

转录抑制因子 CUTL1 肿瘤治疗的新靶点

Novel treatment target for CUTL1-tumor

李婷婷 综述 吴本俨 审校

解放军总医院 南楼消化内科, 北京 100853

摘要: 转录激活因子和转录抑制因子 CUTL1 参与许多细胞基因的转录调节。同时 CUTL1 在肿瘤的发生、侵袭、转移方面均发挥重要作用。本文对 CUTL1 的结构、生物学功能以及作用机制进行了系统的综述, 认为 CUTL1 可能成为阻断肿瘤进展的一个新靶点。

关键词: 转录因子; CUTL1; 肿瘤; 信号转导

中图分类号: R 73-051 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2013)10-1087-02 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2013.10.030

网络出版时间: 2013-05-06 10:19

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20130506.1019.001.html>

转录因子 CUTL1 作为转录激活因子和转录抑制因子参与许多细胞基因的转录调节, 从而调节细胞的生长、分化和发育^[1]。1999年, Zeng等^[2]进行杂合性缺失研究, 认为 CUTL1 可能作为肿瘤抑制基因的候选基因。2002年, Goulet等^[3]的体外实验表明, CUTL1 的高表达可促进乳腺癌的发生。细胞周期蛋白 A-cdk1 和蛋白激酶 C 在多个位点对 CUTL1 进行磷酸化的调节, 抑制其 DNA 结合活性^[4]。CUTL1 还是 TGF β 信号转导通路的一个靶标, 介导 TGF β 的促迁移活性并在促进细胞运动和肿瘤细胞侵袭性生长方面发挥重要作用^[5], 下调 CUTL1 的表达有望成为肿瘤治疗的新靶点。CUTL1 (Cut like 1), 又称 CutX1 或 CCAAT 置换蛋白 (cux/CDP), 属于在进化上高度保守的同源结构域转录因子 CDP 家族^[1]。荧光原位杂交证实 CUTL1 定位于 7q22, 参与细胞的生长、分化和发育, 该区域在多种肿瘤中表达缺失^[1,6]。

1 CUTL1 的生物学功能

1.1 CUTL1 与肿瘤发生 2011年, Hanahan 和 Weinberg^[7]在 *Cell* 上发表文章指出肿瘤细胞有十个重要特点: 自给自足的生长信号, 抗生长信号的不敏感, 回避凋亡, 潜力无限的复制能力, 持续的血管生成, 组织浸润和转移避免免疫摧毁, 促进肿瘤的炎症, 细胞能量异常以及基因组不稳定和突变。研究表明 CUTL1 可提高肿瘤细胞的肿瘤特性, 如持续的血管生成, 抗凋亡能力等。Vadnais 等^[8]研究表明转录因子 CUTL1 不仅可以调控细胞周期进展和 DNA 修复, 还有利于维持基因组的完整性。Siam 等^[9]在小鼠模型中发现过表达或敲除其靶基因 *Lats1* 均可导致肿瘤发生。

1.2 CUTL1 与肿瘤的侵袭转移 肿瘤细胞的运动、迁移和侵袭以及抗凋亡能力与 CUTL1 紧密相关, CUTL1 作为原癌基因促进肿瘤细胞的侵袭和转移。Michl 等指出 CUTL1 的活

性和多种癌细胞系的迁徙、转移相关, 并受 TGF- β 调控, 从而激活细胞运动、迁徙和细胞外基质中的有关基因^[5,10]。Aleksic 等^[11]研究发现 CUTL1 可促进肿瘤细胞迁移, 指出 CUTL1 可稳定 Src 并通过上调 Csk 减少蛋白酶介导的蛋白降解。Kedinger 等^[12]探讨了促进癌细胞运动能力的另一可能机制, 发现 CUTL1 的同种型 p110 CUTL1 在 CUTL1 引起的癌细胞迁移运动中发挥作用, 同时发现 p110 CUTL1 可以刺激细胞播散和黏附。研究显示, 多个 CUTL1 靶基因的表达与肿瘤细胞浸润周围组织有关^[13]。用 RNAi 的方法下调 CUTL1 的表达能显著削弱肿瘤细胞在实验性转移模型中的肺克隆形成率, 提示 CUTL1 的转录活性在肿瘤侵袭转移中发挥重要作用, 并可能增加肿瘤的去分化能力^[8]。

