

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.031>

POLE突变在肿瘤发生发展中的作用

黄茜 综述 张声 审校

(福建医科大学附属第一医院病理科, 福州 350005)

[摘要] POLE为DNA聚合酶 ϵ 的催化亚基, 具有5'→3'DNA聚合酶活性和3'→5'核酸外切酶活性, 对DNA复制和校正具有重要作用。POLE突变将引起校正功能缺失, 可能导致肿瘤发生。近年来, TCGA在多种肿瘤中检出POLE突变, POLE突变的肿瘤以其独特超强突变分子表型及良好的预后成为近期研究热点。本文综述POLE的结构、功能及其突变在肿瘤发生发展中的作用的研究进展。

[关键词] POLE; 肿瘤; 预后

Role of *POLE* mutations in the occurrence and development of tumors

HUANG Qian, ZHANG Sheng

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

Abstract POLE is the catalytic subunit of DNA polymerase ϵ which has 5'-3' DNA polymerization and 3'-5' proofreading exonuclease activities, so it plays an important role in DNA replication and proofreading. POLE mutations would cause deficiency of proofreading activity which may leads to tumor occurrence. In recent years, the Cancer Genome Atlas (TCGA) reported multiple human tumors that associated with POLE mutations. For its unique molecular phenotype and favorable prognosis, research on POLE mutations tumors has become a hot focus. In this paper, studies on structure and function of POLE, and the role of POLE mutations in the tumor occurrence are reviewed.

Keywords POLE; tumor; prognosis

人类基因组中至少有15种DNA聚合酶, 共同参与基因组的复制与修复^[1]。根据基因的同源性, DNA聚合酶可分为7个家族, 分别为: A、B、C、D、X、Y和RT家族。DNA聚合酶 ϵ (DNA polymerase epsilon, $\text{pol}\epsilon$)与 $\text{pol}\alpha$ 、 $\text{pol}\delta$ 、 $\text{pol}\zeta$ 同属于DNA聚合酶B家族。

DNA聚合酶 ϵ 的催化亚基(catalytic subunit of

DNA polymerase epsilon, POLE)是 $\text{pol}\epsilon$ 的核心, 具有两种催化活性, 一是以DNA为模板的聚合酶活性, 负责DNA新链的复制延长; 二是核酸外切酶区的校正活性, 负责对错配碱基进行识别和修复。其中, 校正活性的结构称为POLE的核酸外切酶区(exonuclease domain of POLE, POLE-exo^*), 具有3'→5'核酸外切酶活性, 能够及时识别并切除

收稿日期 (Date of reception): 2015-09-30

通信作者 (Corresponding author): 张声, Email: zhgshg@126.com

复制过程中产生的错误碱基。编码POLE核酸外切酶区的基因突变(exonuclease domain mutations of POLE, POLE-EDMs)将导致校正功能缺失, 导致突变的基因在细胞中大量累积。近年来在子宫内膜样癌、结肠癌等多种肿瘤中检测出POLE-EDMs, 表现出独特的分子表型, 预后较好, 因此检测POLE核酸外切酶区是否存在突变有望成为判断肿瘤预后的有用指标。

1 POLE 的结构

POLE是由POLE基因编码的DNA聚合酶 ϵ 的催化亚基。POLE基因(又称为POLE1, FILS, CRCS12), 定位于人类12q24.3, cDNA全长63 604 bp, 共有49个外显子, 编码产物POLE含2 286个氨基酸, 分子量为262 kDa, 为DNA聚合酶 ϵ 最大的亚基。

人类DNA聚合酶 ϵ (DNA polymerase ϵ , pol ϵ)含有四个亚基, 除POLE(A亚基)外, 还有三个辅助亚基: 第二大的POLE2(B亚基), 分子量为59 kDa, 以及两个较小的亚基POLE3和POLE4, 分子量分别为17 kDa和12 kDa^[2]。在酵母中, pol ϵ 同样由四个亚基组成, 分别为Pol12(A亚基)、Dpb2(B亚基)、Dpb3和Dpb4。

POLE是DNA聚合酶 ϵ 核心结构, 大致分为两个部分, N端包含催化亚基中最重要的两个区: 聚合酶区和核酸外切酶区, C端无催化功能, 但起到与DNA聚合酶 ϵ 另外三个亚基相互联系的作用。将酵母pol ϵ 催化亚基的C端部分去除后, 可见N端具有聚合酶B家族的典型结构, 由五个部分构成: 指样区(fingers domain)、掌样区(palm domain)、拇指样区(thumb domain)、核酸外切酶区(exonuclease domain)以及N端区(N-terminal domain)^[3]。

