

# p21 和 p27 基因多态性与肿瘤的相关性

李作生 李保庆

**【摘要】** 做为细胞周期依赖性蛋白激酶抑制剂, p21 和 p27 被认为是候选的抑癌基因, 在细胞周期的调控中发挥重要作用。p21 和 p27 基因的突变或多态性可能与人类多种肿瘤的发生发展有关。研究这 2 个基因的多态性可能有助于判断肿瘤的发病风险、临床特征以及预后。

**【关键词】** p21; p27; 基因多态性; 肿瘤

**Correlation of Gene Polymorphism of p21 and p27 with Tumor** Li Zuo-sheng<sup>1</sup>, Li Bao-qing<sup>2</sup>.

(<sup>1</sup>Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, the Fourth Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, P. R. China)

Corresponding author: Li Zuo-sheng. E-mail: zuoshengli@126.com

**【Abstract】** As the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 gene and p27 gene are regarded as candidates of tumor suppressive gene, and have important functions in cell cycle control. Mutation or polymorphisms of these two genes may connect with many human tumors. It's maybe helpful to estimate the risk of developing tumor and indicate the clinical characteristic and prognosis of tumor by studying their polymorphisms.

**【Key words】** p21; p27; Polymorphism; Tumor

肿瘤的发生是体内外多种因素综合作用的结果。当前的研究着眼于从基因分子水平阐明其发生的机制。人类基因组具有多态性。与肿瘤发生有关的基因多态性正在逐渐成为肿瘤研究的热点。许多基因的多态性与肿瘤的关系已有较多报道。本文拟对 p21、p27 基因多态性与肿瘤的相关性作一综述。

## 1 概述

从功能上讲, p21、p27 基因是调控细胞周期的相关基因, 同属于细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制因子(CDKI), 对细胞周期进行负调控。它们在氨基酸水平上有着明显的同源性, 两者在 N 端的 60 个氨基酸区域内有 44% 的顺序一致, 已证明此区域有一个广谱的 cyclin/cdk 结合位点并抑制 cdk 的活性。在近 C 末端都有一个双向核定位信号。二者与肿瘤发生发展的关系目前国内外已有较多报道, 被认为是新的抑癌基因候选者。

## 2 p21 基因多态性与肿瘤的相关性

p21 基因与任何遗传性肿瘤无关, 且在恶性肿瘤

中很少发生突变<sup>[1]</sup>。p21 基因多态性与肿瘤的相关性目前国内外已有较多报道。以前的报道认为 p21 有两种多态性<sup>[2]</sup>: 一是在第 2 外显子第 31 密码子(codon)多态性(p21c31 多态性), 核苷酸出现 C→A(AGC→AGA)转变导致相应氨基酸由原来的丝氨酸(Ser)变成精氨酸(Arg), Ser31Arg; 另一是在外显子 3 的 3'非翻译区第 20 碱基对(3'UTR 多态性)核苷酸出现 C→T 改变, 每一种多态性都被认为能够改变 p21 的功能。p21 多态性中的高风险基因型被认为与包括肺、乳腺、子宫内膜癌在内的多种恶性肿瘤有关<sup>[2-4]</sup>。最近的研究又提出其他几种多态性, 包括第 2 内含子的单核苷酸多态性(p21int2 多态性)、外显子 3 的第 609 碱基多态性等。

2.1 p21 基因多态性与肺癌的相关性: 有关 p21 基因多态性与肺癌易感性的关系目前存在争议。Sjaland 等<sup>[5]</sup>研究了瑞典 144 例肺癌 p21c31 多态性, 结果表明: 与 95 例慢性阻塞性肺病(COPD)和 761 例健康对照组相比, 肺癌组 p21c31 多态性频率增高, 尤其对比 COPD, 其差异有显著性( $P=0.004$ ), 且在肺癌中 p21c31 Arg 等位基因发生频率比两对照组均明显增高, 显示 p21c31 Arg 等位基因的出现与肺癌有关。而在台湾的一项研究中则认为该多态性与肺癌易感性以及预后无关<sup>[6]</sup>。Li 等<sup>[7]</sup>对大宗

