

抑癌基因 XEDAR 的研究进展

杨丽虹 黄晓俊[△] 金安琴 陈 平

(兰州大学第二医院消化科 甘肃 兰州 730000)

摘要 X-连锁性外胚层发育不良受体(X-linked ectodermal dysplasia receptor ,XEDAR)基因位于人类染色体 Xq12 编码的蛋白 XEDAR 作为新近分离出来的肿瘤坏死因子受体家族成员其功能主要涉及细胞增殖、参与细胞分化(胚胎的发育、表皮的分化)、调亡等。XEDAR 已在多种肿瘤组织中研究,笔者就其基本概念及在肿瘤研究方面的进展进行综述。

关键词 XEDAR 基因;抑癌基因;调亡;肿瘤

中图分类号 R730.231 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)20-3988-03

Research Progress in Tumor-suppressor Gene XEDAR

YANG Li-hong, HANG Xiao-jun[△], JIN An-qin, CHEN Ping

(1 Department of Gastroenterology, Lan Zhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

ABSTRACT: X-linked ectodermal dysplasia receptor(XEDAR), as a recently isolated member of the tumor necrosis factor receptor family, is encoded by the X-linked ectodermal dysplasia receptor (XEDAR) gene which on the X chromosome. The function of XEDAR mainly involves cell proliferation, differentiation (embryonic development and differentiation of epidermis), apoptosis, etc. XEDAR has been studied in a wide variety of tumor tissue, this review is mainly based on its concept and research progress in cancer.

Key words: XEDAR; Tumor-suppressor gene; Apoptosis; Tumor

Chinese Library Classification: R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)20-3988-03

前言

众所周知,肿瘤坏死因子(Tumor necrotic factor ,TNF)家族的成员及其受体在调控细胞增生、分化和调亡中起到很重要的作用^[1]。X-连锁性外胚层发育不良受体(X-linked ectodermal dysplasia receptor ,XEDAR)是新近分离出来的肿瘤坏死因子受体家族成员之一^[2],已经证实胚胎发育过程中由外胚层衍生物中高度表达并且与 TNF 家族中关系较远的成员 Ectodysplasin A(EDA)关系密切。EDA 在外胚层分化过程中发挥作用,其转录连接产生的主要的两个亚型是 EDA-A1 和 EDA-A2, XEDAR 被证实与 EDA 的亚型 EDA-A2 相结合而发挥作用^[3]。目前相关研究就 XEDAR 在肿瘤发生中的作用进行了阐述,本文旨在就 XEDAR 在肿瘤方面的研究进展作一综述,为临床及基础研究提供新的思路。

1 XEDAR 基因概述

XEDAR 基因又被称为 EDA-A2R、EDAA2R 和 TNFRSF27,位于人类染色体 Xq12,基因全长 27395bp,有 6 个外显子,4 个测序标签位点(STS)。转录产生 3385 bp mRNA,翻译生成的蛋白质由 297/318 个氨基酸残基组成,是分子量为 33kD 的三型跨膜蛋白(缺失 N 末端信号肽)。XEDAR 蛋白分

为三个区域:(1)由三个富集半胱氨酸区域组成胞外区;(2)单个跨膜区;(3)不包含死亡区域(death domain ,DD,位于细胞质侧由 60-80 个氨基酸组成的区域)并且对于其他肿瘤坏死因子受体(Tumor necrosis factor receptors ,TNFRs)没有显著同源性的胞内区^[2]。XEDAR 基因编码的蛋白目前证实有两种亚型--XEDAR-s 和 XEDAR-L,XEDAR-L 胞内区近膜部位多出的 21 个氨基酸残基将其和 XEDAR-s 区分开^[3]。

2 XEDAR 的功能

XEDAR 主要功能涉及细胞增殖、参与细胞分化(胚胎的发育、表皮的分化)、调亡等。相关的机制涉及正向调控 NF- κ B 转录因子以及 JNK/SAPK 等级联信号传导通路。