指样区、掌样区、拇指样区构成形似“右手”结构的区域, 为DNA聚合酶 ϵ 的催化核心。拇指样区(thumb domain)与聚合酶活性位点上游的模板-引物复合体相互作用, 参与DNA聚合酶B家族的聚合和剪切功能。掌样区(palm domain)是存在于所有DNA聚合酶中的高度保守结构, 其中Asp640和Asp877残基是DNA复制的活性位点, 参与核苷酸转移酶反应, 将三磷酸核苷加入引物末端延长中的3'端。指样区(fingers domain)由两个反向平行的 α 螺旋覆盖在起始的G:C碱基对上。N端区(N-terminal domain)位于核酸外切酶区与指样区之间, 具体功能尚不明确^[1]。核酸外切酶区(exonuclease domain)在空间结构上与拇指

样区相对, 由三个模体编码, 分别为ExoI、ExoII和ExoIII。核酸外切酶区的三个氨基酸位点: Asp290, Glu292和Asp477具有核酸外切酶的催化活性, 负责对DNA复制过程中的错误进行校正^[3]。DNA聚合酶B家族的结构和功能具有高度的保守性^[1,4], 保守区的碱基发生替换突变常引起DNA复制保真性的下降^[5]。

2 POLE 的生理功能

2.1 POLE 的复制功能

在真核生物细胞周期的复制叉处, pol ϵ 、pol α 和pol δ 一起负责DNA新链复制。复制过程中, pol α 先与引物酶结合, 在DNA模板上分别合成出前导链(leading strand)和随从链(lagging strand)RNA引物, 并延长出一段DNA短链, 随后由pol ϵ 与pol δ 分别负责前导链和随从链的延长^[6]。DNA聚合酶 ϵ 能够准确地选择与模板链互补的碱基延长DNA链^[7]。

2.2 POLE 基因的校正功能

细胞复制的准确性称为细胞复制的保真性。细胞的高保真复制对机体的各项生命活动至关重要, 能够维持亲代遗传性状的稳定遗传、保证机体正常生长发育、防止肿瘤发生发展。

DNA聚合酶的校正功能主要依赖于POLE的3'→5'核酸外切酶区域, 对复制错误单链DNA进行校正修复。校正首先依靠聚合酶的识别作用, 对聚合酶活性位点上的碱基进行识别, 发现错配的碱基。然后形成核酸外切酶复合物, 使引物的3'末端与模板链分离, 并从聚合酶活性位点引到核酸外切酶位点上, 移除错配碱基后, 再将引物末端移回聚合酶活性位点上, 继续DNA的复制过程^[8]。

Pol ϵ 缺乏B家族聚合酶的 β 发卡环结构(β -hairpin loop), 此结构是B家族保证高保真复制的重要结构。应用X射线晶体衍射技术, Hogg等^[9]对酵母DNA聚合酶 ϵ 的三维结构进行观察, 发现在掌样区中一个能替代 β 发夹结构的区域, 命名为P区(P domain), 使得pol ϵ 能够环绕新生的双链DNA, 帮助DNA链在两个位点间切换而不脱落, 保证了pol ϵ 复制的高效性和高保真性。

当pol ϵ 的核酸外切酶区发生突变时, DNA复制过程中突变率将升高10~100倍^[10]。Albertson等^[11]应用基因同源重组将突变引入POLE核酸外切酶区, 对比POLE核酸外切酶区纯合性突变的小鼠与野生型和杂合性突变小鼠的体细胞突变率, 发现POLE

纯合性突变会导致小鼠基因组体细胞突变增加, 使得小鼠散发性肿瘤发生率增高, 主要为小肠腺瘤或腺癌, 中位生存年龄远低于POLE野生型小鼠, 而杂合性POLE突变小鼠与POLE野生型小鼠存活率无差别, 说明在小鼠中POLE突变在纯合性缺失时对校正功能的影响最大。

