作为女性最常见的肿瘤之一, 是威胁女性生命健康的主要肿瘤。周云丽等^[44]为了研究mtDNA控制区在乳腺癌发生中的作用, 他们检测了乳腺癌mtDNA控制区突变的频率和分布, 结果发现在9例乳腺癌的mtDNA控制区共发现14个新的突变位点, 其中6例在多聚胞嘧啶区(D310区)的311-313位点出现了CC或CCC删除, 因此他们认为乳腺癌mtDNA控制区是突变的高发区

域, 其D310区是点突变、插入/缺失突变的热点. mtDNA控制区, 特别是D310区的改变可能与乳腺癌的发生有着密切的关系. Parrella等^[45]采用直接测序法对原发性乳腺癌mtDNA的突变频率和位点进行了研究, 结果发现在乳腺癌mtDNA控制区的303-315(D310区)位点多聚C区有插入和缺失的存在, 因而他们推测乳腺癌mtDNA控制区的突变与乳腺癌的发生有着重要关系.

3.5 mtDNA控制区突变与其他肿瘤 由于线粒体突变与肿瘤之间的密切关系, 受到了越来越多国内外学者的关注. 除了上述肿瘤外, 近年来国内外学者对许多肿瘤mtDNA控制区的突变展开了不同程度的研究. 如Tamura等^[46]对胃癌患者的mtDNA控制区直接测序后发现在HVS I、HVS II区均有突变存在, Alonso等^[31]对胃癌患者的mtDNA控制区的研究也得到了类似结果, mtDNA控制区的突变主要都集中在HVS II区. 另外研究者还在胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、头颈部肿瘤等多种恶性肿瘤中也发现了mtDNA控制区的突变^[47-53].

4 结论

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所, 由于其控制区具有特殊的结构, 导致mtDNA控制区易受外界环境的改变而产生结构上的改变, 与肿瘤的发生发展有着密切关系, 目前已经得到国内外众多学者的研究证实. 但是, mtDNA控制区的突变与肿瘤发生的确切机制尚不清楚, 他的突变是否可以作为诊断肿瘤的早期指标等等这些问题, 亟待我们进一步的深入研究.

5 参考文献

- 1 Zhao P, Dai M, Chen W, Li N. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 281-285 [PMID: 20085904 DOI: 10.1093/jco/hyp187]
- 2 Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med* (Maywood) 2016 Mar 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27022139]
- 3 Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, Liu S, Wu J, Shao ZM, Jin W. SSBP1 Suppresses TGF β -Driven Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Mitochondrial Retrograde Signaling. *Cancer Res* 2016; 76: 952-964 [PMID: 26676758 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1630]
- 4 Chen Y, Zhang H, Zhou HJ, Ji W, Min W. Mitochondrial Redox Signaling and Tumor Progression. *Cancers (Basel)* 2016; 8: [PMID: 27023612 DOI: 10.3390/cancers8040040]

