

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2014.08.24

# PTEN在胃癌中的研究进展

尹琴, 唐世孝<sup>△</sup>

(泸州医学院附属医院 消化内科, 四川 泸州 646000)

关键词: 胃癌; 抑癌基因; PTEN

中图分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2014)08-0484-04

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,也是最致命的恶性肿瘤之一,占癌症相关死亡的第二位。胃癌的发生发展是一个多因素、多基因、多步骤参与的癌变过程,而抑癌基因的失活和癌基因的活化在其中发挥了重要的作用。近年来的研究表明,第10号染色体丢失的张力蛋白同源的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)作为迄今发现的第一个具有双重特异性磷酸酶活性的抑癌基因<sup>[1]</sup>,在胃癌的发生、发展、浸润、转移中起着重要作用。现就近年来PTEN基因在胃癌中的最新研究进展综述如下。

## 1 PTEN的结构与功能

PTEN,又名MMAC1基因或TEP1基因,是1997年由3个实验室几乎同时发现并统一命名的一个新的抑癌基因。定位于染色体10q23.3,有9个外显子和8个内含子,全长200 kb, mRNA全长5.5 kb,相对分子量47 KD,其cDNA序列内含有1209个核苷酸组成的开放阅读框,编码着含403个氨基酸组成的蛋白质。与抑癌功能相关的PTEN蛋白结构域主要包括氨基端磷酸酶区域、C端C2结构域、尾区的PDZ结合基序和2个PEST序列。其抑癌机制主要是通过作用于以下几个方面:①对PI3K/Akt信号通路的负性调控作用:PTEN所编码的蛋白具有的特异性磷酸酶活性可使第二信使PIP3去磷酸化,降低细胞内PIP3的浓度,从而抑制AKT的激活及其下游因子的活性,而最终使细胞停止在G1期,导致细胞增殖抑制和细胞凋亡。②抑制Ras/MAPK通路的活化:通过选择性地抑制MAPK途径上游Ras以及细胞外信号调节激酶(ERK)活化,引起的shc磷酸化,进而抑制Ras/MAPK通路的活化,从而通过抑制有丝分裂信号向

着细胞核中传导,抑制细胞的生长和分化。③黏着斑激酶(FAK)脱磷酸化:PTEN具有脂质磷酸酶活性,可使FAK去磷酸化而失活及抑制接头蛋白shc磷酸化,从而影响黏着斑复合体形成及肌动蛋白细胞骨架重构,最终阻止细胞扩散、转移和局灶粘附的形成。

像其他的肿瘤抑制基因,细胞核内的PTEN具有重要的生物学功能,与细胞质中的PTEN相比,细胞核内的PTEN半衰期更长、更稳定。PTEN在细胞核内的水平是通过其泛素化的动态变化调节的。PTEN的单泛肽化由E3泛素蛋白连接酶NEDD4介导;去泛素化是通过泛素羧基末端水解酶7(USP7)和核体PML的信号传导复合物介导<sup>[2]</sup>。核内的PTEN可降低细胞周期蛋白D1的水平,诱导G0-G1期细胞周期阻滞,并通过其非酶的功能,通过调节后期促进因子/细胞周期体(APC/C)的活性抑制肿瘤生长<sup>[3]</sup>。最近一项研究表明,细胞核内的PTEN还可通过非磷酸酶依赖的方式与着丝粒蛋白CENP-C结合来维持着丝粒稳定;也与转录因子E2F1相互作用激活Rad51的转录,促进DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)修复,抑制因DSBs引起的染色体不稳定,PTEN染色体结构、功能监护者的作用似乎是独立于其脂质磷酸酶活动<sup>[4]</sup>。

