

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.036

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.036

锌指蛋白36与癌症

丁维珂, 向蕾, 张小蓉, 涂剑 综述

(南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 锌指蛋白36 (tristetraprolin, TTP)作为最常见的AU富集元件(AU-rich elements, AREs)结合蛋白, 通过控制mRNA 3'非翻译区(3'-UTR)的ARE元件活性就能影响mRNA的稳定以及蛋白质的表达。近来研究发现TTP与多种临床常见癌症如乳腺癌、结肠癌的发生、发展、转移、预后密切相关。提示对TTP的深入研究有助于对常见癌症的病理诊断以及治疗。

[关键词] 锌指蛋白36; 癌症; 增殖; 侵袭

Tristetraprolin and cancer

DING Weike, XIANG Lei, ZHANG Xiaorong, TU Jian

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract Tristetraprolin (TTP), as a most common AU-rich element (ARE) binding protein, affects the mRNA stability and the protein expression through regulate the ARE acting element on 3' untranslated region (3'-UTR) of mRNA. The recent study shows that TTP have a further relationship with the tumorigenesis, development and prognosis of different cancer, like breast cancer, colon cancer etc. It strongly suggests that take a further study on TTP will make a great contribution to the cancer pathological diagnosis and treatment.

Keywords tristetraprolin; cancer; proliferation; invasion

1 锌指蛋白 36 (tristetraprolin, TTP)

TTP (也称为ZFP36), 是RNA结合蛋白TIS11家族的成员之一, 其分子量为34 kD, 编码RNA为17 kb^[1-2]。TTP是一种即刻早期反应基因所表达的蛋白, 其氨基酸序列存在由三个富脯氨酸基序(PPPP)和两个CX8CX5CX3H型保守串联锌指结构^[3-4]。当细胞处于静止期时, TTP蛋白水平通常

较低, 而细胞的有丝分裂可诱导TTP的表达, 并促进TTP快速从细胞核进入细胞质^[5]。TTP通过与mRNA 3'非翻译区(3' untranslated region, 3'-UTR)上的AU富集元件(AU-rich elements, AREs)结合后募集去腺苷酸化酶复合物Pan2/3和Caf1从而介导其mRNA降解^[6-7]。近几年研究表明, 在多种细胞通路的调控中, TTP作为一个关键蛋白发挥着重要作用。有报道^[8]指出TTP在多种癌症中表达下降。因

收稿日期 (Date of reception): 2014-09-24

通信作者 (Corresponding author): 涂剑, Email: tujian0734@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年项目 (81100213); 湖南省大学生创新性实验计划项目 (2012cshncx5); 衡阳市科技局课题 (2013KJ22) 和湖南省十二五重点学科建设项目共同资助。This work was supported by grants from the National Natural Science Youth Foundation of China (81100213); College Students' Innovative Project of Hunan Province (2012cshncx5); project from Science and Technology Bureau of Hengyang City (2013KJ22) and the Construct Program of the Key Discipline in Hunan Province.

此, 本文主要就TTP与临床常见癌症的发生发展中的相关性研究作一综述。

2 TTP与乳腺癌

在乳腺癌中, TTP表达抑制已作为一个负性指标, 与乳腺癌肿瘤分级及临床预后密切相关^[9]。相比正常乳腺上皮细胞, 肿瘤的发生经常伴随TTP的表达量下调, 相关研究^[9]已经证实正常乳腺和良性病变中TTP的表达明显高于浸润癌。ER α 是乳腺癌发展关键参与者之一, 研究发现TTP能抑制雌激素受体 α (estrogen receptor, ER α)的反式激活作用, 而在小鼠模型中能明显降低MCF7细胞的成瘤能力^[10]。Al-Ahmadi等^[11]通过人类乳腺癌细胞系以及组织标本microRNA分析, 发现miR-29a与TTP的水平呈负相关, 研究显示在乳腺癌中miR-29a能介导TTP表达缺失, 并能与Ras共同促进乳腺癌的发展。Al-Souhibani等^[12]发现在乳腺癌细胞中TTP的缺乏引起TTP-HuR轴混乱, 导致CXCR4、uPAR和MMP13的mRNA稳定性增高。同时实验表明^[13]TTP与MMP1和uPA的表达关系密切, 在MDA-MB231中TTP的缺失导致MMP1以及uPA的高表达, 而使TTP过表达后, 发现MMP1和uPA的表达受到抑制。Milke等^[14]发现抑制T47D人乳腺癌细胞中的TTP后, 体内、体外均能促进肿瘤生长, 而TTP耗尽后, IL-16表达增高。IL-16是一个重要的趋化因子, 有助于单核细胞/巨噬细胞向肿瘤迁移。当TTP表达恢复正常生理水平后, 能降低人乳腺癌细胞系增殖以及侵袭转移的能力^[11]。这表明TTP能调控乳腺癌增殖、侵袭转移, 是乳腺癌的发生发展的分子标记物之一。

