

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00519

食管鳞癌染色体及基因组 DNA 畸变研究进展

蒋焱熠, 王明荣

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021

摘要: 食管鳞癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 进展快且预后差。由于早期一般无明显症状, 临床确诊的食管鳞癌大多已发展到了中晚期, 治愈难度较大。越来越多的证据表明, 在食管鳞癌发生发展过程中, 染色体及基因组 DNA 畸变均是最常见的遗传学改变。文章就食管鳞癌染色体及基因组水平异常的研究进展作一综述。

关键词: 食管鳞癌; 染色体; 基因组 DNA; 畸变

Chromosomal and genomic aberrations in esophageal squamous cell carcinoma

JIANG Yan-Yi, WANG Ming-Rong

State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute (Hospital), Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100021, China

Abstract: Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is one of the most common malignancies with poor prognosis in China. Patients with ESCC may present with vague symptoms in early stage and most of the cases are diagnosed at advanced stage, without the chance of optimal therapy. In the development and progression of ESCC, cytogenetic and molecular aberrations are frequently observed. This review is to summarize the advances in the chromosomal and genomic alterations of ESCC reported recently.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); chromosomal; genomic; aberration

食管癌是威胁人类健康的十大恶性肿瘤之一, 我国食管癌绝大多数为鳞状细胞癌(简称鳞癌)。染色体及基因组 DNA 异常是食管鳞癌发生发展中最常见的改变。了解食管鳞癌中重要染色体异常和基因组 DNA 的变化, 将有助于揭示食管鳞癌发生发展的分子机理, 并且为食管鳞癌的诊治提供潜在的分子标志物或特异性靶点。

随着细胞和分子遗传学技术的发展, 检测染色体及基因组 DNA 异常的敏感性、特异性和分辨率大大提高。20 世纪 80 年代荧光原位杂交(Fluorescence *in situ* hybridization, FISH)技术的发明, 大大推动了恶性肿瘤染色体研究的发展^[1]。光谱核型分析(Spectral karyotyping, SKY)、多色荧光原位杂交(Multi-color FISH, M-FISH)^[2]和组合比率荧光原位杂交(Combined

收稿日期: 2011-12-22; 修回日期: 2012-02-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81021061)和国家高技术研究发展规划(863 计划)项目(编号: 2009AA022706)资助

作者简介: 蒋焱熠, 博士研究生, 专业方向: 癌变分子机理。E-mail: jyy.860926@163.com

通讯作者: 王明荣, 教授, 博士生导师, 研究方向: 癌变分子机理。E-mail: wangmr2015@126.com

网络出版时间: 2012-4-5 11:00:30

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120424.1144.002.html>

binary ratio labeling-FISH, COBRA-FISH), 均可运用多种荧光素对染色体进行检测和分析。染色质丝 FISH(Fiber-FISH)是迄今为止所有基于 FISH 的技术中分辨率最高的, 能够达到几 kb^[3~5]。新一代大规模测序以及微阵列比较基因组杂交(array-CGH)技术在检测染色体及基因组 DNA 异常中能达到更高的分辨率。寻找染色体和基因组 DNA 异常一般可以分为两种策略: 1) 通过上述技术找出肿瘤与正常染色体组之间的差异, 或从染色体臂出发, 逐渐缩小范围, 最终到达基因水平; 或者通过大规模基因测序或 array-CGH 技术直接在分子水平上寻找 DNA 异常。2) 通过双向凝胶电泳(Two-dimensional gel electrophoresis)、蛋白质印迹(Western blotting)、cDNA 表达谱芯片等检测肿瘤组织中蛋白或者 RNA 分子的变化, 反向寻找和鉴定染色体及基因组 DNA 的改变。

1 食管鳞癌染色体畸变

染色体数目畸变通常分为整倍体和非整倍体改变。但事实上, 越来越多的研究表明, 实体肿瘤中多表现为非整倍体变化, 尤其是染色体部分区带的数量或结构改变。染色体水平的异常是肿瘤细胞重要的遗传学特征之一。像其他肿瘤一样, 食管鳞癌染色体异常与临床分期有很强的相关性, 早期食管鳞癌染色体畸变较少, 而中晚期食管鳞癌的染色体畸变显著增加。

