

TIMP3/MMP9/CMYC 在 HR-HPV 持续感染致宫颈病变的研究

耿逸凡¹ 郑寰宇²

(华北理工大学 河北唐山 063000)

摘要: 在全球妇女中宫颈癌是位列第四的常见的恶性疾病,同时也是发展中国家位列第二的常见癌症。人乳头瘤病毒为其非常重要的致病因素,此外明胶酶 B (mmp9)、金属蛋白酶组织抑制剂 3 (TIMP3)、c-myc 在宫颈癌的发生发展中起着重要作用。由于我国的医疗条件发展越来越好,宫颈病变的检出人数越来越多,严重影响了患者的生活质量和工作状态。本文将对明胶酶 B (mmp9) 金属蛋白酶组织抑制剂 3 (TIMP3)、c-myc 在宫颈病变中的作用予以阐述。

关键词: 宫颈病变; 明胶酶 B (mmp9); 金属蛋白酶组织抑制剂 3 (TIMP3)、c-myc; 发病机制。

1. HR-HPV 感染与宫颈病变的关系

宫颈癌是一种恶性病变,在妇科中非常普遍,在早期时,宫颈病人一般无明确不适体征,但随着疾病的深入进展,会发生阴道内出血、排液等^[1-2]。宫颈恶性肿瘤的演变过程大致经过了癌前病变、早期浸润癌与浸润癌 3 个阶段,均严格危及病人的生命健康安全^[3]。HPV 是非常常见的通过性传播的疾病,宫颈感染 HPV 也是非常普遍的,大部分的宫颈 HPV 感染没有明显的临床表现和体征,机体可以自发清除病毒感染,是一过性感染,只有一小部分长时间的感染才会导致宫颈病变和宫颈癌的发生。在世界范围内,有超过 80% 感染 HPV 者为性活跃个体,70% 以上的人可以在 12-24 个月内通过自身清除病毒感染,不足 10% 的人进展为持续性感染,倘若不进行干预治疗,其中 12% 的人最终发展为宫颈癌。有关的科学研究证据^[4],HR-HPV 病毒感染与宫颈癌前期病灶、宫颈癌的产生有关,而 HPV 是一类含有很强宿主特殊嗜上皮细胞的病毒,目前通过医学探索已经查明约有一百余种 HPV 基因型,而影响生殖系统的 HPV 基因型至少有 40 种。与其他恶性肿瘤比较,宫颈病变进展速度比较缓慢,因此早期检出宫颈病变并实施早期诊断对改善病人预后十分关键^[5-6]。宫颈癌早期无特殊的临床表现,容易被病人忽略引起疾病发展,晚期宫颈癌治疗效果不佳,会造成病人预后不佳效果的发生^[7]。

2. TIMP3 结构与功能

金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloprotease, TIMPs) 是 MMPs 活性的抑制因子,它包含有 TIMP1 ~ TIMP4 4 个家族成员,其中 TIMP3 可以通过抑制多种 MMPs 的活性而达到减少肿瘤侵袭和转移的作用^[8]。TIMPs 家族的成员之一 TIMP3,具有抑制 MMP9 活性的作用,特别对 MMP9 的抑制作用较强,通过抑制 MMP9 对 ECM 的降解,TIMP3 的表达下降可促使恶性肿瘤的发生和侵袭转移^[9-10]同时 TIMP3 还可促进凋亡^[11]。具有肿瘤抑制作用。TIMP3 是目前唯一能与细胞外基质紧密结合的非可溶性蛋白,利用非共价结合的方法与 MMPs 结合,特异性抑制 MMPs 活性,从而保护细胞外基质不被 MMPs 降解,因此 TIMP3 能够抑制肿瘤侵袭、转移和肿瘤生长的作用^[12]。TIMP3 还是一种能够抑制肿瘤活性的因子,其过表达能使肿瘤生长速度减慢,表达降低提示癌症预后不良^[13-14]。