Lane 等发现 p53 基因后^[4],研究人员经历了多个阶段认识它。近期研究证明野生型 P53 基因是一种抑癌基因,它集成广泛的不同的应激信号途径为一体,通过靶基因的转录激活参与细胞发育的过程,发挥对细胞分裂、增殖、调亡、分化的调控。一般情况下,P53 活化后对细胞有两种潜在影响:一是使细胞停止在 G1 或 G2 期,导致损伤的细胞得以修复;二是诱发细胞调亡,去除变异细胞^[5]。XEDAR 已经被证实胚胎成纤维细胞中是 P53 的靶基因。位于 XEDAR 第一内含子中有两个与 P53 序列相一致的毗邻结合位点,可通过 P53 调节 XEDAR 转录因子的激活。相关研究指出 P53 结合于含有这两个结合位点的区域,并发现当这两个位点同时发生突变时才可以切断 XEDAR 依赖的 P53 激活途径。研究同时发现由 P53 诱导的 XEDAR 活化可以增强细胞对其配体 EDA-A2 的敏感性,而用 EDA-A2 基因重组体处理这些细胞可以导致 P53 依赖和 EDA-A2 诱导的细胞死亡^[6]。

作者简介 杨丽虹(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:胃癌的早期诊断和治疗。

电话:13919036619,E-mail: tania_85@163.com

△通讯作者 黄晓俊,教授,主任医师,硕士生导师,

电话:0931-8942615,E-mail: huangxj62@163.com

(收稿日期:2011-02-24 接受日期:2011-03-20)

P53 的另一个靶基因 -Fas 基因,属于肿瘤坏死因子受体(Tumor necrotic factor receptor, TNFR)家族的细胞表面的凋亡受体,由三个富含半胱氨酸的胞外区和一个称为死亡结构域(Death domain, DD)的胞内区组成^[7-9],当 Fas 与其配体 FasL(Fas ligand)结合后 Fas 三聚化使胞内的 DD 区构象改变,然后与接头蛋白 FADD(Fas associated death domain)的 DD 区结合,而后 FADD 的 N 端 DED 区(Death effect or domain)就能与 Caspase-8(或 -10)前体蛋白结合,启动 Caspase 的级联反应导致细胞凋亡^[10]。不同于 Fas 基因, XEDAR 不直接结合于 FADD、肿瘤坏死因子受体相关的死亡结构域蛋白(Tumor necrosis factor receptor-associated death domain, TRADD)或者 RIP1,而是由 XEDAR 引起 Caspase 级联反应中含有 FADD、Caspase8 和 Caspase10 的次级复合物形成^[11]。因此, XEDAR 虽然属于缺乏明确死亡结构域的新型死亡受体,但其具有激活依赖 Caspase8 和 FADD 方式的细胞凋亡能力。

核因子 κ B(Nuclear factor κ B, NF- κ B)是调节众多基因表达的细胞核转录因子。一般情况下 NF- κ B 和抑制因子 I κ B 家族蛋白结合以无活性状态存在于细胞质中。当刺激因素诱发 I κ B 激酶复合物(至少由 IKK1/IKK α , IKK2/IKK β , IKK3/IKK γ 三个蛋白组成)磷酸化 I κ B 并使 I κ B 降解后, NF- κ B 由无活性状态转变为活性状态并且引起核局域化信号暴露于 NF- κ B 亚基,使随后发生易位的 NF- κ B 分子进入细胞核并结合于不同基因的常规序列 5'GGGACTTCC-3' 上诱导基因的转录。激活 NF- κ B 的因素包括生长因子、细胞因子、淋巴因子、紫外线、药物制剂和应激等因素。肿瘤坏死因子(TNF)- α 是目前研究较为明确的 NF- κ B 激活因子。研究指出 XEDAR 与其配体 EDA-A2 结合后诱导 I κ B 蛋白磷酸化并激活 NF- κ B 转录因子的作用和 TNF- α 激活 NF- κ B 转录因子的作用相似^[3]。类似于 TNFR 家族其他成员, XEDAR 激活 NF- κ B 转录因子同样需要依赖 IKK 复合物,即 I κ B 激酶复合物。XEDAR 与 EDA-A2 结合后激活 NF- κ B 途径,然后参与胚胎发育过程中外胚层分化毛囊形态形成以及其他生物功能^[2]。所以众多报道指出少汗或无汗外胚层发育不良(hypohidrotic (or anhidrotic) ectodermal dysplasia, HED)发生的主要原因是 XEDAR 基因及其下游信号组分的突变^[3, 12]。

