

· 综 述 ·

乳腺癌的分子遗传学研究进展

刘喜富

(中国科学院遗传研究所, 北京 100101)

柳家英

(北京医科大学生物学教研室, 100083)

Recent Developments in Molecular Genetics of Breast Cancer

Liu Xifu

(Institute of Genetics, Academia Sinica, Beijing 100101)

Liu Jiaying

(Biology Department, Beijing Medical University 100083)

乳腺癌是一种常见的肿瘤,在我国和一些发达国家有上升的趋势。大量的临床和实验研究表明,肿瘤的发生发展是一个多因素、多阶段的过程。在这一过程中癌基因和肿瘤抑制基因起着中心的生物学作用。近年来,从分子水平对乳腺癌的研究十分活跃,并积累了许多资料,为进一步阐明乳腺癌的发生发展机理,并最终达到预防和治疗的目的,奠定了基础。

1 癌基因与乳腺癌

癌基因的研究是近年来生物学领域十分引人注目的课题之一。现已确认,在正常细胞中存在有原癌基因或细胞癌基因,其活性产物在调节细胞生长分化及细胞信息传递过程中起着重要的作用。原癌基因通过点突变、易位扩增及超表达等形式被激活而成为具有转化能力的癌基因。乳腺癌中已发现有多种癌基因及其多种激活形式,其中以原癌基因 *neu* / *c-erbB2* / *HER-2*、*int-2* 和 *c-myc* 的扩增较为常见,这些基因的扩增似乎与乳腺癌的发生没有多大关系,但其与乳腺癌病因学特征之间的关系引人注目。

1.1 *neu* 基因扩增 *neu* 基因系由大鼠神经胶质母细胞瘤中分离得到的⁽²⁴⁾,它在人类基因组的同源序列为 *C-erbB-2* 或 *HER-2*⁽¹¹⁾,定位于 17q12→21.32。自 1985 年 King⁽¹⁷⁾ 首次报道人类乳腺癌 *neu* 基因扩增以来,许多资料表明,在原发乳腺癌中 *neu* 基因的扩增可达 10-40%,并呈现出了扩增倍数与淋巴结转移数的高度相关性⁽²⁵⁾。Van de Vijver⁽²⁸⁾ 等研究发现,*neu* 基因与其紧密连锁的原癌基因 *c-erbA1* 有协同扩增现象,推断这对乳腺癌的发病有重要影响。Tavassoli 认为⁽²⁷⁾,这种协同扩增可能预示着某些乳腺癌所具有的强转移潜能。此外,还发现了 *neu* 基因与 *c-myc*、*Ha-ras* 和 *myb* 等基因的协同扩增⁽⁶⁾。科学家对乳腺癌发展过程中不同阶段的研究表明⁽¹⁶⁾,无论临床早期或晚期均有 *neu* 基因的扩增及过量表达,而且在原位癌及其转移癌中发现有相似的扩增和表达水平。这些结果提示,*neu* 基因的扩增及过量表达,对某些乳腺癌可能具有启动作用。统计分析表明⁽²⁵⁾,*neu* 基因的扩增倍数越高的患者,其预后越差,复发率越高,存活越短。应用 *neu* 基因产物 P¹⁸⁵ 蛋白单克隆抗体已可以很方便地检测 *neu* 基因的异常扩增及过量表达。但是,一些研究表明⁽²⁾,*neu* 基因的扩增及超表达并非总是与预后不佳相连。这可能反映了乳腺癌本身的异质性,受不同遗传背景、地理、环境及营养条件等不同因素影响的病人,其发病机制各异。

1.2 *int-2* 基因的扩增 *int-2* 基因最早发现于鼠乳腺癌中,人类基因组同源序列定位于 11q13,其编码产物为一

种成纤维细胞生长因子。在所分析过的乳腺癌标本中,大约 4-20%有 *int-2* 基因扩增⁽²⁹⁾。*int-2* 基因与其紧密连锁的 *bcl-1*、*bst* 和 *C-sea* 基因的协同扩增十分引人注意⁽⁸⁾。Adnanc⁽¹⁾ 的研究表明,*int-2* 基因的扩增与 PR 阳性的有乳结的乳腺癌相关。由此,通过 *int-2* 基因的扩增,可推测在分化程度很高的肿瘤中所具有的转移潜能。

1.3 C-myc 基因扩增 *C-myc* 基因定位于人类染色体 8q24,其基因产物为核结合蛋白。在大约 4-56%的乳腺癌中有 *C-myc* 的扩增⁽⁸⁾。Lidereau⁽¹⁸⁾ 发现,*C-myc* 基因的扩增产物较多地发生于复发和转移癌中。而 Tavassoli⁽²⁷⁾ 认为,*C-myc* 扩增与肿瘤临床分级有关,而与肿瘤的转移无关。

