

## PTEN 基因突变与遗传性癌症综合征及其相关疾病的研究进展

刘玉环<sup>1\*</sup>, 王锡智<sup>2</sup>, 蔡在龙<sup>3</sup>, 俞超芹<sup>4</sup>, 崔 英<sup>1</sup>, 沙金燕<sup>1</sup>

(1. 第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433; 2. 长海医院泌尿外科; 3. 基础医学部生物化学与分子生物学教研室; 4. 长海医院中医科)

**[摘要]** PTEN 基因是具有双重特异性磷酸酶功能的抑癌基因, 其脂质磷酸酶活性降调 PKB/Akt 信号转导, 使细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期, 诱导其凋亡。已证实在人类许多恶性肿瘤中存在体细胞 PTEN 基因突变, 如神经胶质细胞瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌等。近年来的研究发现, PTEN 基因种系突变与人类多种遗传性癌症综合征有关。本文概括介绍了 PTEN 基因种系突变与人类遗传性癌症综合征及其相关疾病的关系, 重点介绍了考登综合征 (Cowden syndrome, CS)、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS)、Proteus syndrome (PS)、Proteus-like syndromes (PS-like) 等疾病。随着对这些综合征认识的加深, 应用基因突变分析作为分子诊断工具, 将有可能对这些患者及其家庭成员进行疾病的早期诊断及必要的癌症监测。

**[关键词]** PTEN 基因; 基因突变; 遗传性癌症综合征

**[中图分类号]** R 73      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2005)01-0090-03

### An update on correlation between PTEN gene mutation and human inherited cancer syndrome

LIU Yu-huan<sup>1\*</sup>, WANG Xi-zhi<sup>2</sup>, CAI Zai-long<sup>3</sup>, YU Chao-qin<sup>4</sup>, CUI Ying<sup>1</sup>, SHA Jin-yan<sup>1</sup> (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Urology, Changhai Hospital; 3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences; 4. Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital)

**[ABSTRACT]** PTEN is a dual-specificity phosphatase originally identified as a tumour suppressor gene frequently mutated into a number of human cancers, particularly into glioblastoma, endometrial, prostate and breast cancers. PTEN encodes a major lipid phosphatase, which can downregulate the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway and induce G<sub>1</sub> cell cycle arrest and apoptosis. Recent studies have revealed germline mutations in PTEN, giving rise to the rare autosomal dominant inherited human cancer syndrome known as Cowden's disease, which is associated with increased risk of developing breast, thyroid, and endometrial cancer. In this article we reviewed the association of germline mutation in PTEN and human inherited cancer syndrome, especially the Cowden syndrome (CS), Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), Proteus syndrome (PS) and Proteus-like syndromes (PS-like). With increased knowledge and awareness of these syndromes, an earlier diagnosis and an appropriate cancer surveillance of these patients might be possible.

**[KEY WORDS]** PTEN gene; gene mutation; inherited cancer syndrome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(1): 90-92]

PTEN 是迄今为止人们发现的惟一具有双重磷酸酶功能的抑癌基因。体细胞 PTEN 基因突变与多种散发性恶性肿瘤的发生有关, 如神经胶质细胞瘤、肾癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌等, 同时 PTEN 在鼠和人类的正常发育中起着重要的作用。近年来的研究<sup>[1-3]</sup>发现, PTEN 基因种系突变与某些人类遗传性癌症综合征及相关疾病发生有关, 尤其是考登综合征 (Cowden syndrome, CS), 而后者则与子宫内膜癌、甲状腺癌、乳腺癌等其他恶性肿瘤的发生率增加有关。PTEN 基因的发现揭示了一些与之相关的遗传性肿瘤及疾病的分子基础, 有助于发现有关肿瘤和疾病的易感个体, 为其早期预防和早期诊断提供机会, 并有助于进一步降低高危个体的患癌危险性、癌发病率和病死率。本文就近年来关于 PTEN 基因突变与遗传性癌症综合征及其相关疾病的研究进展作一综述, 并对 PTEN 基因分子诊断的未来作一展望。

#### 1 PTEN 的发现

PTEN 又名 MMAC1/TEP1, 是由 3 个独立的研究小组

几乎在同一时间克隆出来的一种抑癌基因。1997 年, Li 等<sup>[4]</sup>采用代表性差别分析法 (representational difference analysis, RDA), 在浸润性乳腺癌的 2 个移植瘤中发现了 10q23 染色体特定区域的纯合性缺失, 并通过外显子俘获分析法 (exon trap analysis) 分离出一种新的基因, 对其开放阅读框架 (ORF) 序列分析揭示了它可能编码蛋白质酪氨酸磷酸酶 (PTP), 且与张力蛋白、辅助蛋白有大片同源区, 因此将其命名为 PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10)。同时, 由于 10q23 LOH 在胶质母细胞瘤中的频率为 70% 左右, Steck 等<sup>[5]</sup>对此现象研究时, 亦从其细胞系中克隆得到亚定位于 10q23.3, 于多种进展期癌中突变的基因, 称之为 MMAC1 (mutated in multiple advanced

