

细胞色素 P450 肿瘤研究中的新热点

黄 聪 黄 毅 王 凯 石 欣[△]

(东南大学附属中大医院 普外科 江苏 南京 210009)

摘要:细胞色素 P450 (CYP450) 是体内重要的 I 相代谢酶,与许多前致癌物和致癌物的活化有关。CYP450 是目前肿瘤研究中的热点之一。深入研究 CYP450 在肿瘤发生、发展过程中的作用机制及基因多态性与肿瘤易感性的关系,对肿瘤防治有积极作用。现就近年来 CYP450 在肿瘤领域的研究进展进行综述。

关键词: 细胞色素 P450 肿瘤

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2011) 08-1591-03

CYP450: a New Hot-spot in Tumor Research

HUANG Cong, HUANG Yi, WANG Kai, SHI Xin[△]

(Department of General Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, 210009, Nanjing, China)

ABSTRACT: Cytochrome P450 (CYP450) is an important phase I metabolizing enzyme responsible for the metabolism of numerous of precarcinogen and carcinogen. CYP450 is a hot pan Study on the mechanism of CYP450 contributing to the development of cancer play a positive part in the prevention, diagnosis and treatment of cancer. This article reviewed the research progress of CYP450 in the field of tumor according to the lately researches.

Key Words: CYP450; Tumor

Chinese Library Classification (CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 08-1591-03

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450), 又称混合功能氧化酶 (mixed function oxidase) 和单加氧酶 (monooxygenase), 是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶, 属于血红蛋白类酶, 因还原型与一氧化碳 (CO) 的结合体在 450nm 处有特殊光吸收峰而得名。CYP450 不仅可以催化众多内源性物质如脂肪酸、类固醇激素和外源性物质如药物、毒物、前致癌物、致畸物质在体内的 I 相代谢反应, 而且与疾病、肿瘤易感性及机体耐药性的产生有密切关系, 因此是近年来肿瘤研究的热点之一。现就近年来 CYP450 在肿瘤领域研究进展进行综述。

1 CYP450 概述

CYP450 主要是以膜蛋白的形式存在于生物体的内质网上, 是混合功能氧化酶系统的末端氧化酶, 影响内源性和外源性物质代谢^[1]。哺乳动物体内大部分组织中含有该酶系^[2]。根据其一级氨基酸排列顺序, 分为家族 (family) 和亚家族 (subfamily)^[3]。同一家族指其氨基酸同源性大于 40%, 在 CYP 后加一阿拉伯数字表示, 如 CYP1。同一亚族是指其氨基酸同源性大于 55%, 在家族表达数字后再加一大写字母表示, 如 CYP1B。每个亚族中的单个 CYP 则在表达式后再加一个阿拉伯数字, 如 CYP1B1。

2 CYP450 在肿瘤组织中的分布和表达

肿瘤细胞中 DNA 高度不稳定性和染色质结构的改变导

作者简介: 黄聪 (1985-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 消化道肿瘤的基础与临床。电话: 13921445622, E-mail: zqhuangcong@126.com.

[△]通讯作者: 石欣, Email: shixinied@hotmail.com.

(收稿日期: 2011-01-17 接受日期: 2011-02-13)

