

# DNA 错配修复与肺癌

钟智伟 潘琳 龙香娥 乐燕萍 龚朝辉\*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

**摘要** 肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一, 虽然近年来对其研究较多, 但其发生发展的确切机制仍不清楚。DNA 错配修复作为一种重要的复制后修复系统, 在确保 DNA 复制保真性、控制基因突变和维持基因组稳定等方面具有重要作用。近年研究表明, DNA 错配修复系统与肺癌的发生、治疗及预后判断有着密切关系。本文主要对 DNA 错配修复系统在肺癌中的研究进展作一简要综述。

**关键词** DNA 错配修复; 微卫星不稳定; 基因多态性; 肺癌

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一。在美国, 肺癌是癌症死亡的最常见原因<sup>[1]</sup>。近年来, 我国肺癌的发病率与死亡率显著增高, 且上升趋势位列各种恶性肿瘤之首, 严重威胁到人民的生命健康<sup>[2]</sup>。目前普遍认为, 肺癌的发病过程是一个集遗传、环境及生活习惯等因素于一体的复杂过程, 但其发生发展的确切机制仍不清楚。近年来大量的研究表明, DNA 错配修复系统在肺癌的发生发展中起着重要的作用。本文主要对 DNA 错配修复系统与肺癌的发生发展研究作一简要综述。

## 1 DNA 错配修复系统

DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)系统广泛存在于从原核到真核生物体中, 是进化上保守的通路, 在维持基因组稳定方面发挥着重要的作用, 同时也是防止肿瘤发生的重要屏障。MMR 系统由一系列特异性修复 DNA 碱基错配的酶分子组成(表1), 最早在原核生物中发现, 随后在真核生物和人类细胞中发现了与其密切相关的同源基因。

MMR 系统在原核生物中以大肠杆菌的甲基化导向错配修复系统最具特征性。大肠杆菌的错配修复系统主要包括 MutS、MutL、MutH 三种特异修复蛋白, 以及 DNA 解旋酶 II、四种核酸外切酶(*ExoI*、*ExoVII*、*ExoX* 和 *RecJ*)、DNA 单链结合蛋白(single strand binding protein, SSB)、DNA 连接酶等非特异性功能蛋白<sup>[3]</sup>。在大肠杆菌的错配修复系统中, MutS、MutL、MutH 是错配修复的起始成

分, 有着特异的识别作用, 在原核生物错配修复系统中有着重要作用。

MMR 系统在进化上高度保守, 故人类的 MMR 系统与大肠杆菌的 MMR 系统具有很大相似性。目前, 人类的 DNA 错配系统主要包括: hMSH2、hMSH6、hMSH4、hMSH3、hMSH5、hMLH1、hPMS1、hPMS2、hMLH3 等 9 种特异修复蛋白, 以及 SSB、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、DNA 聚合酶  $\delta$ 、DNA 连接酶 I、核酸外切酶 I、复制因子、HMGB1(high-mobility group box 1)等<sup>[4]</sup>。在人类的 9 种特异修复蛋白中, hMSH2 分别与 hMSH6、hMSH3 形成与大肠杆菌 MutS 功能类似的两种异源二聚体 hMutSa 和 hMutSb, 在复制错配中起着识别结合的作用<sup>[5]</sup>; hMSH2 蛋白与 hMSH6 蛋白结合形成的异源二聚体 hMutSa 能识别新合成核苷酸链上的 G-T 等碱基错配, 并与之结合。而 hMLH1、hMLH3、hPMS2、hPMS1 为 MutL 的同源物, hPMS2、hPMS1、hMLH3 分别与 hMLH1 形成异源二聚体 hMutLa、hMutLb、hMutLg, hMutLa 可与结合到 DNA 链上的 hMutSa 形成一种暂时性的复合物而启动错配修复, 通过与有关的酶配合, 切除含有错配的 DNA 片段, 合成新的 DNA 片段, 完成错配 DNA 链的修复过程<sup>[5-7]</sup>。

收稿日期: 2010-07-13 接受日期: 2010-08-19

宁波市自然科学基金(No.2009A610187)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0574-87600754, E-mail: zhaohui@ncrci.org.cn

