

人乳头状瘤病毒及 p53与宫颈癌预后的关系

玛利亚·鹿 欣

(复旦大学附属妇产科医院,上海 200011)

[摘要] 宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,世界上每年约 500 000 女性发病,而 75% ~ 80% 在发展中国家,居世界第一位,目前其死亡率仍居世界首位,每年约 300 000 妇女死于此病,严重危害着女性的生命与健康,其发生、发展及预后受到诸多因素的影响。人乳头状瘤病毒感染是宫颈癌发生的主要致病原因,其中以高危型 HPV 16 及 18 型最常见。p53 基因是一种抑癌基因,在许多恶性肿瘤中异常表达,但研究发现宫颈癌中 p53 功能的缺失却少见。该文将综述人乳头状瘤病毒、p53 和宫颈癌预后的相关研究。

[关键词] 宫颈癌;人乳头状瘤病毒; p53 突变;杂合性丢失;预后

[中图分类号] J730.261

[文献标识码] JA

[文章编号] 1673-5293(2007)01-0063-03

Correlation between HPV, p53 and prognosis of cervical carcinoma

Mariam A. M. Al-Beiti, LU Xin

(The Affiliated Obstetrical and Gynecological Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

[Abstract] Cervical carcinoma is one of the most common female malignant tumors, more than 500 000 cases of cervical carcinoma occur each year all over the world and 75% ~ 80% of the patients are in the developing countries. It remains the second leading cause of death in women worldwide, and about 300 000 women die of this disease each year. Many factors involve in occurrence, development and prognosis of the disease. Human papillomavirus (HPV) infection is a main cause of cervical carcinoma. Among HPV types, the most common ones are HPV 16 and 18. The tumor suppressor gene p53 is expressed abnormally in varied types of human malignant tumors. However, the researchers found that in cervical carcinoma functional deletion of the gene is not common. In this review, we summarized the relevant researches on correlation between HPV, p53 and prognosis of cervical carcinoma.

[Key words] cervical carcinoma; human papilloma virus (HPV); p53; loss of heterozygosity (LOH); prognosis

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一。目前,宫颈癌的病因学机制尚未完全阐明,人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 与宫颈癌之间的关系成为探讨的热点^[1,2]。据报道,大约 95% 的宫颈癌可检出不同类型的 HPV。至今,发现 HPV 的类型已超过 260 种^[3]。世界卫生组织 (WHO)、国际癌症研究学会 (IARC) 将 HPV 分为 3 类:致癌性 (HPV 16 和 18 型)、可能致癌性 (HPV 31 和 33 型) 和潜在致癌性 (除 HPV 6 和 11 型以外的其它类型)^[2]。HPV 感染、多个性伴侣、吸烟、口服避孕药、家族史,均是宫颈癌的高危因素^[3]。除社会—环境和感染因素以外,分子生物学研究发现分子遗传因素与宫颈癌的发病密切相关,其中包括肿瘤抑制基因 p53 的突变、缺失及其多态性^[4]。

1 人乳头状瘤病毒

众多研究表明,HPV 感染在宫颈癌的发生及发展中起重要作用^[3,5],目前已有 260 多种 HPV 亚型被鉴定^[3]。依 HPV 致病性不同,可将其分为高危和低危两大类型,前者包括与子宫颈癌密切相关的 HPV-16、18、31、33、35、45、51、52、56、58 和 61 等亚型。而低危型的 HPV 可引起尖锐湿疣、扁平湿疣等良性病变,其中仅 1% 进展为宫颈癌。Chan 等 (1999 年) 研究发现,HPV 58 型在中国妇女宫颈癌中检出阳性率非常高。高危型 HPV 有两个早期开放阅读框架 E6、E7 基因,其编码的原癌蛋白是导致宫颈癌的重要原因,这些小分子蛋白分别含 158 和 98 个氨基酸,具有锌指结构 (色氨酸-X-X-色氨酸),此

