

宫颈癌患者中 FHIT、p16 的表达情况

高 莹^{1,2}, 宋德旭^{1,2}, 窦鹏挥^{2*}

¹佳木斯大学 黑龙江佳木斯

²佳木斯大学附属第一医院肿瘤综合科 黑龙江佳木斯

【摘要】近几年来, 由于宫颈癌筛查的普遍应用以及 HPV 疫苗的预防接种, 使得宫颈癌前病变及部分宫颈癌早发现早治疗, 但其发病率及死亡率仍未见明显下降, 且发病率愈来愈趋向年轻化。脆性组氨酸三联体(FHIT)、p16 基因在多瘤种中均有表达。本文针对宫颈癌患者中 FHIT、p16 的表达情况进行综述。

【关键词】宫颈癌; 脆性组氨酸三联体 (FHIT); p16; 组织; 表达

【收稿日期】2023 年 10 月 17 日 **【出刊日期】**2023 年 11 月 22 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230347

Expression of FHIT and p16 in cervical cancer patients

Xuan Gao^{1,2}, Dexu Song^{1,2}, Penghui Dou^{2*}

¹Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

²Department of Oncology Comprehensive Treatment, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

【Abstract】 In recent years, due to the widespread application of cervical cancer screening and HPV vaccine vaccination, cervical precancerous lesions and some cervical cancers have been found and treated early, but their incidence rate and mortality have not decreased significantly, and the incidence rate is becoming younger and younger. Fragile histidine triad (FHIT) and p16 genes are expressed in multiple tumor species. This article reviews the expression of FHIT and p16 in cervical cancer patients.

【Keywords】 Cervical cancer; Fragile histidine triad; p16; Organization; Expression

宫颈癌 (Cervical Cancer, CC) 是人类妇科最常见恶性肿瘤之一, 对全世界的妇女生命健康造成了严重威胁。宫颈癌是危害全世界妇女身体健康的第四位高发恶性肿瘤, 据世界肿瘤统计报道, 二零二零年大约有 60.4 万例宫颈癌的新发患者, 有 34.2 万妇女因宫颈癌而去世。在全世界, 宫颈癌也是妇女中的第六位高发恶性肿瘤^[1]。

经流行病学调查及分子生物学研究证实, 人类乳头状瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 感染是宫颈癌病因学中的主要危险因素。但并非每个 HPV 阳性女性都会患上宫颈癌, 而且大多数 HPV 感染是属于短暂性的, 会自发清除的。从宫颈的癌前病变, 到最后临床确诊为宫颈癌, 会花费几年甚至几十年的时间。早期的宫颈癌发病症状较为隐匿, 直到发展到中期至晚期时, 其恶性程度较高。所以为了实现临床的诊断与治

疗, 急需一种简单易行的分子生物学筛查标记物, 可以延长宫颈癌患者的生存时间。

1 FHIT

1.1 FHIT 的分子结构及表达

人类 3 号染色体的短臂是人类恶性疾病中常见的染色体改变部位。在 3p 的四个主要区域 (3p25、3p21.3、3p14.2 和 3p12) 中, 有报道称在肾癌、肺癌和乳腺癌等癌症中有等位基因丢失。3p14.2 区域对于癌症研究人员特别感兴趣, 因为它包括最活跃的常见易碎位点 (FRA3B 基因)。常见脆性位点 FRA3B 的缺失确实发生在人类前期, 可能是最常见和最早的变化。FRA3B 与 FHIT 基因重叠, FRA3B 脆性通常导致癌前和癌症细胞中 FHIT 外显子缺失和 FHIT 表达缺失。3p14.2 可能是癌症发生或进展的重要基因组。在一些家族性癌症综合征中, 基因组不稳定是由于 DNA 修复或 DNA

作者简介: 高莹 (1998-) 女, 黑龙江人, 硕士研究生, 主要研究方向为恶性肿瘤的诊断和治疗;

