

- Cutting edge: requirement of MARCH-I-Mediated MHC II ubiquitination for the maintenance of conventional dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(11): 6893-6897.
- [12] Tze LE, Horikawa K, Domasch H, et al. CD83 increases MHC II and CD86 on dendritic cells by opposing IL-10-driven March1-mediated ubiquitination and degradation[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(1): 149-165.
- [13] Han SO, Xiao K, Kim J, et al. March2 promotes endocytosis and lysosomal sorting of carvedilol-bound $\beta(2)$ -adrenergic receptors[J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(5): 817-830.
- [14] Cheng J, Guggino W. Ubiquitination and degradation of CFTR by the E3 ubiquitin ligase March2 through its association with adaptor proteins CAL and STX6[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e68001.
- [15] Koebis JM, Rebl A, Kuehn C, et al. Comparison of splenic transcriptome activity of two rainbow trout strains differing in robustness under regional aquaculture conditions[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(2): 1955-1966.
- [16] Hoer S, Smith L, Lehner PJ. MARCH-IX mediates ubiquitination and downregulation of ICAM-1[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(1): 45-51.
- [17] Hor S, Ziv T, Admon A, et al. Stable isotope labeling by amino acids in cell culture and differential plasma membrane proteome quantitation identify new substrates for the March9 transmembrane E3 ligase[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(8): 1959-1971.
- [18] Van De Kooij B, Verbrugge I, De Vries E, et al. Ubiquitination by the membrane-associated RING-CH8 (MARCH-8) ligase controls steady-state cell surface expression of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) receptor 1[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(9): 6617-6628.
- [19] Kim MH, Rebbert ML, Ro H, et al. Cell adhesion in zebrafish embryos is modulated by March8[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94873.
- [20] Gao W, Thompson L, Zhou Q, et al. Treg versus Th17 lymphocyte lineages are cross-regulated by LIF versus IL-6[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(9): 1444-1450.
- [21] Flach K, Ramminger E, Hilbrich I, et al. Axotrophin/March7 acts as an E3 ubiquitin ligase and ubiquitinates tau protein in vitro impairing microtubule binding[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9): 1527-1538.
- [22] Yogo K, Tojima H, Ohno JY, et al. Identification of SAMT family proteins as substrates of March11 in mouse spermatids[J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137(1): 53-65.
- [23] Nagashima S, Tokuyama T, Yonashiro R, et al. Roles of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL/March5 in mitochondrial dynamics and diseases[J]. *J Biochem*, 2014, 155(5): 273-279.
- [24] Yonashiro R, Kimijima Y, Shimura T, et al. Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL blocks S-nitrosylated MAP1B-light chain 1-mediated mitochondrial dysfunction and neuronal cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(7): 2382-2387.

(收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-04-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.040

头颈癌多药耐药性的研究进展*

陈虎综述, 农晓琳[△]审校

(广西医科大学口腔医学院口腔颌面外科, 南宁 530021)

[关键词] 头颈肿瘤; 化疗; 多药耐药性; 机制

[中图分类号] R739.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4147-04

头颈癌指发生在唇、口腔、上颌窦、咽(鼻咽、口咽、喉咽)、唾液腺、喉和甲状腺的恶性肿瘤, 从世界范围看, 头颈癌发病率位居全身恶性肿瘤的第 6 位。Ferlay 等^[1]报道, 2012 年全球年新发病例数约占全身恶性肿瘤发病率的 4.9%, 年死亡病例数约占全身恶性肿瘤病死率的 4.6%。临床对头颈癌强调以手术为主放疗及化疗为辅的三联疗法, 化疗主要用于配合手术治疗或作为姑息治疗, 以顺铂为基础的联合化疗是治疗转移性头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的常用方案。但顺铂治疗却易诱发多药耐药性(multidrug resistance, MDR)。MDR 指肿瘤细胞如果对一种化疗药物产生耐药性, 其对未接触过的、结构不同、作用机制各异的化疗药物也产生交叉耐受的现, 它是多因素、多机制共同作用的结果。本文主要介绍头颈癌多药耐药的相关机制及前景较好的逆转

