



遗传与肿瘤

肿瘤概貌

- **赘生物 (neoplasm)** : 新生物, 泛指生长发生异常增殖的细胞, 性质不定。
- **肿瘤 (tumor/ tumour)** : 脱离了接触抑制、锚定依赖, 失去生长控制的细胞群。肿瘤通常指良性的赘生物, 未发生侵袭和转移, 是原位的。
- **癌症 (cancer)** : 具有侵袭和转移能力的肿瘤, 恶性程度最高。

体内单个/多个细胞发生变异

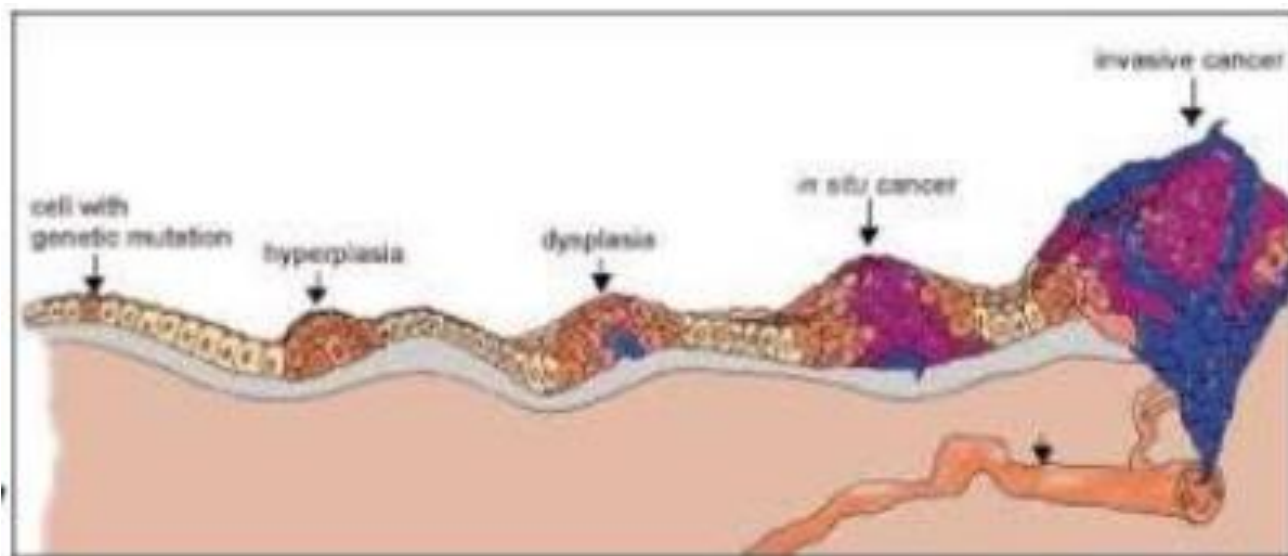
环境因素：致癌的物理化学因素

遗传因素：遗传差异

细胞分裂失控、逃避机体监视和清除

变异细胞形成克隆，
即原位肿瘤

肿瘤细胞继续变
异、具有转移能
力，形成癌症





1. 根据肿瘤的不同来源，常见的肿瘤类型有：

■ 来自于上皮组织的肿瘤/carcinoma/癌

如腺癌/adenocarcinoma

如鳞癌/squamous carcinoma