表 1 大肠杆菌和人类错配修复系统  
Table 1 MMR components and their functions in *E.coli* and human

	大肠杆菌 <i>E. coli</i>	人类 Human	功能 Functions
Specific proteins	(MutS) <sub>2</sub>	hMutS $\alpha$ (MSH2-MSH6) hMutS $\beta$ (MSH2-MSH3)	DNA mismatch/damage recognition
	(MutL) <sub>2</sub>	hMutL $\alpha$ (MLH1-PMS2) hMutL $\beta$ (MLH1-PMS1) hMutL $\gamma$ (MLH1-MLH3)	Molecular matchmaker, endonuclease
Other related proteins	MutH	NYI	Strand discrimination
	UvrD	NYI	DNA helicase
	<i>ExoI, ExoVII, ExoX, RecJ</i>	<i>ExoI</i>	DNA mismatch excision
	Pol III holoenzyme	Pol $\delta$ 、PCNA	DNA re-synthesis, initiation of MMR
	SSB	RPA、RFC、HMGB1	ssDNA protection, stimulating mismatch excision
	DNA ligase	DNA ligase I	Nick ligation

NYI, 至今未发现; RFC, 复制因子 C; RPA, 复制蛋白 A; ssDNA, 单链 DNA。

NYI, not yet identified; RFC, replication factor C; RPA, replication protein A; ssDNA, single strand DNA.

## 2 DNA错配修复系统与肺癌

### 2.1 MMR 蛋白在肺癌中表达下调

MMR 系统的缺陷直接导致细胞的相关基因突变得不到正确的修复, 各种突变累积到一定量从而诱发肿瘤形成, 如癌基因发生突变大量表达或抑癌基因突变失去活性而得不到正确修复引起的细胞癌变。

目前大多认为, 在肺癌细胞中同样存在 MMR 系统的缺陷, 其缺陷主要是错配修复蛋白 hMLH1 与 hMSH2 表达的改变。Kousou 等<sup>[8]</sup>使用免疫组织化学法连续分析了 113 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中 hMLH1 与 hMSH2 蛋白质的表达情况, 发现 hMLH1 蛋白表达显著地减少, 且 hMSH2 的表达与吸烟状态有很大的关联。Kanellis 等<sup>[9]</sup>在分析了 42 例原初肺癌中 hMSH2 的表达情况, 发现在 42% 的腺癌及 39% 的鳞状细胞癌中存在 hMSH2 表达的缺失或下调, 说明 hMSH2 表达的缺失在 NSCLC 中是比较频繁的。Xinarianos 等<sup>[10]</sup>研究了 150 例 NSCLC 患者中 hMLH1 与 hMSH2 蛋白的表达水平, 发现 58.6% 的患者 hMLH1 蛋白的表达水平下调, 57.8% 的患者出现 hMSH2 蛋白表达水平减少, 82% 的患者中有 hMLH1 或 hMSH2 表达的减少, 同时在 34% 的标本中观察到上述两种蛋白的表达均有减少。Vageli 等<sup>[11]</sup>检测了 hMSH2 与 hMLH1 的 mRNA 在早期 NSCLC 患者中的表达, 与持家基因胆色素原脱氢酶基因(*hPBGD*)的 mRNA 做对比, 将错配修复基因的表达分成两种可能的表型: 正常表型(*hMSH2*/

*hPBGD* mRNA  $\geq 1$  为 R1, *hMLH1*/*hPBGD* mRNA  $\geq 1$  为 R2)与表达下调表型(*hMSH2*/*hPBGD* mRNA  $< 1$  为 r1, *hMLH1*/*hPBGD* mRNA  $< 1$  为 r2), 发现四种不同表型 DNA 错配修复基因表达谱(R1R2、R1r2、r1R2、r1r2)的肿瘤细胞表达率不断升高, 且正常的肺组织中缺乏 r1r2 的表型, 表明 hMSH2 与 hMLH1 的表达均较低时对肺癌的发生有着重要的影响。综合各方面的研究比较发现, 在 NSCLC 中 hMLH1 表达下调在 20%~61% 的肿瘤中存在, 而 hMSH2 表达下调的比率为 18%~58%, 这些数据的差异可能主要由于不同的患者群以及确定蛋白减少的不同适用标准决定的<sup>[12]</sup>。由以上研究发现可知, MMR 系统中某些基因在肺癌细胞中的表达有不同程度改变, 引起肺组织中错配修复功能降低, 从而使得相关基因突变得不到正确修复而发生癌变。因此, 可以认为 MMR 系统功能的降低是肺癌发生发展的因素之一, 其在肺癌的发生发展中具有重要作用。

