

乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展*

尹碧蓉 综述, 罗泊涛, 陆元志[△] 审核

(广东医科大学病理学系/广东医科大学附属医院病理诊断与研究中心, 广东湛江 524002)

[关键词] 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 雌激素受体; 异质性; 微环境

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4429-04

乳腺癌是全球女性高发的恶性肿瘤,中国每年乳腺癌新发病例和死亡人数分别占全世界的 12.2% 和 9.6%,而且患者更趋于年轻化^[1]。已发现 60%~70%的乳腺癌为雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性,是雌激素依赖性的恶性肿瘤^[2]。近三十多年来,以他莫西芬(TAM)为代表的内分泌治疗已成为 ER 阳性乳腺癌患者综合治疗中最重要的手段。尽管 TAM 提高了乳腺癌患者生存率并降低患者复发率和病死率,但在 TAM 等内分泌治疗后,30%~40%的患者出现耐药并复发转移^[3]。本文就乳腺癌内分泌治疗耐药机制研究新进展进行综述。

1 乳腺癌内分泌治疗作用机制

1.1 ER 结构及其功能 ER 包括 ER α 与 ER β 两种亚型,属于甾体激素受体超家族成员。ER 蛋白有 5 个功能区:非配体依赖转录活化功能区(AF-1)、DNA 结合区(DBD)、核定位信号(NLS)、配体结合区(LBD)及配体依赖转录活化功能区(AF-2)。经典 ER 激活途径主要发生于核内受体:雌激素进入细胞与细胞核内 ER 的 LBD 结合,引起 ER 构象变化,暴露 ER 的 DBD。在转录共激活因子的协同作用下,二聚体 ER 与靶基因上雌激素反应元件(ERE)结合,形成具有 RNA 聚合酶活性的复合物,从而启动基因转录。然而,定位于膜上的 ER 在与配体结合后,不直接启动基因转录,这些受体配体复合物首先与其他转录因子结合,然后再与激活蛋白 1(AP-1)连接成二聚体,启动雌激素反应基因的转录^[4],此为 ER 激活的非经典途径。膜性 ER 不直接启动基因转录,主要是其与膜上多种蛋白形成复合物,这些分子能与各种生长因子受体、细胞内激酶如促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)和环磷酸腺苷(cAMP)等结合并活化这些受体,而细胞内激酶使 ER 和共调节因子磷酸化,从而促进 ER 驱动的相关基因转录^[5-8]。

1.2 乳腺癌内分泌治疗策略及机制 内分泌治疗(ET)策略主要是使用 ER 拮抗剂或调节剂阻断 ER 信号传递或使用芳香化酶抑制剂抑制雌激素生成。目前公认的抗雌激素治疗药物大致分为三大类型:选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体下调剂(SERDs)、芳香化酶抑制剂(AI)^[9]。其中选择性雌激素受体调节剂主要用于绝经前乳腺癌患者,而芳香化酶抑制剂用于绝经后的乳腺癌患者。

TAM 是绝经前 ER 阳性乳腺癌患者最常用治疗药物。TAM 以低黏附力形式绑定在癌细胞 ER 上,使其胞质热休克蛋白 90(HSP90)游离,TAM-ER 以同源或异源二聚体复合物形式传导至胞核,激活活化因子 1(AF1)区域和抑制活化因子

2(AF2)区域。TAM-ER 二聚体绑定于表达 E2 的核内回文序列(ERE)基因编码区,由于 E2 的共调蛋白被 TAM-ER 复合体取代及 AF2 区域的非激活,使 E2 的基因转录减少^[10]。