- 5 St John JC. Mitochondrial DNA copy number and replication in reprogramming and differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 2016; 52: 93-101 [PMID: 26827792 DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.01.028]
- 6 Li L, Chen L, Li J, Zhang W, Liao Y, Chen J, Sun Z. Correlational study on mitochondrial DNA mutations as potential risk factors in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Apr 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27121313 DOI: 10.18632/oncotarget.8892]
- 7 Xie M, Doetsch PW, Deng X. Bcl2 inhibition of mitochondrial DNA repair. *BMC Cancer* 2015; 15: 586 [PMID: 26268226 DOI: 10.1186/s12885-015-1594-1]
- 8 Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, Martens JW. Mitochondrial DNA content in breast cancer: Impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. *Oncotarget* 2016 Apr 11. [Epub ahead of print] [PMID: 27081694 DOI: 10.18632/oncotarget.8688]
- 9 Choo A, O'Keefe LV, Lee CS, Gregory SL, Shaikat Z, Colella A, Lee K, Denton D, Richards RI. Tumor suppressor WWOX moderates the mitochondrial respiratory complex. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 745-761 [PMID: 26390919 DOI: 10.1002/gcc.22286]
- 10 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-465 [PMID: 7219534 DOI: 10.1038/290457a0]
- 11 Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 239-267 [PMID: 14744246 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851]
- 12 Verma M, Kagan J, Sidransky D, Srivastava S. Proteomic analysis of cancer-cell mitochondria. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 789-795 [PMID: 14570046 DOI: 10.1038/nrc1192]
- 13 Walberg MW, Clayton DA. Sequence and properties of the human KB cell and mouse L cell D-loop regions of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res* 1981; 9: 5411-5421 [PMID: 7301592 DOI: 10.1093/nar/9.20.5411]
- 14 Hibi K, Mitomi H, Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 26-34 [PMID: 9208975]
- 15 Stoneking M. Hypervariable sites in the mtDNA control region are mutational hotspots. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1029-1032 [PMID: 10968778 DOI: 10.1086/303092]
- 16 Vanecek T, Vorel F, Sip M. Mitochondrial DNA D-loop hypervariable regions: Czech population data. *Int J Legal Med* 2004; 118: 14-18 [PMID: 14593483 DOI: 10.1007/s00414-003-0407-2]
- 17 Zhu W, Qin W, Bradley P, Wessel A, Puckett CL, Sauter ER. Mitochondrial DNA mutations in breast cancer tissue and in matched nipple aspirate fluid. *Carcinogenesis* 2005; 26: 145-152 [PMID: 15375011 DOI: 10.1093/carcin/bgh282]
- 18 Pardo OE, Lesay A, Arcaro A, Lopes R, Ng BL, Warne PH, McNeish IA, Tetley TD, Lemoine NR, Mehmet H, Seckl MJ, Downward J. Fibroblast

■应用要点

mtDNA控制区是线粒体突变的高发区域, 目前研究结果表明不仅在消化系统肿瘤中存在大量mtDNA控制区变异, 而且在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤也存在. 因而对mtDNA控制区突变的研究, 为研究肿瘤提供了新的思路.

■ 名词解释

mtDNA: 呈双链闭环结构, 外环为重链, 内环为轻链, 共编码37个基因, 是细胞核外唯一的遗传物质, 因缺乏组蛋白的保护和有效完整的修复系统, 较核基因组易受到外环境改变而发生突变。