剂。

1 头颈癌多药耐药的机制

1.1 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)膜转运泵的过表达 ABC 转运蛋白超家族是人类最大的转运蛋白基因家族, 目前, 已发现至少有 48 个人类 ABC 转运蛋白, 共分为 7 个亚家族, 从 ABCA 到 ABCG, 与肿瘤多药耐药密切相关的为 ABCB、ABCC、ABCG 亚家族, 其中最重要的药物相关 ABC 转运蛋白包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白家族(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)。ABC 转运蛋白超家族成员具有药泵功能, 这些转运蛋白以主动转运方式完成多种分子的跨膜转运, 将化疗药泵出肿瘤细胞外, 减少胞内药物蓄积从而产生耐药^[2]。

1.1.1 P-gp 介导的多药耐药 P-gp 是 ABC 转运蛋白家族成员之一,是 ABCB1 基因的编码产物,又称为 MDR1,是最早发现的与 MDR 相关的蛋白。P-gp 是细胞膜上相对分子质量为 1.7×10^5 的糖蛋白,是一种依赖 ATP 供能的药物外排泵,在多种 MDR 细胞系中均高表达,其表达水平与耐药程度相关。Aissat 等^[3]研究雷帕霉素对 HNSCC 细胞系的抗增殖作用时发现,在无 B 细胞淋巴瘤-白血病因子 2 和 P-gp 表达的细胞中雷帕霉素显示出更好的抗增殖及凋亡诱导作用。用 shRNA 技术靶向沉默喉癌细胞 LSC-1/TAX 中 P-gp 的表达能部分逆转耐药细胞的 MDR,并增加细胞对紫杉醇的化疗敏感性^[4]。

1.1.2 MRPs 介导的多药耐药 MRPs 属于 ABCC 亚家族,人类 MRPs 目前已发现 7 个成员(MRP1-MRP7)。其中 MRP1 能转运阴离子药物,如甲氨蝶呤及能与谷胱甘肽、葡萄糖醛酸、硫酸盐等酸性配体形成共轭物的中性药物。现已证明,MRP1 是谷胱甘肽-S-共轭物(GS-X)转运泵,其降低化疗药物对细胞的毒性作用需要谷胱甘肽共同参与。张福军等^[5]发现 MRP1 的表达水平在多药耐药口腔腺样囊性癌 ACC-3/DDP 细胞中显著升高。MRP2 是 MRPs 中第二个被发现的成员,又称为小管多特异性有机阴离子转运体,其底物为大范围的有机阴离子,如谷胱甘肽、胆红素葡萄糖醛酸等,其导致的化疗耐药谱与 MRP1 相似。研究表明,MRP2 的表达水平能严重影响食管鳞癌患者以顺铂为基础的化疗方案的疗效^[2]。MRP3 也是有机阴离子转运体,其对葡萄糖醛酸螯合物有高亲和力,而对谷胱甘肽螯合物亲和力较差。MRP4、MRP5 则主要介导核苷类似物耐药。

1.1.3 BCRP 介导的多药耐药 BCRP 属于 ABCG 亚家族,又称为 ABCG2,在排出多种内源性及外源性胞内底物过程中发挥重要生理功能^[6]。Shen 等^[6]在研究 HNSCC 及其相应细胞系中 BCRP 的表达及功能时发现 4 个 HNSCC 细胞系中 BCRP 的表达水平均与细胞对米托蒽醌的化疗敏感性密切相关,在 4 种细胞系中加入 BCRP 特异性抑制剂剂曲霉菌 C 能不同程度增加米托蒽醌的胞内蓄积,表明 BCRP 的外排泵功能可以介导多药耐药性的产生。Warta 等^[7]在研究 IV 期 HNSCC 患者肿瘤组织中药物转运蛋白的表达时通过聚类分析发现铜转运蛋白 1、MRP2、BCRP 同时高表达,预示 HNSCC 患者生存率较低。