2 ER 阳性乳腺癌内分泌治疗耐药机制

目前已发现多种因素参与调控乳腺癌的内分泌治疗耐药。

2.1 ER 结构与功能异常 ER α 表达缺失是引起 TAM 耐药的原因之一。已发现 17%~28% TAM 耐药乳腺癌患者存在 ER α 表达缺失,ER α 表达缺失与其基因的 CpG 岛异常甲基化增强密切相关^[11]。新近研究发现,ER α 突变是乳腺癌内分泌治疗耐药的一个关键因素,如 ER 基因 LBD 上 536 位、537 位和 538 位氨基酸突变,将导致其结构改变,从而引起激素非依赖的肿瘤细胞生长和临床内分泌治疗耐药^[12-16]。已发现 ER α 在乳腺原位癌中的突变率小于 1%,但在转移性乳腺癌中突变率高达 11%~55%^[12,15-16],接受内分泌治疗的乳腺癌患者 ER α 突变率较高^[15]。可见,ER 染色体结构或关键位点发生突变将降低内分泌治疗的敏感性^[17]。这些改变可能是乳腺癌患者在内分泌治疗作用下的适应性变化,最终将导致乳腺癌细胞优势克隆的过度生长。此外,ER α 66 变异剪接体 ER α 36 的过表达及其相关信号过度激活与 TAM 耐药相关^[18]。已发现在乙醛脱氢酶 1(ALDH1)高表达的乳腺癌干细胞上 ER α 36 呈现显著高表达^[19]。

2.2 乳腺癌细胞生长相关替代信号通路异常激活

2.2.1 PI3K-AKT-mTOR 信号通路 PI3K/AKT/mTOR 是调节细胞代谢与增殖的重要信号传导通路,在肿瘤细胞增殖、迁移及耐药中扮演重要角色^[20]。癌症基因组图谱(TCGA)公布的结果显示:Luminal/ER 阳性乳腺癌存在有 PIK3CA 基因(PI3K 催化亚单位 p110 α)高频突变,PIK3CA 基因在 LuminalA、B 型乳腺癌中的突变率分别为 32% 和 49%^[21]。实验表明:长期雌激素饥饿的 ER 阳性乳腺癌细胞系出现内分泌治疗耐药,同时伴 PI3K/AKT/mTOR 通路的过度活化^[22]。临床上,PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制剂如 GDC0941 联合阿那曲唑能明显抑制癌细胞增殖^[23]。然而,FERF 临床 II 期试验发现在芳香化酶抑制剂耐药的绝经后乳腺癌患者中,GDC0941 联合氟维司群或单独应用后都未改善疾病的无进展期生存率,在 PIK3CA 突变的肿瘤中也没有差异性的效果^[24]。提示乳腺癌内分泌耐药过程中 PI3K/AKT/mTOR 通路激活的同时,可能存在其他信号通路的异常激活并与其相互作用,最终使 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂不能有效地抑制肿瘤生长。

2.2.2 Hedgehog 信号通路异常激活 Hedgehog(Hh)信号通路是高度保守的胚胎发育相关信号通路。哺乳动物细胞与

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372298);广东省“扬帆计划”引进紧缺拔尖人才项目(201433007)。 作者简介:尹碧蓉(1990-),在读硕士,主要从事乳腺癌内分泌耐药细胞研究。 [△] 通信作者,E-mail:yzhlu01@yahoo.com。

Hh 信号通路激活相关的配体有 3 种: 即 Sonic Hedgehog (SHH)、India Hedgehog (IHH)、Desert Hedgehog (DHH)。Hh 信号通路的激活起始于这些配体与细胞表面受体分子 Patched1 (PTCH1) 结合, Hh 配体与受体使 PTCH1 解除与另一相关受体分子 Smoothed (SMO) 的绑定; SMO 从胞质囊包中释放出来并转到细胞的纤毛上, 同时与 SMO 相结合的转录因子 GLI1 (Glioma-associated oncogene transcription factors) 进入核内, 启动靶基因转录, 进而促进细胞生长。GLI 家族包括 GLI1、GLI2 和 GLI3 三种蛋白, 其中 GLI1 具有转录激活活性, GLI3 具备转录抑制功能, 而 GLI2 经过不同的翻译加工后兼具转录激活和抑制功能^[25]。已发现在各类型乳腺癌组织中存在 Hh 信号通路异常激活。临床上, ER 阳性乳腺癌无病生存率和总生存率与 GLI1 的表达呈负相关^[26]; 同时 ER 阳性乳腺癌细胞在 TAM 治疗发生耐药后 Hh 信号通路过度激活, 且 Hh 信号通路的激活受到活化的 PI3K/AKT 信号通路调控。体外敲减 Hh 信号通路的关键分子 SMO 和 GLI1 能有效抑制 TAM 耐药的细胞生长, 并提高耐药细胞对 TAM 的敏感性。此外, SMO 的特异性抑制剂 GDC0449 (Vismodegib, 维莫德吉) 能有效抑制 TAM 耐药裸鼠移植瘤的生长^[26]。这些发现提示, Hh 信号通路异常激活参与乳腺癌 TAM 耐药, 而 PI3K/AKT 与 Hh 信号通路交互作用的发现, 将为 ER 阳性乳腺癌耐药的联合靶向治疗提供新的依据。

