

食管癌组织中抑癌基因 P¹⁶突变的研究

王磊 (山东省立医院 250021)

王善政 丛旭滋 (山东医科大学附属医院)

P¹⁶基因(MTS1)是一种多肿瘤抑制基因,位于人体第9染色体短臂上,由3个外显子和两个内含子组成。外显子编码的P¹⁶基因可抑制依赖细胞周期素激酶4(CDK4),是迄今发现的第一个直接抑制细胞增殖周期的细胞固有蛋白。为探讨P¹⁶基因突变与食管癌及其临床病理的关系,我们采用聚合酶链反应-单链构像多态性技术(PCR-SSCP)测定了43例食管癌患者癌组织中的P¹⁶基因,现将结果报告如下。

1 临床资料

43例患者中,男26例,女17例;年龄41~67岁,平均56岁。肿瘤位于胸上段6例,胸中段21例,胸下段16例。病理证实均为鳞癌,其中髓质型12例,蕈伞型8例,溃疡型17例,缩窄型6例。病理证实Ⅱa期14例,Ⅱb期10例,Ⅲ期19例。标本均取自山东医科大学附属医院胸外科手术切除的食管癌组织,经病理检查证实诊断。手术后将标本置液氮中低温保存。

2 结果

43例标本中,有14例标本在427bp处无PCR扩增带,为PCR扩增阴性,P¹⁶基因缺失率为32.6%。

3 讨论

文献报告食管癌P¹⁶基因的突变差异较大(0~52%)。其原因可能为:①不同国家和地区的食管癌病因不同,不同致癌物可作用于不同基因或不同基因位点;②致癌物剂量不同;③所取标本处于不同病理阶段;④利用PCR-SSCP分析,如果没有污染,一般不会出现假阳性,但如果点突变引起的突变构像变化甚微,则可能出现假阴性结果。

本组43例食管癌中髓质型12例,其中4例出现P¹⁶基因突变,突变率为33.3%;蕈伞型8例中2例发生突变,突变率为25%;溃疡型17例中6例出现P¹⁶基因点突变;缩窄型6例中2例发生P¹⁶基因点突变,突变率为33.3%。各型食管癌基因突变率无显著差异。故认为,P¹⁶基因突变与食管癌的病理类型无关。

据UICC1987年食管癌病变部位分段标准,本组食管癌位于胸上段6例中2例发生P¹⁶基因突变,突变率为33.3%;胸中段21例中7例发生突变,突变率为33.3%;胸下段16例中5例发生突变,突变率为31.25%。各段食管癌基因突变率比较,P>0.05,说明P¹⁶基因突变与食管癌发生部位无关。

本组食管癌均为Ⅱa、Ⅱb和Ⅲ期患者,Ⅱa

期包括T₂N₂M₀和T₃N₂M₀、Ⅱb期包括T₁N₁M₀和T₂N₁M₀、Ⅲ期包括T₂N₁M₀和T₃M₀。本组Ⅱa期患者14例,其中2例发生P¹⁶基因突变,突变率为14.3%;Ⅱb期患者10例,其中8例发生突变,突变率为80%;Ⅲ期19例,其中4例发现基因突变。经统计学处理,Ⅱa期和Ⅱb期、Ⅱa期和Ⅲ期的突变率有显著差异性。因此认为,基因突变与食管癌期次有关,分期越高,突变率越高。

淋巴转移是恶性肿瘤主要的转移途径之一。本组14例发生食管旁淋巴结转移,其中9例出现突变,突变率为64%;29例无区域淋巴结转移者,其中有5例发现突变,突变率为17.2%;两组突变率比较,P<0.05。因此我们推测,P¹⁶基因不仅在食管癌的发生、发展过程中起重要作用,而且可能通过间接或直接作用对肿瘤的转移起作用。

细胞分化程度是临床判断肿瘤恶性程度及患者预后的指标。本组癌细胞呈高分化者16例,其中4例发生突变,突变率为25%;癌细胞呈中分化状态者19例,其中9例发生突变,突变率为47.4%,两组突变率比较,P<0.05。据此,我们推测,P¹⁶基因突变与食管癌细胞的分化程度有相关性,突变率随癌细胞分化程度降低而增加。

综上所述,P¹⁶基因既是细胞周期的固有调节者,又是抑制肿瘤生长的关键成分。其作为肿瘤抑制基因,细胞周期素D类似癌基因,两者同CDK₄竞争性结合,当P¹⁶与CDK₄结合时阻止细胞生长分裂;当细胞周期素D同CDK₄结合时则刺激细胞生长分裂。因此,当P¹⁶基因突变,P¹⁶蛋白不能正常表达时,一方面不能竞争结合CDK₄阻止细胞分裂;另一方面,增加细胞周期素D与CDK₄结合,进一步刺激细胞分裂,从而使细胞失去控制、向癌变发展。本文结果发现,P¹⁶基因突变与食管癌的分期、淋巴结转移和细胞分化有密切关系,也从一个侧面证实P¹⁶基因突变在肿瘤发生中起着重要作用。由于P¹⁶基因的分子量比P⁵³基因低很多,因此有可能应用人工合成的野生型P¹⁶基因替代患者体内突变了了的P¹⁶基因。另外,可通过增加患者体内的P¹⁶蛋白,加强P¹⁶蛋白与CDK₄的竞争性结合,达到阻止癌细胞增殖的目的;还可通过对突变P¹⁶蛋白进行系列归类研究,研制成免疫治疗剂或制备成疫苗。

(1999-06-15收稿)