

文章编号 1006-8147(2017)06-0569-05

综述

KLHL6 在肿瘤研究中的进展

刘惠芳,邓靖宇 综述,梁寒 审校

(天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津300060)

摘要 随着分子生物学技术突飞猛进的发展,越来越多的蛋白超家族被发现、更新,肿瘤的诊断治疗手段不断改进正是得益于此。Kelch 样蛋白 6 (KLHL6) 是 Kelch 超家族蛋白中的一员。国内外多项研究表明 KLHL6 基因的突变与多种肿瘤的发生及远处转移有关。本文就 KLHL6 的结构、特点及其改变在肿瘤发生发展中作用的研究进展进行综述。

关键词 KLHL6;结肠癌;乳腺癌;慢性淋巴细胞白血病

中图分类号 R730

文献标志码 A

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下,细胞遗传物质发生改变,在基因水平上失去了对其生长的正常调控,导致细胞异常增殖而形成的新生物。肿瘤的预防、诊断、治疗是目前医学领域研究的重大课题。在肿瘤发生、发展的多阶段演变过程中,伴随着一系列分子事件的发生,包括癌基因激活、抑癌基因失活等。随着流行病学研究的不断深入以及分子生物技术的蓬勃发展,越来越多的研究人员开始关注并致力于 DNA 测序及肿瘤标志物的研究。目前部分恶性肿瘤治疗策略的制定与 DNA 测序技术进行的突变检测密切相关。肿瘤标志物(tumor markers, TM)是指伴随肿瘤出现或在肿瘤中含量大大超过正常组织,可以提示体内肿瘤存在的物质。通常包括抗原、酶、受体、激素或代谢产物等形式的蛋白质、癌基因和抑癌基因及其相关产物等成分,例如 Kelch 基因家族及其表达的蛋白质。Kelch 基因家族是指包含 Kelch 重复元件的一系列基因的集合。在 Kelch 结构域被发现后的 20 多年间,众多学者都致力于其结构及功能的研究且不断取得新的进展。在哺乳动物中,已经有 40 多种 Kelch 蛋白被报道^[1]。Kelch 样蛋白 6(Kelch-like protein 6, KLHL6)是 Kelch 超家族蛋白 BTB/Kelch 亚家族中的一员,在肿瘤组织和机体正常组织中都广泛表达。其编码基因的突变与慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)等肿瘤的发生发展密切相关^[2-3]。

1 Kelch 家族及其重要成员

1.1 Kelch 家族的结构及特点 Kelch 样 (Kelch-like, KLHL)基因是存在于人体中具有重要功能的基因家族,该基因家族所编码的蛋白质都包含 Kelch 结构域。与大多数真核生物的 mRNA 是单顺反子不同, Kelch 基因的转录产物 mRNA 上共包括 ORF1、ORF2 两个开放阅读框,二者被终止密码子 UGA 所分隔。最终的翻译产物至少有两种:一种较短

的蛋白由 ORF1 所编码,且数量较多;另外一种较长的蛋白由 ORF2 及 ORF1 共同编码,此时终止密码子被抑制,但具体的抑制机制不清,可能与位于 UGA 前后的密码子 AUG 有关。Kelch 家族蛋白是一类肌动蛋白结合蛋白(acting-binding proteins, ABPs),可以控制肌动蛋白微丝的组装和解聚,这就提示 Kelch 蛋白可能参与调节细胞骨架形态及伪足的形成,而伪足运动是癌细胞转移的重要机制之一^[4]。

Kelch 重复元件由 4~7 个 Kelch 构象组成,每个 Kelch 构象是由 4 条链组成的 β 折叠,包含 44~56 个氨基酸残基,这些 Kelch 构象重复串联形成 β 螺旋桨三级结构,每个 Kelch 构象相当于 β 螺旋的一个桨叶围绕中心轴排列,应用生物信息学技术发现 Kelch 结构域是进化上保守的结构域,并随着进化的发展广泛分布于生物体内^[5],进化保守的结构意味着其具有重要的生物学功能, Kelch 结构域在细胞间相互作用、细胞骨架形态、基因表达调控及蛋白质结合方面发挥重要作用^[6]。Kelch 结构域存在于许多不同多肽及蛋白质中,同时也是多种蛋白质间相互作用的位点。在不断发展丰富的 Kelch 家族中,越来越多的成员被发现存在于细胞内及细胞外并具有多种生物活性。

