维普资讯 http://www.cqvip.com

[9]Cheville JG, Bastwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate: A histologic minic of prostatic adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(9): 1068 - 1076.

[10] Amin MB, Tamboli P, Varma M, et al. Postatrophic hyperoplasia of the prostate gland. a detailed analysis of its morphology in needle bropsy specimens[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(8): 925 - 931.

[11] Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High - grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy[J]. Hum Pathol, 2001, 32(4): 389 - 395.

[12] Argani P, Epstein JI. Inverted(Hobnail) high - grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) [J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(12): 1534 - 1539.

[13] Frauenhoffer EE, Ro JY, Enaggar AK, et al. Clear cell cribriform hyperplasia of the prostate[J]. Am J Clin Pathol, 1991, 96(6): 446 - 453.

[14] Epstein JI, Fynheer J. Acidic mucin in the prostate: can it differentiate adenosis from adenocarcinoma? [J]. Hum Pathol, 1992, 23(12): 1321 - 1325.

[15] Abeygunasekera A. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland[J]. Ceylon Med J, 2002, 47(1): 34.

[16] Mcneal JE, Alroy J, Villers A, et al. Mucinous differentiation in prostatic adenocarcinoma[J]. Hum Pathol, 1991, 22(10): 979 - 988.

[17] Bostwick DG, Kindrachuk RW, Rouse RV. Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features clinical, pathologic and ultrastructural findings[J]. Am J Sury Pathol, 1985, 8(8): 595 - 609.

[18] Berman DM, Yang J, Epstein JI. Foamy gland High - grade prostatic intraepithelial Neoplasia[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(1): 140 - 144.

[19] Nelson RS, Epstein JI. prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(4): 419 - 426.

[20] Tetu B, Ro JY, Ayula AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases[J]. Cancer, 1987, 59(10): 1803 - 1809.

[21] Ro JY, Tetu E, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate. II. immunhistochemical and Electron microscopic studies of 18 cases[J]. Cancer, 1987, 59(10): 977 - 982.

[22] Lager DJ, Goeken JA, Kemp JD, et al. Squamous metaplasia of the prostate. An immunohistochemical study [J]. Am J Clin Pathol, 1988, 90(5): 597 - 601.

[23] 叶明福,谢青,高广正,等. 前列腺癌的组织结构与病理类型[J]. 第三军医大学学报, 1993, 15(6): 522 - 527.

(收稿日期:2003 - 07 - 06) (编辑:郭光金)

FAP-1 与细胞凋亡抑制

王晗知[1],龚茜芬[2]

【关键词】FAP-1;细胞凋亡;肿瘤
【中图分类号】R393.11 【文献标识码】A 【文章编号】1672 - 5042(2003)03 - 0238 - 03

凋亡或细胞分化紊乱在肿瘤生成中起着重要作用,Fas(APO-1/FasR/CD95)是肿瘤坏死因子/神经生长因子受体(TNR/NGFR)超家族中的一员,是介导细胞凋亡的一种重要的细胞表面分子。Fas胞质区(C端)的15个氨基酸为负性调节区,其最末端的3个氨基酸残基(SLV)对FAP-1的PDZ3(GLGF)结构域起了关键作用[1]。

FAP-1是一种250kD的蛋白质酪氨酸磷酸酯酶(PTP),由N端(膜结合区)、C端(催化区)和6个PDZ结构域组成。它与Fas在胞浆区结合后,能影响凋亡信号的传导,从而阻止Fas诱导的细胞凋亡。1995年,FAP-1首次被发现与FasC端15个氨基酸结合,从而抑制Fas信号的转导。而在拮抗Fas介导的细胞毒性作用的组织或细胞系中均有FAP-1的高表达,而提高FAP-1在T细胞系中的表达可以部分抑制Fas诱导的凋亡[2]。从而推定FAP-1是Fas信号转导中的负性调节因子。FAP-1广泛表达于各种正常人体组织中,研究人员用FAP-1单抗做免疫组化定位发现,在肾小管、骨骼肌、心肌细胞、垂体腺、甲状旁腺、胰岛、肝细胞、睾丸胚层细胞、前列腺、神经元、面神经管上皮、子宫内膜腺、滋养层、支气管上皮细胞及某些胃肠上皮细胞均有FAP-1表达,并与Fas的表达有部分重叠[3],在体内细胞凋亡调节中起着重要作用。

作者单位:1.第三军医大学学员旅五队,重庆 400038;2.西南医院营养科

1 FAP-1的表达与人类肿瘤细胞拮抗Fas诱导的凋亡的关系

1.1 FAP-1表达水平与细胞的Fas敏感性呈负相关,这可能是肿瘤细胞逃避凋亡而得以生存的机制之一

在158例不同组织来源的肿瘤中,有123例有异常强度的FAP-1表达[3]。在卵巢癌的Fas拮抗细胞系中发现了FAP-1高表达,而Fas敏感细胞系则不然[4]。对人类肝细胞癌的研究同样证实了这一点。在50例人类肝细胞癌标本中,通过RT -