1.1 染色体臂增益和丢失

食管鳞癌中常见的染色体增益有 1q、3q、5p、7p、7q、8q、9q、11q、12p、17p 和 20q。3p、4q、4p、5q、8p、9p、13q、18q 和 19p 丢失频率较高^[6,7]。Kwong 等^[8]发现 12p 增益与患者的预后成负相关性。我们采用 M-FISH 技术对食管鳞癌细胞系 KYSE410-4 进行了检测, 发现存在 2q、3、8、17p 和 X 增益和 3p 丢失^[9]。染色体畸变也可能发生在肿瘤早期, Tada 等^[10]利用 CGH 技术在早期食管鳞癌患者中发现了 3q、8q 和 14q 增益。我们在早期食管鳞癌也检测到 3q 区段高频扩增, 所以 3q 增益有可能作为早期食管鳞癌的诊断标志物^[11]。

值得指出的是, 上述染色体臂数量变化均是光学水平下观察到的结果, 而且均未结合高分辨率显带分析。因此, 是否是确切的整臂数量改变, 尚待进

一步研究鉴定。

1.2 染色体结构改变

染色体结构的改变, 包括易位、倒位、插入、缺失等形式。这类结构的改变可能引起基因的重排, 导致某些基因表达水平及功能异常。Wu 等^[12]利用十二色 FISH 技术对食管鳞癌 KYSE450 细胞系进行了核型分析, 其中 5 和 14 号整条染色体各参与了一个衍生染色体 [der(5)t(5;15)(pter→qter q21) 和 der(14)t(9;14)(q21→q31 pter→qter)] 的组成, 另有一个衍生 11 号染色体涉及了 3 条染色体之间的易位, 即 der(11)t(11;7;5)(p14→qter q22 q32→q23)。Brown 等^[13]也对 WHCO1、WHCO3、WHCO5、WHCO6 和 SNO 等 5 个食管癌细胞系进行了检测, 发现共有 97 处发生染色体易位。我们最近又对 8 个食管鳞癌细胞系 KYSE180、KYSE450、YES2、EC9706、KYSE30、KYSE140、KYSE150 和 KYSE510 进行了鉴定。结果表明各细胞系均存在众多染色体易位, 涉及的染色体以 1、2、3、5、7、8、9、11、12、13、15 号居多, 其中还包含一些复杂的多重易位, 如 KYSE30 中的 t(13;17;13;17)、KYSE510 中的 t(8;9;18;9;8) 等。肿瘤在发生发展过程中染色体重排现象是一个极其复杂的事件, 有关食管癌染色体易位、插入、倒位等结构方面改变的研究结果非常有限, 到目前为止还没有发现特异性的染色体结构改变。

2 食管鳞癌基因组 DNA 及基因改变

2.1 DNA 及基因拷贝数改变

2.1.1 DNA 及基因扩增

DNA 及基因扩增是导致原癌基因被激活的重要诱因之一。如前所述, 食管鳞癌中 1q、3q、5p、8q、9q、11q、17q 以及 20q 等区域常呈现高水平扩增, 其中 1q21-q22、1q31-q32、3q26-q29、5p15、8q24、11q13 和 20q13.1 等小区段中扩增频率较高。

3q26-q29: 3q26-q29 区段在被检测的大部分食管鳞癌病例中发生扩增, 而且多呈现高拷贝扩增。Sakai 等^[14]采用 CGH 技术检测了 51 例食管鳞癌, 发现 3q27(74.5%)、3q28(78.4%)、3q29(82.4%) 扩增。Gen 等^[15]在细胞系中也检测出 3q26 区段高频扩增。位于 3q26.3 上的 *SnoN* 和 *SOX2* 基因不仅在 DNA 水平

发生扩增, *SnoN*也在mRNA和蛋白水平高表达, 且与肿瘤深度浸润、复发及不良预后呈正相关($P < 0.05$)^[16]。*SOX2*蛋白水平也高表达, 并与食管鳞癌分化呈负相关^[15]。无论从细胞系还是组织水平均能检测到 3q26-q29 区段发生高频扩增, 提示位于 3q26-q29 区段包括*SnoN*和*SOX2*在内的一些基因有可能在食管鳞癌发生发展中起重要作用。

8q24 : Sugimoto等^[17]在 10 株食管鳞癌细胞系中检测到 6 株存在 8q24.2 扩增。在食管癌鳞癌组织中也发现 8q24 的高频扩增。例如, Hirasaki等^[18]通过 array-CGH对 23 例显微切割的食管鳞癌标本检测发现 11 例(47.8%)存在 8q24 扩增; Sakai等^[14]采用CGH技术也发现了 8q24.2 扩增; Arai等^[19]和Carneiro等^[6]均检测出 8q24.12-q24.23 区段拷贝数增加, 其中包括重要的原癌基因*MYC*的扩增。不过, 这些研究均缺少相同标本对应蛋白表达变化的检测。