另一项研究认为POLE突变与校正缺失无关。人类结直肠癌最常见的POLE核酸外切酶区突变为P286R突变, 酵母中相似的位点为P301R突变(Pol2-P301R), 而缺失催化亚基的酵母(pol2-4)其校正功能缺失。Kane等^[12]对比P301R突变(Pol2-P301R)和催化亚基缺失的酵母(pol2-4)后, 发现Pol2-P301R酵母的突变负荷比pol2-4高50倍。因此认为POLE突

变所致的保真度下降与校正功能缺失无关。

3 POLE 突变的分子表型

3.1 POLE突变的位点(表1)

Zhou等^[13]发现乳腺癌存在POLE2突变, 未发现催化亚基的突变。Yoshida等^[10]在结肠癌患者中发现POLE核酸外切酶区F367S位点突变, 均伴有错配修复缺失(DNA mismatch repair, MMR), 认为聚合酶校正缺失可能由MMR缺失引起。但在癌症基因组图谱研究项目组(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的研究中, POLE突变与MMR缺失是两个独立的分子分型。

表1 POLE基因的突变位点及相关信息

Table 1 The mutation sites and relevant information of POLE

来源文献	肿瘤类别	突变类型	突变率	突变区域	突变位点	伴随改变
Palles等 ^[14]	结直肠腺瘤/癌	种系突变	0.31% (12/3 805)	POLE核酸 外切酶区	Leu424Val	显性遗传, 导致多发性 结直肠腺瘤/癌
Elsayed等 ^[15]	结直肠腺瘤/癌	种系突变	0.25% (3/1 188)	POLE核酸 外切酶区	Leu424Val	3例均为多发性结直肠 腺瘤, 其中两例为早期 结直肠癌
Valle等 ^[16]	结直肠息肉病/癌	种系突变	0.12% (1/858)	POLE核酸 外切酶区	Leu424Val	1例POLE突变者有息肉 病家族史的结直肠癌患 者中
Rohlin等 ^[17]	结直肠肿瘤及肠 外肿瘤	种系突变	家族遗传 性	POLE核酸 外切酶区	Asn363Lys	比Leu424Val突变具有更 强的致癌性, 导致多种 肿瘤发生
Yoshida等 ^[10]	结直肠癌	体细胞 突变	1.3% (1/76)	POLE核酸 外切酶区	F367S	首次发现的POLE位点 突变, 缺乏MMR
Kane等 ^[12]	结直肠腺癌	体细胞 突变	1.9% (1/52)	POLE核酸 外切酶区	Pro286Arg	同时运用酵母模型证明 Pro286Arg突变与校正 功能缺失无关
Church等 ^[18]	子宫内膜癌	体细胞 突变	7% (13/173)	POLE核 酸外切酶 区、DNA 结合部	Pro286Arg、 Val4111Leu、 Ser297Phe等	G : C>T : A颠换增 加, 均为MSS
Billingsley等 ^[19]	子宫内膜癌	体细胞 突变	5.6% (30/535)	POLE核 酸外切酶 区、DNA 结合部	Pro286Arg、 Val4111Leu等	MSS与MSI中POLE突变 率分别为5.9%和5.2%。 与无进展生存期(PFS) 无关
Zou等 ^[20]	卵巢癌	体细胞 突变	1.1% (3/252)	POLE核酸 外切酶区	Ser297Phe	3例POLE突变均见于卵 巢子宫内膜样癌(37例)

随后, Palles等^[14]在多发性结直肠腺瘤和结直肠癌中检测到POLE基因L424V种系突变, L424是DNA聚合酶B家族核酸外切酶区的一个保守位点, 该种系突变能够显性遗传, 引起校正缺失, 导致多发性结直肠腺瘤或腺癌。对1 188例家族性结直肠腺瘤或腺癌患者进行检测, Elsayed等^[15]发现3例患者具有Leu424Val种系突变, 均为多发性结直肠腺瘤, 其中两例表现为早期结直肠癌。858例家族性结直肠腺瘤或腺癌患者中, Valle等^[16]仅发现1例存在Leu424Val种系突变。Rohlin等^[17]在另一个遗传性肿瘤家族中发现了POLE核酸外切酶区Asn363Lys位点突变, 该家族不仅具有遗传性结直肠癌, 还有很高的子宫内膜癌、卵巢癌、脑肿瘤等肠外肿瘤的风险, 此位点对于核酸外切酶位点与底物的结合具有重要作用, 被认为比Leu424Val突变具有更强的致瘤性, 能导致多种肿瘤的发生。