### 2.2 MMR 基因多态性影响肺癌发生

MMR 基因的突变在大多数肺癌中均有发生, 从而导致其表达异常, 引起相应的肺组织病变及癌症的发生。Jung 等<sup>[13]</sup>在 hMSH2 基因多态性与肺癌遗传易感性关联的病例——对照研究中发现, 携带 hMSH2 IVS10+12G 变异基因型的个体患肺癌的危险性显著低于 IVS10+12AA 基因型个体; 携带 hMSH2 IVS12-6C 变异基因型的个体发生肺癌的危险性显著高于 IVS12-6TT 基因型个体; 而从单体型分析发现, TGGT

单体型(不携带危险性升高的等位基因)发生肺癌的危险性显著低于 TCAC 单体型(携带 2 个危险性升高的等位基因);未发现 *hMSH2* 118T>C、*IVS1+9G>C* 基因多态性与肺癌发生存在关联。以上结果表明, *hMSH2* 基因多态性及单体型是肺癌发病的重要遗传易感因素。Xinarianos 等<sup>[10]</sup>研究了 150 例 NSCLC 患者中 *hMLH1* 和 *hMSH2* 的表达水平与染色体 3p、2p 区域杂合性丢失的关系,发现 *hMLH1* 表达的减少与等位基因在 D3S1289 和 D2S391 位点的不平衡性有关,而 *hMSH2* 表达的减少与 D3S1300 位点的杂合性缺失呈负相关。上述发现显示, *hMLH1* 和 *hMSH2* 的失活是 NSCLC 发生发展中的一个常见遗传因素,等位基因的缺失在 *hMLH1* 表达沉默中有着重要作用。Shih 等<sup>[11]</sup>等检测了 165 例 NSCLC 患者以及 193 例健康对照中 *hMLH1* 在 -93G-A 位点的多态性,发现纯合变异 A/A 表型会显著提高患者患肺癌的风险,同时有纯合变异 A/A 表型的患者预后较差,特别是在吸烟的男性或者鳞状细胞肺癌患者中。这些研究表明, DNA 错配修复基因的多态性可能与 DNA 损伤的修复能力差异有关,从而影响个体患肺癌的易感性,是肺癌发生发展的重要因素。

### 2.3 MMR 基因甲基化与肺癌

MMR 基因表达的异常不仅与基因多态性有关,而且与其启动子区域的甲基化有关。2004 年, Suter 等<sup>[15]</sup>报道了两个患有几种不同癌症患者其 *hMLH1* 失活在很大程度上归结于甲基化而不是 DNA 分子序列突变,这表明表观遗传效应在癌症发生中的作用比人们之前认为的要大。随着研究的深入,表观遗传在癌症发生发展中的作用越来越受到人们的重视。

在肺癌中越来越多的研究表明, MMR 基因的甲基化使其表达下调,在肺癌的发生发展中有着重要作用。Wang 等<sup>[16]</sup>对 77 例可切除 NSCLC 组织标本研究发现, 55.8% 的组织标本中存在 *hMLH1* 蛋白及其 mRNA 表达缺失,并与 *hMLH1* 甲基化有关,并且在 72% 痰标本中发现 *hMLH1* 有异常甲基化。同时在 14 位女性 NSCLC 患者中 *hMSH2* 的表达与其启动子区的甲基化有 93% 的一致性。这些发现表明在 NSCLC 中, *hMLH1* 与 *hMSH2* 启动子甲基化是其表达下调的主要机制。Hsu 等<sup>[17]</sup>通过对 105 例非吸烟女性 NSCLC 患者的肿瘤标本中 *hMSH2* 和 *hMLH1* 蛋白的表达及启动子区域甲基化进行检测,结果发现 *hMLH1* 蛋白在 66.7%

