

文章编号: 1004-0374(2010)05-0401-04

· 评述与综述 ·

Id-1 在恶性肿瘤发生中的作用及其机制

郭 斌¹, 张成梅², 刘少华¹

(1 山东大学齐鲁医院口腔颌面外科, 济南 250012; 2 山东大学动物实验中心, 济南 250012)

摘 要: 分化抑制因子-1 (inhibitor of differentiation protein 1, Id-1) 是 Id 转录调节蛋白家族成员之一, 属于螺旋-环-螺旋蛋白超家族成员。早期对 Id-1 的研究认为其主要作用是负向调节正常细胞的分化。近年来研究表明, Id-1 在多种肿瘤中过表达并通过多条信号通路促进肿瘤的发生, 现就 Id-1 在肿瘤发生中的作用及其作用机制作一综述。

关键词: 分化抑制因子-1; 肿瘤发生; 机制

中图分类号: Q254; R730.1 **文献标识码:** A

The roles and mechanisms of Id-1 in tumorigenesis

GUO Bin¹, ZHANG Cheng-mei², LIU Shao-hua¹

(1 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China; 2 Experimental Animal Center, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Id-1 (inhibitor of differentiation protein 1) is a member of Id protein family, belongs to the helix-loop-helix proteins superfamily. Early studies have shown that Id-1 mainly acted as a negative regulator of cell differentiation. Recently, Id-1 overexpression has been found in plenty of cancers by promoting tumorigenesis through several signal pathways. This review will focus on the roles of Id-1 in tumorigenesis and its relative mechanisms.

Key words: inhibitor of differentiation protein 1; tumorigenesis; mechanism

分化抑制因子-1 (inhibitor of differentiation protein 1, Id-1) 是 Id 蛋白家族成员之一, 该蛋白家族由 Benezra 等^[1]于 1990 年发现, 共包含四个成员: Id-1、Id-2、Id-3 和 Id-4。Id 蛋白家族结构中都含有一个高度保守的螺旋-环-螺旋 (helix-loop-helix, HLH) 区域, 这个区域能与碱性 HLH 蛋白 (bHLH) 结合, 从而抑制 bHLH 与目标基因的结合起到调节基因转录的目的。因此, Id 蛋白家族在正常细胞中作为调控因子调节细胞分化和增殖, 一旦出现调节异常, 常导致肿瘤的发生。Asirvatham 等^[2]对前列腺癌的研究发现, 四种 Id 家族成员在肿瘤发生中的作用各不相同: Id-1 和 Id-3 的过表达抑制肿瘤细胞分化, 促进肿瘤细胞增殖; Id-2 调控肿瘤细胞的凋亡; Id-4 作为抑癌基因抑制肿瘤的生长。近年来研究表明, Id-1 在乳腺癌、食道癌、前列腺癌、卵巢癌、口腔鳞状细胞癌、腺样囊性癌及恶性黑色素瘤等多种恶性肿瘤中都存在过表达的现象, 且在肿

瘤发生中发挥着多种作用, 受到人们越来越多的关注^[3-9]。

Id-1 作为一种新的癌基因, 其过表达可以直接促进肿瘤的发生。另外, Id-1 还可以通过活化 *ras*、*ets* 等多种癌基因, 抑制 *p53*、*p21*、*rb* 等多种抑癌基因在肿瘤中的表达, 在肿瘤细胞的增殖、细胞周期的调控、肿瘤的侵袭及肿瘤血管发生中发挥作用^[10-15]。

1 促进肿瘤细胞增殖, 阻止细胞的衰老

细胞的增殖是通过细胞分裂来实现的, 细胞分裂周期常受到多种因子的调控, 其中 Rb 蛋白的调控在细胞分裂周期中有至关重要的作用。非磷酸化

收稿日期: 2010-01-11; 修回日期: 2010-02-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30672339)

