

主编 李 青

肿瘤基础理论

The Basic Science of Oncology



第四军医大学出版社

肿瘤基础理论

中国医药出版社



图例(CIP)目録

肿瘤基础理论 / 李青主编. — 西安: 第四军医大学出版社, 2010.8
ISBN 978-7-81086-834-1

肿瘤基础理论

The Basic Science Of Oncology

主 编 李 青

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 哲 王瑞安 叶 菁

冯英明 师建国 闫庆国

李 青 李增山 杨守京

晏 伟 郭双平 黄高昇

10704
ss. fund. su. cn
同公期育西
月第1版 2010年8月第1次印刷

肿瘤基础理论

主 编 李 青
责任编辑 王 哲
执行编辑 王 英
出版发行 第四军医大学出版社
社 址 西安市长安区
电 话 029-8471116
真 传 029-8471116
网 址 http://press.fmmu.cn
邮 购 西安永惠印务有限公司
发 行 2010年8月第1版 2010年8月第1次印刷
本 787×1092 1/16
张 8.2
字 200千字
定 20.00元

第四军医大学出版社·西安

(版权所有 侵权必究)

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤基础理论 / 李青主编. —西安:第四军医大学出版社, 2010. 8
ISBN 978 - 7 - 81086 - 834 - 1

I. 肿… II. 李… III. 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 159394 号

肿瘤基础理论

主 编 李 青
责任编辑 土丽艳
执行编辑 汪 英
出版发行 第四军医大学出版社
地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)
电 话 029 - 84776765
传 真 029 - 84776764
网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
印 刷 西安永惠印务有限公司
版 次 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 次印刷
开 本 787 × 1092 1/16
印 张 8.5
字 数 200 千字
书 号 ISBN 978 - 7 - 81086 - 834 - 1/R · 734
定 价 20.00 元

(版权所有 盗版必究)

前 言

肿瘤的发生和发展是一个多因素作用、多基因参与、经过多个阶段才最终形成的复杂生物学过程。目前,肿瘤已成为常见病和多发病。最新统计资料显示,中国每年癌症新发病例为 220 万,因癌症而死亡的人数为 160 万。近 20 年来,中国癌症死亡率上升了近 30%,每四五个死亡者中就有一个死于癌症,居死亡原因之首。到 2020 年,肿瘤发病率和死亡率会翻倍。因此,对肿瘤基础理论及其防治的研究仍是 21 世纪医学领域的研究重点。

《肿瘤基础理论》是我室在历年来对医学专业研究生“肿瘤基础理论”教学的基础上进行编写的。本书重点介绍了近几年肿瘤基础理论研究中几个比较活跃的前沿领域的基本理论,共分 12 章,包括肿瘤研究新进展,肿瘤的发生、血管形成、分子生物学特征、遗传和变异、浸润和转移、分子病理诊断基础及肿瘤特异性抗原 MAGE 基因家族,肿瘤生物治疗概论,肿瘤综合治疗新进展,转基因动物在乳腺癌研究中的应用,肿瘤研究相关的生物信息学资源。

以上内容从肿瘤的发生、发展机制,诊断及治疗进行了系统地介绍,同时本书对一些重要的新近发展起来的实验技术、临床应用也作重点介绍,以引导读者进一步理解理论知识,启发创造性思维,开展科学研究。通过学习,使读者能够了解肿瘤研究的前沿信息,领会肿瘤研究的哲学思想,启发发现、分析和解决问题的能力。本书除作为医学研究的教材外,也可供病理学工作者、临床医师和医学生参考。

本书的编写,得到了学校研究生院和基础部领导的关心和支持,有关教研(科)室的很多专家、教授给我们提出了许多宝贵意见和建议,在此,谨向他们致以诚挚的谢意!限于我们的水平和经验不足,书中难免存在着不足之处,敬请读者及同仁批评指正。

李 青

目 录

第一章 肿瘤研究新进展	(1)
第一节 基因组印记与癌症	(1)
第二节 微卫星 DNA 与肿瘤	(7)
第三节 肿瘤免疫编辑	(10)
第四节 肿瘤干细胞	(13)
第二章 肿瘤的发生	(21)
第三章 肿瘤血管形成	(25)
第四章 肿瘤的分子生物学特征	(29)
第一节 概述	(29)
第二节 癌基因与抑癌基因	(31)
第三节 生长因子及其受体与信号转导途径	(37)
第四节 肿瘤分子系统生物学及高通量检测技术和应用	(41)
第五节 肿瘤分子生物学研究在肿瘤靶向治疗中的应用	(47)
第五章 肿瘤的遗传和变异	(57)
第六章 肿瘤的浸润和转移	(62)
第一节 概述	(62)
第二节 肿瘤细胞侵袭转移的调节基因	(63)
第三节 细胞黏附分子与肿瘤侵袭转移	(64)
第四节 细胞外基质降解与肿瘤侵袭转移	(65)
第五节 肿瘤细胞的运动能力与肿瘤侵袭转移	(66)
第六节 肿瘤血管生成在侵袭转移中的作用	(67)
第七章 肿瘤的分子病理诊断基础	(69)
第八章 肿瘤特异性抗原 MAGE 基因家族	(75)
第九章 肿瘤生物治疗概论	(83)
第一节 肿瘤生物治疗的提出	(83)