致细胞转录水平的改变, 导致 CYP450 在肿瘤组织中量的改变。而 CYP450 的出现也可能是导致肿瘤发生的多效性反应的一部分, 能导致抗癌物质失活, 如 2- 甲氧雌二醇^[4], 或者使致癌物质活化, 如 4- 羟雌二醇^[5]。CYP450 在一系列实体肿瘤及软组织肉瘤中的表达引起了研究者极大的兴趣, 包括乳腺癌^[6]、结肠癌^[7]、食管癌^[8]、卵巢癌^[9]等。在恶性肿瘤中 CYP1B1 是 CYP1 的主要表达形式^[10]。CYP1B1 是已知人类 CYP450 基因中 mRNA 大小和氨基酸数量都是最多的一个, 但结构却最为简单, 是 CYP1B 亚家族的唯一成员^[11]。与其他 CYP 不同。CYP1B1 在正常组织中不出现或表达水平很弱。但在多种肿瘤组织中表达过量, 包括乳腺癌、结肠癌、肺癌、子宫内膜癌、皮肤癌、睾丸癌及淋巴瘤等, 在性激素依赖性肿瘤(前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌)上表达水平尤其高, 并且特异性局限于这些肿瘤细胞^[12]。Gibson 研究^[13]发现, 结肠癌粘膜上皮和血管内皮组织中 CYP1B1 过表达, 正常组织中存在低水平表达的 CYP1B1。而 McFadyen 等^[14]对 172 例卵巢癌标本进行检测, 发现 92 % 的卵巢癌细胞细胞质中检测到 CYP1B1 免疫反应阳性, 而在正常卵巢细胞中却检测不到 CYP1B1 的表达。此外, 在一些肿瘤的转移灶内也有相似的 CYP1B1 表达增强。因此, 深入研究 CYP450 在原发性肿瘤和转移性病灶中的表达及其之间的关联性有十分重要的意义。Shatalova 等^[15]运用短发夹 RNA 技术干扰 CYP1B1 基因表达, 使头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 癌前病变细胞 (MSK-Leuk1) 的迁移和增值能力分别降低 57 % 和 45 %, 并且在 HNSCC 组织学标本中 CYP1B1 免疫组化阳性率为 99.4 %, 较正常细胞表达增加。前致癌物的活化可能是肿瘤发生的重要因素之一。前致癌物进入机体后可经 I 相反应代谢酶 CYP450 酶催化, 生成亲电子化合物攻击细胞内生物大分子, 启动致癌或致突变过程。Martin 等^[16]对 10 名高加索人正常前列腺组织的体外实验研究提示尽管 CYP1B1 在细胞间质中也有

表达,但主要还是在腺上皮细胞中表达,CYP1B1能活化某些前列腺致癌物质前体,导致DNA损伤,并推测致癌物质前体活化可能是导致前列腺癌发生的重要因素之一。

3 CYP450 基因多态性与肿瘤易感性

恶性肿瘤的发生是由多种因素共同作用的结果。不同个体在相同致癌因素作用下并非都患肿瘤,这种差异性被称为肿瘤的易感性,不同人群对外源性致癌物代谢能力的差异性也造成了肿瘤易感性的不同。近年来对CYP450基因型和表型相关性的研究越来越受到重视,人们企图寻找CYP450基因多态性与肿瘤易感性的关系。从临床合理用药方面来说,人们希望利用个体基因型来了解个体药物代谢酶的活性,期望在提高药物治疗水平的同时,降低不良反应的发生。大多数CYP1、2、3家族存在多态性,在人类表现为CYP450基因的遗传多态性。基因缺失、单核苷酸多态性、基因重复所造成的等位基因突变可导致CYP450酶失活或活性改变(降低或增加),导致酶活性的个体差异性,这也决定了个体在肿瘤易感性和药物毒性反应上的差异。

现已证实CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5等基因存在多态性,并且特定代谢酶表型在不同地区、不同种族、不同人群中分布也不同。其中CYP1A1基因多态性是目前研究重点。CYP1A1主要在肝外组织表达,特别是上皮组织。该酶的一个主要特性是能催化多环芳香烃类(PAHs)物质活化,形成亲电子的致癌分子^[17]。目前,人类CYP1A1等位基因超过11个^[18],主要研究的有4个位点,即:①CYP1A1*2A(Msp I),位于CYP1A1基因3'端非翻译区多A信号下游第264个碱基T置换C所致,具有3种基因型:A型为m1/m1纯合子(m1没有Msp I切割位点的等位基因),C型为m2/m2纯合子(m2有Msp I切割位点的等位基因),B型为m1、m2杂合子;②CYP1A1*2C(Exon 7),位于第7外显子内4889kb位置的A-G突变,导致所合成的蛋白质产物由异亮氨酸(Ile)变为缬氨酸(Val),分为3种基因型:A型为异亮氨酸(Ile)的纯合体,C型为缬氨酸(Val)的纯合体,B型为Ile/Val;③CYP1A1*3(AA)也位于CYP1A1基因3'端非翻译区,是一种新的特殊的Msp多态,见于非洲人和美裔非洲人,亚洲和高加索人种均未发现;④CYP1A1*4(rs1799814)丝氨酸变成天冬氨酸,主要出现在高加索人中。