1.2 肺耐药相关蛋白(lung resistance-related protein,LRP)的高表达 LRP 是相对分子质量为 1.1×10^5 的多药耐药蛋白,LRP 的分布表明其与囊泡/溶酶体结构密切相关,在核-质转运中发挥重要作用。最近研究阿糖胞苷与顺铂联用对耐药鼻咽癌细胞的生长及凋亡的影响时发现,顺铂耐药的鼻咽癌细胞 TW03/DDP 中 LRP 的表达显著高于其亲本细胞^[8]。

1.3 铜转运蛋白 1 (copper transport protein 1,CTR1)表达升高 CTR1 是主要的铜离子内转运蛋白,在维持细胞内铜离子稳态中发挥重要作用,现已证实它也能转运顺铂及其类似物,在人类细胞中,铜离子与铂类化疗药都通过 CTR1 进入细胞内。人类 CTR1 蛋白相对分子质量为 2.7×10^4 ,分子中缺少 ATP 水解基序,表明在铜离子运输过程中无能量供应。研究表明,顺铂耐药的口腔鳞癌细胞系 H-1R 中 CTR1 表达高于其亲本细胞 H-1^[9]。

1.4 酶系统介导的多药耐药

1.4.1 谷胱甘肽 (glutathione,GSH)和谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferase,GST)的升高 GSH 是一种保护性三肽,在维持细胞氧化还原内环境及清除自由基过程中起重要作用,能防止外源性物质对细胞的损伤。Tonigold 等^[10]在研究携带 p53 胞质突变基因的耐顺铂的 HNSCC 细胞系耐药基

因时发现,顺铂耐药细胞中 GSH 水平显著升高,与细胞抵御由顺铂治疗引起的细胞毒氧化作用的功能相一致。Sobhaku-mari 等^[11]发现同时抑制 GSH 和硫氧还蛋白的代谢通路将诱导 HNSCC 细胞系的氧化应激及克隆性杀伤。GST 能催化顺铂与 GSH 结合形成共轭物从而阻断顺铂与胞内其他分子结合,促进顺铂从胞内排出避免对细胞产生损伤,GST 共分为 4 种类型:GST- α 、GST- μ 、GST- π 及 GST- θ ,其中,GST- π 的表达升高与 HNSCC 患者顺铂耐药及不良预后密切相关^[12]。

1.4.2 其他酶介导的多药耐药 胸苷酸合成酶(thymidylate synthase,TS)是 DNA 生物合成的关键酶,它是氟尿嘧啶类药物的关键靶标。Ijichi 等^[13]发现 HNSCC 耐药细胞系中 TS 的蛋白表达水平与亲本细胞相比显著升高,从而认为 TS 的蛋白表达水平升高可能与 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)的获得性耐药产生有关。 α -烯醇化酶是糖酵解系统成员之一,能为肿瘤细胞生长提供能量。最近比较头颈癌顺铂敏感细胞系、顺铂获得性耐药细胞系、顺铂原发性耐药细胞系及 5-FU 获得性耐药细胞系的蛋白差异表达发现, α -烯醇化酶是顺铂化疗耐药的新指标^[14]。

1.5 DNA 损伤修复机制介导的多药耐药 核苷酸切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross complementation group 1,ERCC1)是单链 DNA 核酸内切酶,它和另一个核苷酸切除修复蛋白 ERCC4/XPF 共同构成 ERCC1-XPF 同源二聚体,这种二聚体是核苷酸切除修复中 5'到 3'端的 DNA 限制性核酸内切酶,此外在 DNA 连接修复与链间交联修复中也发挥重要作用。ERCC1 表达水平升高,可通过增强肿瘤细胞 DNA 修复能力进而影响顺铂的化疗敏感性。顺铂预处理 HNSCC 细胞中 ERCC1 的 mRNA 及蛋白表达水平升高,细胞化疗耐药性增强^[15]。Hsu 等^[16]认为,转录抑制因子 Snail 与 ERCC1 在 HNSCC 患者组织中共表达与顺铂耐药及不良预后密切相关。

