

# Research on Expression of Telomerase hTERC Gene and Infection of High Risk HPV in Cervix

Mei Yang, Dan Ning\*

Nanning Hospital for Maternal & Child Health Care, Nanning Guangxi  
Email: \*175166684@qq.com

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2017; accepted: Aug. 9<sup>th</sup>, 2018; published: Aug. 16<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Cervical cancer is one of the commonest malignant tumors in obstetrics and gynecology. In the development of cervical cancer, the infection of high risk human papillomavirus (HPV) is an important tumorigenic factor, common for HPV16 and HPV18. Research in recent years shows that the occurrence and development of cervical cancer is related to the human chromosome telomerase gene amplification. In this paper, the correlation between telomerase gene amplification and cervical HPV infection is reviewed.

## Keywords

Cervical Cancer, Telomerase, hTERC Gene, HPV Infection

---

# 宫颈端粒酶hTERC基因的表达和宫颈高危型HPV感染的型别的相关研究

杨 梅, 宁 旦\*

南宁市妇幼保健院, 广西 南宁  
Email: \*175166684@qq.com

收稿日期: 2017年12月28日; 录用日期: 2018年8月9日; 发布日期: 2018年8月16日

---

## 摘 要

宫颈癌是妇产科常见的恶性肿瘤之一, 在宫颈癌的发生过程中, 高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus)感染是重要的致瘤因素, 常见于HPV16和HPV18。近年来的研究表明, 宫颈癌的发生和人类染色体端粒酶基因扩增有关。本文就端粒酶基因扩增和宫颈HPV感染的相关性进行了综述。

文章引用: 杨梅, 宁旦. 宫颈端粒酶 hTERC 基因的表达和宫颈高危型 HPV 感染的型别的相关研究[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2018, 7(4): 51-55. DOI: 10.12677/acrpo.2018.74008

HPV感染是重要的致瘤因素, HPV病毒有多个型别, 常见为HPV16、18型感染。近几年的研究表明, 宫颈癌的发生发展与人类染色体端粒酶基因扩增有联系。本文就端粒酶基因扩增和宫颈HPV感染的型别的相关研究进行综述。

## 关键词

宫颈肿瘤, 端粒酶, hTERC基因, HPV感染的型别

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

宫颈癌是妇产科常见的恶性肿瘤之一, 高危型 HPV 感染是已知的主要致病因素。HPV 是一类双链、环行、嗜上皮性 DNA 病毒癌变过程中, 在某些细胞内外因素的触发作用下, DNA 整合到宿主细胞, 导致宿主染色体不稳定, 抑制抑癌基因[1], 基因被抑制后发挥作用同时会对端粒酶基因及端粒酶的激活产生协同作用, 端粒酶活化。

端粒酶的激活与细胞的无限增殖有关。在正常人体组织中, 正常体细胞伴随分裂次数增加端粒逐渐缩短, 当其长度短至临界点 M1 (mortalphage1)时, 细胞停止分裂, 衰老并走向死亡; 而当抑癌基因 p53 或 Rb 等突变时, 可使细胞逃脱机体监控系统而越过 M1 期, 再经过若干次分裂进入 M2 期(mortalphage2); 其中极少数细胞由于端粒酶的激活才成为永生细胞。端粒酶的激活是细胞走向永生化的必要途径, 端粒酶活化是许多肿瘤发生的必经之路。端粒酶的激活是宫颈癌发生的早期事件, 因此端粒酶的高表达可以作为宫颈癌及癌前病变的有效标志物。HPV 已知有 120 多个亚型, 高危型与子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia CIN): 和宫颈癌有关。流行病学资料显示, 在 99.7%的宫颈癌组织中存在 HPV-DNA, 且主要为 4 种高危型 HPV (16、18、31、45)感染, 其中 50%的宫颈癌与 HPV16 感染有关。HPV16 在 CIN3 中阳性率为 68%, 在微浸润宫颈癌中为 93%。[2] [3]宿主染色体的不稳定性是由于 HPV16 整合插入还是 HPV16 协同? 促进了其他类型 HPV, 引起了抑制抑癌基因更严重的不稳定性? 本文对宫颈 HPV 感染的型别与端粒酶的表达及病变的进展有无关联进行相关研究。现概述如下:

## 2. 端粒、端粒酶及端粒酶 hTERC 基因

端粒是现代生物学的研究热点, 与肿瘤发生、基因表达调控、衰老有密切关系。端粒维持过程中有 2 个重要的蛋白—端粒相关蛋白和端粒酶。端粒相关蛋白是直接或间接与端粒结合的蛋白, 在维持端粒稳定方面有重要作用。端粒酶是影响端粒长度的主要因素, 它是一种特殊的逆转录核糖核蛋白酶, 能以其自身的 RNA 为模板, 向端粒末端添加(TTAGGG)<sub>n</sub> 序列, 以保持端粒的长度和细胞的生存, 从而延长细胞的寿命甚至使其“永生” [4]。端粒酶在恶性肿瘤中的阳性表达率达 90%~100%, 而正常人体细胞几乎未检出端粒酶的活性, 现在的观点认为癌细胞正是由于端粒酶活性增强使染色体端粒维持在一定长度而获得了永生和无限增殖[5]。人类端粒酶包括三个主要组成部分, 人端粒酶 RNA (human telomerase RNA component, hTERC), 人类端粒酶相关蛋白 1 (human telomerase associated protein1, hTERT), 人类端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)。其中 hTERC 为端粒酶的主体结构, 含有编码端粒 DNA 的模板区、端粒酶蛋白结合区等。hTERC 基因位于 3 号染色体长臂(3q26, 8q24, SE7) [6] [7], 是

端粒酶延长端粒的模板, 同时在介导端粒酶组装, 活性调节等方面发挥着重要作用[8]。有研究表明[9], 敲除编码小鼠端粒酶 RNA 基因, 端粒酶活性丧失, 说明了 hTERC 基因在端粒酶活性调控中的必要作用。端粒酶特别是其催化亚基 TERC 在端粒延长过程中起着不可替代的作用, 与胞永生化和癌变密切相关。

### 3. 端粒酶及端粒酶 hTERC 基因和肿瘤的关系

端粒酶活化是许多肿瘤发生的必经之路, 肿瘤的发生发展需要端粒酶参与。近年有关端粒酶与肿瘤关系的研究进展表明, 在肿瘤细胞中端粒酶还参与对肿瘤细胞的凋亡和基因组稳定的调控过程, 与端粒酶多重生物学活性相对应, 肿瘤细胞中也存在复杂的端粒酶调控网络。通过蛋白质相互作用在翻译后水平对端粒酶活性及功能进行调控。一旦端粒酶被激活, 它能延长缩短的端粒(缩短的端粒其细胞复制能力受限), 从而增强体外细胞的增殖能力, 可能参与恶性转化。端粒酶的激活受控于 hTERC 基因, 该基因扩增能够阻止细胞凋亡, 导致肿瘤发生。因此 hTERC 基因是否扩增对研究宫颈癌发生发展及筛查治疗有重要作用。

