

## • 综述 •

# 乳腺癌易感基因 PALB2 的研究进展

郭妮娜 马建忠

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。2008 年世界卫生组织(WHO)公布的资料显示每年约有 54 万人死于该病。2007 年流行病学资料显示,目前中国女性乳腺癌发病率已经超过卵巢癌而跃居中国女性恶性肿瘤发病率榜首,且乳腺癌病死率正在以每年 3% 的速度迅速增长<sup>[1]</sup>。乳腺癌易感基因的研究表明,乳腺癌易感基因 1<sup>[2]</sup> (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)和乳腺癌易感基因 2<sup>[3]</sup> (breast cancer susceptibility gene 2, BRCA2)是最重要的乳腺癌易感基因,特别是在家族性乳腺癌中起重要作用。然而乳腺癌是多因素、多基因和复杂环境共同作用的结果, BRCA1 和 BRCA2 与其他已知的易感基因在可检测的乳腺癌易感性中所占的比例不足一半<sup>[4-6]</sup>,所以,单纯研究 BRCA1 和 BRCA2 是不科学的。最近,学者们通过对 BRCA2 的研究发现了与之相关的一个新的乳腺癌易感基因 PALB2 (partner and localizer of BRCA2)。近年来,国内已有对 BRCA1 和 BRCA2 研究的综述报道,然而未见对 PALB2 研究进展的综合性报道,笔者将对乳腺癌易感基因 PALB2 进行综合概述。

## 1 PALB2 基因定位

PALB2 基因位于 16 号染色体 12.1,全长 38 kb,包含 13 个外显子和 12 个内含子,编码的 PALB2 蛋白包括 1186 个氨基酸<sup>[7]</sup>。图 1 来源于美国国立生物信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)基因数据库,其标识符号具体表示见 NCBI 库。

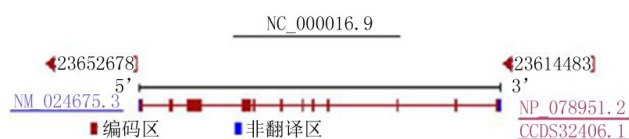


图 1 PALB2 基因结构图

## 2 PALB2 与乳腺癌易感基因 BRCA1/BRCA2 的相互作用关系

PALB2 是一种最近被确认的新的 BRCA2 结合蛋白。它是重要抑癌基

因 BRCA2 向细胞核内转移定位及核内稳定的协同因子,在保持基因组稳定和调节细胞周期过程中起重要作用;BRCA2 的错义突变扰乱 PALB2 的结合,从而使 BRCA2 失去同源重组或 DNA 双链断裂修复功能<sup>[8]</sup>。

2009 年最新研究揭示了 PALB2 在 DNA 同源重组修复中的新特性<sup>[9]</sup>: PALB2 染色质联会是随后发生的 BRCA2 和 RAD51 载入的先决条件; PALB2 的低聚化对其在 DNA 断裂点的积聚是必不可少的;PALB2 染色质联会和低聚化有助于确保 DNA 损伤点的 RAD51 同源重组修复通路的正常进行。PALB2 C-末端的 WD40 重复序列(WD40 repeats)介导其与 BRCA2 N-末端的相互作用,该序列对于实现同源重组功能同样必不可少。另有研究表明<sup>[10-11]</sup>: PALB2 将 BRCA1 与 BRCA2 的 DNA 损伤修复功能联系在一起;作为一种 BRCA2 的功能协同因子, PALB2 直接与 BRCA1 相互作用,这种相互作用是通过它们的卷曲螺旋域(coiled-coil domains)来完成的; PALB2 分别通过其氨基和羧基末端独立地与 BRCA1 和 BRCA2 相互作用, DNA 损伤时 BRCA1 招集 PALB2, PALB2 再通过与 BRCA2 的相互作用促进 BRCA2 以及 RAD51 在 DNA 损伤点的积累,从而促进同源重组; PALB2 与 BRCA1 相互作用对同源重组修复是至关重要的。PALB2 是 BRCA 蛋白间的分子接合器,是同源重组修复所需的 BRCA 复合体不可分割的组成部分,扰乱蛋白分子间相互作用的突变可导致同源重组修复缺陷,携带 BRCA1、BRCA2、PALB2 突变者的基因组不稳定且易发生肿瘤,而这种缺陷是其根本原因之一<sup>[12]</sup>。

### 3 PALB2 与范可尼贫血的关系

范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)是一种罕见的染色体隐性遗传疾病,其特征为生长迟缓、先天畸形、逐步骨髓衰竭、癌症易感体质以及患者细胞对 DNA 交联剂如丝裂霉素 C 等具有高度敏感性<sup>[13]</sup>。

