

## PTEN 基因与结肠癌的相关性研究进展<sup>①</sup>

黄许森<sup>1</sup>, 张海永<sup>2</sup>②

(1. 右江民族医学院附属医院胃肠外科, 广西 百色 533000 E-mail: hxsyf@163.com;  
2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 抑癌基因 PTEN 具有双重特异性磷酸酶活性, 若发生突变, 可导致多种肿瘤发生。PTEN 异常可引起其蛋白表达的变化, 可通过调控信号传导通路诱发结肠癌的发生、发展, 这为结肠癌的诊断、治疗提供了新的思路。

**关键词:** PTEN; 抑癌基因; 信号传导通路; 结肠癌

**中图分类号:** R730.23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)04-0316-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.04.022

10 号染色体上缺失的磷酸酶与张力蛋白源物基因(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN), 是于 1997 年被发现的一种经典的抑癌基因。它可通过拮抗酪氨酸激酶等磷酸化酶的活性抑制肿瘤的发生发展。结肠癌为人类最常见的恶性肿瘤之一, 当前其具体的发病机制尚未完全明确, 而关于 PTEN 与结肠癌关联的现有研究资料较少。笔者就近几年 PTEN 与结肠癌的相关性研究进展如下综述。

### 1 PTEN 基因及蛋白结构

PTEN 位于染色体 10q23.3 上, 其翻译表达的蛋白质含有 403 个氨基酸。PTEN 的启动子由数个重复的 CGG 组成, 作为其甲基化的前提条件。PTEN 基因表达蛋白具有 3 个关键结构域: ①磷酸酶结构域为 PTEN 能够具备抑癌作用的核心位点, 位置在 N 端, 其既具有蛋白磷酸酶活性, 又同时拥有磷脂酰肌醇磷酸酶活性。②C2 结构域位于中心, 主要参与蛋白质和质膜之间的信号转导; 此外, 其还能与磷脂酰肌醇结合发挥作用。③C 尾结构域位于尾部, 控制调节 PTEN 蛋白, 主要参与 PTEN 蛋白的信号传导及维持 PTEN 蛋白的稳定<sup>[1]</sup>。

### 2 PTEN 抑癌作用机制

PTEN 是人类比较常见的易突变的抑癌基因之一, 其突变后能显著增加肿瘤易感综合征发生的可能性<sup>[2]</sup>。PTEN 蛋白所具备的双重特异磷酸酶活性可通过对胞内信号传递的控制进而发挥抑癌作用。其参与调控的主要信号途径有: ①磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶 B(PI3K/Akt) 通路。PTEN 蛋白具备的脂质磷酸酶活性能够使磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3) 经过去磷酸化过程转化成磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2), 阻

碍细胞质膜中 Akt/PKB 的定位与活化过程, 进而阻挠信号传导通路, 通过减弱其下游的多种信号传导通路活性, 抑制癌细胞分裂周期转换, 阻碍蛋白质的合成过程, 从而发挥促细胞凋亡等诸多功能<sup>[1]</sup>。②黏着斑激酶(FAK) 通路。FAK 能够调控肿瘤干细胞增殖分化, 引发肿瘤的侵袭转移以及促进癌细胞上皮间质转化<sup>[3]</sup>; PTEN 可下调 FAK 的转录活性, 还可通过 FAK 下调 PI3K 的活性, 导致 PI3K/Akt 通路功能障碍<sup>[4]</sup>。③细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2) 通路。PTEN 阻碍 ERK1/Akt 通路进而下调 ERK1/2 的活性; 还可以经 PNCK (Pregnancy upregulated non-ubiquitous calmodulin kinase) 调节 ERK1/2 的活性<sup>[5]</sup>。④p53 信号通路。PTEN 基因具备增强 p53 基因表达翻译和增强维持 p53 稳定的作用<sup>[6]</sup>; 还可下调 p53 负性调节因子 MDM2 的转录活性、阻碍 MDM2 表达蛋白的移位, 间接提升 p53 表达并上调其活性<sup>[7]</sup>。