POLE基因无论是种系突变还是体细胞突变, 均可引起DNA聚合酶核酸外切酶功能的失活, 导致肿瘤发生。POLE体细胞突变最常见的位点是286号和411号氨基酸位点。一项对173例子宫内膜癌的研究^[18]中发现有13例存在POLE基因突变, 其中6例为Pro286Arg突变, 2例为Val411Leu突变。Kane等^[12]也发现人类结直肠腺瘤中POLE核酸外切酶区Pro286Arg突变。由于286位点紧邻核酸外切酶功能所必需的模体I(Motif I, 位于271-285号氨基酸位点), 位于DNA结合位点旁, 因此Pro286Arg突变将影响核酸外切酶区与DNA的结合, 影响校正功能^[18]。411号位点平时与催化位点无关, 其突变作用可能通过继发改变DNA结合域构型, 导致肿瘤发生。Pro286Arg比Val411Leu位点突变显示出更强烈的颠换突变, 提示POLE不同位点的突变可能导致不同的体细胞突变谱^[19]。在一组卵巢癌的研究^[20]中发现存在Ser297Phe突变, 均见于卵巢子宫内膜样癌中, 与常见的286和411位点突变不同, Ser297Phe与外切酶催化区275位点相互作用, 影响活性区的结构。

3.2 POLE 突变与点突变不稳定的关系

若POLE基因发生突变, 其所编码的DNA聚合酶 ϵ 核酸外切酶区域校正功能将发生缺失, 引起基因的不稳定性。基因不稳定性分为三类: 染色体不稳定性、微卫星不稳定性以及点突变不稳定性^[21]。在POLE突变的肿瘤中, 校正功能缺失引起基因不稳定性增强, 主要导致肿瘤点突变增加, 肿瘤细胞将具有特殊的、突变率异常增高的基因表型, 即超强突变表型^[22]。

TCGA通过外显子组测序发现, POLE突变的子宫内膜癌的体细胞突变率很高, 突变负荷约为 $232 \times 10^{-6}/\text{Mb}$, 远超其他组的 $2.3 \sim 18 \times 10^{-6}/\text{Mb}$ ^[23], TCGA称这种突变表型为超强突变表型(ultramutated phenotype), 比错配修复缺失(DNA mismatch repair, MMR)的强突变表型(hypermuted phenotype)高出一个数量级。

TCGA的结果^[23]表明, POLE突变的子宫内膜癌表现出C→A颠换的增加。对POLE突变和非突变的子宫内膜样癌分别进行75种癌基因检测, Church等^[18]发现前者的癌基因突变数量是后者的6倍, 主要的突变方式是G:C突变为A:T的颠换突变。Albertson等^[8]发现POLE纯合性缺失的小鼠, 校正功能失活将导致小鼠基因组突变增加约70倍, 且散发性肿瘤发生率增高。

3.3 POLE 突变与微卫星不稳定性关系

微卫星(microsatellite)是指一类DNA的串联重复序列, 其核心序列只有2~3个核苷酸。DNA复制错误可引起重复序列的增加或丢失, 称为微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI), 通常与错配修复缺失相关, 常表现为强突变表型(hypermuted phenotype)。未出现重复序列增加或丢失则为微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)。

POLE突变的肿瘤虽表现出很强的基因突变表型, 但通常微卫星稳定。TCGA将POLE突变和MSI作为分子分型的重要指标。在子宫内膜癌中, POLE突变和MSI是两个独立指标, POLE突变的肿瘤归入超强突变表型组, MSI组的肿瘤归入强突变表型组。在结直肠癌, Carethers等^[24]将POLE突变肿瘤和MSI组的肿瘤共同归为强突变表型。Church等^[18]发现MSI和POLE突变不同时发生于同一例肿瘤, MSI子宫内膜样癌发生率为18.5%, POLE突变的子宫内膜样癌均不在其列, 全部为MSS。373个微卫星稳定的结直肠癌中, Stenzinger等^[25]发现POLE突变率为12.3%, 远比以往报道的3%高, 可能是在微卫星稳定的结直肠癌中, POLE突变率更高。对四个错配修复蛋白(MLH1、PMS2、MSH2和MSH6)进行免疫组化染色, Meng等^[26]发现8例POLE突变的子宫内膜样癌中仅1例出现错配修复蛋白MSH6的缺失, 而POLE野生型中有46.6%出现错配修复蛋白缺失。

