

◇ 综 述 ◇

## 十字形结构域蛋白 2C 在肿瘤中的研究进展

殷维姣 综述 刘 刚,高社干,冯笑山 审校

**摘要** 赖氨酸甲基化是调控染色体结构的组蛋白后修饰中的一种。在肿瘤的形成过程中可观察到其修饰状态的改变,这可能是组蛋白赖氨酸甲基转移酶或去甲基化酶作用的结果。十字形结构域蛋白 2C(JMJD2C)是组蛋白去甲基化酶(JMJD2)家族的重要成员之一,包含有一个具有催化组蛋白赖氨酸去甲基化作用的 JmjC 结构域,同时还具有诱导基因型改变、调控基因表达及介导蛋白质间相互作用等重要功能。近年研究显示, JMJD2C 基因在食管癌、前列腺癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤中高表达,剔除 JMJD2C 基因等,可以减慢多种肿瘤细胞的生长。因此 JMJD2C 为一潜在致癌基因,并可能成为肿瘤治疗新的靶点。

**关键词** 组蛋白去甲基化酶; JMJD2C; 肿瘤

**中图分类号** R 34

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)05-0716-04

肿瘤是基因突变和表观遗传学改变多因素综合的结果,尤其是表观遗传学改变。近年来在肿瘤研究领域引起了极大的注意。许多研究<sup>[1-4]</sup>显示基因表观遗传学的改变可导致肿瘤形成。组蛋白的翻译后修饰在控制基因表达程序、维持基因组稳定性上具有重要作用,并可决定细胞的命运。组蛋白甲基化酶及去甲基化酶等染色体修饰酶对机体的正常生长发育至关重要,其表达失控可引起病理状态形成。多项研究<sup>[1-4]</sup>显示肿瘤的形成伴随着染色质表观遗传的改变,如对沉默相关的 H3K9me2/me3 的诱导转化等。JMJD2C 蛋白为一 H3K9me3/me2 去甲基化酶,近年越来越多的研究证明其可能具有潜在致癌性,并可能成为肿瘤治疗的靶点。现重点对 JMJD2C 在肿瘤中的研究进展进行综述。

### 1 组蛋白去甲基化酶 JMJD2C

组蛋白甲基化是表观遗传变化的重要类型之一,主要发生在组蛋白 N 末端的赖氨酸(K)和精氨酸(R)残基上。

组蛋白八聚体由两个 H2A、H2B、H3 和 H4 亚基组成,其中以 H3 亚基的赖氨酸甲基化最为常见,如 H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79 等,包括一、二和三甲甲基化修饰。2004 年发现第一个赖氨酸特异性去甲基化酶 1(lysine specific demethylase 1, LSD1),由此证明组蛋白甲基化修饰也是一个可逆的过程, LSD1 和 LSD2 主要催化单甲基化或二甲甲基化的 H3K4 或 H3K9 去甲基化,而三甲甲基化修饰的去甲基化主要由 JMJD 家族完成,其中 JMJD2C 蛋白在催化 H3K9me3/me2 去甲基中具有重要作用。

2000 年, Yang et al<sup>[5]</sup>通过比较基因组杂交等方法,发现食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinomas, ESCC)细胞系染色体 9p23-p24 区的 DNA 拷贝数频繁扩增,并通过荧光原位杂交等方法成功克隆出 JMJD2C 基因。JMJD2C 蛋白(1056 aa)<sup>[5-6]</sup>是组蛋白 H3K9me3/me2 去甲基化酶,去甲基化反应同样需要 Fe<sup>2+</sup>和 α-酮戊二酸作为辅因子。JMJD2C 基因位于人的第 9 号染色体的 p24.1 区,全长由 4 239 个碱基组成,有 13 种不同的转录产物,含有 22 个外显子,3 个启动子,共形成 6 种变体。JMJD2C 蛋白含 1 个 JmjC、1 个 JmjN、2 个 PHD 样锌指结构和 2 个 Tudor 区。其中, PHD 指结构域定位于核蛋白中,出现在许多原癌基因中,参与染色质介导的转录调控及蛋白之间的相互作用,也可激活多成分的复合物,是 Mi2 与组蛋白脱乙酰基酶直接作用所必需的。4-羟基吡啶复合物具有抑制组蛋白赖氨酸去甲基化酶(the catalytic core of JMJD2C, ccJMJD2C)的作用<sup>[7]</sup>。