11q13 : Shi等^[20]最近对 35 例食管鳞癌进行了 array-CGH分析, 11q13 在鳞癌中不但发生扩增而且与不良预后正相关。Hirasaki^[18]报道了位于 11q13 的*CPT1A*在 52.2%食管鳞癌中呈现高扩增, 我们也发现*CPT1A*在食管鳞癌中高扩增, 并且与患者生存呈负相关。利用免疫组织化学方法(IHC)进一步研究证明, *CPT1A*蛋白高表达也与不良预后正相关。常被报道 11q13 上扩增的基因还有*CCND1*、*PAK1*、*FGF3*等。这些基因改变有可能为我们寻找与食管癌预后相关的标志物提供候选分子。

2.1.2 DNA 及基因丢失

DNA 及基因在食管鳞癌发生发展过程中常常发生丢失现象, 表现为基因的部分或全部序列的丧失。综合文献报道, 食管鳞癌发生丢失染色体臂频率较高的包括 3p、9p、13q、18q 等。

3p : 3p是食管鳞癌中发生丢失频率最高的染色体臂之一, 利用array-CGH和SNP array分析发现, 3p12.1、3p12.2^[18]、3p13-p14.1、3p14.1-p14.2、3p24.2-p26.3^[6]和 3q28^[21]区段在食管鳞癌中丢失频率较高。3p区段上覆盖众多抑癌基因, 其中包括*FHIT*、*PTPRG*、*C3orf14*、*LOC391555*、*WNT7A*、*FBLN2*和*FGF12*等。Qin等^[22]检测 9 株细胞系和 100 例食管鳞癌组织, 发现存在 3p21.3、3p22、3p26.3、3p14.2 杂合性丢失(Loss of heterozygosity, LOH), 其

中 3p22 和 3p14.2 丢失与食管鳞癌的不良预后正相关。

9p : 9p在食管鳞癌中常表现LOH。Hu等^[23]通过 SNP array对 47 例食管鳞癌进行基因组不稳定性分析, 发现 9p是发生杂合性丢失频率最高的染色体臂。相对于 9p其他区段, 9p21、9p23 和 9p24.3-p24.2 发生LOH频率最高^[6, 21]。位于 9p21 上的重要抑癌基因*p16(CDKN2A)*是常见的杂合性或纯合性丢失基因。Hu等^[24]在 56 例高发区食管鳞癌病例中检测到 18 例(32%)*p16*基因LOH。Kim等^[25]在鳞癌中发现*p16*纯合性丢失。他们进一步通过侵袭转移实验研究发现, *p16*上调能够抑制肿瘤细胞的侵袭, 提示*p16*的失活可能与食管鳞癌侵袭转移相关。

18q : Sugimoto等^[17]利用CGH和表达谱芯片对 10 株食管鳞癌细胞系进行了筛查, 发现 18q22 丢失频率超过 50%。在食管鳞癌组织中 18q染色体臂也发生杂合性丢失, 其中*D18S460*、*D18S866*^[26]和 18q21.32^[27]发生丢失的频率最高。18q染色体臂以及小区段 18q21.1-q23 丢失与淋巴结转移、血管侵袭^[26]及患者的不良预后正相关^[20]。

除上述染色体区域外, 13q^[14, 18, 23]上的 13q12.11、13q12.3-q13.1、13q14.1-q14.3 和 13q33.1-q34 以及 17p^[23, 28]、位于 17p13.1 的*p53*基因位点等, 在食管鳞癌都存在高频丢失。

2.2 DNA 及基因结构改变

DNA 及基因结构改变, 包括重复及已知基因序列内的断裂、插入及基因重排。关于食管鳞癌细胞系及组织中基因结构改变的报道较少。我们综合利用 array-CGH、24 色 M-FISH 和 SKY 技术, 在食管鳞癌细胞系中发现 23 个断裂的基因, 如 *DTL*、*ARL6IP2*、*DNTA* 基因等; 同时发现位于 15q25.3 的 *NTRK3* 基因与 5q32 上的 DNA 序列通过 t(5;15)形成融合转录本, 进一步在食管癌组织标本中验证 *NTRK3* 基因的断裂频率为 14.7%(10/68)。位于 5q14.4 的 *MCTP1* 基因形成了截短转录本; 位于 17p13.1 的 *MYH10* 基因与 13q14.3 上的 DNA 序列通过 t(13;17;13;17)形成融合基因, 并且产生 2 个融合转录本。

