

p53 与 HPV 相关性宫颈癌

李新敏,潘晓琳

关键词:宫颈癌;p53;HPV;治疗

中图分类号:R730.54;R737.33 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)10-0798-03

0 引言

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,居女性生殖系统恶性肿瘤的第二位,每年都有 370 000 新发病例,而且约 190 000 妇女死于这种疾病。近几年来由于普查和宫颈损伤后治疗的进步,发达国家宫颈癌发病率和死亡率显著下降;发展中国家宫颈癌发病率约占女性恶性肿瘤的 20%~30%,仍是威胁女性健康的主要问题之一。因此宫颈癌的病因、发病机制和治疗的研究受到国内外学者的高度重视。

1 HPV 与宫颈癌

分子流行病学已经明确表明高危型人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)是宫颈癌的主要致病因素。在几乎所有宫颈鳞癌(大于99.7%)和大于70%的宫颈腺癌中可以检测到 HPV^[1]。目前已经发现 130 余种 HPV 亚型,大约 40 种感染生殖系统,这些亚型包括低危型 HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81 以及 CP6108;和高危型 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、59、68、73 以及 82^[2]。其中高危型 HPV16 和 18 与宫颈癌的发生相关性最强。

HPV 的基因为双链闭环 DNA,直径约 55 nm,长度约 7.9 kb,只有一条链编码开放阅读框(ORFs),由早期基因(E)、晚期基因(L)和非编码区(上游调控区或长控制区)组成。早期基因有 E1、E2、E4、E5、E6 和 E7,这些基因在病毒感染机体初期表达并调控病毒 DNA 复制、翻译和细胞周期转化等功能。其中 E6 和 E7 在细胞永生和转化方面作用最强,与 HPV 相关性宫颈癌关系也最密切。

HPV16 E6 编码蛋白长度为 151 个氨基酸,大

部分为阳性。该蛋白结构上含有四个 Cys-X-X-Cys 基序,可形成两个锌指直接和锌结合,具有转录活性、细胞转化、永生化和与细胞蛋白结合的重要功能;另一个结构是 PDZ 结合区,该结合区可以调节棘细胞层细胞增殖,通过干扰正常细胞的黏附性使肿瘤向恶性发展。

尽管女性肛门生殖器 HPV16 的感染率可达 50%~70%,但是只有不到 5%感染高危型 HPV 的妇女发展为宫颈上皮内瘤(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),而且只有 10%~20%的 CIN 患者进展成浸润性癌。这些表明其他病毒或者非病毒高危因素也影响着 HPV16 对机体的作用。已有研究明确病毒本身的作用不容忽视,比如 HPV 感染持续存在,癌基因 E6 和 E7 的持续表达,病毒 DNA 整合到宿主细胞染色体上以及 E2 基因的失活均可使 CIN 发展成肿瘤^[3];而宿主方面,HLA 的基因型和 p53 的多态性以及宿主的细胞免疫对宫颈癌的发生也非常重要^[4,5]

2 p53 与宫颈癌

2.1 p53 的特性

p53 是细胞生长分化的关键抑癌基因,已发现与一半以上人类癌症相关。人类 p53 基因定位于 17p 13.1,有 11 个外显子组成,编码 53kD 核酸蛋白。该蛋白含有 393 个氨基酸,从结构上分为 4 个功能区:氨基端的前 42 个氨基酸构成转录激活区,正性调控 GADD45、p21、bax 和 IGF-BP3 等基因;中央区域从第 102 个到 292 个氨基酸是 p53 的 DNA 结合区;从第 342 个到 355 个氨基酸是寡氨基酸必需的 AA 四聚区;羧基端从第 367 个到 393 个氨基酸是 p53 结合特定序列的空间或构象调控区。

细胞正常生长情况下,p53 并不是必需,且半衰期短,在细胞内含量低。如果细胞内 DNA 受到损伤或其他异常增殖刺激,p53 被激活,蛋白表达量增加,然后与下游基因 p16、p27、p21 和 GADD45 相互作用,抑制细胞周期素/细胞周期素依赖性激酶复合物,使细胞周期停滞在监测点进行 DNA 修复。修

收稿日期:2006-11-27;修回日期:2007-01-23

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30560046);新疆地方与民族高发省部共建教育部重点实验室开放课题资助项目 2005-2)

作者单位:832002 石河子大学新疆地方与民族高发教育部重点实验室/医学院病理教研室

通讯作者:潘晓琳, E-mail:pxl1025@yahoo.com.cn

作者简介:李新敏(1979-),女,硕士,主要从事肿瘤分子学研究

复成功,细胞周期继续进行;修复失败,p53 蛋白又激活诸如 bax、bcl-2、c-myc 等调控蛋白,诱导凋亡。因此 p53 在诱导细胞周期停滞、修复损伤的 DNA 以及诱导细胞凋亡等方面发挥着重要作用。如果 p53 功能失活或者被降解,就会导致受损的 DNA 进入细胞周期,细胞无限制增殖导致肿瘤发生。