## 2 PTEN基因的失活与胃癌的关系

### 2.1 突变

大多数研究显示胃癌中PTEN基因的突变率并不频繁,认为其突变在胃癌的发生发展中不具有重要作用。Sato等<sup>[5]</sup>研究了10株胃癌细胞株和58例原发性胃癌组织,发现仅有1例原发胃癌组织存在PTEN基因第7外显子有5个碱基对缺失,且这一缺失并没有改变mRNA的序列。也有研究认为PTEN基因突变在进展期胃癌的发生中可能起一定重要作用。Wang等<sup>[6]</sup>研究分析了60例进展期胃癌,发现有17例(28.3%)存在PTEN基因的突变,其中包括8例错义突变、5例沉默突变、2例无义突

收稿日期:2014-05-24

作者简介:尹琴,在读硕士研究生,从事消化系统疾病研究

通讯作者:尹琴, E-mail:729263803@qq.com

<sup>△</sup>审校者

变、1 例内含子拼接供体位点突变和 1 例碱基缺失。

## 2.2 杂合性缺失

杂合性缺失(LOH)是 PTEN 失活的另一重要方式,在胃癌中也常有发生,且存在于胃的癌前期病变,随着胃黏膜癌变进展,LOH 率逐渐增加。李异玲等<sup>[7]</sup>检测 30 例胃癌及 30 例癌前病变 PTEN 的 LOH 率,研究结果显示在胃癌癌前期病变萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生中,PTEN 的 LOH 率分别为 10%、10%、13.3%。在早期胃癌中,PTEN 的杂合性缺失率为 20%,进展期胃癌中 PTEN 的杂合性缺失率为 30%,表明 PTEN 基因缺失与胃癌的浸润和转移关系密切。此外,Okii 等<sup>[8]</sup>通过对取自 119 例原发性胃癌患者的新鲜冰冻肿瘤标本研究分析,认为 PTEN 的 LOH 率与胃癌相关死亡有关,可作为判断预后的一个独立指标。

## 2.3 启动子甲基化

PTEN 启动子区 CPG 岛的异常甲基化也被认为是 PTEN 失活的重要方式之一。Liu 等<sup>[9]</sup>对胃癌组织及其相应癌旁正常组织中 PTEN 基因启动子区甲基化及 mRNA 表达情况进行了分析。结果发现,48.2%胃癌标本及 3.6%癌旁组织 PTEN 基因启动子区发生甲基化,癌组织 PTEN 基因启动子区甲基化率显著高于癌旁组织,且低分化胃癌组织中的甲基化率明显高于高中分化胃癌,同时发生淋巴结转移的 PTEN 基因启动子甲基化显著高于无淋巴结转移组,并且所有 PTEN 启动子甲基化者均未检测到 PTEN mRNA 表达。PTEN mRNA 表达缺失与 PTEN 基因启动子异常甲基化密切相关,可能是胃癌的发生、发展及转移的重要因素之一。最近有研究表明,胃癌中 PTEN 基因启动子异常甲基化可能与 EB 病毒感染有关。Hino 等<sup>[10]</sup>研究发现 EB 病毒可通过其潜伏膜蛋白 2 A 激活 DNA 甲基转移酶 1,进而引起 PTEN 启动子甲基化,EB 病毒阳性者(43%)胃癌 PTEN 表达缺失显著高于阴性者(10%)。

## 2.4 miRNA

最新研究表明,miRNA 介导的基因调控可导致包括胃癌在内的各种疾病,在 PTEN 失活中发挥一定的作用。miR-21 连同其目标基因及其他相关的基因,形成一个复杂的调控网络,在胃癌的发生、发展中发挥重要作用。Guo 等<sup>[11]</sup>第 1 个确认 PTEN 是 miR-21 的目标基因。作为 miR-221 和 miR-222 的靶标,抑制 miR-221/222 簇可以上调 PTEN 的表达,从而限制细胞增殖、诱导细胞凋亡、降低其外迁移能力和增加其辐射敏感性。Yang 等<sup>[12]</sup>研究也发现,miR-214 可以在转录后通过结合