Kelch 超家族蛋白分为多个亚组,除了 Kelch 结构域,通常还包括 BTB/POZ 结构域及 BACK 结构域,编码 KLHL 蛋白的外显子有 1 到 15 个不等^[7]。尽管 BTB 结构域最初发现于果蝇的转录因子中,但最近的研究发现,所有的真核生物中均表达有 BTB 结构域蛋白,可存在于许多 Kelch 蛋白及锌指蛋白的氨基端。BTB 蛋白是 E3 泛素连接酶的桥头蛋白,可分为 BTB-ZF、BTB-BACK-Kelch、MATH-BTB 等亚家族并具有相应的分子生物学功能,包含 BTB 结构域的锌指蛋白通常含有保守氨基酸,不论在果蝇还是小鼠及人类的进化过程中都比较保守^[8-10];BTB/POZ 结构域具有促进蛋白质结合及二聚化反应的功能;BACK 结构域首次被发现是存在于 BTB-Kelch 蛋白中的包含 130 个氨基酸残基的保守区域,虽然 BACK 结构域的具体功能尚不明确,但是其编码基因的突变与人类脑肿瘤、胆囊癌等疾病的发生有关^[11]。正是这些构象的不同结构特征及作用特点使得 KLHL 家族蛋白成员具有

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81572372);重大慢性非传染性疾病防控研究(2016YFC1303202);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC24800)

作者简介 刘惠芳(1991-),女,硕士在读,研究方向:胃癌的临床及基础研究;通信作者:梁寒, E-mail: tjlianghan@126.com。

重要的生理功能,虽然其在生物体内尤其是哺乳动物体内的作用尚未明确,但已有多项体外实验表明 Kelch 蛋白参与一系列生物学反应过程,比如细胞骨架形态的稳定及重塑、细胞的迁移等,其编码基因的突变与人类肿瘤等疾病的发生关系密切^[6]。

1.2 Kelch 蛋白家族的重要成员 Kelch 蛋白是由多个研究中心在不同的实验中发现的,依据其被发现的先后顺序被命名并依次纳入 Kelch 蛋白家族。目前,已有 40 多个 KLHL 基因被 HUGO 基因命名委员会 (HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC)命名并分类,标准的 KLHL 蛋白通常含有 1 个 BTB/POZ 域、1 个 BACK 域及 5~6 个 Kelch 域,但各个成员的构成都不尽相同,这取决于可以用来检测它们蛋白质序列的蛋白预测程序^[7]。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1)即 KLHL19,是目前研究较清楚的 KLHL 家族成员。Keap1 共包含 6 个 Kelch 重复结构域,该区域富含多个蛋白质结合位点,涉及与细胞质肌动蛋白、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)的结合。Keap1 作为 Nrf2 与肌动蛋白骨架的桥梁蛋白可将 Nrf2 锚定于细胞质中,并通过 Cullin3 依赖的 E3 泛素连接酶不断将 Nrf2 泛素化降解以维持在正常水平,此时 Nrf2 的信号通路处于关闭状态,当受到外来氧化剂等刺激时,Nrf2 与 Keap1 分离,与细胞核中位于启动子区域的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合,进而促进其下游基因表达 II 相解毒酶 (phase 2 detoxifying enzyme)等蛋白,参与机体氧化-还原平衡的调节。正常情况下,转录因子 Nrf2 通过激活其信号通路可对抗环境中致癌物质、亲电试剂等对机体的伤害作用,抑制肿瘤的发生。但是过多的活化 Nrf2 亦会对肿瘤的发生及肿瘤细胞的生长起到促进作用。Keap1 基因突变会改变其所编码的 Keap1 蛋白的功能,影响其对于 Cullin3 依赖的 E3 泛素连接酶介导的对于 Nrf2 泛素化降解的促进作用,使得 Nrf2 的基础水平及活化后水平都不断升高,进一步促进 ARE 下游基因的转录活性,氧化应激反应蛋白高表达,可有利于肿瘤细胞的生长^[11]。KLHL6 基因的 A/G 核苷酸改变及其初级转录产物的剪切障碍参与自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD)的发生,且通常表现为母系遗传^[12]。KLHL5 是一种已经在人体成功克隆的 Kelch 蛋白,正如其他家族成员一样,KLHL5 的 BTB 结构域及 Kelch 结构域分别位于蛋白的氨基端和羧基端,基因定位于人染色体的 4p14,长度为 59.8 kbp,应用 Northern 印迹分析发现在卵巢、肾上腺及甲状腺中有大量 KLHL5 的转录产物,在前列腺、睾丸、脊髓、淋巴结及气管中的含量较低,其他组织中则未检测到^[13]。