作者单位 063000 唐山市人民医院(李作生) 050011 石家庄, 河北医科大学附属第四医院胸外科(李保庆)

通讯作者 李作生(E-mail: zuoshengli@126.com)

的病例-对照进行了研究,结果也认为 *p21c31* 多态性与肺癌易感性无关。经对 1 069 例肺癌患者和 1 220 例非癌对照,结果显示突变型( Arg/Arg + Arg/Ser )出现频率在肺癌组和对照组分别为 14.6% 和 17.2%,无显著性差异(  $P = 0.09$  )。经以下分层分析:年龄(  $< 55$  ,  $\geq 55$  )、性别、组织学分型( 腺癌、鳞癌)、临床分期( I / II、III / IV ),结果也未显示出差异性。

2.2 *p21* 基因多态性与乳腺癌的相关性: Lukas 等<sup>[4]</sup>检测了 53 例侵袭性乳腺癌 *p21c31* 多态性并与 21 例正常血液 DNA 进行对照,显示病例组与对照组该多态性无差异,且 *p21* 蛋白表达在 31 密码子野生型( Ser )和突变型( Arg )当中无差别,但在肿瘤组织中其表达明显增高,说明 *p21* 基因表达与乳腺癌有关,但其多态性与乳腺癌易感性无关。Brenda 等<sup>[8]</sup>研究了乳腺癌 *p21* 基因的两个多态性位点 286 例患者 *p21c31* 多态性位点和 267 例患者 *p21int2* 多态性位点。结果显示 *p21c31* Ser/Arg 杂合型 42 例( 14.7% ), Arg/Arg 纯合型 5 例( 1.7% ),总的多态性频率 16%,与 81 例对照( 9 例, 11% )相比,差异无显著性(  $P = 0.240$  ),且 *p21c31* 突变型与野生型相比生存率无显著性差异(  $P = 0.50$  )。以上结果表明,与 Lukas 等<sup>[4]</sup>的研究结果一样,没有证据表明 *p21c31* 多态性增加乳腺癌发病风险。体外转染研究也提示 Arg 等位基因与野生型 Ser 等位基因有相似的功能活性<sup>[9]</sup>。但该研究同时表明 *p21c31* 多态性与黄体酮受体阴性状态强烈相关(  $P = 0.0001$  ),提示这一多态性在乳腺癌的黄体酮信号通路中可能有重要意义。在对 *p21int2* 的多态性分析显示,突变型总频率 48%,明显高于对照组( 36% ,  $P = 0.011$  )。分层分析显示 *p21int2* 突变型在高/中分化肿瘤患者比低分化者更常见(  $P = 0.029$  ),而与其他临床-病理特征,如年龄、淋巴结转移情况、肿瘤大小以及类固醇受体状况等无明显相关,与生存率也无相关性(  $P = 0.66$  )。说明 *p21int2* 多态性能增加乳腺癌发病风险,并且与肿瘤组织学分级有关。国内也有 *p21* 基因多态性与乳腺癌关系的报道。李仲宏等<sup>[10]</sup>对 *p21* 基因多态性的研究表明:在乳腺癌中 *p21c31* 以及 3' UTR 基因多态性总发生率为 18% ( 18/100 ),明显高于乳腺良性病变( 2/40, 5% ),两组间差异有显著性(  $P < 0.05$  ),由此认为 *p21* 基因多态性可能与促进细胞增殖以及乳腺癌易感性有