TNF- α 与其受体结合后除了激活 NF- κ B 转录因子外,也可以激活 JNK 途径。C-Jun 氨基端激酶(c-Jun N terminal kinase, JNK)是有丝分裂原激活的蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员之一,是一类非常重要的信号传导途径之一^[13]。TNF- α 诱导激活由 MAPKKKs-MAPKKs-MAPKs 三个连续酶促反应组成的经典 MAPK 信号通路,而 JNKs 经其直接上游激酶 MAPKKs 活化后使 c-Jun 磷酸化, c-Jun 结合到 TRE/AP-1 原件,启动转录。除了 c-Jun,活化的 JNK 也可以激活转录因子 ATF-2/CRE-BP1, ATF-2 结合到 AP-1 和 CRE DNA 反应原件,启动转录,控制细胞扩增、分化和凋亡的多种功能基因,发挥其重要的调控功能^[14-17]。有研究表明 JNK 可以抑制 TNF- α 诱导的细胞凋亡,而其他一些研究结果则表明 JNK 能够正向调控 TNF- α 诱导的细胞凋亡^[18]。已有研究证明 EDA-A2/XEDAR 可以诱导 c-Jun 转录因子磷酸化,增

加 c-Jun 转录活性并激活 JNK 途径。虽然 JNK 途径在外胚层分化中所发挥的作用没有明确的特征,但已经证实此途径是果蝇侧向上皮细胞移行的基础--胚胎发育中背向闭合的基本过程。XEDAR 激活的 JNK 信号传导途径是否在哺乳动物表皮形态形成过程中发挥类似的作用仍需进一步研究^[3]。

3 XEDAR 与肿瘤

3.1 XEDAR 与结直肠癌

Tanikawa C,等学者研究^[19]指出,作为肿瘤坏死因子受体超家族成员之一的 XEDAR 是 P53 新的靶点,在乳腺癌和肺癌细胞株中 XEDAR 表达下调和 P53 基因突变有重要的相关性。并且通过对 U373MG 等细胞株和结肠癌组织的研究指出,在结直肠癌变中 XEDAR 往往表现为失活状态,而其失活的状态一方面通过正调控粘着斑激酶(Focal adhesion kinase, FAK)的表达,增强细胞粘附和散布能力。另一方面抵抗 P53 诱导的细胞凋亡。所以 XEDAR 目前推定为肿瘤抑制因子通过调控细胞的凋亡和失巢凋亡预防恶性转变和肿瘤的发生发展。

3.2 XEDAR 与乳腺癌

Punj V, 等研究发现^[20]在 MCF7、MCF-10-2A、MDA-MB-231、SKBR3、HCC38 等众多乳腺癌细胞株以及临床肿瘤标本中均发现 XEDAR 表达的下调。而 XEDAR 的缺失表达与其基因的启动子甲基化相关。并且相关研究发现 5-氮杂 2-脱氧胞苷药物可以恢复乳腺癌细胞株中启动子甲基化的 XEDAR 基因的 XEDAR 的表达并且增强 XEDAR 在 EDA-A2 诱导的细胞凋亡的敏感性。从而得出结论, XEDAR 基因启动子甲基化使 XEDAR 基因表达在许多乳腺癌中表达下调进而阻滞 EDA-A2 诱导的细胞死亡,加速肿瘤的进展。而 DNA 脱甲基化因子可以恢复甲基化 XEDAR 的表达,有望成为治疗乳腺癌新的方法。

3.3 XEDAR 与骨肉瘤

Chang B, 等^[21]报道骨肉瘤细胞株表达 XEDAR 并且当应用腺病毒载体将 EDA-A2 转导入骨肉瘤细胞株,并高表达后,可激活 Caspase 信号传导通路,导致细胞凋亡及细胞周期停滞于 G(0)/G(1)时期。此外,研究还指出使用 EDA-A2 基因治疗同样可以上调碱性磷酸酶--成骨分化的标志表达。

3.4 XEDAR 与胃癌

陈彦做出的人胃癌组织与配对正常胃粘膜组织的双向凝胶电泳图谱显示出 XEDAR 在胃癌组织中表达,而在配对的正常胃粘膜组织中没有表达^[22]。但相关的机制尚未阐明。

4 结论

综上, XEDAR 是新近分离出来的肿瘤坏死因子受体家族成员。不同于众多的肿瘤坏死因子受体, XEDAR 虽然缺乏死亡结构域但仍然具有诱导细胞程序性死亡的能力。经研究 XEDAR 可能代表死亡受体演变的早期阶段先于死亡结构域出现,并且在胚胎发育和成体生命诱导细胞凋亡中发挥重要的作用。目前 XEDAR 在表皮形态发生方面研究较多,而在肿瘤发生发展方面研究较少。随着分子生物学、分子遗传学和新型生物技术的不断进步,会对 XEDAR 基因更进一步了解,并实现基因治疗的可能性。

参考文献(References)

