

文章编号: 1001-098X(2003)03-0141-03

## 端粒酶在肿瘤临床诊治中的应用前景

邹跃, 周湘艳

**摘要:** 端粒酶与肿瘤关系密切。近年来, 相关的实验研究为临床应用端粒酶作为肿瘤诊断的标志物、端粒酶抑制剂作为抗肿瘤药物、以及端粒酶作为放疗中的重要影响因素提供了更加清晰的线索和有用的资料。

**关键词:** 端粒酶; 肿瘤诊断; 肿瘤治疗

**中图分类号:** R730.4, R730.5 **文献标识码:** A

### The prospects of clinical application of telomerase in tumor diagnosis and tumor therapy

ZOU Yue, ZHOU Xiang-yan

① Department of oncology, The PLA Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China;

② Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China)

**Abstract:** Telomerase is closely associated with tumors. Clearer clues and useful data obtained from recent experimental studies on telomerase make it possible that telomerase may be used as a marker of tumor diagnosis, telomerase inhibitors applied as antitumor drugs, and telomerase considered as an important factor in radiotherapy.

**Key words:** telomerase; tumor diagnosis; tumor therapy

随着端粒酶研究资料的不断丰富, 对其结构和功能认识逐步深入, 端粒酶与肿瘤和细胞衰老或凋亡的关系成为研究热点, 并展现出其在肿瘤诊断、治疗以及辐射损伤的防护等方面临床应用的前景。

#### 1 端粒酶在肿瘤诊断中的意义

近年, 对几乎所有类型的人类肿瘤端粒酶表达进行了检测, 85%呈阳性<sup>[1]</sup>。从已报道的临床标本检测资料看, 端粒酶可作为鉴别肿瘤与正常组织的一个标志物, 如肺癌端粒酶阳性率为66.7%, 而支气管癌前病变和正常支气管组织细胞呈阴性, 宫颈癌及癌旁组织端粒酶活性则依次按正常宫颈

组织、不典型增生、癌组织的顺序显著增高。癌前病变恶性转化过程中的不同阶段亦可由端粒酶活性得到反映。在不同程度的宫颈不典型增生中, 端粒酶从不典型增生1级阳性率31%上升至不典型增生3级的71%。结直肠息肉恶变组织中, 小、中及大腺瘤性息肉端粒酶阳性率分别为极少数、20%和45%, 腺癌则高达90%。端粒酶活性与临床分期也存在一定的对应关系, 如浸润性乳腺癌高于原位乳腺癌, III、IV期宫颈癌端粒酶活性高于I、II期宫颈癌。利用端粒酶在肿瘤细胞中表达及肿瘤细胞易于脱落的特点, 还可采用非创伤的方法收集尿液、支气管灌洗液、胆汁、前列腺液及脑脊液中的肿瘤细胞作端粒酶检测, 有可能用于肿瘤的早期诊断、治疗后复发监测以及临床上难以取得组织活检标本的肿瘤(如中枢神经系统肿瘤)诊断。

然而, 端粒酶作为肿瘤诊断的标志物也有一定的局限性。约20%的肿瘤不表达端粒酶<sup>[2]</sup>, 如霍奇金淋巴瘤、某些软组织肿瘤和骨肿瘤。一些癌旁正常组织可表达一定强度的端粒酶活性, 由于

收稿日期: 2002-11-08

作者简介: ①邹跃(1958-), 男, 解放军第二炮兵总医院肿瘤科(北京, 100088)博士研究生, 副主任医师, 主要从事肿瘤放疗研究。

②周湘艳(1938-), 女, 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所(北京, 100088)博士研究生导师, 研究员, 主要从事放射毒理学研究。

目前端粒酶活性定量检测的操作较复杂,且检测方法本身受多种因素的影响,有时可造成判断上的疑惑。还应当注意,正常鼻咽黏膜中有淋巴细胞,端粒酶可呈阳性,故不宜用于鼻咽原位癌诊断<sup>[3]</sup>。在检测淋巴细胞浸润炎性组织时也应特别谨慎。

综上所述,尽管端粒酶在肿瘤诊断中存在一些不足之处,但与组织细胞形态学等相结合,仍不失为一种极有应用前景的肿瘤标志物。

## 2 端粒酶抑制剂抗肿瘤的研究策略

### 2.1 针对端粒

作用于端粒 DNA G-四叠体结构化合物:这类化合物可稳定端粒 G-四叠体结构从而抑制端粒酶活性。由于这类化合物直接作用于端粒,故对不表达端粒酶活性的肿瘤和对端粒酶抑制剂产生抗药性的肿瘤也有作用。