1.3 KLHL6 的功能特点 KLHL6 是 Kelch 超家族蛋白中的一员,在哺乳动物体内,是继 Keap1 和 KLHL10 之后被阐述的第 3 个 BTB/Kelch 蛋白^[14]。KLHL6 定位于人染色体 3q27.1,长度为 6.3 kbp,含有 7 个外显子。KLHL6 蛋白有很强的核定位信号,可将其定位于细胞核。KLHL6 蛋白的氨基端有 1 个 BTB/POZ 结构域,羧基端有 5 个 Kelch 构象组成的重复结构域,同时中间部分也含有 BTB 结构域^[15]。其表达从斑马鱼到人类都高度保守。KLHL6 被认为是生发中心 (germinal center

, GC)的免疫标记物,在 B 淋巴细胞系发生的各个阶段持续表达,而在生发中心 B 细胞中的表达明显上调。2005 年 Kroll 等^[14]为了研究 KLHL6 在生物体内的作用,建立小鼠 KLHL6 突变模型,实验结果发现 KLHL6 缺乏型小鼠的原始 B 细胞及前体 B 细胞数量正常而成熟 B 细胞减少,即 B 细胞成熟障碍,且抗原依赖性生发中心反应减弱,与野生型 B 细胞相比, KLHL6 缺乏型 B 细胞抗原受体 (B-cell receptor, BCR)结合抗原的能力减弱,BCR 信号转导通路受损,因此可以认为 KLHL6 在 BCR 信号转导过程中及生发中心的结构功能方面有重要作用。BCR 信号通路对于 B 细胞的生存及发育至关重要,B 细胞恶性肿瘤的进展亦是由其介导,该通路上的几个重要激酶的基因突变及过度活化将有助于 B 细胞肿瘤的发生、发展及抗肿瘤药物耐药性的产生。基于此笔者可以认为,KLHL6 是人体内的一种原癌基因,在正常情况下其表达产物可促进 B 细胞的成熟,对维持机体正常功能必不可少;而在突变后可导致其表达产物上调,进而增强 BCR 结合抗原的能力,持续激活 BCR 信号通路,导致白血病及淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤的发生。CCCTC 序列结合因子 (CCCTC-binding factor, Ctc-f)是一种锌指蛋白,可与 DNA 中 CCCTC 序列结合调节巨噬细胞中的基因表达情况,有研究指出,Ctc-f 可通过调节巨噬细胞分泌 TNF- α 等细胞因子抑制细胞增殖、侵袭及转移,促进细胞凋亡,而 Ctc-f 缺乏型小鼠巨噬细胞中的 KLHL6 表达上调^[16],推测 KLHL6 对肿瘤促进作用的潜在机制可能是:抑制 TNF- α 等的分泌进而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移。因此,KLHL6 有望成为恶性肿瘤的潜在治疗靶点,可通过基因敲除减少 KLHL6 的表达或应用特异性抑制剂拮抗 KLHL6 对 BCR 信号通路的间接激活作用,为我们认识肿瘤的发生机制提供了新的视角,也为其预防和治疗提供新的思路和方法。