*通讯作者: 窦鹏挥

损伤反应所必需的“DNA 看护”基因的遗传突变而发展。然而, 在散发性癌症中, 在基因组不稳定性上升之前, 已知的 DNA 看守基因很少发生突变。有人提出, 在散发性肿瘤发生的早期阶段, 活化的致癌基因通过细胞周期进程的失调诱导复制应激, 导致染色体不稳定, 首先是在常见的脆弱位点, 后来是在整个基因组。

一份报告证实了这一观点, 该报告称, 由于过早进入 S 期, 激活的癌基因的表达在核苷酸库水平上不足以支持正常的 DNA 复制。虽然癌基因激活可以在体外和小鼠模型中诱导复制应激, 但它也激活 DNA 损伤反应检查点并导致细胞衰老, 形成癌症进展的屏障。如果没有灭活 DNA 损伤反应基因的突变或细胞周期检查点的实验操作, 转化就不会发生。这表明, 在基因未操纵的模型中, 基因组不稳定或突变多样性发生在癌基因激活之前。此外, 最近的研究发现, 在一小部分健康个体中存在克隆体细胞镶嵌现象。这些染色体异常在老年人中更为普遍, 并且发生在致癌之前, 这与基因组不稳定发生在致癌基因激活之前的观点一致。也有人认为, 由于具有微卫星不稳定性但不具有染色体不稳定性的癌症类似的表达被提议诱导染色体不稳定的活化致癌基因, 因此这些致癌基因实际上不会引起染色体改变。

1996 年, 对该基因组区域进行了深入研究, 最终鉴定出了脆性组氨酸三联体 (FHIT) 基因, 长度为 111kb, 翻译出 10 个外显子, 其中包含 FHIT 蛋白由 147 个氨基酸组成。FHIT 缺失最常见于肺癌、食管癌、乳腺癌、喉癌、胃癌、皮肤癌、胰腺癌、宫颈癌和肾癌等上皮性癌。也有许多癌前病变中 FHIT 蛋白表达位点的缺失, 表明 FHIT 在癌症发展早期具有抑癌作用。基因组不稳定性通过加速突变的获得来驱动肿瘤发生, 这些突变提供了选择性克隆扩增和逃离正常细胞限制。基因组不稳定性的表达包括染色体不稳定性、微卫星不稳定性和以点突变频率增加为代表的的不稳定性。染色体不稳定是最常见的基因组不稳定性形式, 发生在大多数散发性癌症中, 包括结构染色体畸变(易位、反转、缺失和重复)或数量异常(非整倍体、三倍体、四倍体)。在散发性乳腺癌中, FHIT 缺失也发生在癌前阶段, 主要发生在浸润前发育不良阶段, FHIT 缺失 70% 发生在导管原位癌中, 杂合性缺失 25% 发生在导管内增生的位点。FHIT 缺失在食管、子宫颈、口腔和其他器官组织癌前病变中也很常见, 这表明, 在许多不同类型的癌症中, FHIT 在抑制早期癌前病变和癌前病变的形成方面发挥着重要作用^[2]。

1.2 FHIT 与宫颈癌

FHIT 主要位于细胞核内, 尽管某些细胞类型也存在细胞质染色。口腔鳞状上皮、乳腺导管上皮、子宫颈鳞状上皮和输卵管化生上皮、食管鳞状上皮, 唾液腺和支气管上皮均强烈表达核蛋白。在结缔组织中, FHIT 在包括巨噬细胞、树突状细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞在内的组织细胞中显示出强烈的细胞质表达^[3]。董仙萍等^[4]研究显示, 宫颈癌和宫颈上皮内瘤变组织中 FHIT 基因的阳性表达率低于正常宫颈组织, 宫颈癌组织与宫颈上皮内瘤变组织进行对比, 前者阳性率又低于后者, 通过此项研究, FHIT 有作为筛查宫颈癌前病变的潜力。张茹等^[5]研究表明宫颈癌组织中 FHIT 蛋白的表达与病理、临床分期有关。卢建军等^[6]研究表明, 宫颈癌组织中 FHIT 的表达与分化程度、分期及高危亚型 HPV 感染有关, 与组织分化程度, 分期, 以及合并高危亚型 HPV 感染呈负相关, 即越低、越晚、合并感染, FHIT 表达越高。