2 CUTL1 的作用机制

2.1 在转录调控中发挥作用 Cut 重复子和 Cut 同源结构域的不同组合可产生不同的 DNA 结合活性, 其活性与细胞增殖和细胞周期进展有关, 在增殖细胞中增加, 终末分化时下降, 并能调节参与终末分化的基因。实验证实用 Cux-1 同系物进行敲除实验后的小鼠, 其肺上皮细胞生长发育迟缓、毛囊缺陷、雄性个体生殖能力下降、T 细胞和 B 细胞功能缺陷。与此相反, 转 Cux 1 基因小鼠则表现为器官肥大和多器官增生^[14]。CDP/Cut 功能可集中于转录后修饰如磷酸化和乙酰基化。蛋白酶 L 通过加工处理转录因子 CDP/Cux 产生较短的异构体, 从而参与细胞周期的调控^[8]。

2.2 为 TGF β 信号转导通路的一个靶标 CUTL1 可促进细胞的运动和侵袭能力。已知 TGF β 为调节肿瘤细胞迁移、侵袭和上皮间质转变的主要因子。通过研究肿瘤相关信号途径对 CUTL1 的作用, 显示 CUTL1 为 TGF β 的一个靶标, 介导 TGF β 的促迁移活性^[15]。TGF β 可促进 CUTL1 的表达^[16-17]。作为重要的转录因子, CUTL1 参与调控多个生理病理过程。除了 PI3K/Akt 和 TGF β 两个重要的信号转导通路, Liu 等认为 CUTL1 在其他信号通路如 WNT/ β -catenin 和 JAK/STAT3 中也发挥作用, WNT5A 是 WNT 基因家族成员分泌的信号蛋白, 是 CUTL1 的下游分子, 同时, CDP 和 Sox2 可以相互作用, Sox2 是重要的转录因子, 在细胞的自

收稿日期: 2013-01-16

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81070296)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81070296)

作者简介: 李婷婷, 女, 硕士, 医师。Email: lilylismiling@126.com

通信作者: 吴本俨, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: Benyanwu@vip.sina.com

我更新、多潜能分化以及未分化胚胎干细胞发育过程中发挥重要作用,参与JAK/STAT3信号通路; CUTL1在WNT/ β -catenin和JAK/STAT3信号通路中发挥作用,同时分别通过TNF、Src和shh(Sonic hedgehog)参与TNF、MAPK/ERK以及Hedgehog信号通路,据此推断,CUTL1可以参与和整合多个信号通路;转录因子CUTL1在肿瘤发生发展中的作用目前存在争议,部分研究者认为CUTL1可以通过降低表达抑制肿瘤发生,然而,更多的研究者认为CUTL1过表达可以促进肿瘤进展^[18-20]。

现有数据显示,CUTL1在建立肿瘤细胞偏爱运动和侵袭行为的模式中起关键作用^[21]。由TGF β 诱导的CUTL1的表达对TGF β 促进细胞运动是必要的,但其精确机制还有待进一步研究,CUTL1可能是晚期肿瘤中TGF β 肿瘤促进效应的一个关键介导者^[8]。研究发现CUTL1在胃癌耐药细胞和组织中表达下调^[22],通过促进细胞多极分裂导致染色体不稳定^[23],其靶标谷氨酸受体GRIA3在胰腺癌进展中发挥一定作用^[24]。迄今为止,仅有一篇文献报道CUTL1在翻译水平的调控作用。Xu等^[25]通过荧光报告基因表达等研究发现,肝脏特异性的microRNA miR122,在小鼠肝胚胎发育中表达,可对CUTL1的翻译起抑制作用,在小鼠胎肝和人肝的癌细胞中,四类肝细胞高表达的转录因子(包括HNF1 α , HNF3 β , HNF4 α 以及C/EBP α)共同调控miR122的表达,同时,通过过表达和基因敲除等方式,在肝脏发育的转录后水平,CUTL1的表达逐渐被静止。

3 结语

转录因子CUTL1在肿瘤发生发展中起重要作用,有望成为阻断肿瘤进展的新靶点和肿瘤化疗的新星。检测其在肿瘤发生发展过程中的表达,与其他肿瘤相关转录因子的相互作用,及其靶基因和已知肿瘤相关基因的关系网络是未来研究的主要方向。新的靶向研究技术如适体-siRNA结合体将有助于进一步探讨转录因子CUTL1在肿瘤发生发展及肿瘤治疗中的作用。