2.3 基因突变

基因突变是肿瘤中基因功能改变或丧失的另一

重要机制。肿瘤中常发生突变的基因大多数为细胞周期调节基因、DNA修复基因、细胞凋亡基因及维持细胞基因组稳定性的基因等。在食管癌发现的基因突变主要包括*p53*、*BRCA2*、*NRF2*、*p16*、*RAS*和*EGFR*等。

p53: *p53* 基因定位于染色体 17p13.1, 是一个抑癌基因。*P53* 蛋白为转录调节蛋白, 当机体受到 DNA 损伤、缺氧或氧化还原紊乱等刺激时, *p53* 可以通过磷酸化和/或乙酰化被激活, 进而经由 *p21* 介导对细胞周期进行调控, 主要作用于 G1/S 控制点, 阻止细胞进入 DNA 复制期, 促进损伤 DNA 的修复。而若细胞内损伤的 DNA 无法修复时, *p53* 则通过同时上调 *Bax*、下调 *Bcl-2* 而诱导细胞进入凋亡程序。

p53 突变是食管癌中基因失活的重要方式^[29], *p53* 突变通常发生在外显子 5~8 上^[30], 主要是 G:C-A:T 转换类型^[31]。*p53* 基因突变与蛋白高表达有很强相关性, 而且与肿瘤不良分化正相关, 与食管癌患者的生存负相关, 可能成为食管癌的预后分子标志物。

BRCA2: *BRCA2* 定位于 13q12, 是人们熟知的重要乳腺癌相关基因之一。但是, 随着大量实验的研究和验证, 发现 *BRCA2* 在食管鳞癌中也存在突变, 特别是在一些家族性食管癌患者。Hu 等^[32]对 56 例食管鳞癌标本进行了检查, 5 例(9%)发生 *BRCA2* 基因突变, 其中 3 例为胚系突变, 另外 2 例为体细胞突变。Akbari 等^[33]在 197 例食管鳞癌中发现 9 例存在 *BRCA2* 基因编码区的胚系突变, 其中 2 例为丢失, 7 例为错义突变, 最终造成 *BRCA2* 蛋白 C 端与 *FANCD2* 蛋白相互作用的结构域丢失。Kaushal 等^[34]对 20 例具有食管鳞癌家族史患者、80 例非家族史的患者以及 100 例正常人对照测序分析 *BRCA2* 突变情况, 结果表明在具有家族史的患者中, 有 3 例在第 18 外显子和第 27 外显子突变, 而在非家族性食管鳞癌($P=0.01$)和健康人中则不存在突变($P=0.0037$)。

NRF2: 转录因子 *NRF2* 相关因子 2(*Nrf2*)又名 *NFE2L2*, 定位于染色体 2q31, 是细胞防御过氧化应激的重要调节因子, 在细胞保护及诱导各种解毒酶的表达中起关键作用, 在肺癌和头颈肿瘤中发现 *NRF2* 突变会导致 KEAP1 连接的蛋白降解通路失活。Kim 等^[35]通过单链构象多态性 PCR(Single strand conformation polymorphism-PCR, SSCP-PCR)分析法对 *NRF2* 基因进行了 70 例食管癌突变检测, 发现 8

例(11.4%)存在突变。而且在 *NRF2* 基因发生突变的病例中, *NRF2* 蛋白表达量也随之升高。Shibata 等^[36]检测 10 株食管鳞癌细胞系和 82 例食管鳞癌组织中 *NRF2* 基因突变情况, 3 例(30%)细胞系和 18 例(22%)食管鳞癌组织发生突变。作者进一步研究发现, 当 *NRF2* 突变后, 细胞在增殖、生存能力以及对 5-氟尿嘧啶和 γ 射线照射的抗性都有所增强。