2 p16

2.1 p16 的分子结构及表达

p16 又称 MTS1、CDRN2 或者 INK4A, p16 基因属于 INK4 基因家族, 由四个成员组成: p16INK4A、p15INK4B、p18INK4C 和 p19INK4D, 所有这些成员都具有共同的生物学特性, 即抑制细胞生长和抑制肿瘤。p16 是继 p53 之后第二常见的肿瘤抑制基因。它被认为是家族性黑色素瘤基因。p16 的免疫组织化学在不同的病理场景中具有明确的作用。它用于区分促结缔组织增生性黑色素瘤和反应性纤维增生, 前者表现出强烈的核阳性。在其他类型的黑色素瘤中, p16 蛋白表达丢失。良性间皮瘤增殖倾向于保留核 p16 免疫反应性, 而恶性间皮瘤失去表达。然而, p16 荧光原位杂交分析被推荐用于恶性间皮瘤的检查。p16 免疫组织化学的另一个常见应用是作为人乳头瘤病毒 (HPV) 感染的指标, 并且 p16 蛋白在 HPV 相关肿瘤中过表达。在这种情况下, p16 的免疫阳性率应该是强的、弥漫性的、细胞核或细胞核和细胞质的。p16 的另一个用途是证明 p16 在高分化和去分化脂肪肉瘤中的免疫阳性。p16 基因位于人类第 9 号染色体短臂 2 区 1 带区域 (9P21), 总长度为 8.5kb。该基因由 2 个内含子和 3 个外显子组成, 其中外显子的长度分别为 126bp、30bp 和 11bp。p16 是一种周期素依赖性激酶抑制剂, 通过减缓细胞从 G1 期向 S 期的进展, 在细胞周期调控中发挥重要作用。它通常在健康细胞中低浓度表达, 但在 HSIL 和宫颈癌中过度表达, 正常情况下, 可以防止视网膜母细胞

瘤蛋白磷酸化, 从而调节细胞周期。因为发生磷酸化, 可以使 pRB 与转录因子 E2F 分离, 然后 E2F 进入细胞核并促进从 G1 期过渡到 S 期的转录。综上, p16 通过与 CDK4/6 结合而起到抑癌作用。在 HPV 感染的细胞中, 病毒癌蛋白 E7 与宿主基因组整合并与 pRB 结合。一旦 pRB 功能失活, E2F 就会从 p16 的隔离中释放出来, 进入细胞核, 并加速细胞从 G1 期向 S 期的进展, 其可能的生理作用是实现称为细胞衰老的不可逆生长停滞。细胞衰老是一种永久性生长停滞状态, 可由多种应激诱导, 如人类原代细胞中的 DNA 损伤和异常有丝分裂信号传导。与正常细胞相比, 在许多类型的人类癌症中, p16 基因或其下游介质的功能经常失调, 这说明了细胞衰老在肿瘤抑制中的重要性。因此, pRB 的功能失活通过负转录反馈机制导致 p16 的反射上调, p16 的过度表达与 E7 蛋白的激活密切相关^[7]。p16 表达是由高危人类乳头状瘤病毒感染引起的宫颈异型增生和宫颈癌的一个公认的生物标志物。p16 表达增加也见于其他部位的鳞状肿瘤, 包括头部、颈部和口咽道。