的患者标本中表达下调,且在 66.7% 的肿瘤标本中其启动子是高度甲基化的,而相应的 *hMSH2* 蛋白表达的减少在 29.5% 的标本中存在,其启动子的高度甲基化存在于 34.3% 的肿瘤标本中。以上研究表明,在 NSCLC 患者中 *hMLH1* 与 *hMSH2* 是主要改变的错配修复基因,启动子区的甲基化是其表达下降的主要机制。Seng 等<sup>[18]</sup>研究了 239 例 NSCLC 中染色体 3p 区域 *hMLH1* 等基因的启动子区的甲基化情况,发现 *hMLH1* 的甲基化程度为 35.7%,且其甲基化与患者较差的预后有关。由此进一步可知 *hMLH1* 启动子甲基化与 NSCLC 的病理生理密切相关。通过大量的资料表明, DNA 错配修复基因的甲基化是引起其在肺癌中表达下调的主要机制之一,这对肺癌的诊断及治疗提供了另外一种科学依据。

### 2.4 微卫星不稳定(MSI)与肺癌

在 DNA 复制过程中,聚合酶发生滑链,常常导致微卫星区域出现一个至多个核苷酸的增加或缺失,从而出现微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)现象。MMR 系统可发挥 DNA 复制后修复功能,修复新生链中的突变,但 MMR 系统功能缺陷则导致基因组不稳定,故 MSI 就成为 MMR 系统功能缺陷的特异性表型。陈国安等<sup>[19]</sup>用 RT-PCR 和变性聚丙烯酰胺凝胶电泳—银染法检测 46 例原发性肺癌组织中 5 种 MMR 基因(*hMSH2*、*hMLH1*、*hPMS1*、*hPMS2*、*hMSH6*)的表达及 6 种微卫星的改变情况,发现 5 种 MMR 基因 mRNA 在肺癌组织中表达降低的发生率为 13.0%~32.6%,至少一种基因 mRNA 表达降低的发生率为 58.7%,39.1% 的病例有至少 2 种基因 mRNA 下调, mRNA 表达下调在 MSI 或杂合性丢失( $\geq 2$  个位点)阳性患者中占 95.8%,而在阴性患者中占 18.2%,两者差异显著。这表明肺癌组织中错配修复功能降低,且与微卫星改变有关。在多种肺癌中,一些四核苷酸重复标记的区域发现有较多的 MSI,同时在这些存在 MSI 的患者中发现 DNA 错配修复蛋白有改变。Chang 等<sup>[20]</sup>调查了 68 例患者中 *hMLH1* 蛋白的表达及 MSI 的频率,发现在 41% 的患者中检测到 MSI,且存在 MSI 的患者中有 77% 的患者 *hMLH1* 蛋白表达明显减少,同时在 60.9% 的 NSCLC 患者中检测到 *hMLH1* 蛋白表达的改变。表明检测 MSI 在肺癌早期诊断中是一种十分重要的手段, MSI 与 DNA 错配修复基因的表达存在显著关联。Takahashi 等<sup>[21]</sup>发现铬

肺癌患者中复制错误(replication error, RER)的频率比较高,通过使用免疫组织化学方法研究了35例铬肺癌及26例非铬肺癌中hMLH1与hMSH2的蛋白质表达情况,并将MSI分析结合起来进行研究,发现在铬肺癌中hMLH1与hMSH2蛋白抑制率显著大于非铬肺癌。在铬肺癌中,hMLH1表达抑制率在RER(++)(有三个或多于三个微卫星位点)组中显著高于RER(-)(微卫星不稳定性无或一个位点)和RER(+)(有两个微卫星不定位点)。表明在铬肺癌中,hMLH1蛋白表达的失活与较高的MSI存在显著的关联性。