- growth factor 2-mediated translational control of IAPs blocks mitochondrial release of Smac/DIABLO and apoptosis in small cell lung cancer cells. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7600-7610 [PMID: 14560006 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7600-7610.2003]
- 19 Guo F, Nimmanapalli R, Paranawithana S, Wittman S, Griffin D, Bali P, O'Bryan E, Fumero C, Wang HG, Bhalla K. Ectopic overexpression of second mitochondria-derived activator of caspases (Smac/DIABLO) or cotreatment with N-terminus of Smac/DIABLO peptide potentiates epothilone B derivative-(BMS 247550) and Apo-2L/TRAIL-induced apoptosis. *Blood* 2002; 99: 3419-3426 [PMID: 11964312 DOI: 10.1182/blood.V99.9.3419]
- 20 Deng Y, Lin Y, Wu X. TRAIL-induced apoptosis requires Bax-dependent mitochondrial release of Smac/DIABLO. *Genes Dev* 2002; 16: 33-45 [PMID: 11782443 DOI: 10.1101/gad.949602]
- 21 Wolf BB, Green DR. Suicidal tendencies: apoptotic cell death by caspase family proteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 20049-20052 [PMID: 10400609 DOI: 10.1074/jbc.274.29.20049]
- 22 Chakraborti T, Das S, Mondal M, Roychoudhury S, Chakraborti S. Oxidant, mitochondria and calcium: an overview. *Cell Signal* 1999; 11: 77-85 [PMID: 10048784 DOI: 10.1016/S0898-6568(98)00025-4]
- 23 Richter C. Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relationship to ageing. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 647-653 [PMID: 7648420 DOI: 10.1016/1357-2725(95)00025-K]
- 24 Nomoto S, Yamashita K, Koshikawa K, Nakao A, Sidransky D. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 481-487 [PMID: 11839667]
- 25 Zullo S, Sieu LC, Slightom JL, Hadler HI, Eisenstadt JM. Mitochondrial D-loop sequences are integrated in the rat nuclear genome. *J Mol Biol* 1991; 221: 1223-1235 [PMID: 1942048]
- 26 Cavalli LR, Liang BC. Mutagenesis, tumorigenicity, and apoptosis: are the mitochondria involved? *Mutat Res* 1998; 398: 19-26 [PMID: 9626961 DOI: 10.1016/S0027-5107(97)00223-6]
- 27 Amuthan G, Biswas G, Zhang SY, Klein-Szanto A, Vijayasarathy C, Avadhani NG. Mitochondria-to-nucleus stress signaling induces phenotypic changes, tumor progression and cell invasion. *EMBO J* 2001; 20: 1910-1920 [PMID: 11296224 DOI: 10.1093/emboj/20.8.1910]
- 28 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337]
- 29 de Araujo LF, Fonseca AS, Muys BR, Plaça JR, Bueno RB, Lorenzi JC, Santos AR, Molfetta GA, Zanette DL, Souza JE, Valente V, Silva WA. Mitochondrial genome instability in colorectal adenoma and adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 8869-8879 [PMID: 26069104 DOI: 10.1007/s13277-015-3640-7]
- 30 Linkowska K, Jawień A, Marszałek A, Malyarchuk BA, Tońska K, Bartnik E, Skonieczna K, Grzybowski T. Mitochondrial DNA Polymerase γ Mutations and Their Implications in mtDNA Alterations in Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet* 2015 Apr 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25850945 DOI: 10.1111/ahg.12111]
- 31 Alonso A, Martin P, Albarran C, Aquilera B, Garcia O, Guzman A, Oliva H, Sancho M. Detection of somatic mutations in the mitochondrial DNA control region of colorectal and gastric tumors by heteroduplex and single-strand conformation analysis. *Electrophoresis* 1997; 18: 682-685 [PMID: 9194590 DOI: 10.1002/elps.1150180504]
- 32 Dratman MB, Crutchfield FL, Schoenhoff MB. Transport of iodothyronines from bloodstream to brain: contributions by blood: brain and choroid plexus: cerebrospinal fluid barriers. *Brain Res* 1991; 554: 229-236 [PMID: 1933305 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819acb99]
- 33 Kane JM, Shears LL, Hierholzer C, Ambs S, Billiar TR, Posner MC. Chronic hepatitis C virus infection in humans: induction of hepatic nitric oxide synthase and proposed mechanisms for carcinogenesis. *J Surg Res* 1997; 69: 321-324 [PMID: 9224400 DOI: 10.1006/jsre.1997.5057]
- 34 Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 641-649 [PMID: 8891667 DOI: 10.1016/0891-5849(96)00131-1]
- 35 Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25409-25412 [PMID: 9325246 DOI: 10.1074/jbc.272.41.25409]
- 36 Lee HC, Li SH, Lin JC, Wu CC, Yeh DC, Wei YH. Somatic mutations in the D-loop and decrease in the copy number of mitochondrial DNA in human hepatocellular carcinoma. *Mutat Res* 2004; 547: 71-78 [PMID: 15013701 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.12.011]
- 37 Nishikawa M, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Koh N, Takeda T, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H, Sato E, Inoue M. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 1843-1845 [PMID: 11280735]
- 38 Kotake K, Nonami T, Kurokawa T, Nakao A, Murakami T, Shimomura Y. Human livers with cirrhosis and hepatocellular carcinoma have less mitochondrial DNA deletion than normal human livers. *Life Sci* 1999; 64: 1785-1791 [PMID: 10353633 DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00117-4]
- 39 Wheelhouse NM, Lai PB, Wigmore SJ, Ross JA, Harrison DJ. Mitochondrial D-loop mutations and deletion profiles of cancerous and noncancerous liver tissue in hepatitis B virus-infected liver. *Br J Cancer* 2005; 92: 1268-1272 [PMID: 15785740 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602496]
- 40 Tamori A, Nishiguchi S, Nishikawa M, Kubo S, Koh N, Hirohashi K, Shiomi S, Inoue M. Correlation between clinical characteristics and mitochondrial D-loop DNA mutations in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1063-1068 [PMID: 15580399 DOI: 10.1007/s00535-004-1445-3]
- 41 World Health Organization. World Cancer Report 2014. Geneva: WHO, 2015
- 42 Suzuki M, Toyooka S, Miyajima K, Iizasa T, Fujisawa T, Bekele NB, Gazdar AF. Alterations in the mitochondrial displacement loop in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5636-5641 [PMID: 14654546]

