

空间重组因子 1/乙型肝炎病毒 X 相关蛋白在卵巢癌中的研究进展

罗海霞 综述, 陈 辉[△] 审校(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

【关键词】 空间重组因子 1/乙肝病毒 X 相关蛋白; 过表达; 卵巢癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.062 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)14-1884-02

卵巢癌是致死性很高的妇科肿瘤之一,虽然新的化疗方案改善了患者的 5 年生存率,但卵巢癌患者的总体存活率一直没有太大改善,人们试图通过分子病因、分子标志及分子靶点等多方面取得突破。Shih 等^[1]在 11 号染色体长臂 1 区 3 带 5 亚带发现了 13 个扩增基因,接着他们在该亚带有基因扩增的 10 例高度恶性卵巢癌组织中发现,以上扩增基因中空间重组因子 1/乙型肝炎病毒 X 相关蛋白(Rsf-1/HBXAP)是唯一一个在所有被测卵巢癌组织中均有表达的癌基因。随后有较多研究报道 Rsf-1/HBXAP 与卵巢癌的关系,现综述如下。

1 Rsf-1/HBXAP 的生物学特性

Rsf-1 又名 HBXAP,是位于 11 号染色体长臂 1 区 3 带 5 亚带区域的扩增基因,Loyola 等^[2]发现 HBXAP 是 Rsf-1 的 p325 子单位,它们都包含了 PHD 区域,所以常常写作 Rsf-1/HBXAP。Rsf-1/HBXAP 是人类核心组蛋白及染色质组装相关因子家族的一员,可编码细胞核蛋白,参与染色体重组和转录调控^[3]。人类蔗糖性非发酵蛋白 2 同源体(hSNF2H)依赖三磷酸腺苷(ATP)酶和 DNA 解旋酶活性调控核小体^[4]。RSF 复合物由 2 个亚单位组成:Rsf-1/HBXAP 和 hSNF2H。染色体重组是一个耗能过程,在染色体组装过程中,Rsf-1/HBXAP 和 hSNF2H 都是必需的,它们中任何一个都无法独立完成染色体组装。Rsf-1/HBXAP 和 hSNF2H 在细胞核内结合,在 ATP 水解供能下,参与染色体重组,改变染色体结构或核小体位置,使细胞生长信号和生长环境发生变化,导致细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控而异常增生,形成局部肿块。

2 Rsf-1/HBXAP 致卵巢癌的主要机制

2.1 Rsf-1/HBXAP 过表达引起染色体不稳定

Nakayama 等^[5]对 33 例高度恶性浆液性卵巢癌组织的研究证实:Rsf-1/HBXAP 表达的卵巢癌染色体存在明显的不稳定性,说明卵巢癌发生可能与 Rsf-1/HBXAP 表达导致染色体不稳定相关。Sheu 等^[6]研究发现,在 IOSE-80pc 细胞中,Rsf-1/HBXAP 表达能够使细胞核 DNA 破坏并形成尾巴样结构。这进一步说明 Rsf-1/HBXAP 表达可通过诱导 DNA 双链破坏,引起染色体不稳定,从而导致卵巢癌的发生。近年来,有人将磷酸化检测点激酶 2(pChk2)作为 DNA 破坏应答的一项生物指标^[7]。而 Kshirsagar 等^[8]对 292 例卵巢癌患者研究发现,随着 Rsf-1/HBXAP 免疫染色强度的增加,pChk2 染色强度和百分数也随之增加,这表明 Rsf-1/HBXAP 表达、pChk2、DNA 破坏之间可能存在某种联系,pChk2 或许是它们之间的纽带,三者更深的内在关联值得进一步研究。

2.2 Rsf-1/HBXAP 过表达降低 hSNF2H 与抑癌基因结合

Sheu 等^[6]研究发现,在卵巢癌组织里,Rsf-1/HBXAP 和 hSNF2H 表达具有一定的相关性。Rsf-1/HBXAP 与 hSNF2H 在细胞核内结合,Rsf-1/HBXAP 过表达可增加二者的结合概

率,从而减少 hSNF2H 与 BAZ1A、BAZ1B 等抑癌基因结合,导致卵巢癌的发生^[9-10]。由此可见,Rsf-1/HBXAP 能通过调控 hSNF2H 与其他分子结合,下调抑癌基因表达而导致卵巢癌发生。