关。类似的研究认为 *p21* 基因多态性及蛋白表达与组织学分级有关, *p21* 基因多态性可能是造成乳腺癌分级低的一个因素<sup>[11]</sup>。

2.3 *p21* 基因多态性与宫颈癌的相关性:关于 *p21* 基因多态性与宫颈癌的相关性报道较少。Lee 等<sup>[12]</sup>研究了 185 例宫颈癌并与 345 例正常女性做对照,观察 *p53* 基因第 72 密码子、*p21* 基因第 31 密码子、干扰素调节因子-1 第 6 内含子的基因多态性与环境因素相互作用在宫颈癌发病中的作用,结果发现 *p53* 第 72 密码子精氨酸/精氨酸、*p21c31* Ser/Ser、生育多于 3 孩者比 *p53* 第 72 密码子精氨酸/脯氨酸、*p21c31* Ser/Arg、未育者宫颈癌发病率高 6.4 倍,因此提出以上基因以及基因与环境的联合作用在宫颈癌发病中的作用值得注意。

2.4 *p21* 基因多态性与前列腺癌的相关性:*p21* 基因多态性被认为与前列腺癌发病有关。Hung 等<sup>[13]</sup>研究了 200 例前列腺癌和 247 例对照后发现 *p21c31* Arg/Arg 基因型在病例组( 31.5% )较对照组( 21.1% )明显增高(  $P = 0.029$  ),携带 Arg/Arg 基因型较 Ser/Ser 基因型能明显增加患前列腺癌的风险(校正的 OR = 1.78, 95% CI = 1.06 ~ 3.01)。Kibel 等<sup>[14]</sup>研究了 92 例晚期前列腺癌患者 *p21* 基因 3' UTR 多态性,与 75 岁以上肛门指诊阴性且 PSA < 4.0 ng/ml 的非前列腺癌患者 106 例做对照,结果表明病例组 CT + TT 基因型频率为 21%,而对照组仅为 10%,认为该等位基因多态性与晚期前列腺癌相关,CT、TT 基因型比之 CC 型增加了患晚期前列腺癌的风险( OR = 2.24, 95% CI = 1.02 ~ 4.95 )。分层分析发现这种关联在非雄激素依赖性晚期前列腺癌的患者中尤其显著( OR = 2.88, 95% CI = 1.19 ~ 6.99 )。把样本以中位年龄为界,在  $\leq$  中位年龄的患者中这种相关性也接近于统计学意义。

2.5 *p21* 基因多态性与胃癌的相关性: Xi 等<sup>[15]</sup>研究了 *p21* 基因单链 DNA 多态性在胃癌及癌前病变中的情况,结果表明 *p21c31* 包含 Ser、第 2 内含子第 16 碱基包含胞嘧啶、第 3 外显子第 70 碱基包含胞嘧啶的患者与肠上皮化生及发育不良相比,更易于发展成胃癌(  $P = 0.035$  )。凌晖等<sup>[16]</sup>研究了 30 例胃癌 *p21c31* 多态性,认为其与胃癌发生有关,可能增加了胃癌易感性。

2.6 *p21* 基因多态性与其他肿瘤的相关性: Zhang 等<sup>[17]</sup>研究了人骨肉瘤 *p21* 基因发现一个新的多态

性位点:外显子 3 的 609 位碱基处发生 C→T 突变, 突变率 44.4%(16/36), 认为该多态性位点的发现可能对以后该基因的研究提供有意义的参考。对卵巢癌 *p21* 基因多态性的研究则有不同的结果。Lukas 等<sup>[4]</sup>发现在卵巢癌和正常人中 *p21c31* 多态性无差异, 而江燕等<sup>[18]</sup>则发现云南妇女卵巢癌中 *p21c31* 多态性频率(42.9%)远远大于正常人群(16.7%), 并认为这一多态性具有发生卵巢癌的趋势。Li 等<sup>[19]</sup>研究了头颈部鳞癌 *p21c31* 多态性和 3'UTR 多态性, 结果显示这两种多态性在头颈部鳞癌中的频率均比正常对照组高, 这两种多态性中的突变型均能明显增加该人群头颈部鳞癌的发病风险, 并认为这两种多态性可能成为头颈部鳞癌遗传易感性的分子生物学标记。