2.2 p53 codon 72 多态性与 HPV 相关性宫颈癌

1987 年,从正常人体细胞中克隆出 p53cDNA,发现 p53 基因第 4 外显子第 72 位密码子(p53 codon 72)存在两种变异形式:编码脯氨酸(Proline,p53Pro)的 CCC 和编码精氨酸(Arginine,p53Arg)的 CGC。在实体肿瘤中,p53 的突变和杂合性缺失很常见,但是这些现象却很少发生在宫颈癌中^[6]。那么 p53 codon 72 的多态性分布是否影响宫颈癌的发生发展?1998 年 Storey 等^[7]首次发现 p53Arg 纯合型的个体更易感染 HPV,其患宫颈癌的几率是 Pro 型个体的 7 倍。此后,在不同国家、地区和民族中研究结果尽管不一致,但都表明 p53 codon 72 的多态性与宫颈癌的发生发展密切相关。

这种相关性主要表现在:

第一,p53Arg 蛋白通过 E6 诱导的泛素途径被降解的程度随 HPV E6 量的增加而增加,而 p53Pro 仅有轻微降解^[8]。p53 的降解目前发现有两种途径:一是宫颈上皮细胞没有感染 HPV,或者感染后细胞内仅有微量的 HPV E6 表达时,p53 的降解主要通过 MDM2 介导的泛素途径^[9];二是机体感染 HPV 后宫颈上皮细胞内 HPV E6 大量表达,p53 的降解就完全依赖 HPV E6 介导的泛素途径^[9]。

第二,p53 codon 72 的两种基因型均有转录激活功能,且与特定 DNA 序列结合能力无差异;但是作为转录激活因子,p53Pro 的转录活性比 p53Arg 强。此外,HPV E6 还可以直接与 p53 的 C 端直接作用以及通过与转录激活因子 CBP/P300 结合作用,使 p53 丧失转录激活特定序列的重要生物功能^[10]。

第三,p53Pro 有显著的 G1/S 期阻滞作用;同等条件下,p53Arg 阻滞作用不明显^[11],这是因为 p53Pro 比 p53Arg 更显著激活其下游基因 p21mRNA 的表达。但是 p53 codon 72 两种基因型可能均不影响 G2/M 期监测点。

第四,p53Arg 比 p53Pro 更有效诱导细胞凋亡,且 p53Arg 诱导凋亡的能力是 p53Pro 型的 5~10 倍^[11-13]。这可能是因为 p53Arg 更易与 MDM2 蛋白结合,增加 p53 的核输出和线粒体定位能力,前者与线粒体蛋白(GRP75)作用后,其凋亡能力被增强;而且 p53Arg 比 p53Pro 更有效激活凋亡基因

PUMA、NOXA、AIP1 和 PIGPC1 的启动子,促进凋亡。

同时还发现 p73 作为 p53 家族的另外一个抑癌基因,与 p53 在中央 DNA 结合区域有同源性,二者有相似的功能;p73 有可能辅助 p53 起抑癌作用。最近的研究表明 p53Arg 比 p53Pro 更容易与 p73 结合形成稳定复合物,使 p73 丧失结合 DNA、转录激活特定序列和诱导凋亡能力。这可能是因为 p53 富于脯氨酸的 SH3 区和一种或多种细胞蛋白作用加强了 p73 与 p53Arg 的结合,形成复合物使 p53 和 p73 均丧失正常的抑癌功能^[14]。

3 p53 在 HPV 相关性宫颈癌中的治疗

虽然宫颈癌的治疗仍是以手术为主,但目前研究热点主要集中在病因和发病机制。

首先,针对 HPV 感染,大量的资料显示 HPV 疫苗的临床应用可能有着良好的前景,HPV 疫苗既可以预防 HPV 感染又可以干扰感染后病毒对机体的作用^[15,16]。还有学者针对感染病毒后的机体,用大分子物质(GTE6)干扰 HPV16 E6 与 p53 蛋白的作用,使 p53 不被降解而发挥正常的抑癌功能^[17]。

其次,化疗药物的应用。2002 年,Chou 等^[18]研究发现砷酸钠可抑制 HPV16 阳性宫颈癌 SiHa 细胞中 HPV E6 和 E7 表达,使 p53 和 pRB 释放,表达量增加,并激活下游基因 p21、MDM2 和 CDC25A 以及 cyclinB 等细胞周期调控基因,使细胞周期停滞,诱导凋亡,达到治疗 HPV 阳性宫颈癌的目的。

