

• 综 述 •

胰岛素样生长因子 2 的基因组印迹与疾病相关性研究进展*

李 瑞¹, 潘玉琴²综述, 王书奎^{2△} 审核

(1. 南京师范大学生命科学院, 江苏南京 210006; 2. 南京医科大学附属
南京市第一医院中心实验室, 江苏南京 210006)

关键词: 胰岛素样生长因子 2; 基因组印迹; 癌基因; 疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 16. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)16-1983-02

胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factors, IGF2) 在结构与功能上与胰岛素有很多相似的地方, 且具有能够调节细胞增殖、分化和生长的作用从而被命名^[1]。研究提示 IGF2 主要是通过 IGF2 基因的印迹作用来发挥其在生物体内的功能。而其印迹作用是通过其基因片段的甲基化修饰来实现的, 大部分情况下, 父源的等位基因表达, 而母源的等位基因沉默, 从而使 IGF2 维持在适当的表达水平, 发挥其正常的生物学功能。但在一些异常情况下, IGF2 基因的甲基化状态会改变, 双等位基因同时表达, IGF2 含量增高, 人体的稳态被打破, 导致多种疾病的发生。也有些研究表明 IGF2 低水平的表达也会引起一些疾病, 如早期自然流产^[2]等。近年来研究发现该基因的印迹调控异常与许多疾病的发生、发展都有关系。本文对 IGF2 的基因结构, 基因组印迹现象及其与疾病发生的关系作一综述。

1 IGF2 的基因结构定位

胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factors II, IGF2) 是一种生长调节素, 是 IGF 家族的成员之一, 是由 Dechiara 等^[3]发现的第一个内源性印迹基因表达产生的生长因子。可通过自分泌或旁分泌的方式作用于 IGF 受体^[4]。IGF2 基因包括 8 个内含子和 9 个外显子 (E1~E9), 在 E1、E4、E5、E6 之前分别有 P1、P2、P3、P4 4 个组织和发育依赖的启动子, 分别编码 5 种不同的 5' 非翻译区的成熟 mRNA^[5]。在人体的生长发育过程中, IGF2 基因的启动子活性还具有组织特异性, 与发育阶段相关。例如在胎儿期只有胎儿型启动子 P2~P4 有活性, 婴儿出生 2 个月后到成人期启动子 P1 的活性会逐步增加^[6]。

2 IGF2 基因组印迹

基因印迹 (gene imprinting) 是近年来发现的一些基因不遵从孟德尔定律而依靠单亲传递某些遗传学性状的现象^[7]。具有这种现象的基因被称为印迹基因。

IGF2 是最早发现的内源性印迹基因之一。研究发现, 印迹基因很少单独存在, 大约 80% 成簇, 这些成簇的基因被位于同一条链上的顺式作用位点所调控, 该位点被称作印迹中心 (imprinting center, IC)。人的 IGF2 基因与 H19 紧密连锁, 研究显示 IGF2 的印迹现象明显受到印迹基因簇中 H19 的影响。有研究表明 IGF2 基因和 H19 基因在转录时有相似的转录调节机制, 转录调节的结果是在大部分组织中 IGF2 是父源等位基因表达, 而母源等位基因沉默的^[8]。在某些病理情况下, 处于印迹状态的基因也可重新表达, 引起一系列的生理病理的改变, 称为印迹丢失或印迹松弛 (loss of imprinting or relaxation of imprinting, LOI 或 ROI)。IGF2 基因组印迹丢失现象与多种肿瘤的发生有关。

3 IGF2 基因与疾病发生的关系

IGF2 是一种胚胎性生长因子, 对维持生命体正常运转是必不可少的。IGF2 的精确调控保证了体内基因在适当的时间并适量地表达。但是在某些异常情况下, IGF2 基因表达紊乱, 基因组印迹现象丢失, 就会导致多种疾病的发生。

贝-威综合征 (beckwith-wiedmann syndrome, BWS) 是一种由于位于染色体 11p15.5 处的印迹基因的调节异常而引起的疾病。主要特征是胎儿和新生儿的过度生长, 还伴有胚胎瘤等肿瘤的特征^[9]。Sun 等^[10]利用胚胎干细胞技术把 IGF2 转基因进入小鼠基因组, 使 IGF2 在小鼠体内过度表达, 结果实验小鼠出现了生长过度、羊水过多、致死率升高、器官发育比例失调等类似 BWS 的症状, 提示 IGF2 与 BWS 的发生有关。Weksberg 等^[11]在对 BWS 患者的研究中也发现存在 IGF2 基因印迹丢失现象。

人肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的一种癌症, 其发病率在全世界范围内都很普遍, 死亡率也很高, 仅次于肺癌和胃癌^[12]。在早期发现时可通过肝切除或肝移植来达到治愈的目的, 但是对于晚期肝癌, 主要是通过化学疗法来治疗, 还是没有有效的治愈方法^[13]。国内外很多研究提示, HCC 的发生与 IGF2 基因的表达量或启动子的甲基化状态有关。目前很多实验证实正常肝组织中, IGF2 呈双等位基因表达。Schwienbacher 等^[14]发现在 HCC 中, 发生了 IGF2 等多个基因的印迹异常, 其中有 9/21 (42.9%) 发生了 IGF2 的 LOI。沈预程等^[15]通过观察肝细胞癌变过程中 IGF2 的表达及其 DNA 启动子 2 的甲基化状态, 发现在肝细胞癌变的过程中 IGF2 基因的甲基化状态是逐渐降低的, 且和肝或外周血 IGF2 的异常表达呈正相关。提示 IGF2 基因启动子的甲基化率降低与肝细胞癌变有密切的关系。从上述研究提示 IGF2 基因的过量表达可能是导致人 HCC 的诱因。IGF2 的 LOI 可能会作为检测早期肝癌的手段之一。

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤, 发生率仅次于胃癌和食道癌。Yu-Wei Cheng 等^[16]研究发现 IGF2 的等位基因通过两种不同的表达方式来参与了结直肠癌的发生。提示 IGF2 的印迹缺失可能是结直肠癌发生的潜在危险因素之一。文国荣等^[17]用免疫组化法检测 IGF2 在人结直肠癌中的表达, 结果显示 IGF2 在正常肠黏膜中表达很少, 在结直肠癌中则高表达。提示 IGF2 可能在结直肠癌的发生、发展中起一定作用。综上所述, IGF2 的印迹缺失可能是结直肠癌的早期诊断标志之一, 通过检测血液中 IGF2 基因的印迹缺失来判断结直肠癌的发生情况是一种发展趋势。

肺癌是最常见的肺原发性恶性肿瘤, 近年来有关肺癌与 IGF2 关系的研究很多。刘玲霞和邵勇^[18]研究结果表明, 肺癌

* 基金资助: 国家自然科学基金项目 (81172141)。 △ 通讯作者, E-mail: shukwang@163.com。

患者在化疗前血清 IGF2 水平非常显著地高于健康人组,化疗后 6 个月与健康人组比较差异有统计学意义。张明等^[19]研究表明,IGF2 在肺癌组织中的表达水平明显高于肺良性病变组织。朱筱勇^[20]应用放射免疫分析和酶联法对 31 例肺癌患者进行了血清 IGF2 检测,并与 35 例健康人作比较,结果显示化疗前血清 IGF2 水平高于健康人组。经化疗 1 个月则与健康人组比较差异无统计学意义。综上表明肺癌与 IGF2 的高表达存在相关性。

胃癌是中国常见的恶性肿瘤之一,在中国其发病率居各类肿瘤的首位。陈腾等^[21]用 PCR、RT-PCR、及限制性酶切等方法,对 33 例胃癌组织中的 IGF2 基因的印迹状态进行了检测,并分析了 IGF2 基因组印迹缺失与胃癌各因素之间的关系,发现 IGF2 基因印迹丢失在胃癌发生、发展的全过程中都存在。提示 IGF2 基因的印迹丢失可能与胃癌的发生、发展有着潜在的关系,通过对其更深入地研究,有可能会对胃癌的治疗有很大的帮助。Lu 等^[22]研究也表明,目前在中国的胃癌患者中,IGF2 的基因组印迹丢失现象也很普遍。Zuo 等^[23]运用 PCR、限制性酶切法对淋巴外周血和胃的组织样本进行检测分析,发现在早期胃癌组织中,有 48.5% 的样本发生了 IGF2 基因的印迹丢失现象。研究结果提示 IGF2 表达量的增加可能与胃癌的发生有关,IGF2 的基因组印迹丢失现象有可能作为临床上诊断胃癌的重要标志。综上提示,IGF2 的印迹丢失可能可作为胃癌早期的一个分子标记,对胃癌的早期发现具有重要的诊断意义。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。高伟和李连宏^[24]用免疫组织化学法对乳腺癌组织中的 IGF2 水平进行检测,结果显示乳腺癌组 IGF2 的表达率很高。提示 IGF2 表达量的过度升高可能是导致乳腺癌发生的因素之一,IGF2 能够促进乳腺癌细胞增殖。杨蓉等^[25]研究发现如果在乳腺癌组织中发现有 IGF2 印迹丢失现象,其对应的癌旁组织也会发现 IGF2 的印迹丢失,但如果乳腺癌组织中为 IGF2 印迹保持,其对应的癌旁组织则有的为 IGF2 印迹保持,有的 IGF2 印迹丢失。提示 IGF2 的印迹丢失可能参与了乳腺癌的发展过程。