2 肿瘤抑制基因与乳腺癌

近年来,人们在深入研究癌基因的基础上,又发现了肿瘤抑制基因在肿瘤发展中的重要作用。现已确认,癌基因和肿瘤抑制基因分别作为细胞生长的正、负调节因子参与肿瘤的形成。正常肿瘤抑制基因的功能为抑制肿瘤的形成和细胞生长,而其功能的丧失则表现为致癌性。等位基因丢失或基因的错义突变均可导致正常基因功能的丧失。应用 RFLP 连锁分析的方法,已在乳腺癌组织 DNA 中发现有多个染色体区域等位基因的丢失现象,这提示,在一定染色体区域可能存在的肿瘤抑制基因在乳腺癌的发生和演进过程中起一定作用。

2.1 RB 基因与乳腺癌 *RB* 基因是肿瘤抑制基因研究中的一个经典例子,它定位于人类染色体 13q14。1987 年 Lundery 首次报道了 10 例乳腺导管中有 4 例发生 13q12-34DNA 序列缺失⁽¹⁹⁾。Tang⁽²⁶⁾ 对 16 个乳腺癌细胞系的研究表明,75%的乳腺癌细胞系有 *RB* 基因位点的结构变异,这些变异包括 *RB* 基因内部同源性部分或全部缺失,从而导致基因产物的缩短或丢失。最近, Borg⁽⁶⁾ 报道了 26%的原发性乳腺癌有 *RB* 基因位点杂合性丢失,且发现这些缺失多数与 DNA 的非整倍性相关。然而,进一步的研究发现,等位基因的丢失并不与 *RB* 表达蛋白的丢失相关,在低表达的乳腺癌中未发现有 *RB* 位点杂合性丢失。而在那些有杂合性丢失的乳腺癌中,*RB* 蛋白表达水平却很高。这提示,在一些有 *RB* 蛋白丢失的乳腺癌中,可能存在其它的作用机制,而非等位基因的丢失所致。*RB* 基因的丢失可能仅为基因组不稳定的偶然事件,而非乳腺癌的原发性改变。

2.2 3p DNA 丢失 在研究的样本中,发现 30-40%出现 3p14-21 丢失⁽⁸⁾。Ali⁽⁴⁾ 的进一步研究确定此缺失的最小共有区为 3p21-25,定位于其中的 *C-erbA β* 和 *C-erbA $_2$* 基因十分引人注意,它们均是 *C-erbA* 受体基因家族成员。已知 *C-erbA β* 是编码类固醇激素受体的基因,而类固醇水平又直接影响着某些乳腺癌的发展过程。但尚需进一步的研究来确定可能涉及的肿瘤抑制基因。

2.3 11p DNA 丢失 资料表明,在所分析的乳腺癌组织 DNA 中有 20-29%的出现 11p13-15DNA 序列丢失,并且与肿瘤病人的预后不佳相关⁽⁸⁾。Ali⁽³⁾ 的研究发现,11p 杂合性丢失与雌激素受体贫乏,临床 III 期肿瘤病人的远端转移显著相关。

2.4 1p 及 1q DNA 丢失 Genardi⁽¹⁵⁾ 发现,41%的导管乳腺癌组织中有 1p36-34DNA 序列丢失,而且在那些有乳腺癌家族史、多种肿瘤并存及多病灶的患者中,这种缺失高达 60%。也有报道定位于 1p32 的 *L-myc* 基因杂合性丢失,并认为与乳腺癌复发后浸润有关⁽⁵⁾。有研究发现⁽⁹⁾,1q23-32 区基因失活与淋巴结转移阴性、雌激素受体阳性的乳腺癌相关,提示此区与浸润程度低的肿瘤相关。新近,Dveille⁽¹²⁾ 的研究结果更复杂,不但发现有 1p21-36 和 1q21-32 的 DNA 丢失,而且发现有基因拷贝数的增多,而且两者的比例相近。这与乳腺癌的细胞遗传学研究结果相似:乳腺癌中较频繁地出现一号染色体丢失、重复、三体或多体。DNA 丢失提示,可能有肿瘤抑制基因的存在。由此看来,1 号染色体基因物质的改变十分复杂,对乳腺癌发生发展的作用也是多方面的。

2.5 17p DNA 丢失 1988 年, Mackay⁽²⁰⁾ 首次报道了乳腺癌中 17p 等位基因的丢失,频率高达 61%。后来的研究确定了缺失的最小共同区为 17p13.3-12, *p53* 基因定位于 17p13。已知突变型 *p53* 基因为癌基因,野生型 *p53* 基因为肿瘤抑制基因,所以,推测 *p53* 基因可能与乳腺癌的发生有关⁽¹³⁾。但遗传连锁分析排除了这种可能性。新近, Colcs⁽¹⁰⁾ 的研究指出,17p 上至少有二个基因在乳腺癌中起作用,它们定位与 17p13.1 和 17p13.3,且