**[作者简介]** 刘玉环 (1963-), 女 (汉族), 博士, 副教授、副主任医师。

\* Corresponding author. E-mail: yuhuanl@hotmail.com

cancer 1)。之后不久,在搜索 PTPs 家族新成员过程中又获得一受 TGF- $\beta$  调节、上皮细胞富含的磷酸酶基因 TEPI (TGF- $\beta$  regulated and epithelial cell-enriched phosphatase), 在比较三者 cDNA 及编码的蛋白后将其归为同一基因<sup>[6]</sup>。随后文献中多以 PTEN 或 PTEN/MMAC1 的形式出现。

## 2 PTEN 的结构与功能

PTEN 基因定位于 10q23. 3, 约 218 kb (GenBank: AF0678440), 有 9 个外显子, 其 cDNA 序列内包含 1 个由 1 209 个核苷酸组成的开放阅读框架, 有一个长的 5' 端非翻译区, 第 1 外显子有 4 个 ATG 起始密码序列, 真正的蛋白编码起始于第 4 个 ATG, 与第 1 个 ATG 相隔 800 个碱基, 且该 5' 端非翻译区含有多个 CGG 重复序列, 为甲基化提供可能。第 5 个外显子编码第 122~123 位氨基酸, 该编码序列与蛋白质丝氨酸/苏氨酸磷酸酶和蛋白质酪氨酸磷酸酶催化区的核心基序符合, 是迄今为止发现的第 1 个编码具有双特异磷酸酶功能的抑癌基因<sup>[4~6]</sup>。同其他抑癌基因一样, PTEN 为一高度保守基因, 人、小鼠、犬的 PTEN 序列有 99. 75% 的同源性, 在细胞的分化中起着重要的作用。PTEN 编码一条由 403 个氨基酸组成的肽链, PTEN 蛋白没有 SH<sub>2</sub> 结构, 也没有跨膜信号, 它是定位于细胞质的一种磷酸酯酶。PTEN 蛋白的氨基酸序列氨基端与细胞骨架蛋白 tensin 和神经突触泡转运相关蛋白 auxilin 高度同源, 提示 PTEN 在维持细胞的结构和信号转导中起重要作用。PTEN 基因具有双重磷酸酶活性, 即蛋白酪氨酸磷酸酶活性和脂质磷酸酶活性, PTEN 抑制肿瘤发生的功能主要是依靠脂质磷酸酶的活性, 后者使磷酸肌醇通路的脂质脱磷酸, 干扰 PKB/Akt 信号转导<sup>[7~10]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 是 PKB/Akt 的上游调节激酶, 各种生长因子与细胞膜上受体酪氨酸激酶结合, 激活 PI3K, 后者使胞质中二磷酸肌醇 (PIP<sub>2</sub>) 磷酸化, 生成三磷酸肌醇 (PIP<sub>3</sub>), PIP<sub>3</sub> 的水平迅速上升。PIP<sub>3</sub> 作为细胞内第二信使, 激活 PKB/Akt, 促进细胞生长, 抑制其凋亡。而 PTEN 作为 PIP<sub>3</sub> 的磷酸酶, 可使 PIP<sub>2</sub> 向 PIP<sub>3</sub> 的转化发生逆转, 从而抑制了 PI3K 的磷酸化作用, 阻断了 AKT 及其下游激酶的活性, 使细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期或促使细胞凋亡, 对细胞的生长起负调节作用。当 PTEN 基因发生突变或丢失而失活时, 导致细胞内 PIP<sub>3</sub> 的水平增高, PKB/Akt 的信号转导加强, 使细胞无限增殖形成肿瘤。

## 3 PTEN 种系突变有关的遗传性癌症综合征及其相关疾病

### 3.1 CS

CS 又称多发性错构瘤综合征, 或考登病 (Cowden disease, CD)。过去一直推测与 CS 有关的基因定位于 10q22-23, PTEN 发现后证实其是 CS 的易感基因。CS 是一种常染色体显性遗传病, 以累及所有三胚层分化组织的多器官、多发性错构瘤, 包括乳腺、甲状腺、皮肤、中枢神经系统等, 同时伴有乳腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌高发风险为特征。