维普资讯 http://www.cqvip.com

PCR分析,有40例表达FAP-1[5]。在前列腺肿瘤细胞系中,Fas诱导的凋亡几乎与野生型Canpan-1一样敏感[6]。研究人员建立的稳定的肿瘤细胞株FAP-1转染体,并用凋亡实验证实了过度表达FAP-1的肿瘤细胞对Fas单抗介导的凋亡的拮抗性增加[7]。既表达Fas又表达其配体的人胚肝细胞瘤并不能自发凋亡。通过对包括bcl-2、FAP-1及sFas表达在内的Fas拮抗途径进行免疫组化和定位RT-PCR分析,sFas和FAP-1mRNA表达的阳性率分别达到87%和78%,而无一例表达bcl-2[8]。但两者在细胞逃避凋亡中是协同还是因果关系,目前尚不清楚[8]。Kaposi肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)是AIDS最常见的恶性肿瘤。三类KS细胞系胞膜都表达Fas,但都对Fas单抗介导的细胞毒性拮抗。RT-PCR检测发现均有FAP-1 mRNA的高水平表达。放线菌素D处理后,FAP-1显著减少,凋亡随之增加[9]。

1.2 FAP-1的表达与肿瘤恶性程度成正相关

Itakura等人在对正常人体口腔角质细胞(NHOK)转染HPV-16分步建立的口腔癌细胞系HOK-16B中发现,FAP-1的表达随恶性程度的增高而增加,对CH-11(FasR IgM单抗)的敏感性则随之降低。HOK-16B在致癌物质苯并芘的长期和短期刺激下分别建立HOK-16B-BaP、HOK-16B-BaP-T1,并且在HOK-16B、HOK-16B-BaP、HOK-16B-BaP-TI都有恶性显型序列。通过CH-11,一种竞争性的抗FasR IgM单抗,可证实Fas介导的细胞毒性作用。NHOK和HOK-16B对CH-11均敏感,然而HOK-BaP和HOK-BaP-T1都对CH-11拮抗[10]。FAP-1与肿瘤恶性程度相关,也可能因为FAP-1与Fas相关。目前,Fas表达与肿瘤细胞恶性程度的相关性被很多报道证实,所以这也可以看作是Fas和FAP-1相关的一个证据。

2 FAP-1在肿瘤细胞凋亡中的功能和机制

2.1 FAP-1表达水平的调节因素

通过PT-PCR分析,在卵巢癌细胞系中,FAP-1的表达水平与FAP-1mRNA数量相关[4]。FAP-1基因可能是多种重要的凋亡相关核因子(apoptosis-related nuclear factor)的靶基因,受这些因子的调控,包括NF-κB、NF-IL6、p53等,而在一些类型的人类肿瘤细胞系中,FAP-1基因发生了调节障碍[11]。

2.2 FAP-1的作用底物

FAP-1通过与Fas C端15个氨基酸残基结合,对Fas介导的凋亡过程起抑制作用[2]。FasC端的3个氨基酸(SLV)与FAP-1的PDZ3结构域(GLGF)关系密切。C端的结构单元(S/T)X(V/L/I)可能是与PDZ结构相结合的共同单元。三肽的胞浆微注射(microinjection)导致同时表达Fas和FAP-1的结肠癌细胞系发生Fas介导的细胞凋亡[1]。而在细胞系Pan85中用人工三肽模拟FasC端SLV区,阻断Fas/FAP-1相互作用导致细胞凋亡平均增长了5.5倍[6]。放线菌酮可通过抑制FAP-1合成将Fas抵抗型细胞系变为敏感型[12]。在15个氨基酸的负性调节区中,末端的3个氨基酸残基作用最为关键,它通过与FAP-1上的PDZ3结构域的相互作用抑制Fas信号转导。

除了Fas的C端SLV区外,还可能存在其它底物。据报道,将合成蛋白与FAP-1的催化域(C端399个氨基酸)或其非活化形式(Cys2408→Ser)融合成谷胱甘肽-S-转移酶(GST)。通过体外的去磷酸化反应,研究者发现FAP-1脱磷酸化后是IκBα。此外,导入突变体的底物可与酪氨酸磷酸化的(tyrosine-phosphorylate)结合成IκBα。由此可见,IκBα是FAP-1的底物之一[13]。

2.3 FAP-1抑制凋亡的途径

在胰腺细胞系Panc89中发现,FAP-1与高尔基复合体及外周囊泡有关。FAP-1与Fas共同定位在高尔基复合体上,减少了Fas在胞膜上的表达,在抑制高尔基复合体的转运作用后,使FAP-1与Fas的抗Fas介导的共定位(colocalization)消除。并且膜表面相关Fas分子表达下降。因此FAP-1可能通过阻止Fas从胞内到膜表面的转运从而阻断胰腺癌细胞的Fas介导的凋亡途径[6]。