### 3 PTEN 基因在结肠癌发生、发展中的作用

在结肠癌的发生发展过程中, PTEN 的失活导致其负性调控 PI3K/Akt 信号途径的能力下降, PIP3 大量累积导致 Akt 高水平活化, 细胞增殖失控, 恶化癌变明显增多, 肿瘤形成、转移可能性增加<sup>[8-10]</sup>。杨向红等<sup>[11]</sup>报道, PTEN 在正常大肠细胞、大肠腺瘤细胞及大肠癌细胞中的表达阳性率分别是 100%、70%、51.61%, 呈逐级下降趋势, 即非癌组中 PTEN 基因阳性表达率显著高于大肠癌组。荆超<sup>[9]</sup>研究也得到类似结果: PTEN 在正常结肠细胞及结肠癌细胞中阳性表达率分别为 92.86%、54.76%, 差别显著。多项研究均表明了结肠癌组织中 PTEN 呈现为低表达状态, 说明 PTEN 低表达与结肠癌有着密切联系, 这为结肠癌的诊断提供新的方法。

① 基金项目: 广西教育科研项目(2013YB187)

② 通信作者, E-mail: 570112502@qq.com

PTEN 的表达还与结肠癌细胞分化程度有密切联系,结肠癌细胞的分化程度高,相应的 PTEN 基因则呈现高表达状态,反之 PTEN 则呈现低表达状态。结肠癌浸润、淋巴结受累程度越高、远处器官转移范围越广,则 PTEN 基因的表达程度越低<sup>[12]</sup>。PTEN 低表达与结肠癌患者的年龄、性别和肿瘤病理无相关性,但是与其分期、是否存在淋巴结、远处转移联系密切。晚期病人 PTEN 的表达普遍较低,这可能是由于 PTEN 通过 HIF1 信号、Ang/Tie2 体系及钠氢交换调控因子(NHERF1)等对 VEGF、PDGFR 等血管生成因子进行调控,进而抑制了肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖、转移能力<sup>[13]</sup>。也有研究认为是因 PTEN 通过调控 PIP3/Akt 途径,降低缺氧诱导因子合成而控制血管内皮生长因子产生,抑制肿瘤细胞向基质浸润和血管形成,进而抑制肿瘤组织细胞的浸润转移<sup>[14]</sup>。证实了结肠癌的形成、侵袭以及远处转移与 PTEN 表达关系紧密。

荆超<sup>[9]</sup>研究发现,在对比患者肿瘤发展速度指标中位疾病进展时间(MTTP)时,PTEN 表达阳性的患者明显高于阴性表达者。PTEN 低表达的结肠癌病人生存期普遍较短。低表达的 PTEN 可能经多种环节引发结肠癌增殖、转移,造成病人较短的生存期限<sup>[15]</sup>。Laurent- Puig 等<sup>[16]</sup>在对结肠癌预后进行多分析发现,PTEN 缺失会影响西妥昔单抗(Cetuximab)方案治疗野生型 KRAS 转移性结肠癌患者的效果,19.9% PTEN 缺失患者总生存期缩短,提示 PTEN 能够作为结肠癌独立的预后指标。

#### 4 靶向 PTEN 治疗结肠癌的研究进展

结肠细胞中,PTEN 缺失能够活化 PI3K 通路,诱发细胞恶变,该机制的发现为结肠癌的治疗提供了一定理论依据<sup>[10]</sup>。近几年来,基因治疗一直是结肠癌的研究热点,NCCN 指南也把基因治疗作为治疗结肠癌的一种重要途径。西妥昔单抗是一种肿瘤靶向药物,对 PTEN/PI3K/Akt 通路有着较强的靶向功能。西妥昔单抗+FOLFOX4 方案治疗结肠癌时,能够明显抑制肿瘤细胞的生长发展,近期疗效显著。该方案治疗后 PTEN 阳性率明显大于对照组,而 PI3K 阳性率明显小于对照组,证实其通过降低 PI3K 的表达,增加 PTEN 的表达,进而发挥对结肠癌的治疗作用<sup>[17]</sup>。

