

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.30.023

同源重组修复通路相关基因在上皮性卵巢癌中的研究进展*

张佳佳, 聂荔综述, 季诚[△]审校
(南通大学护理学院, 江苏南通 226001)

[摘要] 上皮性卵巢癌是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤,其起病隐匿,5 年生存率不足 50%,上皮性卵巢癌的早期筛查和治疗效果欠佳。如何辨别筛查高危人群,确立有效筛查手段及预防方法是亟待解决的问题。同源重组修复是 DNA 双链损伤修复的主要方式,主要是利用 DNA 序列间的同源性来识别,而负责配对和重组的蛋白质因子并无碱基序列特异性对于保持哺乳动物细胞的基因组完整性十分重要。乳腺癌易感基因 1、2(BRCA1/2)是同源重组修复通路中的关键因子,以其为核心组成的 BRCA 肿瘤抑制因子网络中多种致病性突变均可损伤基因组完整性和稳定性,增加上皮性卵巢癌的易感性。随着全基因组关联性研究的开展,以 BRCA1/2 为核心的同源重组修复通路中的关键因子突变被检测出来,其功能及意义有待进一步研究证实。本文结合最新研究进展,对同源重组修复通路中的相关基因基本概况、相关基因检测的必要性及目前我国同源重组修复基因检测存在的问题进行综述。

[关键词] 重组;遗传;卵巢肿瘤;综述**[中图法分类号]** G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)30-3936-03

上皮性卵巢癌是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤,全球每年新诊断卵巢癌患者约 24 万例,死亡 15 万例,我国每年新发卵巢癌患者 5.2 万例,死亡 2.3 万例^[1]。上皮性卵巢癌起病隐匿,70% 的患者在初次就诊时已是晚期,5 年生存率不足 50%。近年来,恶性肿瘤的诊治手段虽不断更新和发展,但上皮性卵巢癌的早期筛查和治疗效果仍没有明显改善。如何辨别筛查高危人群,确立有效筛查手段及预防方法是亟待解决的问题。

有研究显示,乳腺癌易感基因 1(BRCA 1)和 BRCA2 胚系基因突变携带者者更易发生卵巢癌^[2],除 BRCA1/2 之外,其他 DNA 双链修复中同源重组修复通路相关基因在卵巢癌发病中亦起到同样重要作用。同源重组修复是利用 DNA 序列间的同源性进行识别,而参与配对和重组的蛋白质因子则并无碱基序列特异性,其对于保持细胞基因组的完整性十分重要。BRCA1/2 是同源重组修复通路中的关键因子,以其为核心组成的 BRCA 肿瘤抑制因子网络中多种致病性突变均可损伤基因组的完整性和稳定性,增加个体上皮性卵巢癌的易感性。随着全基因组的相关性研究的开展,更多的以 BRCA1/2 胚系为核心的同源重组修复通路中的相关关键因子被检测出来,其功能及意义有待进一步研究证实。

本文结合最新研究进展,对同源重组修复通路中的相关基因基本概况、相关基因检测的必要性及目前我国同源重组修复基因检测存在的问题进行综述。

1 同源重组修复通路相关基因基本概况**1.1 BRCA 家族** BRCA1 位于染色体 17q21,总长

度 83 kb,22 个外显子,编码内含 1 863 个氨基酸的蛋白产物,通过与多种调节因子相结合,达到协助 DNA 修复,促进基因表达和细胞增殖的作用^[3]。BRCA2 位于染色体 13q12-13,26 个外显子,编码内含 3 418 个氨基酸的蛋白产物,其 N 端与 PALB2-WD40 结合,以 BRC 的重复序列和 C 端的 Cter 为通路,与 RAD51 结合,从而使 RAD51 可以结合经切除修饰后的单链 DNA(ssDNA),共同参与重组修复^[4]。既往研究表明卵巢癌患者中,BRCA1/2 基因突变的患者占 10%~25%。我国研究结果显示:BRCA 胚系基因突变率为 28.5%,其中 BRCA1 突变率为 20.8%,BRCA2 突变率为 7.6%^[5]。

1.2 其他同源重组修复基因基本概况

1.2.1 乳腺癌 BRCA1 相互作用蛋白 1/转录因子(BRIP1/BACH1) BRIP1/BACH1 位于染色体 17p22,BRCA1 的核心结构 BRCT 与其编码蛋白的 C 端相连,形成功能域,该功能域与 BRCA1 在 S/G₂ 期共同定位于细胞核^[3]。