4 展 望

基因组印迹现象是一种不同于传统的孟德尔规律的遗传现象。随着研究内容的深入,发现基因组印迹可能与多种疾病的发生、发展有关。本文通过对 IGF2 基因的一些生物学方面研究的总结,可以为以后的研究提供一些可能性依据。但目前对 IGF2 调控机制的研究还不是很完全,需要进一步探索。但相信,随着对其研究的不断深入,会对人类了解自身疾病并提供治疗方案有很大帮助。

参考文献

- [1] Rinderknecht E, Humbel RE. Amino-terminal sequences of two polypeptides from human serum with non suppressible insulin-like and cell-growth-promoting activities; evidence for structural homology with insulin B chain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(12):4379-4381.
- [2] 陈莉,张艳,张珠兰. 血清中胰岛素样生长因子系统与早期自然流产相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 169-170.
- [3] Dechiara TM, Efstratiadis A, Roberson EJ, et al. Parental imprinting of the mouse insuline-like growth factor II gene[J]. Cell, 1991, 64:849-849.
- [4] 杨季红,程树杰. IGF2 和 H19 与肿瘤关系的研究进展[J]. 河北医药, 2011, 33(18):2836-2839.
- [5] Li X, Cui H, Sandstedt B, et al. Expression levels of the insulin-like growth factor - II gene(Igf2) in the human liver; developmen-

- tal relationships of the four promoters[J]. J Endocrinol, 1996, 149(1):117-124.
- [6] 朱婵,徐勇飞,渠利利. IGF2 的生物学特性及其与疾病关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):967.
- [7] Derrane M. Gene imprinting; making an impression on cancer research[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(1):16-18.
- [8] Ouranikoukourai, Stavros S, Giannoula A, et al. Loss of imprinting and aberrant methylation of IGF2 in placentas[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2011, 28(4):481-487.
- [9] Agostina DC, Filomena C, Pietro F, et al. A novel microdeletion in the IGF2/H19 imprinting centre region defines a recurrent mutation mechanism in familial Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Eur J Med Gene, 2011, 54(4):451-454.
- [10] Sun FL, Dean WL, Kelsey G, et al. Transactivation of Igf2 in a mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. Nature, 1997, 389(6653):809-815.
- [11] Weksberg R, Shen DR, Fei YL, et al. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. Nature Genet, 1993, 5(2):143-150.
- [12] Witjes CD, Verhoef C, Verheul HM, et al. Systemic treatment in Hepatocellular carcinoma; A small step for man[J]. Neth J Med, 2009, 67(3):86-90.
- [13] Xiaoling Gao, Ziguo Luo, Tingxiu Xiang, et al. Dihydroartemisinin induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in HepG2 human hepatoma cells[J]. Tumori, 2011, 97(6):771-780.
- [14] Schwenbacher C, Gramantieri L, Scelfo R, et al. Gain of imprinting at chromosome 11p15: a pathogenetic mechanism identified in human hepatocarcinomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(10):5445-5449.
- [15] 沈预程,姚登福,邱历伟,等. IGF-II 基因启动子低甲基化状态与肝细胞癌变关系的研究[J]. 交通医学, 2009, 23(1):3-8.
- [16] Cheng YW, Kamran I, Richard S, et al. Loss of imprinting and marked gene elevation are two forms of aberrant IGF2 expression in colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 127(3):568-577.
- [17] 文国容,虞必光,刘华庆,等. IGF-I 和 IGF-II 在人结直肠腺瘤和结直肠癌中的表达及意义[J]. 贵州医药, 2010, 34(12):1069-1071.
- [18] 刘玲霞,邵勇. 肺癌患者化疗前后血清 IGF-II、内皮抑素检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(5):519-520.
- [19] 张明,吴翠环,王友洁,等. 肺癌与人乳头状瘤病毒感染和胰岛素样生长因子 II 蛋白表达的相关性及临床意义[J]. 肿瘤, 2009, 29(8):749-753.
- [20] 朱筱勇. 肺癌患者化疗前后血清 IGF-II、CA19-9 和 VEGF 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(6):622-623.
- [21] 陈腾,左青松,赵荣华,等. IGF-2 基因印迹状态与临床病理因素的关系[J]. 外科理论与实践, 2010, 15(3):245-248.
- [22] Yang Lu, Ping Lu, Zhi Zhu, et al. Loss of imprinting of insulin-like growth factor 2 is associated with increased risk of lymph node metastasis and gastric corpus cancer[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2009, 28(2):125.
- [23] Qing-Song Zuo, Ronglin Yan, Dian-Xu Feng, et al. Loss of imprinting and abnormal expression of the insulin-like growth factor 2 gene in gastric cancer[J]. Molecular Carcinogenesis, 2011, 50(3):390-396.
- [24] 高伟,李连宏. IGF-2、Ki-67 在乳腺癌中的表达及其意义[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(1):22-25.
- [25] 杨蓉,王友洁,朱晓玲,等. 乳腺癌中胰岛素样生长因子 2 印迹状态的研究[J]. 卫生研究, 2009, 38(4):423-425.