2.4 DNA 甲基化改变

DNA 甲基化是最早发现的基因表观修饰方式之一, 具有可逆性。原癌基因由于甲基化水平降低或(和)抑癌基因通过甲基化水平的升高, 都能促进正常或炎症细胞向肿瘤细胞恶性转化。在食管癌组织中很多基因通过甲基化水平调节, 促使肿瘤细胞信号的激活, 大量甲基化水平异常的基因已被筛查及验证。

p16 除通过缺失或突变形式外, 还可通过启动子超甲基化导致失活, 是食管癌中报道甲基化异常最常见的基因之一。Mohammad 等^[37]对 44 例食管鳞癌进行了检测, 其中 12 例中发生了 *p16* 基因甲基化, 而且与早期癌有相关性($P=0.002$); 尤其肥胖症和长期被辐射患者中存在 *p16* 基因的甲基化, 最终导致这两类人群患食管癌的频率增大($P=0.001, 0.008$)。Taghavi 等^[38]通过特异性甲基化 PCR 在 50 例食管鳞癌组织中检测到 31 例(62%)存在 *p16* 甲基化。其他学者也发现食管癌存在 *p16* 基因的甲基化^[39,40]。

APC 作为一个肿瘤抑制因子, 通过与 β -catenin 和 GSK3 β 结合形成复合物而调控 β -catenin 信号通路。Zare 等^[41]研究发现 *APC* 基因甲基化与食管鳞癌患者两年生存率呈负相关, 可能作为候选标志物评价肿瘤恶性程度及术后生存时间。Kim 等^[42]检测了 50 例食管鳞癌, 其中 23 例(46%)存在 *APC* 甲基化, 而且与淋巴结转移呈负相关性。在食管鳞癌中发生异常甲基化的基因尚有 *TFF1*^[43]、*FHIT*^[44]、*E-cadherin*^[45]等。

细胞因基因异常而增殖失控, 最终导致癌症的发生。染色体作为基因的载体, 其自身的变化也会导致基因发生改变。无论在细胞系或组织水平, 在食管鳞癌发生发展过程中, 染色体及基因组 DNA 异常较为复杂。但随着研究的不断深入, 我们相信将会鉴定出食管鳞癌以及癌前病变中发挥重要作用的染色体畸变和基因组 DNA 变化, 从而为食管鳞癌诊

治及预防提供候选标志分子或靶点。

参考文献(References):