由于CYP1A1催化多环芳香烃类尤其是香烟中B[a]P的激活代谢,所以其基因多态性与吸烟相关性肿瘤(肺癌、口腔癌、喉癌)的关系受到高度重视。Shah报道^[19]CYP1A1*2A增加了个体肺癌易感性,并且在肺癌发生中,CYP1A1*2A与GSTM1缺失存在协同或相乘作用,使患肺鳞状细胞癌的风险提高了2-4倍。Shi等^[20]对46篇文献进行荟萃分析,发现中国人群CYP1A1*2C多态性与肺癌患病风险的增加有关。对高加索人群的研究^[21]也发现,CYP1A1*2C多态性与肺癌患病风险有关,并且Ile/Ile纯合子基因型较Ile/Val杂合子基因型发生肺癌的风险高。因此,有学者认为CYP1A1多态性可作为确定肺癌发生的生物标记物^[22]。同样,头颈部鳞癌(HNSCC)的患病风险也与CYP1A1基因多态性有关^[23,24]。除了吸烟相关性肿瘤外,食道癌^[25]、宫颈癌^[26]、肾癌^[27]等患病风险也可能与CYP1A1基因多态性有关,但存在争议,需进一步研究证据。

4 CYP450 与肿瘤治疗

药物体内代谢涉及I相(phase I)和II相(phase II)反应。CYP450是重要的I相反应代谢酶,通过引入或脱去功能基团(—OH, —NH₂, —SH)使原形药生成极性增高的代谢物,而不易被排泄的I相产物的新功能基团与内源性物质葡萄糖醛酸、醋酸、甘氨酸等结合,生成高度极性的、可经尿排泄的结合物,此为II相反应。临床上大约60%的药物需要通过CYP450系统进行生物转化^[28]。肿瘤细胞中CYP450的高表达提高了肿瘤细胞直接代谢抗癌药物的潜能,使抗癌药物活化(细胞毒性)或失活(耐药),这取决于CYP450在肿瘤细胞中的表达量及活性。

抗癌药物除了对肿瘤细胞有杀伤作用外,对正常细胞也有损伤,因此发展具有较高特异性的抗癌药物是目前肿瘤研究的重点之一。CYP1B1蛋白在大多数人类肿瘤组织中高表达,但是在无瘤组织中低表达或者不表达^[29]。利用这点,一些特异性代谢活化的药物被研制出来已进入临床前评价阶段,如白藜芦醇(resveratrol)和phortress。体外实验证实白藜芦醇在肿瘤细胞内通过CYP1B1可被活化,形成四羟反式芪(piceatannol),具有抗癌活性^[30],而Phortress是苯并噻唑的前药,具有一定抗癌疗效^[31]。另外,选择CYP1B1作为特异性肿瘤抗原,研制出针对CYP1B1的高度特异性单克隆抗体,用来诊断和治疗高表达CYP1B1的肿瘤。根据这一特点设计出了CYP1B1 DNA疫苗-ZYC300^[32],可激活机体针对肿瘤细胞的免疫反应,产生较强的CD8+T-细胞反应^[33]。ZYC300一期临床研究表明结果^[29],对ZYC300疫苗产生免疫反应的患者生存率和后续其他治疗的疗效都得到提高,且无明显不良反应。目前出现以抗癌药物前药活化为基础的新的肿瘤基因治疗方法,将外源性CYP450和CYP450活化的前体药物通过特定途径运送至肿瘤组织,目的是取得最佳治疗效果和最小的毒副作用。Joundaidi等^[34]成功运用重组逆转录病毒向胶质肉瘤细胞运送了6个不同的可以代谢环磷酰胺和异环磷酰胺的人CYP450基因,转染后的细胞表达了较强抗癌药物敏感性。