等位基因 BRCA2 突变可导致一种罕见的范可尼贫血亚型- D1 型,其表现型不同于其他类型,受影响的个体具有高风险的儿童实体肿瘤,特别是肾母细胞瘤和髓母细胞瘤,而这些肿瘤很少发生在 FA 的其他亚型中<sup>[14]</sup>。BRCA2 与 PALB2 在功能上相互作用,此外, PALB2 基因的敲除使细胞对丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC)敏感,提示 PALB2 是 FA 的候选基因。随后两个研究小组的研究证明等位基因 PALB2 突变引起 FA 的一个新亚型 FA-N<sup>[15-16]</sup>,因此 PALB2 也被称为 FANCN (FA complementation group N)。FA-N 具有与 FA-D1 类似的表现型但缺乏 BRCA2 基因突变。

包括 PALB2 在内,目前已发现 13 个 FA 基因<sup>[17]</sup>,其中:8 种基因蛋白产物(FANC-A、FANC-B、FANC-C、FANC-E、FANC-F、FANC-G、FANC-L、FANC-M)形成 FA 核心复合物;两种蛋白产物(FANC-I、FANC-D2)通过单

泛素化作用被激活,形成一种蛋白复合物(ID复合物);FANCN(PALB2)和其他两种蛋白产物 FANCD1(BRCA2)、FANCI(BRIP1)相同,不参与核心复合物和 ID 复合物的形成,只是作用在该过程的下游。核心复合物介导 FANCD2 和 FANCI 的单泛素化作用,激活的 ID 复合物迁移到 DNA 修复灶,与下游蛋白 PALB2、BRCA2、BRIP1 以及 BRCA1、RAD51 等多种 DNA 损伤反应蛋白相互作用,从而通过 FA 途径修复 DNA 损伤<sup>[18]</sup>。

#### 4 乳腺癌中 PALB2 的突变热点和突变率

BRCA2 与 PALB2 等位基因突变具有相似的表现型,且 BRCA2 是一个重要的乳腺癌易感基因<sup>[3]</sup>,因此提示 PALB2 基因是一种新的乳腺癌易感基因。对英国<sup>[19]</sup>、加拿大<sup>[20]</sup>、西班牙<sup>[21]</sup>、芬兰<sup>[22]</sup>等人群中家族性乳腺癌患者的研究已经证明了这种推测。研究显示,PALB2 是中-低外显率乳腺癌易感基因,使乳腺癌患病风险增加约一倍。

Rahman 等<sup>[19]</sup>发现,有家族史的英国乳腺癌患者的 PALB2 基因突变率为 1.1%(10/923),其中女性乳腺癌患者的突变率为 1.0%,有家族史的携带者患乳腺癌的风险增加 2.3 倍。Tischkowitz 等<sup>[20]</sup>发现有家族史的加拿大乳腺癌患者的 PALB2 基因突变率为 1.5%(1/68)。García 等<sup>[21]</sup>发现有家族史的西班牙乳腺癌患者的 PALB2 基因突变率为 1%(1/95)。Erkko 等<sup>[22]</sup>研究芬兰乳腺癌患者的 PALB2 基因突变时,发现一个始祖突变——1592delT。它在有家族史的患者中突变率为 2.7%,在未经家族史筛选的乳腺癌患者中突变率为 0.9%,有家族史的携带者患乳腺癌的风险增加 4 倍。

Foulkes 等<sup>[23]</sup>研究法裔加拿大女性乳腺癌患者的 PALB2 基因突变时,发现一个常见突变位点 c. 2323 C>T(导致 Q775X),它在未经家族史筛选的早发性(年龄<50)乳腺癌患者中的突变率为 0.56%(2/356)。Cao 等<sup>[24]</sup>则发现没有家族史的早发性(年龄<35)乳腺癌的中国患者中 PALB2 基因的突变率为 1.3%(2/150)。Sluiter 等<sup>[25]</sup>发现未经家族史筛选的早发性(年龄≤45)乳腺癌的南非患者中 PALB2 基因的突变率为 2%(1/48)。

Chen 等<sup>[7]</sup>还发现 PALB2 基因上的 3 个位点的单核苷酸多态性(SNP)显著增加该地区汉族女性乳腺癌的易感性。它们分别为 rs249954、rs120963 和 rs16940342(*P* 值分别为 0.004、0.028 和 0.049)。rs249954 位点基因型为 TT 或 TC 的人群,患乳腺癌的可能性比基因型为 CC 的人群高 36%(*P*=0.001);rs120963 位点基因型为 CC 或 CT 的人群,患乳腺癌的可能性比基因型为 TT 的人群高 25%(*P*=0.014);rs16940342 位点基因型为 GG 或 GA 的人群,患乳腺癌的可能性比基因型为 AA 的人群高 21%(*P*=0.037)。