1.1 2.1 TIMP3 与宫颈病变持续性 HR-HPV 感染的关系

1.2 生物信息学研究发现金属蛋白酶组织抑制物 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase 3, Timp3) 是 miR-221 负调控的重要靶基因。TIMP3 是 TIMPs 家族的一种多功能蛋白水解酶,是基质金属蛋白酶 (MMPs) 的有效抑制剂。TIMP3 是 TIMP 家族的一种分泌型糖蛋白。但与其他 TIMP 不同的是,TIMP3 是迄今为止已知的一种结合到 ECM 中的 MMP 抑制剂。许多癌症中都有 TIMP3 水平受损的报道。TIMP3 表达增加与良好预后相关,表明其作为肿瘤抑制和或生物标记物的潜在作用。

1.3 2.2 MMP9 结构与功能

细胞外基质的成分可以被金属蛋白酶分解,组织蛋白酶抑制剂

通过利用 MMPs 来掌控其对细胞外基质的降解^[15-16]。MMP9 又称明胶酶 B,是 MMPs 家族中的一员。MMP9 的活性通过基因转录、酶原启动和 TIMP3 3 个方面的因素来调节,MMP9 通过突破细胞基底膜屏障,使细胞基质结构的结构等方面发生改变,以致促进肿瘤的发生和发展^[17-19]。MMPs 家族中分子量最大的蛋白质是 MMP9,由巨噬细胞、毛细血管内皮细胞、恶性肿瘤细胞及中性粒细胞等以酶原的形式分泌^[20-21],它在活化后产生 IV 型胶原蛋白酶,一方面通过促进新生毛细血管的生成促进肿瘤细胞的生长,同时又由于分解并损伤基底膜促进肿瘤细胞向基底膜部位浸润和入侵。既往大量资料已证实,MMP9 在结肠癌、胃癌、肺癌及宫颈癌等恶性肿瘤的组织中明显升高^[22-25]。

1.4 2.3 MMP9 与宫颈病变持续性 HR-HPV 感染的关系

MMPs 是一类与肿瘤的侵袭和转移关系密切相关的蛋白水解酶,可分解细胞外基质中胶原和弹性蛋白,促使肿瘤细胞穿透基底膜屏障,促使肿瘤细胞浸润和向远处播散。MMP9 是基质金属蛋白酶家族中重要亚型。MMP9 有降解细胞外基质和参与肿瘤新的血管形成及调节细胞黏附等作用,从而在肿瘤细胞的浸润和向远处播散的形成过程中发挥着重要作用。潘亿文等^[26]研究发现,MMP9 在有淋巴结转移的结直肠癌组织中阳性率 (72.5%) 明显高于无淋巴结转移的结直肠癌 (40%),意味着 MMP 与淋巴结转移的关系紧密相连。王连云等^[27]证实 MMP9 在宫颈上皮内瘤变和宫颈癌中的表达明显增加。

1.5 2.4 CMYC 结构与功能

1.6 c-Myc 基因为 c-Myc 基因家族的一位至关重要的成员,主要对细胞增殖和分裂起着调控作用,也是一种重要的癌基因。细胞周期的演变过程在每个阶段的关口受到一系列正负向调节因子的影响,最关键的节点之一就是 G1 期进入 S 期,此节点失去控制是所有癌细胞都有的特征。c-Myc 基因位于人类细胞核内,在细胞周期完成中扮演关键的调节作用。c-Myc 基因编码核内 DNA 融合基因,它能与靶基因的功能元件融合,从而可以调节其基因组的转录过程,并在细胞内接受生长因子的激活后快速表达,促进细胞分裂与发育的生长过程^[28]。在一般情形下,在有丝分裂原和生长抑制信号的共同调节下,c-Myc 保持较低的浓度,起到了保护细胞正常生存活动的功能。在很多的恶性肿瘤中都有 c-Myc 高表达的情况发生。