第二节	肿瘤生物治疗的主要方式	(84)
第十章	肿瘤综合治疗新进展	(101)
第一节	肿瘤综合治疗	(101)
第二节	肿瘤内科治疗进展	(106)
第十一章	转基因动物在乳腺癌研究中的应用	(114)
第一节	转基因动物技术	(114)
第二节	转基因动物在乳腺癌研究中的应用	(116)
第十二章	肿瘤研究相关的生物信息学资源	(121)
第一节	美国国家生物技术信息中心的肿瘤研究相关资源	(121)
第二节	肿瘤学和血液学的细胞遗传学图谱	(127)
第三节	蛋白分析专家系统 ExPASy	(127)
第十三章	肿瘤基因组学	(131)
第一节	肿瘤基因组学概述	(131)
第二节	肿瘤基因组学的应用	(131)
第三节	肿瘤基因组学的未来	(131)
第十四章	肿瘤免疫学	(135)
第一节	肿瘤免疫学概述	(135)
第二节	肿瘤免疫学的应用	(135)
第三节	肿瘤免疫学的未来	(135)
第十五章	肿瘤流行病学	(139)
第一节	肿瘤流行病学概述	(139)
第二节	肿瘤流行病学的应用	(139)
第三节	肿瘤流行病学的未来	(139)
第十六章	肿瘤预防	(143)
第一节	肿瘤预防概述	(143)
第二节	肿瘤预防的应用	(143)
第三节	肿瘤预防的未来	(143)
第十七章	肿瘤治疗	(147)
第一节	肿瘤治疗概述	(147)
第二节	肿瘤治疗的应用	(147)
第三节	肿瘤治疗的未来	(147)
第十八章	肿瘤预后	(151)
第一节	肿瘤预后概述	(151)
第二节	肿瘤预后的应用	(151)
第三节	肿瘤预后的未来	(151)
第十九章	肿瘤标志物	(155)
第一节	肿瘤标志物概述	(155)
第二节	肿瘤标志物的应用	(155)
第三节	肿瘤标志物的未来	(155)
第二十章	肿瘤转移	(159)
第一节	肿瘤转移概述	(159)
第二节	肿瘤转移的应用	(159)
第三节	肿瘤转移的未来	(159)
第二十一章	肿瘤复发	(163)
第一节	肿瘤复发概述	(163)
第二节	肿瘤复发的应用	(163)
第三节	肿瘤复发的未来	(163)
第二十二章	肿瘤耐药	(167)
第一节	肿瘤耐药概述	(167)
第二节	肿瘤耐药的应用	(167)
第三节	肿瘤耐药的未来	(167)
第二十三章	肿瘤疫苗	(171)
第一节	肿瘤疫苗概述	(171)
第二节	肿瘤疫苗的应用	(171)
第三节	肿瘤疫苗的未来	(171)
第二十四章	肿瘤干细胞	(175)
第一节	肿瘤干细胞概述	(175)
第二节	肿瘤干细胞的应用	(175)
第三节	肿瘤干细胞的未来	(175)
第二十五章	肿瘤微环境	(179)
第一节	肿瘤微环境概述	(179)
第二节	肿瘤微环境的应用	(179)
第三节	肿瘤微环境的未来	(179)
第二十六章	肿瘤治疗新进展	(183)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(183)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(183)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(183)
第二十七章	肿瘤预防新进展	(187)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(187)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(187)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(187)
第二十八章	肿瘤流行病学新进展	(191)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(191)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(191)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(191)
第二十九章	肿瘤标志物新进展	(195)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(195)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(195)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(195)
第三十章	肿瘤转移新进展	(199)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(199)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(199)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(199)
第三十一章	肿瘤复发新进展	(203)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(203)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(203)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(203)
第三十二章	肿瘤耐药新进展	(207)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(207)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(207)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(207)
第三十三章	肿瘤疫苗新进展	(211)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(211)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(211)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(211)
第三十四章	肿瘤干细胞新进展	(215)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(215)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(215)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(215)
第三十五章	肿瘤微环境新进展	(219)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(219)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(219)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(219)
第三十六章	肿瘤治疗新进展	(223)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(223)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(223)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(223)
第三十七章	肿瘤预防新进展	(227)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(227)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(227)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(227)
第三十八章	肿瘤流行病学新进展	(231)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(231)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(231)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(231)
第三十九章	肿瘤标志物新进展	(235)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(235)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(235)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(235)
第四十章	肿瘤转移新进展	(239)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(239)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(239)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(239)
第四十一章	肿瘤复发新进展	(243)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(243)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(243)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(243)
第四十二章	肿瘤耐药新进展	(247)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(247)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(247)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(247)
第四十三章	肿瘤疫苗新进展	(251)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(251)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(251)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(251)
第四十四章	肿瘤干细胞新进展	(255)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(255)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(255)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(255)
第四十五章	肿瘤微环境新进展	(259)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(259)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(259)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(259)
第四十六章	肿瘤治疗新进展	(263)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(263)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(263)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(263)
第四十七章	肿瘤预防新进展	(267)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(267)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(267)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(267)
第四十八章	肿瘤流行病学新进展	(271)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(271)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(271)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(271)
第四十九章	肿瘤标志物新进展	(275)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(275)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(275)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(275)
第五十章	肿瘤转移新进展	(279)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(279)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(279)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(279)
第五十一章	肿瘤复发新进展	(283)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(283)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(283)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(283)
第五十二章	肿瘤耐药新进展	(287)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(287)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(287)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(287)
第五十三章	肿瘤疫苗新进展	(291)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(291)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(291)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(291)
第五十四章	肿瘤干细胞新进展	(295)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(295)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(295)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(295)
第五十五章	肿瘤微环境新进展	(299)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(299)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(299)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(299)
第五十六章	肿瘤治疗新进展	(303)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(303)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(303)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(303)
第五十七章	肿瘤预防新进展	(307)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(307)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(307)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(307)
第五十八章	肿瘤流行病学新进展	(311)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(311)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(311)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(311)
第五十九章	肿瘤标志物新进展	(315)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(315)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(315)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(315)
第六十章	肿瘤转移新进展	(319)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(319)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(319)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(319)
第六十一章	肿瘤复发新进展	(323)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(323)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(323)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(323)
第六十二章	肿瘤耐药新进展	(327)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(327)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(327)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(327)
第六十三章	肿瘤疫苗新进展	(331)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(331)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(331)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(331)
第六十四章	肿瘤干细胞新进展	(335)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(335)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(335)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(335)
第六十五章	肿瘤微环境新进展	(339)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(339)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(339)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(339)
第六十六章	肿瘤治疗新进展	(343)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(343)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(343)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(343)
第六十七章	肿瘤预防新进展	(347)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(347)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(347)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(347)
第六十八章	肿瘤流行病学新进展	(351)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(351)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(351)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(351)
第六十九章	肿瘤标志物新进展	(355)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(355)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(355)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(355)
第七十章	肿瘤转移新进展	(359)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(359)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(359)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(359)
第七十一章	肿瘤复发新进展	(363)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(363)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(363)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(363)
第七十二章	肿瘤耐药新进展	(367)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(367)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(367)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(367)
第七十三章	肿瘤疫苗新进展	(371)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(371)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(371)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(371)
第七十四章	肿瘤干细胞新进展	(375)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(375)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(375)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(375)
第七十五章	肿瘤微环境新进展	(379)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(379)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(379)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(379)
第七十六章	肿瘤治疗新进展	(383)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(383)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(383)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(383)
第七十七章	肿瘤预防新进展	(387)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(387)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(387)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(387)
第七十八章	肿瘤流行病学新进展	(391)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(391)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(391)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(391)
第七十九章	肿瘤标志物新进展	(395)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(395)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(395)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(395)
第八十章	肿瘤转移新进展	(399)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(399)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(399)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(399)
第八十一章	肿瘤复发新进展	(403)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(403)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(403)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(403)
第八十二章	肿瘤耐药新进展	(407)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(407)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(407)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(407)
第八十三章	肿瘤疫苗新进展	(411)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(411)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(411)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(411)
第八十四章	肿瘤干细胞新进展	(415)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(415)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(415)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(415)
第八十五章	肿瘤微环境新进展	(419)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(419)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(419)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(419)
第八十六章	肿瘤治疗新进展	(423)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(423)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(423)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(423)
第八十七章	肿瘤预防新进展	(427)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(427)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(427)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(427)
第八十八章	肿瘤流行病学新进展	(431)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(431)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(431)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(431)
第八十九章	肿瘤标志物新进展	(435)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(435)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(435)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(435)
第九十章	肿瘤转移新进展	(439)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(439)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(439)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(439)
第九十一章	肿瘤复发新进展	(443)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(443)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(443)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(443)
第九十二章	肿瘤耐药新进展	(447)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(447)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(447)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(447)
第九十三章	肿瘤疫苗新进展	(451)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(451)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(451)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(451)
第九十四章	肿瘤干细胞新进展	(455)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(455)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(455)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(455)
第九十五章	肿瘤微环境新进展	(459)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(459)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(459)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(459)
第九十六章	肿瘤治疗新进展	(463)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(463)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(463)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(463)
第九十七章	肿瘤预防新进展	(467)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(467)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(467)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(467)
第九十八章	肿瘤流行病学新进展	(471)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(471)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(471)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(471)
第九十九章	肿瘤标志物新进展	(475)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(475)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(475)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(475)
第一百章	肿瘤转移新进展	(479)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(479)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(479)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(479)
第一百零一章	肿瘤复发新进展	(483)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(483)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(483)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(483)
第一百零二章	肿瘤耐药新进展	(487)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(487)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(487)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(487)
第一百零三章	肿瘤疫苗新进展	(491)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(491)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(491)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(491)
第一百零四章	肿瘤干细胞新进展	(495)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(495)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(495)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(495)
第一百零五章	肿瘤微环境新进展	(499)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(499)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(499)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(499)
第一百零六章	肿瘤治疗新进展	(503)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(503)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(503)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	(503)
第一百零七章	肿瘤预防新进展	(507)
第一节	肿瘤预防新进展概述	(507)
第二节	肿瘤预防新进展的应用	(507)
第三节	肿瘤预防新进展的未来	(507)
第一百零八章	肿瘤流行病学新进展	(511)
第一节	肿瘤流行病学新进展概述	(511)
第二节	肿瘤流行病学新进展的应用	(511)
第三节	肿瘤流行病学新进展的未来	(511)
第一百零九章	肿瘤标志物新进展	(515)
第一节	肿瘤标志物新进展概述	(515)
第二节	肿瘤标志物新进展的应用	(515)
第三节	肿瘤标志物新进展的未来	(515)
第一百一十章	肿瘤转移新进展	(519)
第一节	肿瘤转移新进展概述	(519)
第二节	肿瘤转移新进展的应用	(519)
第三节	肿瘤转移新进展的未来	(519)
第一百一十一章	肿瘤复发新进展	(523)
第一节	肿瘤复发新进展概述	(523)
第二节	肿瘤复发新进展的应用	(523)
第三节	肿瘤复发新进展的未来	(523)
第一百一十二章	肿瘤耐药新进展	(527)
第一节	肿瘤耐药新进展概述	(527)
第二节	肿瘤耐药新进展的应用	(527)
第三节	肿瘤耐药新进展的未来	(527)
第一百一十三章	肿瘤疫苗新进展	(531)
第一节	肿瘤疫苗新进展概述	(531)
第二节	肿瘤疫苗新进展的应用	(531)
第三节	肿瘤疫苗新进展的未来	(531)
第一百一十四章	肿瘤干细胞新进展	(535)
第一节	肿瘤干细胞新进展概述	(535)
第二节	肿瘤干细胞新进展的应用	(535)
第三节	肿瘤干细胞新进展的未来	(535)
第一百一十五章	肿瘤微环境新进展	(539)
第一节	肿瘤微环境新进展概述	(539)
第二节	肿瘤微环境新进展的应用	(539)
第三节	肿瘤微环境新进展的未来	(539)
第一百一十六章	肿瘤治疗新进展	(543)
第一节	肿瘤治疗新进展概述	(543)
第二节	肿瘤治疗新进展的应用	(543)
第三节	肿瘤治疗新进展的未来	

第一章

肿瘤研究新进展

肿瘤的发生和发展是一个多因素作用、多基因参与、经过多个阶段才最终形成的复杂生物学过程。本章介绍肿瘤研究中几个比较活跃的前沿领域的研究成果,并对一些重要的新近发展起来的实验技术、临床应用也作以重点介绍,以供读者进一步理解理论知识,启发创造性思维,开展科学研究。

第一节 基因组印记与癌症

DNA 双螺旋结构的发现和重组 DNA 技术、PCR 技术的产生促进了分子遗传学的发展。几十年来,人们一直认为基因决定着生命过程中所需要的各种蛋白质,决定着生命体的表型。

1991 年 De Chiara 通过小鼠胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, Igf)2 基因剔除实验,首次证明生物体本身带有基因组印记或印迹基因。实验证实,若打断来自父系的 Igf2 等位基因,发育成的动物个体小;若打断来自母系的 Igf2 等位基因,动物的个体没有变化;这些剔除 Igf2 基因的小鼠若是雌性,他们后代的个体大小也没有变化。该实验结果提示,父系的 Igf2 具有活性,而母系处于静止状态,该实验首次证明生物体本身带有基因组印记基因。

一、基因组印记的概念和特点

基因组印记 (genomic imprinting) 又称遗传印记 (genetic imprinting) 或亲本印记 (parental imprinting), 是一种表观遗传学调控方式。体细胞来源于不同亲代的一对等位基因发生差异性表达, 即机体仅表达来自亲本一方的等位基因, 而另一方的等位基因不表达或很少表达, 具有这种现象的基因称为印记基因。传统的孟德尔规律指出: 胚胎从父亲和母亲遗传的两个拷贝即等位基因 (allele) 均有同等机会表达而与其亲代来源无关。基因印记不遵循孟德尔遗传定律, 是一种非遗传性基因调控方式, 占有所有基因的 0.1%~1%。印记基因的发现解释了许多孟德尔遗传规律不能解释的现象。自 1991 年印记基因 H19 和 Igf2 首先被发现以来, 已在小鼠上相继鉴定出 80 多个印记基因, 但利用生物信息学方法预测人和小鼠可能分别有 156 个和 600 个印记基因。

印记基因一般都有如下特点: ①依据亲本的不同, 印记基因选择性单等位基因表达。

②可遗传的修饰,不改变基因序列的组成。③印记基因富含 CpG 岛。CpG 岛上的 C 是修饰位点,易被甲基化或去甲基化修饰。④印记基因在机体不同组织、不同发育时期选择性表达。⑤印记控制区(imprinting control region, ICR)不同的表观遗传修饰调控着印记基因的表达。⑥印记基因在染色体上分布较为分散。⑦印记基因通常成簇存在,每簇一般包含几个编码蛋白的印记基因,还至少包含一个非编码 RNA(ncRNA)的基因。

二、基因印记发现史

基因组印记的现象最早由 Helen Crouse 于 1960 年首次提出,他发现在 Sciara 昆虫的 X 染色体双链中,只有母系等位基因有表达活性,父系等位基因处于静止状态。

1984 年,McGrath 和 Surani 的核移植实验为高等哺乳类动物的基因组印记现象的存在提供了直接证据。实验显示:细胞在受精发育过程中,若用雄原核替代雌原核,发育形成的主要是胚胎组织;若用雌原核替代雄原核,发育形成的主要是胎盘组织。两者均不能完成发育而夭折。由此可见,父系和母系基因组作用不同,前者主要负责胚胎组织发育,后者基因组主要负责胎盘组织作用,两者的作用不能相互替代。

三、基因组印记和肿瘤

1993 年 Feinberg 首次发现基因组印记也存在于人类。同时发现在部分癌症组织中,这种基因组印记被损坏或丢失。关于肿瘤的发生,Knudson 提出了两次突变学说:一个抑癌基因的两个等位基因同时受到抑制或一个癌基因的两个等位基因同时受到激活,即经过两次突变后才会发生肿瘤。该学说符合孟德尔遗传规律。但近年越来越多的证据表明,非孟德尔遗传的印记基因以原癌或抑癌基因的身份在许多肿瘤的发病中起着重要作用。印记基因为单等位基因表达,相当于功能上的单倍体,仅需一次突变就能使抑癌基因失活或激活癌基因,因而更易发生肿瘤,增加了肿瘤易感性。

(一)基因印记与肿瘤易感性

印记改变是人类肿瘤最常见的遗传学改变之一,涉及所有儿童期胚胎性肿瘤以及肺癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌等。基因印记参与肿瘤发生的可能机制有:①印记的抑癌基因的杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)单亲二倍体(uniparental disomy, UPD, 即同源染色体中的一对等位基因均来源于同一亲代,而不是父、母各提供一条或突变失活)导致某个抑癌基因的唯一有功能拷贝的丢失或不表达;②印记癌基因的丢失(loss of imprinting, LOI)或 UPD 则可能导致双等位基因表达,表达量成倍增加;③由于印记基因常成簇存在于染色体某区域,印记调控中心的突变性失活可导致多个印记的原癌基因、抑癌基因异常表达。基因印记异常为肿瘤的发生提供了必要的条件,但由于在病变周围的非瘤组织中或癌前病变中也可检出印记改变,因此认为其是肿瘤发生的前期事件,使患者发生肿瘤的易感性增高。

甲基化作用是印记控制的关键,异常印记与甲基化作用改变有关。近来发现肿瘤细胞总体甲基化水平比正常细胞低,但是伴有某些特殊部位 CpG 岛甲基化程度增高。位于广泛表达基因启动子附近的 CpG 岛通常处于非甲基化状态,而在肿瘤细胞中,这些 CpG 岛变为甲基化状态,其相关基因的表达被关闭。因此认识到肿瘤的发生不仅仅在于 DNA 突变,抑癌基因启动子的异常甲基化导致抑癌基因失活,可能也是一个重要因素。许多化学

或物理因素可扰乱甲基化模式,明显改变印记基因的表达,使个体患癌的可能性增加。如 5-氮-2'-脱氧胞苷、四氯化碳和三氧化二砷使 DNA 甲基化作用程度降低,削弱了细胞中 DNA 的印记功能。因此,理化因素改变甲基化状态使印记异常,从而使原癌基因或抑癌基因表达异常,导致肿瘤的发生。

由此可见,传统的“致癌剂→DNA 突变→肿瘤”的观念需要补充。基因突变、表达水平的改变以及过高或过低甲基化等都可能使肿瘤发生中起作用。总体上,母源表达的印记基因,如 H19、SC3、SC5、p57kip2、M6P/Igf2 阻滞增殖,抑制细胞生长,多为抑癌基因;相反,父源表达的印记基因,如 Igf2 的表达促进细胞生长,导致向恶性转变,多为癌基因。组织正常发育所需的两套染色体必须均等地来源于母亲和父亲,来自亲源性的不平衡会导致肿瘤的发生,而且肿瘤类型是由父源或母源基因过表达决定的。

(二)与基因印记相关的肿瘤

1. 胚胎性肿瘤 基因印记与肿瘤发生最直接的证据来自对肾母细胞瘤和横纹肌肉瘤的观察,这两种胚胎性肿瘤中存在 11p15 母源性等位基因的绝对丢失。肾母细胞瘤(wilms tumor, WT)是儿童期的肾脏恶性肿瘤,其发生与 11 号染色体短臂上的基因有关。Igf2 和 H19 位于这个区域,约有 40%WT 的 Igf2 父系母系等位基因同时表达。Igf2 具有促生长的作用。正常人群中只有父系的 Igf2 等位基因表达,母系的等位基因处于静止状态。一旦变为双等位基因表达,势必造成表达产物量的增加,促成癌细胞的异常生长。静止的基因被重新活化表达的现象称为 LOI 或印记松弛(relaxation of imprinting, ROI)。H19 在染色体的位置与 Igf2 比邻,基因产物仅是 RNA,对细胞生长起抑制作用。正常人群只有母系等位基因表达,父系处于静止状态。而且在一些癌症组织中,显示表达水平下调。

2. 妊娠滋养细胞疾病 双亲性家族性完全性葡萄胎细胞中,父系表达的印记基因(Peg3、SNRPN)异常低甲基化,母系表达的基因(H19)异常高甲基化;单亲性完全性葡萄胎细胞含两套父系染色体,具有高度增生的滋养层和水肿的绒毛,但无胎儿成分。现已证实,这与 11 号染色体上的 H19、Igf2、p57^{KIP2} 有关。研究发现,妊娠滋养细胞疾病中 Igf2 的 ROI 和 H19 的 ROI,两者 ROI 由大至小顺序为:妊娠滋养细胞肿瘤>完全性葡萄胎>部分性葡萄胎。同时发现,妊娠滋养细胞疾病主要是 Igf2 启动子 P1 起作用,而妊娠期正常发挥作用的启动子 P4 沉默,而且妊娠滋养细胞疾病患者 Igf2 高表达,H19 低表达。故认为,LOI、Igf2 启动子异常以及 Igf2、H19 表达改变可能与妊娠滋养细胞疾病进展有关。Fuktmaga 研究发现,抑癌基因 p57^{KIP2} 强烈表达于正常绒毛的细胞滋养层、绒毛基质细胞中,而单亲性完全性葡萄胎的相应部位缺乏表达或少量表达,部分性葡萄胎表达类似于正常绒毛。Fisher 等进一步发现,等同于单亲性完全性葡萄胎,家族性双亲性完全性葡萄胎中 p57^{KIP2} 表达同样降低,从而认为,抑癌基因 p57^{KIP2} 免疫组化染色有利于完全性葡萄胎的病理诊断。

3. 卵巢癌 1999 年发现的抑癌基因 ARHI,又名 NOEY2,为父系表达的印记基因,位于人染色体 1p31。ARHI 为 Ras 超家族成员之一,与 Ras 及 Rap 有高度同源性,但却发挥相反的作用。ARHI 的过量表达使转基因鼠体积减小、重量减轻,并可抑制催乳素的分泌,影响乳腺发育和泌乳,卵泡形成失败,导致生育力下降。由此可见,对于机体生长和发育有着负向调节作用。ARHI 在正常乳腺和卵巢上皮细胞中存在较高表达,但在 70%的卵巢癌及乳腺癌中表达下调,其中 41%存在 ARHI 的 LOH,即 ARHI 启动子区的乙酰化和甲基化导致其不表达、抑癌能力丢失。用分子生物学技术将 ARHI 转染入无此基因表达的乳腺癌

及卵巢癌细胞中,转染 5 天后,5%~11%的卵巢癌和 30%~45%的乳腺癌细胞凋亡,故认为该基因能够抑制癌细胞生长、降低侵袭性。通过 CpG 甲基化抑制剂去甲基化和/或组蛋白去乙酰化抑制剂治疗,可重新激活沉默的父源和印记的母源等位基因,从而逆转癌症。

LOT1,又名 ZAC,是锌指核转录因子,位于 6q24-25,母源印记,拥有抗增殖能力。研究发现,卵巢癌组织中 LOT1 基因区 CpG 岛甲基化程度较高,LOT1 沉默或表达减少。组蛋白脱乙酰酶特异性抑制剂可解除 LOT1 mRNA 的转录沉默状态,逆转恶性肿瘤。

卵巢畸胎瘤属于卵巢生殖细胞肿瘤,是由非受精卵在卵巢原位孤雌生殖发育而来,含有两套母系染色体。研究发现卵巢良性畸胎瘤中母源表达的 H19 甲基化程度降低、表达增高,而父源表达的 SNRPN 甲基化程度增高、表达降低。Morali 等则发现在畸胎瘤形成过程中,中胚层标记物的表达及随后的肌肉组织的形成与 Igf2 水平密切相关,Igf2 缺乏导致中胚层发育障碍。而印记转基因半合子雌鼠中 15%~20%发生了恶性畸胎瘤。

4. 子宫肿瘤 5 例子宫肉瘤中 2 例 Igf2 双等位基因表达,杂合性降低至 6%(正常为 42%),而子宫肌瘤中 Igf2 基因印记维持不变,因而认为癌基因 Igf2 与子宫肉瘤发病有关。在子宫恶性混合型苗勒氏管肿瘤中,H19 呈双等位基因表达,致使过量表达至正常的 6.3 倍,同时 SNRPN 表达也增加 1.9 倍,而 Igf2 呈低水平表达。近期通过基因芯片研究发现,与正常子宫肌组织相比,子宫肌瘤组织中父系表达的印记基因,如 DLK、Igf2、MEST 表达明显增加。Douc-Rasy 等研究了 29 例不同分期的宫颈癌患者,发现 H19 和 Igf2 通过 LOH 和 LOI 在 58%的宫颈癌患者中发挥作用,并可能与分期有关。但宫颈癌与其他印记基因的关系尚缺乏研究。

5. 结肠癌 在美国,结肠癌位于癌症之首,它的发生与基因组印记的改变有关。已有文献报道,在 DNA 微卫星不稳定的结肠癌患者中,伴有 Igf2 的 LOI 现象。而且这种现象不仅存在于癌组织中,也存在于癌旁组织和患者的血细胞中,由此这种现象很可能成为诊断该病的指标。

四、基因组印记的调控机制

印记基因主要通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰调控。其中 CpGs 岛的 DNA 甲基化是最主要的印记调控方式之一,也是最稳定的表观遗传修饰方式之一。在哺乳动物中已发现的功能性 DNA 甲基转移酶有 Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b 和 Dnmt3L 等。其中 Dnmt1 的基本功能是维持 DNA 甲基化的印记标记。Dnmt3a 和 Dnmt3b 是重新(de novo)甲基转移酶,作用于新的胞嘧啶。Dnmt3a 和 Dnmt3b 在早期胚胎发育阶段高度表达,是哺乳动物胚胎发育所必需的。研究发现很多发育性疾病与这两个酶的调控异常有关。Dnmt3L 是 Dnmt3 家族的新成员,特异表达在生殖细胞。Dnmt3L 尽管没有甲基转移酶活性,但 Dnmt3L 是重要的调控因子,对建立生殖细胞的甲基化印记模式极其重要。

印记基因簇内一般都有一个或几个印记控制区,它调控着该簇内印记基因的单等位基因表达。印记控制区富含 CpG 二核苷酸,通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰调节其活性。印记控制区在人体中称为印记中心(imprinting center, IC)^[1],在小鼠中称为 ICR 或差异甲基化区(differentially methylated domain, DMD)。研究发现删除 ICR 将导致该簇内印记基因的 LOI。ICR 根据其功能大致可分为两类:①作为绝缘体功能的 ICR,阻断增强子与上游印记基因启动子的联络;②作为 ncRNA 启动子的 ICR,启动的 ncRNAs 沉默该簇内的印记

基因。基于 ICR 的这两种功能,Ideraabdullah 等提出两种模式解释印记基因的调控机制:绝缘体印记模式和 ncRNA 印记模式。

(一)绝缘体印记模式

一些印记基因簇的 ICR 阻断增强子与印记基因启动子的联络,起到类似绝缘体的功能,这类印记调控方式称为绝缘体印记模式。其中 H19/Igf2 的调控机制是典型的绝缘体印记模式。

人类 H19 和 Igf2 定位于 11p15.5 区,在小鼠位于 7 号染色体末端。H19 和 Igf2 在胚胎发育期广泛表达,个体出生后表达很少或不表达。H19 是母源表达的印记基因,转录一条长 213 kb 的 ncRNA,并在此水平发挥作用。H19 最初被认为是肿瘤抑制基因,但研究显示 H19 也具有致癌特性。Igf2 为父源表达的印记基因,其表达产物胰岛素样生长因子 II 是促进有丝分裂肽,促进胚胎和胎盘的的生长与发育。

H19/Igf2 的表达由位于中间的 ICR 调控。H19 和 Igf2 的启动子共用同一增强子,位于 H19 下游。ICR 通过与启动子以及共用的增强子相互作用调控 H19/Igf2 的表达。ICR 内有 4 个绝缘体蛋白的结合位点。在此位点绝缘体蛋白 CTCF(CCCTC-binding factor)与 ICR 结合。CTCF 与 ICR 的结合不但调控 H19/Igf2 的表达,同时阻止 ICR 被重新甲基化修饰。

H19/Igf2 在母源染色体上未被甲基化修饰的 ICR 结合 CTCF 后可以阻断下游增强子对上游 Igf2 启动子的作用,致使上游基因 Igf2 的转录被抑制,而允许增强子与 H19 的启动子发生作用,激活 H19 的转录。相反,在父源染色体上甲基化修饰的 ICR 不能结合 CTCF,失去了绝缘体功能,从而使得下游的增强子可以激活 Igf2 的表达而沉默了 H19 的转录。

虽然 ICR 的绝缘体功能已被广泛接受,但目前 ICR 确切的绝缘机制尚不清楚。染色体构象捕获试验显示染色体的颈环结构介导 H19/Igf2 调控。Murrell 等发现在母源和父源染色体上的 ICR(有学者称为 H19-DMD 或 DMR)分别与 Igf2 上不同的 DMR 结合,形成染色体颈环结构,产生活性和无活性两个区域,致使 H19 和 Igf2 分别处在不同的区域,从而调控其表达。具体调控机制为:在母源染色体上,未甲基化的 ICR(与 CTCF 结合)和 Igf2 的 DMR1 相互作用,致使 Igf2 处在无活性区域,远离增强子,所以 Igf2 不表达。而 H19 在活性区域,增强子与 H19 启动子相互作用,H19 表达;在父源染色体上,甲基化的 ICR 与甲基化的 DMR2 相互作用,致使 Igf2 处在活性区域,并与增强子接近,从而增强子对 Igf2 启动子起作用,Igf2 表达;虽然 H19 也在活性区域,但 H19 启动子是甲基化的,增强子对它不起作用,H19 不表达。Kuruluti 等发现在母源染色体上,结合有 CTCF 的 ICR 与核基质附着区(matrix attachment regions, MAR:是与核基质〔或核骨架〕特异结合的 DNA 序列,属于非编码序列,富含 AT,通过与核基质的结合,它能使染色质形成独立的环状结构,调控基因的转录和表达,减少由于位置效应引起的转基因沉默。MAR 在提高转基因表达水平、消除转基因个体间表达水平的差异、抑制转基因沉默等方面起着重要的作用。)以及 Igf2 的 DMR1 相互作用形成一个环状结构,紧紧围绕 Igf2,从而沉默 Igf2。另外,最近研究发现,黏着素除了有连接姐妹染色单体的功能外,还参与调控转录。黏着素与 CTCF 共定位,通过依赖 CTCF 的方式参与调控转录。两个黏着素蛋白 RAD21 和 SMC1 与 ICR 内的 CTCF 结合位点相互作用,参与 H19/Igf2 的印记调控,但黏着素在基因组印记调控中的确切作用机理尚不清楚。

(二) ncRNA 印记模式

除了上述有绝缘体功能的 ICR 外,还有一些印记基因簇的 ICR 是 ncRNA 的启动子,启动的 ncRNA 沉默该簇内相应的印记基因。这种印记调控方式称为 ncRNA 印记模式,与绝缘体印记模式相似,ncRNA 印记模式也是通过 ICR 不同的表观遗传修饰来调控印记基因的表达。但两种印记模式的 ICR 甲基化状况正好相反。此模式中,母源的 ICR 是甲基化的,父源的 ICR 未甲基化或低甲基化。采用 ncRNA 印记模式的印记基因簇有 Igf2r 簇、Kcnq1(potassium channel Q1)簇、Snrpn 簇、Dlk1/Gtl2 簇和 Gnas 簇等。

1. Igf2r/Air 印记模式 Igf2r 簇在小鼠中位于 17 号染色体,包含 Igf2r、Slc22a2 和 Slc22a3 三个母源表达的印记基因和一个位于 Igf2r 之中的父源表达基因(ICR),后者转录反义 Igf2r RNA (antisense Igf2r RNA, Air)。Air 具有沉默 Igf2r、Slc22a2 和 Slc22a3 的作用。该区域还有三个非印记基因:Mas1、Plg 和 Slc22a1。其中 Igf2r 在小鼠中母源单等位基因表达,在人体中双等位基因表达。其表达产物 Igf2r 蛋白是胰岛素样生长因子 II 的受体,起拮抗作用,抑制胰岛素样生长因子 II 的促有丝分裂活性。

Igf2r 印记基因簇的印记调控机制如下:母源染色体上超甲基化的 ICR 阻止 Air 的转录,结果 Igf2r、Slc22a2 和 Slc22a3 表达;父源染色体上未甲基化的 ICR 可以转录 Air,后者抑制 Igf2r、Slc22a2 和 Slc22a3 的表达。如果删除 ICR, Air 将不表达,结果三个印记基因双等位基因表达。如果去除 G9a 则导致 Slc22a3 的双等位基因转录。截短的 Air 不能在 Slc22a3 启动子区域聚集,结果 G9a 减少,同样导致 Slc22a3 双等位基因转录,这说明 G9a 以及全长序列的 Air 是该抑制机制所必需的。该研究表明, Air 通过与染色质特殊位置以及 G9a 相互作用沉默相邻印记基因 Slc22a3。

2. Kcnq1/Kcnq1ot1 印记模式 Kcnq1 印记基因簇至少包含 Osbp15、Phlda2、Slc22a18、Cdkn1c、Kcnq1、Tssc4、Cd81 和 Ascl2 八个母源表达的印记基因以及一个父源表达基因,后者编码一条长 ncRNA,为 Kcnq1ot1(KCNQ1 overlapping transcript 1)。Kcnq1ot1 的启动子位于 ICR 内,也包含在 Kcnq1 的第十个内含子中。Kcnq1ot1 是由 RNA 聚合酶 II 生成的一条非拼接的长 ncRNA,相对稳定存在于核内。此簇的 ICR 称为 KvDMR1,它的甲基化状况调控着 Kcnq1ot1 的转录。与 Air 相似, Kcnq1ot1 也是起到沉默印记基因的功能。Kcnq1 印记基因簇调控机制如下:在母源染色体上超甲基化的 KvDMR1 不能转录 Kcnq1ot1,结果该簇内印记基因表达;在父源染色体上低甲基化的 KvDMR1 可以转录 Kcnq1ot1,后者抑制该簇内印记基因的表达。如果删除父源染色体上的 KvDMR1, Kcnq1ot1 则无法被转录,导致该簇内八个印记基因双等位基因表达。这说明 Kcnq1ot1 的转录是沉默相邻八个印记基因所必需的。Kcnq1ot1 只有一个反义转录本,只能与其中一个基因重叠,表明沉默机制可能不是 RNA 干扰。其沉默机制类似 Air 的沉默机制,也有染色体介导。转录因子 NF-Y (Nuclear factor Y)与 Kcnq1ot1 的启动子相互作用调控启动子活性,并调控 KvDMR1 的表观遗传标记。该研究组还发现 Kcnq1ot1 的沉默效力与其长度相关,可能由于长的 Kcnq1ot1 能更有效地与染色体结合。在 Kcnq1ot1 的 5'末端有一个长 900 bp 的沉默区,沉默区与染色体以及组蛋白甲基转移酶 G9a 相互作用,沉默印记基因。另外 Kcnq1ot1 具有核域,在核域的印记基因受其抑制,核域外的不受其调控,核域为 Kcnq1ot1 提供抑制环境。

虽然对基因组印记已经有了比较深入的了解,但是基因组印记的调控机制很复杂,还有很多地方仍不清楚,需要进一步的探索。例如:①ICR 的绝缘机制以及 ncRNA 的沉默机

制具体是如何实现的? ICR 和 ncRNA 是如何与染色体及其他辅助调控因子相互作用沉默印记基因的?②染色体是如何参与印记机制的?③印记调控过程中是否还存在像黏着素的辅助调控因子?这些辅助调控因子是如何参与印记机制的?④Kcnq1ot1 的启动子是如何逃避被 Kcnq1ot1 沉默的?Kcnq1ot1 启动子位于基因 Kcnq1 之中,Kcnq1ot1 可以沉默 Kcnq1, 所以 Kcnq1ot1 启动子肯定采用某种方式逃避被 Kcnq1ot1 沉默。另外,并不是所有的印记基因簇都采用本文所述的印记模式。有的印记基因簇还可能同时受两种印记模式调控,如 Kcnq1 簇,其 KvDMR1(ICR)内有两个 CTCF 结合位点,说明该簇内某些印记基因既采用 ncRNA 印记模式同时也受依赖 CTCF 的绝缘体印记模式的调控。

第二节 微卫星 DNA 与肿瘤

肿瘤分子遗传学研究表明,一个正常细胞逐步获得恶性表型需要多个遗传改变的积累:一类是癌基因与抑癌基因的改变;另一类则是近年来发现的微卫星(microsatellite)不稳定性,认为它是肿瘤发生的一种新的重要机制。

