

# 癌基因 Bmi-1 与干细胞及肿瘤发生

顾 军<sup>1</sup>, 王 梅<sup>2</sup>

关键词: Bmi-1 基因/ 癌基因; 多聚梳子蛋白/ 多聚梳子蛋白家族; 自我更新/ 干细胞; 肿瘤发生

中图分类号: Q754 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)01-0078-02

## 0 引言

干细胞具有自我更新、多向分化和无限增殖能力。恶性肿瘤从根本来说是一类干细胞疾病,少量的干细胞成为细胞恶性转化、肿瘤复发和转移的根源。癌基因 Bmi-1 可以决定干细胞归宿:自我更新或衰老,同时在多种肿瘤的发生中起重要作用。本文就癌基因 Bmi-1 近年来的研究进展作一综述。

## 1 结构和功能

致癌基因 Bmi-1 位于人染色体 10p 11.23, DNA 大小为 4.9 kb, mRNA 为 3199 bp, 含 10 个外显子, 由 959 个腺嘌呤、591 个胞嘧啶、678 个鸟嘌呤和 975 个胸腺嘧啶组成, 编码含 326 个氨基酸的蛋白质, 分子量为 36.9 kDa, 属 Ploycomb 组蛋白 (ploycomb-group, PcG) 家族, 其蛋白表达在细胞质、染色质或染色体<sup>[1,2]</sup>。其 NH<sub>2</sub> 末端包含一个保守的 RF 域, 在蛋白中央区域有 H-T-H-T 构像中心, 是诱导端粒酶活性和细胞永生化的决定簇<sup>[2,3]</sup>。

PcG 家族蛋白组成巨大的多聚结构, 修饰染色质, 导致基因表达的抑制或激活, 这些蛋白相间在浓缩染色质的表面, 而在浓缩染色质的内部缺乏, 使该区域核发生转录抑制<sup>[4,5]</sup>。研究证实遗传外 PcG 介导的基因静默是局部事件, 不会影响较大范围的染色质区域<sup>[6]</sup>, 调节基因表达的中心环节是 Bmi-1, 其他的 PcG 蛋白作用很小<sup>[7]</sup>。

## 2 在干细胞中的作用

Bmi-1 通过调节如存活基因、抗增殖基因等干细胞相关的基因决定干细胞分化方向, 调节造血干细胞 (HSCs) 的自我更新。Ink4a 是 Bmi-1 的下游基因, 其编码的 p16<sup>Ink4a</sup> 和 p14<sup>Arf</sup> 表达增强诱导 HSCs 的衰老和凋亡<sup>[8]</sup>。在神经干细胞, p16<sup>Ink4a</sup> 的缺乏使

Bmi-1 缺乏的干细胞恢复部分自我更新能力<sup>[6]</sup>。其调节的可能机制是由于 Bmi-1 的缺乏, 使 p16<sup>Ink4a</sup> 被下调, 阻止 Cdk4/6 与 cyclin D 的结合, 抑制激酶的活性, 使 pRB 过度磷酸化, 从而抑制 E2F 介导的转录, 使细胞周期停顿, 细胞衰老<sup>[9]</sup>。

正常鼠胚胎纤维原细胞 (MEFs) 培养 7 代后开始衰老, 而 Bmi-1<sup>-/-</sup> MEFs 在第三代时就出现未成熟衰老, 与 p16<sup>Ink4a</sup> 表达的增加有关, 重新表达 Bmi-1 后可以逆转未成熟的衰老表型, 而过度表达产生 MEF 的增殖优势, 延长其寿命并永生<sup>[10-12]</sup>。过度表达 p16<sup>Ink4a</sup> 和 p19<sup>Arf</sup> 的成熟 HSCs 分别经过 pRB 和 p53 依赖的途径, 诱导细胞周期停止及凋亡。研究已经证实 p16<sup>Ink4a</sup>、p19<sup>Arf</sup> 和 p53 是 Bmi-1 的下游因子, 在干细胞分化期间参与控制 HSCs 的增殖和存活。因此, Bmi-1 通过抑制参与细胞衰老的部分基因维持 HSC 池。在 Bmi-1<sup>-/-</sup> 的骨髓中, p53 靶基因 Wig1 表达增加, 推测在 Bmi-1<sup>-/-</sup> 造血细胞中 p19<sup>Arf</sup> 途径已经被激活<sup>[5,6,9]</sup>。