到其 mRNA 的 3'-UTR 调节 PTEN 的表达,通过改变 PTEN 介导的信号转导,miR-214 在胃癌中的表达下调可以降低胃癌细胞增殖和肿瘤侵袭。

## 3 PTEN 蛋白的表达与胃癌的关系

PTEN 基因的突变、杂合子缺失、启动子甲基化和 miRNA 等遗传学改变,构成 PTEN 表达下调的分子基础。多项研究表明,PTEN 表达的异常与胃癌的发生发展关系密切,PTEN 蛋白在胃癌发生、发展不同阶段表达呈进行性下调或缺失,PTEN 可作为判断胃癌病理生物学行为的一个指标。刘丰等<sup>[13]</sup>研究发现胃癌组织中 PTEN 蛋白表达水平与组织分化程度呈正相关,与原发病灶的浸润深度和淋巴结转移呈负相关。提示 PTEN 蛋白表达下调可能与胃癌的侵袭转移能力密切相关。Li 等<sup>[14]</sup>通过研究发现 PTEN 的表达与胃癌的分化程度高低、浸润深度关系密切,与年龄、是否有淋巴结转移和临床分期关系更为密切,与患者的性别无关,表明 PTEN 可能参与了胃癌细胞的分化、浸润和淋巴结转移的调节,PTEN 的缺失可能会有助于细胞浸润、远处转移和加速胃癌的进展。

## 4 PTEN 与其他相关基因的研究

胃癌的发生和发展是由多种基因参与,彼此协同和累积的分子事件。Zheng 等<sup>[15]</sup>研究发现,PTEN 的表达与 MVD、VEGF 有显著相关性,PTEN 基因失活可能通过增加 VEGF 的表达来促进血管形成,促进胃癌进展。也有研究发现,VEGF、PTEN 的表达与胃癌患者的预后及胃癌的生物学行为关系密切。Li 等<sup>[16]</sup>应用免疫组织化学法对各种分化期的胃腺癌的促纤维化因子重组人帕金森蛋白 1(DJ-1)和 PTEN 表达进行检测,结果显示,过表达 DJ-1 与胃癌组织分化程度、浸润深度以及淋巴结转移均相关,PTEN 表达缺失和 DJ-1 过表达关系密切,二者与胃癌患者不良预后显著相关。目前研究认为胃癌中存在 CDX2 的异位表达。通过作用于 PTEN/P13 K 途径,CDX2 可上调 PTEN 的表达而发挥抑癌作用,研究表明 CDX2 与核 PTEN 共表达的胃癌患者比任何一个负表达的患者预后情况有明显改善,降低 PTEN 表达会导致 CDX2 表达明显降低<sup>[17]</sup>。因此 PTEN 基因与其他基因的联合检测,有助于判定胃癌恶性程度及其侵袭转移能力,为胃癌的治疗和预后的分析提供依据。

## 5 PTEN 与胃癌的多药耐药及治疗

对于晚期胃癌患者,化疗是一种重要方式,但由于癌细胞对药物存在耐药性,目前化疗总体效果很不理想,将抑癌基因作为靶分子是肿瘤基因治疗的基本策略之一。PTEN 主要通过抑制 PI3 K/Akt