1.2.2 RAD51 家族 RAD51 位于染色体 15q15,在 BRCA2 等的募集和负载下与经切除修饰的 DNA 损伤部位相结合,共同参与在同源重组部位搜寻与 ssDNA 进行交换的过程^[3]。有学者对乳腺癌 BRCA 突变携带者的研究显示,RAD51 水平增高可导致 BRCA2 突变者发病率增高,而 RAD51 水平增高与否对 BRCA1 突变者或者非突变者的发病率无影响^[6]。

有研究对 1 100 例 BRCA1/2 胚系基因检测为阴

* 基金项目:江苏省南通市科技局基金资助项目(MS12017011-6)。研究。[△] 通信作者,E-mail:479594180@qq.com。

作者简介:张佳佳(1983-),主管护师,在读硕士,主要从事妇科肿瘤

性的乳腺癌/卵巢癌高危家族进行致病性突变的检测,发现 6 个单等位基因的突变^[7]。研究显示,RAD51C c.905-2>C 会导致错误剪接,而这种错误剪接与疾病的产生呈正相关^[8]。有学者对 841 例 BRCA 胚系基因突变阴性的家族性或散发早发性乳腺癌/卵巢癌病例中的 RAD51D 进行检测,3 种被检测的 RAD51D,发现有 1 种在卵巢癌病例中可被检出^[9]。

既往认为 RAD51C 和 RAD51D 基因的突变率较低,尚未考虑将其列为临床常规检测。但近年来,随着二代测序技术的发展,对多个样本进行多个遗传易感基因的检测从技术上变得可行。流行病学研究显示,RAD51C、RAD51D、BRIP1 突变者的卵巢癌终生发病风险介于 10%~15%^[10-11]。RAD51 家族是 HR 通路的关键蛋白之一,当 RAD51 家族过度表达或者 RAD51 家族存在突变时,可以改变同源重组修复能力,从而导致整个基因组的不稳定。因此,对 RAD51 家族进行检测,发现其突变和异常表达,不但可以为评估治疗预后提供指导,同时可以为临床治疗方案的制订提供客观依据。

1.2.3 乳腺癌易感基因相关蛋白 2 (PALB2)

PALB2 是 BRCA1 和 BRCA2 的连接基因,维持抑癌基因 BRCA2 核内稳定的协同因子,具有抑制肿瘤的作用。经泛素化的 PALB2 与 BRCA1 的结合在 G₁ 期会受到抑制,从而限制同源重组修复。聚合酶 η , 在 PALB2 和 BRCA2 协同募集下,共同参与下游同源重组修复^[12]。有研究表明,存在 BRCA1/2 突变携带者的女性,乳腺癌和卵巢癌的发病率明显升高^[13]。

1.2.4 共济失调毛细血管扩张突变期 (ATM) 和细胞周期检测点激酶 (CHEK2)

ATM 位于染色体 11q22-23,全长 150 kb,66 个外显子,在 DNA 损伤应答中,ATM 蛋白上游开关分子,属于 PI3K 家族,具有激活下游 CHECK2 蛋白及磷酸化 P53、CDC25 和 BRCA1 等多种细胞周期蛋白的作用。在 ATM 的内含子上,有研究者发现 4 个新的单核苷酸多态性位点 (SNPs) 和 1 个点突变,这些突变均会影响 ATM 基因的功能,从而增加了某些疾病的遗传易感性^[4]。

CHEK2 在 DNA 损伤后导致的细胞周期检测点的调节、DNA 损伤修复过程及 DNA 双链断裂损伤中起作用,维持整个基因组的稳定性^[14]。有研究发现,为了保证同源重组修复可以顺利在 S/G₂ 期发生,CHEK2 起到非常关键的作用,而它在有丝分裂过程中的这种表达方式也为癌症的治疗提供了新的观点^[15]。

总之,PALB2 与卵巢癌发病率的增高呈正相关^[10-11]。WALSH 等^[16]的研究结果显示 BRCA1/2 突变携带者占总患病人数的 18%,其中 6% 的患者存在其他遗传易感基因的突变携带。有研究指出,存在风险胚系基因突变 27% 的患者中,BRCA1/2 的突变