美洛昔康能够显著增强结肠癌 LoVo 细胞 PTEN 的转录活性,增加 PTEN mRNA 的表达水平<sup>[18-19]</sup>。在通过 Ad-PTEN、Ad-si-PTEN、Ad-RFP 腺病毒转染 LoVo 细胞研究 PTEN 对结肠癌 LoVo 细胞周期影响时发现,沉默 PTEN 能够减弱美洛昔康对 LoVo 细胞增殖的抑制以及对其凋亡的促进作用。表明美洛昔康对人结肠癌 LoVo 细胞形成、增殖的抑制以及对其调

亡的促进作用可能是通过上调 PTEN 基因表达活性完成的。通过对 PI3K/Akt 通路的调控,减弱 p-Akt 1/2 的表达,导致人结肠癌 LoVo 细胞的增殖阻滞在 G1 期,并使细胞迁徙以及集落形成能力减弱,进而完成对结肠癌细胞增殖凋亡的作用<sup>[18]</sup>。

硼替佐米通过作用 PTEN/PI3K/Akt 这一传导途径发挥抗肿瘤作用<sup>[20]</sup>。其诱导结肠癌细胞凋亡时最先出现 G0/G1 期分裂障碍。短时间的硼替佐米处理主要使癌细胞出现周期停滞,长时间的作用则诱发癌细胞凋亡。硼替佐米能够抑制 PTEN 蛋白被破坏分解<sup>[21]</sup>。并且伴随硼替佐米作用时间的延长,PTEN 蛋白量逐渐增多,p-Akt 蛋白量逐渐减少。经过硼替佐米作用的结肠癌 SW480 细胞,出现了细胞周期停滞并普遍凋亡,表明该靶向药针对结肠癌确有显著的抗癌功效<sup>[22]</sup>。以上结果证实硼替佐米阻滞 PI3K/Akt 信号传导通路是通过提高 PTEN 表达来完成的<sup>[23]</sup>,从而为结肠癌的治疗提供了新思路。

#### 5 小结和展望

综上所述,异常的 PTEN 诱发其蛋白表达的变化,并通过调控信号传导通路诱发结肠癌的发生、发展,这给结肠癌的诊断、治疗带来了新的思路。近年来已有多项关于 PTEN 基因在结肠癌细胞中的抑癌机制以及针对 PTEN 与其参与调控的信号传导通路进行靶向治疗的研究,在临床前及临床试验中对结肠癌生长抑制上已取得一定成果,说明了这项研究的临床价值。但是,PTEN 表达异常与结肠癌的生长、侵袭及转移的生理机制尚未能完全明确,且目前的研究主要局限于对 PTEN/PI3K/Akt 信号通路的研究,而当前对已知 PTEN 基因与其他信号通路之间作用关系的报道甚少,也需要进一步的探讨。此外,尽管针对 PTEN/PI3K/Akt 信号传导通路相关蛋白为靶点的小分子特异性抑制靶向药物,为结肠癌提供了新的治疗方案。但该类药物的研究与发展尚处于起始阶段,靶向药物的临床应用并未得到普及,如何制定更好的结肠癌治疗方案以改善患者的预后,仍需进一步探索与大量的临床试验来证实。

#### 参考文献:

- [1] Worby CA, Dixon JE. PTEN[J]. Annu Rev Biochem, 2014,83(7):641-669.
- [2] 刘丹,徐建洪,焦泽龙,等. PTEN 基因功能及其调控研究进展[J]. 解放军医药杂志,2014,26(4):111-116.
- [3] Baquero P, Jimenez-Mora E, Santos A, et al. TGF- $\beta$  induces epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer cells by both the BRAF/MEK/ERK and Src/FAK pathways[J]. Mol Carcinog, 2016,55(11):1639-1654.
- [4] Zhang LL, Liu J, Lei S, et al. PTEN inhibits the invasion

