

# 线粒体 DNA 突变与头颈肿瘤发生的研究进展

韩国栋综述 袁荣涛审校

(青岛大学医学院附属医院口腔颌面外科 山东 青岛 266003)

**[摘要]** 线粒体 DNA 是核外唯一的遗传物质,较核 DNA 更易发生突变。在头颈肿瘤中,线粒体 DNA 所存在的点突变、片段缺失和微卫星不稳定性等现象可能与头颈肿瘤的发生相关,故线粒体 DNA 有望成为一种检测头颈肿瘤的新的生物标志物。笔者下面就线粒体 DNA 的结构和功能特点、头颈肿瘤中线粒体 DNA 的突变、线粒体 DNA 突变与头颈肿瘤发生的关系、线粒体 DNA 突变的临床价值等研究进展作一综述。

**[关键词]** 头颈肿瘤; DNA; 线粒体; 突变

**[中图分类号]** Q 754 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.01.020

## Research progress of relationship between mitochondrial DNA mutation and head and neck cancers

HAN Guo-dong, YUAN Rong-tao. (Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[Abstract]** Mitochondrial DNA was the only genetic material outside of nuclear. The mutations of mitochondrial DNA were more often than those of nuclear DNA. The abnormal phenomena in mitochondrial DNA, such as point mutation, deletion fragments and microsatellite instability, were suspected related to the occurrence of head and neck tumors. Mitochondrial DNA mutation could become a new biomarker in the detection of head and neck cancers. In the paper, research progress in the structure and function characteristics of mitochondrial DNA, the mutations of mitochondrial DNA in head and neck tumors, the relationship between mitochondrial DNA mutations and the occurrence of head and neck tumors and the clinical values of mitochondrial DNA mutations were reviewed.

**[Key words]** head and neck tumor; deoxyribonucleic acid; mitochondrial; mutation

线粒体是真核生物中重要的细胞器,随着对线粒体,尤其是随着对线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)研究的深入发现,mtDNA 突变与头颈肿瘤的发生关系密切。笔者下面就其研究现状作一综述。

## 1 线粒体 DNA 的结构和功能特点

mtDNA 位于细胞质的线粒体内,是细胞核外唯一的遗传物质,被称为人类第 25 号染色体。mtDNA 是由 16 569 bp 组成的闭合性双链环状 DNA 分子,由一条重链(H链)和轻链(L链)组成<sup>[1]</sup>。mtDNA 的非编码区,即位于 16 028~577 nt 上的 D 环占全部 mtDNA 的 6%左右,主要作用是调控 mtDNA 的转录和复制。mtDNA 是具有半自主复制功能的基因组,在结构和功能上有以下特点:1)除 D 环区外,几乎全部都是外显子,内含子罕

见;2)状态很不稳定,易受外界干扰;3)缺乏有效的基因修复系统,不能及时清除发生突变的 mtDNA;4)亲脂性的致癌物易优先聚集其上;5)易在转移 RNA 基因部位形成发卡状结构,导致错配复制率较高;6)易受氧化损伤而发生突变。

## 2 头颈肿瘤中线粒体 DNA 的突变

### 2.1 线粒体 DNA 的 D 环突变

D 环是人类线粒体基因组中变异最大的部分,也是突变常发生的部位。D 环的突变包括点突变、插入和缺失等。41%的头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)在 D 环有突变<sup>[2]</sup>。其突变率随不典型增生的分级逐渐增高,轻度、中度、重度不典型增生和原位癌组的线粒体突变率分别为单纯增生组的 1.8、2、3.6 和 5.7 倍,这样的一种改变在头颈肿瘤的发生中是一个早期事件<sup>[3]</sup>。在下咽癌, D310 的突变更加频繁<sup>[4]</sup>。在 146、152 和 186 nt 等突变热点,186 nt 可能是诊断口腔鳞状细胞癌的生物标志<sup>[5]</sup>。D 环突变可