在另一项对534例POLE突变的子宫内膜样癌研究^[27]中, 发现微卫星稳定与微卫星不稳定的病例比例相当, 并且POLE突变最常见的微卫星为缺乏MLH1甲基化的MSI, 此被认为具有DNA碱基错

配修复基因种系突变高表达风险,提示在对林奇综合征(Lynch Syndrome)基因筛查时,POLE可作为候选突变基因。虽然POLE可以出现在林奇综合征中,但是POLE并非林奇综合征的病因^[28]。

3.4 POLE 突变与拷贝数变异的关系

POLE突变将导致点突变的增加,而对染色体拷贝数没有影响。在子宫内膜癌和结直肠癌中,拷贝数异常都是一个重要的分子分型标志。拷贝数异常的子宫内膜癌有MYC、ERBB2、CCNE1等癌基因显著扩增,形态学主要为浆液样癌表型,部分为高级别子宫内膜样癌,常具有TP53突变,而且通常预后较差^[23]。在结直肠癌中,拷贝数异常的结直肠癌分子表型归为非强突变表型组(nonhypermuted group),不出现POLE突变的肿瘤特有的超强突变表型^[24]。

4 POLE突变与肿瘤的关系(表2)

肿瘤的发生发展是一个多步骤的、涉及癌基因活化和抑癌基因失活的过程,维持基因稳定通路若发生突变,则异常增加的突变将促进肿瘤的发生。正常细胞的复制过程具有极高的保真度,每次细胞分裂过程中每个碱基对的突变率约为 10^{-10} ^[6]。

Palles等^[14]发现部分家族性结肠癌患者不具有那些已知的与家族性结肠癌相关的基因错误,而是具有POLE或POLD1核酸外切酶区种系突变。当POLE或POLD1发生种系突变时,通常表现为很强的家族性显性遗传,常表现为多发的、大的结直肠腺瘤或癌,称之为聚合酶校正相关性息肉

病(polymerase proofreading associated polyposis, PPAP),好发于年轻、微卫星稳定的家族性结肠癌患者,但发生率很低。家族性结直肠腺瘤或腺癌中POLE核酸外切酶区种系突变的发生率仅有0.15%~0.25%^[15-16],虽然发生率很低,但是若遗传了POLE核酸外切酶区的种系突变,将大大提高罹患结直肠肿瘤的概率。而在结直肠癌中POLE核酸外切酶区体细胞突变的发生率高于种系突变,约为3%^[29]。

在TCGA的研究中,子宫内膜癌POLE体细胞突变率约为6.9%,常常表现为微卫星稳定、体细胞突变率很高的超强突变表型,PTEN、PIK3R1、PIK3CA、FBXW7和KRAS等子宫内膜样癌常见的基因突变在本型中都具有很高的突变率^[23]。Roberts在535例子宫内膜样癌中检出30例POLE突变(5.6%)^[22],低于TCGA的10%。在Church的研究中,788例子宫内膜癌病例中有48例(6.1%)检出POLE突变。在FIGO3级子宫内膜样癌中,POLE突变率较高,约为15%-22%^[18,23,26]。高级别胶质瘤POLE突变率不到1%,与高级别子宫内膜样癌有相似的超强突变表型,预后较好、发病年龄低^[30]。

Shinbrot等^[31]将POLE突变类型分为A、B两型,A型只有POLE突变,突变位点位于DNA聚合酶 ϵ 的催化亚基附近,A型肿瘤的体细胞突变频率较高,主要为C→A替换突变,增加了抑癌基因的无义突变率;B型同时具有POLE和POLD1突变,突变常散在发生,突变位点远离催化亚基,常为无功能性突变,具有微卫星不稳定(MSI)肿瘤突变的特点,一般见于MSI组。

表2 POLE基因在肿瘤中的突变率

Table 2 The mutation rate of POLE in tumors

肿瘤类别	突变类型	总例数	突变例数	突变率/%	文献编号
子宫内膜癌	体细胞突变	788	48	6.1	[29]
		248	17	6.9	[23]
		173	13	7.0	[18]
结直肠癌	体细胞突变	1	76	1.3	[10]
		1	52	1.9	[12]
		226	7	3.0	[30]
	种系突变	858	1	0.12	[16]
		1 188	3	0.25	[15]
		3 805	12	0.31	[14]
高级别胶质瘤	体细胞突变	720	6	0.8	[31]
卵巢癌	体细胞突变	252	3	1.1	[20]