5 结语

综上所述,CYP450在肿瘤组织中过度表达,CYP450基因多态性与肿瘤易感有关。深入研究CYP450在肿瘤发生发展中的作用机制及遗传多态性与肿瘤易感性之间的关系,有助于更好地进行肿瘤预防、早期筛查,提高治疗效果。利用CYP450作为肿瘤治疗的靶点具有很好的应用前景,是肿瘤治疗的一个新的有效方法。

参考文献(References)

- [1] Ahn T, Yun CH. Molecular mechanisms regulating the mitochondrial targeting of microsomal cytochrome P450enzymes [J]. Curr Drug Metab, 2010, 11(10): 830-839
- [2] Bozina N, Bradamante V, Lovri M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity and cancer risk [J]. Arh Hig Rada Toksikol, 2009, 60 (2): 217-242
- [3] Nelson DR. Cytochrome P450 Nomenclature [J]. Methods Mol Biol, 2006, 320(1): 1-10
- [4] Crooke PS, Ritchie MD, Hachey DL, et al. Estrogens, enzyme variants,

- and breast cancer: a risk model [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(9):1620-1629
- [5] Dawling S, Roodi N, Parl FF. Methoxyestrogens exert feedback inhibition on cytochrome P450 1A1 and 1B1 [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12):3127-3132
- [6] Han EH, Kim HG, Hwang YP, et al. Prostaglandin E2 induces CYP1B1 expression via ligand-independent activation of the ERalpha pathway in human breast cancer cells [J]. *Toxicol Sci*, 2010, 114(2): 204-216
- [7] Edler D, Stenstedt K, Ohrling K, et al. The expression of the novel CYP2W1 enzyme is an independent prognostic factor in colorectal cancer - a pilot study [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(4): 705-712
- [8] Wang XW, Xu M, Wang WQ, et al. Down-regulated expression of cytochrome P450 (CYP) involved in the development and progression of esophageal adenocarcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(94-95): 1371-1376
- [9] Leung YK, Lau KM, Mobley J, et al. Overexpression of cytochrome P450 1A1 and its novel spliced variant in ovarian cancer cells: alternative subcellular enzyme compartmentation may contribute to carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9):3726-3734
- [10] McFadyen MC, Melvin WT, Murray GI. Melvin and Graeme I. Murray. Cytochrome P450 enzymes: novel options for cancer therapeutics [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3): 363-371
- [11] Lewis DF, Gillam EM, Everett SA, et al. Molecular modeling of human CYP1B1 substrate interactions and investigation of allelic variant effects on metabolism [J]. *Chem Biol Interact*, 2003, 145(3): 281
- [12] Sissung TM, Price DK, Sparreboom A, et al. Pharmacogenetics and regulation of human cytochrome P450 1B1: implications in hormone-mediated tumor metabolism and a novel target for therapeutic intervention [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(3):135-150
- [13] Gibson P, Gill JH, Khan PA, et al. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) is overexpressed in human colon adenocarcinomas relative to normal colon: implications for drug development [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(6):527-534
- [14] McFadyen MC, Melvin WT, Murray G. Cytochrome P450 overexpression in primary metastatic ovarian cancer [J]. *Br J cancer*, 2001, 85(2):242-246
- [15] Shatalova EG, Klein-Szanto AJ, Devarajan K, et al. Estrogen and cytochrome P450 1B1 contribute to both early- and late-stage head and neck carcinogenesis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(1): 107-115
- [16] Martin FL, Patel II, Sozeri O, Singh PB, et al. Constitutive expression of bioactivating enzymes in normal human prostate suggests a capability to activate pro-carcinogens to DNA-damaging metabolites [J]. *Prostate*, 2010, 70(14): 1586-1599