2 KLHL6 在肿瘤研究中的进展

2.1 结肠癌 结肠癌是胃肠道的常见恶性肿瘤,组织学类型以腺癌最为常见,近年来尤其在我国大城市中,其发病率呈明显上升趋势,尽管结肠癌的转移途径以直接蔓延为主,但淋巴转移及血行播散亦是不可忽视的远处转移途径。Lan 等^[17]为了探讨结肠癌个体不同部位肿瘤组织的异质性,从 1 位伴有淋巴道及血道转移的 40 岁女性结肠癌患者获取组织标本,研究标本分别取自原发肿瘤、淋巴道转移瘤及肝转移瘤,然后对组织标本分别进行全基因组测序分析,结果发现,原发肿瘤组织与淋巴道转移瘤及肝转移瘤组织之间、淋巴道转移瘤与肝转移瘤组织之间的基因表达谱及表达水平均不同,其中 KLHL6 在淋巴道转移瘤及肝转移瘤中的表达增加约 30 倍,由此可以推测 KLHL6 的过度表达可能参与结肠癌的远处转移,但其促进转移的具体分子机制及相关信号通路尚未可知,同时该基因在胃癌、食管癌及直肠癌等其他消化道肿瘤中是否有相同的作用,都需要进一步实验来明确。除此之外,Kelch 家族的 Keap1 在结肠腺癌中的阳性表达率明显高于其在正常结肠黏膜中的阳性表达率 ($P < 0.05$)^[18],这就提示 Keap1 与结肠癌的发生也有一定关系,但具体机制仍不清楚。

2.2 乳腺癌 目前乳腺癌仍是女性癌症患者死亡的主要原因

因,尽管早期发现、早期治疗、辅助治疗及新辅助治疗等不断取得可喜进展,其总体治疗效果还不甚令人满意,而远处转移是影响乳腺癌患者治愈率及生存率的重要因素。据统计,转移性乳腺癌的5年生存率约为25%^[19-20],因此若能明确可导致乳腺癌远处转移的基因改变,在初次诊断时就能够发现那些具有远处转移高风险性(high risk for distant metastasis, HRM)的患者,制定针对性的治疗策略,必将有助于治疗效果的改善,提高远期生存率。癌症患者的体细胞可有大量突变发生,而其中只有一小部分所谓的驱动基因对肿瘤的发生及转移是至关重要的。为了探索可以增加乳腺癌远处转移风险新的基因,Ji-Hyun 等^[21]应用外显子及RNA测序技术对所收集到的78例乳腺癌病例进行分析,结果发现不足一半的病例中可见这些新的突变基因,并不像以往文献报道的相关基因的突变率那么高,其中包括KLHL6在内的20种基因只在转移高风险组($n=22$)检测到,而在转移低风险组($n=56$)未见突变,由此可见KLHL6的突变与乳腺癌的转移有关。笔者仍需要大量的临床及基础研究结果,来明确KLHL6与乳腺癌远处转移之间相关性的具体机制,并有望将KLHL6突变作为乳腺癌患者远处转移风险的一个有效的预测,协助治疗并提高预后评估的准确性。

2.3 结膜鳞状细胞癌 结膜鳞状细胞癌是发生于球结膜及睑结膜表面的非色素沉着性上皮性肿瘤。目前对于可导致肿瘤发生的驱动基因的改了解还较少,有研究发现,与正常结膜组织相比,在结膜鳞状细胞癌的肿瘤组织中发现基质金属蛋白酶MMP-9和MMP-11表达增高约30倍,钙结合蛋白S100A2表达增高约20倍,而位于3号染色体的KLHL6的表达水平上调约10倍^[22],这就提示了KLHL6的高表达和结膜鳞状细胞癌之间的关联,KLHL6可能参与结膜鳞状细胞癌的发生、发展。

2.4 小细胞肺癌 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是起源于肺神经内分泌细胞的高度恶性肿瘤组织,与吸烟关系密切,可较早出现淋巴道及血道转移,预后较差。有实验指出,在77%的原发小细胞肺癌肿瘤组织中可检测到KLHL6基因的甲基化,并认为甲基化导致的功能失活可能与小细胞肺癌的发生有关^[23],而这与其他研究中KLHL6突变后表达上调的情况不同。