[收稿日期] 2009-06-12; [修回日期] 2009-12-27

[作者简介] 韩国栋(1982—),男,山东人,硕士

[通讯作者] 袁荣涛, Tel: 0532-82911341

能成为检测 HNSCC 发生风险的有效的独立的手段。D 环突变在不同组织中的研究结论不一。Tong 等<sup>[6]</sup>发现在乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、未分化癌和滤泡状癌中,线粒体 D 环总体突变率为 6.9%(5/72)。Máximo 等<sup>[7]</sup>认为,D 环在良性和恶性甲状腺肿瘤中都有高频突变。孙团起等<sup>[8]</sup>认为,D 环在甲状腺乳头癌中的突变率不高,D 环突变不是恶性肿瘤的标志。

## 2.2 线粒体 DNA 的片段缺失

在头颈肿瘤中,mtDNA 片段缺失比较常见。其中,主要是 4 981 和 4 977 bp 片段的缺失。Lee 等<sup>[9]</sup>发现,肿瘤组织 mtDNA 的 4 977 bp 或其他大片段的缺失率均低于癌周组织,4 977 bp 片段缺失占 PCR 产物的比率是相应癌周组织的 13 倍。Shao 等<sup>[10]</sup>发现,4 981 bp 片段在鼻咽癌组织中的缺失率为 93%,明显高于非鼻咽癌病变组织,鼻咽癌中缺失型 mtDNA 与野生型 mtDNA 的比率是鼻咽炎的 10 倍,晚期鼻咽癌的这一比率是早期鼻咽癌的近 3 倍。他们认为,可以 mtDNA 的缺失型突变作为判断 mtDNA 损伤程度和肿瘤恶性程度的标志物。韩月臣等<sup>[11]</sup>发现,喉鳞状细胞癌 mtDNA 的 4 977 bp 片段缺失率为 57.14%(20/35),且与喉鳞状细胞癌的分化程度有关。Abu-Amero 等<sup>[12]</sup>发现,mtDNA 突变在甲状腺肿瘤的形成中起重要作用,可能参与了肿瘤发展的早期进程。

## 2.3 线粒体 DNA 的微卫星不稳定性

Poetsch 等<sup>[13]</sup>发现在 HNSCC 中,mtDNA 微卫星不稳定性、低发性核微卫星不稳定性和高发性核微卫星不稳定性的检出率分别为 42%、36% 和 13%。mtDNA 微卫星不稳定性的高发生率说明,mtDNA 的突变与头颈肿瘤的发生和形成有关,这种畸变可能会成为肿瘤检测的一种新的标志物。

Kose 等<sup>[14]</sup>在检测胃肠道间质细胞瘤(gastro-intestinal stromal tumor, GIST)mtDNA 微卫星不稳定性和核微卫星不稳定性过程中发现,核微卫星不稳定性与 mtDNA 微卫星不稳定性发生率分别为 5% 和 16%,两者与 GIST 的临床病理学特征无明显关联。mtDNA 微卫星不稳定性在 GIST 中可能起作用,但是却作用较小。Gargano 等<sup>[15]</sup>发现,mtDNA 微卫星不稳定性同国际恶性肿瘤临床分期有着联系。高水平的 mtDNA 微卫星不稳定性同核微卫星不稳定性与 RUNX(runt-related transcription factor)-3 的甲基化存在着联系。但微卫星不稳定在不同部位的肿瘤中以及在同一组织不同类

