维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)04-0440-02

Fox 基因家族与卵巢疾病的研究进展

杨 竹 综述

(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400010)

【中国图书分类法分类号】R711 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-12-18

Forkhead Box(Fox)转录因子家族在胚胎发育过程中起着关键性的调控作用,这些基因表达的改变与动物的生长发育、免疫调控以及肿瘤的发生密切相关,它的突变也可引起卵巢生理功能的改变、卵巢早衰和卵巢肿瘤的发生。本文将对 Forkhead Box(Fox)基因家族与卵巢疾病的关系综述如下。

1 Fox 转录因子家族的概况

Forkhead 转录因子超家族是 2000 年才统一命名的翼螺旋/叉头型转录因子调节家族,具有 DNA 结合、转录增强和转录抑制等功能,该家族成员具有 1 个高度保守的 DNA 结构域。其共同特征是它们都具有 1 个大于 100 个氨基酸的 DNA 结合结构域,即 Forkhead 结构域,有 3 个 α 螺旋和 2 个大环形成的翅膀样(winged)结构。由于 Forkhead 蛋白是一种转录因子,因此其又叫 Forkhead/Winged Helix 转录因子。尽管所有的 Fox 蛋白都可以结合 DNA,但不同的 Fox 蛋白其 DNA 结合区域的序列特异性及其与靶 DNA 相互作用的分子机制不同,因此其功能可以是活化基因转录,也可以是抑制基因转录。目前已经克隆出 17 个亚类 100 多种 Fox 基因家族成员。其分别被命名为 FoxA~Q,它们表现出 Fox 蛋白各家族功能多样,有同有异,其中很多功能目前尚不清楚。

2 Fox 蛋白与卵巢生理功能的研究

研究表明,多种 Fox 转录因子参与了卵巢生理功能的维持和稳定。FoxL2 是目前发现的决定卵巢分化的最早的标志性启动基因,在性别决定前的生殖嵴开始表达。通过转录调控作用调节其目的靶基因的转录、蛋白表达,参与颗粒细胞增殖分化,对于正常的卵泡发育、女性的生殖具有重要意义[1]。

除了 FoxL2 转录因子以外,近来的研究提示,FoxO1 是调节卵巢粒层细胞的增殖和成熟的关键因子,在大鼠卵巢粒层细胞中 FoxO1 的表达能够被促性腺激素和 NO/cGMP 信号通路所调节[2]。Cunningham 研究发现当 FoxO1a 活性被阻抑时,p27 蛋白大量集中在细胞质,说明 FoxO1a 通过改变 p27 蛋白在细胞中的分布,使之集中在细胞核内从而阻止细胞周期进入,这个研究第一次阐明 FoxO1a 能调节 p27 蛋白的核定位。也有研究发现,转录因子 Foxc1 至少在性腺发展 - 生殖细胞的迁徙和卵泡生成、发育这两个时期发挥重要的调节功能[3]。

3 Fox 蛋白与卵巢功能早衰的研究

卵巢功能早衰的病因目前还不十分清楚。目前有研究表明编码转录因子 FoxL2 的基因突变可引起先天性的卵巢功能早衰,Tang S[4]认为部分睑裂狭小、倒转型内眦赘皮和上睑下垂综合征(BPES)病人是由于 FoxL2 转录表达的改变或基因重排导致的遗传缺陷。FoxL2 突变使原始卵泡形成后的卵母细胞周围的体细胞不能生长增殖,次级卵泡缺乏,导致卵巢功能紊乱,Lee[5]研究发现,在中国仓鼠卵巢细胞和大鼠(卵巢)粒层细胞中 FoxL2 可以与一种死亡蛋白 $DP10^3$ 相互作用从而诱导细胞凋亡。另有研究发现 FoxL2 的失活能够增强 StAR 和其他卵泡分化基因在小卵泡和未成熟卵泡中的表达从而加速卵泡的发育,导致大量卵泡发育,从而发生卵巢功能早衰[6]。