1.7 2.5 CMYC 与宫颈病变持续性 HR-HPV 感染的关系

1.8 当宫颈细胞受到高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染后,病毒癌基因就会经过基因融合使 c-Myc 发生扩增及特异性重排,从而引起细胞大量表达 c-Myc 蛋白,促使人类宫颈癌的产生与进展^[29]。不仅如此,一些信号通道的非正常启动也会导致 c-Myc 表达失控。c-Myc 蛋白也是关键的肿瘤细胞相关基因,它可以直接影响肿瘤细胞 DNA 的扩增水平,进而导致癌细胞的分化诱导变异,进而促进癌细胞对于子宫颈上皮基质的侵袭;c-Myc 蛋白还能够促进色氨酸的代谢和其他在下游氨基酸或者巯基蛋白的代谢,从而促使细胞核内的相关转录因子的

功能。c-Myc 蛋白能够通过抑制 CD₄⁺T 淋巴细胞或者 TregT 淋巴细胞的活力,抑制局部细胞免疫,促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[30];有学者表明宫颈癌的临床分期、病理分级、肿瘤的转移和预后都与 c-Myc 的基因表达有着密不可分的联系。

参考文献:

[1]吴翠霞,张艳红,葛小花,等.高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变与宫颈癌的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(11):2568-2570.

[2]郭琴,赵丽平.宫颈癌和癌前病变中脆性组氨酸三联体缺失与人乳头瘤病毒 16/18 感染的相关性研究[J].山西医药杂志,2016,45(15):1750-1753.

[3]赵欣.高危 HPV 持续感染与宫颈病变级别的关系及治疗前后的清除状况研究[J].中国医学创新,2019,16(04):81-84.

[4]戴永刚,张乃馨,穆家康.HPV 亚型与子宫颈癌前病变及癌变的关系研究[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(06):657-659.

[5]Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. Hum Vaccin Immunother. 2018 May 4;14(5):1266-1274.

[6]宋梅英,赖爱鸾,张李松,杨宝韞.665 例绝经后妇女宫颈癌筛查的临床分析[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(03):259-260.

[7]李振雪,刘大敏,刘宁,杨德君.联合检测 CEA、CA15-3、CA19-9、 β -HCG、TPA 5 种肿瘤标志物对鉴别良恶性胸腔积液的价值[J].中国实验诊断学,2019,23(06):947-950.

[8]Baker AH, George SJ, Zaltsman AB, Murphy G, Newby AC. Inhibition of invasion and induction of apoptotic cell death of cancer cell lines by overexpression of TIMP-3. Br J Cancer. 1999 Mar;79(9-10):1347-55.

[9]Yang XZ, Cui SZ, Zeng LS, Cheng TT, Li XX, Chi J, Wang R, Zheng XF, Wang HY. Overexpression of Rab1B and MMP9 predicts poor survival and good response to chemotherapy in patients with colorectal cancer. Aging (Albany NY). 2017 Mar 18;9(3):914-931.

[10]Li L, Wang S, Yang X, et al. Traditional Chinese medicine, Fuzheng Kang-Ai decoction, inhibits metastasis of lung cancer cells through the STAT3/MMP9 pathway. Mol Med Rep. 2017, 16(3):2461-2468.

[11]Xie B, Zhang Z, Wang H, Chen Z, Wang Y, Liang H, Yang G, Yang X, Zhang H. Genetic polymorphisms in MMP 2, 3, 7, and 9 genes and the susceptibility and clinical outcome of cervical cancer in a Chinese Han population. Tumour Biol. 2016 Apr;37(4):4883-8.

[12]Lin H, Zhang Y, Wang H, Xu D, Meng X, Shao Y, Lin C, Ye Y, Qian H, Wang S. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 transfer suppresses malignant behaviors of colorectal cancer cells. Cancer Gene Ther. 2012 Dec;19(12):845-51.

[13]Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, Ghoshal K. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. Oncogene. 2010 Mar 25;29(12):1787-97.

[14]Lu Y, Roy S, Nuovo G, Ramaswamy B, Miller T, Shapiro C, Jacob ST, Majumder S. Anti-microRNA-222 (anti-miR-222) and -181B suppress growth of tamoxifen-resistant xenografts in mouse by targeting TIMP3 protein and modulating mitogenic signal. J Biol Chem. 2011 Dec 9;286(49):42292-42302.