### 3 *p27* 基因多态性与肿瘤的相关性

与 *p21* 基因一样, *p27* 基因在恶性肿瘤中很少发生突变, 且与任何遗传性肿瘤无关<sup>[20]</sup>。Cave 等<sup>[21]</sup>发现 *p27* 基因多态性发生于第 109 密码子的单核苷酸转换, 导致氨基酸出现缬氨酸(Val)→甘氨酸(Gly)改变(即 Val109Gly 多态性)。Val109Gly 多态性位于 p38<sup>jab1</sup> 结合区。p38<sup>jab1</sup> 通过促进 *p27* 降解对其进行负调控<sup>[22]</sup>。这种多态性在癌症患者中占 11%~26%, 但也见于大约 39% 的正常人<sup>[23]</sup> 和癌组织的非恶性细胞中<sup>[24]</sup>, 因此普遍认为该多态性并不削弱 *p27* 的功能<sup>[23]</sup>。到目前为止, 有关 *p27* 基因多态性与肿瘤的相关性研究报道较少。国内外尚没有 *p27* 基因多态性与肺癌相关性的报道。

3.1 *p27* 基因多态性与前列腺癌的相关性: Kibel 等<sup>[14]</sup>研究了 *p27* 基因 Val109Gly 多态性与晚期前列腺癌发病风险的相关性。在 96 例晚期前列腺癌患者中, *VV* 基因型 67 例(70%), *VG* 基因型 24 例(25%), *GG* 基因型 5 例(5%)。而在 106 例对照组(见前述)中, *VV* 基因型 57 例(54%), *VG* 基因型 38 例(36%), *GG* 基因型 10 例(10%), 有 1 例未检测出基因型。经统计学分析显示 *p27* 基因第 109 密码子 *VV* 基因型与晚期前列腺癌有关, 该基因型增加了患者患晚期前列腺癌的风险(OR = 1.95, 95% CI = 1.09 ~ 3.47)。分层分析发现这种关联在非雄激素依赖性晚期前列腺癌的患者中尤其显著(OR = 2.11, 95% CI = 1.05 ~ 4.22)。把样本以中位年龄为界, 在 ≤ 中位年龄的患者中这种相关性也具有明显

的统计学意义(OR = 2.23, 95% CI = 1.08 ~ 4.59)。

3.2 *p27* 基因多态性与乳腺癌的相关性: 有研究显示, Val109Gly 多态性与乳腺癌疾病进展无关<sup>[20, 23]</sup>。Thomas 等<sup>[25]</sup>分析了 *p27* 基因 Val 109Gly 多态性与早期非浸润性乳腺癌的关系。结果显示, 在 108 例患者中 70 例组织样本(65%)显示为野生型, 38 例(35%)显示为突变型。在突变的 38 例中有 9 例(24%)是纯合型, 1 例还出现了第 142 密码子的碱基对替代(ACG→ACA), 但没有改变氨基酸的编码。携带 Val109Gly 突变型的患者, 淋巴结转移数目增多, 但没有显示出 Val109Gly 基因型与无病生存期的相关性有统计学意义。进一步分析杂合型与纯合型突变之间也无统计学差异。在淋巴结阴性组中野生型基因显示出良好的无病生存预后, Val109Gly 多态性与无病生存期缩短显著相关( $P = 0.006$ )。说明 *p27* 基因 Val109Gly 多态性检测可帮助判断早期乳腺癌患者的预后。