率为 21%,RAD51C 突变率为 1.8%,PALB2 突变率为 1.2%,其他胚系基因突变率均小于 1%^[17]。

2 同源重组修复基因检测的必要性

2.1 遗传基因检测

1/800~1/300 的普通人群存在 BRCA1 和 BRCA2 基因突变。我国学者报道了大样本多中心的卵巢癌基因突变数据,BRCA 基因胚系细胞突变率为 28%,远高于欧美人群^[18]。BRCA 基因突变的卵巢癌中,以浆液性癌最为常见(67%),黏液性癌的比例最低(1%),而非上皮性的卵巢恶性肿瘤(如性索间质肿瘤和生殖细胞肿瘤)未发现与 BRCA 基因突变相关,卵巢低度恶性肿瘤(如交界性上皮性肿瘤)与 BRCA 基因突变也无相关性^[19]。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议所有上皮性卵巢癌均需进行基因检测。

遗传基因检测的临床意义在于,同源重组修复通路中基因突变与卵巢癌的治疗效果及预后均呈正相关,患者可以明确是否存在家族遗传性突变,以及二代亲属的患病风险,有助于制订有效的随访和预防策略。

2.2 针对高危人群的风险管理

研究表明,BRCA1 突变携带者患卵巢癌的风险比 BRCA2 突变携带者高,而且不同年龄阶段的 BRCA 突变携带者发生卵巢癌的风险亦存在差异。BRCA1 突变携带者当中,发生卵巢癌的概率,按照年龄分为:<30 岁风险极低,30~<40 岁风险较低, ≥ 40 岁风险升高;而在 BRCA2 突变携带者当中,按照年龄分为:<50 岁风险非常低,50~59 岁风险急剧上升, ≥ 60 岁风险呈下降趋势。

预防性双侧附件切除术可以降低 85%~90% 的卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的发病风险,从而降低总病死率,在建议患者进行此手术时,需全面考虑患者的需求及携带的基因突变类型。需告知患者术后可能面临的问题,对不同遗传背景的个体采用个体化的预防或治疗是今后卵巢癌诊断和治疗的趋势,促进精准医疗的发展,同时应该建立中国人群卵巢癌的基因突变研究数据库,着重研究卵巢癌相关的中国人群的遗传学特点,重视卵巢癌患者的遗传咨询和筛查^[18]。

2.3 促进上皮性卵巢癌的精准治疗

目前药品管理局批准应用于上皮性卵巢癌的靶向治疗药物主要分为两种:抗血管内皮因子及多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂。当 BRCA1/2 基因发生突变时,PARP 抑制剂的主要作用机制为:首先通过碱基进行切除修复,从而修复 DNA 的单链,而如果机体 PARP 功能被抑制,单链修复则不能顺利进行,此时会启动 BRCA1/2 的同源重组进行双链修复,而如果 BRCA1/2 失活突变,此时会导致细胞的合成致死现象^[20]。

2.4 开展多基因检测

多基因检测是指不仅仅只检测与某种遗传性癌症有关的某些特异性基因的表型,同时还需要检测单基因检测时无法发现的突变基因

的表型。对于有家族史的肿瘤患者或者肿瘤遗传倾向的患者,仅进行单基因的检测,不论结果是阴是阳,对于家族的遗传特征而言,均无法进行解释,因此,进行多基因检测是十分必要的。有研究对 300 例 BRCA1 和 BRCA2 单基因检测结果显示为阴性的个体,再次进行了多基因检测,结果显示, BRCA1 或 BRCA2 重排者占 12%, CHEK2 发生突变者占 5%, TP53 发生突变者占 1%^[21]。因此,单基因无法进行解释的遗传性癌症综合征发生时,进行多基因检测是帮助遗传性癌症综合征寻找疾病发生原因的有效手段。

2.5 开展遗传咨询 随着精准医疗的发展,遗传咨询团队的建设尤为重要,参与遗传咨询的专业人员应包括遗传咨询专家、医学遗传学专家、肿瘤学专家、外科或妇科手术医师、心理学医师、肿瘤专科护士等。在进行基因检测之前和得到基因检测结果之后均需要进行专业的遗传咨询,在进行基因检测之前,需要让患者知晓基因检测后可供选择的临床处理方法,告知可能出现的基因检测结果,包括阳性、阴性和意义不明确的结果。同时,还应告知患者,基因检测可能为个人心理和家庭带来的影响,以及预期的花费。经过专业的遗传咨询之后,在充分知情同意的情况下,对高危人群建议进行基因检测^[18]。