在二价铁离子(Fe<sup>2+</sup>)和 α-酮戊二酸等辅酶的参与下, JMJD2C 通过羟化作用脱去 H3K9me3/me2。异染色质的形成和维持需要有 H3K9me3/me2 与异染色质蛋白 1(heterochromatin protein 1, HP1)的结合。在体内试验中, JMJD2C 基因异位表达显著减少了 H3K9me3/me2,同时增加了 H3K9me1,从而影响 HP1 的定位、结合,从而减少异染色质。这些都使基因组稳定性下降,正常组织易转化为癌。

2015-02-02 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:U1204821)

作者单位:河南科技大学第一附属医院肿瘤科 洛阳 471003

作者简介:殷维姣,女,住院医师,硕士研究生;

冯笑山,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-

mail: everbei@hotmail.com

*Nanog* 基因编码一种维持胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 多潜能性和自我更新能力的关键转录因子。JMJD2C 为 *Nanog* 基因的正调节蛋白, *Nanog* 基因是 JMJD2C 调节 ESC 细胞功能的一个下游效应物。JMJD2C 为逆转 *Nanog* 基因启动子区域 H3K9me3 所必须, 可阻止转录共阻遏物 HP1 和 KAP1 在其启动子区结合成复合物, 由此将多能干细胞中的 ESC 细胞转录通路与 H3K9 去甲基化调控的染色体调变联系起来。小鼠胚胎植入子宫前, JMJD2C 基因呈阶段特异性表达<sup>[8]</sup> 在 2 个细胞到 8 个细胞阶段时表达最高。在孤雌激活前的有丝分裂中期去除 JMJD2C 基因可使胚泡前的发育阻滞。在 ESC 细胞, 去除 JMJD2C 基因也可显著下调多潜能基因 *Nanog*、*Pou5f1*、*Sox2* 和与细胞增生密切相关的 *Myc* 和 *Klf4* 基因。JMJD2C 通过它的两个 Tudor 区特异性结合在 H3K4me3 正转录起始点<sup>[9]</sup>, 从而调控转录, 调节细胞增生、ESC 自我更新和胚胎发育。

## 2 JMJD2C 与消化道肿瘤

2000 年, 首次在食管癌细胞系上成功克隆出 JMJD2C 基因, 并发现它在 ESCC 细胞系中 KYSE 系列的多种细胞系中高表达<sup>[5]</sup>。2008 年, Pollard et al<sup>[10]</sup> 研究表明, 在一些细胞系中, 低氧通过低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor, HIF-1 $\alpha$ ) 诱导 JMJD2C 基因表达上调。2013 年, 我国学者发现 JMJD2C 基因的表达与胃癌的浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、分化程度均有关, 且 JMJD2C 和 HIF-1 $\alpha$  基因在胃癌中的表达呈正相关性, JMJD2C 和 HIF-1 $\alpha$  基因共同表达阳性的生存时间显著降低<sup>[11]</sup>。Sun et al<sup>[12]</sup> 在食管癌组织中也发现 JMJD2C 基因的表达明显与淋巴结转移和 TNM 分期相关。

2013 年, Yamamoto et al<sup>[13]</sup> 通过研究 JMJD2C 基因在结肠直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 细胞系中的表达发现, JMJD2C 基因和  $\beta$ -连环蛋白绑定到 JAG1 (Jagged 1) 基因启动子上, 形成一种复合物, 其过表达对大部分结肠肿瘤的发展起着至关重要的作用。敲除复合物上的 JMJD2C 则  $\beta$ -连环蛋白不能募集到 JAG1 基因启动子上, 减少了 JAG1 基因的表达, 使 CRC 细胞系球体的形成减少。由此证明, JMJD2C 蛋白通过前馈介导 JAG1 基因的  $\beta$ -连环蛋白依赖性转录, 保持 CRC 细胞系的球体形成能力。Kim et al<sup>[14]</sup> 研究也发现 JMJD2C 基因在结肠癌中高表达, 是 HCT-116 细胞最大化的生长所必须。也证

实 JMJD2C 基因和  $\beta$ -连环蛋白结合在一个复合物中, 从而调控  $\beta$ -连环蛋白下游许多关键性效应器的表达。更令人感兴趣的是, 他们发现 JMJD2C 与 JMJD2A 和 JMJD2B 基因在几种结肠癌细胞中同时高表达, 但是尚无报道阐述它们之间的确切关系。