另还有学者报道,FAP-1与p75(NTR)凋亡途径抑制有关。p75是TNR(tumor necrosis factor)受体超家族成员,可以介导凋亡。FAP-1的PAZ3结构域与p75的C端Ser-Pro-Val结合,p75介导的NF-κB抑制与FAP-1有关。而TRAF6(TNF receptor-associated factor 6)介导的NF-κB活化可以通过p75抑制。所以与Fas相同,FAP-1可能与p75介导的前凋亡(pro-apoptosis)信号抑制有关[14]。

此外,FAP-1还可以调节caspase3、caspase8的活性[7]。同时,其他的信号分子也可能参与了Fas介导的凋亡的完全抑制。DCR3、FAP-1c-FLIP在人类胰腺癌细胞中共同作用,在不同Fas信号级联中去除Fas的功能[15]。

凋亡负调节因子FAP-1, Bcl-2及Fas-R的表达与p53的丢失和致癌物质的刺激表达的改变相联系[10]。

3 FAP-1对其他细胞Fas介导凋亡的影响

3.1 FAP-1的自发下调和骨髓异常增生的过度凋亡有关

在对MDS(myelodysplastic syndromes)骨髓异常增生综合征中凋亡途径的Fas信号转导研究中,有人认为可能是MDS的骨髓TNF-α的过度表达,诱导FAP-1自发快速的下调,从而成为造血细胞大量凋亡的基础[16]。

3.2 FAP-1对T细胞的凋亡作用

T细胞对Fas(FasR/CD95)介导的凋亡的敏感性与FAP-1 mRNA的表达下调相关联。外周T细胞对Fas介导的凋亡拮抗。用IL-2延长刺激,可使T细胞中均有表达。通过RT-PCR分析,Fas敏感T细胞与Fas抵抗的T细胞相比,其FAP-1 mRNA的表达几乎下降2/3,而Fas高度敏感的T细胞FAP-1 mRNA的表达减少更多[17]。

FAP-1与Th细胞两个亚群的调节有关。Th_1和Th_2细胞都表达Fas和FasL,但只有Th_2表达高水平的FAP-1。这可能是Th_1快速死亡而Th_2却可以选择性生存的原因之一[18]。另外,CD45RA+T细胞相似特异性抗原刺激后,转变为CDRO+T细

维普资讯 http://www.cqvip.com

胞表达大量 FAP-1 可能与其抵抗凋亡,选择性存活有关[17]。

FAP-1 的发现为研究 Fas 信号转导机制和调节开辟了新思路,但仍有一些不能解释的地方。人类恶性造血细胞中,FAP-1 mRNA 表达与否和 Fas 介导的凋亡并不总相关。提示 Fas 抵抗可能有其它决定性的途径[12]。26 个 Fas 阳性的白血病/淋巴瘤细胞系中,14 个 Fas 敏感的细胞系中有 7 个 FAP-1 mRNA 阳性。12 个 Fas 抵抗细胞系中 8 个并不表达 FAP-1,并且其中有一半对 TNF-α 诱导的生长抑制敏感。说明 FAP-1 mRNA 表达与否与 Fas 敏感并不总是相关[19]。这可能与细胞来源有关,白血病/淋巴瘤细胞本身具有不同于其他体细胞的避免 Fas 或 Fas 相关蛋白触发的细胞死亡的结构或功能。值得注意的是,研究人员检测了 10 种人类结肠癌细胞株对 Fas 单抗 CH-11 的敏感性。Fas 的下游分子 FADD/MORT1、FLICE 的表达,主要的凋亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complexs, DICS)和 Fas 信号转导的负性调节因子包括 FAP-1、sFas、bcl-2 的表达水平与其对 Fas 介导的细胞毒作用的敏感性之间没有关系[20]。除此之外,FAP-1 的研究还存在疑问尚待阐明,如 FAP-1 在人体正常组织中表达有何生理意义? FAP-1 与 Fas 相互作用的机制是什么? FAP-1 的表达水平与凋亡敏感性是否相关? FAP-1 如何与其它凋亡抑制因子相互作用等。通过对这些疑点的进一步探索,可以采用维持 Fas/FAP-1 在体内的平衡的方法治疗有关疾病,如癌症的生成、自身免疫疾病等,甚至可以考虑用检测 FAP-1 水平的方法对疾病进行诊断。FAP-1 的发现和深入研究,为了解细胞凋亡异常的疾病提供了一个新窗口。

【参考文献】

[1] Yanagisawa J, Takahashi M, Kanki H, et al. The molecular interaction of Fas and FAP-1: A tripeptide blocker of human Fas interaction with FAP-1 promotes Fas-induced apoptosis[J]. J Biol Chem, 1997, 272(13): 8539 - 8545.