信号转导通路,并与多种信号转导通路相互联系、相互作用,介导了胃癌细胞的多药耐药。Yu等<sup>[18]</sup>发现将PTEN转染人胃癌细胞株BGC-823,过表达PTEN可减少细胞的Akt蛋白激酶的基础和化疗后的活性,同时增加细胞对依托泊苷或阿霉素的敏感性,抑制了肿瘤的生长和促进细胞凋亡。此外,Zhang等<sup>[19]</sup>最近发现,非受体酪氨酸激酶SRC因为其能激活Akt,是曲妥珠单抗反应的关键调控因子,更重要的是他们发现PTEN可以去磷酸化并限制SRC激酶活性。因此,在肿瘤细胞中降低的PTEN的表达可能导致增加SRC激酶的激活,从而有助于抵抗化疗剂,如曲妥珠单抗。Zheng等<sup>[20]</sup>发现FTY720,一种来源于冬虫夏草的新型免疫抑制剂,通过激活PTEN、抑制Akt/MDM2通路、且增加p53水平,可导致胃癌细胞的G1期阻滞及促进凋亡。Fu等<sup>[21]</sup>发现盐酸多柔比星能通过作用于PTEN抑制体外培养的胃癌细胞生长并促进其凋亡。最新研究表明<sup>[22]</sup>,在大豆异黄酮中发现的染料木素,具有较强的抗癌活性,而上调PTEN可减少染料木素所介导的G2/M期阻滞以及抑制cdc2的活动,从而使胃癌细胞凋亡显著增多。这些都对胃癌治疗药物的研发提供非常重要的依据。

综上所述,PTEN被称为“后P53时代的突变最多的肿瘤抑制基因”,调控着细胞周期和多种信号途径,在肿瘤细胞的生长、凋亡、浸润、转移中起重要作用。随着研究的日益深入,PTEN基因还有很多问题待于解决。因此,进一步研究PTEN在胃癌发生发展过程中的作用、机制及提高化疗敏感性的机制,不仅对阐明PTEN的抑癌机制起重要作用,而且对胃癌的早期诊断、开发新的抗肿瘤药物及指导临床治疗、预后判断提供新思路有重大意义。

#### 参考文献

- [1] LI J, YEN C, LIAW D, et al. PTEN: a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain [J]. *Breast and Prostate Cancer-Science*, 1997, 275: 1943—1943.
- [2] YANG Z, YUAN X G, CHEN J, et al. Is NEDD4-1 a negative regulator of phosphatase and tensin homolog in gastric carcinogenesis[J]? *World J Gastroenterol*, 2012, 18:6345—6348.
- [3] SONG M S, CARRACEDO A, SALMENA L, et al. Nuclear PTEN regulates the APC-CDH1 tumor-suppressive complex in a phosphatase-independent manner [J]. *Cell*, 2011, 144:187—199.
- [4] KIM J S, XU X, LI H, et al. Mechanistic analysis of a DNA damage-induced, PTEN-dependent size checkpoint in human cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31:2756—2771.
- [5] SATO K, TAMURA G, TSUCHIYA T, et al. Analysis of genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in gastric cancer[J]. *Virchows Arch*, 2002, 440: 160—165.
- [6] WANG J Y, HUANG T J, CHEN F M, et al. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 in advanced gastric carcinomas [J]. *Virchows Arch*, 2003, 442:437—443.
- [7] 李异玲, 田忠, 傅宝玉. 胃癌及癌前病变中PTEN及微卫星不稳定的变化及二者的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(22):2470—2475.
- [8] OKI E, KAKEJI Y, BABA H, et al. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphatase and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21:814—818.
- [9] LIU S, YU J P, FU P, et al. Relationship between promoter methylation and mRNA expression of PTEN gene and gastric Carcinoma[J]. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2008, 7(10):580—583.
- [10] HINO R, UOZAKI H, MURAKAMI N, et al. Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV latent membrane protein 2 A leads to promoter hypermethylation of PTEN gene in gastric carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2009, 69:2766—2774.
- [11] GUO J, MIAO Y, XIAO B, et al. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24:652—657.
- [12] YANG T S, YANG X H, WANG X D, et al. MiR-214 regulate gastric cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting PTEN[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13:68—68.
- [13] 刘 丰, 范昌仁, 胡光荣. 胃癌组织中PTEN的表达及其与患者生物学行为的关系[J]. *中国医药与临床*, 2010, 10(5):529—530.
- [14] LI M, SUN H, SONG L, et al. Immunohistochemical expression of mTOR negatively correlates with PTEN expression in gastric carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4:1213—1218.
- [15] ZHENG H, TAKAHASHI H, MURAI Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26: 3579—3583.
- [16] LI Y, CUI J, ZHANG C H, et al. High-expression of DJ-1 and loss of PTEN associated with tumor metastasis and correlated with poor prognosis of gastric carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12):1689—1697.
- [17] BAI Z G, YE Y J, SHEN D H, et al. PTEN expression and suppression of proliferation are associated