2.3 Rsf-1/HBXAP 表达刺激细胞增殖

Shih 等^[1]下调卵巢癌 OVCAR3 细胞株中 Rsf-1/HBXAP 表达并利用实时荧光定量聚合酶链反应技术检测细胞数量,发现细胞生长受到显著抑制(细胞数减少约 50%)。在无内源性 Rsf-1/HBXAP 表达的 SKOV3 卵巢癌裸鼠移植瘤模型中,Sheu 等^[11]对转录了 Rsf-1/HBXAP 的卵巢癌和未转录 Rsf-1/HBXAP 的卵巢癌对比研究,发现前者的瘤体生长速度和相同时间生长的瘤体质量都较后者快而重。这表明 Rsf-1/HBXAP 表达会刺激卵巢癌细胞生长,促进卵巢癌的发生和发展。

3 Rsf-1/HBXAP 在卵巢癌中的临床研究进展

3.1 Rsf-1/HBXAP 与卵巢癌组织类型的关系

根据卵巢癌起源、临床特点不同,可分为两类:一类是来源于卵巢囊腺瘤或纤维腺瘤的恶性程度低、发展较缓慢的卵巢癌,包括子宫内膜样卵巢癌、黏液性卵巢癌和低度恶性浆液性卵巢癌等;另一类是来源于卵巢表面上皮细胞或表面包含囊肿的恶性程度高的中-低分化性卵巢癌,预后往往较差,主要为高度恶性浆液性卵巢癌^[12]。

Nakayama 等^[5]比较了 90 例高度恶性浆液性卵巢癌和 26 例低度恶性浆液性卵巢癌组织发现,5.7% 的高度恶性浆液性卵巢癌存在 Rsf-1/HBXAP 表达;低度恶性浆液性卵巢癌没有检测到 Rsf-1/HBXAP 表达。Mao 等^[13]对 294 例不同组织类型卵巢癌组织研究发现,25% 高度恶性浆液性卵巢癌存在 Rsf-1/HBXAP 过表达;不到 7% 低度恶性浆液性卵巢癌、卵巢子宫内膜样腺瘤存在 Rsf-1/HBXAP 表达;浆液交界性卵巢癌、黏液性卵巢癌和健康的卵巢组织中未发现 Rsf-1/HBXAP 表达。且 Rsf-1/HBXAP 过表达(+++~++++)主要集中在高度恶性浆液性卵巢癌(25/100),而在低度恶性浆液性卵巢癌出现过表达的概率为(3.03)^[13]。Maeda 等^[14]研究 89 例卵巢透明细胞癌组织发现,高达 82% 的卵巢透明细胞癌组织有 Rsf-1/HBXAP 表达。由此可见,Rsf-1/HBXAP 在恶性卵巢癌组织中表达程度较高,与卵巢癌的组织学类型高度相关,有望作为卵巢癌临床病理的辅助诊断和对卵巢癌患者病情综合判断的实验室指标。

3.2 Rsf-1/HBXAP 与卵巢癌的临床进展与预后

Maeda 等^[14]研究发现,Rsf-1/HBXAP 的表达强度与 III/IV 期的卵巢透明细胞癌患者显著相关($P=0.008$),而 Rsf-1/HBXAP 不表达的患者均为 I/II 期;Rsf-1/HBXAP 表达与腹膜后淋巴结转移的卵巢透明细胞癌患者相关($P=0.02$)。但 Rsf-1/HBXAP 是否能作为卵巢癌临床分期和微小转移灶的实验室指标,尚需

更多文献支持。

Shih 等^[1]对 107 例高度恶性浆液性卵巢癌患者观察发现, Rsf-1/HBXAP 表达的患者中期平均生存时间为 29 个月; Rsf-1/HBXAP 无表达的患者中期平均生存时间为 36 个月。在校正卵巢癌患者年龄、临床分期和组织学类型等因素后, 经过多变量分析得出, Rsf-1/HBXAP 表达可作为卵巢癌患者生存时间的一项独立预测因子^[1]。Davidson 等^[15]通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 135 例卵巢癌患者后发现, Rsf-1/HBXAP 过表达的患者总体平均生存时间为 27 个月; Rsf-1/HBXAP 低表达的患者总体平均生存时间为 35 个月。Shih 等^[1]与 Davidson 等^[15]的研究均提示 Rsf-1/HBXAP 表达会缩短卵巢癌患者的平均生存时间, 但 Maeda 等^[14]对 89 例卵巢透明细胞癌患者观察发现, Rsf-1/HBXAP 表达或不表达的患者 Kaplan-Meier 生存曲线并无显著差异; 从长期预后来看, Rsf-1/HBXAP 表达的患者较 Rsf-1/HBXAP 不表达的患者稍差。他们认为这或许与 Rsf-1/HBXAP 不表达的患者数量少有关, 在增大样本数量后, 二者间的差异也许就会凸显出来。由此可见, Rsf-1/HBXAP 表达的卵巢癌患者预后较差, 生存时间较短已基本达成共识。