HSCs 和神经干细胞都表达高水平的 Bmi-1, 缺乏 Bmi-1 的鼠出生后在造血、骨骼的构成、神经系统和功能和小脑的发育上均有缺陷<sup>[4,5,7,8]</sup>。移植 Bmi-1<sup>-/-</sup> 胎肝细胞产生暂时的造血重建, 增加多潜能祖细胞的数量, 而不增加 HSCs 的数量, 仅维持 4~8 周的造血作用。缺乏 Bmi-1 的神经干细胞自我更新减少, 出生后干细胞耗竭, 外周及中枢神经系统出现发育缺陷, 但前祖细胞的存活期及增殖能力基本正常, 证明 Bmi-1 是维持神经干细胞数量的关键因子<sup>[6,7,13]</sup>。

## 3 在肿瘤中的作用

Bmi-1 在恶性肿瘤的发生中也可能起关键作用。过度表达 Bmi-1 可上调人端粒逆转录酶 (hTERT) 的转录, 端粒酶活性增高, 阻止细胞的衰老, 导致永生, 在细胞恶性转化中起重要作用<sup>[13]</sup>。过度表达 Bmi-1 使人乳腺上皮细胞 (MECs) 发生恶性转化和永生, 在恶性转化的克隆选择过程中, p16<sup>Ink4a</sup> 基因日益静默, 端粒酶的活性逐渐增高<sup>[3,13]</sup>。

套细胞淋巴瘤细胞 Bmi-1 DNA 的扩增和蛋白

收稿日期: 2006-01-16; 修回日期: 2006-04-04

作者单位: 1. 233015 安徽蚌埠, 解放军第 123 医院肿瘤科 2. 第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者: 王梅, E-mail: Wangmeib@163.com

作者简介: 顾军 (1967-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的发病机制和病因的基础和临床研究

表达比正常细胞高 3~7 倍,而鼠急性髓性白血病干细胞可检测到高水平的 Bmi-1 转录,显示出 Bmi-1 在血液系统肿瘤发生中的重要作用<sup>[14,15]</sup>。而在实体肿瘤中,Vonlanthen<sup>[10]</sup>等观察了 48 例可切除的 NSCLC 中 Bmi-1 的表达,免疫组化分别有 20、22、6 例表达为阴性/弱、中度和强阳性,在中-强的 Bmi-1 的染色标本中 p16 和 p14<sup>ARF</sup>均阳性,58% 的 NSCLC 有中-高水平的 Bmi-1 蛋白表达。另一个研究组<sup>[16]</sup>发现 69% 支气管鳞状细胞癌 p16 低表达,77% 表达 Bmi-1,4 例 p16 阳性中的两例 Bmi-1 阳性,9 例 p16 阴性标本中有 8 例(89%) Bmi-1 染色阳性,4 例 p16 阴性标本在 p16<sup>INK4a</sup> 启动子区域高度甲基化,其他阴性标本无甲基化,但有 Bmi-1 染色,均说明 Bmi-1 在肺癌的发生中起一定的作用。新近研究表明,Bmi-1 mRNA 水平在结直肠癌组织中比癌旁组织显著升高,其蛋白在 65% (30/46) 的结直肠癌中(或高)表达,Bmi-1 高表达的组织中 INK4 蛋白明显低表达 ( $P < 0.07$ ),认为 Bmi-1 通过抑制 INK4a/ARF 蛋白参与结直肠癌的发生<sup>[17]</sup>。33 例乳腺癌标本 RT-PCR 分析显示,28 个标本的 Bmi-1 mRNA 水平比癌旁组织升高,免疫组化显示 44/77 (62%) 的原发浸润性乳腺癌组织染色强阳性,而且周边浸润部位比肿瘤中心染色强度更高。多变量和单变量分析均显示 Bmi-1 表达与腋窝淋巴结转移及 ER 受体状态有显著相关性<sup>[18]</sup>。

