

## • 综述 •

# Fas 及 Fas 配体基因多态性与肿瘤发生风险的关系

张柏林 综述 张保宁 审校

肿瘤的发生与发展是多基因参与、多因素作用的复杂过程,是环境因素和遗传因素相互作用的结果。遗传因素是个体对肿瘤发生易感性的内因。肿瘤不仅是细胞增殖与分化异常的疾病,也是细胞凋亡异常的疾病。Fas 及其配体 FasL 是凋亡相关基因,Fas/FasL 系统的功能紊乱是肿瘤细胞逃避机体免疫防御反应的机制之一。人类基因组计划研究结果显示,个体间的遗传差异只占全基因组的 0.1%,正是这 0.1% 的差异造成了人们罹患疾病的不同风险和对药物的不同反应<sup>[1]</sup>。具有重要功能的 Fas 和 FasL 基因多态性可能与 Fas 和 FasL 介导的凋亡以及个体对恶性肿瘤的易感性有关。

## 1 Fas 及 Fas 配体概述

Fas,又名 CD95 或 APO-1,属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)和神经生长因子受体(NGFR)家族。人 Fas 基因定位于第 10 号染色体长臂 2 区(10q24.1),包含 8 个内含子和 9 个外显子。其编码的 Fas 分子是一个相对分子质量为 45 000 的 I 型跨膜蛋白,在细胞膜上分为胞外区、跨膜区和胞内区。Fas 配体(Fas ligand,FasL),又称 CD95L,属于肿瘤坏死因子(TNF)家族成员。人 FasL 基因定位于第 1 号染色体长臂 2 区 3 带(1q23),包含 3 个内含子和 4 个外显子,基因长度约 8.0 kb,含 TATA 盒,其编码的 FasL 分子是一种相对分子质量约 40 000 的三聚体 II 型跨膜糖蛋白,由 281 个氨基酸残基组成。

机体中许多组织细胞可表达或经激活诱导表达 Fas,以免疫系统的表达最丰富。FasL 蛋白主要分布于活化的 T 细胞表面,以膜结合蛋白(mFasL)和可溶性蛋白(sFasL)两种形式存在。Fas 及其配体 FasL 系统是凋亡相关基因,当一个细胞的 Fas 与另一个细胞的 FasL 相结合时,可以激活凋亡信号级联反应,可以导致表达 Fas 的细胞凋亡<sup>[2]</sup>。

Fas 作为肿瘤坏死因子/神经生长因子分子受体超家族成员,在细胞凋亡及体内免疫调节方面发挥重要的作用。细胞在接收到经 Fas 传递的凋亡信号

作者单位:100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

通讯作者:张保宁,E-mail:cbd@cicams.ac.cn

后,主要经胞浆 caspase 和线粒体两种途径引发细胞程序性死亡。Fas 介导 T 和 B 淋巴细胞的凋亡,在这些细胞的早期分化发育和维持机体免疫平衡中起主要作用。细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和自然杀伤细胞(NK)等杀伤细胞也通过 Fas 及 FasL 介导的细胞凋亡而发挥对靶细胞的杀伤效应。因此,Fas/FasL 系统在肿瘤、自身免疫性疾病、艾滋病等疾病过程中发挥重要的作用。

## 2 Fas/FasL 系统介导的细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是指细胞在一定的生理或病理条件下,遵循自身的程序自己结束其生命,最后细胞脱落离体裂解为若干凋亡小体而被巨噬细胞吞噬的过程。细胞凋亡是细胞生命的基本特征之一,生理状态下参与调节体内正常细胞的更新和异常细胞的清除,而在病理状态下异常的凋亡又与肿瘤等多系统疾病的发生、发展密切相关。

Fas/FasL 介导细胞凋亡须具备三个条件:(1)细胞表达足够密度的 Fas;(2)高密度的可溶性或膜分子 Fas 与 FasL 结合并以多聚体形式连接;(3)细胞关闭抗凋亡程序而成为凋亡敏感细胞。细胞表面 Fas 表达到临界水平是 Fas 系统诱导凋亡易感性的首要条件。Fas 与其配体 FasL 结合后,形成能传递信号的活性形式三聚体,通过 Fas 的死亡结构域(DD)将凋亡信号向下游传导。首先活化 Fas 死亡结构域相关蛋白(Fas-associated protein with death domain,FADD),而 FADD 又可通过 N 端的死亡效应域(death effector domain,DED)和 caspase-8 相互作用,激活自身级联放大的 caspase 家族成员如 caspase-3 等。Fas/FasL 诱导的细胞凋亡可发生在不同细胞之间或同一细胞内,在维持机体自身稳定和保持内环境的平衡方面起重要作用。Fas/FasL 表达异常与机体许多疾病,尤其和肿瘤的发生、发展关系密切。