1.6 细胞凋亡抑制介导的多药耐药

1.6.1 生存素(survivin)介导的多药耐药 survivin 是凋亡抑制蛋白家族成员之一,通过抑制胱天蛋白酶的活化发挥抗凋亡效应;顺铂治疗过程中,细胞通过活化 PI3K/Akt/survivin 信号通路而逃离顺铂诱导的凋亡^[12]。Kumar 等^[17]发现顺铂耐药的 HNSCC 细胞系的 survivin 表达显著高于其亲本细胞,且经体内外实验研究发现,survivin 的小分子抑制剂 YM155 能通过降低 survivin 的表达逆转 HNSCC 细胞的顺铂耐药性,增加顺铂的疗效。Khan 等^[18]证实 survivin 通过抑制细胞凋亡在 HNSCC 细胞紫杉醇耐药过程中发挥关键作用,奥沙利铂与紫杉醇联用能通过下调 survivin 的表达增加 HNSCC 细胞对紫杉醇的化疗敏感性。

1.6.2 B 细胞淋巴瘤-白血病因子 2(B cell lymphoma-leukemia-2,Bcl-2)介导的多药耐药 Bcl-2 是 Bcl-2 蛋白家族抗凋亡成员,在细胞应激状态下防止细胞凋亡。Moreno-Galindo 等^[19]检测 41 例接受过顺铂与 5-FU 联合诱导化疗的原发性喉/下咽鳞状细胞癌患者癌组织中 Bcl-2 的表达发现,Bcl-2 的阳性表达对化疗反应敏感性有重要的预测价值。

2 头颈癌多药耐药的逆转

2.1 RNA 干扰(RNAi)技术逆转 MDR RNAi 作为一项新的基因阻断技术,具有特异、有效的基因沉默效应,能够简单、高效地阻抑特定基因的表达,它不仅是研究基因功能的一种有力工具,而且为特异性基因治疗提供新的技术手段。RNAi 在逆转头颈癌 MDR 的研究中已有不少文献报道。Tonigold 等^[10]利用 RNAi 技术靶向抑制 BCRP 的功能,并结合 ABC 膜转运泵抑制剂 MK571,能显著增强耐药的头颈癌细胞对顺铂的化疗敏感性。最近体内外研究表明,shRNA 靶向沉默葡萄

糖基神经酰胺酶后能通过下调 P-gp 的表达及活化凋亡前体蛋白而使耐药的头颈癌细胞对顺铂的敏感性增加^[20]。Khan 等^[21]用靶向 survivin 的 siRNA 干扰 survivin 的表达后能显著抑制 HNSCC 细胞的增殖,并增加 HNSCC 细胞对顺铂治疗的敏感性。

