

PTEN 基因与前列腺癌

孙健玮 综述 王剑松 审校
(昆明医科大学第二附属医院泌尿外科, 云南 昆明 650101)

[摘要] 抑癌基因 PTEN 的表达缺失多见于包括前列腺癌在内的多种散发性肿瘤, 对其抑癌机制以及表达缺失所导致的肿瘤发生发展机理的研究, 将为前列腺癌的诊断、治疗以及预后判断提供指导. 就 PTEN 基因的结构、作用机制、表达缺失及其与前列腺癌发病相关的研究进展作一综述.

[关键词] PTEN; 前列腺癌; 基因

[中图分类号] R737.2 [文献标识码] A [文章编号] 2095 - 610X (2013) 11 - 0139 - 05

PTEN Gene and Prostate Cancer

SUN Jian - wei, WANG Jian - song
(Dept. of Urology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] The deletion of tumor suppressor gene PTEN's expression was familiar in many tumors, including prostate cancer. The guide would be given in the diagnosis, therapy and prognosis of prostate cancer by studying about PTEN's tumor suppression mechanism and relation with expression deletion. This review makes an overview focusing on the recent progress of PTEN's structure, function, expression deletion, and the correlation between PTEN and prostate cancer.

[Key words] PTEN; Prostate cancer; Gene

PTEN 是一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 其甲基化、突变或缺失等因素所导致的表达水平降低或丢失与多种肿瘤的发生发展密切相关^[1]. PTEN 基因在前列腺癌发病的遗传学机制中发挥着重要作用并与其不良预后有关^[2], PTEN 基因表达缺失及其作用机制已成为前列腺癌发病机理研究重点.

1 PTEN 基因的结构特点及其分子生物学特征

PTEN 基因定位于染色体 10 q23, 全长 200 kb, 由 9 个外显子和 8 个内含子组成, mRNA 长度 5.5 kb. 在 PTEN 基因的 cDNA 序列中, 5' 端存在一个长的非翻译区, 含有多个 CGG 重复序列, 为

甲基化调节提供基础.

PTEN 蛋白由 1 209 个核苷酸组成的开放阅读框架 (ORF) 编码, 为 403 个氨基酸残基组成. PTEN 蛋白定位于细胞浆, 具有磷酸酪氨酸酶和双重特异性磷酸酶结构域, 能使某些磷脂或蛋白激酶的相应位点去磷酸化, 对细胞周期、细胞凋亡以及细胞的粘附、迁移和分化产生影响. 此外, PTEN 蛋白的氨基端存在一段与张力蛋白和辅助蛋白同源的序列, 通过与肌动蛋白纤维细丝的局部粘附参与细胞的聚集并对肿瘤细胞的浸润和转移进行调节^[3].

PTEN 蛋白氨基端含有双重底物特异性磷酸酶相似的酪氨酸磷酸酶催化区, 通过酪氨酸、丝氨酸 / 苏氨酸残基脱磷酸化而在多个信号通路中发挥作用, 该磷酸酶活化中心发生突变可影响其脂质磷酸

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81260374/H1619)

[作者简介] 孙健玮 (1968 ~), 男, 云南个旧市人, 在读博士研究生, 主任医师, 主要从事超声医学诊断与介入研究工作.

[通讯作者] 王剑松. E-mail: jiansongwang@yahoo.com.

酶活性而失去大部分的肿瘤抑制功能,但其蛋白磷酸酶的活性可能不受影响. PTEN 蛋白的羧基端由 C2 区、PDZ 域和调节蛋白稳定性的 PEST 序列组成. C2 区能使 PTEN 蛋白与细胞膜磷脂结合,促进信号转导和膜定位. PDZ 结构域位于 PTEN 蛋白羧基端的最后 4 个氨基酸残基^[4],该区域具有调控 PIP3 水平和 PI3K 依赖性标志(包括 PKB 和 P70S6K)的去磷酸化、促进蛋白间的结合与相互作用以及抑制肿瘤细胞的锚定生长等重要作用.

