

乙醛脱氢酶2型与肿瘤相关性的研究进展

付怡如,时倩倩 综述,付丽 审校

(天津医科大学肿瘤医院乳腺病理科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津 300060)

摘要 乙醛脱氢酶2型(ALDH2)是乙醇氧化代谢过程中的关键酶,主要功能是将乙醛(ACE)代谢成无毒的乙酸。近年的研究表明,ALDH2基因多态性增加肿瘤的易感性,该酶的相关突变所致活性降低或失活导致ACE蓄积,进而影响遗传物质的复制及促进氧化应激,从而参与肿瘤的发生及侵袭、转移。此外ALDH2的表达水平也与肿瘤患者的预后相关。现就ALDH2的结构、功能及其肿瘤相关性研究进行综述。

关键词 乙醛脱氢酶2型;氧化代谢;肿瘤

中图分类号 R73

文献标志码 A

乙醛脱氢酶2型(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)属醛脱氢酶家族,为NAD(P)⁺依赖性酶,定位于线粒体基质,其主要功能是将乙醛代谢成无毒的乙酸,是乙醇氧化代谢过程中的关键酶。其活性位点存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),该位点的突变可致酶活性降低或失活,影响正常功能^[1]。多项研究表明,ALDH2在肿瘤发生、发展过程中起重要作用,ALDH2突变型个体乙醇相关肿瘤易感性增强^[2]。ALDH2突变型个体的酶活性降低或失活导致乙醛在体内蓄积,损伤遗传物质并干扰其修复,诱发细胞突变与增殖,从而参与肿瘤发生^[3-4]。乙醛还可通过增加体内的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)促进氧化应激,诱导Snail磷酸化及核易位,进而促进肿瘤侵袭与转移^[5]。此外有证据表明ALDH2可作为膀胱癌肿瘤干细胞的标志基因^[6],并通过多种通路参与肿瘤的侵袭与转移,ALDH2还可提高肿瘤对化疗药物的耐受性^[7-8]。本文就ALDH2与肿瘤相关性的研究进展综述如下。

1 ALDH2的结构与生理功能

1.1 ALDH2的结构 1985年,Hsu等^[9]利用cDNA探针和Southern印迹技术鉴定出ALDH2位于12号染色体。随后Womack等^[10]通过对比人、鼠和牛的序列,证明ALDH2定位于12号染色体长臂的远端。人ALDH2基因至少包含13个外显子和12个内含子,长度约44 kb。ALDH2基因编码517个氨基酸,其中包括含有17个氨基酸残基的信号肽。信号

肽与其他线粒体信号肽具有相似的结构特征,富含羟基和带正电荷的氨基酸(约占组成的41%),不含酸性氨基酸,且存在碱基和疏水残基的交替排列。ALDH2转录翻译得到分子量为5.6 kD的线粒体蛋白,4个ALDH2蛋白分子通过氢键和范德华力形成同源四聚体^[11]。氨基酸序列测定结果显示,ALDH2亚基的前7个氨基酸残基上存在-NH₂末端的异质性,其中巯基基团位于酶的催化中心,参与还原反应与二硫键的连接^[12]。

1.2 ALDH2的生理功能 ALDH2是乙醇代谢过程中的关键酶,其野生型的K_m值是同工酶ALDH1的十分之一,主要功能是将乙醛氧化成无毒的乙酸,避免乙醛在体内蓄积,从而保护机体的遗传物质及减弱氧化应激。ALDH2还可氧化4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)等脂质过氧化过程中产生的毒醛,在NAD(P)⁺参与下将毒醛氧化成对应的羧酸,降低对机体的损害。ALDH2尤其对肝脏细胞中4-HNE的清除起关键作用,也保护心脏免受氧化应激的损伤^[13]。

此外研究显示,ALDH2参与硝酸甘油(nitroglycerin, GTN)的转化,将三硝酸甘油酯转变为1,2-二硝酸甘油酯,进而在缺血性心脏病中发挥保护作用^[14]。Chen等^[9]通过蛋白组学研究,证明激活ALDH2可减少动物模型中的缺血性心肌损伤,并筛选出ALDH2激动剂Alda-1。在缺血事件发生前给予大鼠适量Alda-1可使梗死面积减少60%,其作用机制可能为抑制体内毒性醛的形成。在冠状动脉搭桥术中给予Alda-1,可保护患者的心肌组织。Nagano等^[16]证明线粒体ALDH2与体内GTN紧密相关。抑制ALDH2可介导机体硝酸盐耐受性,线粒体ROS可参与这种抑