2.3 肿瘤异质性与内分泌治疗耐药 形态学上, 同一患者的乳腺癌组织中常存在不同类型的病变, 提示乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤, 而且随着乳腺癌的演进, 其异质性呈现出时间和空间上的动态变化^[27-28]。更重要的是, 在同一乳腺癌组织中, ER α 、ER 及 PR 等关键蛋白分子表达存在明显差异性, 提示内分泌治疗后 ER 阴性的癌细胞将可能被进一步富集而过度生长并出现耐药^[29]。通常情况下, 肿瘤内细胞异质性主要由于癌细胞基因组不稳定造成, 肿瘤细胞在不断演进过程中, 其与微环境之间长期共进进化将引起癌细胞遗传学和表观遗传学上的改变, 增加基因组的不稳定性, 使关键位点的突变率增加, 从而降低癌细胞对内分泌治疗的敏感性^[30-31]。已发现, 在乳腺癌治疗过程中, ER 的表达水平逐渐下降, 同时 ER α 基因的突变频率明显增加^[15]。此外, 也有研究表明乳腺癌原发灶 ER α 阳性, 但循环肿瘤细胞却为 ER α 阴性^[32]。在药物压力下, 乳腺癌的异质性还表现为干细胞样特性^[33]。临床上, 乳腺癌内分泌治疗耐药后的残余癌细胞出现 EMT 表型并伴有 CD44 过表达, TAM 作用于离体细胞和裸鼠移植瘤都使癌细胞微球体形成能力增强^[34-36]。提示乳腺癌内分泌治疗耐药后部分癌细胞获得干细胞潜能, 从而加速耐药细胞的克隆性生长。然而, 乳腺癌内分泌治疗后, 癌细胞如何获得干细胞样特性, 目前分子机制未完全清楚。

2.4 肿瘤休眠、微环境与内分泌治疗耐药 临床上, ER α 阳性与阴性乳腺癌的自然进程存在很大差异, ER α 阴性乳腺癌极易复发与转移, 但大多数 ER α 阳性乳腺癌患者常在内分泌治疗周期结束后 10 年甚至更长的时间后才出现复发转移, 即使在 ER α 乳腺癌早期阶段有癌细胞进入循环, 但并未立即在远处器官出现致命性的转移灶。提示 ER α 乳腺癌细胞可能在远处器官中进入休眠状态 (Dormancy), 而且休眠癌细胞对各种治疗手段几乎都失去敏感性^[37]。体外与动物实验已初步证实, 许多关键细胞信号分子参与调控癌细胞的休眠与再活化过程, 以确保休眠癌细胞存活、自我更新与干性维持及再活化等; 同时, 休眠与再活化的每个步骤都涉及癌细胞与其微环境之间