*通讯作者: E-mail: lshabccb@126.com; Tel: 0531-82169247

的Rb蛋白与E2F结合成复合物,使E2F处于非活化状态;磷酸化的Rb蛋白与E2F解离,游离的E2F促使肿瘤细胞进入增殖阶段^[12]。近年来研究发现,Id-1表达水平的上调有助于多种肿瘤细胞的增殖,其作用机制主要是通过多条信号通路调控Rb蛋白的活性。Lee等^[13]研究发现,Id-1过表达可与Ets结合,抑制P16^{INK4α}的活化,从而阻断P16^{INK4α}对CDK4/6的抑制,活化的CDK4/6可以促进Rb蛋白磷酸化。Prabhu等^[14]研究发现,Id-1还可通过与E2A结合形成二聚体结构抑制E2A活化P21,活化CDK2促使Rb蛋白磷酸化,避免细胞分裂周期中G₁/S期发生细胞周期停滞,促使细胞周期有效进行。

此外,Id-1还可以通过抑制p53信号通路和活化NF-κB信号通路,促进Bcl-2的表达,进而抑制TNF-α信号通路,下调Bax和caspase 3的表达水平,阻止肿瘤细胞的凋亡^[15]。

2 促进肿瘤细胞的侵袭和转移

恶性肿瘤生长到一定阶段必然发生邻近区域及远处的转移,其主要过程包括肿瘤细胞黏附力下降;基底膜和细胞外基质(ECM)的降解;肿瘤细胞的浸润;肿瘤细胞迁移入血液,进而发生肿瘤的远处转移。经研究表明,Id-1的过表达对一些肿瘤的浸润、转移有促进作用。

2.1 降低肿瘤细胞的黏附力,促进上皮细胞间质转化

正常的上皮结构中,上皮细胞排列成一层或多层,细胞和细胞之间通过紧密连接、黏附连接、间隙连接等细胞连接紧密联系,上皮细胞的基底层锚定在下方的基底膜上。这些特殊的支架结构在保持上皮细胞层极性中具有重要作用^[16]。

在恶性肿瘤进展过程中,常常出现肿瘤细胞上皮极性消失,向间充质细胞转化,被称为上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)。其主要原因是细胞外的支架结构发生破坏,细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间连接的紧密性降低,造成细胞黏附力下降,引发细胞极性消失。极性消失的肿瘤细胞极易突破基底膜发生迁移,导致肿瘤的浸润。

细胞与细胞间的连接主要依赖E-钙黏蛋白系统,E-钙黏蛋白表达抑制导致细胞连接丧失,N-钙黏蛋白等基质蛋白被诱导表达使细胞支架发生重构,导致细胞能动性增加^[17]。转化生长因子-β1

(TGF-β1)可以通过MEK-ERK信号通路诱导热休克蛋白27(HSP27)活化,导致E-钙黏蛋白表达抑制。Di等^[18]研究发现,Id-1表达量升高可促进TGF-β1的表达,进而促使E-钙黏蛋白表达受到抑制,诱导EMT的发生。

2.2 参与基底膜的破坏

在肿瘤发生的初始阶段,其外围常被一层基底膜包围,随着肿瘤浸润性的不断增强,肿瘤细胞释放出一些分泌性蛋白,促使基底膜结构破坏,以利于肿瘤细胞的浸润。在基底膜降解的过程中基质金属蛋白酶类(MMPs)有至关重要的作用^[19]。MMP家族是一类活性依赖于锌离子的肽链内切酶,主要调控细胞外基质降解、组织重建以及细胞间多种可溶性因子的活性,该家族中过量表达的MMP-2、MMP-9和MT1-MMP(MMP-14)可以通过降解基底膜的主要组成部分——IV型胶原蛋白,进而促进肿瘤的浸润和转移^[20]。Fong等^[21]对发生转移的乳腺癌细胞的研究表明,抑制Id-1的表达,MT1-MMP表达水平也随之下调,肿瘤的侵袭能力明显降低,说明Id-1通过抑制MMP蛋白的表达,起到抑制肿瘤浸润、转移的作用。