在易感基因发现之前, CS 的发病率约为 1/1 000 000, 当发现 PTEN 为易感基因之后, 以分子为基础的研究<sup>[11~13]</sup>

揭示, 其发病率  $\geq 1/200\ 000$ , 其中大约 10%~50% 的 CS 病例是家族性的。在 1995 年之前, 缺乏对 CS 的一致的诊断标准, 国际考登协会根据临床资料及专家意见, 制定了统一的诊断标准。按照该诊断标准的研究<sup>[13]</sup> 显示, CS 的先证者中 80% 有 PTEN 基因种系突变, 大约 2/3 的突变发生在外显子 5、7 和 8, 而 40% 发生在外显子 5, 尽管外显子 5 仅仅编码 PTEN 基因序列的 20%, 但它编码的是磷酸酶核心基序, 故在外显子 5 的突变优势正反映了这种生物学特性。Marsh 等<sup>[14]</sup> 对 PTEN 种系突变与恶性乳腺疾病之间的关系进行了基因-表现型的分析, 揭示在 PTEN 突变阳性的家族, 有 80% 发生更多恶性乳腺疾病的机会, 而 PTEN 突变阴性的家族则只有 20%。最近 Vega 等<sup>[15]</sup> 在 1 例 Cowden 病患者中发现了新的 PTEN 基因错义突变区 N48K, 进一步分析发现有 N48K 突变的 PTEN 蛋白抑制原癌基因 PKB/Akt 的功能受到了损害。

患有 CS 的个体, 90% 以上在 20 岁时会出现表型, 99% 至少会出现该综合征中的皮肤、黏膜征象, 最常见的表现为皮肤、黏膜的损害 (毛膜瘤、乳头状丘疹), 甲状腺异常, 纤维囊性疾病, 乳腺癌, 多发性、早发性子宫肌瘤和巨头症<sup>[16]</sup>。

有关 CS 的临床资料中报道最多的恶性肿瘤为乳腺癌和甲状腺上皮癌。患有 CS 的妇女, 一生中患乳腺癌的危险为 25%~50%, 而一般人群为 11%, 其诊断年龄要早于一般人群 10 岁, 在 38~48 岁左右, 范围为 14~65 岁。人们一直以为男性乳腺癌不是 CS 的一个组成部分, 但是研究<sup>[15, 17]</sup> 发现, 男性乳腺癌确实发生在 PTEN 突变阳性的 CS 患者中, 但其发生频率尚不清楚。同样, 有资料<sup>[3, 16, 18]</sup> 证实, 子宫内膜癌也是 CS 的一个组成部分, 但在 PTEN 突变携带者中的发生频率尚不清楚。

### 3.2 其他 PTEN 错构瘤综合征

PHTS (PTEN hamartoma-tumor syndrome, PHTS) 应包括 PTEN-mutation-positive CS、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS)、Proteus syndrome (PS) 以及 Proteus-like syndromes (PS-like), 下面分别叙述。

#### 3.2.1 BRRS

BRRS 也是一种错构瘤综合征, 以早期出现的巨头但脑室大小正常、脂肪过多症、多发性血管瘤、胃肠道错构瘤性息肉、血管畸形, 男性阴茎色素斑、桥本甲状腺炎以及轻度的智力发育迟缓为特征。Marsh 等<sup>[13]</sup> 的研究发现, 在 BRRS 中有 60% 发生 PTEN 突变, 其突变方式包括 10q23 缺失、易位等。进一步的研究又发现 BRRS 和 CS 的突变谱有重叠, 据此认为 BRRS 和 CS 是一对等位基因, 并且提示, 按照分子定义, BRRS 可归入 PHTS 组<sup>[13]</sup>。对 BRRS 基因-表现型的相关分析<sup>[15]</sup> 发现, 在所有符合 BRRS 诊断标准且 PTEN 突变阳性的妇女中乳腺癌、纤维瘤、脂肪瘤的发生频率要高于另外 40% 的 BRRS 妇女, 在该项研究中, 有 9 个家族临床上发生 CS 与 BRRS 的重叠, 8/9 的家庭有 PTEN 种系突变。目前, 对没有 PTEN 种系突变的另外 40% 的 BRRS 患者, 是否有影响 PTEN 的大的基因重排, 或除 PTEN 之外, 是否还有与 BRRS 有关的另一些基因存在尚不清楚。