Cao 等<sup>[24]</sup>对中国上海、长沙、青岛、济南、广州 5 个医疗中心的 360 例早发性

或家族性乳腺癌患者以及 864 例对照者进行研究,发现 PALB2 突变率为 1% (3/360),且发现两个蛋白质截短突变 751C>T 和 1050\_1051delAAinsTCT,其中 751C>T 在两个独立的家族中重复出现,而对照组中均未发现这两种突变 ( $P=0.025$ )。这两种突变都发生在 PALB2 基因的外显子 4 上,并且在外显子 4 上还发现了 3 个未分类突变,外显子 4 上的突变在该研究中占总突变的 44.1% (15/34),提示在筛选中国人群时,在对整个 PALB2 基因进行分析前对外显子 4 进行检测的方法可能是经济有效的。

## 5 结语

遗传因素在散发性和遗传性乳腺癌的发病机制中都起到重要作用,然而,只有一小部分乳腺癌病例可用已知的乳腺癌易感基因如 BRCA1、BRCA2 解释。以家族为基础的关联研究在孟德尔疾病的基因绘制中是成功的,但这种方法对于鉴定引起具有中-低程度的疾病易感性的遗传变异只能取得有限的成功。相比之下,基因组的关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 具有明显的优越性。近年来,有关基因组的关联研究已经发现几个新的乳腺癌易感基因,然而这些研究大部分是针对欧洲血统的女性进行的,所以,目前迫切需要针对中国人的乳腺癌易感基因的基因组关联研究 (GWAS)。

国内研究多数是发掘某一个基因的单分子事件<sup>[26-27]</sup>,而多个基因突变之间所产生的交互作用强度和作用机制及多基因与复杂环境的关系则报道甚少。因此,在对乳腺癌的起因进行探讨时,不仅要分析单个基因多态性,还要分析环境与基因、基因与基因之间的交互作用,才能对乳腺癌有更深入的认识。

【关键词】 PALB2 基因;乳腺肿瘤;乳腺癌易感基因 1;乳腺癌易感基因 2;范可尼贫血

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

## 参考文献

- [1] 张宏艳,刘端祺,范萍,等. 乳腺癌普查初步报道及资料分析. 解放军医学杂志,2007,32:654.
- [2] Miki Y, Swensen J, Shattuck ED, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1, Science, 1994, 266:66-70.
- [3] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science, 1994, 265:2088-2090.
- [4] Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med, 2003, 348:2339-2347.
- [5] Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. Nat Genet, 2006, 38:1239-1241.
- [6] Renwick A, Thompson D, Seal S, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. Nat Genet, 2006, 38(8):873-875.
- [7] Chen PZ, Liang J, Wang ZW, et al. Association of common PALB2 polymorphisms with breast cancer risk: a case-control study. Clin Cancer Res, 2008, 14:5937-5937.
- [8] Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. Mol Cell, 2006, 22:719-729.



- [9] Sy SM, Huen MS, Zhu Y, et al. PALB2 regulates recombinational repair through chromatin association and oligomerization. *J Biol Chem*, 2009, 27: 18 302-18 310.
- [10] Zhang F, Ma J, Wu J, et al. PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response. *Curr Biol*, 2009, 19: 524-529.
- [11] Zhang F, Fan Q, Ren K, et al. PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2. *Mol Cancer Res*, 2009, 7: 1110-1118.
- [12] Sy SM, Huen MS, Chen J. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 7155-7160.
- [13] Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*, 2003, 101: 1249-1256.
- [14] Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science*, 2002, 297: 606-609.
- [15] Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet*, 2007, 39: 159-161.
- [16] Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 2007, 39: 162-164.
- [17] Sims AE, Spiteri E, Sims RJ, et al. FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14: 564-567.
- [18] Wang W. Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet*, 2007, 8: 735-748.
- [19] Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 2007, 39: 165-167.
- [20] Tischkowitz M, Xia B, Sabbaghian N, et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 6788-6793.
- [21] García MJ, Fernández V, Osorio A, et al. Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 Fanconi anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113: 545-551.
- [22] Erkkö H, Xia B, Nikkila J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*, 2007, 446: 316-319.
- [23] Foulkes WD, Ghadirian P, Akbari MR, et al. Identification of a novel truncating PALB2 mutation and analysis of its contribution to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Breast Cancer Res*, 2007, 9: R83.
- [24] Cao AY, Huang J, Hu Z, et al. The prevalence of PALB2 germline mutations in BRCA1/BRCA2 negative Chinese women with early onset breast cancer or affected relatives. *Breast Cancer Res*, 2009, 114: 457-462.
- [25] Sluiter M, Mew S, van Rensburg EJ. PALB2 sequence variants in young South African breast cancer patients. *Fam Cancer*, 2009, 8: 347-353.
- [26] 耿翠芝, 吴祥德. 与乳腺癌发病风险相关的基因多态性研究进展. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2007, 1: 202-205.
- [27] 柳晓义, 胡建霞, 王宇, 等. TNFR2 基因-196M/R 多态性与乳腺癌易感性的相关性. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2: 165-170.

(收稿日期: 2009-06-30)

(本文编辑: 陈莉)

郭妮娜, 马建忠. 乳腺癌易感基因 PALB2 的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2010, 4(2): 213-217.