

KLF5 转录因子对于人类癌症的重要作用及影响

朱凯 彭波 刘敏

KLF5,又称为 BTEB2^[1]和 IKLF,属于 KLF 家族。KLF5 在不同组织不同层次中有着广泛的表达。作为一个基本的转录因子,KLF5 调控很多重要靶基因如 cyclinD1,细胞周期蛋白 B,PDGFA 以及 FGF-BP。KLF5 在细胞周期调控,细胞凋亡,迁移和分化中具有必不可少的作用。大量证据表明,遗传变异的 SP/KLF(Kruppel 样因子)转录因子参与各种人类疾病的发展,包括癌症和心血管疾病。KLF 家族几个成员,如 KLF2,KLF4,KLF5,KLF6,KLF8,已证实各种癌症中发挥着至关重要的作用。近年来,对于 KLF5 的研究已经有了显著发展。本文主要阐述 KLF5 与人类癌症的关系,并提出今后的研究方向。

一、KLF5 基因的结构与表达

1. 结构:KLF5 基因位于 13q21,横跨 18.5 kb 基因组 DNA 的四个外显子。人体的 KLF5 全长 cDNA 由 3350 bp 和 324 bp 5'-非翻译区(UTR),1652 bp 3'-UTR 和 1374 bp 的 457 个氨基酸的多肽序列编码。类似于其他的 KLFs,C-末端的蛋白质中含有 3 个锌指结构域(ZF)和 DNA 结合的功能。在 ZF 域之前 KLF5 有一个富含脯氨酸的转录域(TAD)^[1-2]。

2. 表达:KLF5 在不同水平的组织中有着广泛的表达。据分析,高水平的 KLF5 的 mRNA 存在于人类和小鼠的消化道包括小肠,大肠,胃,胰腺以及胎盘,睾丸和前列腺,骨骼肌肉和肺脏^[3]。KLF5 的 mRNA 还被发现于人类和兔子的膀胱和子宫中。虽然 KLF5 的表达似乎主要在上皮细胞,但其同样也表达在心血管平滑肌和角膜上及淋巴样细胞,神经元细胞。虽然大多数组织表达了 3.3 kb 的转录,在表达中睾丸组织约 1.5 kb^[3]。大量证据表明,KLF5 的表达在细胞增殖中更高于在分化细胞中^[4]。

3. 信号通路:KLF5 在多个生长因子的信号通路中起着重要作用,包括蛋白激酶 C、TGF- β 、肿瘤坏死因子、类视黄醇和雄激素等。作为一个基本的转录因子,KLF5 在不同的生物过程中可介导不同的信号通路,包括细胞的增殖和分化,这往往涉及到 KLF5 的转录调控。如 TGF- β ,研究发现,KLF5 在 TGF- β 抑制上皮细胞增殖中起着至关重要的作用^[5]。

4. 细胞周期和增殖:目前研究表明,KLF5 最主要的功能是它在不同类型的细胞增殖中的刺激作用,包括成纤维细胞,上皮细胞和平滑肌细胞等。有研究发现 KLF5 在 NIH3T3 细胞中的异位表达显著地增加了细胞增殖速率。而 KLF5 特定的小分子干扰 RNA 抑制 KLF5 表达则导致了增殖率的降低,并使菌落的形成明显减少。同样有研究表明,K-Ras 基因也会引起 KLF5 促进 IEC-6 肠上皮细胞的增殖。这些结果表明,KLF5 的表达上调负责增殖和转化致癌基因的活性;此外,LPA 通过诱导 KLF5 在结肠癌细胞株中的表达来刺激细胞增殖。

KLF5 通过加快细胞 G1/S 和 G2/M 期细胞周期进展来促进细胞增殖。研究发现,KLF5 的过度表达在膀胱癌细胞系 TSU-

Pr1 蛋白酶中促进 G1/S 细胞周期的进程和肿瘤的发生^[6]。除了诱导细胞周期蛋白 D1 和抑制 p27 和 p15 基因^[7],KLF5 也上调了细胞周期蛋白 B1 和 Cdc2^[8]。然而相反的,KLF5 还被发现抑制了几种肿瘤细胞株的细胞增殖,如在 TE2 的食管癌细胞系中,KLF5 的表达抑制了细胞的增殖^[9]。在最近的一项研究中表明,KLF5 被确定为 TGF- β 的一个辅助因子,在 TGF- β 存在时,KLF5 起着抑制细胞增殖的作用。KLF5 对于癌细胞扩散的抑制效果似乎也依赖于 TGF- β ^[10]。基于这些研究证实,KLF5 调节细胞增殖是有依赖性的。