参考文献

- Harada R, B \acute{e} rub \acute{e} G, Tamplin OJ, et al. DNA-binding specificity of the cut repeats from the human cut-like protein [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15 (1): 129-140.
- Zeng WR, Watson P, Lin J, et al. Refined mapping of the region of loss of heterozygosity on the long arm of chromosome 7 in human breast Cancer defines the location of a second tumor suppressor gene at 7q22 in the region of the CUTL1 gene [J]. *Oncogene*, 1999, 18 (11): 2015-2021.
- Goulet B, Watson P, Poirier M, et al. Characterization of a tissue-specific CDP/Cux isoform, p75, activated in breast tumor cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62 (22): 6625-6633.
- Goulet B, Baruch A, Moon NS, et al. A cathepsin L isoform that is devoid of a signal peptide localizes to the nucleus in S phase and processes the CDP/Cux transcription factor [J]. *Mol Cell*, 2004, 14 (2): 207-219.
- Michl P, Ramjaun AR, Pardo OE, et al. CUTL1 is a target of TGF (beta) signaling that enhances cancer cell motility and invasiveness [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7 (6): 521-532.
- Nepveu A. Role of the multifunctional CDP/Cut/Cux homeodomain transcription factor in regulating differentiation, cell growth and development [J]. *Gene*, 2001, 270 (1-2): 1-15.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: the next Generation [J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646-674.
- Vadnais C, Davoudi S, Afshin M, et al. CUX1 transcription factor is required for optimal ATM/ATR-mediated responses to DNA damage [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40 (10): 4483-4495.
- Siam R, Harada R, Cadieux C, et al. Transcriptional activation of the Lats1 tumor suppressor gene in tumors of CUX1 transgenic mice [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8 : 60.
- Michl P, Downward J. CUTL1: a key mediator of TGFbeta-induced tumor invasion [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5 (2): 132-134.
- Aleksic T, Bechtel M, Krndija D, et al. CUTL1 promotes tumor cell migration by decreasing proteasome-mediated Src degradation [J]. *Oncogene*, 2007, 26 (40): 5939-5949.
- Kedinger V, Sansregret L, Harada R, et al. p110 CUX1 homeodomain protein stimulates cell migration and invasion in part through a regulatory cascade culminating in the repression of e-cadherin and occludin [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (40): 27701-27711.
- Joyce JA, Baruch A, Chehade K, et al. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2004, 5 (5): 443-453.
- Luong MX, van der Meijden CM, Xing D, et al. Genetic ablation of the CDP/Cux protein C terminus results in hair cycle defects and reduced male fertility [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 (5): 1424-1437.
- Sun J, Deng WM. Notch-dependent downregulation of the homeodomain gene cut is required for the mitotic cycle/endocycle Switch and cell differentiation in Drosophila follicle cells [J]. *Development*, 2005, 132 (19): 4299-4308.
- Martin-Soudant N, Drachman JG, Kaushansky K, et al. CDP/cut DNA binding activity is down-modulated in granulocytes, macrophages and erythrocytes but remains elevated in differentiating megakaryocytes [J]. *Leukemia*, 2000, 14 (5): 863-873.
- Sansregret L, Nepveu A. The multiple roles of CUX1: insights from mouse models and cell-based assays [J]. *Gene*, 2008, 412 (1-2): 84-94.
- Liu KC, Lin BS, Zhao M, et al. Cutl1: a potential target for Cancer therapy [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (1): 349-354.
- Engelen E, Akinci U, Bryne JC, et al. Sox2 cooperates with Chd7 to regulate genes that are mutated in human syndromes [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (6): 607-611.
- Ripka S, K \ddot{o} nig A, Buchholz M, et al. WNT5A--target of CUTL1 and potent modulator of tumor cell migration and invasion in pancreatic Cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (6): 1178-1187.
- Hulea L, Nepveu A. CUX1 transcription factors: from biochemical activities and cell-based assays to mouse models and human diseases [J]. *Gene*, 2012, 497 (1): 18-26.
- Li T, Wang H, Sun Y, et al. Transcription factor CUTL1 is a negative regulator of drug resistance in gastric Cancer [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (6): 4135-4147.
- Sansregret L, Vadnais C, Livingstone J, et al. Cut homeobox 1 causes chromosomal instability by promoting bipolar division after cytokinesis failure [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (5): 1949-1954.
- Ripka S, Riedel J, Neesse A, et al. Glutamate receptor GRIA3--target of CUX1 and mediator of tumor progression in pancreatic Cancer [J]. *Neoplasia*, 2010, 12 (8): 659-667.
- Xu H, He JH, Xiao ZD, et al. Liver-enriched transcription factors regulate microRNA-122 that targets CUTL1 during liver development [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (4): 1431-1442.