2.2 p16 与宫颈癌

晁远等^[8]研究显示, 宫颈炎组患者 p16 阳性检出率 0.00%, 显著低于 CIN 的 70.69%、宫颈癌的 88.89% ($P<0.05$)。同时, CIN I 级患者 p16 阳性检出率 52.94%, 显著低于 CIN II 级 (68.75%) 与 CIN III 级 (84.00%) ($P<0.05$)。说明 p16 蛋白表达与宫颈组织病变严重程度存在相关性。杨弋弋等^[9]研究显示, 宫颈癌组织中 p16 的阳性表达不仅与肿瘤大小、TNM 分期有关, 还与浸润深度和有无淋巴结转移有关。其中 p16 阳性表达的 3 年生存率为 60.17%, 其阴性表达为 81.25%, 阳性表达的生存率比阴性表达的生存率低。此结果得出, p16 在宫颈癌组织中的表达越高, 能够间接反映有无癌细胞的浸润和转移, 可以作为一种生物标志物来诊断宫颈癌并评估预后。

3 总结

宫颈癌对女性健康构成严重威胁。幸运的是, 由于高危人类乳头状瘤病毒 (HPV) 感染的病因已经明确, 液基细胞学 (LBC) 和 HPV 检测是两种最常见的宫颈筛查策略。尽管 LBC 在宫颈筛查中具有固有的优势, 但 LBC 的低灵敏度往往会导致漏诊。HPV 检测在宫颈筛查中的有效性已得到广泛证实, 但是, HPV 检测的低特异性可能导致不必要的阴道镜检查转诊和治疗, 增加健康成本, 并引起相关女性的焦虑。此外, 随着当前疫苗的批准和应用, 由于疫苗所涵盖的 HPV 基因型的流行趋势下降, 宫颈筛查将面临挑战, 一个关键问题

是如何针对接种人数不断增加的人群调整筛查算法。因此, 迫切需要开发反映疾病进展的替代生物标志物, 以改进宫颈癌筛查^[10]。

综上所述, FHIT、p16 与宫颈癌的分期、浸润及淋巴结转移有着密切联系, FHIT、p16 的表达水平与宫颈病变的进展有一定的关系, 同时可能与宫颈癌的发生发展有关。有相关实验研究 FHIT、p16 在肝癌组织和血清中的表达情况, 此方面在宫颈癌中研究较少, 需进一步探索。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, (02):1-14.
- [2] Waters CE, Saldivar JC, Hosseini SA, et. The FHIT gene product: tumor suppressor and genome "caretaker". Cell Mol Life Sci. 2014 Dec;71(23):4577-87.
- [3] Kujan O, Abuderman A, Al-Shawaf AZ. Immunohistochemical characterization of FHIT expression in normal human tissues. Interv Med Appl Sci. 2016 Mar;8(1):7-13.
- [4] 董仙萍, 王健, 杨冬梅等. 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌组织中 DLC-1、BMI-1、C-myc、FHIT 的表达及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(14):75-78.
- [5] 张茹, 孙爱芹, 曲华清. FHIT 蛋白和 Ki67 在子宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15):31+33.
- [6] 卢建军, 张微, 李响等. 宫颈癌并发人乳头瘤病毒感染癌组织 FHIT 和 C-myc 研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(21):3293-3297.
- [7] Wu MZ, Wang S, Zheng M, et. The Diagnostic Utility of p16 Immunostaining in Differentiating Cancer and HSIL from LSIL and Benign in Cervical Cells. Cell Transplant. 2019 Feb;28(2):195-200.
- [8] 晁远, 李美波, 宋安辉. P16 蛋白在宫颈癌和宫颈上皮内瘤变中的表达及临床意义[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(01):81-83.
- [9] 杨弋弋, 周新欢, 邹科等. KISS-1、P16 和 SCC-Ag 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(10):1578-1582.
- [10] Song F, Du H, Xiao A, et. Evaluating the Performance of p16INK4a Immunocytochemistry in Cervical Cancer Screening. Cancer Manag Res. 2020 Sep 25;12:9067-9075.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS