

编者的话 自本期开始,本刊开设一新栏目——要文短评。该栏目将不定期邀请专家,对本刊发表的重要论文进行简要评介,同时以“链接”方式对有关研究背景及主要作者进行介绍,以使读者更好地关注和理解相关论文,更多地了解和认识有关的主要研究人员,以此促进更有效的学术交流及对各研究领域专家更好的了解和认知。希望该栏目能得到广大读者和作者的关注与支持。

鼻咽癌：分子标志物的发现推动早期诊断和个体化治疗

王大成 (中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

鼻咽癌是一种多基因参与、遗传因素与环境因素协同作用的恶性肿瘤,具有明显的民族聚集性和地域分布特征。鼻咽癌在中国南方以及国外的中国南方移民和后裔中发病率极高,中国广东省的发病率明显高于欧美等其他地区 25 至 30 倍,因此被称为“中国癌”。这种惊人的地域性和民族性特征使鼻咽癌的防、诊、治在中国癌症研究中具有特殊重要的位置。迄今,尽管有很多的研究,对鼻咽癌的发病机制仍不十分清楚,环境因素难于把握,其治疗效果不能令人满意,五年生存率仍徘徊在 50% 左右。因此,寻找鼻咽癌发生、发展和预后相关的分子标志物,推动实现早期诊断和个体化治疗,成为一个重要的研究方向。本期发表的《鼻咽癌分子标志物研究》(见 7~13 页)系统总结了中南大学肿瘤研究所李桂源教授领导的研究集体在这一领域已经取得的成果。他们运用基因组学、转录组学、蛋白质组学技术和组织微阵列等高通量技术,对不同阶段、不同组织类型和不同临床分期的鼻咽标本进行了大规模筛选,在大样本基础上构建了鼻咽癌不同发展阶段的分子靶标系统,发现相应的分子标志物,不仅为鼻咽癌分子分型研究奠定了重要工作基础,而且对推动鼻咽癌的早期诊断和个体化治疗有重要意义。

多阶段性是鼻咽癌发生和发展的重要特征,从正常的鼻咽黏膜被覆上皮和陷窝柱状上皮演变到异型增生(癌前病变)、早期浸润癌、中晚期浸润癌和转移癌,需要经过一系列不同的发病阶段和病理阶段,涉及多种分子事件。根据这一特点,李桂源研究组对各阶段的分子标志物进行了全方位的研究,

在鼻咽癌早期发生、侵袭转移、预后、复发等各重要环节都鉴定了一系列可用于诊治参照的靶标和候选分子标志物。特别是,发现鼻咽癌早期诊断的理想分子靶标 (EBER-1, p16, p27, SPLUNC1) 具有重要价值。因为鼻咽癌发病部位隐蔽,特别是在咽隐窝及鼻咽顶壁处,早期症状不明显,寻找早期诊断的特异分子标志物是实现鼻咽癌早期诊断的紧迫课题,意义重大。同时,他们通过定位克隆策略,结合 cDNA 和组织微阵列技术途径,筛选到鼻咽癌侵袭与转移预测的分子靶标 (NGX6, LTF, Ezrin 等)。鼻咽癌转移是一个非常复杂的过程,涉及基因不稳定性和基因变异的积累,以及激活的癌基因与抑癌基因的失衡,他们的研究结果是这方面的重要进展。这些结果与鼻咽癌预后相关、复发相关以及放、化疗敏感度相关的分子标志物的筛选与鉴定相结合,共同构成了一个较全面的分子标志物研究格局,为今后在这一重要课题上进行更深入更有效的研究建立了很好的基础。

鼻咽癌的发生与发展涉及了多个癌基因和抑癌基因的共同参与,它们的激活、失活及相互作用构成了鼻咽癌病理过程的主要分子基础,寻找可有效用于临床的各个环节的分子标志物还是一个有待解决的重要课题。正如该文作者在文中指出的,目前对这些分子标志物的研究从总体上还处于初步探索阶段,需要更系统深入地研究作用于鼻咽癌发病不同阶段的生物靶点基因,并在大样本的组织中进行验证,在临床试验中进行有效评估,以推动实现鼻咽癌早期诊断和个体化治疗的进程。

相关链接 >>

► 相关链接

李桂源教授与鼻咽癌研究

李桂源, 1988 年获湖南医科大学医学博士学位, 1993 年~1995 年在美国明尼苏达大学医学院从事博士后研究. 现任中南大学副校长, 中南大学肿瘤研究所所长、教授、博士生导师, 国家重点学科病理学与病理生理学的学术带头人, 国家重大科学研究计划首席科学家, 医学遗传学国家重点实验室学术委员会副主任, 教育部癌变与侵袭原理重点实验室学术委员会副主任, 湖南省抗癌协会理事长.

李桂源长期从事鼻咽癌病因发病学研究, 为揭示鼻咽癌遗传不稳定性与易感性机制、阐述鼻咽癌多阶段发病过程转录调控规律、构建鼻咽癌基因网络调控理论体系开展了创造性工作, 在鼻咽癌分子靶标筛选与开发方面发挥了关键作用. 发表 SCI 和 EI 收录论文 106 篇, 获国家发明专利 3 项, 获国家和省部级科技与教学成果奖 17 项.