2 PTEN 的抑癌作用及其机制

磷酸化和脱磷酸化是细胞生长和增殖的主要调节机制,其维系平衡的关键在于激酶和磷酸酶. PI3K/AKT 是细胞信号传导的重要路径,该路径中的(3, 4, 5)-三磷酸脂酰肌醇(PIP3)作为 IGF、EGF 等细胞生长因子信号传递的第二信使,可通过刺激细胞生长和阻断凋亡进行细胞生长的调控. PIP2 在三磷酸脂酰肌醇激酶(PI3K)作用下磷酸化生成 PIP3,后者激活信号传导通路中包括 AKT(又称 PKB,蛋白磷酸激酶 B,丝氨酸/苏氨酸磷酸激酶)在内的一系列激酶. AKT 可通过 BAD 蛋白和 Caspase-9 的丝氨酸磷酸化影响细胞的凋亡,通过调控转录、翻译、和细胞周期影响细胞的增殖、分化和存活^[5,6].

核心粘附激酶(FAK)是整合素介导的细胞迁移调节分子之一,直接影响粘着斑的形成和解聚.整合素活化后,可提高 FAK 酪氨酸磷酸化水平并增加其磷酸激酶的活性,促使细胞的转移、扩散和粘附.

2.1 PTEN 与细胞周期和细胞凋亡

正常细胞中,细胞周期蛋白(Cyclin)由细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)激活后,作用于 Rb 蛋白释放 E2F 转录因子,促使驱动基因转录表达,细胞由 G1 期进入 S 期.细胞周期中 G1 期到 S 期过程的异常是肿瘤细胞的共同特征,其相关基因包括 P16、P27、CDK4、CDK6、CyclinD1、E2F、Rb 等. PTEN 蛋白通过上调 P27 和下调 CyclinD1 抑制细胞周期依赖性激酶而负性调节细胞周期,共同作用导致细胞出现 G1 期阻滞^[7].过表达 PTEN 能抑制 CDK 活性,Rb 蛋白去磷酸化并保持复合物状态,阻断 mRNA 转录从而抑制细胞增殖.此外,PTEN 也可通过 AKT、糖原合成酶激酶 3(GSK3)途径降解 CyclinD1 而阻滞细胞周期进程^[8].

在 PI3K/AKT 信号通路中,PTEN 蛋白可将 PIP3 脱磷酸转化为 PIP2,降低 AKT 水平从而抑制

通路下游抗凋亡的信号分子,促进细胞的凋亡^[9].

2.2 PTEN 与细胞粘附和细胞迁移

PTEN 蛋白可降低 FAK 酪氨酸磷酸化水平,致使粘着斑减少,细胞粘附和铺展能力减低,细胞骨架改变,迁移能力明显降低,从而抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭^[10].PTEN 与 FAK 在一定程度上相互拮抗,FAK 是 PTEN 作用的靶分子和效应器. PTEN 自身的磷酸酶活性形式可抑制 FAK 介导的细胞浸润和粘附,而磷酸酶失活的 PTEN 则失去上述功能.

3 PTEN 基因的表达缺陷与肿瘤

在人体的胎盘、肾脏、肝和脑等正常组织中 PTEN 有较高的表达水平. PTEN 基因可通过多种形式和机制导致其功能性失活,包括结构水平上的突变、缺失以及转录或翻译水平上的蛋白表达异常等,PTEN 基因表达的缺陷最终表现为 PTEN 蛋白的缺失或低表达,相应的抑癌作用丧失,由其参与的细胞生物学行为调控失衡继而发生肿瘤.

3.1 基因突变

PTEN 基因突变按来源分为胚系突变和体细胞突变,按类型分为错义突变、无义突变、移码突变以及缺失和插入等.体细胞 PTEN 的异常多见于人类各种散发性肿瘤,如前列腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、肺癌、胶质细胞瘤、黑色素瘤以及消化道肿瘤等. PTEN 基因的突变可发生在其 9 个外显子和部分内含子,其中第 5、6、7、8 外显子为突变的热点区^[11],外显子 5 的突变将导致 PTEN 磷酸酶活性的丧失. PTEN 基因在子宫内膜癌的突变检出率为 32%~55%^[12],并与肿瘤恶变的起始有关,PTEN 基因突变是子宫内膜癌的早期和始动事件,而在其他的散发性肿瘤中 PTEN 的失活则通常发生于肿瘤的进展期.