结构与细胞的恶性转化密切相关。转基因研究证实高危型能直接导致肿瘤形成。

2 人乳头状瘤病毒与宫颈癌

尽管宫颈癌发生的确切机制尚未明了,但已有研究证实 HPV 感染和宫颈癌密切相关^[1,2]。20 世纪 80 年代, Walboomers 等 (1999 年) 通过组织学和细胞学研究,首先指出了 HPV 感染与宫颈癌的关系,同一时期, Bosch 等 (1995 年) 也报道了 HPV 感染与宫颈癌之间存在病因学关联,这一观点很快得到了其他学者的研究证实。据报道,多数宫颈癌标本中可检测到 HPV 病毒基因组或基因片段,约 95% 的宫颈癌患者有不同类型的 HPV 感染^[3,5],1995 年 WHO 宣布 HPV 感染是引起宫颈癌变的首要因素。一般认为 90% 以上的感染在无任何干预的情况下可自行排毒,近 5% ~ 10% 发展为持续性感染,只有高危型 HPV 的持续性感染才与宫颈癌的发病有关。高危型 HPV 持续性感染可引起宫颈癌前期病变—宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 与宫颈癌。宫颈癌患者的预后与肿瘤组织学类型、分化程度、有无宫旁浸润及淋巴结转移等临床和病理因素相关。目前研究结果显示,HPV 16 与宫颈鳞癌关系最为密切,而 HPV 18 易导致宫颈腺癌;不同亚型 HPV 引起宫颈癌的危险性不同^[6]。大量研究表明,HPV 16 亚型感染也是评价宫颈癌患者预后的重要因素之一^[6]。

[收稿日期] 2006-12-18

[基金项目] 教育部留学生启动基金资助项目 (2004886038)

[作者简介] Mariam A. M. Al-Beiti (1978-), 女,也门共和国,在读硕士研究生,主要从事妇科肿瘤的研究。

[通讯作者] 鹿欣,副教授。

3 p53基因

p53基因是已知的抑癌基因和癌基因中变异频率最高的基因^[4,7,8]。p53基因的研究经历了3个认识阶段,即肿瘤抗原、癌基因和抑癌基因。野生型 p53基因定位于人染色体短臂 17p13.1区,全长 16~20Kb,由 11个外显子和 10个内含子组成,编码 393个氨基酸组成的核内磷酸蛋白,其转录产物为 25Kb mRNA,有抑制或阻止细胞转化、繁殖的功能,从而避免肿瘤的发生。哺乳类与两栖类、鱼类、鸟类的 p53基因序列存在 5个结构相似的高度保守区。人类肿瘤 p53突变主要发生在高度保守区,有 10%的突变位于此区。

野生型 p53是抑癌基因,对细胞生长和分裂起负调节作用,重要功能是阻止 DNA 受损的细胞进入细胞周期,从而保持基因组的完整性。突变型 p53则刺激细胞分裂,发挥癌基因作用。

4 p53与宫颈癌

p53突变是导致其功能失活的重要原因,多数人体肿瘤的 p53突变是基因编码序列的改变。据报道约 90%的突变集中在外显子 4和 10之间,局限于 p53基因的 DNA 结合结构域^[5]。p53独特的突变型及其功能改变之间存在相关性。Kem等(1991年)研究认为,基因突变通过改变序列特异性的激活作用导致 p53肿瘤抑制功能的丧失。

4.1 p53突变与宫颈癌

在人类许多肿瘤中均发现了 p53基因的突变。然而,通过基因测序发现,宫颈癌患者的 p53基因突变很少见,不足 10%,此结论可能与样本的选择有关,因为 p53基因突变并非宫颈癌的普遍现象,所以使用 p53基因测序进行前瞻性研究受到限制。利用免疫组化研究来推断预后是有争议的。免疫组化检测 p53的表达不能作为宫颈癌的预后因子;同时,经基因测序的 p53基因突变与宫颈癌预后之间的关系也不确定。经研究,p53的过度表达可能与蛋白质折叠使野生型 p53半衰期缩短、基因修复作用以及试验技术有关。仅仅通过免疫染色而不进行分子分析得到 p53过度表达的结论不一定完全准确。

4.2 p53的杂合性丢失与宫颈癌

宫颈癌的临床过程非常复杂,目前对与宫颈癌发生相关的遗传因素了解甚少。随着宫颈癌的病情进展,染色体 17p13.1缺失,p53失活,并且二者密切相关。一些研究发现,p53的杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)与某些类型肿瘤的发展有关^[9],但只有极少数研究发现 p53的 LOH与宫颈癌的临床预后相关^[10]。

4.3 p53的多态性与宫颈癌

p53的多态性(第 4外显子 72密码子编码的氨基酸是脯氨酸或精氨酸)是宫颈癌发生中的一个可能的危险因素,p53的两种多态性形式有着不同的生物化学和生物学特性。已有研究表明,p53基因第 72位密码子的不同基因型(A_{Arg}/A_{Arg}, A_{Arg}/P₁₀以及 P₁₀/P₁₀)是宫颈癌发生的高危因素之一^[11,12]。在 HPV 感染情况下,精氨酸纯合子个体较杂合子和脯氨酸纯合子的个体更易患重度 CIN和浸润宫颈癌(invasive cervical cancer, ICC),然而随后多次研究均未能确立 p53多态性和 HPV 相关的宫颈癌之间的相关性。有报道回顾了分析了