2.5 慢性淋巴细胞白血病 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种进展缓慢的B淋巴细胞增殖性肿瘤,以外周血、骨髓、脾脏和淋巴结等组织中出现大量克隆性B细胞为特征,是西方国家最常见的白血病类型。大量CLL患者的临床异质性提示我们CLL所包括的不同亚型代表着不同的临床表现及预后结局,因此,探求可以代表CLL亚型分类的生物标志物将有助于疾病的预防、诊断和治疗。随着二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的应用,对体内与疾病发生进展及预后相关的重要信号通路产生影响的高频突变基因不断被发现,与CLL发生进展有关的基因改变也越来越清晰^[24-25],这无疑将为我们提供新的治疗方向,有利于为患者制定个性化的精准治疗方案,在以往治疗的基础上提高疗效,降低毒副作用。虽然KLHL6在慢性淋巴细胞白血病预后评价等方面的作用机制还不如p53等抑癌

基因那样清楚,但目前已有多项测序工作表明KLHL6是慢性淋巴细胞白血病的高频突变位点。高通量的二代测序技术已经发现在慢性淋巴细胞白血病中存在多个高频突变位点,其中包括KLHL6^[2]。2010年Puente等^[26]应用全基因组测序法(whole-genome sequencing),通过对363位CLL患者的突变基因的分析发现了4个高频突变基因:NOTCH1、XPO1、MYD88、KLHL6,其数据分析表明KLHL6基因突变最常发生于有免疫球蛋白重链可变区(IgHV)基因体细胞突变的慢性淋巴细胞白血病患者,无IgHV基因突变的病例则较少。而具有IgV基因突变的CLL患者的中位生存时间明显大于没有IgV基因突变的CLL患者的中位生存时间。因此我们可以推测,发生KLHL6基因突变的慢性淋巴细胞白血病患者预后较好,生存期较无KLHL6突变者为长,但其在CLL中的确切作用还未明确。因此,对KLHL6的进一步研究意义重大,可能会使CLL的临床治疗及预后评估迈上一个新的台阶。

2.6 弥漫大B细胞淋巴瘤 Trifonov等^[27]在头颈部弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)研究中,应用MutComFocal技术检测肿瘤组织中目标基因的拷贝数变异(copy number variation, CNV)及点突变情况,并综合二者数据来辨别对疾病发生有重要作用的驱动基因,研究人员对78例局部组织样本利用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)分析判断基因拷贝数变异,对65例样本利用全外显子测序判断点突变情况,试验结果发现23%病例有KLHL6基因拷贝数增加,8%病例有KLHL6基因点突变,结合癌基因及抑癌基因的特点,可以认为KLHL6是促进DLBCL发生的癌基因。另外,KLHL6在急性髓系白血病中的拷贝数增加也与这一结论相符^[28]。

2.7 滤泡性淋巴瘤 滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的第二大亚型,发病率仅次于弥漫大B细胞淋巴瘤。目前临床对于滤泡性淋巴瘤的诊断,除了活组织检查还可以依靠检测外周血细胞是否有Bcl-2/IgH基因重排来辅助诊断并与良性滤泡性淋巴瘤相鉴别,但正常人外周血中也可见Bcl-2/IgH基因重排,导致其应用受限,因此新的分子标志物的出现将有助于该病诊断技术的提高。2011年有实验表明KLHL6是FL的高频突变基因^[29]。1年后Weigert等^[3]对两名2/3期滤泡性淋巴瘤患者进行研究,她们分别是异基因造血细胞移植(hematopoietic cell transplantation, HCT)及供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusions, DLI)的捐献者及接受者,在造血细胞移植及淋巴细胞输注7年后相继出现浅表淋巴结肿大并被诊断为滤泡性淋巴瘤,二者肿瘤细胞的形态学及免疫组化结果都高度相似。研究人员应用外显子测序技术(exome sequencing)发现他们的突变基因有15例相同之处,同时应用超深测序技术发现,其中包括KLHL6在内的14处突变基因均源于供者淋巴细胞输注,并且发现KLHL6的改变是其编码基因6号外显子的插入性突变。由此可以认为,造血干细胞移植后发生的捐赠起源的滤泡性淋巴瘤与KLHL6基因的突变可能有关联,也再次印证了KLHL6与B淋巴细胞的相关性。