3.2 基因缺失

除基因突变外,基因缺失是 PTEN 基因表达异常的另一主要原因. PTEN 基因在多数的人类肿瘤中呈杂合性丢失,前列腺癌、子宫内膜癌和晚期胶质细胞母细胞瘤的丢失率达 60%~80%^[13].其中,PTEN 基因的完全缺失可出现于子宫内膜癌和卵巢癌的早期,而在其他肿瘤如前列腺癌等,PTEN 基因的完全缺失则发生于肿瘤的晚期.此外,在子宫内膜癌、卵巢癌等肿瘤中 PTEN 基因除杂合性丢失外尚同时合并有基因的突变,提示在肿瘤的发生发展过程中 PTEN 基因可能存在多种失活机制,最终导致 PTEN 蛋白的表达缺失.

3.3 甲基化

DNA 甲基化是指 DNA 分子上甲基基团以共价键形式结合到 CpG 双核苷酸上胞嘧啶的 5- 碳原子上, 形成 5- 甲基胞嘧啶. 人类基因组 5' 端启动子区 CpG 相互聚集形成 CpG 岛 (CpG islands), 正常情况下大多数管家基因 5' CpG 岛处于非甲基化状态, 而肿瘤细胞的 CpG 岛可表现为异常的高甲基化. DNA 甲基化不改变核苷酸的序列而改变染色体结构和组蛋白乙酰化作用的水平, 间接导致基因转录抑制. 甲基化是肿瘤抑制基因失活的第 3 种机制, 在某些情况下甚至是唯一机制, 且发生在肿瘤形成过程的前期. 与基因突变不同, DNA 甲基化的发生可以逆转.

PTEN 基因 cDNA 序列 5' 端非翻译区存在的多个 CGG 重复序列, 是发生甲基化的结构基础. 在膀胱癌, PTEN 基因启动子的甲基化率随病理分级、临床分期的增加及淋巴结的转移明显增加^[14]; 39% 的胃癌组织中 PTEN 基因启动子出现异常甲基化^[15], 启动子异常甲基化是 PTEN 蛋白表达缺失的重要原因之一.

3.4 其他失活机制

微卫星不稳定性 (MSI) 与 DNA 错配修复基因表达失活相关, 常导致肿瘤基因组的遗传不稳定性, 最早发现于遗传性非息肉性大肠癌组织. 在子宫内膜癌中, PTEN 基因是 MSI 的靶位点, 而 MSI 可能成为 PTEN 基因表达缺失的重要机制.

4 PTEN 基因与前列腺癌

前列腺癌在欧洲已成为病死率仅次于肺癌的恶性肿瘤, 其发病率也呈现显著增长趋势^[16]. 多项研究发现, 前列腺癌的发生及其激素非依赖性转变过程与 PTEN 基因的表达缺失有关^[17], 20% ~ 40% 的原发性前列腺癌在其发展过程中可出现 PTEN 基因表达的缺失, 而约 30% 激素非依赖性前列腺癌的肿瘤组织中 PTEN 基因为阳性^[18, 19].

临床研究发现, PTEN 蛋白在前列腺癌组织中的表达明显低于前列腺增生组织, PTEN 蛋白的表达与前列腺癌的 Gleason 评分、病理分级、临床分期呈负相关, 提示 PTEN 蛋白随着前列腺癌恶性程度的增加而表达减低^[20, 21].

Cairns 等^[22]对 80 例前列腺癌的 PTEN 基因缺失分析指出, 杂合性缺失发生率为 32%, 其中 43% 同时伴有基因突变而导致 PTEN 纯合型丢失. 段有军等^[23]对 60 例前列腺癌原发部位组织及 20 例前列腺癌盆腔淋巴结转移灶组织进行 PTEN 基因突变检

测结果显示, 转移灶组织 PTEN 基因突变发生率高于原发部位组织, 推测 PTEN 基因突变可促进前列腺癌的转移.