3 目前我国同源重组修复基因检测存在的问题及展望

3.1 公众对基因检测认知低 利用网络对大众进行知识的普及是目前非诊断性基因检测推广的最主要的方式,美国基因检测专业网站用设计的“7C”标准来衡量,建立了功能齐全、设计精美、管理完善的公司网站。我国目前基因检测公司的网站与其差距较大。有研究表明,我国基因检测公司在个性化浏览、与外部信息链接等方面存在着不足,这些不足之处体现了国内基因检测公司在商业推广能力和整体运营规划方面的缺陷,例如在内容上,以推销“基因检测”商业服务的内容为主,对基因检测的基本科学知识进行详实、严谨的介绍较少,这是与美国基因检测网站最大的不同之处^[22]。调查显示,我国文化水平偏低的人对基因检测的原理缺乏认识,尤其在接受相关检查时,并不了解是应用什么技术。其次,在是否听说过基因检测项目的调查中,年龄较小者与文化水平偏低者从未听说过基因检测项目者占比较大,两组人群对基因检测结果的准确性信任程度亦不高^[23]。

3.2 检测数据相对缺乏 目前检测数据主要集中在非德系的犹太人及非犹太人中,卵巢癌患者的 BRCA1/2 胚系突变率显著低于德系犹太人,且主要为非重复出现的基因突变^[24],而中国患者乃至整个黄种人群的 BRCA1 和 BRCA2 突变发生率的报道相对较少,而目前许多在中国患者中进行的小样本研究仅局限于对卵巢癌的病例或者乳腺/卵巢癌家族性病例

的分析,在未经选择的 中国卵巢癌患者中进行同源重组通路基因检测的研究则非常有限。

4 结 语

携带易感基因突变者发生乳腺癌/卵巢癌的概率较大,这是由于同源重组修复通路中多种基因发生关联,共同导致疾病的发生,因此,需要提高公众对基因检测的认知度,从而完善高风险人群风险管理系统,建立规范的遗传咨询专家团队,形成中国人自己的数据库,推动精准治疗的发展。

参考文献

- [1] Globocan 2012: estimated cancer incidence mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. [2016-12-12]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- [2] SOWTER H M, ASHWORTH A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 6(10): 1651-1656.
- [3] LI M, YU X. Function of brca1 in the DNA damage response is mediated by adprobsyltion [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 693-704.
- [4] 邱宇凡, 胡蕴慧, 张瑾. DNA 同源重组修复与乳腺癌的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(7): 910-914.
- [5] 郭文平, 赵焯. BRCA 基因检测相关卵巢癌的研究进展 [J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(55): 10872-10873
- [6] KADOURI L, KOTEJARAI Z, HUBERT A, et al. As single-nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies breast cancer risk in BRCA2 carriers, but not in BRCA1 carriers or non carriers [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(10): 2002-2005.
- [7] MEINDL A, HELLEBRAND H, WIEK C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish rad51c as a human cancer susceptibility gene [J]. *Nature Genet*, 2010, 42(5): 410-414.
- [8] LIN P H, KUO W H, HUANG A C, et al. Multiple gene sequencing for risk assessment in patients with early-onset or familial breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 8310-8320.
- [9] TIERREZ-ENRIQUEZ S, BONACHE S, DE GARIBAY G R, et al. About 1% of the breast and ovarian Spanish families testing negative for brca1 and brca2 carriers of rad51d pathogenic variants [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(9): 2088-2097.
- [10] HALL M J, OBEID E I, SCHWARTZ S C, et al. Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 14(3): 565-574.
- [11] NORQUIST B M, HARRELL M I, BRADY M F, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(4): 482-490.
- [12] BUISSON R, NIRAJ J, PAUTY J, et al. Breast cancer proteins palb2 and brca2 stimulate polymerase eta in recombination-associated DNA synthesis at blocked replication forks [J]. *Cell Rep*, 2014, 6(3): 553-564. (下转第 3941 页)