3 TTP与结肠癌

IL-23是一种炎性因子可以促进癌症的发生, 其在结肠癌细胞中表达增加与癌症的发展有着密切的联系, 有报道^[15]指出, TTP在CT26结肠癌细胞中过表达可以抑制IL-23 mRNA的稳定性以及IL-23的表达, 而使用siRNA抑制TTP表达能增加IL-23的表达。同时结肠癌细胞中TTP表达缺失导致TTP-HuR轴异常, 其中另一种RNA结合蛋白HuR明显升高, HuR能促进mRNA的稳定性, 促进癌症的发生^[16]。研究^[17]发现紧密连接蛋白1 (claudin-1)在结肠癌中呈高表达, 而组蛋白去乙酰化酶的抑制剂曲古抑菌素A能降低的HuR对claudin-1的3'-UTR的结合, 同时提高TTP对claudin-1的3'-UTR的结合, 减

少claudin-1 mRNA的稳定性以及其蛋白的表达, 从而抑制结肠癌细胞的增殖。结肠癌中, 前列腺素内COX-2与VEGF对癌症的发展中起着关键作用, 高水平COX-2与患者预后呈负相关, 而VEGF能促进肿瘤血管生成^[18]。在结肠癌临床手术切除标本中发现^[18], TTP水平显著下降, VEGF和COX-2表达增加, 而且TTP的表达增加能够抑制VEGF和COX-2表达, 这提示TTP与结肠癌预后可能呈正相关。有研究报告^[19]指出, TTP可以被ERK/MAPK途径磷酸化, 从而导致VEGF表达增高。而酪蛋白激酶2 (casein kinase2, CK2)能增加MKP-1的磷酸化从而抑制p38磷酸化, 从而增强TTP在结肠癌细胞中的表达, TTP的增多可以促进VEGF mRNA的降解, 抑制COLO320结肠癌细胞的生长^[20]。

4 TTP与宫颈癌

高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是引起宫颈癌的重要因素, 在正常的人子宫颈TTP为高表达, 然而宫颈癌组织以及细胞株中则TTP缺失^[21]。研究^[21]表明, 在HeLa宫颈癌细胞中过表达TTP后能阻碍HPV介导的细胞转化, TTP与细胞泛素连接酶E6相关蛋白(E6-AP) mRNA上的ARE结合, 介导E6-AP mRNA降解, 促进p53蛋白以及抑制端粒酶(hTERT)基因的表达, 最终导致细胞衰老, 抑制细胞增殖。此外TTP过度表达还能使HeLa细胞对一些细胞凋亡的刺激敏感, 比如TNF- α 等, 阻止TTP发生多泛素化后, 能增强TNF所诱导的宫颈癌细胞的凋亡^[22], 可见TTP能抑制宫颈癌细胞的增殖。

5 TTP与其他癌症

PIM-1在细胞分化、增殖、凋亡以及癌症的发生中起着重要的作用, 前列腺癌中PIM-1呈高表达, 而TTP的表达能减少细胞中PIM-1的表达水平, 当细胞中TTP水平下降则PIM-1表达上升, 可能会促进癌症的发生与发展^[23]。有报道^[24]指出, 在前列腺癌中TTP可以调节转录因子E2F1, E2F1参与了细胞周期的调节, TTP的过表达可以降低E2F1 mRNA的稳定性以及抑制其蛋白的表达水平, 相反利用siRNA抑制TTP则可以增加E2F1的表达, 促进了前列腺癌细胞的增殖。TTP直接与E2F1 mRNA结合, 从而调节其mRNA的稳定性, 从而影响前列腺癌细胞的增殖^[24]。

Banerjee等^[25]发现在头颈部鳞癌细胞中甘丙肽

受体(GALR2)呈高表达, 而GALR2能激活小GTP蛋白RAP1B, 从而促进了p38介导TTP失活。TTP的失活增加IL-6以及VEGF的分泌, 同时TTP的下调能促使MMP9/2增加, 增强了癌细胞的侵袭能力, 使细胞更容易破坏基底膜侵入底层结缔组织^[25-26], 从而促进头颈鳞癌的转移和侵袭。

