

· 综述 ·

转录调节因子 1 α 在乳腺癌中的表达及其作用机制

肖传光 李良 丁宇 王猛 胡玮

机体的生长发育离不开细胞内基因表达的调控。基因表达调控的关键是转录因子结合到特定的 DNA 序列,并随后调控基因的转录。有大量的转录因子使用一个保守的锌指结构域结合自己的目标 DNA 片段。三重基序蛋白(tripartite motif, TRIM)家族都具有相同的结构域,即 N-末端的 RING-Bbox-coiled-coil(RBCC)基因序列、bromo 结构域、保守中心序列区以及 C-末端的 PHD 指状结构域,此外该家族还都具有一个可变的 C-末端,因此 TRIM 家族也称为 RBCC 家族。自从 1991 年 TRIM 蛋白家族第一个成员 XNF7 被克隆鉴定后^[1],目前人类基因组已发现和鉴定近 70 多个 TRIM 蛋白成员,参与了细胞分化、增殖、发育、凋亡等许多重要的生物学过程。TRIM24(tripartite motif 24)又被称为转录调节因子 1 α (transcription intermediary factor 1 α , TIF1 α)是 TRIM 家族转录因子中的一个成员^[2]。本文将 TRIM24 在正常生理活动和乳腺癌发生发展中的作用做一综述。

1 TRIM24 结构特征与生物学功能

1.1 TRIM24 的结构特征

TRIM24 基因位于染色体 7q34,包含 1 个 RING 结构域(RING domain)或 2 个 B-box 结构域和 1 个卷曲螺旋结构域(coiled-coil domain),并且含有一个特殊 C-末端 PHD-Bromo,在相同的蛋白结构中它能够识别并结合未改变的 H3K4 和被乙酰化的 H3K23 从而达到调控的目的,它在胚胎时期就有表达,在广泛的人体组织中都有表达,包括结肠、小肠、前列腺、肝、肾、骨骼、肌肉、肺、乳腺、神经等。在多种细胞系中的研究表明 TRIM24 是一个重要的生长促进基因和分化抑制基因,并且是一个富含 C-末端 PHD-Bromo 和表皮生长因子反应成分的反式激活因子^[3]。

1.2 TRIM24 的生物学功能

Tisserand 等^[4]在对小鼠的研究中发现 TRIM24 主要作用是能够利用视黄酸转录网络来实现对肿瘤的控制。Zhang 等^[5]通过免疫沉淀反应和实时 RT-PCR 技术发现 TRIM24 通过 PHD-Bromo 结合到 PIK3CA 基因,促进 PIK3CA 的转录从而提高磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号转导,PI3K 抑制 LY294002 和 RNA,使得其对 PIK3CA 及 TRIM24 的干扰降低,从而促进肿瘤增长,同时认为 TRIM24 的高表达与神经胶质瘤的发生呈正相关。有学者在对小鼠的研究中发现 TRIM24 可以与 TRIM28 和 TRIM33 相互作用,生成一种复合物,此复合物能够对小鼠肿瘤细胞的形成和发展产生抑制作用^[6]。Liu 等^[7]通过免疫组织化学法检测发现,TRIM24 高表达与肝细胞癌的发生呈负相关,同时用 Western blot 法分析 TRIM24 的低表达可导致 p53、Bax、半胱天冬酶 8(caspase-8)、Snail、Slug、 β -连环蛋白(β -catenin)、波形蛋白(vimentin)和 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达水平增加,B 细胞淋巴瘤基因(Bcl-2)、存活素(survivin)、细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)的表达水平降低,所以认为 TRIM24 在人肝细胞癌的发病机制中起重要的作用,抑制肝细胞癌的发生。Cui 等^[8]分别从 mRNA、蛋白水平检测了 TRIM24 在局部晚期头颈部鳞状细胞癌组织中的表达状态,发现 TRIM24 高表达可导致头颈部鳞状细胞癌的发生,同时 TRIM24 的表达程度与预后有关,TRIM24 高表达患者的生存率比低表达患者低。