Whang 等^[24]对 10 例晚期前列腺癌的 PTEN 表达缺失分别从 DNA、mRNA 和蛋白水平进行检测分析, 1 例存在 PTEN 基因纯合性缺失, 5 例经 Northern 杂交分析、RT-PCR、免疫印迹和免疫组化等检测发现 PTEN 在 mRNA 或蛋白水平的减少或缺失, 提示 PTEN 的缺失可能发生在转录水平并对晚期前列腺癌的发生具有影响作用.

前列腺癌中由于 DNA 异常甲基化而失活的基因很多, 如与 DNA 损伤修复相关的谷胱甘肽 S 转移酶 P1 (GSTP1) 基因、与细胞周期相关的细胞周期依赖性激酶抑制基因 2A (CDKN2A)、与信号转导相关的 Ras 相关区域家族蛋白 1A (RASSF1A) 基因等. 基础 DNA 测定前列腺癌组织 10qLOH 并无 PTEN 启动子甲基化的直接证据, 但某些前列腺癌细胞系的 PTEN mRNA 经去甲基化处理后可出现恢复的现象, 间接提示 PTEN 转录因子的甲基化可能是基因调节的重要形式之一^[25].

PTEN 基因的改变是前列腺癌发生的早期事件, 其缺失与前列腺癌的发生以及恶性程度密切相关. PTEN 蛋白缺失在前列腺癌发生发展的影响机制主要表现在以下几个方面: (1) PTEN 蛋白表达缺失导致 PI3K/AKT 通路中生长因子作用下的 PIP3 水平升高, 通路中 AKT 持续活化, 作用于包括 BAD、GSK3、I κ B 激酶、mTOR 以及 FOXO 家族等下游蛋白, 致使其细胞代谢、分化、生存和细胞周期等调控作用的异常而出现细胞恶变. 其中, AKT 可使 FOXO 家族磷酸化继而失去调节前凋亡基因如 BIM、FAS 等转录活性的作用^[26]; BAD 磷酸化后与生存因子 BCL-X1 解离、抑制 BCL-2 家族中凋亡分子 Caspase3 的激活而抑制细胞凋亡; GSK3 β 磷酸化并激活 TCF/LEF-1、促进 CyclinD 等多个基因转录; P21 磷酸化抑制其核内的结合后可消除细胞周期的停滞^[27]; Survivin 上调而抑制和阻断细胞凋亡等. (2) PTEN 与 Skp2 蛋白 (泛素连接酶 E3 结合磷酸化 P27 识别蛋白) 表达呈负相关, PTEN 表达的缺失可能通过 PI3K/AKT/FKHL1/Skp2 途径增加 Skp2 的表达, 降低 P27 水平, 促进肿瘤细胞的增殖^[28]. (3) PTEN 蛋白表达缺失, 其负性调控调节细胞移动速度的接合器蛋白 Shc 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路以及调节细胞方向性运动的 FAK 和 P130 (cas) 通路的能力丧失, 肿瘤细胞的粘附、移动和侵袭能力增强. (4) PTEN 蛋白表

达缺失,其抑制 Intergrin 介导的 MAPK 活化的功能丧失,肿瘤细胞的生长分化能力增强。

5 展望

作为第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,PTEN 在前列腺癌发生发展过程中所发挥的抑制细胞生长、促进凋亡、调控细胞周期、抑制细胞粘附和转移等重要作用正备受关注,随着对 PTEN 基因研究的深入,将进一步揭示前列腺癌发生发展的分子生物学机制。PTEN 表达缺失作为晚期前列腺癌预后不良的标志物,可为临床诊断、病情进展以及预后判定提供重要的评价指标。PTEN 基因在 DNA、mRNA 和蛋白等不同水平表达的研究,对于抗肿瘤药物开发、靶向基因治疗具有重要的指导意义。

[参考文献]