在形态学方面, POLE突变肿瘤的研究资料不多。Erson-Omay等^[30]在720例胶质瘤中检测出6例(0.83%)POLE突变, 虽然发病率偏低, 但是这些病例形态学上均观察到多核巨细胞和怪异细胞, 部分病例观察到免疫细胞浸润(predominant infiltrating immune cells)。Hussein等^[32]观察到POLE突变的子宫内膜癌的形态学主要倾向子宫内膜样分化, 60%为高级别子宫内膜样癌, 常见肿瘤中及肿瘤周边淋巴细胞浸润, 胞浆嗜酸性改变, 约40%出现巨怪的细胞核(Bizarre/giant tumor cell nuclei)。

5 POLE 突变与肿瘤的预后

一般情况下, FIGO3级子宫内膜样癌患者的5年生存率为72%, FIGO1级和2级分别为94%和84%, FIGO3级子宫内膜样癌的预后比FIGO1级和2级者差^[33]。TCGA发现子宫内膜样癌POLE突变的患者, 发病年龄更轻、复发率和病死率更低^[23]。同样地, Church等^[34]也发现子宫内膜样癌POLE突变的患者复发率和病死率均显著低于POLE野生型者, 在高级别子宫内膜样癌中POLE突变者无一例复发, 而POLE野生型者复发率高达30.9%。Meng等^[26]也发现POLE核酸外切酶区突变者多为FIGO I期, 随访无一例出现侵袭性进展或死亡, 而POLE核酸外切酶区野生型三分之一的患者五年内出现肿瘤进展。Hussein等^[32]也发现POLE突变者好发于高级别子宫内膜样癌, 预后较好, 无复发或转移。534例子官内膜样癌中, Billingsley等^[19]发现30例(5.6%)发生POLE突变, 21例为FIGO 2-3级, 其中1例复发, 复发率约3.4%, 而POLE野生型者复发率为17%, 多因素分析未发现无进展生存期与POLE突变存在相关, 而仅与FIGO分期、FIGO分级显著相关。POLE突变倾向发生于FIGO I 和 II 期以及FIGO 2-3级的患者。Meng等^[26]认为POLE突变的FIGO 3级子宫内膜样癌不易复发。

Stenzinger等^[25]发现POLE突变的结直肠癌患者预后与野生型者无显著差异, 但对3或4期进行辅助或姑息化疗的患者病死率比POLE野生型者显著增高。因此POLE核酸外切酶区基因突变对预后和肿瘤的分级是否存在关系尚存有许多疑问。

肿瘤细胞的体细胞突变中仅有小部分为驱动突变(driver mutations), 导致癌细胞不能完成正常分化, 变成不受机体控制的、连续生长分裂的恶性增殖细胞, 绝大部分的突变为偶然突变(passenger mutations)。既往认为偶然突变与肿瘤的发生进展无关, 但近来发现大量累积的偶然突变可通过一系

列方式, 如产生蛋白毒性压力、引发免疫反应或使肿瘤细胞功能缺失, 损害肿瘤细胞, 生长变慢甚至死亡。POLE突变的肿瘤中po1ε校正功能缺失, 导致复制过程中出现大量错误的碱基, 这些在细胞内大量累积的偶发突变, 可能导致了POLE突变的肿瘤细胞生长减慢甚至死亡, 或许可以解释为何POLE突变的肿瘤预后更好的原因。

6 展望

POLE核酸外切酶区负责细胞复制的校正功能, 其突变将引起校正功能缺失, 细胞内错误突变大量累积, 影响肿瘤发生发展。POLE核酸外切酶区突变的肿瘤患者具有发病年龄轻、预后好的特点, 有望成为判断预后的新指标。但是现在对于POLE突变肿瘤的形态学以及免疫组化表达率的研究相对较少, 今后可作为研究的新方向, 为临床诊断POLE突变型肿瘤提供更多诊断依据。