## 3 JMJD2C 与前列腺癌

早期研究<sup>[15]</sup> 表明, 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 活性的升高是促进前列腺癌 (prostate cancer, PC) 发生的重要因素。未结合配体的 AR 对靶基因无激活效应, 且其调节靶基因处的组蛋白往往发生甲基化, 这可保证诱导表达基因不发生组成性表达, 从而维持机体正常发育, 这种现象被称为共抑制效应; 结合配体后, 这些受体在与靶基因结合发生激活效应的同时招募 JMJD 家族成员催化靶基因处的组蛋白去甲基化以解除抑制, 实现共激活效应, 以确保靶基因最大程度的表达, 这是促进雄激素依赖靶基因激活的关键。

JMJD2C 和 LSD1 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 共表达于人类 PC 的雄激素受体上, 它们联合作用使受抑制的靶基因附近受抑制的单、二和三甲甲基化 H3K9 去甲基, 使雄激素诱导的靶基因转录激活效应明显升高, 去除任何一方均可严重抑制雄激素依赖的 PC 细胞增殖。在病理性低氧状态下, JMJD2C 的催化活性被阻断<sup>[16]</sup>, 因为缺乏底物 - 氧, 低氧也增加了前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 增强子处的 H3K9me3。

通过搜索 MSKCC 数据库<sup>[17]</sup> 得出 JMJD2C 的表达随着肿瘤分级的升高而增高, Oncomine 数据表明与正常前列腺组织相比, JMJD2C 在前列腺癌中呈明显高表达, 在前列腺癌三级组织中的表达也明显高于二级组织, 这也从另一方面说明了 JMJD2C 可能具有致癌性。

2010 年, Suikki et al<sup>[18]</sup> 的研究表明 JMJD2C 在 PC 中没有发生基因改变。JMJD2C 在激素抵抗型 PC 和 AR 阴性 PC 中的表达较未经治疗的 PC 和良性前列腺增生组织中高。同年, 根据 JMJD2C 和 JMJD2A 的结构设计的异羟肟酸类似物 8 单独使用时对 JMJD2 家族无明显抑制性, 但与 LSD1 抑制剂同时使用时则显现出对前列腺癌及结肠癌细胞中 JMJD2C 很强的抑制性<sup>[19]</sup>。

## 4 JMJD2C 与乳腺癌

2009 年, Liu et al<sup>[20]</sup> 发现 JMJD2C 基因在乳腺

癌 9p23 - 24 区域扩增,其在侵袭性、基底样型乳腺癌中表达的水平明显高于非基底样型乳腺癌。体外测定表明,当 *JMJD2C* 基因在非转化性乳腺上皮细胞系 MCF10A 中过表达时,可以诱导表型转化,发生形态学和微球体形成能力的改变。并推测 *JMJD2C* 是人类乳腺癌 9p23 - 24 扩增子处的驱动基因。然而,之后有研究<sup>[21]</sup>显示 *JMJD2C* 基因表达阳性的乳腺癌患者有更长的特异生存期并且对放疗和激素治疗反应较好。

*JMJD2C* 是一个 HIF-1 靶基因,其选择性作用于 HIF-1 $\alpha$  并作为 HIF-1 特异性共激活剂,通过减少 H3K9me3 和增加 HIF-1 与低氧反应元件的结合,从而刺激乳腺癌中的 *SLC2A1*、*LDHA* 和 *PDK1* 基因转录,促进转移。Luo et al<sup>[22]</sup> 还发现 *JMJD2C* 可刺激乳腺癌细胞中 HIF-1 依赖性的糖代谢重编,由此可能促进乳腺肿瘤的生长和转移。

2012 年, Wu et al<sup>[23]</sup> 全面的描绘了人类乳腺癌 9p24 扩增子处的基因特征 *JMJD2C* 基因在乳腺癌 Colo824、HCC1954、HCC70 和 SUM-149 细胞的表达水平高于没有基因扩增的乳腺癌细胞。更重要的是 *JMJD2C* 基因在非致瘤性乳腺细胞系 MCF10A 的稳定高表达可诱导表型转变。然而,敲除 *JMJD2C* 基因可抑制肿瘤生长,与 *JMJD2C* 作为新一类致癌基因的特性一致。2014 年, Hong et al<sup>[24]</sup> 鉴定出 *JMJD2C* 是半胱天冬酶-3 的一种新底物,并提出 *JMJD2C* 的 D396N 多态性通过半胱天冬酶-3 的剪切作用和 DNA 双链断裂影响人类乳腺癌的预后。