#### 4 展望

Bmi-1 通过抑制参与衰老的基因和(或)可能通过诱导端粒酶以阻止端粒的短缩,阻止未成熟衰老来维持干细胞池。因为其表达广泛,Bmi-1 可能对维持多种类型的实体干细胞极为重要,可以作为肿瘤干细胞扩增的分子标志物,阻断 Bmi-1 诱导的干细胞扩增就可以终止干细胞扩增的“生命线”,成为恶性肿瘤治疗的靶基因。进一步确定 Bmi-1 在干细胞,尤其在肿瘤干细胞中的调节机制,了解其在肿瘤发生和复发中的作用,可能对治疗恶性肿瘤有重要意义。

#### 参考文献:

[1] Alkema MJ, Wiegant J, Raap A K, et al. Characterization and chromosomal localization of the human proto-oncogene Bmi-1 [J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 10 (2):1597-1603.  
 [2] Alkema MJ, Bronk M, Verhoeven E, et al. Identification of Bmi-1-interacting proteins as constituents of a multimeric mammalian polycomb complex[J]. *Genes Dev*, 1997, 11 (2): 226-240.

[3] Jacobs J, Scheijen B, Voncken J W, et al. Bmi-1 collaborates with c-Myc in tumorigenesis by inhibiting c-Myc-induced apoptosis via INK4a/ARF [J]. *Genes Dev*, 1999, 13 (20): 2678-2690.  
 [4] Simon J, Tamkun J. Programming off and on states in chromatin: mechanisms of Polycomb and trithorax group complexes [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(2): 210-218.  
 [5] Orlando V. Polycomb, epigenomes, and control of cell identity [J]. *Cell*, 2003, 112(5): 599-606.  
 [6] Molofsky AV, Pardoll R, Iwashita T, et al. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation [J]. *Nature*, 2003, 425 (6961): 962-967.  
 [7] Nakauchi H, Oguro H, Negishi M, et al. Polycomb gene product Bmi-1 regulates stem cell self-renewal [J]. *Ernst Schering Res Found Workshop*, 2005, 54(1): 85-100.  
 [8] Park IK, Qian D, Kiel M, Becker MW, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2003, 423 (6937): 302-305.  
 [9] Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p14INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus [J]. *J Pathol*, 2003, 201 (1): 109-118.  
 [10] Vonlanthen S, Heighway J, Altermatt HJ, et al. The Bmi-1 oncoprotein is differentially expressed in non-small cell lung cancer and correlates with INK4A-ARF locus expression [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(10): 1372-1376.  
 [11] Milyavsky M, Shats I, Erez N, et al. Prolonged culture of telomerase-immortalized human fibroblasts leads to a premalignant phenotype [J]. *Cancer Res*, 2003, 62(21): 7145-7147.  
 [12] Park IK, Morrison S, Michael F. Bmi-1, stem cells, and senescence regulation [J]. *Clarke J Clin Invest*, 2004, 113 (2): 175-179.  
 [13] Vonlanthen S, Heighway J, Altermatt HJ, et al. The Bmi-1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62 (16): 4736-4745.  
 [14] S'lvia B, Frederic T, Magda P, et al. BMF1 gene amplification and overexpression in hematological malignancies occur mainly in mantle cell lymphomas [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (6): 2409-2412.  
 [15] Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells [J]. *Nature*, 2003, 423 (6975): 255-260.  
 [16] Breuer RH, Snijders PJ, Sutedja GT, et al. Expression of the p16 (INK4a) gene product, methylation of the p16 (INK4a) promoter region and expression of the polycomb-group gene BMF1 in squamous cell lung carcinoma and premalignant endobronchial lesions [J]. *Lung Cancer*, 2005, 48 (3): 299-306.  
 [17] Kim JH, Yoon SY, Kim CN, et al. The Bmi-1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins [J]. *Cancer Lett*, 2004, 203(2): 217-224.  
 [18] Kim JH, Yoon SY, Jeong SH, et al. Overexpression of Bmi-1 oncoprotein correlates with axillary lymph node metastases in invasive ductal breast cancer [J]. *Breast*, 2004, 13 (5): 383-388.

[编辑:刘红武]