- [1] WANG SHUNYOU, GAO JING, LEI QUNYING, et al. Prostate-specific deletion of the murine Pten tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(3): 209 - 221.
- [2] 张晋夏, 叶大雄, 吕怀盛, 等. 前列腺癌 PTEN 表达的丢失与病理分级、分期关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2003, 19(5): 514 - 516.
- [3] GEORGESCU M M, AKAGI T, SHISHIDO T, et al. The tumor-suppressor activity of PTEN is regulated by its carboxyl-terminal region [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999, 96(18): 10 182 - 10 187.
- [4] MILLER S J, LOU D Y, SELDIN D C, et al. Direct identification of PTEN phosphorylation sites [J]. *FEBS Letters*, 2002, 528(1): 145 - 153.
- [5] MAEHAMA T, DIXON J E. The tumor suppressor, PTE - N/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(22): 13 375 - 13 378.
- [6] BRUNET A, BONNI A, ZIGMOND M J, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead-transcription factor [J]. *Cell*, 1999, 96(9): 857 - 868.
- [7] WENG L P, BROWN J L, ENG C. PTEN coordinates G(1) arrest by down-regulating cyclin D1 via its protein phosphatase activity and up-regulating p27 via its lipid phosphatase activity in a breast cancer model [J]. *Human Molecular Genetics*, 2001, 10(6): 599 - 604.
- [8] DIEHL J A, CHENG M, ROUSSEL M F, et al. Glycogen synthase kinase-3 β regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization [J]. *Genes and Development*, 1998, 12(22): 3 499 - 3 511.
- [9] CARNERO AMANCIO, BLANCO-APARICIO CARMEN, RENNEN OLIVER, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(3): 187 - 198.
- [10] 蔡秀梅, 王丽影, 查锡良. PTEN 下调 FAK 磷酸化来抑制 EGFR 受体突变体引起的胶质瘤细胞侵袭 [J]. *中国癌症*, 2008, 18(1): 30 - 34.
- [11] LATTA ELEANOR, CHAPMAN WILLIAM B. PTEN mutations and evolving concepts in endometrial neoplasia [J]. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2002, 14(1): 59 - 65.
- [12] 吕庆杰, 赵晓东, 宋继谒, 等. 卵巢癌 PTEN 基因失活机制的探讨 [J]. *中华病理学杂志*, 2005, 34(5): 266 - 269.
- [13] DAHIA P L. PTEN, a unique tumor suppressor gene [J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2000, 7(2): 115 - 129.
- [14] 延敏博, 孙华宾, 刘燕, 等. PTEN 甲基化及其异常表达与膀胱移行细胞癌的关系 [J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(12): 1 249 - 1 251.
- [15] 张瑞, 徐江, 邹赛英. 抑癌基因 PTEN 在胃癌中的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(21): 4 175 - 4 178.
- [16] IAN L H, LI H, YANG Y, et al. Comparisons of the incidence and pathological characteristics of prostate cancer between Chinese and Portuguese in Macau [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(4): 292 - 294.
- [17] MICHAEL M, SHEN, CORY ABATE-SHEN. Pten Inactivation and the emergence of androgen-independent prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6 535 - 6 538.
- [18] BEDOLLA R, PRIHODA T J, KREISBERG J I, et al. Determining risk of biochemical recurrence in prostate cancer by immunohistochemical detection of PTEN expression and Akt activation [J]. *Clinical Cancer Research*, 2007, 13(13): 3 860 - 3 867.
- [19] TAYLOR BARRY S, SCHULTZ NIKOLAUS, HIERONYMUS HALEY, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(1): 11 - 22.
- [20] 罗振国, 韩宇平, 陈向峰, 等. PTEN 蛋白和 P504S(A-MACR) 在前列腺癌中的表达相关性及其临床意义 [J]. *中国男科学杂志*, 2009, 23(10): 18 - 20.
- [21] 蒋宏毅, 赵晓昆, 钟朝晖, 等. PTEN/MMAC1/TEP1/TGF- β 1 在前列腺癌及前列腺增生中的表达及其意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(9): 1 221 - 1 225.
- [22] CAIRNS P, EVRON E, OKAMI K, et al. Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC1 in primary bladder cancers [J]. *Oncogene*, 1998, 16(24): 3 215 - 3 218.
- [23] 段有军, 屈洪涛. 前列腺癌中 PTEN 基因突变 [J]. *华南大学学报*, 2001, 29(3): 243 - 245.

(下转第 151 页)