

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 II a 期 14 例,II b 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 II a II b 和 III 期患者,II a

期包括 T₂N₂M₀ 和 T₃N₀M₀ II b 期包括 T₁N₁M₀ 和 T₂N₁M₀ III 期包括 T₃N₁M₀ 和 T₄M₀。本组 II a 期患者 14 例,其中 2 例发生 P¹⁶基因突变,突变率为 14.3%;II b 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,II a 期和 II b 期、II a 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)