1998~2002年间的相关文献,该文共收集相关文章 50篇,其中 45篇纳入了 Meta分析和回归分析^[13]。在宫颈癌前病变中,没有发现相关性或异质性的证据。在无明确组织学检查的浸润性宫颈癌中,A_{Arg}/A_{Arg}基因型并不增加其发生风险。但是,在宫颈鳞状细胞癌和腺癌中,其危险度略有上升。Meta回归分析表明:在对照组,哈带温伯格平衡差异是造成浸润性病变异质性最重要的因素。但是,对整体研究而言,不存在平衡差异。也许由 p53第 72位密码子多态性造成的易感性在宫颈癌发生的后期起一定的作用。但是,不同的方法学分析会造成哈带温伯格平衡差异,从而为多态性的检测造成了一定困难。在将来的研究中,需要对实验设计和所采用的统计方法予以一定的重视。

5 人乳头状瘤病毒和 p53

人类宫颈感染常见的 HPV 亚型包括 HPV6、11、16、18、31、33、35、39、42 共 9 型,其中以 HPV16、18 两型与宫颈癌关系最为密切。在影响宫颈癌预后的诸多因素中,HPV 感染起负面影响,且阳性程度与影响程度一致。HPV16 和 HPV18 编码两个主要致癌蛋白,E6 和 E7。Dyson 等(1989 年)报道了 E6 蛋白与抑癌蛋白 p53 结合后引起后者的降解;E7 蛋白结合于抑癌蛋白 Rb 使其失活。两种抑癌蛋白的变性可能是 HPV 促使肿瘤发生发展的重要原因。

综上所述,HPV 感染尤其是高危型 HPV16、18 阳性与宫颈癌患者的预后密切相关。与其他肿瘤相比,宫颈癌中抑癌基因 P53 的突变并不常见。在宫颈癌中存在 p53 的 LOH,p53 的 LOH 可能与宫颈癌的进展有关,但是和 HPV 感染与否无关。在宫颈癌患者的预后中,p53 多态性亦不能作为独立的危险因素。p53 突变与 HPV 感染之间的关系目前仍处于争论中。在不同区域和不同人群中进行大样本的流行病学调查研究有利于了解各种 p53 基因畸变在 HPV 相关疾病中的作用以及 p53 基因型是否影响 HPV 感染的持续时间和宫颈癌的发生发展。

[参考文献]

- [1] Munger K, Howley P M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions[J]. *Virus Res*, 2002, 89(2): 213-228.
- [2] Allan B R, Marais D I, Denny L, et al The agreement between cervical abnormalities identified by cytology and detection of high-risk types of human papillomavirus[J]. *S Afr Med J*, 2006, 96(11): 1186-1190.
- [3] Parkin D M, Bray F I, Devesa S S. Cancer burden in the year 2000: The global picture[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 18): 4-66.
- [4] Tommasino M, Accardi R, Caldeira S, et al The role of TP53 in Cervical carcinogenesis[J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(3): 307-312.
- [5] Carestato F N, Silva K C, Balthazar D S, et al Analysis of molecular biology techniques for the diagnosis of human papillomavirus infection and cervical cancer prevention[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2006, 39(5): 428-432.
- [6] Biedemann K, Dandachi N, Trattner M, et al Comparison of real-time PCR signal-amplified in situ hybridization and conventional PCR for detection and quantification of human papillomavirus in archival cervical cancer tissue[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(8): 3758-3765.
- [7] Herbsleb M, Knudsen U B, Omtoft T F, et al Telomerase activity, MIB-1, PCNA, HPV16 and p53 as diagnostic markers for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *APMIS*, 2001, 109(9): 607-617.
- [8] Tjahjaja W A, Weyler J J, Bogers J J, et al The importance of biological factors (Bcl-2, Bax, p53, PCNA, MIB-1, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 97(2): 223-230.
- [9] Soussi T, Beroud C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome[J]. *Nat Rev*, 2001, 1(3): 233-240.

- [10] Harima Y, Sawada S, Nagata K, et al. Chromosome 6p21. 2, 18q21. 2 and human papillomavirus (HPV) DNA can predict prognosis of cervical cancer after radiotherapy [J]. *Int J Cancer*, 2001, 96 (5): 286-296.
- [11] Nagpal J K, Sahni S, Das B R. p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to development of human papilloma virus-associated cervical cancer in Indian women [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32 (12): 943-948.
- [12] Brena S M, Silva I D, Zeferino L C, et al. Prognostic value of p53 codon 72 polymorphism in invasive cervical cancer in Brazil [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93 (2): 374-380.
- [13] Koushik A, Platt R W, Franco E L. p53 codon 72 polymorphism and cervical neoplasia: A meta-analysis review [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13 (1): 11-22.