都出现高频率的丢失,前者可能涉及 *p53* 基因的改变,而 17p13.3 的丢失与 17p13.1 的丢失无关,但和 *p53*mRNA 的过量表达有关,提示其可能为 *p53* 基因的调节基因,这一调节基因改变可能存在于大量的乳腺癌中。点突变是 *p53* 基因改变的另一种形式, Nigro⁽²²⁾ 指出,多数肿瘤是 *p53* 基因缺失与点突变共存,即一个等位基因缺失,另一个等位基因点突变。Runnebaum⁽²³⁾ 分析了 20 个乳腺癌细胞系和 59 例原发性乳腺癌标本,发现 50% 的细胞系出现 *p53* 基因 mRNA 异常表达, *p53* 蛋白超表达及点突变; 30% 的原发性乳腺癌有 *p53* 基因位点的改变; 17% 的原发性乳腺癌有发生于外显子 5-9 的点突变。鉴于此,本文认为,就单个基因改变来比较,作为乳腺癌病人诊断、预后等的指标, *p53* 基因的改变要比 *Her2/neu*、*C-myc* 和 *int-2* 基因扩增更为可行。癌家族中 *p53* 基因的研究非常有意义, Li-Fraumeni 综合征(LFS)家族中发现有 *p53* 基因的种系突变,即同时存在于正常组织和肿瘤组织中的突变⁽²¹⁾。LFS 家族是以乳腺癌为主的家族性肿瘤综合征, Garber⁽¹⁴⁾ 发现在 LFS 家族中, 45 岁以前年龄段的受累女性中,患乳腺癌的风险要比正常群体高出 18 倍。所以,癌家族中 *p53* 基因的分析可能为肿瘤病人早期诊断、早期治疗及预后提供依据。

总之,乳腺癌中存在着极其复杂的分子改变,这一方面反映了肿瘤多因素多阶段的发展过程中,有多种癌基因和肿瘤抑制基因的协同作用;也反映了乳腺癌本身的高度异质性。尽管乳腺癌的分子遗传学研究已积累了丰富的资料,但所发现的 DNA 改变多数是与乳腺癌的发展演进相关。与乳腺癌启动有关的特异性分子改变尚不十分明确,还需进一步的研究探索。

参 考 文 献

- (1) Adnane J *et al*, 1989. *Oncogene*, 4: 1389-1395.
- (2) Ali IU, *et al*, 1988. *Science*, 240: 1795-1798.
- (3) Ali IU, *et al*, 1987. *Science*, 238: 185-188.
- (4) Ali IU *et al*, 1989. *J. Natl. Cancer Inst.*, 81: 1815-1820.
- (5) Bieche I, *et al*, 1990. *Hum. Genet.*, 85: 101-105.
- (6) Borg A, *et al*, 1990. *Cancer Res.*, 50: 4332-4337.
- (7) Borg A, *et al*, 1992. *Cancer Res.*, 52: 2991-2994.
- (8) Callahan R. *et al*, 1989. *J. Natl. Cancer Inst.*, 81: 1780-1786.
- (9) Chen L C, *et al*, 1988. *PNAS*, 86: 7204-7207.
- (10) Colcs C, *et al*, 1990. *Lancet*, 336: 761-763.
- (11) Coossens L, *et al*, 1985. *Science*, 230: 1132-1139.
- (12) Dveille P, *et al*, 1991. *Cancer Res.*, 51: 1020-1025.
- (13) Dveille P, *et al*, 1990. *Cytogenet. Cell Genet.*, 53: 52-54.
- (14) Garber J E, *et al*, 1991. *Cancer Res.*, 51: 6094-6097.
- (15) Genardi M, *et al*, 1989. *Am. J. Hum. Genet.*, 45: 73-82.
- (16) Iglehart J M, *et al*, 1990. *Cancer Res.*, 50: 6701-6707.
- (17) King C R, *et al*, 1985. *Science*, 229: 974-976.
- (18) Lidercau R, *et al*, 1988. *Biochime.*, 70: 951-959.
- (19) Lundry C, *et al*, 1987. *PNAS*, 84: 2372-2376.
- (20) Mackay J, *et al*, 1988. *Lancet*, 2: 1384-1385.
- (21) Malkin *et al*, 1990. *Science*, 250: 1233-1238.
- (22) Nigro J M, *et al*, *Nature*, 342: 705-708.
- (23) Runnebaum, *et al*, 1991. *PNAS*, 88: 10657-10661.
- (24) Shih C, *et al*, 1981. *Nature*, 290: 261-264.
- (25) Slamon D J, *et al*, 1987. *Science*, 235: 177-182.
- (26) Tang A, *et al*, 1988. *Science*, 240: 263-268.
- (27) Tavassoli M, *et al*, 1989. *Br. J. Cancer*, 60: 505-510.
- (28) Van de Vijver M, *et al*, 1987. *Mol. Cell Biol.*, 7: 2019-2025.
- (29) Zhou D J, *et al*, 1988. *Oncogene*, 2: 279-282.

本文于 1992 年 6 月 2 日收到, 1993 年 4 月 6 日修回。