但也有研究表明,在NSCLC中MSI的频率并非很频繁,在108例患者中只有7例患者有MSI,且其只发生在5号染色体上6个检测点中的一个上<sup>[22]</sup>。而在SCLC中,45%的原初癌中发现有MSI,他们以核苷酸的删除或重复形式出现。也有研究表明在NSCLC中,MSI比较少见且被限制在一个标记时期内,同时另外的研究表明38例NSCLC中MSI不仅频繁(34%)并且影响多个标记时期<sup>[23]</sup>。虽然在大多数肺癌中发现有MSI与MMR基因表达下调有关,为肺癌的诊断提供了一种新的依据,但微卫星不稳定性与肺癌的关系是否与其他(如吸烟)因素有关还有待进一步研究。

## 2.5 MMR系统与肺癌的耐药性

化疗是肿瘤治疗的有效方法之一,但肿瘤细胞耐药性的产生导致化疗疗效的降低,是肿瘤药物治疗中的一大难点。研究发现,MMR基因缺陷的肺癌患者可以产生化疗药物耐受,尤其对以DNA为作用靶点的化学药物如烷化剂、抗代谢药及甲基化物等。MMR系统在肿瘤化疗耐药性产生中的作用,目前主要集中在对hMLH1和hMSH2作用的研究。郭芮伶等<sup>[24]</sup>用RT-PCR及Western blot法检测H446细胞及其多药耐药细胞H446/DDP中hMLH1、hMSH2的mRNA表达和蛋白表达水平,甲基化特异性PCR法检测hMLH1、hMSH2启动子CpG岛甲基化状态,发现H446/DDP细胞中hMLH1、hMSH2的mRNA及蛋白水平均较H446细胞显著降低,且其启动子甲基化程度明显增强。这表明DNA错配修复基因hMLH1、hMSH2启动子甲基化诱导其表达下调可能是小细胞肺癌患者获得性耐药的重要机制之一。Scartozzi等<sup>[25]</sup>使用免疫组化法分析了93例接受顺铂和卡铂化疗的NSCLC患者中hMLH1和hMSH2蛋白

的表达水平,发现在18%的患者中有hMLH1表达的缺失,在45%的患者中有hMSH2表达的缺失。通过中位生存期的研究发现,顺铂和卡铂治疗对hMLH1和hMSH2表达正常与缺失的患者的中位生存期时间影响明显不同,hMLH1和hMSH2表达缺失患者的中位生存期大于正常表达的患者,这是因为化疗药物主要引起DNA损伤而使癌细胞死亡,而MMR系统是修复DNA损伤的,表明hMLH1和hMSH2表达的缺失使细胞对顺铂和卡铂的耐药性增强了,可知hMLH1和hMSH2的失活与细胞对顺铂和卡铂的耐药性有关。

## 2.6 MMR系统与肺癌的治疗及预后

通过分析肺癌患者中某些MMR基因的表达情况,同样可用于肺癌患者的预后判断。Seng等<sup>[17]</sup>研究了239例NSCLC患者中hMLH1的表达,发现hMLH1表达的减少与存活率有着显著地相关性,hMLH1甲基化在非吸烟女性肺癌患者中是一个潜在的存活率较差的预后因素。Hsu等<sup>[26]</sup>调查研究了156例NSCLC患者及235例健康人中hMSH2 g1VS12-6T>C多态性的频率,发现hMSH2 g1VS12-6T>C的T/T基因型多态性在NSCLC患者中是一个较差的预后指标。Shih等<sup>[14]</sup>对165例NSCLC患者以及193例健康者的hMLH1基因型进行分析,发现纯合变异A/A表型不仅会显著提高患肺癌的风险,且纯合变异A/A表型的患者预后较差,特别是在吸烟的男性或鳞状细胞肺癌患者中,表明hMLH1 93G-A的多态性与肺癌的易感性及预后有着显著地相关性。Seng等<sup>[18]</sup>研究了239例NSCLC中染色体3p区域hMLH1等基因的启动子区的甲基化情况,发现hMLH1的甲基化与患者较差的预后有关。Wang等<sup>[15]</sup>对77例可切除NSCLC组织标本研究发现痰标本中hMLH1启动子甲基化可作为NSCLC的一个潜在的诊断指标。大量的研究表明MMR中某些基因在肺癌患者中是潜在的诊断及预后指标,对NSCLC患者的风险评估与疾病监测有着重要的作用与意义。