- [1] Landegent JE, Jansen de Wal N, Dirks RW, Baas F, van der Ploeg M. Use of whole cosmid cloned genomic sequences for chromosomal localization by non-radioactive *in situ* hybridization. *Hum Genet*, 1987, 77(4): 366–370. [DOI](#)
- [2] Sepehr A, Tanière P, Martel-Planche G, Zia'ee AA, Rastgar-Jazii F, Yazdanbod M, Etemad-Moghadam G, Kamangar F, Saidi F, Hainaut P. Distinct pattern of *TP53* mutations in squamous cell carcinoma of the esophagus in Iran. *Oncogene*, 2001, 20(50): 7368–7374. [DOI](#)
- [3] Ersfeld K. Fiber-FISH: fluorescence *in situ* hybridization on stretched DNA. *Methods Mol Biol*, 2004, 270: 395–402. [DOI](#)
- [4] Weier HU. DNA fiber mapping techniques for the assembly of high-resolution physical maps. *J Histochem Cytochem*, 2001, 49(8): 939–948. [DOI](#)
- [5] Jiang JM, Gill BS. Current status and the future of fluorescence *in situ* hybridization (FISH) in plant genome research. *Genome*, 2006, 49(9): 1057–1068. [DOI](#)
- [6] Carneiro A, Isinger A, Karlsson A, Johansson J, Jonsson G, Bendahl PO, Falkenback D, Halvarsson B, Nilbert M. Prognostic impact of array-based genomic profiles in esophageal squamous cell cancer. *BMC Cancer*, 2008, 8: 98. [DOI](#)
- [7] Chang YC, Yeh KT, Liu TC, Chang JG. Molecular cytogenetic characterization of esophageal cancer detected by comparative genomic hybridization. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(3): 167–174. [DOI](#)
- [8] Kwong D, Lam A, Guan XY, Law S, Tai A, Wong J, Sham J. Chromosomal aberrations in esophageal squamous cell carcinoma among Chinese: gain of 12p predicts poor prognosis after surgery. *Hum Pathol*, 2004, 35(3): 309–316. [DOI](#)
- [9] Yang YL, Chu JY, Wu YP, Luo ML, Xu X, Han YL, Cai Y, Zhan QM, Wang MR. Chromosome analysis of esophageal squamous cell carcinoma cell line KYSE 410-4 by repetitive multicolor fluorescence *in situ* hybridization. *J Genet Genomics*, 2008, 35(1): 11–16. [DOI](#)
- [10] Tada K, Oka M, Tangoku A, Hayashi H, Oga A, Sasaki K. Gains of 8q23-qter and 20q and loss of 11q22-qter in esophageal squamous cell carcinoma associated with lymph node metastasis. *Cancer*, 2000, 88(2): 268–273. [DOI](#)
- [11] Yao HQ, He S, Wu YP, Wang XC, Han YL, Xu X, Cai Y, Wang GQ, Wang MR. Application of multicolor fluorescence *in situ* hybridization to early diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer*, 2008, 27(11): 396–401. [DOI](#)
- [12] Wu YP, Yang YL, Yang GZ, Wang XY, Luo ML, Zhang Y, Feng YB, Xu X, Han YL, Cai Y, Zhan QM, Wu M, Dong JT, Wang MR. Identification of chromosome aberrations in esophageal cancer cell line KYSE180 by multicolor fluorescence *in situ* hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 170(2): 102–107. [DOI](#)
- [13] Brown J, Bothma H, Veale R, Willem P. Genomic imbalances in esophageal carcinoma cell lines involve Wnt pathway genes. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(24): 2909–2923. [DOI](#)
- [14] Sakai N, Kajiyama Y, Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, Isayama F, Ouchi K, Tsurumaru M. Study of abnormal chromosome regions in esophageal squamous cell carcinoma by comparative genomic hybridization: relationship of lymph node metastasis and distant metastasis to selected abnormal regions. *Dis Esophagus*, 2010, 23(5): 415–421. [DOI](#)
- [15] Gen Y, Yasui K, Zen Y, Zen KK, Dohi O, Endo M, Tsuji K, Wakabayashi N, Itoh Y, Naito Y, Taniwaki M, Nakanuma Y, Okanoue T, Yoshikawa T. *SOX2* identified as a target gene for the amplification at 3q26 that is frequently detected in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 202(2): 82–93. [DOI](#)
- [16] Akagi I, Miyashita M, Makino H, Nomura T, Hagiwara N, Takahashi K, Cho K, Mishima T, Takizawa T, Tajiri T. *SnoN* overexpression is predictive of poor survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10): 2965–2975. [DOI](#)
- [17] Sugimoto T, Arai M, Shimada H, Hata A, Seki N. Integrated analysis of expression and genome alteration reveals putative amplified target genes in esophageal cancer. *Oncol Rep*, 2007, 18(2): 465–472. [DOI](#)
- [18] Hirasaki S, Noguchi T, Mimori K, Onuki J, Morita K, Inoue H, Sugihara K, Mori M, Hirano T. BAC clones related to prognosis in patients with esophageal squamous carcinoma: an array comparative genomic hybridization study. *Oncologist*, 2007, 12(4): 406–417. [DOI](#)
- [19] Arai H, Ueno T, Tangoku A, Yoshino S, Abe T, Kawauchi S, Oga A, Furuya T, Oka M, Sasaki K. Detection of amplified oncogenes by genome DNA microarrays in human primary esophageal squamous cell carcinoma: comparison with conventional comparative genomic hybridization analysis. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003, 146(1): 16–21. [DOI](#)