3.3 *p27* 基因多态性与头颈部鳞癌的相关性: 新近的研究表明 *p27* 基因 Val109Gly 多态性与头颈部鳞癌有关。Li 等<sup>[26]</sup>研究了 713 例头颈部鳞癌和 1 224 例非癌对照, 结果显示 *p27* 基因 G 等位基因频率在病例组和对照组分别为 23.9% 和 23.4%, *VG + GG* 型频率在病例组和对照组分别为 40.8% 和 41.3%, 差异无统计学意义。纯合突变的 *GG* 型在病例组和对照组的频率分别为 7.0% 和 5.4%, 差异也无显著性。但是经过分层分析发现, 在病例组中, *GG* 型在男性和饮酒者中的频率(分别为 5.9% 和 5.0%)较对照组(分别为 3.6% 和 2.6%)明显增加, 携带 *GG* 基因型能明显增加男性(校正的 OR = 1.55, 95% CI = 1.00 ~ 2.42)和饮酒者(校正的 OR = 1.68, 95% CI = 1.01 ~ 2.82)头颈部鳞癌的发病风险。进一步研究发现, *p27109GG* 型能明显增加口腔鳞癌的发病风险(校正的 OR = 1.77, 95% CI = 1.03 ~ 3.04), 而且与口腔鳞癌的每个临床阶段均有关联, 尤其在晚期口腔鳞癌中这种关联更为显著(校正的 OR = 1.99, 95% CI = 1.00 ~ 3.95)。并由此认为 *p27* 基因 Val109Gly 多态性可能增加口腔鳞癌的发病风险并促进其进展。

## 4 展望

目前, 对 *p21* 及 *p27* 基因多态性与肿瘤的相关性研究尽管结果不一, 但已经使人们认识到这两个

抑癌基因在肿瘤发病过程中的重要性。对 *p21* 及 *p27* 基因多态性的研究有可能有助于评估肿瘤的易感性及帮助判断肿瘤患者的临床特征及预后,从而为临床处理提供有意义的指导。