## 3 结语及展望

大量的研究表明,MMR系统与肺癌的发生发展密切相关,DNA错配修复系统的缺陷会直接影响肺癌的发生发展,并且在肺癌的诊断、治疗及预后中具有潜在的生物标记作用。目前认为,MMR系统的缺陷主要是由于基因多态性及甲基化使hMLH1、

*hMSH2*等错配修复基因表达异常,导致错配修复功能的降低而引起肺癌的发生。虽然近年来对MMR系统特别是其中的某些基因、蛋白的研究取得了很大进展,但仍存在很多疑问,如肺癌中其他修复基因的作用机制;肺癌中*hMSH2*等蛋白表达下调的机制;肺癌中DNA错配修复是如何自身调控的;DNA修复系统的缺失对其他癌基因、抑癌基因的影响等。本实验室在前期研究中发现,目前研究较热的微小RNA与MMR的调控存在一定关系,如在肺癌细胞中*let-7*低表达,而*miR-17-92*高表达,同时*hMLH1*低表达,提示*let-7*或*miR-17-92*对*hMLH1*有调控作用(未发表数据)。在低氧环境中,*miR-210*与*miR-373*能分别调节同源依赖修复(homology-dependent repair, HDR)及核酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)中重要蛋白因子的表达水平<sup>[27]</sup>。在遗传性非息肉病性结直肠癌中,*miR-155*能负调节MMR系统核心蛋白*hMLH1*或*hMSH2*的表达,研究表明*miR-155*调节MMR蛋白是癌症发生的一个重要作用机制<sup>[28]</sup>。这些发现为研究MMR系统在肺癌发生发展过程中的调控机制提供了一个新方向,对微小RNA及错配修复系统将会有更深的认识。随着对肺癌及错配修复的深入研究,相信人们将会进一步了解错配修复系统在肺癌中的确切作用,为肺癌的病因研究及早期诊断、治疗、预后等方面提供依据。

### 参考文献 (References)

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-49.
- 项永兵. 中国恶性肿瘤高发地点资料的分析和利用. *中国肿瘤* 2005; 14(9): 562-9.
- Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 681-710.
- L 雥ez de Saro FJ, Marinus MG, Modrich P. The beta sliding clamp binds to multiple sites within MutL and MutS. *J Biol Chem* 2006; 281(20): 14340-9.
- Jun SH, Kim TG, Ban C. DNA mismatch repair system. Classical and fresh roles. *FEBS J* 2006; 273(8): 1609-19.
- Jascur T, Boland CR. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer* 2006; 119(9): 2030-5.
- Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18(1): 85-98.
- Kouso H, Yoshino I, Miura N, Takenaka T, Ohba T, Yohena T, *et al.* Expression of mismatch repair proteins, *hMLH1/hMSH2*, in non-small cell lung cancer tissues and its clinical significance. *J Surg Oncol* 2008; 98(5): 377-83.
- Kanellis G, Chatzistamou I, Koutselini H, Politi E, Gouliamos A, Vlahos L, *et al.* Expression of DNA mismatch repair gene *MSH2* in cytological material from lung cancer patients. *Diagn Cytopathol* 2006; 34(7): 463-6.
- Xinarianos G, Liloglou T, Prime W, Maloney P, Callaghan J, Fielding P, *et al.* *hMLH1* and *hMSH2* expression correlates with allelic imbalance on chromosome 3p in non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 2000; 60(15): 4216-21.
- Vageli D, Daniil Z, Dahabreh J, Karagianni E, Vamvakopoulou DN, Ioannou MG, *et al.* Phenotypic mismatch repair *hMSH2* and *hMLH1* gene expression profiles in primary non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2009; 64(3): 282-8.
- Cooper WA, Kohonen-Corish MR, Chan C, Kwun SY, McCaughan B, Kennedy C, *et al.* Prognostic significance of DNA repair proteins *MLH1*, *MSH2* and *MGMT* expression in non-small-cell lung cancer and precursor lesions. *Histopathology* 2008; 52(5): 613-22.
- Jung CY, Choi JE, Park JM, Chae MH, Kang HG, Kim KM, *et al.* Polymorphisms in the *hMSH2* gene and the risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4): 762-8.
- Shih CM, Chen CY, Lee IH, Kao WT, Wang YC. A polymorphism in the *hMLH1* gene (-93G → A) associated with lung cancer susceptibility and prognosis. *Int J Mol Med* 2010; 25(1): 165-70.
- Suter CM, Martin DI, Ward RL. Hypomethylation of *hMLH1* retro transposons in colorectal cancer and adjacent normal tissue. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19(2): 95-101.
- Wang YC, Lu YP, Tseng RC, Lin RK, Chang JW, *et al.* Inactivation of *hMLH1* and *hMSH2* by promoter methylation in primary non-small cell lung tumors and matched sputum samples. *J Clin Invest* 2003; 111(6): 887-95.
- Hsu HS, Wen CK, Tang YA, Lin RK, Li WY, Hsu WH, *et al.* Promoter hypermethylation is the predominant mechanism in *hMLH1* and *hMSH2* deregulation and is a poor prognostic factor in nonsmoking lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(15): 5410-6.
- Seng TJ, Currey N, Cooper WA, Lee CS, Chan C, Horvath L, *et al.* *DLEC1* and *MLH1* promoter methylation are associated with poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 375-82.
- 陈国安, 刘天菊, 孙 燕, 李申德, 杨德昌. 肺癌组织中错配修复基因 mRNA 表达. *中国肺癌杂志* 2000; 3(1): 14-6.
- Chang JW, Chen YC, Chen CY, Chen JT, Chen SK, Wang YC. Correlation of genetic instability with mismatch repair protein expression and P53 mutations in NSCLC. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5): 1639-46.
- Takahashi Y, Kondo K, Hirose T, Nakagawa H, Tsuyuguchi M, Hashimoto M, *et al.* Microsatellite instability and protein expression of the DNA mismatch repair gene, *hMLH1*, of lung