在其他肿瘤如肺癌、头颈部晚期鳞癌,联合应用羟基喜树碱、顺铂、阿霉素、依托泊甙、5-氟尿嘧啶、左旋苯丙氨酸氮芥和紫杉醇综合治疗时,发现 p53Arg 个体的治疗效果较好,生存率较高,预后也好^[13,19]。这表明 p53 codon 72 的多态性差异在分子水平上可以给临床治疗和疾病预后很大帮助,但是深入的机制需要进一步探讨。

4 展望

宫颈癌的发生发展是个多因素多步骤的过程,HPV 感染是宫颈癌发生的启动事件,并不是癌症发生不可缺少的因素;而诸如环境因素、生活方式及遗传易感性等方面对 HPV 致癌也十分重要。目前的研究还只是从单一的方面出发,还需要从多角度多层次深入研究,多方位为宫颈癌预防、诊断和治疗提供指导。

参考文献:

[1] Andersson S,Rylander E,Larsson B,et al. The role of human



- papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis [J]. Eur J Cancer ,2001 ,37(2) :246-250.
- [2] De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses[J]. Virology ,2004 ,4(1) :17-27.
- [3] Maciag PC, Villa LL. Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer[J]. Braz J Med Biol Res ,1999 ,32(7) :915-922.
- [4] Lichtig H, Algrisi M, Botzer LE, et al. HPV16 E6 natural variants exhibit different activities in functional assays relevant to the carcinogenic potential of E6 [J]. Virology ,2006 ,350(1) :216-227.
- [5] Koushik A, Ghosh A, Duarte-Franco E, et al. The p53 codon 72 polymorphism and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Cancer Detect Prev ,2005 ,29(4) :307-316.
- [6] Kim YT, Zhao M. Aberrant cell cycle regulation in cervical carcinoma[J]. Yonsei Med J ,2005 ,46(5) :597-613.
- [7] Storey A, Thomas M, Kalita A, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer[J]. Nature ,1998 ,393(6682) :229-234.
- [8] Hietanen S, Lain S, Krausz E, et al. Activation of p53 in cervical carcinoma cells by small molecules[J]. Proc Natl Acad Sci USA ,2000 ,97(15) :8501-8506.
- [9] Hengstermann A, Linares LK, Ciechanover A, et al. Complete switch from Mdm2 human papillomavirus E6-mediated degradation of p53 in cervical cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA ,2001 ,98(3) :1218-1223.
- [10] Thomas MC, Chiang CM. E6 oncoprotein represses p53-dependent gene activation via inhibition of protein acetylation independently of inducing p53 degradation[J]. Mol Cell ,2005 ,17(2) :251-264.
- [11] Pim D, Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression [J]. Int J Cancer ,2004 ,108(2) :196-199.
- [12] Dumont P, Leu JI, Della Pietra AC 3rd, et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential[J]. Nat Genet ,2003 ,33(3) :357-365.
- [13] Sullivan A, Syed N, Gasco M, et al. Polymorphism in wild-type p53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo [J]. Oncogene ,2004 ,23(19) :3328-3337.
- [14] Marin MC, Jost CA, Brooks LA, et al. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour [J]. Nat Genet ,2000 ,25(1) :47-54.
- [15] Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines[J]. J Clin Invest ,2006 ,116(5) :1167-1173.
- [16] Crosbie EJ, Kitchener HC. Human papillomavirus in cervical screening and vaccination[J]. Clin Sci (Lond) ,2006 ,110(5) :543-552.
- [17] Griffin H, Elston R, Jackson D, et al. Inhibition of papillomavirus protein function in cervical cancer cells by intrabody targeting[J]. J Mol Biol ,2006 ,355(3) :360-378.
- [18] Chou RH, Huang H. Restoration of p53 tumor suppressor pathway in human cervical carcinoma cells by sodium arsenite [J]. Biochem Biophys Res Commun ,2002 ,293(1) :298-306.
- [19] Nelson HH, Wilkojmen M, Marsit CJ, et al. TP53 mutation, allelism and survival in non-small cell lung cancer [J]. Carcinogenesis ,2005 ,26(10) :1770-1773.

[编辑校对:贺文]

· 简讯 ·

欢迎订阅《白血病·淋巴瘤》杂志

《白血病·淋巴瘤》是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的国内唯一专门针对血液系统恶性肿瘤的学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录,为中国科技核心期刊、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目:专论、基础研究、临床研究、讲座、综述、标准与指南、短篇及个案报告、消息等。

《白血病·淋巴瘤》为双月刊,大16开,80页,随文插印彩图,每逢双月25日出版。每期定价6.00元,全年36.00元。本刊刊号ISSN 1009-9921 CN11-5356/R,邮发代号:22-107,国外发行代号BM4754(中国图书贸易总公司),全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误,可直接汇款至编辑部补订。

联系地址:山西省太原市职工新街3号 邮编:030013

联系电话:0351-4650389,4650386 传真:0351-4651415

E-mail:bxblbl@163.com, bxblbl@sina.com 网址:http://www.bxblbl.com.cn