### 参 考 文 献

- Shiohara M, El-Deiry WS, Wada M, *et al.* Absence of WAF1 mutations in a variety of human malignancies. *Blood*, 1994, 84 :3781 – 3784.
- Mousses S, Ozcelik H, Lee PD, *et al.* Two variants of the CIP1/WAF1 gene occur together and are associated with human cancer. *Hum Mol Genet*, 1995, 4 :1089 – 1092.
- Facher EA, Becich MJ, Deka A, *et al.* Association between human cancer and two polymorphisms occurring together in the p21WAF1/CIP1 cyclin-dependent kinase inhibitor gene. *Cancer*, 1997, 79 :2424 – 2429.
- Lukas J, Groshen S, Saffari B, *et al.* WAF1/CIP1 gene polymorphism and expression in carcinomas of the breast, ovary, and endometrium. *Am J Pathol*, 1997, 150 :167 – 175.
- Sjalander A, Birgander R, Rannug A, *et al.* Association between the p21 codon 31 Al( arg ) allele and lung cancer. *Hum Hered*, 1996, 46 :221 – 225.
- Shih CM, Lin PT, Wang HC, *et al.* Lack of evidence of association of p21WAF1/CIP1 polymorphism with lung cancer susceptibility and prognosis in Taiwan. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91 :9 – 15.
- Su L, Liu G, Zhou W, *et al.* No association between the p21 codon 31 serine-arginine polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12 :174 – 175.
- Brenda LP, Iris LS, Paul R, *et al.* Associations between common polymorphisms in TP53 and p21WAF1/Cip1 and phenotypic features of breast cancer. *Carcinogenesis*, 2002, 23 :311 – 315.
- Chedid M, Michieli P, Lengel C, *et al.* A single nucleotide substitution at codon 31 ( Ser/Arg ) defines a polymorphism in a highly conserved region of the p53-inducible gene WAF1/CIP1. *Oncogene*, 1994, 9 :3021 – 3024.
- Li ZH, Huang HZ, Jin Y, *et al.* p21<sup>WAF1</sup> gene polymorphisms and its clinical implication in breast carcinoma. *Chin J Exp Surg*, 2001, 18 :524 – 525.  
[ 李仲宏, 黄华振, 金亦, 等. 乳腺癌 p21<sup>WAF1</sup> 基因多态性及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2001, 18 :524 – 525. ]
- Xiao NX, Li ZH, Jin Y, *et al.* p21<sup>WAF1</sup> gene polymorphism and its protein expression in relation to histological grading of breast carcinoma. *Guangdong Medical Journal*, 2004, 25 :377 – 380.  
[ 肖宁新, 李仲宏, 金亦, 等. p21<sup>WAF1</sup> 基因多态性及其蛋白表达与乳腺癌组织学分级的关系. *广东医学*, 2004, 25 :377 – 380. ]
- Lee JE, Lee SJ, Namkoong SE, *et al.* Gene-gene and gene-environmental interactions of p53, p21, and IRF-1 polymorphisms in Korean women with cervix cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14 :118 – 125.
- Huang SP, Wu WJ, Chang WS, *et al.* P53 codon 72 and P21 codon 31 polymorphisms in prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13 :2217 – 2224.
- Kibel AS, Suarez BK, Belani J, *et al.* CDKN1A and CDKN1B polymorphisms and risk of advanced prostate carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63 :2033 – 2036.
- Xi YG, Ding KY, Su XL, *et al.* p53 polymorphism and p21 WAF1/CIP1 haplotype in the gastric cancer and the precancerous lesions. *Carcinogenesis*, 2004, 25 :2201.
- Ling H, Xie HL, Su Q, *et al.* Relationship between p21<sup>WAF1</sup> gene polymorphism and carcinogenesis in gastric carcinoma. *J Nanhua University ( Medical Edition )*, 2002, 30 :115 – 117.  
[ 凌晖, 谢海龙, 苏琦, 等. p21 WAF1 基因多态性与胃癌的关系. *南华大学学报医学版* 2002, 30 :115 – 117. ]
- Zhang CL, Liao WM, Li FB, *et al.* p21waf1/cip1 gene DNA sequence change and their relationship with the phenotype of human osteosarcoma. *Chinese-German J Clin Oncol*, 2004, 3 :37 – 41.
- Jiang Y, Lai JH, Dong YL, *et al.* A high codon 31( Ser/Arg ) mutation frequency of p21WAF in ovary tumor of Yunnan. *J Yunnan University*, 2002, 24 :223 – 226.  
[ 江燕, 赖建华, 董跃兰, 等. 云南妇女卵巢癌中 p21WAF 基因有较高的 31 位密码( Ser/Arg )突变. *云南大学学报( 自然科学版)* 2002, 24 :223 – 226. ]
- Li G, Liu Z, Sturgis EM, *et al.* Genetic polymorphisms of p21 are associated with risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis*, 2005, 26 :1596 – 1602.
- Kawamata N, Morosetti R, Miller CW, *et al.* Molecular analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/kip1 in human malignancies. *Cancer Res*, 1995, 55 :2266 – 2269.
- Cave H, Martin E, Devaux I, *et al.* Identification of a polymorphism in the coding region of the p27kip1 gene. *Ann Genet*, 1995, 38 :108.
- Tomoda K, Kubota Y, Kato J. Degradation of the cyclin-dependent-kinase inhibitor p27Kip1 is instigated by Jab1. *Nature*, 1999, 398 :160 – 165.
- Ferrando AA, Balbin M, Pendas AM, *et al.* Mutational analysis of the human cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in primary breast carcinomas. *Hum Genet*, 1996, 97 :91 – 94.
- Ponce-Castaneda MV, Lee MH, Latres E, *et al.* p27<sup>kip1</sup>: chromosomal mapping to12p12-p13.1 and absence of mutations in human tumors. *Cancer Res*, 1995, 55 :1211 – 1214.
- Thomas S, Lewin E, Uwe-Jochen G, *et al.* The V109G polymorphism of the p27 gene CDKN1B indicates a worse outcome in node-negative breast cancer patients. *Tumor Biol*, 2004, 25 :306 – 312.
- Li G, Sturgis EM, Wang LE, *et al.* Association between the V109G polymorphism of the p27 gene and the risk and progression of oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 :3996 – 4002.

( 收稿日期 2005-04-28 )

( 本文编辑 : 王璐 )