Beysen 等 [7] 的研究发现 BPES 患者 FoxL2 基因突变占 70%,部分突变发生在 FoxL2 基因上游,提示 FoxL2 基因表达受远程调控。Bodega B[8]为了研究卵巢早衰与 FoxL2 基因突变的关系,采用直接测序法分析了 120 位表型正常的卵巢早衰患者的 FoxL2 编码区,结果显示 240 条染色体上 FoxL2 基因编码区无一突变,说明 FoxL2 编码区与无症状的卵巢早衰相关性极少。

除了对 FoxL2 的研究之外,学者们还研究了其他转录因子与卵巢功能早衰的关系,如在缺失 Foxo3a 的雌性小鼠中显示了一个有特征性的卵巢表型即球型卵泡激活,从而导致卵母细胞死亡,卵巢功能早期衰竭,继发性不孕。

4 Fox 蛋白与卵巢癌的研究

卵巢癌的死亡率在妇科肿瘤中高居首位。其主要原因是卵巢癌发病隐匿,缺乏有效的早期诊断方法,对卵巢癌病因

作者介绍:杨 竹(1964-),女,博士,副教授,
主要研究方向:妇科肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

的研究有助于了解卵巢癌的发生发展过程,从而更有效的治疗肿瘤。研究发现,一些肿瘤的发生与 Fox 功能之间存在着直接或间接的关系,通过对 Fox 与癌发生关系的阐明,有望研制出一种新型的肿瘤治疗方法。

调节性 T 细胞(regulatory T cells,TR 或 Treg 细胞)在自身免疫、肿瘤免疫及移植免疫中均能发挥作用。研究发现转录生长因子 FoxP3 特异性表达于调节性 T 细胞,是其特异性的分子标记物,在不同的肿瘤组织中,调节性 T 细胞的数量与低存活率相关。Curiel[9]的研究发现上皮性的卵巢癌细胞和局部的巨噬细胞可产生细胞因子 CCL22,CCL22 进而介导 T(reg)细胞进入肿瘤组织,抑制肿瘤特异性的 T 细胞免疫,从而有助于肿瘤在体内的生长,同时其实验结果也显示人卵巢癌组织中 Treg 细胞数量与较高的死亡率和低生存率相关。因此通过阻碍 T(reg)细胞的迁徙或抑制其功能有助于对肿瘤的治疗。Wolf[10]所领导的实验小组研究了有 FoxP3 表达的卵巢癌预后以及其与细胞因子 IFN-gamma CD3-,IRF-1-,SOCS-1-,HER-2-,and iNOS 的关系。结果显示 FoxP3 与 IFN-gamma,IRF-1,and CD3 的表达相关,且表达 FoxP3 的病人其预后差,提示 FoxP3 可能是肿瘤免疫逃避的标志,是一个独立的预后因素。因此有策略的减少 Treg 数量可以提高内生性肿瘤反应性 T 细胞的抗肿瘤活性和使用疫苗和抗体进行免疫治疗的活性。

有研究报导非磷酸化状态的转录生长因子 FKHRL1 作为 AKT 酶的作用底物,与 Fas 配体的启动子结合从而诱导细胞凋亡。Arimoto-Ishida[11]进一步研究了对顺铂耐药的 Caov-3 和敏感的人卵巢癌细胞株 A2780 中 FKHRL1 因子磷酸化状态对 Fas 配体启动子活性的影响,实验发现顺铂能够介导 PI-3K/AKT 信号途径而引起 FKHRL1 磷酸化,磷酸化的 FKHRL1 因子不能与 Fas 配体启动子结合,从而降低了卵巢癌细胞对顺铂的敏感性导致化疗耐药。因此对其机制的研究有助于提高对化疗耐药的肿瘤治疗。