2.2 中药逆转 MDR 理想的逆转剂应该有效、低毒且干扰抗肿瘤药物的药代动力学,中药具有多靶点、多阶段作用的特点,可针对肿瘤多药耐药的多种机制进行有效的逆转。因此,在开发高效、低毒、多靶点的头颈癌 MDR 逆转剂中,中药具有广阔的应用前景。研究发现,绞股蓝提取物绞股蓝皂苷糖苷配基-H6 与长春新碱联合应用,能明显增强耐药的口腔癌 κB/VCR 细胞对长春新碱的化疗敏感性。进一步实验发现,H6 可下调 P-gp、MRP1 和 BCRP 的 RNA 转录水平,它通过活化 P-gp ATP 酶抑制 P-gp 的功能,并通过阻断 STAT3 的磷酸化下调 MRP1 的表达水平,使胞内化疗药物蓄积增加从而增强长春新碱的疗效,表明 H6 是一个多靶点且毒副作用低的高效逆转剂^[22]。Kumar 等^[23]发现一种新的姜黄类似物-H-4073 能显著逆转耐药的 HNSCC 细胞系对顺铂的耐药性,H-4073 在体外通过抑制 JAK/STAT3、FAK、Akt 及 VEGF 等信号通路发挥抗肿瘤效应;在头颈癌 SCID 小鼠移植瘤模型中,H-4073 可显著增强顺铂的抗肿瘤及抗血管生成效应,H-4073 通过阻断肿瘤细胞产生的 VEGF 并直接抑制内皮细胞的功能从而抑制肿瘤的血管形成。

2.3 其他 此外有学者提出去甲基化药物逆转头颈癌 MDR,有学者发现去甲基化药物地西他滨能恢复顺铂对耐药的舌癌细胞系的化疗敏感性;在舌癌移植瘤模型中地西他滨与顺铂联合用药可显著抑制肿瘤的生长,提高顺铂的疗效^[24]。传统化疗药物的衍生物作为头颈癌 MDR 的逆转剂也有少量报道。Mouawad 等^[25]发现,依托泊苷的衍生物 F14512 分子中的精胺部分可与肿瘤细胞中的拓扑异构酶 II 结合,并增强拓扑异构酶 II 的细胞毒性,因此,F14512 与顺铂联合用药具有协同效应,可明显提高 HNSCC 细胞对顺铂的药物敏感性。

3 结 语

化疗在头颈癌治疗中具有关键作用,但由于肿瘤细胞 MDR 的产生往往严重影响化疗药的疗效,头颈癌患者 5 年生存率仍较低。目前,头颈癌 MDR 产生的机制尚未完全阐明,只有深入了解肿瘤耐药相关机制,才能研究出针对特定耐药指标的靶向治疗策略,从而达到克服化疗耐药,提高头颈癌化疗疗效并减轻其毒副作用的目标。中药具有多靶点、多阶段作用的特点,可针对肿瘤多药耐药的多种机制进行有效的逆转,因此,在开发高效、低毒、多靶点的头颈癌 MDR 逆转剂中,中药具有广阔的前景,深入研究头颈癌 MDR 的中药逆转剂对提高患者的治愈率具有重要作用。

参考文献

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386.

[2] Yamasaki M, Makino T, Masuzawa T, et al. Role of multidrug resistance protein 2 (MRP2) in chemoresistance and clinical outcome in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(4):707-713.

[3] Aissat N, Le Tourneau C, Ghoul A, et al. Antiproliferative effects of rapamycin as a single agent and in combination with carboplatin and paclitaxel in head and neck cancer

cell lines[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(2):305-313.

[4] Zhigang H, Qi Z, Jugao F, et al. Reverse multidrug resistance in laryngeal cancer cells by knockdown MDR1 gene expression[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 38(4):440-448.

[5] 张福军,季平,杨凯,等.多药耐药口腔腺样囊性癌细胞株(Acc-3/CDDP)的建立及其细胞中相关耐药基因表达的变化[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(1):54-56.

[6] Shen B, Dong P, Li D, et al. Expression and function of ABCG2 in head and neck squamous cell carcinoma and cell lines[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(6):1151-1157.

[7] Warta R, Theile D, Mogler C, et al. Association of drug transporter expression with mortality and progression-free survival in stage IV head and neck squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108908.

[8] 陈建军,刘世喜,李启军,等.阿糖胞苷与顺铂联用对耐药鼻咽癌细胞的生长抑制作用增强且细胞凋亡增加[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 40(3):379-382,386.