3 促进肿瘤中血管的发生

血管发生在肿瘤发生过程中有重要的作用,它为肿瘤生长提供充足的养料,也为肿瘤的远处转移提供必要的条件。血管生成包括四个连续的过程:血管内皮细胞外基质的降解,血管内皮细胞的增殖、迁移和血管内皮细胞形成管型结构^[22]。这一过程受到多种细胞因子的调控,主要有血管内皮细胞生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子(HIF)、肝细胞生长因子(HGF)等^[11]。其中,VEGF作为最重要的促进肿瘤血管生成的因子之一,不但能促进血管内皮细胞增殖,还能促进血管内皮细胞形成管型结构。

Lyden等^[23]研究发现Id-1/Id-3双敲除小鼠的血管内皮细胞中VEGF和VEGF受体的表达量均降低,故推测Id-1和VEGF之间可能存在某些联系。Ling等^[24]通过对前列腺癌的研究发现,Id-1在前列腺癌细胞中的异位表达可诱导VEGF表达水平升高,通过应用RNA干扰的方法抑制Id-1的表达,发现VEGF的表达水平也明显下降。Lee等^[25]对肝癌细胞的研究也发现Id-1可以通过HIF介导VEGF的活化。上述研究均证实Id-1可以有效地活化VEGF,促进肿瘤中VEGF的表达。

此外, 有学者研究发现 Id-1 不但可以促进 VEGF 的表达, 还可以抑制凝血酶敏感蛋白 (thrombospondin-1, TSP-1) 的表达^[9, 26]。TSP-1 具有诱导内皮细胞凋亡, 抑制血管内皮细胞迁移, 阻止管型结构的形成的作用, 被认为是体内最主要的血管生成抑制因子。因此 Id-1 可以通过促进 VEGF 表达、抑制 TSP-1 表达两方面共同作用, 诱导肿瘤中新血管的形成, 为肿瘤的生长和转移创造条件。