Jain 等^[9]认为 TRIM24 是一个具有 E3 泛素连接酶结构的定点靶向位置的基因,TRIM24 与 p53 形成复合体可以负向调节 p53,使正常的抑癌基因 p53 的结构改变,活性受到抑制,甚至凋亡,从而导致肿瘤产生。Gudas 等^[10]研究发现 TRIM24 的高表达主要出现在多功能干细胞当中,TRIM24 可以和常染色体实现紧密切合链接,所以应该是多功能干细胞当中的标志物,实现对转录的激活和抑制。TRIM24 可以利用配体依赖性过

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.05.010

作者单位:255036 山东省淄博市中心医院乳腺甲状腺外科(肖传光、李良、丁宇、王猛、胡玮);264003 烟台,滨州医学院临床医学院(肖传光)

通信作者:李良,Email:liliangzb@sina.com

磷酸化来改变细胞核内受体磷酸化的现状,最终对转录因子活动进行控制。TRIM24 能够和异染色质蛋白家族以及异源性蛋白 DNA 结合区互相结合来实现转录抑制,同时异染色质蛋白 1 (heterochromatin protein 1, HP1) 对于异染色质介导的染色质重构和转录沉默有重要作用。Herquel 等^[11]进一步证实异染色质以及常染色质中包含有分裂细胞当中的 TRIM28 (TIF1 β),同时可以和 HP1 家族蛋白融合,但是 TRIM24 (TIF1 α) 却难以实现融合,两者的相同之处在于都可以让 HP1 发生磷酸化反应,也可以对组蛋白去乙酰化,而乙酰化作用可以用 Trichostatin 来逆转,尤其对于 TRIM24 的逆转效果更加明显,因此,TRIM24 实现转录抑制功能主要通过组蛋白去乙酰化功能来实现的。

2 TRIM24 在乳腺癌组织中的表达和调控机制

TRIM24 是三结构域蛋白家族中的一员,是维甲酸信号通路的共调节因子,当 TRIM24 异常表达时可以通过不同的分子机制导致肿瘤的形成和发展。在乳头状甲状腺癌、急性早幼粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征等疾病中,TRIM24 利用染色体异位产生的融合蛋白具有致癌性,能够促进癌症的发展,在胚胎干细胞的正常状态中,有少量的 TRIM24 在细胞核表达,但是受到器官形成以及分化的影响,其数量不断下降,最终仅在部分器官中残留。Tsai 等^[12]发现 TRIM24 的 PHD-Bromo 在相同的蛋白结构中能够识别并结合未改变的 H3K4 和被乙酰化的 H3K23,从而影响乳腺癌发生;组织芯片免疫组织化学染色结果再一次表明与正常乳腺上皮细胞相比,TRIM24 在乳腺浸润性导管癌中的表达上升,而其过表达对预后的不良影响严重。Ki67 属于一种核蛋白,并与细胞周期有密切关系,是检测细胞增殖状况的重要指标,目前在淋巴瘤、泌尿系统、消化道和头颈部肿瘤等方面都有应用,能够准确预测细胞增殖活性^[13-15]。Li 等^[16]认为 TRIM24 低表达可以降低 Ki67 及 cyclin A、B、D1、E 的表达而上调 P27 表达,得出了 TRIM24 过表达会导致非小细胞型肺癌的结论。Ki67 是反映乳腺癌细胞增殖活性的重要指标之一。Pathiraja 等^[17]通过向裸鼠注射 TRIM24 异常表达的人乳腺上皮细胞证实,TRIM24 是 ER 的激活剂,可使其活性增加,而 ER 的异常上调也能促进 TRIM24 的表达,并且不受雌激素浓度的影响。因此,TRIM24 的表达会导致乳腺上皮细胞异常增生和乳腺癌的发生。同时 TRIM24 是一个具有 E3 泛素连接酶结构的定点靶

向位置的基因,其与 p53 形成复合体可以负向调节 p53,从而使正常的抑癌基因 p53 的结构改变,活性受到抑制,从而导致乳腺癌的产生。TRIM24 能对抗 p53,可以利用这一特征来提高 p53 的肿瘤抑制作用,最终实现治疗肿瘤的目的。另外,TRIM24 还可以和 ER 相结合,激活 ER 依赖性蛋白,也可能导致肿瘤细胞不断增生和恶化。综上所述,TRIM24 在乳腺癌发病机制中起重要作用。