- [5] 刘建明,徐子金,杨宇秀,等.灯盏乙素脂质体的制备及其在大鼠体内药动学[J].医药导报,2018(2):212-216.
- [6] 张兵锋,陶守松,易文奇,等.新型氯尼达明脂质体的制备及性质研究[J].宜春学院学报,2017,39(12):30-31.
- [7] GODET C,CATEAU E,RAMMAERT B,et al. Nebulized liposomal amphotericin b for treatment of pulmonary infection caused by *hormographiella aspergillata*: case report and literature review[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(7/8):709-713.
- [8] ZHEN L, LI H, FAN Y, et al. Combination treatment with *Rhizoma Paridis*, and *Rhizoma Curcuma longa*, extracts and 10-hydroxycamptothecin enhances the antitumor effect in H22 tumor model by increasing the plasma concentration[J]. *Biomed Pharmacoth*, 2016, 83:627-634.
- [9] CHAPMAN R, HARVEY M, DAVIES P, et al. Liposome supported peritoneal dialysis in rat amitriptyline exposure with and without intravenous lipid emulsion[J]. *J Liposome Res*, 2017(1):1-13.
- [10] 熊伟,李雄辉,胡居吾,等.薄膜-超声法制备二氢杨梅素脂质体的工艺研究[J].食品工业科技,2012,33(5):254-257.
- [11] 刘清玮,高延辉,王希.大豆皂苷脂质体的制备及稳定性研究[J].吉林农业大学学报,2017,39(5):619-623.
- [12] 崔强,侯明明.多西他赛长循环脂质体的制备与小鼠体内药动学评价[J].中国药师,2016,19(12):2254-2257.
- [13] ZHAO L, WEI Y M, WEI L, et al. Solid dispersion and effervescent techniques used to prepare docetaxel liposomes for lung-targeted delivery system: in vitro and vivo evaluation[J]. *J Drug Target*, 2011, 19(3): 171-178.
- [14] STANISIC S, BISCHOFF H G, HEIGENER D F, et al. Societal cost savings through bevacizumab-based treatment in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2010, 1(Suppl1):24-30.
- [15] HU T, CAO H, YANG C, et al. LHD modified mechanism-based liposome co-encapsulation of mitoxantrone and prednisolone using novel lipid bilayer fusion for tissue-specific co-localization and synergistic anti-tumor effects[J]. *Acs Applied Mate Interfaces*, 2016, 8(10): 6586.
- [16] YANG L, TANG C, ZHANG E, et al. Colistin-entrapped liposomes driven by the electrostatic interaction: Mechanism of drug loading and in vivo characterization[J]. *Int J Pharma*, 2016, 515(1/2):20.
- [17] 杨振磊.肺靶向的磷酸特地唑胺阳离子脂质体的构建及体内外评价[D].济南:山东大学,2017.
- [18] 王曾.长效靶向顺铂脂质体的制备及其抗肿瘤作用研究[D].长春:吉林大学,2016.
- [19] 陈静怡,张莉,姬文捷,等.脂质体镶囊的研究进展[J].中国药学杂志,2017,52(3):173-179.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-06-16)

(上接第 3938 页)

- [13] 贺小威,徐玲.细胞周期相关基因 CDKN2A、TP53、RB1 和 BRCA2 在恶性肿瘤中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(1):153-157.
- [14] STOLZ A, ERTYCH N, BASTIANS H. Tumor suppressor CHK2: regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(3):401-405.
- [15] PARAMESWARAN B, CHIANG H C, COATES J, et al. Damage-induced brca1 phosphorylation by chk2 contributes to the timing of end resection[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(3):437-448.
- [16] WALSH T, CASADEI S, LEE MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(44):18032-18037.
- [17] HARTER P, HAUKEJ, HEITZF, et al. Prevalence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients(AGO TR-1)[J]. *Clin Oncol*, 2016, 34(9):553-558.
- [18] 杨佳欣,沈铿,吴令英,等.卵巢上皮性癌 BRCA 基因检测的中国专家讨论[J].中华妇产科杂志,2017,52(1):8-10.
- [19] GIROLIMETTI G, PERRONE A M, SANTINI D, et al. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 787143.
- [20] WALSH C S. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2):343-350.
- [21] 杨筱凤,郭艳平.重视与遗传相关的卵巢癌[J].西安交通大学学报(医学版),2017,9,38(9):627-632.
- [22] 马星光,黄春芳,刘仁权.基于“Web 7 C”网站评价研究[J].医学信息学杂志,2011,32(7):30-32,74.
- [23] 刘思嘉.公众对基因检测技术在医学领域中应用的认知调查[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(92):137-139.
- [24] RISHHA, MCLAUGHLIN J R, COLE D E, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada[J]. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98(23):1694-1706.

(收稿日期:2018-05-26 修回日期:2018-06-30)