### 4. HPV 与端粒酶及端粒酶基因

目前的研究已经表明, 高危型人乳头瘤病毒感染是宫颈癌发病的首要因素。据统计 80%的妇女一生中都会有过一次 HPV 感染, 但由于人体自身具有免疫力, 多数 HPV 会被清除, 说明单纯的 HPV 感染并不能致癌; 仍需要其他因素的参与[10], 这其中细胞内遗传性因素的改变可能具有更重要的意义。高危型 HPV 的持续感染; 改变了宫颈上皮细胞的内外环境, 引起细胞内非致死性的 DNA 损害, 这种错误的不断积累导致宫颈上皮恶性转化的可能急剧上升, 最终导致癌的发生。研究已经证实, HR-HPV 在宫颈良性病变中以游离状态存在为主; 癌变过程中, 在某些细胞内外因素的触发作用下, DNA 整合到宿主细胞, 游离态 HR-HPV 数量减少, E2 表达中断。当 E2 表达降低到一定程度时, 失去对共同存在的整合形式的 HR-HPV 的抑制作用, 癌基因 E6/E7 表达增加[11][12], E6/E7 的过表达则增加了整合的 HR-HPV 的选择优势和宿主染色体的不稳定性。在 E6/E7 的作用机制中, E7 引起染色体异常复制, 导致宿主染色体不稳定, 使宿主细胞癌变, 而 E6 能抑制抑癌基因 p53 介导的细胞凋亡, 并激活端粒酶[13]。亦有研究指出, p53 基因被抑制后发挥作用的同时会对端粒酶基因及端粒酶的激活产生协同作用, 促进癌症的发生。这提示 HPV 的致癌过程也与端粒酶及端粒酶基因密切相关[14]。Snijder 等研究认为 HPV 感染早于端粒酶基因水平上调, 是端粒酶活化的原因[15]。Aloysius 等也得出了同样的结果, 并且发现 HPV 的作用十分迅速, 在 HPV 的感染后的第一代细胞中就检测到端粒酶的活性[16]。Hopman 等也通过应用 FISH 方法检测 CINII/III、微浸润癌和浸润性宫颈癌的 hTERC 基因和 HPV 整合, 发现在 HPV 整合的双倍体病变中, 80%可见 hTERC 基因增加, 且在 hTERC 基因增加的病例, HPV 整合突出, 提示了 HPV 整合与 hTERC 基因扩增的平行及一致性。结合以往研究, 人们推测端粒酶基因及端粒酶的激活可能是 HPV 致癌机制中的重要环节, 继发于 HPV 感染的宫颈上皮病变的发生仍需要端粒酶基因扩增的参与作为首要补充; 且这种基因的改变先于恶性基因转变并伴随着从 ASCUS 至 CINIII 的进展, 是宫颈病变的早期事件[17]。

### 5. 宫颈 HPV 的型别和宫颈癌

人类乳头瘤病毒有 120 多种类型, 高危型与癌前期病变和宫颈癌有关, 近 12~15 种类型被归类于致癌基因的类型, 近年来国内外的研究提示 HPV 不同亚型对宫颈上皮细胞的致病力不同, 而且存在较大差异。Hwang [18]等报导了不同级别宫颈病变组织(CINI 轻度不典型增生, CINII 中度不典型增生, CINIII 重度不典型增生和(或)原位癌, 感染 HPV 常见亚型(感染率依此递减), CINI 中为 HPV16, 18, 39, 35,

51, 52, 56, 66。CINII 为 HPV35, 58, 16, 18, 33, 66, 51, 52。CINIII 中为 HPV16, 31, 58, 33, 39, 51, 52, 18。其中 50% 的宫颈癌与 HPV16 感染有关。HPV16 在 CINIII 中阳性率为 68%, 在微浸润宫颈癌中为 93%。宿主染色体的不稳定性是由于 HPV16 整合插入还是 HPV16 协同? 促进了其他类型 HPV, 引起了抑制抑癌基因更严重的不稳定性? E6、E7 高表达, 端粒酶的激活, 导致肿瘤发生。

综上所述, HPV 感染的型别不同, 致病力也不同, 其与 hTERT 基因的扩增有无相对应的关系, 对疾病的进展有无指导意义, 有待于进一步的研究, 宫颈癌是一种以 HPV 感染为关键因子, 多因素共同作用导致的恶性肿瘤, 探讨 HPV 感染的型别、hTERT 基因异常与宫颈病变进展的关系, 希望为宫颈癌的预防、治疗、预后提供新的依据。