复杂相互作用^[38]。动物实验表明, 乳腺癌细胞在骨髓中休眠存活与 Src 癌基因及其相关信号通路异常激活有关, 骨髓微环境中 CXCL12 和 IGF1 通过 Src 调节 PI3K/AKT 通路活性从而维持扩散癌细胞存活, 临床上也发现 ER 阳性乳腺癌组织中常伴有 Src 激活^[38-39]。新近研究表明, 肺组织微环境中 BMP2 信号通路的正常激活能抑制乳腺癌细胞肺内种植及转移灶形成; 相反, BMP2 的天然抑制分子 Coco 的过表达, 将使肺内休眠的乳腺癌细胞再活化并形成明显的转移灶^[40]。另外, 有研究也发现, 乳腺癌细胞能诱导肺内成纤维细胞产生细胞外基质成分骨膜素 (POSTN), 进而促进癌内 WNT 信号通路激活并形成转移灶^[41]。更重要的是, 免疫监视机制失调可能是乳腺癌休眠细胞得以存活及再生长的主要机制。已发现, 肺内巨噬细胞能通过整合素分子与癌细胞表面的血管内皮细胞表面分子 1 (VCAM-1) 结合并维持细胞的存活^[42]。此外, 癌细胞与组织微环境中各种成分相互作用还伴有代谢行为的改变, 这些发现提示扩散癌细胞与远处器官微环境的共进进化是维持癌细胞存活与再激活的关键。

3 展 望

内分泌治疗耐药是 ER 阳性乳腺癌临床实践的主要挑战, 如何克服耐药是目前乳腺癌治疗研究的关键科学问题。ER 表达缺失及结构和功能异常、癌细胞替代生长信号通路的异常激活、肿瘤异质性、癌细胞休眠和微环境等因素参与乳腺癌内分泌治疗耐药。然而, 这些因素与乳腺癌内分泌治疗耐药的具体分子调控网络尚未完全阐明, 包括癌细胞在耐药演进中其基因组是否需要进一步获得二次突变以维持克隆优势仍存在争论。此外, 当前的免疫检测点抑制剂 PD-1/PD-L1 的应用在 ER 阳性乳腺癌患者中效果甚微, 但内分泌治疗药物联合细胞周期抑制剂如 CDK4/6 抑制剂应用显示出良好效果^[43]。因此, 多方位深入研究乳腺癌内分泌治疗耐药的分子调控网络, 将为克服耐药提供新的思路和手段。

参考文献

- [1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-289.
- [2] Keen JC, Davidson NE. The biology of breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 97(3 Suppl): 825-833.
- [3] Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(9): 631-643.
- [4] Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements[J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(14): 2905-2919.
- [5] Chang M. Dual roles of estrogen metabolism in mammary carcinogenesis[J]. *BMB Rep*, 2011, 44(7): 423-434.
- [6] Furth PA, Cabrera MC, Diaz-Cruz ES, et al. Assessing estrogen signaling aberrations in breast cancer risk using genetically engineered mouse models[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1229(2): 147-155.
- [7] Kousidou OC, Berdiaki A, Kletsas D, et al. Estradiol-estrogen receptor: A key interplay of the expression of syndecan-2 and metalloproteinase-9 in breast cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2008, 2(3): 223-232.
- [8] Pietras RJ, Marquez-Garban DC. Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers[J].