- [17] Bozina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2009, 60(2): 217-242
- [18] Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW. Home page of the human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature committee. <http://www.cypalleles.ki.se>
- [19] Shah PP, Singh AP, Singh M, et al. Interaction of cytochrome P4501A1 genotypes with other risk factors and susceptibility to lung cancer. *Mutat Res*, 2008, 639(1-2): 1-10
- [20] Shi X, Zhou S, Wang Z, Zhou Z, Wang Z. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: a meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(2):155-163
- [21] Cote ML, Wenzlaff AS, Bock CH, et al. Combinations of cytochrome P450 genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study [J]. *Lung Cancer*, 2007, 55(3): 255-262
- [22] Sobti RC, Sharma S, Joshi A, et al. CYP1A1 and CYP2D6 polymorphism and risk of lung cancer in North Indian population [J]. *Biomarker*, 2003, 8(5):415-428
- [23] Munindra Ruwali, Devendra Parmar. Association of functionally important polymorphisms in cytochrome P450s with squamous cell carcinoma of head and neck [J]. *Indian J Exp Biol*, 2010, 48(7): 651-665
- [24] Sabitha K, Reddy MV, Jamil K. Smoking related risk involved in individuals carrying genetic variants of CYP1A1 gene in head and neck cancer [J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(5): 587-592
- [25] Zhou WL, Zhang YS, Wang Y, et al. Association studies of CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms with esophageal cancer risk: evidence-based meta-analyses [J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(3): 169-179
- [26] Juárez-Cedillo T, Vallejo M, Frago JM, et al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 MspI polymorphism [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(10):1590-1595
- [27] 王国萍, 许敏, 张鹏等. 细胞色素 P4501A1 基因多态与肾癌遗传易感性的关系[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29(8): 971-974
Wang Guo-Ping, Xu Min, Zhang Peng, et al. Relation between CYP1A1 nucleotide polymorphism and genetic susceptibility of renal cancer [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2008, 29(8): 971-974
- [28] Venkatakrishnan K, Von M L, Greenblatt D J. Human drug metabolism and the cytochromes P450: application and relevance of in vitro models [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(11):1149-1179
- [29] McFadyen MC, Murray GI. Cytochrome P450 1B1: a novel anticancer therapeutic target [J]. *Future Oncol*, 2005, 1(2): 259-263
- [30] Lu F, Zahid M, Wang C, et al. Resveratrol prevents estrogen-DNA adduct formation and neoplastic transformation in MCF-10F cells [J]. *Cancer Prev Res*, 2008, 1(2): 135-145
- [31] Mukherjee A, Martin SG. In vitro cytotoxicity of Phortress against colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2006, 29(5): 1287-1294
- [32] Maecker B, Sherr DH, Vonderheide RH, et al. The shared tumor-associated antigen cytochrome P450 1B1 is recognized by specific cytotoxic T cells [J]. *Blood*, 2003, 10(9): 3287-3294
- [33] Luby YM, Cole G, Baker L, et al. Repeated immunization with plasmid DNA formulated in poly(lactide-co-glycolide) microparticles is well tolerated and stimulates durable T cell responses to the tumor-associated antigen cytochrome P450 1B1 [J]. *Clin Immunol*, 2004, 112(1):45-53
- [34] Jounaidi Y, Waxman DJ. Use of replication-conditional adenovirus as a helper system to enhance delivery of P450 prodrug-activation genes for cancer therapy [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1): 292-303