[责任编辑:安瑞芳]

Survivin在妇科肿瘤中的研究与应用

安瑞芳, 薛 艳, 余淑华

(西安交通大学医学院第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710061)

[摘要] Survivin是迄今为止发现的最强的凋亡抑制因子,也是凋亡抑制因子基因家族成员中最小的一个。Survivin组织分布有明显特征性,在胚胎组织及恶性肿瘤中表达丰富而在除了胎盘,胸腺外的正常分化成熟组织及癌旁组织无表达。该文就Survivin分子生物学结构、组织分布、生物学功能及与妇科常见肿瘤关系的研究进展与临床应用作以综述。

[关键词] 生存素;凋亡抑制因子;宫颈癌;卵巢癌;子宫内膜癌

[中图分类号] R737. 3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673 - 5293 (2007) 01 - 0065 - 03

A research on survivin in gynecological tumors and its application

AN Rui-fang, XUE Yan, YU Shu-hua

(Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Survivin is a member of inhibitor of apoptosis (IAP) protein family. It plays a crucial role in anti-apoptosis of tumor cells. It is the most potent IAP, and also it is the smallest one of IAP family. Because it can survive the cell longer, so it is named survivin. The expression of survivin is tissue-specific and is over expressed in embryonic tissues and common malignant tumor tissues, but it is not expressed in normal matured differentiated tissues except placenta, thymus and surrounding tissues of the cancer. In this article, we reviewed progress in research on molecular structure, distribution, biological functions of survivin, its relationship with gynecological tumors and its application in gynecological clinic.

[Key words] survivin; inhibitor of apoptosis (IAP); cervical carcinoma; ovarian carcinoma; endometrial carcinoma

Survivin是 Altieri等在 1997年利用效应细胞蛋白酶受体-1 (EPR-1) cDNA在人类基因组文库中杂交筛选并克隆发现的,它是凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis, IAP)基因家族成员,因可延长细胞的生存,故又名生存素。现就 Survivin分子生物学结构、功能与妇科肿瘤关系的研究进展作以综述。

1 Survivin的分子结构与组织分布

Survivin与 EPR-1基因的编码区序列高度互补,位于染色体 17q25上靠近端粒的位置,全长约 14.7Kb,由 4个外显子和 3个内含子组成,包含 2个主要的转录起始点,起始点上游即在 2560~2920处是缺乏 TATA启动子和 GC-rich富含区,编码一个由 142个氨基酸组成的分子量约为 16389的蛋白质。研究发现 Survivin除了有 BR区域和缺乏 C末端环指结构外,还通过分子间限制作用使锌原子定位于双分子轴上,通过这种对称作用形成广泛的二聚体结构,其前体 mRNA可选择性剪接产生不同结构的剪接变异体^[1]。

Survivin组织分布有明显特征性,在胚胎组织及恶性肿瘤

中表达丰富而在除了胎盘,胸腺外的正常分化成熟组织及癌旁组织无表达,当细胞发生转化或恶性变时又重新表达。近来研究发现 Survivin在成人正常的大肠粘膜,睾丸,甲状腺,子宫内膜和肾上腺髓质中有部分或全部低表达^[2]。

2 Survivin的生物学功能

2.1 Survivin与细胞凋亡

Survivin是迄今为止发现的最强的凋亡抑制因子,也是 IAP家族成员中最小的一个,Survivin的高表达能抑制多种因素如: p53, caspases等诱导的细胞凋亡。经转基因技术证实, Survivin抑制凋亡的机制与 IAP家族其它成员一样,可直接作用于细胞色素 C从线粒体向胞质释放的过程的末期。Survivin与 caspases特异性结合,大多数学者认为其抑制效应蛋白 caspase3, caspase7的活性,阻断细胞的凋亡过程^[3]。也有学者认为 Survivin直接与 caspase9结合抑制其促凋亡功能或通过线与线粒体释放的第二种 caspases激活物 (second mitochondria derived activator of caspases)结合后,间接促进

[收稿日期] 2006 - 10 - 24

[作者简介] 安瑞芳 (1963 -),女,教授,在读博士,研究方向为妇科肿瘤,以妊娠滋养细胞肿瘤为主。