基金项目 国家自然科学基金(81672637,81872164)

作者简介 付怡如(1995-),女,硕士在读,研究方向:乳腺浸润性微乳头状癌;通信作者:付丽, E-mail: fulijyb@hotmail.com。

制,因此临床常见的 GTN 耐受被视为一种以线粒体功能障碍为特征的代谢综合征^[17]。

2 ALDH2 参与肿瘤的发生、发展

2.1 ALDH2 基因多态性与肿瘤易感性 ALDH2 具有两种等位基因形式,分别为 ALDH2*1(野生型)和 ALDH2*2(突变型)。ALDH2 突变最常见于 rs671 位点的 SNP,该位点的鸟嘌呤(G)突变为腺嘌呤(A),致使谷氨酸(Glu)突变为赖氨酸(Lys)^[1, 18]。纯合突变型 ALDH2*2/*2(Lys/Lys)的酶活性几乎完全丧失,杂合突变型 ALDH2*1/*2(Glu/Lys)的酶活性下降约 30%~50%, K_m 值增大,无法发挥正常作用^[19]。

ALDH2 的基因多态性影响乙醛代谢速度,并调节机体对乙醛致癌作用的敏感性。ALDH2 基因突变引起的酶活性降低或失活导致乙醛积聚,而乙醛被国际肿瘤研究机构列为一类致癌物^[20]。多项流行病学研究表明,ALDH2 突变增加乙醇相关肿瘤的易感性,证明在癌变的过程中存在遗传因素与环境因素的相互作用^[2]。一项 Meta 分析结果显示,与野生型个体相比,ALDH2 rs671 突变的个体患癌的风险提高 20%^[21]。此外,ALDH2 基因多态性具有人种差异,ALDH2 Lys 等位基因是东亚人群特有的,携带者乙醛代谢能力显著降低^[20],因此东亚人患乙醇相关胃癌的风险可能高于欧美人^[22]。

2.2 ALDH2 失活引起的 DNA 损伤介导肿瘤发生 ALDH2 在乙醛代谢成乙酸的过程中起重要作用,ALDH2 突变导致酶失活或活性降低引起乙醛蓄积,损伤 DNA 进而参与肿瘤的发生,食道癌、胃癌、结直肠癌等消化系统肿瘤最为常见。过量乙醛与 DNA 形成加合物,引起移码突变,影响遗传物质的正常复制⁹。此外,大量的 DNA 加合物可激活细胞凋亡途径并驱动氧化应激诱导细胞凋亡^[23]。同时,ALDH2 的基因多态性也影响 DNA 加合物水平,ALDH2 突变型杂合子形成的 DNA 加合物较多^[24]。乙醛与 DNA 形成的加合物还会导致 DNA 点突变、DNA 单链断裂、DNA-DNA 交联微核、染色体畸变等遗传物质的变异^[25-27],累积的变异进一步诱发细胞突变,导致肿瘤发生。

乙醛不仅损伤 DNA,还干扰 DNA 的修复。其机制可能是抑制 DNA 甲基化并与维甲酸相互作用进而诱发癌变。除此之外,乙醛还可作用于甲基腺苷转移酶 1(methyladenosine transferase1, METT1),影响 DNA 和组蛋白的甲基化和乙酰化,此通路与乙醇性肝病的诱发相关:即通过降低视黄醇浓度,促进细胞增殖,进而导致癌变^[4]。