## 5 *JMJD2C* 与其他肿瘤

肺肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma of the lung, LSC) 组织中有一个含有许多结构突变和 4~6 个小编外标记染色体近似三倍体的核型<sup>[25]</sup>,其中,小编外标记染色体包含了 9 号染色体。他们也在原发肿瘤和同一患者的另一转移肿瘤中检测到 9p 处的扩增,由此推测它可能是 LSC 发病的重要因素。近年有研究者发现,在肺癌中,腺癌上 *JMJD2C* 基因在胞核及胞质阳性表达率比鳞癌高,不吸烟者比吸烟者的 *JMJD2C* 基因表达高,且细胞浆染色阳性多的患者生存时间相对较短<sup>[26]</sup>。

扩增子 *JMJD2C* 和 *JAK2* 在原始纵隔 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤染色体 9p24 处频繁扩增<sup>[27]</sup>。被抑制的 *JMJD2C* 和 *JAK2* 通过减少酪氨酸 41 磷酸化、增加 H3K9me3 和促进异染色质形成来杀死淋巴瘤。

在体外,恢复控制 H3K9 甲基化基因表达,大大减少了成神经管细胞瘤的扩增<sup>[28]</sup>。在复制、翻译、剔除及编码过程中具有关键性作用的基因,尤其是 H3K9 拷贝数目的异常阻碍组蛋白赖氨酸甲基化状态,暗示控制编码组蛋白的基因缺陷可致成神经管细胞瘤发病。

## 参考文献

- [1] Sharma S, Kelly T K, Jones P A. Epigenetics in cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 27 - 36.
- [2] Feinberg A P. Epigenetic stochasticity, nuclear structure and cancer: the implications for medicine[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(1): 5 - 11.
- [3] Dawson M A, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy[J]. *Cell* 2012, 150(1): 12 - 27.
- [4] Kristensen L S, Nielsen H M, Hansen L L. Epigenetics and cancer treatment[J]. *Eur J Pharmacol* 2009, 625(1-3): 131 - 42.
- [5] Yang Z Q, Imoto I, Fukuda Y, et al. Identification of a novel gene, GASC1, within an amplicon at 9p23 - 24 frequently detected in esophageal cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4735 - 9.
- [6] Katoh M, Katoh M. Identification and characterization of *JMJD2* family genes in silico[J]. *Int J Oncol* 2004, 24(6): 1623 - 8.
- [7] Leurs U, Clausen R P, Kristensen J L, et al. Inhibitor scaffold for the histone lysine demethylase KDM4C (*JMJD2C*) [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2012, 22(18): 5811 - 3.
- [8] Wang J, Zhang M, Zhang Y, et al. The histone demethylase *JMJD2C* is stage-specifically expressed in preimplantation mouse embryos and is required for embryonic development [J]. *Biol Reprod* 2010, 82(1): 105 - 11.
- [9] Pedersen M T, Agger K, Laugesen A, et al. The demethylase *JMJD2C* localizes to H3K4me3 positive transcription start sites and is dispensable for embryonic development [J]. *Mol Cell Biol* 2014, 34(6): 1031 - 45.
- [10] Pollard P J, Loenarz C, Mole D R, et al. Regulation of Jumonji-domain-containing histone demethylases by hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  [J]. *Biochem J*, 2008, 416(3): 387 - 94.
- [11] Xu Y, Yao H B, Jin Y, et al. Expressions of Jumonji domain containing protein 2C and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in gastric carcinoma and their clinical significance [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(42): 3375 - 8.
- [12] Sun L L, Holowatyj A, Xu X E, et al. Histone demethylase GASC1: a potential prognostic and predirkerctive ma in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Am J Cancer Res* 2013, 3(5): 509 - 17.
- [13] Yamamoto S, Tateishi K, Kudo Y, et al. Histone demethylase KDM4C regulates sphere formation by mediating the cross talk between Wnt and Notch pathways in colonic cancer cells [J]. *Carcinogenesis* 2013, 34(10): 2380 - 8.
- [14] Kim T D, Fuchs J R, Schwartz E, et al. Pro-growth role of the *JMJD2C* histone demethylase in HCT - 1 16 colon cancer cells and

## TLR4 信号通路在高血压治疗中的研究进展

丁康<sup>1,2</sup> 综述 方祝元<sup>3</sup> 审校

**摘要** 心血管疾病的慢性炎症状态是存在多年的命题,但没有明确证实,因此还是一个较新的研究课题,许多研究资料证实慢性血管炎症反应可能是高血压重要的发病机制,是与动脉粥样硬化的桥梁,炎症与高血压互为因果、相互影响,是一个恶性循环的关系,因此对炎症信号通路的研究并在此基础上开发新的药物至关重要,Toll样受体4是研究较为广泛的炎症信号通路,以其为靶点来调控血压取得了一定疗效,文章介绍了近年来药物基于TLR4信号通路治疗高血压及其靶器官损害的机制研究。