在肝癌细胞株以及癌组织中, TTP的表达也呈显著下调, 这可能是由位于TTP启动子上Smad蛋白结合区域的单个CpG位点超甲基化造成的^[27]。而TTP的下调可以增加缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达, HIF-1 α 能协助肝癌细胞适应缺氧环境^[28]。而使用5-aza-脱氧胞苷抑制其甲基化后发现肝癌细胞中TTP恢复正常水平并同时抑制了c-myc基因的表达, 从而抑制肝癌细胞的增殖能力^[27]。而在淋巴瘤中则发现^[29], Myc基因诱导癌症的发生同时会抑制TTP的活性。

6 展望

TTP作为癌症相关因素的调节蛋白, 能影响多种癌症相关蛋白的表达, 从而在癌症形成、侵袭转移过程中发挥着关键的作用, 也是是一些癌症判断预后的指标之一, 但其在肿瘤中具体作用

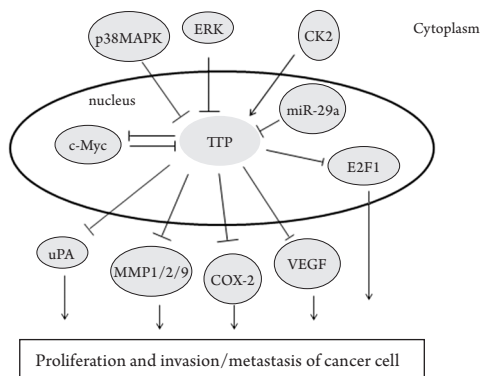


图1 TTP在癌症中可能的作用机制

Figure 1 The possible mechanism of TTP in cancer

机制尚不明确(图1)。

近几年越来越多的研究机构不断的深入研究新的能与TTP结合的mRNA, 并记录不同癌症细胞中TTP的缺失与过表达对其癌症自身的影响, 为TTP如何影响癌症的发生、增殖、侵袭等提供了更多的资料。这将有助于TTP成为更多癌症诊断的标志物, 为患者的预后提供指示。同时也能通过TTP找到防治癌症的潜在靶点, 以及找到修复患者体

内TTP异常表达的方法, 为癌症患者提供新的治疗手段。TTP对癌症的影响还有很多方面尚未阐述, 比如对癌症的凋亡与自噬的调控, 这些都与癌症的耐药相关。探讨其机制, 能帮助我们进一步的克服癌症耐药性。

参考文献

- Blackshear PJ. Tristetraprolin and other CCCH tandem zinc-finger proteins in the regulation of mRNA turnover[J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(Pt 6): 945-952.
- Sanduja S, Blanco FF, Dixon DA. The roles of TTP and BRF proteins in regulated mRNA decay[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2011, 2(1): 42-57.
- Lai WS, Stumpo DJ, Blackshear PJ. Rapid insulin-stimulated accumulation of an mRNA encoding a proline-rich protein[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(27): 16556-16563.
- Ma Q, Herschman HR. A corrected sequence for the predicted protein from the mitogen-inducible TIS11 primary response gene[J]. *Oncogene*, 1991, 6(7): 1277-1278.
- Varnum BC, Lim RW, Sukhatme VP, et al. Nucleotide sequence of a cDNA encoding TIS11, a message induced in Swiss 3T3 cells by the tumor promoter tetradecanoyl phorbol acetate[J]. *Oncogene*, 1989, 4(1): 119-120.
- Ogilvie RL, Abelson M, Hau HH, et al. Tristetraprolin down-regulates IL-2 gene expression through AU-rich element-mediated mRNA decay[J]. *J Immunol*, 2005, 174(2): 953-961.
- Sandler H, Kreth J, Timmers HT, et al. Not1 mediates recruitment of the deadenylase Caf1 to mRNAs targeted for degradation by tristetraprolin[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(10): 4373-4386.
- Brennan SE, Kuwano Y, Alkharouf N, et al. The mRNA-destabilizing protein tristetraprolin is suppressed in many cancers, altering tumorigenic phenotypes and patient prognosis[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5168-5176.
- Goddio MV, Gattelli A, Slomiansky V, et al. Mammary differentiation induces expression of Tristetraprolin, a tumor suppressor AU-rich mRNA-binding protein[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3): 749-758.
- Barrios-García T, Tecalco-Cruz A, Gómez-Romero V, et al. Tristetraprolin represses estrogen receptor alpha transactivation in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(22): 15554-15565.
- Al-Ahmadi W, Al-Ghamdi M, Al-Souhibani N, et al. miR-29a inhibition normalizes HuR over-expression and aberrant AU-rich mRNA stability in invasive cancer[J]. *J Pathol*, 2013, 230(1): 28-38.
- Al-Souhibani N, Al-Ghamdi M, Al-Ahmadi W, et al. Posttranscriptional