作用于酶和 DNA 的化疗药:烷化剂和拓扑异构酶 2 抑制剂对端粒酶有抑制作用。顺铂对端粒富 G 链具有高度亲和力,可抑制端粒酶活性及 DNA 修复,致使端粒丧失。现认为鬼臼乙叉甙和 9-OH-ellipticine 的抗肿瘤作用可部分解释为抑制了端粒酶活性。

旋转酶抑制剂:由于细菌 DNA 旋转酶具有拓扑异构酶相似的作用,其抑制剂亦被用于抗端粒酶的研究。

### 2.2 针对端粒酶

阻断 RNA 模板作用:PNA(反义肽核苷酸)具有抑制 hTER(端粒酶 RNA 模板亚单位)高度特异性和亲和性以及抗降解能力使之成为极有发展前途的新药物。ODN(反义脱氧寡核苷酸)硫代物 PS-ODN 具有抗核酸酶降解、易于进入组织和细胞内、有利的药代动力学特性以及低毒等优势,不仅有效抑制体外端粒酶活性,诱导细胞凋亡,更重要的是,可导致裸鼠移植人类肿瘤缩小及转移瘤数目的减少。此外,PS-ODN 在抑制肿瘤的同时可诱导肿瘤细胞分化。现已成功开发出软件帮助设计反义核苷酸的序列。核酶,其中 TeloRZ(锤头酶)能特异性切割 hTER 模板从而阻断端粒酶活性,有望成为广谱、低毒、高效的抗癌新药。现已设计出更为复杂的混合 RNA 寡核苷酸,分子中含有 L-RNA 酶激活因子,不仅能结合在 RNA 模

板上,而且还使模板裂解。

逆转录酶抑制剂:包括几种经修饰的三磷酸核苷,如 AZT(叠氮胸苷)、7-脱氮-dGTP 和 7-脱氮-dATP 等。这些拟核苷的共同机制为:①以底物与端粒酶活性位点结合,形成失活的酶-拟核苷复合物;②掺入端粒 DNA 中,形成不稳定的 DNA-端粒酶 RNA 复合物,或因构像改变而导致合成中的端粒 DNA 与端粒酶解离。

端粒酶活性调节:端粒酶活性调节过程仍在研究之中,缺乏深入了解,仅发现几种调节蛋白质磷酸化的化合物可抑制端粒酶活性,包括蛋白激酶抑制剂 bismaleimide 和 H7, 蛋白磷酸酶 PP2A。

细胞分化诱导剂:视黄酸 RA、vitD3 可诱导白血病细胞分化成熟,细胞停滞于 G<sub>1</sub> 期。

### 2.3 随机筛选的化合物

近年,通过 COMPARE 分析和高通量筛选的方法发现了种类繁多的化合物具有抑制端粒酶活性的作用,包括若丹管染料类等。这类化合物能诱导体外及裸鼠体内移植的人肿瘤细胞凋亡。

目前,端粒酶抑制剂的实验研究已取得了可喜的成果,但推向临床尚有一些问题待解决。端粒酶抑制后产生的毒性作用主要表现为人体内表达端粒酶活性的正常细胞生长抑制或杀伤作用,如生殖细胞、造血干细胞、外周血淋巴细胞、肠黏膜基底细胞等。由于正常细胞端粒较肿瘤细胞长<sup>[4]</sup>,且正常干细胞较少分裂,其端粒缩短的速度远低于肿瘤细胞。如果掌握好端粒酶抑制剂使用的时机,在正常细胞端粒耗尽前即停用,治疗结束后正常细胞端粒酶活性可得到恢复,使毒性降到最低水平。端粒酶抑制剂杀伤增殖活跃的肿瘤细胞效能已得到充分证实,但对 G<sub>0</sub> 期肿瘤干细胞的作用尚未见到肯定的报道,需进一步证实。另一潜在的临床挑战是,端粒酶抑制剂杀伤肿瘤细胞是以端粒消耗为基础的,实验结果显示,端粒酶抑制后肿瘤细胞继续增殖 10~20 代方衰亡<sup>[5]</sup>,然而肿瘤患者体内的肿瘤细胞增殖 1~2 个数量级后往往已达到致死性肿瘤负荷。但是有人报道,端粒酶抑制剂诱导肿瘤细胞迅速进入间期凋亡<sup>[6,7]</sup>,这无疑又给端粒酶抑制剂的临床应用注入了希望,可能更重要的是引发端粒酶抑制剂设计思路上的革新。