一、概念与特征

微卫星 DNA 是在研究 DNA 多态性标记过程中发现的。1980 年 Wyman 等首先发现了 DNA 分子中的一个高度多态性位点,其后人们不断地发现,这一类由一段核苷酸序列多次串联重复所形成的高变区。微卫星进一步分为小卫星 DNA 和微卫星 DNA。小卫星的特点是重复单位长度为 8-几十个核苷酸,重复次数 8-几百次,每个重复单位组成常略有变异,如单个碱基替换等。微卫星 DNA 的重复单位为 2~6 个核苷酸双核苷酸重复单位,双核苷酸重复单位常为(CA) n 和(TG) n 。

1. 概念 微卫星是指广泛存在于真核和原核基因组中的一类短的、简单的、串联的重复序列,又称短小串联重复序列(short tandem repeats,STR),约占真核基因组的 5%。通常认为 STR 的产生是由于在遗传物质复制过程中 DNA 滑动或在有丝分裂、减数分裂期染色体不对等交换所致。核苷酸串联重复的拷贝数随着世代的传递而不断扩大和扩增,故被认为是一种动态突变,成为近年遗传学和肿瘤致病机理研究的热点之一。

2. 结构 微卫星 DNA 由 2~6 个核苷酸组成,常见的有 2、3 或 4 个核苷酸重复序列,尤以 2 个核苷酸重复序列(AC/GT) n 最为常见。微卫星 DNA 广泛存在于原核及真核基因组中,约占真核基因组的 5%,多位于编码区附近,也可位于内含子、启动子,Alu 序列中。数目巨大,人类基因组中有 $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$ 个(CA) n 重复序列,重复 15~60 次,长度 < 200bp,但也有的更长。每个特定位点的微卫星 DNA 均由两部分构成:中间的核心区和外围的侧翼区。中心区含有一个以上称为“重复”的短序列,一般该重复单位的碱基对数目不变,而串联在一起的重复单位数目是随机改变的。人群中不同个体可表现为侧翼区相同而串联重复单位的数目不同;也可为有相同数目的重复单位但侧翼区大小不同,或者两者均不同。

3. 主要特征 微卫星 DNA 具有以下特点:①种类多、分布广,并按孟德尔共显性方式在人群中世代相传。在基因组中平均 50kb 就有一个重复顺序,突变率低(<0.04%)。②在人群中高度多态,其多态性表现为正常人群的不同个体某一基因位点重复序列的重复次数

可不一样,同一个体的两个同源染色体上的重复次数也可以不一样,即微卫星 DNA 拷贝数在人群中是可变的。③具有遗传连锁不平衡现象(本质上指在减数分裂中发生的染色体交换,表现为连锁的基因不能按预测的比例分配到子代细胞)。④均可被转录,有些编码蛋白质,而另一些则不编码蛋白质。⑤属于不稳定的 DNA 序列,其数目在某些遗传病中有扩增现象,而这种扩增并非是减数分裂的重组造成,扩增可发生在减数分裂过程中,由一代传递给下一代,也可发生在有丝分裂中,导致嵌合体形成。与成熟人体细胞比较,微卫星 DNA 在胚胎时期有丝分裂很不稳定。⑥在不同基因位点上的微卫星 DNA 的重复顺序可以不同,也可以相同。从理论上说,一种微卫星重复顺序的寡核苷酸探针可确定人类基因内约 20 个不同位点的微卫星,假设有 20 种微卫星重复顺序的探针,即可对人类任何基因组位点进行定位,这是一个诱人的应用前景。

4. 功能 目前普遍认为,微卫星 DNA 通过改变 DNA 结构或通过特异性蛋白质结合而发挥其基因调控作用。从基因水平上看,细胞恶性转化时常伴有原癌基因或抑癌基因的突变、扩增、重排丢失,微卫星充当基因重组的热点,在肿瘤基因调控中发挥重要的作用。已知嘌呤、嘧啶核苷酸交替排列的形式,如 $(CA)_n$ 是 Z-DNA 形成的基础,而 Z-DNA 有抑制基因转录的作用。有的微卫星有自身特异性结合蛋白或能直接编码蛋白质;有的微卫星,如 $(CA/GT)_n$ 与性别分化、X 染色体的失活有关;有的则可能参与染色单体的折叠及染色体端粒的形成等。总之,微卫星通过改变 DNA 结构或通过特异性蛋白结合而发挥其基因调控作用,是多态信息容量极高的分子标志。

二、微卫星不稳定性

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是指在一些遗传性疾病、炎症疾病和恶性肿瘤中,微卫星串联序列的重复数目常与正常微卫星 DNA 不同。MSI 的产生是由于在 DNA 复制或修复过程中, DNA 滑动或有丝分裂、减数分裂期染色体不对等交换的结果,导致一个或几个重复序列的插入缺失。因此,微卫星不稳定性是由于复制错误引起的简单重复序列的改变。

1. 复制错误阳性肿瘤 由于微卫星多态重复序列长度的变化来源于 DNA 复制错误,因此又将这些出现微卫星变化的肿瘤称为复制错误阳性肿瘤。按照 Burks 等的标准,复制错误阳性肿瘤是指在 7 个被检测的微卫星位点中,至少有 2 个位点出现 MSI 者。

2. DNA 错配修复系统 DNA 错配修复系统是人体细胞的一种能修复 DNA 碱基错配的安全保障体系,由一系列特异性修复 DNA 碱基错配的酶分子(错配修复基因)组成,人体细胞由于此系统的存在,可保持遗传物质的完整性和稳定性,避免遗传物质发生突变,保证 DNA 复制。目前发现,此系统含有 6 个错配修复基因,分别为 hMSH2、hMLH1、hPMS1、hPMS2、hGTBP/hMSH6 和 hMSH3。该基因家族中任一基因突变,都会使细胞错配修复功能缺陷,产生遗传不稳定性,导致肿瘤易感。DNA 错配修复基因在遗传性非息肉性结肠癌中的研究较深入, hMSH2、hMLH1、hPMS1 和 hPMS2 中任何一个基因突变都会导致该病发生,其中 hMSH2 和 hMLH1 基因突变占其病因的 80% 以上。

3. 意义 微卫星代表基因组内不稳定的区域,比非重复 DNA 序列的突变频率高得多。微卫星不稳定性是由于错配修复基因突变而引起的简单重复序列的改变,常表现为重复单位数量的增加或减少。这种不稳定性具有重要意义:①不稳定性导致多态的等位基

因,可用于人和其他较高等真核生物的遗传作图研究。②基因内或基因附近简单重复序列长度的变化,能改变这些基因的表达或功能。在人类,许多遗传疾病反映出简单重复序列的扩增。③序列不稳定性的增加,可用以诊断某些具 DNA 错配修复缺陷的肿瘤。