也有研究发现 FoxO 参与的信号传导与癌的发生相关[12],在哺乳动物 FoxO 作为信号传导分子,存在于 Smad,PI3K 和 FoxG1 3 个重要通道的交汇点。由于 TGF 功能的丢失往往导致癌的发生,而 TGF 在这种情况下变成了有力的细胞增殖、恶变和转移的诱导者。Zhou Y[13]克隆了 FoxC1 基因,作为转化生长因子 TGF-β 的反应基因,研究结果证实在几种人卵巢癌细胞系中都有 FoxC1 的表达,且 FoxC1 的表达受到 TGF-β1 的上调,提示 FoxC1 可能作为 TGF-β1 的下游应答基因参与了 TGF-β1 信号通路。而在 HeLa 细胞中缺乏 FoxC1 的表达,但是在 HeLa 细胞中转染 FoxC1 后其表达可通过 TGF-β 阻滞细胞停留在 G0/G1 期,从而抑制肿瘤细胞生长。同时,对原发性子宫内膜和卵巢癌研究发现其中有 6.7% FoxC1 纯合子缺失,有 11.7%的转录抑制。因此认为 FoxC1 可能通过 TGF-β 介导的信号通路发挥肿瘤抑制基因的功能。

5 展 望

综上所述,Fox 基因家族成员主要通过转录调节和信号转导途径来调控动物的生长发育、细胞分化、代谢、凋亡、免疫信号转导等过程,并迅速成为医学细胞生物学、遗传学、免疫学以及肿瘤学领域的研究热点。但是目前人们对它的认识尚处于初步阶段,下一步的重点应该是充分利用现代生物技术,如:基因打靶技术、定点突变技术、RNA 干涉技术等研究其在各种模式动物中的作用和功能,为进一步研究基因药物及肿瘤、疾病的治疗服务。尤其是卵巢早衰的患者,有望进一步阐明卵巢早衰的发病机制,并为卵巢早衰治疗提供新的途径。其次,Fox 基因的表达与卵巢肿瘤的发生有什么关联?是否也作为一个负调控因子在卵巢癌的发生、发展中起重要作用呢?对于这些问题的回答将有助于阐明 Fox 基因在卵巢癌发生中的分子机制,从而进一步提高卵巢癌的治疗效果和手段。

参 考 文 献

[1] Nakamoto M, Matsuda M,Wang DS,et al.Molecular cloning and analysis of gonadal expression of Foxl2 in the medaka[J].Oryzias latipes,2006;344(1):353-361.

[2] Li X,Jiang Y,Wang Z,et al. Regulation of FoxO1 transcription factor by nitric oxide and cyclic GMP in cultured rat granulosa cells[J].Zoolog Sci,2005;22(12):1339-1346.

[3] Mattiske D, Kume T,Hogan BL.The mouse forkhead gene Foxc1 is required for primordial germ cell migration and antral follicle development[J].Dev Biol,2006;290(2):447-458.

[4] Tang S,Wang X,Lin L,et al.Mutation analysis of the FOXL2 gene in Chinese patients with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome[J]. Mutagenesis,2006;21(1):35-39.

[5] Lee K,Pisarska MD,Ko JJ,et al.Transcriptional factor FOXL2 interacts with DP103 and induces apoptosis[J].Biochem Biophys Res Commun,2005;336(3):876-881.

[6] Pisarska MD, Bae J,Klein C,et al.Forkhead l2 is expressed in the ovary and represses the promoter activity of the steroidogenic acute regulatory gene[J]. Endocrinology,2004;145(7):3424-3433.

[7] Beysen D,Raes J,Leroy BP,et al.Deletions involving longrange conserved nongenic sequences upstream and downstream of FOXL2 as a novel disease-causing mechanism in blepharophimosis syndrome[J].Am J Hum Genet,2005; 77(2):205-218.

[8] Bodega B, Porta C,Crosignani PG,et al.Mutations in the coding region of the FOXL2 gene are not a major cause of idiopathic premature ovarian failure[J].Mol Hum Reprod,2004;10(8):555-557.

[9] Curiel TJ,Coukos G, Zou L,et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. Nat Med,2004;10(9):942-949.

[10] Wolf D,Wolf AM,Rumpold H,et al. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer[J].Clin Cancer Res,2005;11(23):8326-8331.

(下转第 448 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

[9] Tamura M,Gu J,Tran H,et al. PTEN gene and inregrin sugnaling in cancer[J].J Natl Cancer lust,1999;91(21):1820-1828.