- [1] Upasna G, Bharat BA. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66: 1403-1408
- [2] Yan MH, Wang LC, Hymowitz SG, et al. Two-amino acid molecular switch in an epithelial morphogen that regulates binding to two distinct receptors[J]. *Science*, 2000, 290(20): 523-527
- [3] Sinha SK, Zachariah S, Herson I, et al. Role of TRAF3 and -6 in the Activation of the NF- κ B and JNK Pathways by X-linked Ectodermal Dysplasia Receptor[J]. *Biological Chemistry*, 2002, 277(47): 44953-44 961
- [4] Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells[J]. *Nature*, 1979, 278(5701): 261-263
- [5] 闫毓秀, 张淑萍, 滑静. p53 基因研究进展[J]. *北京农学院学报*, 2009, 24(2): 74-77
Yan Yu-xiu, Zhang Shu-ping, Hua Jing. Advances in research on p53 gene[J]. *Journal of Beijing University of Agriculture*, 2009, 24(2): 74 -77
- [6] Brosh R, Sarig R, Natan EB, et al. p53-dependent transcriptional regulation of EDA2R and its involvement in chemotherapy-induced hair loss[J]. *FEBS Letters*, 2010, 584: 2473-2477
- [7] Behrma J, Eur M, Kaneko T, et al. *Eur J Immunol*, 2000, 24: 3057
- [8] Itoch N, Yonehara S, Ishii A, et al. *J Biol Chem*, 1999, 268: 10932
- [9] Takahashi T, Okazaki T, Naito Y, et al. *J Immunol*, 2001, 154: 3806
- [10] Gerhing S, Rottmann S, Menkel AR, et al. Inhibition of proliferation and apoptosis by the transcriptional repressor Mad1 Repression of Fas induced caspase 8 activation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(14): 10413-10443
- [11] Suwan KS, Preet MC. Induction of apoptosis by X-linked ectodermal dysplasia receptor via a caspase8- dependent mechanism [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 10(279): 41873- 41881
- [12] Mikkola ML, Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development[J]. *Cytokine & Growth Factor*, 2003, 14: 211-224
- [13] 王凤阳, 常智杰, 崔玉东. 从表型到功能 --p38 α 基因敲除小鼠的表型分析新进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2002, 29(6): 851-854
Wang Feng-yang, Chang Zhi-jie, Cui Yu-dong. From phenotype to function : analysis of phenotype of p38 α knockout mice[J]. *Progress In Biochemistry and Biophysics*, 2002, 29(6): 851-854
- [14] Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, et al. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human[J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(1): 143-180
- [15] Smith JL, Schaffner AE, Hofmeister JK, et al. ets-2 is a target for an akt (protein kinase B)/jun N-terminal kinase signaling pathway in macrophages of motheaten-viable mutant mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(21): 8026-8034
- [16] Sachiko S, Xin X, Mutsuhiro T, et al. NF- κ B inhibits TNF-induced accumulation of ROS that mediate prolonged MAPK activation and necrotic cell death[J]. *The EMBO J*, 2003, 22(12): 3898-3909
- [17] Eugene E, Varfolomee V, Avi A. Tumor necrosis factor: an apoptosis JuNKie?[J]. *Cell*, 2004, 116(4): 491-497
- [18] Ventura JJ, Kennedy NJ, Jennifer A, et al. c-Jun NH2-terminal kinase is essential for the regulation of AP-1 by tumor necrosis factor [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(8): 2871-2882
- [19] Tanikawa C, Furukawa Y, Yoshida N, et al. XEDAR as a putative colorectal tumor suppressor that mediates p53-regulated anoikis pathway[J]. *Oncogene*, 2009, 28: 3081-3092
- [20] Punj V, Matta H, Chaudhary PM. X-linked ectodermal dysplasia receptor is downregulated in breast cancer via promoter methylation [J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(4): 1140-1148
- [21] Chang B, Punj V, Shindo M, Chaudhary PM. Adenoviral-mediated gene transfer of ectodysplasin-A2 results in induction of apoptosis and cell-cycle arrest in osteosarcoma cell lines[J]. *Cancer Gene Ther*, 2007, 14(11): 927-933
- [22] 陈彦, 贺修胜. 人胃癌组织蛋白质组双向电泳图谱的建立与差异分析[D]. 南华大学硕士学位论文, 2004
Chen Yan, He Xiu-sheng. 2-DE Patterns establish and differential proteomic analysis in gastric carcinoma tissues [D]. The master paper of University of South China, 2004