型的肿瘤中,其作用可能不一致。

## 2.4 线粒体 DNA 质量的变化

在唾液样本中,环加氧酶(cyclo-oxygenase, COX)-1 和 2 在 HNSCC 中显著升高<sup>[16]</sup>。在原发性肿瘤中,mtDNA 的水平相对于配对的经过预处理的唾液标本升高并呈显著性相关。在单因素分析中,吸烟、年龄和 HNSCC 皆与唾液中较高水平的 mtDNA 有关。在多因素分析中,HNSCC 的诊断以及患者的年龄和吸烟与 COX-1 和 2 中增加的 mtDNA 和核 DNA 有着显著而独立的相关性。在原发性 HNSCC 中,mtDNA 质量的改变独立于患者的年龄和吸烟因素,并且可在唾液中检测到。HNSCC 随着其组织病理学分级的增加而 mtDNA 质量增加,是作为代偿呼吸链功能整体下降的一种反馈机制而出现的现象<sup>[17]</sup>。高质量的 mtDNA 可能是基因改变和相关 DNA 损伤测定的一个标志物,可作为组织病理学分级的有效补充。此外,吸烟可导致 mtDNA 质量增加,假如 mtDNA 质量的增加可以致癌的话,那么 mtDNA 质量的增加就为吸烟可以致癌提供了一个较好的证据。mtDNA 的质量在吸烟者和有吸烟史的人群中较不吸烟者有明显的增加<sup>[18]</sup>。吸烟同 mtDNA 质量的变化呈一种剂量依赖性模式。吸烟对 mtDNA 变化的影响在戒烟后数十年里将一直持续,是一种与长期吸烟相关的损害。

## 3 线粒体 DNA 突变与头颈肿瘤发生的关系

将两种小鼠肿瘤细胞中的 mtDNA 进行交换,并用这种杂交肿瘤细胞对小鼠实施皮下注射,则小鼠逐渐发生肿瘤并最终扩散到肺。与注射了来自较少转移倾向细胞的 mtDNA 的小鼠相比较,那些体内携带了高转移倾向细胞的 mtDNA 的小鼠则形成了更多的肺肿瘤。然而,mtDNA 似乎与最初肿瘤的形成没有关系。将来自高转移倾向细胞的 mtDNA 交换到正常细胞中,后者并没有肿瘤形成<sup>[19]</sup>。有关头颈肿瘤中的 mtDNA 突变,是发生在肿瘤形成之前,还是发生在肿瘤形成之后尚无定论。对同一种肿瘤来说,有的存在着基因突变和线粒体基因不稳定,而有的则相反。

## 4 线粒体 DNA 突变的临床价值

mtDNA 突变的检测可以指导化疗药物的应用。多西他赛是一种非常有效的抗肿瘤的化疗药物,但许多患者对其抗药。mtDNA 通过调节腺苷

三磷酸酶成酶 Fo 亚单位减少活性氧来影响多西他塞的抗药性<sup>[20]</sup>。Kim等<sup>[21]</sup>认为,错误的 mtDNA 修复是形成 HNSCC 的一个潜在的因素。Mithani等<sup>[22]</sup>发现,在头颈肿瘤患者的唾液中可检测到 mtDNA 的突变,因此,mtDNA 突变有诊断某些肿瘤的潜在价值。此外,利用基因工程技术将正常的 mtDNA 基因移植到患者体内相应的细胞内,以取代或者矫正患者突变的基因,可达到根治 mtDNA 突变性疾病的目的。