- [20] Shi ZZ, Liang JW, Zhan T, Wang BS, Lin DC, Liu SG, Hao JJ, Yang H, Zhang Y, Zhan QM, Zhang KT, Wang MR. Genomic alterations with impact on survival in esophageal squamous cell carcinoma identified by array comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(7): 518–526. [DOI](#)
- [21] Chattopadhyay I, Singh A, Phukan R, Purkayastha J, Kataki A, Mahanta J, Saxena S, Kapur S. Genome-wide analysis of chromosomal alterations in patients with esophageal squamous cell carcinoma exposed to tobacco and betel quid from high-risk area in India. *Mutat Res*, 2010, 696(2): 130–138. [DOI](#)
- [22] Qin YR, Fu L, Sham PC, Kwong DL, Zhu CL, Chu KK, Li Y, Guan XY. Single-nucleotide polymorphism-mass array reveals commonly deleted regions at 3p22 and 3p14. 2 associate with poor clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 826–830. [DOI](#)
- [23] Hu N, Wang CY, Ng D, Clifford R, Yang HH, Tang ZZ, Wang QH, Han XY, Giffen C, Goldstein AM, Taylor PR, Lee MP. Genomic characterization of esophageal squamous cell carcinoma from a high-risk population in China. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5908–5917. [DOI](#)
- [24] Hu N, Wang C, Su H, Li WJ, Emmert-Buck MR, Li G, Roth MJ, Tang ZZ, Lu N, Giffen C, Albert PS, Taylor PR, Goldstein AM. High frequency of CDKN2A alterations in esophageal squamous cell carcinoma from a high-risk Chinese population. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 39(3): 205–216. [DOI](#)
- [25] Kim DH, Muto M, Kuwahara Y, Nakanishi Y, Watanabe H, Aoyagi K, Ogawa K, Yoshida T, Sasaki H. Array-based comparative genomic hybridization of circulating esophageal tumor cells. *Oncol Rep*, 2006, 16(5): 1053–1059. [DOI](#)
- [26] Ando T, Ishiguro H, Kimura M, Mitsui A, Mori Y, Sugito N, Tomoda K, Mori R, Harada K, Katada T, Ogawa R, Fujii Y, Kuwabara Y. Frequent loss of the long arm of chromosome 18 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2007, 17(5): 1005–1011. [DOI](#)
- [27] Nancarrow DJ, Handoko HY, Smithers BM, Gotley DC, Drew PA, Watson DI, Clouston AD, Hayward NK, Whiteman DC. Genome-wide copy number analysis in esophageal adenocarcinoma using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4163–4172. [DOI](#)
- [28] Shiraishi H, Mikami T, Yoshida T, Tanabe S, Kobayashi N, Watanabe M, Okayasu I. Early genetic instability of both epithelial and stromal cells in esophageal squamous cell carcinomas, contrasted with Barrett's adenocarcinomas. *J Gastroenterol*, 2006, 41(12): 1186–1196. [DOI](#)
- [29] Egashira A, Morita M, Kakeji Y, Sadanaga N, Oki E, Honbo T, Ohta M, Maehara Y. p53 gene mutations in esophageal squamous cell carcinoma and their relevance to etiology and pathogenesis: results in Japan and comparisons with other countries. *Cancer Sci*, 2007, 98(8): 1152–1156. [DOI](#)
- [30] Patel K, Mining S, Wakhisi J, Gheit T, Tommasino M, Martel-Planche G, Hainaut P, Abedi-Ardekani B. TP53 mutations, Human Papilloma Virus DNA and inflammation markers in Esophageal Squamous Cell Carcinoma from the Rift Valley, a high-incidence area in Kenya. *BMC Res Notes*, 2011, 4(1): 469. [DOI](#)
- [31] Silveira AP, Da Silva Manoel-Caetano F, Aoki S, Yamasaki LH, Rahal P, Silva AE. Gene mutations and polymorphisms of TP53 and FHIT in chronic esophagitis and esophageal carcinoma. *Anticancer Res*, 2011, 31(5): 1685–1690. [DOI](#)
- [32] Hu N, Li G, Li WJ, Wang C, Goldstein AM, Tang ZZ, Roth MJ, Dawsey SM, Huang J, Wang QH, Ding T, Giffen C, Taylor PR, Emmert-Buck MR. Infrequent mutation in the BRCA2 gene in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(4): 1121–1126. [DOI](#)
- [33] Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Islami F, Li S, Zandvakili I, Shakeri R, Sotoudeh M, Aghcheli K, Salahi R, Pourshams A, Semnani S, Boffetta P, Dawsey SM, Ghadirian P, Narod SA. Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 2008, 27(9): 1290–1296. [DOI](#)
- [34] Kaushal M, Chattopadhyay I, Phukan R, Purkayastha J, Mahanta J, Kapur S, Saxena S. Contribution of germ line BRCA2 sequence alterations to risk of familial esophageal cancer in a high-risk area of India. *Dis Esophagus*, 2010, 23(1): 71–75. [DOI](#)
- [35] Kim YR, Oh JE, Kim MS, Kang MR, Park SW, Han JY, Eom HS, Yoo NJ, Lee SH. Oncogenic NRF2 mutations in squamous cell carcinomas of oesophagus and skin. *J Pathol*, 2010, 220(4): 446–451. [DOI](#)
- [36] Shibata T, Kokubu A, Saito S, Narisawa-Saito M, Sasaki H, Aoyagi K, Yoshimatsu Y, Tachimori Y, Kushima R, Kiyono T, Yamamoto M. NRF2 mutation confers malignant potential and resistance to chemoradiation therapy in advanced esophageal squamous cancer. *Neoplasia*, 2011, 13(9): 864–873. [DOI](#)
- [37] Mohammad Ganji S, Miotto E, Callegari E, Sayehmiri K, Fereidooni F, Yazdanbod M, Rastgar-Jazii F, Negrini M. Associations of risk factors obesity and occupational airborne exposures with CDKN2A/p16 aberrant DNA methylation in esophageal cancer patients. *Dis Esophagus*,