[9] Negoro K, Yamano Y, Nakashima D, et al. Cross-resistance of platinum derivatives in H-1R, a cisplatin-resistant cell line[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(2):443-449.

[10] Tonigold M, Rossmann A, Meinold M, et al. A cisplatin-resistant head and neck cancer cell line with cytoplasmic p53(mut) exhibits ATP-binding cassette transporter up-regulation and high glutathione levels[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(10):1689-1704.

[11] Sobhakumari A, Love-Homan L, Fletcher EV, et al. Susceptibility of human head and neck cancer cells to combined inhibition of glutathione and thioredoxin metabolism[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48175.

[12] Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance[J]. *Oncogene*, 2012, 31(15):1869-1883.

[13] Ijichi K, Adachi M, Ogawa T, et al. Cell-cycle distribution and Thymidilate Synthetase (TS) expression correlate with 5-FU resistance in head and neck carcinoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6):2907-2911.

[14] Nishimura K, Tsuchiya Y, Okamoto H, et al. Identification of chemoresistant factors by protein expression analysis with iTRAQ for head and neck carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4):799-806.

[15] Dudas J, Scharfingher VH, Romani A, et al. Cell cycle association and hypoxia regulation of excision repair cross complementation group 1 protein (ERCC1) in tumor cells of head and neck cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7807-7819.

[16] Hsu DS, Lan HY, Huang CH, et al. Regulation of excision repair cross-complementation group 1 by Snail contributes to cisplatin resistance in head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(18):4561-4571.

[17] Kumar B, Yadav A, Lang JC, et al. YM155 reverses cisplatin resistance in head and neck cancer by decreasing cytoplasmic survivin levels[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9):1988-1998.

[18] Khan Z, Khan N, Varma AK, et al. Oxaliplatin-mediated

inhibition of survivin increases sensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cell lines to paclitaxel[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(7): 660-669.

- [19] Moreno-Galindo C, Hermsen M, Garcia-Pedrero J M, et al. p27 and BCL2 expression predicts response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(2): 128-134.
- [20] Roh JL, Kim EH, Park JY, et al. Inhibition of Glucosylceramide Synthase Sensitizes Head and Neck Cancer to Cisplatin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8): 1907-1915.
- [21] Khan Z, Tiwari R P, Khan N, et al. Induction of apoptosis and sensitization of head and neck squamous carcinoma cells to cisplatin by targeting survivin gene expression [J]. *Curr Gene Ther*, 2012, 12(6): 444-453.
- [22] Zhu H, Liu Z, Tang L, et al. Reversal of P-gp and MRP1-mediated multidrug resistance by H6, a gypenoside agly-

con from *Gynostemma pentaphyllum*, in vincristine-resistant human oral cancer (KB/VCR) cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 696(1/3): 43-53.

- [23] Kumar B, Yadav A, Hideg K, et al. A novel curcumin analog (H-4073) enhances the therapeutic efficacy of cisplatin treatment in head and neck cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93208.
- [24] Viet CT, Dang D, Achdjian S, et al. Decitabine rescues cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112880.
- [25] Mouawad F, Gros A, Rysman B, et al. The antitumor drug F14512 enhances cisplatin and ionizing radiation effects in head and neck squamous carcinoma cell lines[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(2): 113-119.

(收稿日期: 2016-02-20 修回日期: 2016-04-08)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.041

单核苷酸多态性与膀胱癌遗传易感性的研究进展*

陈玉锦^{1,2} 综述, 王海峰¹, 王剑松^{1△} 审校

(1. 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科/云南省泌尿外科研究所 650101;

2. 云南省楚雄州人民医院新区肾脏内科, 云南楚雄 675000)