- and metas-tasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(5):1011-1020.
- [5] Deb TB, Barndt RJ, Zuo AH, et al. PTEN-mediated ERK 1/2 inhibition and paradoxical cellular proliferation following Pnck overexpression[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(6): 961-973.
- [6] Abraham AG, O'Neill E. PI3K/Akt-mediated regulation of p53 in cancer [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(4):798-803.
- [7] Nakanishi A, Kitagishi Y, Ogura Y, et al. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6):1813-1819.
- [8] 张勇, 陈腾. PI3K/AKT 信号通路及与结肠直肠癌关系的研究进展[J]. *外科理论与实践*, 2012, 17(2):187-190.
- [9] 荆超. PTEN、PI3K 的表达与结肠癌预后相关性研究[D]. 大连:大连医科大学, 2014.
- [10] 秦雅静. PTEN、PI3K 在结肠癌中的表达及意义[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [11] 马颖, 杨向红, 林连捷, 等. PTEN 和 Caspase-3 在大肠癌中的表达及临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(4):290-292.
- [12] 谢文君, 李晓虹, 付天红, 等. 大肠癌组织中 PTEN 蛋白的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(1):46-47.
- [13] 邓飞, 李拥军, 蔡正斌, 等. 结肠癌组织中 EZH2 和 PTEN 基因表达与临床病理特征的相关性分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(17):2466-2469.
- [14] Simren M, Stotzer PO, Sjoval H, et al. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepato*, 2003, 15(1):55-62.
- [15] Wang S, Cheng Z, Yang X, et al. Effect of wild type PTEN gene on proliferation and invasion of multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(1):83-94.
- [16] Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35):5924-5930.
- [17] 虞义建, 虞玲燕, 王双珠. 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 对老年结肠癌患者组织 PTEN 及 PI3K 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 36(4):158-160.
- [18] 周密. 美洛昔康对人结肠癌 LoVo 细胞增殖和凋亡的作用及其相关机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [19] Mehriani-Shai R, Chen CD, Shi T, et al. Insulin growth factor-binding protein 2 is a candidate biomarker for PTEN status and PI3K/Akt pathway activation in glioblastoma and prostate cancer[J]. *PNAS*, 2007, 104(13):5563-5568.
- [20] Pasquini L, Petronelli A, Petrucci E, et al. Primary ovarian cancer cells are sensitive to the proapoptotic effects of proteasome inhibitors[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(3):707-713.
- [21] McConkey DJ, Zhu K. Mechanisms of proteasome inhibitor action and resistance in cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2008, 11:164-179.
- [22] 王鹤霏, 封斌, 孙艺, 等. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米抑制 PI3K/Akt 通路致结肠癌 SW480 细胞凋亡[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(11):2044-2048.
- [23] Kim A, Park S, Lee JE, et al. The dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BE235 exhibits anti-proliferative activity and overcomes bortezomib resistance in mantle cell lymphoma cells[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(7):912-920.

收稿日期:2017-04-12;修回日期:2017-08-21

(上接第 315 页)

- [28] Zargar SA, Mushtaq M, Beg MA, et al. Wait-and-see policy versus cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones in high-risk patients with co-existing gallbladder stones: a prospective randomised trial [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2014, 15(1):24-26.
- [29] Zhu JG, Guo W, Han W, et al. Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration in the Elderly is as Effective and Safe as in Younger Patients[J]. *J Laparosc Adv Surg Tech A*, 2017, 27(1):48-52.
- [30] 刘志刚, 陈圣林, 刘丹峰, 等. 两种方案的两镜联合技术微创治疗肝外胆道系统结石的比较[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(6):415-417.
- [31] 慎华平, 张国雷, 张鸣杰, 等. ERCP+EST 联合 LC 治疗胆囊结石伴胆总管结石的疗效评价[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2014, 26(5):359-361.
- [32] El Wakil MR, Abdelkader NA, Salem Hel-D, et al. Different techniques for management of common bile duct stones: a single centre experience[J]. *J Egypt Soc Parasitol*, 2014, 44(3):539-546.
- [33] Podda M, Polignano FM, Luhmann A, et al. Systematic review with meta-analysis of studies comparing primary duct closure and T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration for choledocholithiasis [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(3):845-861.

收稿日期:2017-04-01;修回日期:2017-06-12