正常胚胎干细胞中 TRIM24 具有较强的细胞核表达状态,而伴随器官形成和分化作用不断减少,目前了解到残留物主要存在于生殖器等部分器官当中,而在肿瘤组织中的研究报道较少。TRIM24 在甲状腺癌和急性粒细胞性白血病中也呈高表达状态,这代表人类基因组染色体断裂可能和 TRIM24 有一定的相关性。Chambon^[18]专门检测了在乳腺癌中 TRIM24 在 mRNA、蛋白以及 DNA 水平的表达,发现与正常乳腺相比,其在乳腺癌组织中的表达较高,并且在使用基因组杂交对比分析后发现,在乳腺癌组织的染色体 7q34 中存在过表达 TRIM24 基因,这表示 TRIM24 在乳腺癌中的过度表达与基因组染色体异位具有相关性。

3 TRIM24 的表达与乳腺癌各分子亚型的关系

在胚胎发育过程中,细胞增殖和组织分化受 Hedgehog 通路调控,但这种通路在成熟器官中处于失活状态^[19]。Hedgehog 通路存在 3 种配体,因此被分为 3 种亚型,Sonic Hedgehog 信号通路即为其中一种亚型。多种恶性肿瘤包括乳腺癌组织中都存在异常激活的 Sonic Hedgehog 通路,相关报道认为其参与了肿瘤的发生和转移等过程^[20]。而 TRIM24 作为重要的转录调控因子,可以在 Sonic Hedgehog 通路作用下与细胞核中的靶基因的启动子相结合,从而调控目的基因的转录。

目前,乳腺癌的发病因素尚未明确阐明,雌激素的长期作用、家族遗传性、环境因素等都与乳腺癌的发生息息相关。相关研究表明 Hedgehog 通路的激活也会导致乳腺癌的发生^[21]。TRIM24 作为 Hedgehog 通路重要的调控因子也起着十分重要的作用。2011 年 St. Gallen 会议专家共识将乳腺癌分为 Luminal A 型[ER(+)和(或)PR(+),HER-2(-),Ki67<14%],Luminal B 型[又分 2 个亚型:ER(+)和(或)PR(+),HER-2(-),Ki67 \geq 14%型,以及 ER(+)和(或)PR(+),HER-2(+)型],HER-2 过表达型[ER(-),PR(-),HER-2(+)],Basal-like 型[ER(-),PR(-),HER-2(-)]4 种亚型^[22]。TRIM24 的表达与乳腺癌的分子分型有相关性,Luminal A 型中 TRIM24 的表达水平

在各分子分型中是最低的,这意味着与 Luminal B、HER-2 过表达、Basal-like 型相比,Luminal A 型的乳腺癌预后较好。

4 结语

细胞核受体 TRIM24 作为转录共调节因子在调控细胞生长、增殖、分化及肿瘤形成等过程中发挥重要的调节作用,并且在不同肿瘤中起的作用不同。有关 TRIM24 在乳腺癌中作用的研究相对较少,其在乳腺癌中发挥癌基因或抑癌基因的作用尚无明确结论,在乳腺癌中的调控机制也不十分清楚。全面研究 TRIM24 在乳腺癌中的表达及其与预后的关系,进一步探索 TRIM24 在乳腺癌各分子亚型中的表达及作用将成为未来研究的重点。TRIM24 有望成为乳腺癌靶向治疗的新靶点,为临床治疗提供新的方向。