## 参考文献

- [1] Knudson, A.G. (1985) Hereditary Cancer, Oncogenes, and Antioncogenes. *Cancer Research*, **45**, 1437-1443.
- [2] Chung, G.T.Y., Huang, D.P., Lo, K.W., *et al.* (1992) Genetic Lesion in the Carcinogenesis of Cervical Cancer. *Anti-cancer Research*, **12**, 1485-1490.
- [3] Mitra, A.B., Murty, V.S., Li, R.G., *et al.* (1994) Chaganti, Allelotype Analysis of Cervical Carcinoma. *Cancer Research*, **54**, 4481-4487.
- [4] Rhyn, M.S. (1995) Telomere, Telomerase and Immortality. *Journal of the National Cancer Institute*, **87**, 884-894. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.12.884>
- [5] Hoijt, S.E. and Shag, J.W. (1999) Role of Telomerase in Cellular Proliferation and Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **180**, 10-18. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199907\)180:1<10::AID-JCP2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199907)180:1<10::AID-JCP2>3.0.CO;2-D)
- [6] Tee, Y.T., Wang, P.H., Yang, S.F., *et al.* (2008) Lymph Node Metastases Not Human Telomerase Reverse Transcriptase or p53 Proteins, a the Strongest Prognostic Factor for Survival in Early Stage Cervical Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **34**, 1002-1009. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00861.x>
- [7] Kloth, J.N., Oosting, J., van Wezel, T., *et al.* (2007) Combine Array Comparative Genomic Hybridization and Single Nucleotide Polymorphism Loss of Heterozygosity Analysis Reveals Complex Genetic Alterations in Cervical Cancer. *BMC Genomic*, **20**, 53-54.
- [8] Chen, J.L. and Greyer, C.W. (2004) Telomerase RNA Structure and Function Implication for Dys-Keratin Congenital. *Trends in Biochemical Sciences*, **29**, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2004.02.003>
- [9] Blasco, M.A. and Greid, E.R. (1997) Telomere Shortening and Tumor Formation by Mouse Cells Lacking Telomerase RNA. *Cell*, **5**, 25234.
- [10] 高宗侠, 凌斌. 人乳头瘤病毒、端粒酶、染色体异常与宫颈癌关系的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2007, 3(10): 325-327.
- [11] Lee, D.K., Kim, B.C., Kim, I.Y., *et al.* (2002) The Human Papilloma Virus E7 Oncoprotein Inhibits Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling by Blocking Binding of the Smad Complex to Its Target Sequence. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 38557-38564. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206786200>
- [12] Favre Bonvin, A., Reynaud, C., Kretz Remy, C., *et al.* (2005) Human Papilloma Virus Type 18 E6 Protein Binds the Cellular PDZ Protein TIP-2/GIPC, Which Is Involved in Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling and Triggers Its Degradation by the Proteasome. *Journal of Virology*, **79**, 4229-4237. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.7.4229-4237.2005>
- [13] Mark, R.P., Trent, H., Roger, D.P., *et al.* (2006) Selection of Cervical Keratinocytes Containing Integrated HPV16 Associates with Episome Loss and an Endogenous Antiviral Response. *PNAS*, **103**, 3822-3827. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600078103>
- [14] Snijder, P.J., Van, D.M., Walboomer, J.M., *et al.* (1998) Telomerase Activity Exclusively in Cervical Carcinomas and Subset of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III Lesions: Strong Association with Elevated Messenger RNA Levels of Its Catalytic Subunit and High Risk Human Papillomavirus DNA. *Cancer Research*, **58**, 3812-3818.
- [15] Aloysius, J., Klingelutz, S.A., *et al.* (1996) Telomerase Activation by the E6 Gene Product of Human Papillomavirus Type 16. *Nature*, **380**, 791.
- [16] Hopman, A.H., Theelen, W., Hommelberg, P.P., *et al.* (2006) Genomic Integration of Oncogenic HPV and Gain of the Human Telomerase Gene TERC at 3q26 are Strongly Associated Events in the Progression of Uterine Cervical Dysplasia to Invasive Cancer. *The Journal of Pathology*, **210**, 412-419. <https://doi.org/10.1002/path.2070>
- [17] Heselmeyer-Haddad, K., Sommerfeld, K., White, N.M., *et al.* (2005) Genomic Amplification of the Human Telomerase Gene (TERC) in Pap Smears Predicts the Development of Cervical Cancer. *American Journal of Pathology*, **166**,

---

1229-1238. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62341-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62341-3)

- [18] Hwang, T.S., Jeong, J.K., Park, M., *et al.* (2003) Detection and Typing of HPV Genotypes in Various Cervical Lesions by HPV Oligonucleotide Microarray. *Gynecologic Oncology*, **90**, 51. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00201-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00201-4)

**知网检索的两种方式:**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2169-8821, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acrpo@hanspub.org](mailto:acrpo@hanspub.org)