2.8 边缘区淋巴瘤 边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma,

MZL) 是指淋巴滤泡与淋巴外套之间起源的非霍奇金淋巴瘤。硬脑膜边缘区淋巴瘤是较罕见的原发于中枢神经系统的恶性肿瘤,该疾病通常只有单发肿块,由于其临床表现及影像学特征都与脑膜瘤非常相似,故在诊断时鉴别难度较大。目前关于硬脑膜边缘区淋巴瘤染色体畸变的数据有限,因此努力探索新的基因突变位点将有助于该病的诊断和鉴别诊断。Ganapathi 等^[30]运用全基因组测序及靶向基因突变检测技术,对 14 例硬脑膜边缘区淋巴瘤成年患者进行基因检测,在分析对于边缘区 B 淋巴细胞的生成、成熟及维持动态平衡非常重要的高频突变基因 NOTCH2 及 TNFAIP3 的同时,也检测到了另外 2 个新的异常基因,其中一个即是 KLHL6,在进行 KLHL6 基因靶向分析的 11 个病例中共有 2 名患者表现出 KLHL6 基因位点的突变。另有研究在脾边缘区淋巴瘤患者的肿瘤组织中检测到 KLHL6 的突变:位于 3 号染色体上的密码子 A-C 置换导致的错义突变^[31]。在鉴别出相关的突变基因之后,我们需要更多更大型的实验来阐明这些基因的重要功能及与该病预后情况的关联。

2.9 霍奇金淋巴瘤 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 是一种较罕见的原因不明的 B 细胞恶性肿瘤。包括结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤和经典型霍奇金淋巴瘤两大类。2009 年 Nam-Cha 等^[32]对 16 例富于淋巴细胞型霍奇金淋巴瘤,68 例结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤以及 59 例其他类型的经典霍奇金淋巴瘤进行研究,应用抗体免疫标记技术检测肿瘤组织中 KLHL6 的表达水平。实验结果为,富于淋巴细胞型霍奇金淋巴瘤、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤、其他经典霍奇金淋巴瘤患者表达 KLHL6 的比例分别为:69%、78%、40%。KLHL6 在霍奇金淋巴瘤中的高表达预示其可能参与疾病的发生发展,结合其在 B 细胞及 BCR 信号通路中的作用,考虑 KLHL6 可能通过影响 BCR 信号转导过程参与 HL 的发生发展过程,但其具体机制尚不清楚,有待更多的实验研究进一步阐明。

3 小结

目前在全世界范围内,随着肿瘤发病率的不断升高,癌基因、抑癌基因以及肿瘤标志物的研究也越来越受到重视。突变基因的研究对肿瘤的治疗意义重大,可以成为我们进行靶向治疗的潜在位点。随着高通量检测技术的发展、基因组学和蛋白组学等不同“组学”研究的深入、大数据分析的兴起,必将极大地推动我们对肿瘤发生机制的研究,全面认识和控制肿瘤并非遥不可及。据文献报道,KLHL6 作为体内的癌基因,与结肠癌及乳腺癌等实体肿瘤的远处转移有关,但大都局限于对临床数据资料的整理及分析,其影响肿瘤转移的具体分子机制、信号通路尚需大量的实验研究来阐明。若能明确其具体机制,我们有望通过基因编辑等手段,使得 KLHL6 成为肿瘤治疗的新的靶标。同时,KLHL6 的改变是否还与其他一些肿瘤相关,也是需要引起我们注意和思考的问题。近年来测序技术、芯片技术、质谱技术等高通量筛选技术呈爆炸式发展,相信 KLHL6 在肿瘤中的发现和筛选研究也将不断取得突破性进展。

参考文献:

[1] 肖枫,宋宏涛,魏群.哺乳动物中 Kelch 超家族蛋白的结构与功

能[J].生物化学与生物物理进展,2011,38(3):210

- [2] Sutton L A, Ljungström V, Mansouri L, et al. Targeted next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia: a high-throughput yet tailored approach will facilitate implementation in a clinical setting[J]. Haematologica, 2015,100(3):370
- [3] Weigert O, Kopp N, Lane A A, et al. Molecular ontogeny of donor-derived follicular lymphomas occurring after hematopoietic cell transplantation[J]. Cancer Discov, 2012,2(1):47
- [4] Xue F, Cooley L. Kelch encodes a component of intercellular bridges in drosophila egg chambers[J]. Cell,1993,72(5):681
- [5] Bork P, Doolittle R F. Drosophila kelch motif is derived from a common enzyme fold[J]. J Mol Biol,1994,236(5):1277
- [6] Adams J, Kelso R, Cooley L. The kelch repeat superfamily of proteins: propellers of cell function[J]. Trends Cell Biol, 2000,10(1):17
- [7] Dhanoa B S, Cogliati T, Satish A G, et al. Update on the kelch-like (KLHL) gene family[J]. Hum Genomics, 2013,7:13
- [8] Canning P, Cooper C D, Krojer T, et al. Structural basis for Cul3 protein assembly with the BTB-Kelch family of E3 ubiquitin ligases[J]. J Biol Chem, 2013,288(11):7803
- [9] Siggs O M, Beutler B. The BTB-ZF transcription factors[J]. Cell Cycle, 2012,11(18):3358
- [10] 李衍梁,梁雅灵,徐勇.泛素连接酶 Cullin3 的研究进展[J].广东医学, 2015,52(20):3239
- [11] 林晓萍,李雯,沈华浩.抗氧化应激转录因子-Nrf2 的研究进展[J].中国病理生理杂志, 2011,27(6):1234
- [12] Matsunami N, Hensel C H, Baird L, et al. Identification of rare DNA sequence variants in high-risk autism families and their prevalence in a large case/control population[J]. Mol Autism, 2014,5(1):5
- [13] Wang S, Zhou Z, Ying K, et al. Cloning and characterization of KLHL5, a novel human gene encoding a kelch-related protein with a BTB domain[J]. Biochem Genet, 2001,39(7/8):227
- [14] Kroll J, Shi X, Caprioli A, et al. The BTB-kelch protein KLHL6 is involved in B-lymphocyte antigen receptor signaling and germinal center formation[J]. Mol Cell Biol, 2005,25(19):8531
- [15] Gupta -Rossi N, Storck S, Griebel P J, et al. Specific over-expression of deltex and a new Kelch-like protein in human germinal center B cells[J]. Mol Immunol, 2003,39(13):791
- [16] Nikolic T, Movita D, Lambers M E, et al. The DNA-binding factor Ctef critically controls gene expression in macrophages[J]. Cell Mol Immunol, 2014,11(1):58
- [17] Lan H, Jin K, Xie B, et al. Heterogeneity between primary colon carcinoma and paired lymphatic and hepatic metastases[J]. Mol Med Rep, 2012,6(5):1057
- [18] 王敏,齐莹莹,陈朔,等.结肠肿瘤中 UGT1A, Nrf2, Keap1 蛋白表达及意义[J].中华内科杂志,2012,51(7):531
- [19] Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006[J]. CA Cancer J Clin, 2006,56(3):168
- [20] Hayat M J, Howlader N, Reichman M E, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program[J]. Oncologist, 2007, 12(1):20
- [21] Lee J H, Zhao X M, Yoon I, et al. Integrative analysis of mutational and transcriptional profiles reveals driver mutations of metastatic

- breast cancers[J]. Cell discovery, 2016,2:16025
- [22] Mahale A, Alkatan H, Alwadani S, et al. Altered gene expression in conjunctival squamous cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2016,29(5): 452
- [23] Kalari S, Jung M, Kernstine K H, et al. The DNA methylation landscape of small cell lung cancer suggests a differentiation defect of neuroendocrine cells[J]. Oncogene, 2013,32(30):3559
- [24] Rose-Zerilli M J, Gibson J, Wang J, et al. Longitudinal copy number, whole exome and targeted deep sequencing of good risk 1GHV-mutated CLL patients with progressive disease[J]. Leukemia, 2016, 30(6):1301
- [25] Sutton L A, Rosenquist R. The complex interplay between cell-intrinsic and cell-extrinsic factors driving the evolution of chronic lymphocytic leukemia[J]. Semin Cancer Biol, 2015,34:22.
- [26] Puente X S, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia[J]. Nature, 2011,475(7354):101
- [27] Trifonov V, Pasqualucci L, Dalla Favera R, et al. MutComFocal: an integrative approach to identifying recurrent and focal genomic alterations in tumor samples[J]. BMC Syst Biol, 2013,7:25
- [28] Bullinger L, Krönke J, Schön C, et al. Identification of acquired copy number alterations and uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia using high-resolution single-nucleotide polymorphism analysis[J]. Leukemia, 2010,24(2):438
- [29] Morin R D, Mendez-Lago M, Mungall A J, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma[J]. Nature, 2011, 476(7360):298.
- [30] Ganapathi K A, Jobanputra V, Iwamoto F, et al. The genetic landscape of dural marginal zone lymphomas[J]. Oncotarget, 2016,7(28):43052
- [31] Martínez N, Almaraz C, Vaqué J P, et al. Whole-exome sequencing in splenic marginal zone lymphoma reveals mutations in genes involved in marginal zone differentiation[J]. Leukemia, 2014, 28(6): 1334
- [32] Nam-Cha S H, Montes-Moreno S, Salcedo M T, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: distinctive tumor and microenvironment markers[J]. Mod Pathol, 2009,22(8):1006
- (2017-03-28 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)06-0573-03