【关键词】 乳腺肿瘤; 转录因子; 癌基因

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Reddy BA, Kloc M, Etkin L. The cloning and characterization of a maternally expressed novel zinc finger nuclear phosphoprotein(xnf7) in *Xenopus laevis*[J]. *Dev Biol*,1991, 148(1):107-116.
- [2] Peng H, Feldman I, Rauscher FJ 3rd. Hetero-oligomerization among the TIF family of RBCC/TRIM domain-containing nuclear cofactors: a potential mechanism for regulating the switch between coactivation and corepression[J]. *J Mol Biol*, 2002,320(3):629-644.
- [3] Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011,11(11):792-804.
- [4] Tisserand J, Khetchoumian K, Thibault C, et al. Tripartite motif 24 (Trim24/Tifl α) tumor suppressor protein is a novel negative regulator of interferon (IFN)/signal transducers and activators of transcription (STAT) signaling pathway acting through retinoic acid receptor α (Rar α) inhibition[J]. *J Biol Chem*,2011,286(38):33369-33379
- [5] Zhang LH, Yin AA, Cheng JX, et al. TRIM24 promotes glioma progression and enhances chemoresistance through activation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncogene*. 2014 Jan 27. doi: 10.1038/onc.2013.593.
- [6] Herquel B, Ouararhni K, Khetchoumian K, et al. Transcription cofactors TRIM24, TRIM28, and TRIM33 associate to form regulatory complexes that suppress murine hepatocellular carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(20):8212-8217.
- [7] Liu X, Huang Y, Yang D, et al. Overexpression of TRIM24 is associated with the onset and progress of human hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*,2014,9(1):e85462.
- [8] Cui Z, Cao W, Li J, et al. TRIM24 overexpression is common in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma and correlates with aggressive malignant phenotypes[J]. *PLoS One*, 2013,8(5):e63887.
- [9] Jain AK, Allton K, Duncan AD, et al. TRIM24 is a p53-induced E3-ubiquitin ligase that undergoes ATM-mediated phosphorylation and autodegradation during DNA damage[J]. *Mol Cell Biol*,2014,34(14):2695-2709.
- [10] Gudas LJ, Wagner JA. Retinoids regulate stem cell differentiation[J]. *J Cell Physiol*,2011,226(2):322-330.
- [11] Herquel B, Ouararhni K, Davidson I. The TIF1 α -related TRIM cofactors couple chromatin modifications to transcriptional regulation, signaling and tumor suppression[J]. *Transcription*, 2011, 2(5):231-236.
- [12] Tsai WW, Wang Z, Yiu TT, et al. TRIM24 links a non-canonical histone signature to breast cancer[J]. *Nature*,2010, 468(7326):927-932.
- [13] Weiler C, Agaimy A, Zengel P, et al. Nonsebaceous lymphadenoma of salivary glands: proposed development from intraparotid lymph nodes and risk of misdiagnosis[J]. *Virchows Arch*,2012,460(5):467-472.
- [14] Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, et al. Randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and ki67 labeling in prostate cancer patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2013,98(4):1498-1507.
- [15] Chang K, Dai B, Kong Y, et al. Basal cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic analysis of three cases and a review of the literature[J]. *World J Surg Oncol*,2013,11(1):193.
- [16] Li H, Sun L, Tang Z, et al. Overexpression of TRIM24 correlates with tumor progression in non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*,2012,7(5):e37657.
- [17] Pathiraja TN, Thakkar KN, Jiang S, et al. TRIM24 links glucose metabolism with transformation of human mammary epithelial cells[J]. *Oncogene*, 2014. doi: 10.1038/onc.2014.220.
- [18] Chambon M, Orsetti B, Berthe ML, et al. Prognostic significance of TRIM24/TIF-1 α gene expression in breast cancer[J]. *Am J Pathol*,2011,178(4):1461-1469.
- [19] Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(19/20): 1412-1420.
- [20] Choe JY, Yun JY, Jeon YK, et al. Sonic hedgehog signaling proteins are frequently expressed in retinoblastoma and are associated with aggressive clinicopathological features [J]. *J Clin Pathol*, 2014. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202434.
- [21] So JY, Lin JJ, Wahler J, et al. A synthetic triterpenoid CDDO-Im inhibits tumorsphere formation by regulating stem cell signaling pathways in triple-negative breast cancer[J]. *PLoS One*,2014,9(9):e107616.
- [22] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8):1736-1747.

(收稿日期:2014-07-15)

(本文编辑:刘军兰)

肖传光,李良,丁宇,等. 转录调节因子 1 α 在乳腺癌中的表达及其作用机制[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2014, 8(5):352-354.