[关键词] 单核苷酸多态性; 膀胱肿瘤; 遗传易感性

[中图分类号] R737.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4150-04

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一, 在全球男性恶性肿瘤中位居第 6 位, 每年全球有新发病例接近 42.98 万例, 不同地区膀胱癌的发病率可相差 10 倍^[1]。在我国, 膀胱癌发病率与病死率均居泌尿系统肿瘤首位, 男性膀胱癌的发病率为 11.41/10 万, 男女发病比例约为 3.3 : 1.0, 发病率呈现逐年增长趋势, 近 10 年间的年均增长率为 4.60%^[2]。膀胱癌的发生、发展是一个多因素参与的、多阶段的复杂过程, 发病机制目前尚不完全清楚。近年来, 随着分子生物学技术的快速发展, 从基因水平上对膀胱癌发病机制的研究取得了很大进展, 多个与膀胱癌发生、发展相关的基因已经被确定。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)通过改变基因结构或表达量来影响基因对机体的调控作用, 是最常见的基因遗传变异。近年来, 全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)的出现, 为与膀胱癌遗传易感性相关的 SNPs 研究提供了强有力的工具。截至目前, 已确认 13 个与欧美人群膀胱癌易感性相关的 SNPs。由此表明, 个体遗传易感性在膀胱癌的发生发展中起着重要作用, SNPs 与膀胱癌遗传易感性之间的关系已成为当今研究热点之一。现就与膀胱癌遗传易感性相关的 SNPs 的研究进展综述如下。

1 微小 RNA(miRNA)靶位点 SNPs

miRNAs 是一类长度为 18~23 个核苷酸、进化上保守的非编码小 RNA 分子, 参与细胞的发育、增殖、分化、凋亡及肿瘤的发生、发展。Luo 等^[3]研究发现, 位于 miRNA-7 靶位点

HOXB5-3'-非翻译区的 SNP(1010A/G) G 基因型是膀胱癌发生、发展的危险因素。徐郑等^[4]利用 Massarray 单核苷酸多态性检测技术分析了 283 例膀胱癌患者和正常对照组的基因多态性, 发现位于 miRNA-196a2 上的 rs11614913 和 miRNA-499 上的 rs3746444 与膀胱癌的发病风险以及肿瘤的分化程度相关。众所周知, miRNAs 是通过与靶基因 3'非翻译区结合引起靶基因 mRNA 降解或翻译抑制, 实现对 mRNA 的调控。当 SNPs 位于成熟 miRNAs 上, 可直接影响 miRNAs 对靶基因的调控作用, 从而在肿瘤的发生、发展中发挥着非常重要的作用。

2 染色体易感区域 SNPs

目前经大规模 GWAS 证实与欧美人群膀胱癌易感性相关的染色体易感区域 SNPs 主要位于染色体 8q24、3q28、22q13.1 非基因区、19q12 上的细胞周期蛋白 E1(CCNE1) 基因及 2q37.1 的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A(UGT1A) 基因家族上。近期, Matsuda 等^[5]对日本人群进行大样本回顾性研究后发现, 15q24 区域 rs11543198 位点与膀胱癌发生风险相关, 且对男性吸烟者影响更大, 与性别、环境因素存在交互作用。另外, 还有一些研究发现某些肿瘤染色体易感区域的单核苷酸多态性改变不仅与一种肿瘤的易感性相关联, 而且能显著改变多种肿瘤的发病风险。如 Li 等^[6]分析了包括食管鳞状细胞癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌在内的 8 个 GWAS 研究中 9p21 的 SNPs, 发现该染色体区域的富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白结构域的 Nogo 受体作用

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260374, 81460384); 云南省教育厅基金资助项目(2014Z072); 云南省科技厅面上基金资助项目(2015FB196); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目(2014FA015, 2014FZ031); 云南省卫生厅内设机构基金资助项目(2014NS081)。作者简介: 陈玉锦(1975-), 副主任医师, 在读博士, 主要从事膀胱肿瘤的基础研究, 以及临床肾脏病诊疗和血液净化治疗学研究。

△ 通讯作者, Tel: 13888256716; E-mail: jiansongwangkm@126.com。