■ 来自于间叶组织的肿瘤/sarcoma/肉瘤

如平滑肌肉瘤（肌细胞）/leiomyosarcoma

如骨肉瘤（骨细胞）/osteosarcoma

■ 来自于造血系统的肿瘤/leukemia

如髓细胞白血病（骨髓浆细胞）/myelocytic leukaemia

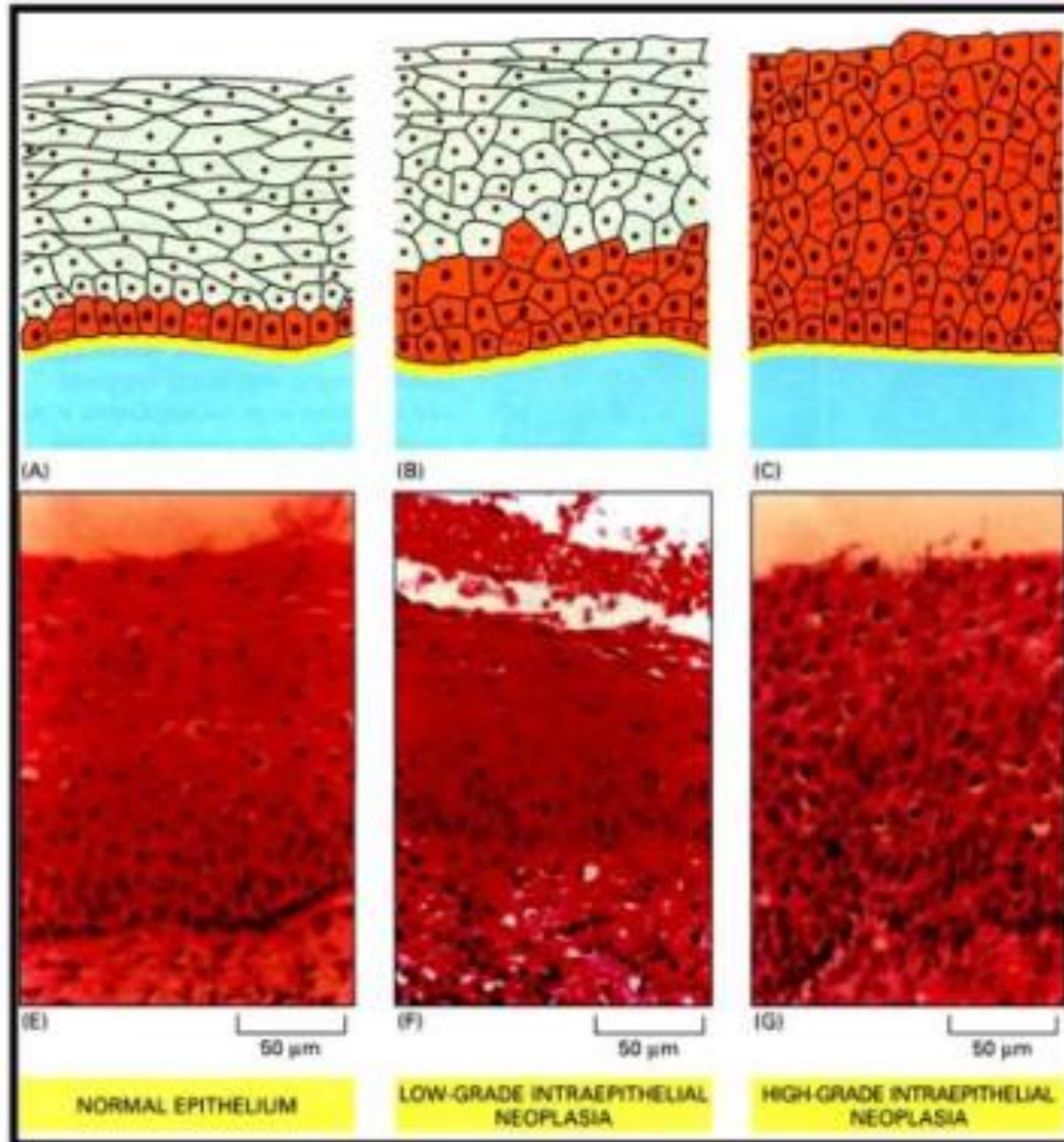
如淋巴瘤（B细胞和T细胞）/lymphoma

■ 来自于神经系统的肿瘤

如视网膜母细胞瘤（视网膜细胞）/retinoblastoma

如星形细胞瘤（星形胶质细胞）/astrocytoma

2. 肿瘤的细胞学特征：1) 生长失控



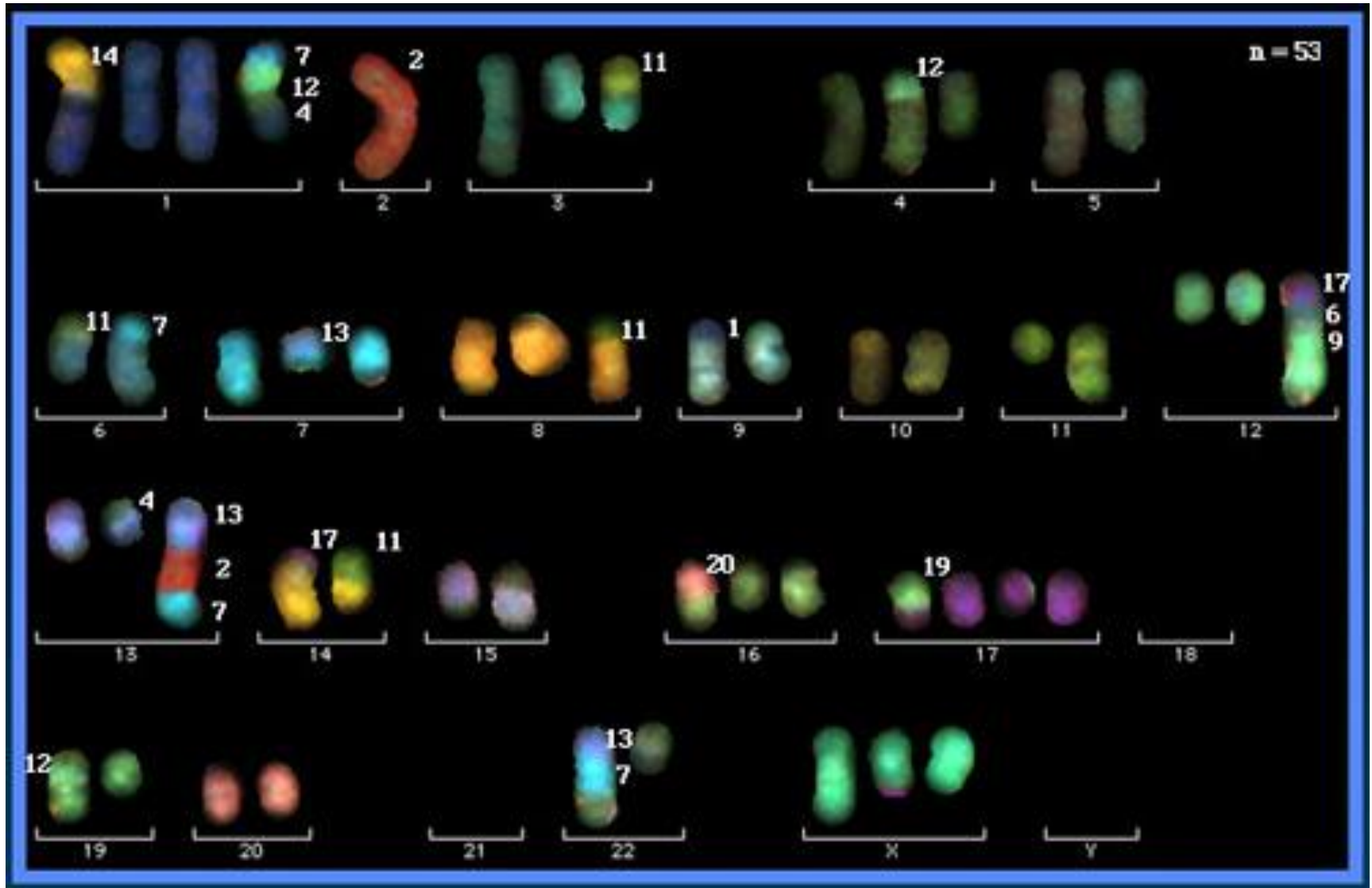
宫颈癌发生发展的病理照片和模式图

A：正常子宫颈（仅有基底层的单层细胞处于快速增殖状态）

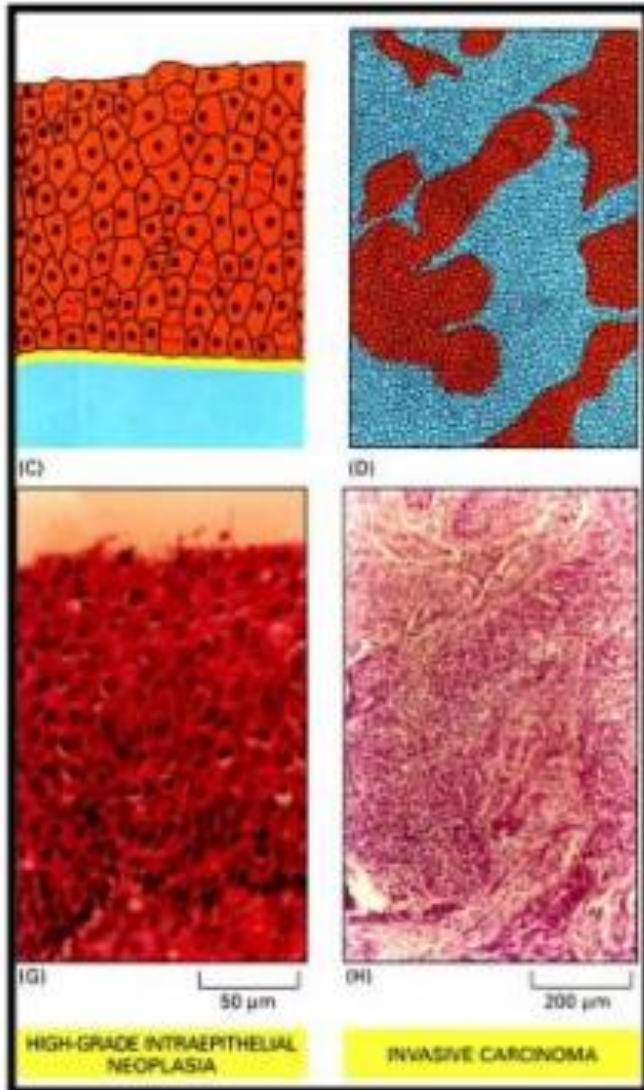