## 3 Fas/FasL 系统介导的细胞凋亡与肿瘤的关系

肿瘤不仅是增殖和分化异常的疾病,同时也是凋亡异常的疾病,肿瘤常表现出细胞增生亢进及凋亡减少。Fas/FasL 系统是凋亡相关基因。当 Fas/FasL 的表达异常时,可导致 Fas 信号系统不能进行正常的诱导凋亡作用,从而使异常细胞逃避机体的免疫监视,发展成恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。凋亡抑制是肿瘤细胞的基本特征之一,Fas/FasL 系统在肿瘤免疫监视过程中起重要作用<sup>[4-5]</sup>。

### 3.1 肿瘤细胞 Fas/FasL 表达异常

肿瘤发展的过程中常伴有肿瘤细胞 Fas 表达缺失或功能丧失以及 FasL 的表达增高,在多种肿瘤中均有 Fas/FasL 表达异常的报道。肿瘤细胞表面

Fas 表达缺失或功能丧失表现为 Fas 基因无能性突变、启动子甲基化、转录抑制等。当肿瘤细胞表面 Fas 表达水平下调至低于 Fas 和 FasL 途径诱导凋亡的阈值时,肿瘤细胞凋亡受到抑制。由于主动减少了 Fas 受体,肿瘤细胞对 FasL 阳性的肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)敏感性降低,避免了 TILs 的攻击,使肿瘤细胞得以逃逸。

Fas 的低表达和 FasL 的高表达在肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。研究发现,宫颈腺癌细胞表面的 FasL 阳性表达,利于其促使 TIL 凋亡,提高了原发灶中向别处转移的能力,在淋巴结转移过程中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。并且随着肿瘤病程的进展,FasL 阳性细胞具有更强的生存潜力,逐步在肿瘤组织中占据主导地位,由此也造成患者有较差的预后。

### 3.2 肿瘤浸润淋巴细胞的凋亡

Ropponen 等<sup>[8]</sup>发现很多肿瘤组织中存在淋巴细胞,这些细胞浸润入肿瘤的周边和中心部位,这些细胞的密度与肿瘤患者的预后有密切关系,并且将它们命名为 TILs。TILs 在肿瘤免疫中起非常重要的作用,TILs 可通过释放颗粒酶、穿孔素,或通过 Fas/FasL 系统杀伤肿瘤细胞。CTL 在 Fas 诱导的凋亡中起着重要作用。CTL 可表达 FasL,从而特异性地识别 Fas<sup>+</sup> 细胞,使 Fas 与 FasL 相互结合,启动 Fas 死亡信号使靶细胞进入凋亡<sup>[9]</sup>。

TILs 凋亡有助于转化细胞逃避机体的抗肿瘤免疫反应。在肿瘤的微环境内,抗原性刺激可能导致 T 细胞的 FasL 高表达及其功能增强,由此活化凋亡的内分泌或旁分泌机制,FasL 介导的激活诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)直接受此死亡配体的调节。肿瘤细胞表达 FasL 促使 TILs 凋亡,活化的 TILs 发生凋亡有利于肿瘤细胞的生存、进展和转移<sup>[9-10]</sup>。

## 4 Fas/FasL 基因单核苷酸多态性

Fas 和 FasL 基因启动子区的单核苷酸多态(SNPs)与这两个基因的表达差异有关。Fas 1377G/A 多态和 Fas 670A/G 多态分别位于转录因子 Sp1 和 STAT1 结合位点的共有序列。这些 SNPs 可能通过破坏转录因子的结合元件导致 Fas 低表达<sup>[10-11]</sup>。FasL 844T/C 多态位于转录因子 CAAT/增强子-结合蛋白  $\beta$  的结合基序。携带 FasL-844C 等位基因的 FasL 基础表达水平显著高于携带 FasL-844T 等位基因的 FasL 基础表达水平<sup>[12]</sup>。位于 FasL 基因 3'非翻译区的另一个 SNP(7896G C),其变异等位基因在中国人群中的频率较高。具有重要功能的 Fas 和 FasL 基因 SNPs 可能与 Fas 和 FasL 介导的凋亡