- cancer in chromate-exposed workers. *Mol Carcinog* 2005; 42(3): 150-8.
- 22 Zimmerman PV, Smith PJ. Microsatellite instability and other molecular abnormalities in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1995; 55(1): 28-30.
- 23 Wang JC, Su CC, Xu JB, Chen LZ, Hu XH, Wang GY, *et al.* Novel microdeletion in the transforming growth factor beta type II receptor gene is associated with giant and large cell variants of non-small cell lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46(2): 192-201.
- 24 郭芮伶, 吴国明, 戢福云, 徐顺贵. DNA 错配修复基因甲基化在 H446 细胞获得性耐药中的作用. *第三军医大学学报* 2007; 29(23): 2247-9.
- 25 Scartozzi M, Franciosi V, Campanini N, Benedetti G, Barbieri F, Rossi G, *et al.* Mismatch repair system status correlates with response and survival in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 53(1): 103-9.
- 26 Hsu HS, Lee IH, Hsu WH, Kao WT, Wang YC. Polymorphism in the hMSH2 gene (gISV12-6T >C) is a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 58(1): 123-30.
- 27 Crosby ME, Kulshreshtha R, Ivan M, Glazer PM. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res* 2009; 69(3): 1221-9.
- 28 Valeri N, Gasparini P, Fabbri M, Braconi C, Veronese A, Lovat F, *et al.* Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(15): 6982-7.

## DNA Mismatch Repair and Lung Cancer

Zhi-Wei Zhong, Lin Pan, Xiang-E Long, Yan-Ping Le, Zhao-Hui Gong\*

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Although the more studies of the lung cancer are carried out in recent years, the precise mechanism of lung carcinogenesis and development remains unclear. DNA mismatch repair (MMR) is one of the important post-replication repair systems and it plays a crucial role in ensuring DNA replication fidelity, regulating gene mutation and maintaining genome stability. Recent studies demonstrate that MMR system is closely related to lung carcinogenesis, therapy and prognosis. This review mainly focuses on the progress of DNA MMR system in lung cancer.

**Key words** DNA mismatch repair; microsatellite instability; gene polymorphism; lung cancer

Received: July 13, 2010 Accepted: August 19, 2010

This work was supported by the Natural Science Foundation of Ningbo (No.2009A610187)

\*Corresponding author. Tel: 86-574-87600754, E-mail: zhaohui@ncrci.org.cn