**关键词** TLR4 信号通路; 高血压; 并发症; 进展

2015-01-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81273713)

作者单位: <sup>1</sup>南京中医药大学第三附属医院急诊科, 南京 210001

<sup>2</sup>南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023

<sup>3</sup>南京中医药大学附属医院心血管内科, 南京 210029

作者简介: 丁康,男,主治医师,博士研究生;

方祝元,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:

51422503@qq.com

中图分类号 R 544.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)05-0719-04

原发性高血压为最常见的心血管疾病,发病机制不明确,荟萃分析进一步证实心血管疾病与炎症因子密切相关<sup>[1]</sup>,足以证明炎症信号通路的作用和地位已愈加受到重视。在对高血压的认识上经历了一个从炎症相关到一个低度的全身炎症状态性疾病的变化的过程,其中高血压是一个明显的慢性低级别炎症过程,整个过程充斥着炎性细胞系统的激活。对此有研究<sup>[2]</sup>指出炎性细胞激活参与了高血压的形成发展的整个流程,并证明对于高血压患者利用抑制炎性细胞因子生成的药物能有效抑制炎症信号通路同时达到降压的目的,这样就为高血压及其并发症的治疗提出了新的研究方向。炎症相关信号通路中对Toll样受体4(Toll-like receptors,TLR4)的研究较为新颖并有价值。现就通过调控TLR4信号通路达

identification of curcuminoids as JMJD2 inhibitors [J]. *Am J Transl Res* 2014, 6(3): 236-47.

[15] Rennie P S, Bruchofsky N, Goldenberg S L. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate [J]. *Am J Clin Oncol* 1988, 11 Suppl 2: S13-7.

[16] Lee H Y, Yang E G, Park H. Hypoxia enhances the expression of prostate-specific antigen by modifying the quantity and catalytic activity of Jumonji C domain-containing histone demethylases [J]. *Carcinogenesis* 2013, 34(12): 2706-15.

[17] Crea F, Sun L, Mai A, et al. The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer [J]. *Mol Cancer* 2012, 11: 52.

[18] Suikki H E, Kujala P M, Tammela T L, et al. Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer [J]. *Prostate* 2010, 70(8): 889-98.

[19] Hamada S, Suzuki T, Mino K, et al. Design, synthesis, enzyme-inhibitory activity and effect on human cancer cells of a novel series of jumonjidoain-containing protein 2 histone demethylase inhibitors [J]. *J Med Chem* 2010, 53(15): 5629-38.

[20] Liu G, Bollig-Fischer A, Kreike B, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the GASC1 histone demethylase gene in breast cancer [J]. *Oncogene* 2009, 28(50): 4491-500.

[21] Berdel B, Nieminen K, Soini Y, et al. Histone demethylase GASC1-a potential prognostic and predictive marker in invasive breast cancer [J]. *BMC Cancer* 2012, 12: 516.

[22] Luo W, Chang R, Zhong J, et al. Histone demethylase JMJD2C is

a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 that is required for breast cancer progression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109(49): E3367-76.

[23] Wu J, Liu S, Liu G, et al. Identification and functional analysis of 9p24 amplified genes in human breast cancer [J]. *Oncogene* 2012, 31(3): 333-41.

[24] Hong Q, Yu S, Yang Y, et al. A polymorphism in JMJD2C alters the cleavage by caspase-3 and the prognosis of human breast cancer [J]. *Oncotarget* 2014, 5(13): 4779-87.

[25] Italiano A, Attias R, Aurias A, et al. Molecular cytogenetic characterization of a metastatic lung sarcomatoid carcinoma: 9p23 neocentromere and 9p23-p24 amplification including JAK2 and JMJD2C [J]. *Cancer Genet Cytogenet* 2006, 167(2): 122-30.

[26] Uimonen K, Merikallio H, Pääkkö P, et al. GASC1 expression in lung carcinoma is associated with smoking and prognosis of squamous cell carcinoma [J]. *Histol Histopathol* 2014, 29(6): 797-804.

[27] Rui L, Emre N C, Kruhlik M J, et al. Cooperative epigenetic modulation by cancer amplicon genes [J]. *Cancer Cell* 2010, 18(6): 590-605.

[28] Northcott P A, Nakahara Y, Wu X, et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma [J]. *Nat Genet* 2009, 41(4): 465-72.