### 3 端粒酶与肿瘤放疗关系的研究

近10年关于肿瘤细胞和正常细胞受放射线照射后端粒酶活性的变化及其对细胞死亡影响的研究十分活跃,所报道的结果不一。电离辐射或紫外线可诱导细胞内端粒酶活性增高,已为许多实验证实。不同细胞照射后端粒酶活性开始上升的时间不一,可早于照射后6h,或迟至24h;酶活性高峰可从照射后12h持续到72h;酶活性增高维持最长时间可延续至照射后224d。端粒酶活性增高呈剂量依赖性,在0~5Gy范围内,酶活性可提高数倍。不同的实验结果显示酶活性增高的同时hTERT、hTER表达增高或不增高。这可能源于放射线诱导端粒酶活性增高有两种可能的机制:①放射线诱导端粒酶成分的转录和(或)合成增加,进而酶活性增高;②酶活性上调因子的转录<sup>[9]</sup>。有作者认为,放射线诱导端粒酶活性增高的生物学意义是参与DNA损伤的修复<sup>[9,10]</sup>。

也有实验报道,放射线抑制细胞端粒酶活性,并认为是放射线诱导细胞凋亡的原因之一。酶抑制作用可能是由于hTERT表达下调,还有报道hTERT反而上升<sup>[11]</sup>。照射后端粒酶活性出现完全不同的反应涉及到照射后端粒酶活性抑制是凋亡的始动因素还是继发改变,或者说端粒酶是放射线杀伤作用的直接靶点或抑制因素。然而,在放射线诱导凋亡的过程中观察到端粒酶活性抑制或相反增高都有实验报道,目前难以给出一个统一的答案。对这一问题的合理的解释还需等待放射线调节端粒酶活性机制的最终阐明,但从端粒酶对肿瘤放疗影响的临床角度看,综合现有的实验资料,认识趋向一致:端粒酶具有抑制放射线诱导细胞凋亡的作用,是影响细胞辐射敏感性的一个重要因素。因此可以设想,在放疗的同时合用端粒酶抑制剂,有可能使抗放肿瘤增敏或降低放疗等效剂量。

### 参考文献:

- [1] Itoi T, Ohyashiki K, Yahata N, et al. Detection of telomerase activity in exfoliated cancer cells obtained from bile [J]. *Int J Oncol*, 1999, 15:1061-1067.
- [2] Bryan TM, Cech TR. Telomerase maintenance of chromosome ends [J]. *Curr Opin Biol*, 1999, 11: 318-324.
- [3] Hwang CF, Su CY, Kou SC, et al. Diagnostic usefulness of telomerase activity in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91: 706-766.
- [4] Rha SY, Izbicka E, Lawrence R, et al. Effect of telomere and telomerase interactive agents on human tumor cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 987-993.
- [5] Feng J, Funk WD, Wang SS, et al. The RNA component human telomerase [J]. *Science*, 1995, 269: 1236-1241.
- [6] Karlseder J, Broccoli D, Dai Y, et al. P53- and ATM-dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2 [J]. *Science*, 1999, 283: 1321-1325.
- [7] Kondo S, Tanaka Y, Kondo Y, et al. Antisense telomerase treatment, induction of two distinct pathway, apoptosis and differentiation [J]. *FASEB J*, 1998, 12: 801-811.
- [8] Finno P, Silver AR, Bouffler SD. Upregulation of telomerase activity by X-irradiation in mouse leukemia cells is independent of Tert, Terc, Tnks and Myc transcription [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21: 573-578.
- [9] Zhao P, Zhi JL, Yali L, et al. Expression telomerase reverse transcriptase in radiation-induced chronic human skin ulcer [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2002, 21: 67-70.
- [10] Hande MP, Lansdorf MP and Natarajan AT. Induction of telomerase activity by in vivo X-irradiation of mouse splenocytes and its possible role in chromosome healing [J]. *Mutat Res*, 1998, 404: 205-214.
- [11] Lin Z, Lim S, Viani MA, et al. Down-regulation of telomerase activity in malignant lymphomas by radiation and chemotherapeutic agents [J]. *Am J Path*, 2001, 159: 711-719.

向抗击 SARS 疫魔而冲锋陷阵的白衣战士致以崇高的敬礼!

向抗击 SARS 疫魔中爱国奉献勇攀高峰的科技工作者致敬!

《国外医学·放射医学核医学分册》编辑部