B：初级赘生物形成（增殖细胞群从基底层向外扩散）

C：整个上皮组织被去分化，快速增殖的细胞群替代，形成肿瘤。

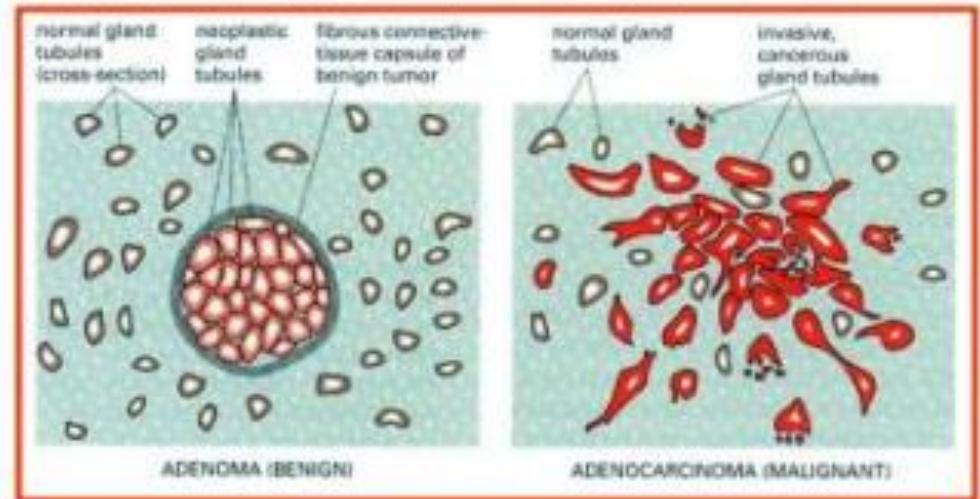
2) 核型变异



3) 浸润与转移



浸润是恶性肿瘤区别于良性肿瘤的显著特征；
转移是恶性肿瘤（癌）最危险的特征；



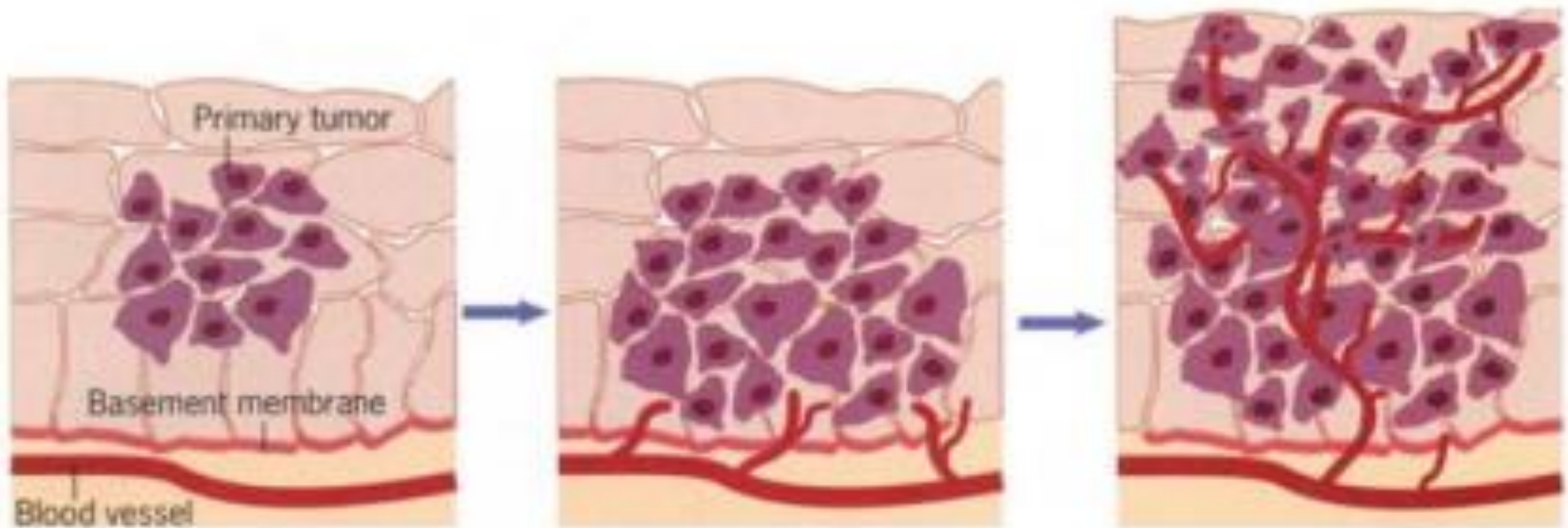
左图：浸润性宫颈癌（肿瘤细胞突破基底层细胞外的层纤维基质，向结缔组织浸润性生长）

上图：浸润性腺癌

4) 肿瘤血管新生

肿瘤血管新生 (tumor angiogenesis)指的是浸润到肿瘤组织内部新的血管网络的形成过程。肿瘤血管新生对于肿瘤的生长、侵袭和转移具有重要的调控作用。

促血管新生因子 (pro-angiogenic factor)和**抗血管新生因子 (anti-angiogenic factor)**的动态平衡调控肿瘤血管新生。