综上所述, 在妇科肿瘤中, 卵巢癌恶性程度高、预后差。近年大量研究均显示, Rsf-1/HBXAP 表达与卵巢癌发生、发展、预后具有相关性, 有望作为卵巢癌临床病理的辅助诊断和对卵巢癌患者病情综合判断的实验室指标。Choi 等^[16]在卵巢癌 OVCAR3 细胞株里研究发现敲除 Rsf-1/HBXAP 后会显著降低紫杉醇的 IC₅₀ 数值, 换言之, Rsf-1/HBXAP 表达可降低卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性。所以在未来卵巢癌的治疗中, 或许可通过降低 RSF 复合物的活性或打破该复合物的组建来提高卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性, 为卵巢癌患者带去希望。

参考文献

[1] Shih IEM, Sheu JJ, Santillan A, et al. Amplification of a chromatin remodeling gene, Rsf-1/HBXAP, in ovarian carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(39): 14004-14009.

[2] Loyola A, Huang JY, Leroy G, et al. Functional analysis of the subunits of the chromatin assembly factor RSF[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(19): 6759-6768.

[3] Shamay M, Barak O, Shaul Y. HBXAP, a novel PHD-finger protein, possesses transcription repression activity[J]. Genomics, 2002, 79(4): 523-529.

[4] Aihara T, Miyoshi Y, Koyama K, et al. Cloning and mapping of SMARCA5 encoding hSNF2H, a novel human homologue of drosophila ISWI[J]. Cytogenet Cell Genet, 1998, 81(3-4): 191-193.

[5] Nakayama K, Nakayama N, Jinawath N, et al. Amplicon

profiles in ovarian serous carcinomas[J]. Int J Cancer, 2007, 120(12): 2613-2617.

[6] Sheu JJ, Guan B, Choi JH, et al. Rsf-1, a chromatin remodeling protein, induces DNA damage and promotes genomic instability[J]. J Biochem, 2010, 285(49): 38260-38269.

[7] Oka K, Tanaka T, Enoki T, et al. DNA damage signaling is activated during cancer progression in human colorectal carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(3): 246-252.

[8] Kshirsagar M, Jiang W, Shih IEM. DNA damage response is prominent in ovarian High-Grade serous carcinomas, especially those with Rsf-1 (HBXAP) over expression[J]. J Oncol, 2012, 1: 621-685.

[9] Klochendler-Yeivin A, Muchardt C, Yaniv M. SWI/SNF chromatin remodeling and cancer[J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12(1): 73-79.

[10] Klochendler-Yeivin A, Fiette L, Barra J, et al. The murine SNF5/INI1 chromatin remodeling factor is essential for embryonic development and tumor suppression[J]. EMBO Rep, 2000, 1(6): 500-506.

[11] Sheu JJ, Choi JH, Yildiz I, et al. The roles of human sucrose nonfermenting protein 2 homologue in the tumor-promoting functions of Rsf-1[J]. Cancer Res, 2008, 68(11): 4050-4057.

[12] Ho CL, Kurman RJ, Dehari R, et al. Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors[J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 6915-6918.

[13] Mao TL, Hsu CY, Yen MJ, et al. Expression of Rsf-1, a chromatin-remodeling gene, in ovarian and breast carcinoma[J]. Hum Pathol, 2006, 37(9): 1169-1175.

[14] Maeda D, Chen X, Guan B, et al. Rsf-1 (HBXAP) expression is associated with advanced stage and lymph node metastasis in ovarian clear cell carcinoma[J]. Int J Gynecol Pathol, 2011, 30(1): 30-35.

[15] Davidson B, Trope'CG, Wang TL, et al. Expression of the chromatin remodeling factor Rsf-1 is upregulated in ovarian carcinoma effusions and predicts poor survival[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(3): 814-819.

[16] Choi JH, Sheu JJ, Guan B, et al. Functional analysis of 11q13.5 amplicon identifies Rsf-1 (HBXAP) as a gene involved in paclitaxel resistance in ovarian Cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(4): 1407-1415.

(收稿日期: 2012-11-21 修回日期: 2013-02-12)

氧化应激在动脉粥样硬化中的作用及抗氧化治疗研究进展

唐全国 综述, 刘恪英 审校(重庆市渝北区人民医院心内科 401120)

【关键词】 氧化应激; 活性氧; 动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)14-1885-05

动脉粥样硬化机制复杂, 具体机制尚未明确, 自从氧化应激学说提出以后。近年来国内外大量基础和临床研究表明氧

化应激参与了动脉粥样硬化的发生发展过程^[1-3], 但大多数抗氧化治疗的临床试验却并未取得预期效果。本文就氧化应激