最近, Hendriks 等<sup>[19]</sup>又报道 2 例 BRRS 及其家族的研究, 证实 BRRS 与 CS 是等位基因, 提出在 PTEN 突变阳性的 BRRS 病例中, 应该像 CS 一样进行癌症监测, 并从婴儿时期开始就应该每年查一次血红蛋白, 以早期发现胃肠道错构瘤, 避免发生严重的并发症(肠出血、肠套叠、肠梗阻等)。

3.2.2 PS 和 PS-like Proteus syndrome 的命名来源于希腊海神普罗透斯(Proteus), 传说他能随意改变自己的形象以躲避敌人。PS 是一种罕见、散发而复杂的疾病, 以多发性、过度生长的错构瘤、结缔组织痣、皮肤痣和骨质肥厚以及巨头、多脂症、血管畸形为特征。这些表现通常在出生时即有, 之后持续存在或进一步发展。PS-like 的诊断则应包括: 有脂肪瘤、错构瘤、组织过度生长, 但未达到 CS 或 BRRS 的诊断标准, 亦未达到 PS 的诊断标准<sup>[20]</sup>。

为了解在两者中 PTEN 基因突变情况, Zhou 等<sup>[21]</sup>对 14 位来自美国及欧洲不同医疗机构就诊的 PS 及 PS-like 患者进行了 PTEN 基因检测, 结果发现, 有 22%(2/9) 的 PS 患者出现 PTEN 种系突变, 60%(3/5) 的 PS-like 患者出现 PTEN 基因种系突变, 其中 2 例无义突变。

PTEN 基因突变引起 PS 和 PS-like 的发现可能有助于将其作为一种分子诊断标志物。因为 CS 以及任何与 PTEN 突变有关的综合征均易于患乳腺癌、甲状腺癌和子宫内膜癌<sup>[22]</sup>, 对有 PTEN 种系突变的 PS 和 PS-like 患者及其后代应加强防癌监测。

#### 4 展望

随着人类遗传学及基因组学研究工作的不断深入, 从实验室中得出的资料将会不断转化到基因组医学的实践中, 疾病的诊断向基因诊断过渡, 即从“此人患何病”转向“何人可能患此病”。我们将会利用 PTEN 种系突变分析作为分子诊断工具, 在 PTEN 突变阳性的家族中进行疾病预测试验, 将有可能对这些患者及其家族成员进行疾病的早期诊断及必要的癌症筛查, 并达到早期治疗的目的。

#### [参考文献]

- [1] Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome-cutaneous clue to internal malignancy [J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(5): 411-421.
- [2] McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(6): 1429-1434.
- [3] Eng C. Constipation, polyps, or cancer? Let PTEN predict your future[J]. *Am J Med Genet*, 2003, 122A(4): 315-322.
- [4] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- [5] Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers[J]. *Nat Genet*, 1997, 15(4): 356-362.
- [6] Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor $\beta$ [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(11): 2124-2129.
- [7] Parsons R. Human cancer, PTEN and the PI-3K kinase pathway [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2004, 15(2): 171-176.
- [8] Sulis ML, Parsons R. PTEN: from pathology to biology[J]. *Trends in Cell Biology*, 2003, 13(9): 478-483.
- [9] Leslie NR, Downes CP. PTEN: the down side of PI 3-kinase signaling[J]. *Cellular Signalling*, 2002, 14(4): 285-295.
- [10] Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(4): 829-844.
- [11] Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations[J]. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7(3): 267-273.
- [12] Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(1): 114-116.
- [13] Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(8): 1461-1472.
- [14] Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analysis in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(3): 507-515.
- [15] Vega A, Torres J, Torres M, et al. A novel loss-of-function mutation (N48K) in the PTEN gene in a Spanish patient with Cowden disease[J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(6): 1356-1359.
- [16] Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria[J]. *J Med Genet*, 2000, 37(11): 828-830.
- [17] Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations[J]. *J Med Genet*, 2001, 38(3): 159-164.
- [18] De Vivo I, Gertig DM, Nagase S, et al. Novel germline mutations in the PTEN tumour suppressor gene found in women with multiple cancers[J]. *J Med Genet*, 2000, 37(5): 336-341.
- [19] Hendriks YM, Verhallen JT, van der Smagt JJ, et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases [J]. *Fam Cancer*, 2003, 2(2): 79-85.
- [20] Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, et al. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis and patient evaluation[J]. *Am J Med Genet*, 1999, 84(5): 389-395.
- [21] Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes[J]. *Lancet*, 2001, 358(9277): 210-211.
- [22] Eng C. PTEN: one gene, many syndromes[J]. *Hum Mutat*, 2003, 22(3): 183-198.

[收稿日期] 2004-05-11

[修回日期] 2004-08-12

[本文编辑] 曹 静