[10] Dickerson EB,Thomas R,Fosmire SP,et al.Mutations of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 in canine hemangiosarcoma[J].VetPathol,2005;42(5):618-632.

[11] Huang J,Kontos CD.PTEN modulates vascular endothelial growth factor-mediated signaling and angiogenic effects [J].J Biol Chem,2002;277(13):10760-10766.

[12] 尹卫宁,崔 洁,刘隆熙,等.PTEN 在脑胶质瘤表达的定性研究[J].青海医药卫生,2005;37(4):243-245.

[13] Depowski PL,Rosenthal SI,Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer[J].Mod Pathol,2001;14(7):672-676.

[14] 孔德玲,王桂芳.抑癌基因 PTEN 在宫颈癌中的表达及意义[J].现代中西医结合杂志,2005;14(17):2240-2241.

[15] 谢思明,沈丽佳,殷 操,等.PTEN 和 PHIT 在口腔鳞癌中的表达及意义[J].暨南大学学报,2005;26(2):237-241.

[16] 王 鲲,黄克强.口腔鳞癌抑癌基因 PTEN 蛋白的表达[J].武警医学,2005;16(10):736-738.

[17] 张茹慧,李春艳,余立江,等.抑癌基因 PTEN 在腮腺肿瘤中的突变与缺失[J].口腔医学研究,2005;21(1):41-44.

[18] Lee JI,Soria JC,Hassan KA,et al.Loss of PTEN expression as a prognostic marker for tongue cancer[J].Arch Otolaryngol Head Neck Surg JT-Archives of otolaryngology-head & neck surgery,2001;127(12):1441-1445.

[19] 吴先光,姚卓华,吴南娇.抑癌基因 PTEN 在鼻内翻性乳头状瘤中的表达及意义[J]. 现代医院,2005;5(8):13-14.

[20] 吴先光,何淑华,沈志忠.喉癌组织中抑癌基因 PTEN 的表达及意义[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2005;13(4):186-188.

[21] Tian SZ,Jiang XQ,Chi HC,et al.Expression of p73 and PTEN in laryngeal squamous cell carcinoma and their clinical significance [J].Ai Zheng,2004;23(1):90-94.

[22] Xu X,Yang H,Huo X.Expression and significance of PTEN in nasopharyngeal carcinoma[J].Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi,2004;18(11):658-659.

[23] Detection of new PTEN/MMAC1 mutations in head and neck squamous cell carcinomas with loss of chromosome[J].10Cancer Genet Cytogenet,2002;132(1):20-24.

[24] Maria LS,Ramon P.PTEN:From pathology to biology[J].J Trende in Cell,2003;13:478-483.

(上接第 441 页)

[11] Arimoto-Ishida E,Ohmichi M,Mabuchi S,et al. Inhibition of phosphorylation of a forkhead transcription factor sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin [J]. Endocrinology,2004;145(4):2014-2022.

[12] Furukawa-Hibi Y,Kobayashi Y,Chen C,et al.FOXO transcription factors in cell-cycle regulation and the response to oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal,2005;7(5-6):752-760.

[13] Zhou Y,Kato H,Asanoma K,et al. Identification of FOXC1 as a TGF-beta1 responsive gene and its involvement in negative regulation of cell growth[J].Genomics,2002;80(5):465-472.

(上接第 444 页)

[30] Palmisano W A,Divine K K,Saccomanno G et a1.Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum [J]. Cancer Res,2000;60(21):5954-5958.

[31] An Q,Liu Y,Gao Y,et a1.Detection of p16 hypermethylation in circulating plasma DNA of non-small cell lung cancer patients [J].Cancer Lett,2002;188(1-2):109-114.

[32] Kersting M,Friedl C,Kraus A,et a1.Diferential frequencies of p16INK4a promoter hyper methylation,p53 mutation,and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers[J].Clinical Oncology J,2000;18(18):3221-3229.

[33] 姚群峰,宁 勇,张利平,等. 错配杂交化学发光法定量检测 p16 基因过甲基化[J]. 中华检验医学杂志,2005;28(10):1057-1059.