- 2010, 23(7): 597–602. [DOI](#)
- [38] Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, Khademi H, Malekzadeh R, Moaven O, Memar B, A'rabi A, Abbaszadegan MR. *p16^{INK4a}* hypermethylation and *p53*, *p16* and *MDM2* protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2010, 10: 138. [DOI](#)
- [39] Salam I, Hussain S, Mir MM, Dar NA, Abdullah S, Siddiqi MA, Lone RA, Zargar SA, Sharma S, Hedau S, Basir SF, Bharti AC, Das BC. Aberrant promoter methylation and reduced expression of *p16* gene in esophageal squamous cell carcinoma from Kashmir valley: a high-risk area. *Mol Cell Biochem*, 2009, 332(1–2): 51–58. [DOI](#)
- [40] Wang JS, Guo MZ, Montgomery EA, Thompson RE, Cosby H, Hicks L, Wang SL, Herman JG, Canto MI. DNA promoter hypermethylation of *p16* and *APC* predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9): 2153–2160. [DOI](#)
- [41] Zare M, Jazii FR, Alivand MR, Nasser NK, Malekzadeh R, Yazdanbod M. Qualitative analysis of Adenomatous Polyposis Coli promoter: hypermethylation, engagement and effects on survival of patients with esophageal cancer in a high risk region of the world, a potential molecular marker. *BMC Cancer*, 2009, 9: 24. [DOI](#)
- [42] Kim YT, Park JY, Jeon YK, Park SJ, Song JY, Kang CH, Sung SW, Kim JH. Aberrant promoter CpG island hypermethylation of the adenomatosis polyposis coli gene can serve as a good prognostic factor by affecting lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus*, 2009, 22(2): 143–150. [DOI](#)
- [43] Lima SC, Hernández-Vargas H, Simão T, Durand G, Krueel CD, Le Calvez-Kelm F, Ribeiro Pinto LF, Herczeg Z. Identification of a DNA methylome signature of esophageal squamous cell carcinoma and potential epigenetic biomarkers. *Epigenetics*, 2011, 6(10): 1217–1227. [DOI](#)
- [44] Guo XQ, Wang SJ, Zhang LW, Wang XL, Zhang JH, Guo W. DNA methylation and loss of protein expression in esophageal squamous cell carcinogenesis of high-risk area. *J Exp Clin Cancer Res*, 2007, 26(4): 587–594. [DOI](#)
- [45] Ling ZQ, Li P, Ge MH, Zhao X, Hu FJ, Fang XH, Dong ZM, Mao WM. Hypermethylation-modulated down-regulation of *CDH1* expression contributes to the progression of esophageal cancer. *Int J Mol Med*, 2011, 27(5): 625–635. [DOI](#)

•综合信息•

2012 年第 5 期《遗传》封面说明

植物雄性不育是指植物不能产生具有正常生殖功能的雄配子, 而雌性生殖器官正常可育的现象。雄性核不育在植物界中普遍存在, 但基本上都是隐性的, 显性核不育非常少见, 迄今仅在 10 余种作物中发现了 24 例显性核不育材料。水稻中已发现 5 份显性核不育材料, 其中只有“三明”显性核不育材料遗传稳定, 基本不受环境影响。本研究利用一个 BC1 群体, 将“三明”显性核不育基因(命名为 SMS)定位在水稻第 8 号染色体两个 InDel 标记 ZM30 和 ZM9 之间, 约 99 kb 的区间内。该结果为 SMS 的分离克隆和功能研究奠定了基础。封面图片为剖开的正常可育株(野生型)颖花(图中右上角白圆圈内)和“三明”显性核不育株(突变体)颖花(图中左下方)。由图可见, 野生型花药大而饱满, 呈黄色; 而突变体花药细小空瘪, 呈白色。详见本期第 615–620 页杨泽茂, 谢小芳, 黄显波, 王丰青, 童治军, 段远霖, 兰涛, 吴为人的文章“水稻“三明”显性核不育基因的定位”一文。

(杨泽茂, 吴为人)