综上所述,mtDNA 的突变可能是诱发头颈肿瘤的一个重要因素,但其在头颈肿瘤发生发展中所起的作用有待于进一步的阐释。

## 5 参考文献

- [1] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome[J]. Nature, 1981, 290(5806) :457-465.
- [2] Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Nomoto S, et al. Identification of a mononucleotide repeat as a major target for mitochondrial DNA alterations in human tumors[J]. Cancer Res, 2001, 61(19) :7015-7019.
- [3] Ha PK, Tong BC, Westra WH, et al. Mitochondrial C-tract alteration in premalignant lesions of the head and neck: A marker for progression and clonal proliferation [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(7) :2260-2265.
- [4] Lièvre A, Blons H, Houllier AM, et al. Clinicopathological significance of mitochondrial D-Loop mutations in head and neck carcinoma[J]. Br J Cancer, 2006, 94(5) : 692-697.
- [5] Prior SL, Griffiths AP, Baxter JM, et al. Mitochondrial DNA mutations in oral squamous cell carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(5) :945-950.
- [6] Tong BC, Ha PK, Dhir K, et al. Mitochondrial DNA alterations in thyroid cancer[J]. J Surg Oncol, 2003, 82 (3) :170-173.
- [7] Máximo V, Lima J, Soares P, et al. Mitochondrial D-Loop instability in thyroid tumours is not a marker of malignancy[J]. Mitochondrion, 2005, 5(5) :333-340.
- [8] 孙团起, 吴毅, 嵇庆海, 等. 甲状腺乳头状癌细胞线粒体DNA D环区的突变[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(10) :782-785.
- [9] Lee HC, Yin PH, Yu TN, et al. Accumulation of mitochondrial DNA deletions in human oral tissues—effects of betel quid chewing and oral cancer[J]. Mutat Res, 2001, 493(1/2) :67-74.
- [10] Shao JY, Li YH, Gao HY, et al. High frequency of common deletion(4 981 bp) in mitochondrial DNA in nasopharyngeal carcinoma and its correlation with patient age and clinical stages[J]. Cancer Biol Ther, 2004, 3(12) : 1270-1274.
- [11] 韩月臣, 孔维佳, 张松, 等. 喉鳞状细胞癌组织中线粒体基因4 977 bp缺失突变的检测[J]. 癌症, 2004, 23 (11) :1297-1301.
- [12] Abu-Amero KK, Alzahrani AS, Zou M, et al. High frequency of somatic mitochondrial DNA mutations in human thyroid carcinomas and complex respiratory defect in thyroid cancer cell lines[J]. Oncogene, 2005, 24(8) : 1455-1460.
- [13] Poetsch M, Petersmann A, Lignitz E, et al. Relationship between mitochondrial DNA instability, mitochondrial DNA large deletions, and nuclear microsatellite instability in head and neck squamous cell carcinomas [J]. Diagn Mol Pathol, 2004, 13(1) :26-32.
- [14] Kose K, Hiyama T, Tanaka S, et al. Nuclear and mitochondrial DNA microsatellite instability in gastrointestinal stromal tumors[J]. Pathobiology, 2006, 73(2) :93-97.
- [15] Gargano G, Calcara D, Corsale S, et al. Aberrant methylation within RUNX3 CpG island associated with the nuclear and mitochondrial microsatellite instability in sporadic gastric cancers. Results of a GOM(Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale) prospective study[J]. Ann Oncol, 2007, 18(Suppl 6) :103-109.
- [16] Jiang WW, Masayeva B, Zahurak M, et al. Increased mitochondrial DNA content in saliva associated with head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(7) :2486-2491.
- [17] Kim MM, Clinger JD, Masayeva BG, et al. Mitochondrial DNA quantity increases with histopathologic grade in pre-malignant and malignant head and neck lesions[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24) :8512-8515.
- [18] Masayeva BG, Mambo E, Taylor RJ, et al. Mitochondrial DNA content increase in response to cigarette smoking[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(1) : 19-24.
- [19] Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, et al. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis[J]. Science, 2008, 320(5876) :661-664.
- [20] Mizumachi T, Suzuki S, Naito A, et al. Increased mitochondrial DNA induces acquired docetaxel resistance in head and neck cancer cells[J]. Oncogene, 2008, 27(6) : 831-838.
- [21] Kim MM, Glazer CA, Mambo E, et al. Head and neck cancer cell lines exhibit differential mitochondrial repair deficiency in response to 4NQO[J]. Oral Oncol, 2006, 42 (2) :201-207.
- [22] Mithani SK, Smith IM, Zhou S, et al. Mitochondrial resequencing arrays detect tumor-specific mutations in salivary rinses of patients with head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(24) :7335-7340.