参考文献

1. Hogg M, Johansson E. DNA polymerase ε[J]. *Subcell Biochem*, 2012, 62: 237-257.
2. Loeb LA, Monnat RJ, Jr. DNA polymerases and human disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(8): 594-604.
3. Jain R, Rajashankar KR, Buku A, et al. Crystal structure of yeast DNA polymerase epsilon catalytic domain[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94835.
4. Zahurancik WJ, Baranovskiy AG, Tahirov TH, et al. Comparison of the kinetic parameters of the truncated catalytic subunit and holoenzyme of human DNA polymerase ε[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2015, 29: 16-22.
5. Miyabe I, Kunkel TA, Carr AM. The major roles of DNA polymerases epsilon and delta at the eukaryotic replication fork are evolutionarily conserved[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(12): e1002407.
6. Preston BD, Albertson TM, Herr AJ. DNA replication fidelity and cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2010, 20(5): 281-293.
7. Korona DA, Lecompte KG, Pursell ZF. The high fidelity and unique error signature of human DNA polymerase epsilon[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(5): 1763-1773.
8. Reha-Krantz LJ. DNA polymerase proofreading: Multiple roles maintain genome stability[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(5): 1049-1063.
9. Hogg M, Osterman P, Bylund GO, et al. Structural basis for processive DNA synthesis by yeast DNA polymerase varepsilon[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(1): 49-55.

10. Yoshida R, Miyashita K, Inoue M, et al. Concurrent genetic alterations in DNA polymerase proofreading and mismatch repair in human colorectal cancer[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(3): 320-325.
11. Albertson TM, Ogawa M, Bugni JM, et al. DNA polymerase epsilon and delta proofreading suppress discrete mutator and cancer phenotypes in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(40): 17101-17104.
12. Kane DP, Shcherbakova PV. A common cancer-associated DNA polymerase ϵ mutation causes an exceptionally strong mutator phenotype, indicating fidelity defects distinct from loss of proofreading[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 1895-1901.
13. Zhou Q, Effati R, Talvinen K, et al. Genomic changes of the 55 kDa subunit of DNA polymerase epsilon in human breast cancer[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2008, 5(5): 287-292.
14. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(2): 136-144.
15. Elsayed FA, Kets CM, Ruano D, et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(8): 1080-1084.
16. Valle L, Hernandez-Illan E, Bellido F, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(13): 3506-3512.
17. Rohlin A, Zagoras T, Nilsson S, et al. A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 77-81.
18. Church DN, Briggs SE, Palles C, et al. DNA polymerase epsilon and delta exonuclease domain mutations in endometrial cancer[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(14): 2820-2828.
19. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, et al. Polymerase varepsilon (POLE) mutations in endometrial cancer: Clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing[J]. *Cancer*, 2015, 121(3): 386-394.
20. Zou Y, Liu FY, Liu H, et al. Frequent POLE1 p.S297F mutation in Chinese patients with ovarian endometrioid carcinoma[J]. *Mutat Res*, 2014, 761: 49-52.
21. Henninger EE, Pursell ZF. DNA polymerase epsilon and its roles in genome stability[J]. *IUBMB life*, 2014, 66(5): 339-351.
22. Roberts SA, Gordenin DA. Hypermutation in human cancer genomes: footprints and mechanisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(12): 786-800.
23. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73.
24. Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5): 1177-1190.e3.
25. Stenzinger A, Pfarr N, Endris V, et al. Mutations in POLE and survival of colorectal cancer patients-link to disease stage and treatment[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(6): 1527-38.
26. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 15-19.
27. Heitzer E, Tomlinson I. Replicative DNA polymerase mutations in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 24: 107-113.
28. Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, Guarinos C, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 926-932.
29. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 107(1): 402.
30. Erson-Omay EZ, Caglayan AO, Schultz N, et al. Somatic POLE mutations cause an ultramutated giant cell high-grade glioma subtype with better prognosis[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(10): 1356-1364.
31. Shinbrot E, Henninger EE, Weinhold N, et al. Exonuclease mutations in DNA polymerase epsilon reveal replication strand specific mutation patterns and human origins of replication[J]. *Genome Res*, 2014, 24(11): 1740-1750.
32. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(4): 505-514.
33. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(6): 649-662.
34. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 12; 107(1): 402.

本文引用: 黄茜, 张声. POLE突变在肿瘤发生发展中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(12): 2173-2179. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.031

Cite this article as: HUANG Qian, ZHANG Sheng. Role of POLE mutations in the occurrence and development of tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(12): 2173-2179. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.031