- Clin Cancer Res, 2007, 13(16): 4672-4676.
- [9] Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer[J]. Annu Rev Med, 2011, 62(1): 233-247.
- [10] Howell A, Osborne CK, Morris C, et al. ICI 182, 780 (Faslodex): Development of a novel, "pure" antiestrogen [J]. Cancer, 2000, 89(4): 817-825.
- [11] Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, et al. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: Relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 2469-2476.
- [12] Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer [J]. Nat Genet, 2013, 45(12): 1439-1445.
- [13] Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, et al. D538G mutation in estrogen receptor- α : A novel mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(23): 6856-6864.
- [14] Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(7): 1757-1767.
- [15] Niu J, Andres G, Kramer K, et al. Incidence and clinical significance of ESR1 mutations in heavily pretreated metastatic breast cancer patients [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 3323-3328.
- [16] Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer [J]. Nat Genet, 2013, 45(12): 1446-1451.
- [17] Fan J, Yin WJ, Lu JS, et al. ER alpha negative breast cancer cells restore response to endocrine therapy by combination treatment with both HDAC inhibitor and DNMT inhibitor[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(8): 883-890.
- [18] Shi L, Dong B, Li Z, et al. Expression of ER- α 36, a novel variant of estrogen receptor α , and resistance to tamoxifen treatment in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(21): 3423-3429.
- [19] Deng H, Zhang XT, Wang ML, et al. ER- α 36-mediated rapid estrogen signaling positively regulates ER-positive breast cancer stem/progenitor cells[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88034.
- [20] Fedele P, Calvani N, Marino A, et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer; where are we now and where are we going [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 84(2): 243-251.
- [21] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2012, 490(7418): 61-70.
- [22] DeGraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE, et al. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway [J]. Ann Oncol, 2004, 15(10): 1510-1516.
- [23] Schmid P, Pinder SE, Wheatley D, et al. Phase II randomized preoperative window-of-opportunity study of the PI3K inhibitor pictilisib plus anastrozole compared with anastrozole alone in patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(17): 1987-1994.
- [24] Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 811-821.
- [25] Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy [J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(6): 303-312.
- [26] Ramaswamy B, Lu Y, Teng KY, et al. Hedgehog signaling is a novel therapeutic target in tamoxifen-resistant breast cancer aberrantly activated by PI3K/AKT pathway [J]. Cancer Res, 2012, 72(19): 5048-5059.
- [27] Martelotto LG, Ng CK, Piscuoglio S, et al. Breast cancer intra-tumor heterogeneity [J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(3): 210.
- [28] Clarke R, Tyson JJ, Dixon JM. Endocrine resistance in breast cancer: An overview and update [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 418(3): 220-234.
- [29] Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer immunohistochemical analysis [J]. Mod Pathol, 1998, 11(2): 155-168.
- [30] Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity [J]. Nature, 2013, 501(7467): 328-337.
- [31] Allinen M, Beroukhi R, Cai L, et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer [J]. Cancer Cell, 2004, 6(1): 17-32.
- [32] Babayan A, Hannemann J, Spotter J, et al. Heterogeneity of estrogen receptor expression in circulating tumor cells from metastatic breast cancer patients [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75038.
- [33] Al-Hajj M, Becker MW, Wicha M, et al. Therapeutic implications of cancer stem cells [J]. Curr Opin Genet Dev, 2004, 14(1): 43-47.
- [34] Raffo D, Berardi DE, Pontiggia O, et al. Tamoxifen selects for breast cancer cells with mammosphere forming capacity and increased growth rate [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 142(3): 537-548.
- [35] Tanaka H, Nakamura M, Kameda C, et al. The hedgehog signaling pathway plays an essential role in maintaining the CD44⁺CD24⁻/low subpopulation and the side population of breast cancer cells [J]. Anticancer Res, 2009, 29(6): 2147-2157.
- [36] Creighton CJ, Li X, Landis M, et al. Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(33): 13820-13825.
- [37] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of mi-

crometastases; balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression[J]. *Nat Med*, 1995, 1(2):149-153.

[38] Zhang XH, Giuliano M, Trivedi MV, et al. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23):6389-6397.

[39] Zhang XH, Wang Q, Gerald W, et al. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals[J]. *Cancer cell*, 2009, 16(1):67-78.

[40] Gao H, Chakraborty G, Lee-Lim AP, et al. The BMP inhibitor Coco reactivates breast cancer cells at lung metastatic sites[J]. *Cell*, 2012, 150(7):764-779.

[41] Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, et al. In-

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.041

teractions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2011, 481(7379):85-89.

[42] Chen Q, Massagué J. Molecular pathways: VCAM-1 as a potential therapeutic target in metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20):5520-5525.

[43] Wardell SE, Ellis MJ, Alley HM, et al. Efficacy of SERD/SERM Hybrid-CDK4/6 inhibitor combinations in models of endocrine therapy-resistant breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 21(22):5121-5130.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-26)

环境与支气管哮喘表观遗传调控之间的研究进展*

章婷综述,汪俊[△]审校

(江西省人民医院二部呼吸科,南昌 330006)