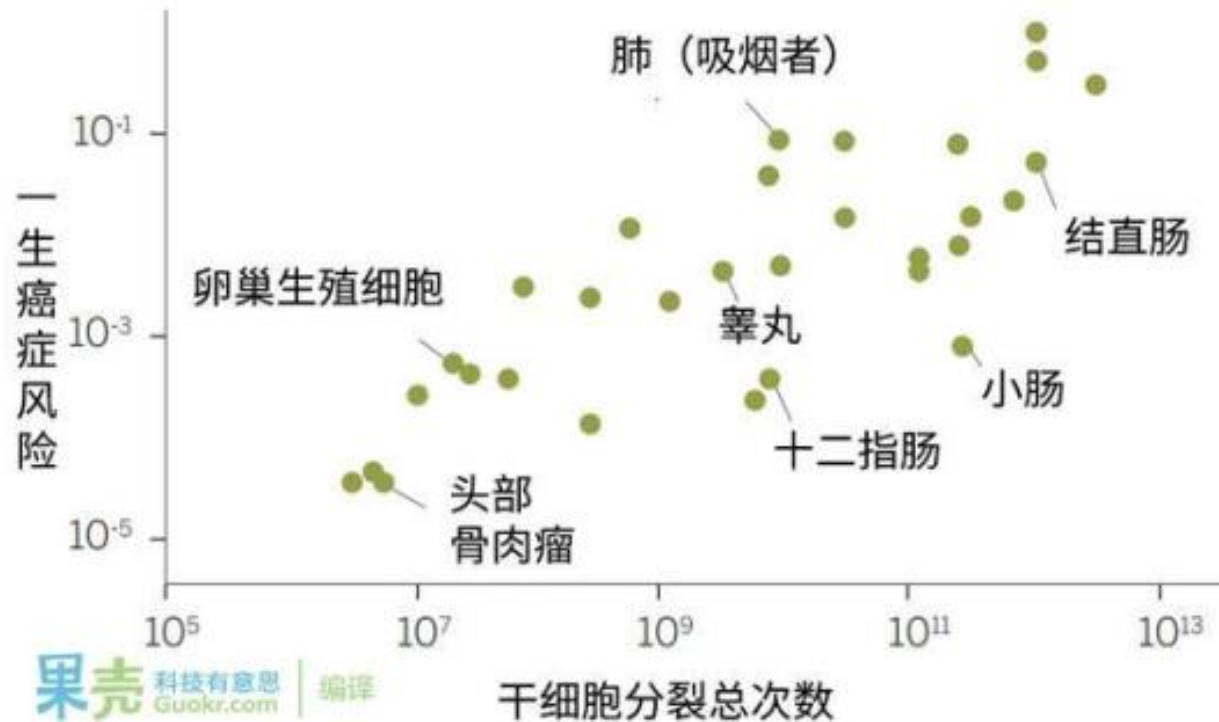




一、肿瘤发生的原因及其进程

Science, 2015. The bad luck of cancer

人类组织的癌症风险差异可用干细胞分裂时出现的突变也即所谓“坏运气”解释。总之，三分之二的癌症是“坏运气”结果，另三分之一归因于遗传基因和外在环境因素。





■ 肿瘤/癌发生 (tumorigenesis / carcinogenesis)

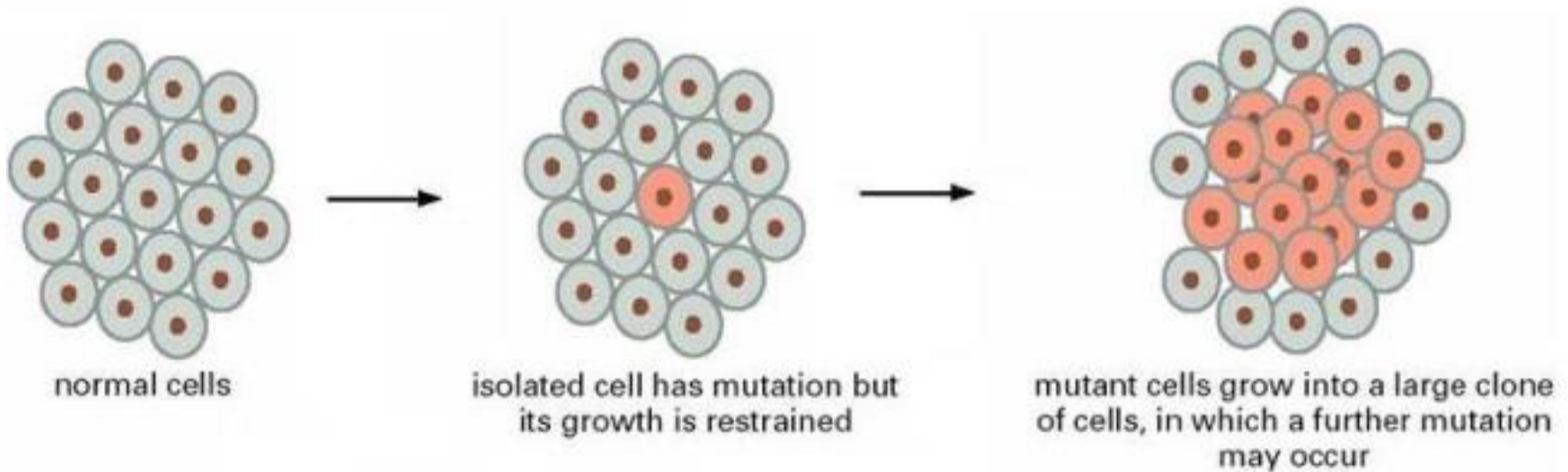
指的是从一个正常细胞发展成肿瘤/癌的过程；分为启动和促进两个阶段。在启动阶段 (initiation)，主要是突变的累积造成特定遗传信息的改变；促进阶段 (promotion) 细胞的增殖速率发生改变，随着瘤体的增长也会伴随新血管的生长 (angiogenesis)。

■ 癌变 (tumor progression / tumor development)

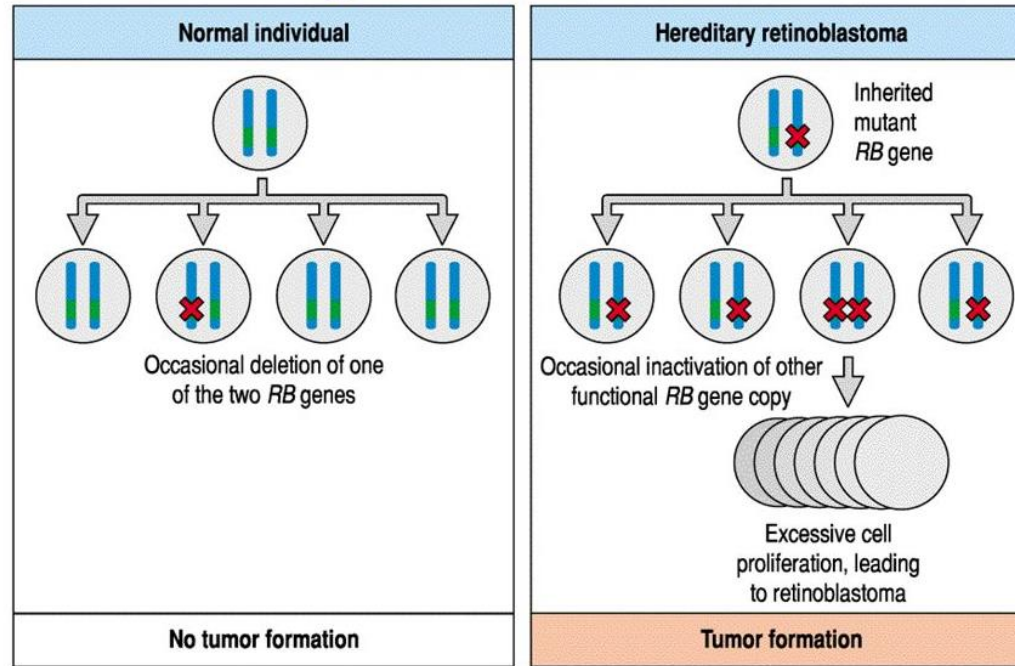
指的是癌形成后的变化与发展。包括细胞自主性生长进一步增强，实现 “永生”；分化程度降低，丧失正常功能；发生浸润行为，向外部转移等。

二、 肿瘤发生的遗传学理论

1. 单克隆起源假说 (monoclonal origin hypothesis): 肿瘤细胞是单个突变细胞增殖而来的单克隆增殖细胞群。



2. 二次打击学说 (two-hit theory)

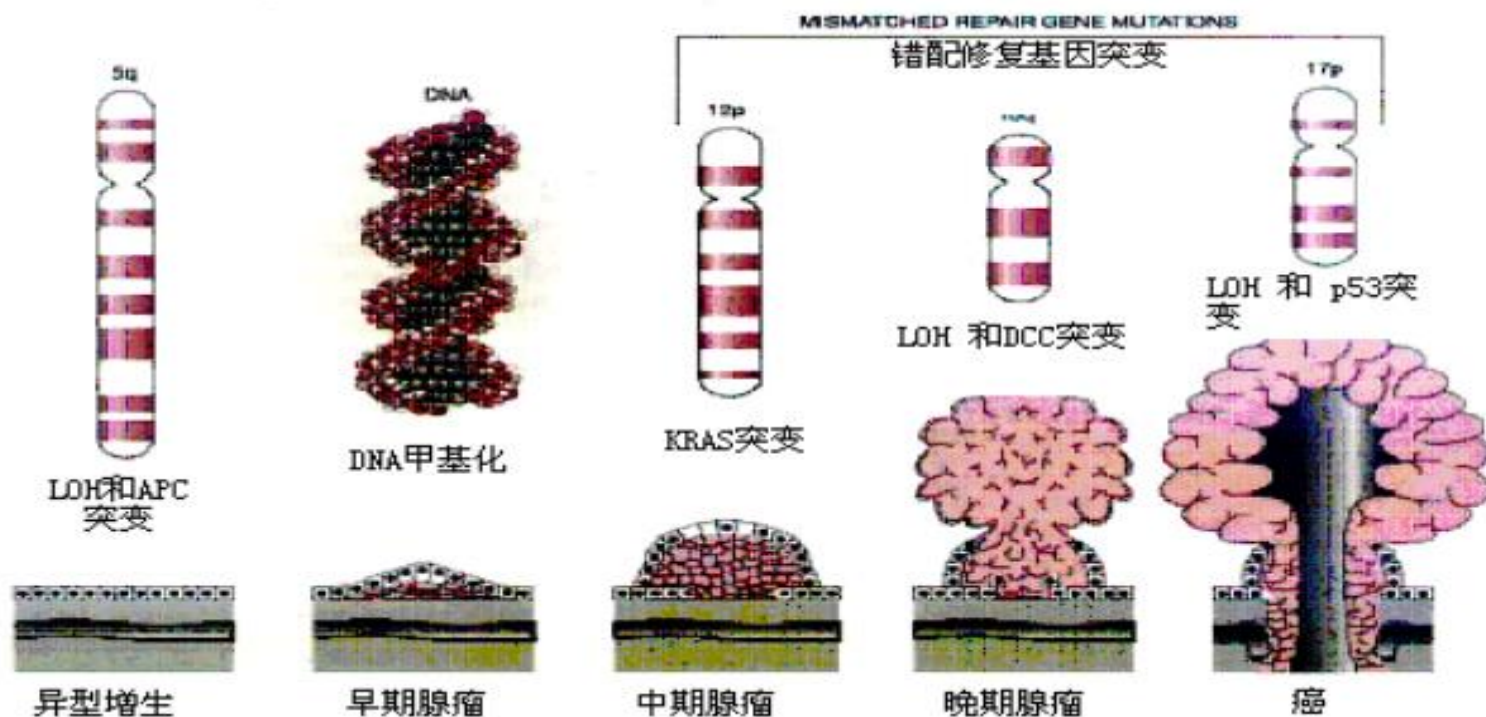


- 肿瘤抑制基因有两个正常的拷贝,需要两次失活突变才能丧失其抑制肿瘤的作用;
- 遗传性病例中,第一次突变发生于生殖细胞,结果个体成为突变的杂合子.在此基础上的第二次突变是体细胞突变.
- 遗传性病例常为双侧或多发且发病较早,而散发性病例发病晚且多单侧发病.

3. 多步骤损伤学说 (multistep lesion theory)



癌变往往需要多个癌相关基因的协同作用，要经过多阶段的演变，其中不同阶段涉及不同的癌相关基因的激活与失活。不同癌相关基因的激活与失活在时间上有先后顺序，在空间位置上也有一定的配合，所以癌细胞表型的最终形成是这些被激活与失活癌相关基因的共同作用结果。



三、病毒感染与肿瘤发生



Peyton Rous
American pathologist
1879 – 1970

- 人类对肿瘤的认识开始于致癌病毒的研究，1910s，病理学家Peyton Rous发现病毒感染可以诱发家鸡形成肿瘤（Rous sarcoma virus）。
- 1966，Nobel Prize
- 约5%的人类肿瘤由病毒感染引起
- 能够致癌的病毒可以分为DNA病毒和RNA病毒两大类，但两者采用的主要机制不同。DNA病毒常利用自身产物抑制宿主细胞的肿瘤抑制基因产物的活性，而RNA病毒多通过激活宿主细胞内原癌基因发挥作用。

与肿瘤发生有关的RNA病毒



Renato Dulbecco
Italian virologist
1914 ~ 2012

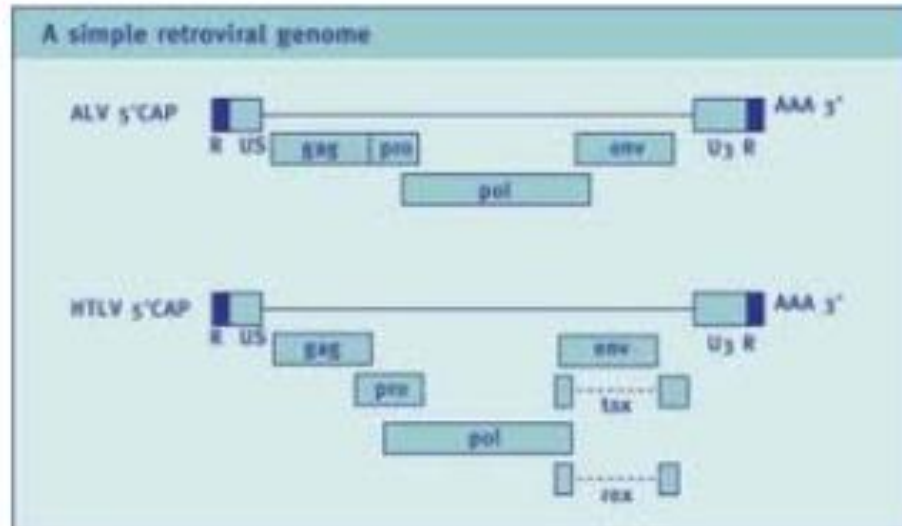


Howard M. Temin
American geneticist
1934 ~ 1994



David Baltimore
American biologist
1938 ~

- 1960-70s, 意大利病毒学家 Dulbecco 和他的学生 Temin、Baltimore 因揭示了致癌病毒 (RNA 病毒) 的转化机制获得 1975 年 Nobel Prize。
- 与肿瘤相关的 RNA 病毒可以根据致癌机制的不同分为慢性肿瘤病毒和急性肿瘤病毒。
- 慢性肿瘤病毒通过整合到细胞内正常原癌基因附近, 利用 LTR 中的强启动子作用于细胞癌基因, 诱发病变, 如人类 T 细胞白血病病毒 HTLV。通常这类病毒需要感染较长时间后才启动肿瘤发生。





四、肿瘤发生的分子遗传学

1. 癌基因 (oncogene)

- 癌基因：正常情况下促进细胞增殖，但在肿瘤细胞中因功能获得性突变产生过度或不恰当的激活，促使肿瘤细胞获得无限生长的推动力。
- 正常调节细胞增殖，不含有突变形式的癌基因被称作原癌基因 (proto-oncogene)。
- 原癌基因高度保守，从酵母到人都普遍存在，调控细胞的生长、分裂和分化等。