2.3 ALDH2 失活间接促进肿瘤的侵袭、转移 ALDH2

失活或活性降低使得乙醛在体内蓄积,过量的乙醛与谷胱甘肽结合抑制抗氧化防御系统,增加体内的 ROS,促进氧化应激导致肿瘤的侵袭与转移^[28-29]。Snail 是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程的关键转录因子,也是上皮细胞中一种有效的 E-钙黏蛋白阻遏物。其通过下调紧密连接蛋白和黏附连接蛋白的表达,破坏上皮的完整性,促进肿瘤的侵袭和转移^[30]。乙醛通过增加体内的 ROS 诱导 Snail 磷酸化及核易位,抑制上皮细胞中 E-钙黏蛋白的表达,促进 EMT,进而导致肿瘤的侵袭与转移^[5]。此外,乙醛通过激活 Snail 改变肠道通透性,破坏肠屏障,导致胃肠道和肝脏疾病的发生,包括炎症性肠病和肝硬化等^[31]。

2.4 ALDH2 参与肿瘤发展的其他可能机制 ALDH2 表达水平对不同类型的恶性肿瘤患者预后的影响并不一致。在肺癌组织中,ALDH2 的转录以及翻译水平显著低于癌旁正常组织,ALDH2 低表达患者的总生存率显著低于 ALDH2 高表达肺癌患者^[32]。在肝癌中的研究结果亦显示,ALDH2 在肝脏恶性肿瘤组织中的基因和蛋白水平均低于癌旁正常组织,且表达水平与侵袭能力呈负相关。Hou 等^[33]通过敲低或过表达 ALDH2,证明 ALDH2 通过调节 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路抑制肝癌细胞的转移,并且 ALDH2 的表达水平是总生存率的独立危险因素。但 Chen 等^[34]研究发现,转录因子 FOXM1 通过调控 ALDH2 的表达,抑制肝癌细胞的凋亡,促进肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)的自我更新和增殖。ALDH2 的过表达增强肝癌细胞的增殖和侵袭能力。Ramakrishnan 等^[35]证实在浸润性膀胱癌中 ALDH2 高表达的亚群具有侵袭性表型,其病理学分期和组织学分级均高于低表达的亚群。

ALDH 家族可作为肿瘤干细胞生物标志物^[36]。ALDH1A3 是乳腺癌和胆管癌不良预后的标志物^[37-38],而 ALDH2 可以作为膀胱癌肿瘤干细胞的标志基因^[6]。ALDH2 属于线粒体蛋白,但其在肿瘤中的表达不依赖于 ALDH2*2 SNP 和其他线粒体相关蛋白。线粒体活性的变化是肿瘤细胞和非肿瘤细胞之间代谢异质性的主要原因,线粒体相关基因表达异常可诱发癌变^[32, 39]。ALDH2 在维持癌细胞干性和介导微管抑制剂抗性中起关键作用,并且 ALDH2 低表达的肿瘤细胞对化疗更为敏感。在非小细胞肺癌与慢性髓系白血病细胞系中过表达 ALDH2 可提高肿瘤细胞对环磷酰胺和阿霉素的耐受性^[7]。在乳腺癌中应用 ALDH2 的抑制剂双硫仑(disulfiram, DSF)可增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[8]。

综上所述,近年来 ALDH2 的生物学、医学和生化特性研究受到越来越多的关注。其中,ALDH2 在心血管疾病以及恶性肿瘤中起到了重要作用,对 ALDH2 的上下游分子及其相关通路及在肿瘤发生、发展过程中的机制与意义等需要更多的关注和探索。尤其对于 ALDH2 可否成为相关肿瘤的诊断、预后预测标志物和治疗靶点尚需要更深入的证实。

参考文献:

- [1] ZHENG Y, NING C, ZHANG X, et al. Association between ALDH-2 rs671 and essential hypertension risk or blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 685.
- [2] CHANG J S, HSIAO J R, CHEN C H. ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: a public health perspective[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 19.
- [3] GUIDOLIN V, CARLSON E S, CARRA A, et al. Identification of new markers of alcohol-derived DNA damage in humans[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 366.
- [4] SEITZ H K, STICKEL F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8): 599–612.
- [5] ZHENG K, YU J, CHEN Z, et al. Ethanol promotes alcohol-related colorectal cancer metastasis via the TGF- β /RUNX3/Snail axis by inducing TGF- β 1 upregulation and RUNX3 cytoplasmic mislocalization[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50: 224–237.
- [6] FERREIRA -TEIXEIRA M, PARADA B, RODRIGUES -SANTOS P, et al. Functional and molecular characterization of cancer stem-like cells in bladder cancer: a potential signature for muscle-invasive tumors[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 36185–36201.
- [7] WANG N N, WANG L H, LI Y, et al. Targeting ALDH2 with disulfiram/copper reverses the resistance of cancer cells to microtubule inhibitors[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 72–82.
- [8] KOMAROVA T V, SHESHUKOVA E V, KOSOBOKOVA E N, et al. The biological activity of bispecific trastuzumab/pertuzumab plant biosimilars may be drastically boosted by disulfiram increasing formaldehyde accumulation in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16168.
- [9] HSU L C, YOSHIDA A, MOHANDAS T. Chromosomal assignment of the genes for human aldehyde dehydrogenase-1 and aldehyde dehydrogenase-2[J]. *Am J Hum Genet*, 1986, 38(5): 641–648.
- [10] THREADGILL D W, ADKISON L R, WOMACK J E. Syntenic conservation between humans and cattle II human chromosome 12[J]. *Genomics*, 1990, 8(1): 29–34.
- [11] HSU L C, BENDEL R E, YOSHIDA A. Genomic structure of the human mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene[J]. *Genomics*, 1988, 2(1): 57–65.
- [12] WENZEL P, MULLER J, ZURMEYER S, et al. ALDH-2 deficiency increases cardiovascular oxidative stress—evidence for indirect antioxidant properties[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(1): 137–143.
- [13] KIMURA M, YOKOYAMA A, HIGUCHI S. Aldehyde dehydrogenase-2 as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(11): 955–966.
- [14] YANG K, REN J, LI X, et al. Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2442–2453.
- [15] CHEN C H, BUDAS G R, CHURCHILL E N, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart[J]. *Science*, 2008, 321(5895): 1493–1495.
- [16] NAGANO T, USHIJIMA K, TAGA N, et al. Influence of the aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism on the vasodilatory effect of nitroglycerin in infants with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(10): 1361–1367.
- [17] SYDOW K, DAIBER A, OELZE M, et al. Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(3): 482–489.
- [18] YANG M, ZHANG Y, REN J. ALDH2 polymorphism and ethanol consumption: a genetic-environmental interaction in carcinogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193: 229–236.
- [19] LI R, ZHAO Z, SUN M, et al. ALDH2 gene polymorphism in different types of cancers and its clinical significance[J]. *Life Sci*, 2016, 147: 59–66.
- [20] GROSS E R, ZAMBELLI V O, SMALL B A, et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 107–127.
- [21] CAI Q, WU J, CAI Q, et al. Association between Glu504Lys polymorphism of ALDH2 gene and cancer risk: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e117173.
- [22] ROTA M, PELUCCHI C, BERTUCCIO P, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk—a pooled analysis within the StoP project consortium[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(10): 1950–1962.
- [23] GARAYCOECHEA J I, CROSSAN G P, LANGEVIN F, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells[J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 171–177.
- [24] DINGLER F A, WANG M, MU A, et al. Two Aldehyde clearance systems are essential to prevent lethal formaldehyde accumulation in mice and humans[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(6): 996–1012.
- [25] WILLIAMS J, FLOOD L, PRAULINS G, et al. Characterisation of anopheles strains used for laboratory screening of new vector control products[J]. *Parasit Vectors*, 2019, 12(1): 522.
- [26] SOBH A, LOGUINOV A, STORNETTA A, et al. Genome-wide CRISPR screening identifies the tumor suppressor candidate OVCA2 as a determinant of tolerance to acetaldehyde[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 169(1): 235–245.
- [27] HANDE V, TEO K, SRIKANTH P, et al. Investigations on the new mechanism of action for acetaldehyde-induced clastogenic effects in human lung fibroblasts[J]. *Mutat Res*, 2021, 861–862: 503303.
- [28] WARIS S, PATEL A, ALI A, et al. Acetaldehyde-induced oxidative modifications and morphological changes in isolated human erythrocytes: an in vitro study[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(14): 16268–16281.
- [29] OHTA S, OHSAWA I, KAMINO K, et al. Mitochondrial ALDH2 deficiency as an oxidative stress[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1011: 36–44.
- [30] LIN X, CHAI G, WU Y, et al. RNA m(6)A methylation regulates the

- epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2065.
- [31] LIU W, RUAN T, JI X, et al. The gli1-snaill axis contributes to salmonella typhimurium-induced disruption of intercellular junctions of intestinal epithelial cells[J]. *Cell Microbiol*, 2020, 22(8): e13211.
- [32] LI K, GUO W, LI Z, et al. ALDH2 repression promotes lung tumor progression via accumulated acetaldehyde and DNA damage [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(6):602-614.
- [33] HOU G, CHEN L, LIU G, et al. Aldehyde dehydrogenase -2 (ALDH2) opposes hepatocellular carcinoma progression by regulating AMP-activated protein kinase signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5):1628-1644.
- [34] CHEN L, WU M, JI C, et al. Silencing transcription factor FOXM1 represses proliferation, migration, and invasion while inducing apoptosis of liver cancer stem cells by regulating the expression of ALDH2[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(2):285-295.
- [35] RAMAKRISHNAN S, GRANGER V, RAK M, et al. Inhibition of EZH2 induces NK cell-mediated differentiation and death in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(10):2100-2114.
- [36] TOLEDO-GUZMAN M E, HERNANDEZ M I, GOMEZ-GALLEGOS A A, et al. ALDH as a stem cell marker in solid tumors[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(5):375-388.
- [37] VIDOVIC D, HUYNH T T, KONDA P, et al. ALDH1A3-regulated long non-coding RNA NRAD1 is a potential novel target for triple-negative breast tumors and cancer stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1):363-378.
- [38] CHEN M H, WENG J J, CHENG C T, et al. ALDH1A3, the major aldehyde dehydrogenase isoform in human cholangiocarcinoma cells, affects prognosis and gemcitabine resistance in cholangiocarcinoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16):4225-4235.
- [39] ISMAIL T, KIM Y, LEE H, et al. Interplay between mitochondrial peroxiredoxins and ROS in cancer development and progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4407.

(2021-08-11 收稿)

(上接第 194 页)

- [10] WITT A V, FOKKER M, GELLNERR, et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(4):1244-1260.
- [11] 傅维, 王芑. 论豆制品对人类健康的益处与危害[J]. *科技信息*, 2008, 15(29):713-715.
- [12] 艾璐璐, 陈小东, 张炳俊, 等. 动脉硬化性脑小血管病与阿尔茨海默病认知功能损害特征的比较 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4):349-353.
- [13] GORELICK P B, SCUTERI A, SANDRAEB, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2672-2713.
- [14] XU X, XIAOS F, RAHARDJO T B, et al. Tofu intake is associated with poor cognitive performance among community-dwelling elderly in China[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2):669-675.
- [15] 束莉, 王力, 沈雁, 等. 运用调整的膳食平衡指数评价蚌埠市社区居民的膳食质量[J]. *卫生研究*, 2017, 46(2):266-271.
- [16] 胡亦新, 郭艺芳, 王磊. 老年高血压合并认知障碍诊疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(4):241-253.
- [17] NOTA MHC, DEBBYV, Wiesmann M, et al. Obesity affects brain structure and function-rescue by bariatric surgery[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108(108):646-657.
- [18] 刘学波, 张文彤, 郭瑞, 等. 高脂高果糖膳食影响脑认知功能的分子机制与研究进展[J]. *中国食品学报*, 2016, 16(10):1-9.
- [19] 胡亦新, 郭艺芳, 王磊. 老年高血压合并认知障碍诊疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(4):241-253.
- [20] WANG H P, LIANG J, KUO L M, et al. Trajectories of nutritional status and cognitive impairment among older Taiwanese with hip fracture[J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21(1):38-45.
- [21] OTSUKA R, NISHITA Y, TANGE C, et al. Dietary diversity decreases the risk of cognitive decline among elderly Japanese[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(6):937-944.
- [22] SHIRASE H F, SIASS I F, QORBAN I M, et al. Higher dietary diversity is related to better visual and auditory sustained attention[J]. *Brit J Nutr*, 2016, 115(8):1470-1480.

(2021-07-25 收稿)