三、不同肿瘤组织中的微卫星不稳定性

MSI 首先在结直肠癌中观察到。1993 年 Vogelstein 等在研究遗传性非息肉大肠癌中观察到多条染色体均有短的核苷酸重复序列(CA)ⁿ的增加或丢失。后来陆续在多种肿瘤中发现 MSI,人们认为 MSI 可能在肿瘤基因调控中起重要作用,参与肿瘤的发生和发展。这种基因水平的改变常先于表型的改变,应用 PCR 技术检测 MSI 简便快速,有助于某些肿瘤的早期发现及对高危人群进行防治。由于检测 MSI 可以反映肿瘤分子水平上的变化,故 MSI 检测可成为预测肿瘤发生及早期诊断肿瘤的有效手段,下面介绍一些肿瘤微卫星不稳定性情况。

1. 微卫星不稳定性与消化系统肿瘤 Semba 等检测了 24 例散发胃癌、12 例腺瘤和 9 例肠上皮化生组织的 10 个(CA)ⁿ位点,结果发现,胃癌、腺瘤和肠化组织 MSI 的检出率分别为 33%、42%和 33%。胃黏膜肠化和腺瘤组织 MSI 的检出率均在 30%以上,提示 MSI 发生于胃黏膜癌变的早期阶段,可能在腺瘤癌变和肠型胃癌的发生中起重要作用。

Wu 等采用 10 个微卫星位点对 100 例胃癌作 MSI 分析,结果 27%表现为复制错误(replication error, RER)阳性,1~2 个位点阳性胃癌与多位点阳性胃癌具有不同的临床病理特征,多位点阳性胃癌更易发生于胃窦部,多为肠型,Hp 感染率高,淋巴结转移少,预后较好。

错配修复基因突变和相应错配修复蛋白缺乏与肿瘤细胞群微卫星状态中的特异改变相关。错配修复基因、错配修复蛋白和 MSI 三者之间相互作用导致了肿瘤形成。hMLH1 作为错配修复系统中的一个成员,其蛋白表达受影响的一个重要因素就是 hMLH1 基因启动子区域的甲基化。Oberta 等分析了 42 例胃癌及其相应正常组织的 MSI、hMLH1 启动子甲基化、hMLH1 和 hMSH2 的突变。他们发现在 42 例散发性胃癌中,有 10 例(23.8%)MSI 阳性,而在 12 个改变的微卫星位点中,有 8 例至少有 2 个微卫星位点的改变。这 8 例(MSI-H)在其 hMLH1 启动子区域都有甲基化,但是没有发现有 hMLH1 或 hMSH2 的突变。这说明,在胃癌中基本上所有的 MSI 都是由 hMLH1 基因启动子高甲基化所致,而并不伴有错配修复基因的突变。Fleisher 等通过免疫组化和 Western 印记法发现,高甲基化肿瘤其 hMLH1 蛋白表达减少,而非甲基化的肿瘤则有大量的 hMLH1 蛋白表达。

具有 MSI 的肿瘤具有不同的生物学特性,如 MSI 阳性的大肠癌多发生在右侧结肠,多为二倍体,MSI 阴性的大肠癌多发生在左侧结肠,多为多倍体;远端胃癌多为 MSI 阳性,近端胃癌多为 MSI 阴性。许多研究认为 MSI 参与了肿瘤的早期形成,为肿瘤的早期事件,并且多数显示 MSI 阳性的肿瘤患者(如大肠癌、胃癌和乳腺癌等),其预后相对较好,但同时也是对 5FU 化疗不敏感的一个预测指标。现在 MSI 已被 2009 年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer)发布的《AJCC 癌症分期手册》作为判断结、直肠癌预后的指标之一。

2. 微卫星不稳定性与泌尿生殖系统肿瘤 Uchida 等用 7 个微卫星标记检测了 36 例原发性肾细胞癌,MSI 阳性率为 25%,其中透明细胞癌的阳性率为 19%,非透明细胞癌为

40%。T3 以上的浸润性癌阳性率改变较 T、T2 为多,分别为 40%和 19%。细胞分化为 3 级、4 级者 MSI 阳性率较 1 级者高,分别为 25%、40%和 18%。可见,微卫星不稳定多见于 3 期、3 级以上肿瘤,是晚期肾癌分子标志。但 Thrash 等应用分布于 22 条常染色体及 X 染色体上的 46 个微卫星位点,发现肾细胞癌 MSI 阳性率为 21%,这些改变与病理学类型及临床分期无关。

Mao 等选择了 13 个微卫星位点,针对 25 例膀胱镜可疑病变者,检测其尿脱落细胞 DNA MSI 和 LOH,同时做常规尿脱落细胞学检查和活检标本病理学检查。在 20 例确诊为膀胱癌的尿标本中,19 例表现为 MSI 或(和)LOH,总阳性率为 95%,而常规尿脱落细胞学检查阳性率仅为 50%。利用微卫星,不仅可检测其不稳定性,同时检测 LOH,大大提高了阳性率。

3. 微卫星不稳定性与肺癌 研究发现肺癌组织普遍存在 MSI,且在癌前病变业已存在,故 MSI 属于肺癌发生的早期分子事件。Malhotra P 等以肺鳞癌患者支气管灌洗液中肿瘤细胞为标本,进行 3p 上 D3S1300 位点的微卫星研究,结果显示微卫星异常改变率为 35%。

Kouso H 等研究了 113 例非小细胞肺癌患者组织中 hMLH1 和 hMSH2 DNA 错配修复蛋白的表达。结果提示 hMLH1 和 hMSH2 各自独立的发挥了调节和促进非小细胞肺癌发生的作用。由于 hMLH1 和 hMSH2 表达减少造成了 MSI。

第三节 肿瘤免疫编辑

一、概念

机体免疫系统杀伤肿瘤的同时,肿瘤的恶性程度逐渐增加,导致免疫系统和肿瘤的力量对比失衡,最终导致机体死亡的过程称为癌症或肿瘤免疫编辑(cancer immnoediting)。

随着现代科学技术,如基因技术、转基因技术、单克隆抗体技术的发展以及免疫缺陷动物模型的建立,学者们可以从多个角度证实该设想的正确性。同时,实验研究还表明,免疫系统杀伤肿瘤组织的同时也推动着肿瘤的恶性发展。免疫系统既可识别和杀伤肿瘤组织,又能推动肿瘤组织恶性化程度的增加,这种双重作用被人们认识后,肿瘤免疫编辑学说才正式被提出。通过多年实验和临床观察,华盛顿大学肿瘤研究中心又进一步提出了肿瘤免疫编辑的 3 个过程,即免疫清除、免疫对抗和免疫逃逸。

二、肿瘤免疫编辑的三个阶段

恶性肿瘤的最终形成要依次经历免疫系统对肿瘤组织的三个作用阶段:免疫清除、免疫对抗和免疫逃逸。在肿瘤的发展中,免疫系统可识别肿瘤组织,并通过多种途径对其进行杀伤,即机体对肿瘤组织的免疫清除。经过此过程,一些肿瘤组织可以被机体清除,还有一些肿瘤细胞逃过免疫清除过程,与机体的免疫系统长期处于共存状态,此过程为免疫对抗阶段。经过上述两个过程的肿瘤组织能够适应机体的免疫系统,可在机体内无限制的扩增,进入免疫逃逸阶段。如果防治不及时,肿瘤细胞会转移到其他器官及组织,最终导致机体的死亡。