[15]杨晶晶,毛志敏,万毅刚,吴薇,黄燕如,石格,韩文贝,姚建.肾康

注射液调控 ERK1/2/MMPs 信号通路促进肾衰竭模型鼠细胞外基质降解的作用和机制[J].中国中药杂志,2016,41(20):3805-3813.

[16]杨雷,沈磊.基质金属蛋白酶与炎症性肠病的研究进展[J].临床消化病杂志,2016,28(05):328-332.

[17]李玉兵,江少波,任小刚,等.靶向调控 miR-21-5p 上调 TIMP3 抑制膀胱癌 SCSP-571 细胞 ECM 和 EMT 的机制研究[J].中华全科医学,2019,10(4),533-537.

[18]Xia G. Relationship of MMPs/TIMPs expression and extracellular matrix component levels in uterosacral ligament with apoptosis in patients with stress urinary incontinence [J]. Otolaryngol Pol, 2016, 70(3):32-43.

[19]Serralheiro P, Novais A, Cairão E, Maia C, Costa Almeida CM, Verde I. Variability of MMP/TIMP and TGF- β 1 Receptors throughout the Clinical Progression of Chronic Venous Disease. Int J Mol Sci. 2017 Dec 21;19(1):6.

[20]李红涛,余娜,杨方方,吕鹏威.人参皂苷 Rg3 抑制乳腺癌大鼠肿瘤组织中血管生长及对血管内皮细胞生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J].中华实验外科杂志,2019(05):812-815.

[21]年士艳,冯磊.miR-548c-3p 通过调控 TRIM59 表达对肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(4):283-289.

[22]Yang XZ, Cui SZ, Zeng LS, Cheng TT, Li XX, Chi J, Wang R, Zheng XF, Wang HY. Overexpression of Rab1B and MMP9 predicts poor survival and good response to chemotherapy in patients with colorectal cancer. Aging (Albany NY). 2017 Mar 18;9(3):914-931.

[23]Li L, Wang S, Yang X, Long S, Xiao S, Wu W, Hann SS. [Corrigendum] Traditional Chinese medicine, Fuzheng Kang-Ai decoction, inhibits metastasis of lung cancer cells through the STAT3/MMP9 pathway. Mol Med Rep. 2017 Sep;16(3):2461-2468.

[24]Xie B, Zhang Z, Wang H, Chen Z, Wang Y, Liang H, Yang G, Yang X, Zhang H. Genetic polymorphisms in MMP 2, 3, 7, and 9 genes and the susceptibility and clinical outcome of cervical cancer in a Chinese Han population. Tumour Biol. 2016 Apr;37(4):4883-8.

[25]Chen J, Gu Y, Shen W. MicroRNA-21 functions as an oncogene and promotes cell proliferation and invasion via TIMP3 in renal cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Oct;21(20):4566-4576.

[26]潘亿文,何娟,陈胜林,侯国庆,李威.C-erbB-2、MMP-9 在结直肠肿瘤中的表达及相关意义[J].现代生物医学进展,2012,12(01):90-93.

[27]王连云,张普,耿筱虹,熊文栋,华莹.多肿瘤抑制基因 1、生存素和基质金属蛋白酶在宫颈病变中的表达及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2018,28(18):2229-2232.

[28]Dang CV, Resar LM, Emison E, Kim S, Li Q, Prescott JE, Wonsey D, Zeller K. Function of the c-Myc oncogenic transcription factor. Exp Cell Res. 1999 Nov 25;253(1):63-77.

[29]Katzenellenbogen R. Telomerase Induction in HPV Infection and Oncogenesis. Viruses. 2017 Jul 10;9(7):180.

[30]Cui F, Hou J, Huang C, Sun X, Zeng Y, Cheng H, Wang H, Li C. C-Myc regulates radiation-induced G2/M cell cycle arrest and cell death in human cervical cancer cells. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Apr;43(4):729-735.

作者简介:姓名:耿逸凡性别:女.民族:汉族出生年月:1993 年 8 月.籍贯:河北石家庄.学历:本科生.研究方向:临床医学 妇产科学.职称:住院医师。