- 43 Ding C, Li R, Wang P, Jin P, Li S, Guo Z. Identification of sequence polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for lung cancer. *Mitochondrial DNA* 2012; 23: 251-254 [PMID: 22708867 DOI: 10.3109/19401736.2012.674120]
- 44 周云丽, 牛瑞芳, 史玉荣. 乳腺癌线粒体基因组控制区突变的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1082-1084
- 45 Parrella P, Xiao Y, Fliss M, Sanchez-Cespedes M, Mazzearelli P, Rinaldi M, Nicol T, Gabrielson E, Cuomo C, Cohen D, Pandit S, Spencer M, Rabitti C, Fazio VM, Sidransky D. Detection of mitochondrial DNA mutations in primary breast cancer and fine-needle aspirates. *Cancer Res* 2001; 61: 7623-7626 [PMID: 11606403]
- 46 Tamura G, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, Iwaya T, Sakata K, Endoh Y, Motoyama T. Mutations in mitochondrial control region DNA in gastric tumours of Japanese patients. *Eur J Cancer* 1999; 35: 316-319 [PMID: 10448277 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00360-8]
- 47 Jones JB, Song JJ, Hempen PM, Parmigiani G, Hruban RH, Kern SE. Detection of mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer offers a "mass"-ive advantage over detection of nuclear DNA mutations. *Cancer Res* 2001; 61: 1299-1304 [PMID: 11245424]
- 48 Liu VW, Shi HH, Cheung AN, Chiu PM, Leung TW, Nagley P, Wong LC, Ngan HY. High incidence of somatic mitochondrial DNA mutations in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5998-6001 [PMID: 11507041]
- 49 Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM, Flanders WD, Hosseini SH, Marshall FF, Wallace DC. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 719-724 [PMID: 15647368]
- 50 Guney AI, Ergec DS, Tavukcu HH, Koc G, Kirac D, Ulucan K, Javadova D, Turkeri L. Detection of mitochondrial DNA mutations in nonmuscle invasive bladder cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 672-678 [PMID: 22533676 DOI: 10.1089/gtmb.2011.0227]
- 51 McCrow JP, Petersen DC, Louw M, Chan EK, Harmeyer K, Vecchiarelli S, Lyons RJ, Borrmann MS, Hayes VM. Spectrum of mitochondrial genomic variation and associated clinical presentation of prostate cancer in South African men. *Prostate* 2016; 76: 349-358 [PMID: 26660354 DOI: 10.1002/pros.23126]
- 52 Rogalinska M. The Role of Mitochondria in Cancer Induction, Progression and Changes in Metabolism. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 524-530 [PMID: 26471969 DOI: 10.2174/1389557515666151016124331]
- 53 Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Lee W, Seshan VE, Hakimi AA, Sander C. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife* 2016; 5 [PMID: 26901439 DOI: 10.7554/eLife.10769]

同行评价

本文针对mtDNA控制区突变与肿瘤的关系, 特别是与消化系统肿瘤的关系进行了较为深入、详尽的描述, 书写流畅, 具有一定的科学性、创新性和可读性。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