癌基因激活机理:



① **点突变**: 使原癌基因→癌基因, 产生异常的基因产物; 或使基因摆脱正常的调控而过度表达。

例: 膀胱癌, *ras* (G12V) 导致细胞具有转化细胞的特征。已在许多肿瘤中发现*ras*, 其编码产物为膜信号转导蛋白。

② **染色体易位和重排**:

A. 使癌基因形成融合蛋白, 产生异常的活性。

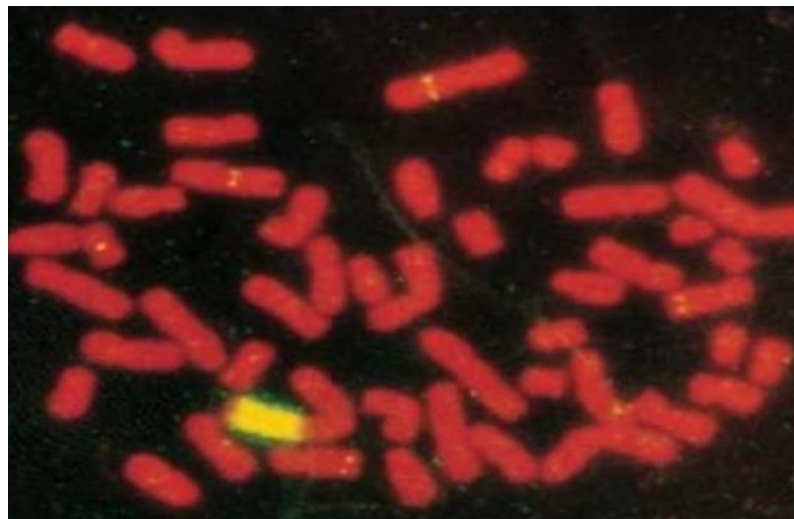
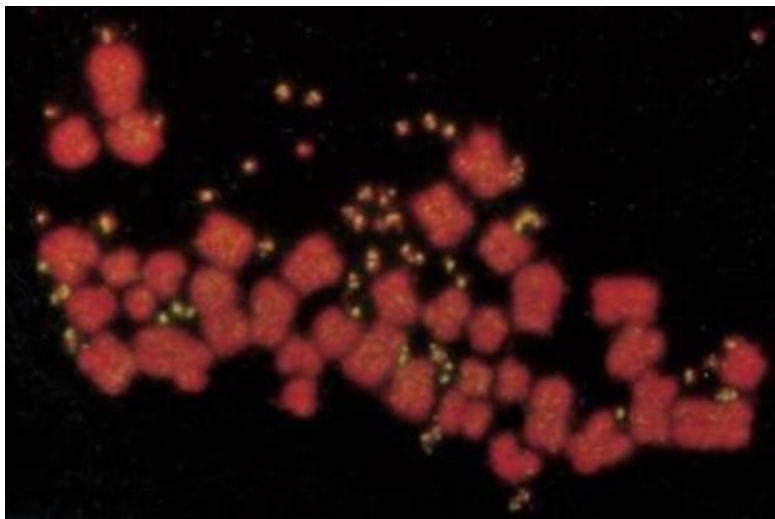
例: CML: $t(9;22) \rightarrow$ 融合基因*bcr-abl*, 编码蛋白有很强的酪氨酸蛋白激酶活性, 促成细胞恶性转化。

B. 使原癌基因与强启动子或增强子相连, 导致激活。

例: Burkitt淋巴瘤, $t(8;14)$, 8号染色体的*c-myc*易位到14号染色体的免疫球蛋白重链基因附近, 在H链基因的强启动子控制下, 转录活性明显增高, 最终导致细胞恶变。

③ **癌基因扩增**：原癌基因还可因某种原因自身扩增，拷贝数增加，产生过度表达蛋白而癌变。细胞遗传学检查在肿瘤细胞尤其是胚胎神经组织肿瘤细胞中有时见到的双微体（double minutes）和染色体上的均染区（homogenously staining region）就是原癌基因DNA片段扩增的表现。

例：在肿瘤细胞中c-myc可扩增数百到数千倍。

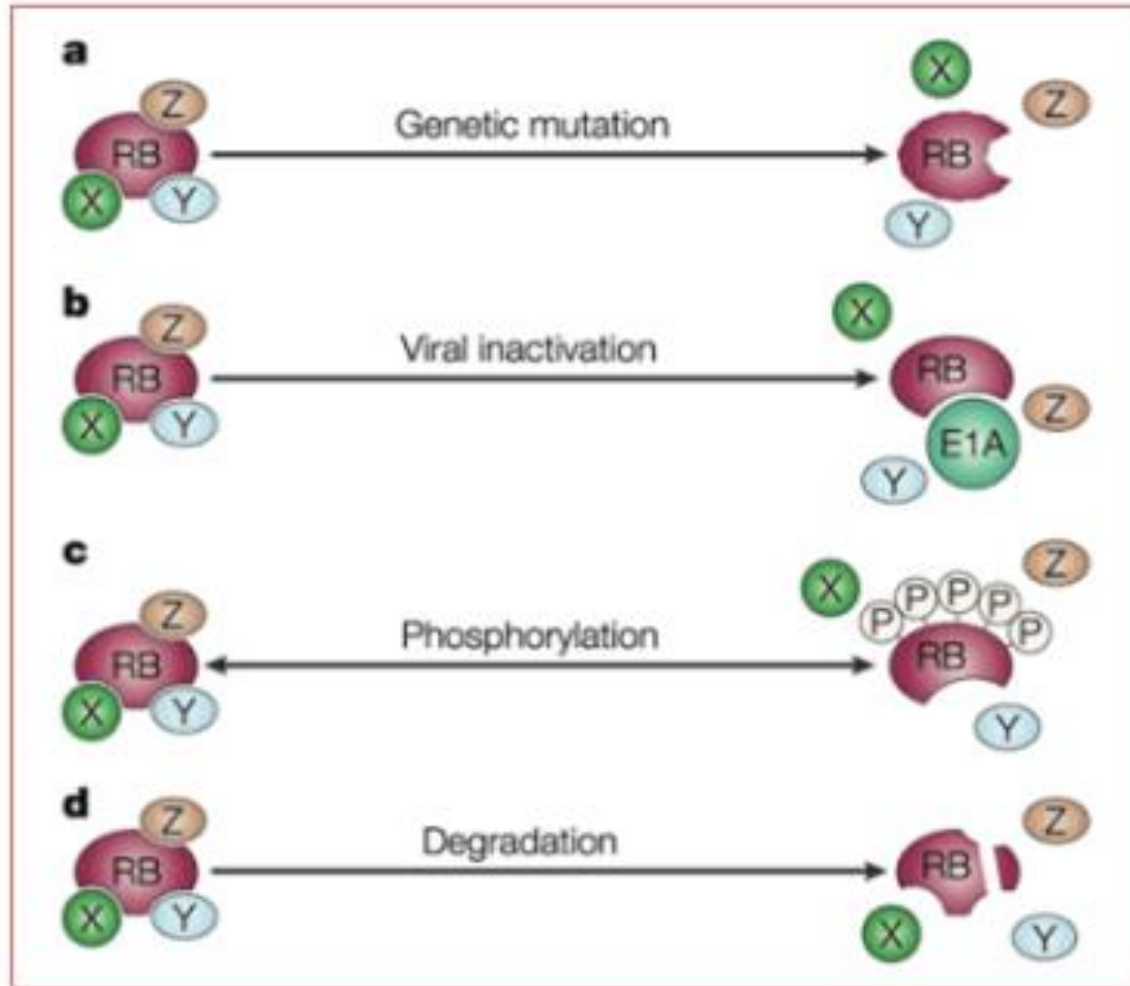




2. 肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene)