[关键词] 哮喘;环境;遗传

[中图分类号] R562.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4432-04

支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见的呼吸系统疾病,主要以呼吸道高反应及慢性炎症为主要特征。以往研究认为,哮喘是由环境因素和遗传因素相互作用的一种多基因遗传疾病。但近年来也有研究发现,表观遗传调控对哮喘的发生也起着一定的作用。表观遗传调控是同一个基因组在表观遗传的调控下可以产生多种不同的基因表达,与这一表达谱对应的全部表观修饰,是非 DNA 序列改变的化学修饰导致的基因表达水平的变化。它们与转录启动、基因激活和发挥功能有关,因此不需改变 DNA 序列,仅需通过改变基因所处的环境就可使基因沉默或激活。故而在可能无法解释环境暴露本身因素导致疾病发生的时候,它们甚至可以通过环境因素所导致的免疫调节机制来作出解释。另外,通过表观遗传调控还能够解释妊娠期环境暴露与儿童和成年人后期疾病的发展关系。近几年,表观遗传调控与过敏性疾病及哮喘等相关的研究也越来越多。本文就环境、调节途径方面与哮喘表观遗传调控之间的研究做一综述。

1 吸 烟

在所有空气污染物中,吸烟是导致表观遗传调控改变最密切的因素。最近一项系统评价和 Meta 分析结果提示产前暴露于吸烟环境中会增加婴幼儿及青少年哮喘和喘息至少 20% 的患病风险^[1]。这可能与其通过表观基因途径诱导胎儿基因表达有关。因为暴露于香烟烟雾中的丙烯醛会使肺巨噬细胞中的组蛋白去乙酰化酶(HDACs)活性发生改变,促进炎症因子的表达,导致糖皮质激素耐药基因的表达增加。动物模型证实,暴露于香烟中会使 DNA 甲基化和 miRNA 表达增加^[2],而它们与细胞凋亡、增殖及癌变等相关基因的转录息息相关。在一项用人类气道上皮细胞的研究中也发现,组蛋白的修饰作用

与吸烟暴露的浓度和时间有关,而组蛋白修饰与 DNA 的甲基转移酶(DNMT)有关,其会使 DNMT1 的表达下降,而 DNMT3b 的表达却增加,此两种酶促进了 DNA 甲基化的转录。这个实验同时还发现了几种与去甲基化有时间依赖性相关的酶。因此也说明暴露于香烟环境中会导致不同靶基因的表观遗传调控的变化^[3]。

Lee 等^[4]将怀孕的小鼠每天暴露于 1.0 mg/m³ 的香烟环境中,然后对其后代小鼠的气道高反应性及炎症因子进行检测,发现与对照组比较,气道高反应性及 γ 干扰素的水平明显增加,白细胞介素(IL)-13 的甲基化程度也明显下降。因此说明,怀孕期暴露于香烟中由于 DNA 甲基化作用会增加肺泡炎症因子和气道高反应性。Breton 等^[5]研究也发现孕妇暴露于香烟环境中会增加疾病的危险因素,主要是与 DNA 甲基化的转化有关。另外,吸烟会造成氧化应激,从而导致大范围的 DNA 损伤。如此则会干扰 DNA 甲基转移酶与 DNA 的连接作用,进而导致整体的低甲基化。

2 空气污染

吸入粉尘颗粒是气道变应性炎症疾病的主要危险因素之一,支气管哮喘便是其中的一个。空气中的悬浮颗粒物会引起细胞的氧化还原反应及炎症细胞的氧化应激损伤。气道上皮细胞和抗原递呈树突状细胞是粉尘颗粒的主要攻击对象。Cao 等^[6]研究发现,对于人气道上皮细胞,柴油机废气颗粒会在转录和细胞水平诱导环氧合酶-2(COX-2)基因的表达,主要是在染色质修饰方面,通过组蛋白的乙酰化和去乙酰化作用,会促进与 COX-2 启动子有关的组蛋白 H4 乙酰化,同时下调 HDAC1,最终导致 COX-2 基因的表达增加。众所周知,由于煤和石油的燃烧会产生多环芳烃,其常会吸附在大气中的微小颗

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460004)。 作者简介:章婷(1987-),住院医师,硕士,主要从事气道炎症性疾病及睡眠障碍疾病等的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangjun5087@163.com。