- control of the chemokine receptor CXCR4 expression in cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(9): 1983-1992.
13. Al-Souhibani N, Al-Ahmadi W, Hesketh JE, et al. The RNA-binding zinc-finger protein tristetraprolin regulates AU-rich mRNAs involved in breast cancer-related processes[J]. *Oncogene*, 2010, 29(29): 4205-4215.
 14. Milke L, Schulz K, Weigert A, et al. Depletion of tristetraprolin in breast cancer cells increases interleukin-16 expression and promotes tumor infiltration with monocytes/macrophages[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(4): 850-857.
 15. Lee HH, Yang SS, Vo MT, et al. Tristetraprolin down-regulates IL-23 expression in colon cancer cells[J]. *Mol Cells*, 2013, 36(6): 571-576.
 16. Young LE, Sanduja S, Bemis-Standoli K, et al. The mRNA binding proteins HuR and tristetraprolin regulate cyclooxygenase 2 expression during colon carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1669-1679.
 17. Sharma A, Bhat AA, Krishnan M, et al. Trichostatin-A modulates claudin-1 mRNA stability through the modulation of Hu antigen R and tristetraprolin in colon cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(11): 2610-2621.
 18. Cha HJ, Lee HH, Chae SW, et al. Tristetraprolin downregulates the expression of both VEGF and COX-2 in human colon cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(107-108): 790-795.
 19. Essafi-Benkhadir K, Pouysegur J, Pagès G. Implication of the ERK pathway on the post-transcriptional regulation of VEGF mRNA stability[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 661: 451-469.
 20. Lee WH, Lee HH, Vo MT, et al. Casein kinase 2 regulates the mRNA-destabilizing activity of tristetraprolin[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(24): 21577-21587.
 21. Sanduja S, Kaza V, Dixon DA. The mRNA decay factor tristetraprolin (TTP) induces senescence in human papillomavirus-transformed cervical cancer cells by targeting E6-AP ubiquitin ligase[J]. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1(9): 803-817.
 22. Resch U, Cuapio A, Sturtzel C, et al. Polyubiquitinated Tristetraprolin Protects from TNF-induced, Caspase-mediated Apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(36): 25088-25100.
 23. Kim HK, Kim CW, Vo MT, et al. Expression of proviral integration site for Moloney murine leukemia virus 1 (Pim-1) is post-transcriptionally regulated by tristetraprolin in cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34): 28770-28778.
 24. Lee HH, Lee SR, Leem SH. Tristetraprolin regulates prostate cancer cell growth through suppression of E2F1[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2014, 24(2): 287-294.
 25. Banerjee R, Van Tubergen EA, Scanlon CS, et al. The G protein-coupled receptor GALR2 promotes angiogenesis in head and neck cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1323-1333.
 26. Van Tubergen EA, Banerjee R, Liu M, et al. Inactivation or loss of TTP promotes invasion in head and neck cancer via transcript stabilization and secretion of MMP9, MMP2, and IL-6[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1169-1179.
 27. Sohn BH, Park IY, Lee JJ, et al. Functional switching of TGF-beta1 signaling in liver cancer via epigenetic modulation of a single CpG site in TTP promoter[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1898-1908.
 28. Kim TW, Yim S, Choi BJ, et al. Tristetraprolin regulates the stability of HIF-1alpha mRNA during prolonged hypoxia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 963-968.
 29. Rounbehler RJ, Fallahi M, Yang C, et al. Tristetraprolin impairs myc-induced lymphoma and abolishes the malignant state[J]. *Cell*, 2012, 150(3): 563-574.

本文引用: 丁维珂, 向蕾, 张小蓉, 涂剑. 锌指蛋白 36 与癌症 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 160-163. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.036

Cite this article as: DING Weike, XIANG Lei, ZHANG Xiaorong, TU Jian. Tristetraprolin and cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(1): 160-163. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.036