- 肿瘤抑制基因：正常情况下监控细胞准确复制、正常分裂和生长、程序性凋亡的基因。因为功能丧失性突变而丧失了正常功能，使异常细胞逃避修复和清除，发展为肿瘤。
- 肿瘤抑制基因需要两个拷贝的突变才具有促进肿瘤发生的功能
- 突变可以是整个基因的丢失，或是由于突变或表达抑制造成的沉默

肿瘤抑制基因Rb的失活方式



- 基因突变或丢失，造成蛋白质产物无活性或者无产物。
- 病毒感染造成RB蛋白和病毒癌蛋白的结合，不能再和结合蛋白互作。
- 磷酸化，磷酸化的RB蛋白不能和结合蛋白互作。
- RB蛋白质的降解被过度激活，导致RB产物不足。

特点

基因属性
致癌方式
诱发机理
致癌机理
肿瘤类型

oncogene

cell增殖基因
活化/异常表达
突变/扩增/易位/高表达
显性
白血病，淋巴瘤

TS gene

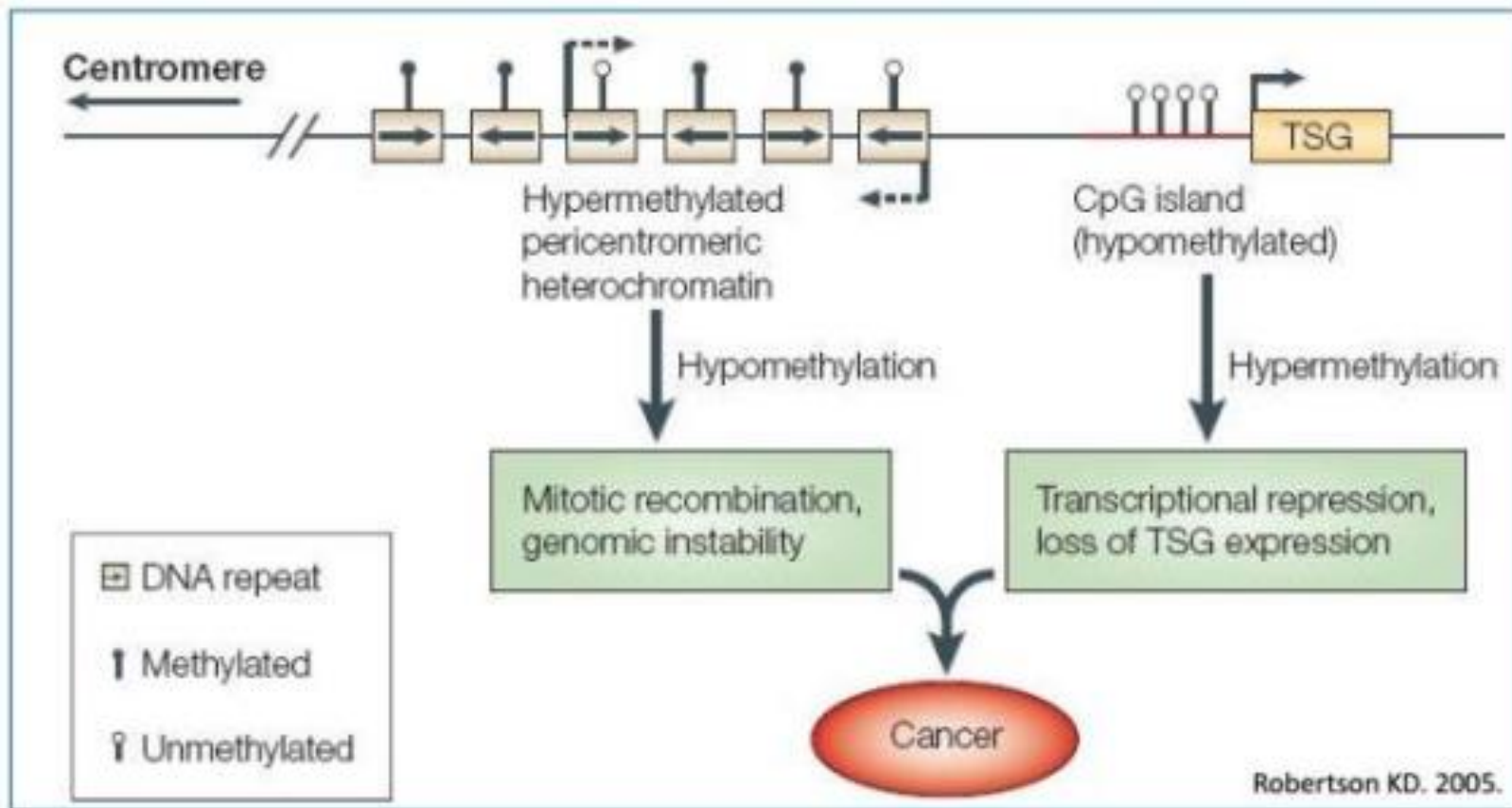
cell增殖抑制基因
基因丢失/失活
突变/缺失/沉默
隐性
实体瘤

刹车：肿瘤抑制基因

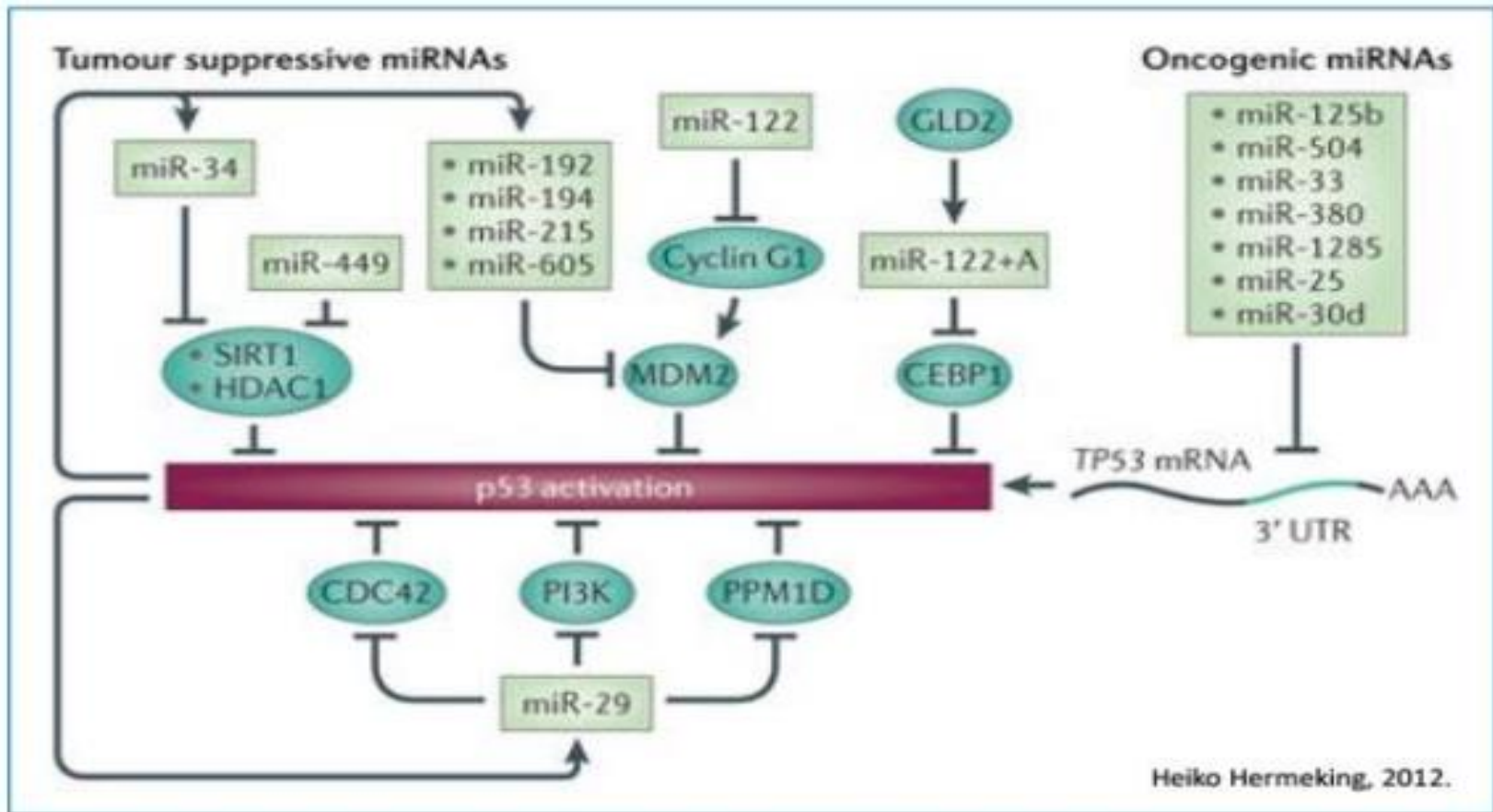


引擎：癌基因

六、表观遗传与肿瘤发生



- 常见机制一：近着丝粒区异染色质的低甲基化，造成有丝分裂重组事件的增加，导致基因组不稳定。
- 常见机制二：肿瘤抑制基因的启动子区域出现超甲基化，造成基因的表达抑制，发生失活突变。这两种机制都会促进肿瘤的发生。