综述

LXA4 及其受体 FPR2 在不同母胎组织中表达水平的研究现状

董微 综述, 尹利荣 审校

(天津医科大学第二医院产科, 天津 300211)

摘要 妊娠是一个炎症反应过程, 过度激活的炎症反应与多种病理妊娠相关。脂氧素兼具抗炎及促进炎症消退作用, 是花生四烯酸的代谢产物。目前研究最活跃的为脂氧素 A4(LXA4), 其与甲酸基肽受体 2(FPR2) 结合发挥作用。研究 LXA4 及其受体在不同母胎组织中的表达水平, 可能为相关病理妊娠的预测及治疗提供新的依据。

关键词 脂氧素 A4; 妊娠; 胎盘; 子痫前期

中图分类号 R714.7

文献标志码 A

女性妊娠从受精卵着床直至分娩结束均与炎症反应有着密不可分的关系。适度的炎症反应是维持正常妊娠的重要条件之一, 而过度激活的炎症反应可能导致不良妊娠事件的发生如: 流产、早产、子痫前期等^[1-3]。脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4) 被认为兼具抗炎及促进炎症消退作用, 是维持局部炎症稳态的重要因子。近年来, 许多学者专注于 LXA4 及其甲酸基肽受体 2(formyl peptide receptor 2, FPR2) 在不同母胎组织中表达水平的研究, 以期找到有关病理妊娠的病因及发病机制, 本文就此方面的研究现状综述如下。

1 LXA4 的来源、合成途径及其受体

脂氧素(lipoxins, LXs) 是 Serhan 于 1984 年发现的二十烷(eicosanoids) 类家族中一类花生四烯酸(arachidonic acid, AA) 通过脂氧合酶(lipoxygenase, LO) 代谢的产物, 主要在炎症、

免疫等病理过程中通过跨细胞途径来合成。其分子结构中有 3 个羟基和 4 个共轭双键, 包括 LXA 和 LXB 两类, 二者均存在多种立体异构体。LXA4 的分子结构式为 5S,6R,15S-三羟-7,9,13-反-11 顺二十碳四烯酸, 其同分异构体为阿司匹林诱生的 LXA4(aspirin-triggered lipoxins, ATL) 即 15-epi-LXA4。

LXA4 的合成来源于两种不同的 LO, 通过跨细胞途径合成。(1) AA 在上皮细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞内被 15-LO 催化生成中间产物 15S-羟二十碳四烯酸{15(S)-HETE} 后, 再由中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞中的 5-LO 催化生成 LXA4。(2) 在血小板中 12-LO 和巨噬细胞或上皮组织中的 15-LO 能将中性粒细胞释放的白细胞三烯 A4(leukotriene, LTA4) 转化为 LXA4。(3) 在炎症、细胞因子、缺氧等作用下, 上皮细胞、血管内皮细胞、单核巨噬细胞等表达环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 阿司匹林使 COX-2 乙酰基化形成乙酰化复合物, 丧失原有的合成前列腺素的功能, 转而催化 AA 形成 15R-HETE, 通过多形核白细胞

基金项目 天津市卫生局科研基金资助(2013KZ100)

作者简介 董微(1977-), 女, 副主任医师, 博士, 研究方向: 围产医学; 通信作者: 尹利荣, E-mail: yinlirongfk@sina.com。