以及个体对恶性肿瘤的易感性有关。

研究表明,上述 Fas/FasL 基因的 SNPs 与大肠癌<sup>[13]</sup>、食管癌<sup>[14]</sup>、肺癌<sup>[15]</sup>、乳腺癌<sup>[16]</sup>和宫颈癌<sup>[17-18]</sup>等恶性肿瘤的发病风险增加有关。Fas 启动子区-1377G/A 的转换由于破坏了转录因子 Sp1 的结合位点<sup>[11]</sup>,导致转录活性降低,包含 Fas-1377G 等位基因的启动子转录活性比包含 Fas-1377A 等位基因启动子高。Fas-1377AA 基因型与大肠癌风险增加相关,原因之一为低转录活性的 Fas-1377AA 基因型携带者由于 Fas 的低表达而减少被宿主免疫系统的凋亡诱导而导致免疫逃逸<sup>[13]</sup>。

综上所述,Fas/FasL 基因多态性,影响 Fas/FasL 的表达,进而影响肿瘤的发生与发展。Fas/FasL 基因 SNPs 作为一种分子遗传标记,现已成为肿瘤学的研究热点。

【关键词】 Fas; Fas 配体; 多态性; 肿瘤

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*,2003,426:789—796.
- [2] Whiteside T L, Rabinowich H. The role of Fas/FasL in immunosuppression induced by human tumors. *Cancer Immunol Immunother*,1998,46:175—184.
- [3] Leithäuser F, Dhein J, Mechtersheimer G, *et al.* Constitutive and induced expression of APO-1, a new member of the nerve growth factor/tumor necrosis factor receptor superfamily, in normal and neoplastic cells. *Lab Invest*,1993,69:415—429.
- [4] Evan G I, Vousden K H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 2001,411:342—348.
- [5] Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science*,1995,267:1449—1456.
- [6] Reichmann E. The biological role of the Fas/FasL system during tumor formation and progression. *Semin Cancer Biol*,2002,12:309—315.
- [7] Kase H, Aoki Y, Tanaka K. Fas ligand expression in cervical adenocarcinoma: relevance to lymph node metastasis and tumor progression. *Gynecol Oncol*,2003,90: 70—74.
- [8] Ropponen K M, Eskelinen M J, Lipponen P K, *et al.* Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol*,1997,182:318—324.
- [9] Müschen M, Warskulat U, Beckmann MW. Defining CD95 as a tumor suppressor gene. *J Mol Med*,2000,78: 312—325.
- [10] Kurooka M, Nuovo G J, Caligiuri M A, *et al.* Cellular localization and function of Fas ligand (CD95L) in tumors. *Cancer Res*,2002,62:1261—1265.
- [11] Kordi Tamandani D M, Sobti R C, Shekari M. Association of Fas-670 gene polymorphism with risk of cervical cancer in North Indian population. *Clin Exp Obstet Gynecol*,2008,35:183—186.
- [12] Chen J Y, Wang C M, Ma C C, *et al.* The -844C/T polymorphism in the Fas ligand promoter associates with Taiwanese SLE. *Genes Immun*,2005,6:123—128.
- [13] 杨桑,缪小平,张雪梅,等. 凋亡相关基因 Fas 及其配体 FasL 基因单核苷酸多态与大肠癌风险. *中华医学杂志*, 2005,85: 2132—2135.
- [14] Sun T, Miao X, Zhang X, *et al.* Polymorphisms of death pathway genes Fas and FasL in esophageal squamous-cell

- carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2004, 96: 1030—1036.
- [15] Zhang X, Miao X, Sun T, *et al.* Functional polymorphisms in cell death pathway genes Fas and FasL contribute to risk of lung cancer. J Med Genet, 2005, 42: 479—484.
- [16] Zhang B, Sun T, Xue L, *et al.* Functional polymorphisms in Fas and FasL contribute to increased apoptosis of tumor infiltration lymphocytes and risk of breast cancer. Carcinogenesis, 2007, 28: 1067—1073.
- [17] Sun T, Zhou Y, Li H, *et al.* FasL-844C polymorphism is associated with increased activation-induced T cell death and risk of cervical cancer. J Exp Med, 2005, 202: 967—974.
- [18] Kang S, Dong S M, Seo S S, *et al.* Fas-1377 G/A polymorphism and the risk of lymph node metastasis in cervical cancer. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 180: 1—5.

(收稿日期: 2009-03-20)

(本文编辑: 张毅)

张柏林. Fas 及 Fas 配体基因多态性与肿瘤发生风险的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(3): 338—342.