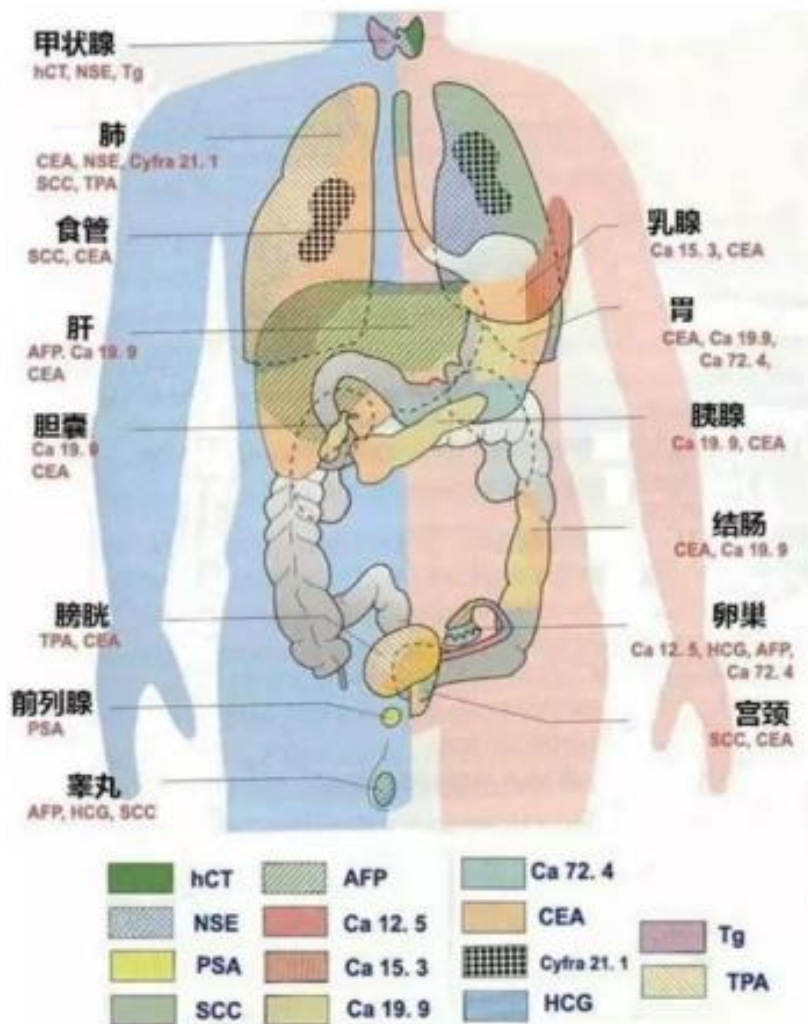
- miRNA介导的基因表达沉默可以直接（与肿瘤抑制基因的mRNA结合）或间接（与肿瘤抑制基因的调控基因的mRNA结合）地沉默肿瘤抑制基因或提高肿瘤抑制基因产物的活性。



七、肿瘤的遗传咨询及早期诊断

家族影响	在所有类型肿瘤中的比例	举例
无	> 90%	所有肿瘤类型
相关	5% ~ 10%	结肠癌，乳腺癌等
确定有	0.1%	视网膜母细胞瘤，肾母细胞瘤等

有些肿瘤表现出遗传性，遗传性肿瘤有家族性发病倾向，发病时间较早、病变部位多，且在对称性器官往往是双侧发病



- 能够早期发现的肿瘤：宫颈癌、乳腺癌、大肠癌、前列腺癌、皮肤癌。
- 可能较早发现的肿瘤：食管癌、胃癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、甲状腺癌、膀胱癌。
- 不易早期发现的肿瘤：血液肿瘤、神经系统肿瘤、胰腺癌、骨肿瘤、某些生殖系肿瘤(卵巢、睾丸、子宫内膜等)。
- 大量证据显示，**子宫颈抹片检查、乳房X线成像以及结肠镜检查对特殊年龄段的人尤其有救命效果**；但其它的癌症筛查检测，包括胸部X光片和前列腺特异性抗原检测，尤其是肿瘤标记物的抽血化验几乎无效。
- 在美国，肿瘤标志物通常用来检验肿瘤是否复发，而不是用在健康体检上。

八、肿瘤治疗进展