- with Cdx2 overexpression in gastric cancer cells[J]. Int J Oncol, 2013, 42(5):1682—1691.
- [18] YU H G, AI Y W, YU L L, et al. Phosphoinositide 3-kinase/ Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death[J]. Int J Cancer, 2008, 122, 433—443.
- [19] ZHANG S, HUANG W C, LI P, et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node down-stream of multiple resistance pathways[J]. Nat Med, 2011, 17:461—469.
- [20] ZHENG T S, MENG X Z, WANG J B, et al. PTEN- and p53-mediated apoptosis and cell cycle arrest by FTY720 in gastric cancer cells and nude mice[J]. J Cell Biochem, 2010, 111(1):218—228.
- [21] FU X Q, YU J P, LUO H S, et al. The expression and role of PTEN in doxorubicin induced gastric cancer cell apoptosis[J]. Zhong Hua Nei Ke Za Zhi, 2010, 49(5):422—425.
- [22] LIU Y L, ZHANG G Q, YANG Y, et al. Genistein induces G2/M arrest in gastric cancer cells by increasing the tumor suppressor PTEN expression[J]. Nutr Cancer, 2013, 65(7):1034—1041.

## 科技论文中表格的规范化(一)

表格是记录数据或事物分类等的一种有效表达方式。对于用文字表述不够清楚明了,或对一些项目多而较繁杂、用再多的语言也都无法表述清楚的问题,如果用表格表达出来,则显得清晰直观。由于表格具有简洁、清晰、准确的特点,同时其逻辑性和对比性又很强,因而表格在科技期刊中被广泛采用。如果表格选用得合适,设计得合理,不仅会使文章论述清楚、明白,还可收到美化版面、节省版面的效果。

### 1.1 表格的位置

表格的编排一般应随文列出,出现在“见表×”或(见表×)文字后的自然段落之下,即要先见文字后见表格。

### 1.2 表格的精选

文章中较简单的内容,用少量文字即可表达清楚的不宜列表。

相同的内容不宜同时使用文字、表格和插图重复表达,应根据内容的需要选择一种适宜的表达形式。选择的 principles 是:①一般能用文字概括的内容不用图表;②为使读者便于对照比较和了解精确结果时,以表格的形式表达为宜(引出表格的文字只需对表格内数据的规律性进行概括总结,而不需要重复表述表格内的数据);③如果强调事物的形貌或让读者了解事物发展趋向时,则应以插图表达为宜。

### 1.3 表格的形式

使用三线表,即一个表中只有 3 条线:顶线、底线和栏目线。其中顶线和底线为粗线,排版时俗称“反线”;栏目线为细线,俗称为“正线”。表格应有自明性,即只看表格、表题和表注,不阅读正文就可理解表格所要表达的内容与含义。

### 1.4 表序与表题

表序应按表格在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“表 1”、“表 2”等。如果一篇论文中只有 1 个表格,则表序编为“表 1”。

表题应准确得体,能确切反映表格的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解表格信息。

每个表格必须有表序和表题。表序和表题排在顶线的上方,左右居中,用小 5 号黑体,其总体长度不宜超过表格的宽度,若表题字数太多则应转行排。表序与表题之间留 1 个汉字的空格,其间不用任何标点符号。

## 2 项目栏

项目栏分为横向栏目和纵向栏目。纵向栏目代表主语部分,横向栏目代表谓语部分表格的编排要尽量做到不要主、谓颠倒。

项目栏有单层次的,也有多层次的。多层次的栏目彼此之间要用辅助线(用细线)隔开。表格中的“合计”上要加辅助线。