主要研究工作及学术成就

1 鼻咽癌遗传不稳定性与易感性研究. 基因组不稳定性与遗传易感性的分子基础是鼻咽癌分子遗传学机制研究的重大难题. 李多年研究鼻咽癌基因组不稳定性, 发现鼻咽癌基因组易受理化致癌因素、EB 病毒攻击, 根据染色体断点、脆点和瘤基因位点的定位一致性, 提出“肿瘤始动部位”假说, 较系统阐明了鼻咽癌遗传不稳定的分子机制. 随之创立在人中期染色体上进行活性基因定位的 B 显带技术, “使染色体上分子水平的改变反映到普通光学显微镜可察知程度”, 成为 20 世纪 80 年代沟通分子与细胞遗传学鸿沟的重要工具, 该成果获 1997 年国家科技发明三等奖. 为突破鼻咽癌遗传易感性机理, 在建立大样本库基础上, 精细定位了鼻咽癌染色体上 3p25-26、7q31-32、9p21-22 三个最小共同缺失区. 发现 3p21 上 13.6cM 区域和 D6S1581 位点与鼻咽癌紧密连锁, 是重要的鼻咽癌易感基因位点, 锁定乳转铁蛋白因子(LTF)为该位点重要功能基因. 易感性点定位的论文在 *Cancer Res* 以封面文章形式发表.

2 鼻咽癌功能基因组学研究. 鼻咽癌分子发病学是一个极其复杂的体系, 不同发病阶段涉及的基因及其功能的揭示是阐明鼻咽癌发生机理和制定鼻咽癌防治战略的重大任务. 李先后克隆了 20 个鼻咽癌候选抑瘤基因全长 cDNA, 锁定 NGX6、BRD7、SPLUNC1、NAG7 和 NOR1 是鼻咽癌不同发病阶段的重要抑瘤基因. 证实: ① NGX6 通过对 EGF/Ras/MAPK 通路的负调节以及与 ezrin 蛋白交互作用, 抑制细胞的侵袭和转移. ② BRD7 启动子受 c-Myc 和 E2F6 负调控, 通过 ras/MEK/ERK 和 Rb/E2F 两条通路阻止细胞周期进程, 其功能失常是鼻咽癌细胞周期紊乱的关键事件. ③ SPLUNC1 编码分泌性杀菌蛋白, 是鼻咽部固有免疫保护分子. 作用于鼻咽癌发生的早期阶段. ④ NOR1 是硝基还原酶家族新成员. 亚硝基类化合物是诱发鼻咽癌的主要环境因素之一, 该基因的功能研究为研究鼻咽癌遗传因素与环境因素的本质联系提供了新的切入点. ⑤ NAG7 通过下调 cyclin-D1 和 E 阻止鼻咽癌细胞周期进程, 并能诱导凋亡, 其表达下调是鼻咽癌细胞凋亡机制失控的关键环节. ⑥ Cx37 和 Cx46 基因是鼻咽癌特异性错位表达基因. 通过功能性研究, 提出了“在癌变环境中, 某些 Cx 基因表达增强是由于肿瘤细胞为突破细胞通讯功能的障碍, 试图

重建细胞间隙连接的一种表达变异”的新理论. 上述功能基因组学研究是对鼻咽癌分子遗传学机理的重要突破, 已成为国际上我国鼻咽癌分子生物学制高点的重要组成部分. 该成果先后获 2002 年, 2003 年和 2007 年湖南省科技进步一等奖.

3 鼻咽癌生物靶标筛选和分子分型. 鼻咽癌分子分型依赖于准确的生物靶标锚定, 是推动个体化治疗的重要前提. 李在鼻咽癌功能基因组学研究基础上着眼于转录组学研究, 构建了鼻咽癌不同发病阶段的分子靶标系统: ①发现 BRD7、NGX6、NOR1 和 UBAP1 的六个 SNP 改变是鼻咽癌遗传易感风险因子; ②建立了由 139 个基因组成的鼻咽癌不同临床分期分子靶标系统; ③鼻咽癌上调基因 RB1, STMN1 和 DSP 及下调基因 SERPINB6, AGTRL1 和 SYTL2 的分类预测模型能最优区分鼻咽癌和鼻咽上皮炎症, 是区分正常鼻咽和鼻咽癌的分子靶标; ④证实 SPLUNC1、P16、EBER-1 和 P27 是早期诊断的理想分子靶标; ⑤证实 bcl-2、p53、MDM2、eIF-4E、ERK2、EGFR 和 nm23 蛋白是预测鼻咽癌放疗敏感与否的候选分子靶标; ⑥NGX6、MDM2、VEGF、MMP-14、MMP15、TIMP-2、Ezrin 蛋白和 LTF 是鼻咽癌侵袭与转移预测的候选分子靶标. 这些在大样本基础上的分子靶标筛选是迄今鼻咽癌分子分型研究的最重要进展之一.

4 鼻咽癌转录调控网络和癌变机制. 李为不断完善鼻咽癌癌变机制、构筑鼻咽癌基因调控网络做出了重要贡献. ①在鼻咽癌中发现一种新的致癌微生物——纳米菌, 该菌与 EB 病毒共存, 而作用于鼻咽癌发病早期阶段的 SPLUNC1 蛋白能通过与纳米菌结合杀灭该菌, 从而创新了鼻咽癌癌变理论. ②根据对鼻咽癌功能基因组学及信号转导通路研究的成果, 绘制了鼻咽癌抑瘤/候选易感基因作用的信号转导通路网络, 提出了鼻咽癌易感基因群主导的多阶段性顺序性互动效应机制假说, 对阐明多基因遗传性肿瘤发病机制提出了新思路.

5 建立了多基因遗传性肿瘤研究平台. 通过建立鼻咽癌分子靶标筛选平台, 建立了高通量蛋白质组/基因组对接研究基因功能新方法, 构建了不同发病阶段转录组差异表达数据库、重要功能基因转录调控分子数据库和蛋白质组与转录组差异比较数据库, 形成了系统的多基因遗传性肿瘤研究平台, 并成功用于乳癌、脑瘤、结直肠癌的研究.