[2] Sato T A, Irie S, Kitada S, et al. FAP-1: a protein tyrosine phosphatase that associates with Fas[J]. Science, 1995, 268(5209): 411 - 415.

[3] Lee S H, Shin M S, Park W S, et al. Immunohistochemical localization of FAP-1, an inhibitor of Fas - mediated apoptosis, in normal and neoplastic human tissues[J]. APMIS, 1999, 107(12): 1101 - 1108.

[4] Meinhold Heerlein I, Stenner LF, Liewen H, et al. Expression and potential role of Fas - associated phosphatase - 1 in ovarian cancer[J]. AM J Pathol, 2001, 158(4): 1335 - 1344.

[5] Lee S H, Shin M S, Lee H S, et al. Expression of Fas and Fas - related molecules in human hepatocellular carcinoma[J]. Hum Pathol, 2001, 32(3): 250 - 256.

[6] Ungefroren H, Kruse M L, Trauzold A, et al. FAP-1 in pancreatic cancer cells: functional and mechanistic studies on its inhibitory role in CD95 - mediated apoptosis[J]. J Cell Sci, 2001, 114(Pt115): 2735 - 2746.

[7] Li Y, Kanki H, Hachiya T, et al. Negative regulation of Fas - mediated apoptosis by FAP-1 in human cancer cells[J]. Int J Cancer, 2000, 87(4): 473 - 479.

[8] Lee S H, Shin M S, Lee J Y, et al. In vivo expression of solute fas and FAP-1: possible mechanisms of Fas resistance in human hepatoblastomas[J]. J Pathol, 1999, 188(2): 207 - 212.

[9] Mori S, Murakami MK, Jewett A, et al. Resistance of AIDS - associated Kaposi's sarcoma cells to Fas - mediated apoptosis[J]. Cancer Res, 1996, 56(8): 1874 - 1879.

[10] Itakura M, Mori S, Park N H, et al. Both HPV and carcinogen contribute to the development of resistance to apoptosis during oral carcinogenesis[J]. Int J Oncol, 2000, 16(3): 591 - 597.

[11] Iris S, Li Y, Kanki H, et al. Identification of two Fas - associated phosphatase - 1 (FAP-1) promoters in human cancer cells[J]. DAN Seq, 2001, 11(6): 519 - 526.

[12] Kim K M, Lee K, Hong Y S, et al. Fas - mediated apoptosis and expression of related genes in human malignant hematopoietic cells[J]. Exp Mol Med, 2000, 32(4): 246 - 254.

[13] Nakai Y, Irise S, Sato T A. Identification of IkappaB alpha as a substrate of Fas - associated phosphatase - 1[J]. Eur J Biochem, 2000, 267(24): 7170 - 7175.

[14] Iris S, Hachiya T, Rabizadeh S, et al. Functional interaction of Fas - associated phosphatase - 1 (FAP-1) with p75(NTR) and their effect on NF - kappaB activation[J]. FEBS Lett, 1999, 460(2): 191 - 198.

[15] Elnemr A, Ohta T, Yachi A, et al. Human pancreatic cancer cells disable function of Fas receptors at several levels in Fas signal transduction pathway[J]. Int J Oncol, 2001, 18(2): 311 - 316.

[16] Mundle SD, Mativi BY, Bagai K, et al. Spontaneous down - regulation of Fas - associated phosphatase - 1 may contribute to excessive apoptosis in myelodysplastic marrows[J]. Int J Hematol, 1999, 70(2): 83 - 90.

[17] Zhou YW, Komada Y, Inaba H, et al. Down - regulation of Fas - associated phosphatase - 1 (FAP-1) in interleukin - 2 - activated T cells[J]. Cell Immunol, 1998, 186(2): 103 - 110.

[18] Zhang X, Brunner T, Carter L, et al. Unequal death in T helper cell Th1 and Th2 effectors: Th1, but not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL - mediated apoptosis[J]. J Exp Med, 1997, 185(10): 1837 - 1849.

[19] Komada Y, Inaba H, Zhou YW, et al. mRNA expression of Fas receptor (CD95) - associated proteins (Fas - associated phosphatase - 1/FAP-1, Fas - associating protein with death domain/FADD, and receptor - interacting protein/RIP) in human leukaemia/lymphoma cell lines[J]. Br J Haematol, 1997, 99(2): 325 - 330.

[20] Tillman D M, Harwood F G, Gibson A A, et al. Expression of genes that regulate Fas signalling and Fas - mediated apoptosis in colon carcinoma cells[J]. Cell Death Differ, 1998, 5(5): 450 - 457.

(收稿日期:2002 - 12 - 17) (编辑:文 灿)