4 小结

经过多年的研究, Id-1 在肿瘤发生中的多重作用已成为不争的事实, 但是它在肿瘤发生中的作用机制尚不十分清楚。虽然发现了一些受 Id-1 调控的下游因子, 但与其相关的调控网络尚未建立。近年来, 越来越多的研究者试图通过抑制恶性肿瘤中 Id-1 的表达, 达到治疗肿瘤的目的。Liu 等^[8]选择 RNA 干扰的方法抑制腺样囊性癌细胞中 Id-1 的表达, 取得了一定的成果。但由于实验方法的限制, 目前的研究大多只停留在动物实验阶段, 距应用于临床还有不小的距离。因此, 对 Id-1 在肿瘤发生中的作用机制及其在肿瘤治疗中应用的研究, 将是今后研究努力的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Benezra R, Davis RL, Lockshon D, et al. The protein Id: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins. *Cell*, 1990, 61(1): 49-59
- [2] Asirvatham AJ, Schmidt MA, Chaudhary J. Non-redundant inhibitor of differentiation (Id) gene expression and function in human prostate epithelial cells. *Prostate*, 2006, 66(9): 921-35
- [3] Yang HY, Liu HL, Ke J, et al. Expression and prognostic value of Id protein family in human breast carcinoma. *Oncol Rep*, 2010, 23(2): 321-8
- [4] Li B, Tsao SW, Li YY, et al. Id-1 promotes tumorigenicity and metastasis of human esophageal cancer cells through activation of PI3K/AKT signaling pathway. *Int J Cancer*, 2009, 125(11): 2576-85
- [5] Forootan SS, Wong YC, Dodson A, et al. Increased Id-1 expression is significantly associated with poor survival of patients with prostate cancer. *Hum Pathol*, 2007, 38(9): 1321-9
- [6] Maw MK, Fujimoto J, Tamaya T. Overexpression of inhibitor of DNA-binding (ID)-1 protein related to angiogenesis in tumor advancement of ovarian cancers. *BMC Cancer*, 2009, 9: 430
- [7] Nishimine M, Nakamura M, Mishima K, et al. Id proteins are overexpressed in human oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med*, 2003, 32(6): 350-7
- [8] Liu P, Liu S, Qi H, et al. Effects of silencing Id-1 in cell culture of human adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol*, 2009, 45(9): 783-8
- [9] Straume O, Akslen LA. Strong expression of ID1 protein is associated with decreased survival, increased expression of ephrin-A1/EPHA2, and reduced thrombospondin-1 in malignant melanoma. *Br J Cancer*, 2005, 93(8): 933-8
- [10] Ling MT, Wang X, Zhang X, et al. The multiple roles of Id-1 in cancer progression. *Differentiation*, 2006, 74(9-10): 481-7
- [11] Lee JY, Kang MB, Jang SH, et al. Id-1 activates Akt-mediated Wnt signaling and p27 (Kip1) phosphorylation through PTEN inhibition. *Oncogene*, 2009, 28(6): 824-31
- [12] Norton JD. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis. *J Cell Sci*, 2000, 113(22): 3897-905
- [13] Lee TK, Man K, Ling MT, et al. Over-expression of Id-1 induces cell proliferation in hepatocellular carcinoma through inactivation of p16INK4 α /RB pathway. *Carcinogenesis*, 2003, 24(11): 1729-36
- [14] Prabhu S, Ignatova A, Park ST, et al. Regulation of the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 by E2A and Id proteins. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(10): 5888-96
- [15] Kim H, Chung H, Kim HJ, et al. Id-1 regulates Bcl-2 and Bax expression through p53 and NF- κ B in MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(2): 287-96
- [16] Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell*, 2008, 14(6): 818-29
- [17] Kondo M, Cubillo E, Tobiume K, et al. A role for Id in the regulation of TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Cell Death Differ*, 2004, 11(10): 1092-101
- [18] Di K, Wong YC, Wang X. Id-1 promotes TGF- β 1-induced cell motility through HSP27 activation and disassembly of adherens junction in prostate epithelial cells. *Exp Cell Res*, 2007, 313(19): 3983-99
- [19] Kang JH, Han IH, Sung MK, et al. Soybean saponin inhibits tumor cell metastasis by modulating expressions of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2. *Cancer Lett*, 2008, 261(1): 84-92
- [20] Murakami M, Sakai H, Kodama A, et al. Activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 by membrane type 1-MMP and abnormal immunolocalization of the basement membrane components laminin and type IV collagen in canine spontaneous hemangiosarcomas. *Histol Histopathol*, 2009, 24(4): 437-46
- [21] Fong S, Itahana Y, Sumida T, et al. Id-1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(23): 13543-8
- [22] 张涛, 江普查. 分化抑制因子 Id1 与恶性肿瘤血管生成的研究进展. *鄯阳医学院学报*, 2009, 28(1): 98-101
- [23] Lyden D, Young AZ, Zagzag D, et al. Id1 and Id3 are required for neurogenesis, angiogenesis and vascularization of tumour xenografts. *Nature*, 1999, 401(6754): 670-7
- [24] Ling MT, Lau TC, Zhou C, et al. Overexpression of Id-1 in prostate cancer cells promotes angiogenesis through the activation of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Carcinogenesis*, 2005, 26(10): 1668-76
- [25] Lee TK, Poon RT, Yuen AP, et al. Regulation of angiogen-

esis by Id-1 through hypoxia-inducible factor-1 α -mediated vascular endothelial growth factor up-regulation in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(23): 6910-9

[26] Volpert OV, Pili R, Sikder HA, et al. Id-1 regulates angiogenesis through transcriptional repression of thrombospondin-1. *Cancer Cell*, 2002, 2(6): 473-83