二、KLF5 与肿瘤的关系

KLF5 的异常表达在许多肿瘤类型中被发现,功能方面的研究也证实 KLF5 是一个重要的肿瘤相关基因。根据它在细胞增殖和生存中的重要作用,KLF5 已经被认为是肿瘤基因。然而,一些基因的表达和功能的研究暗示,KLF5 在某些情况下是一种肿瘤抑制基因。这是尝试猜测 KLF5 在肿瘤发生中取决于环境的作用。

在不同类型的肿瘤中,KLF5 基因经历了多次基因改变,包括前列腺癌、乳腺癌等。在大量的前列腺癌和乳腺癌细胞系中^[11-12],KLF5 基因很少发生突变,通过大量的基因组比较和杂交的研究,KLF5 基因位点在不同类型的人类癌症中是第二个最易缺失的^[13],根据人类癌症分析表明,在前列腺癌中大多数的 KLF5 基因是缺失的,目前认为 KLF 在人类肿瘤细胞系中通过过度降解来过度表达 WWP1 E3 连接酶的^[14-15],所以,虽然 KLF5 的频繁删除,但它在人类癌症方面的作用是不能忽视的。

通过乳腺癌和前列腺癌永生细胞株的比较发现,KLF5 基因在一些细胞株中表达减少或缺如,有研究表明 KLF5 在乳腺癌细胞中诠释一个负调控雌激素受体 α 的功能,雌激素会引起 KLF5 蛋白的降解,在雌激素介导降解 KLF5 的过程中,雌激素诱导的 E3 连接酶(EFP)被确定为一个关键角色,EFP 的过度增加,导致了 KLF5 蛋白水平下降,即使蛋白质的合成被封锁,虽然 EFP 如何降低 KLF5 的机制仍有待确定,但本结果表明,雌激素引起的 KLF5 蛋白的降解诱导了 EFP 在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中的表达,与此同时,来自于中国科学院昆明动物研究所肿瘤生物学实验室的前期研究显示:KLF5 转录因子在一部分三阴性的乳腺癌中特异高表达,KLF5 通过紧密控制 FGF-BP 癌基因表达促进细胞增殖、生存以及肿瘤生长。同样在肠道肿瘤和腺瘤性病变中,KLF5 基因的表达一样降低了^[11-12]。甚至在 Ras 介导的 IEC-18 和 IMCE 细胞转化,KLF5 同样显著下调^[16]。在人类前列腺癌细胞中,KLF5 的表达与正常组织相比有着明显的上调^[17],在食管癌细胞中,KLF5 比起其他细胞有着一个更高层次的表达^[18],从以上这些结果表明在不同的肿瘤细胞中 KLF5 的表达有所不同,可能取决于环境因素,所以还需要更多的独立研究才能解释这些不一致的结果,但是无论如何,KLF5 在肿瘤细胞中的作用是在肿瘤研究发展中是不可改变的。

根据活体研究表明,KLF5 促进了肿瘤的发生。Chen 等^[7]直接证明了 KLF5 的表达促进了 TSU-PR1 膀胱癌在 SCID 小鼠

中的发生,同样,在 MCF7 乳腺癌细胞株中 KLF5 的表达也同样促进了小鼠移植瘤的生长^[19]。同样的, KLF5 能促进了食管基底上皮细胞的增殖,虽然这不足以产生肿瘤^[20]。基于这些活体研究表明,在癌变的过程中, KLF5 基因可能具有环境相关性。根据最近发现的 KLF5 在上皮细胞 TGF β 中作为一个重要的辅助因子,它可能在肿瘤的发生过程中有着类似于 TGF β 信号的作用^[10],是一种在肿瘤早期阶段抑制,但是在中晚期阶段能促进癌症的基因^[21-23]。目前,这个悬而未决的问题正利用基因敲除小鼠模型来解决。

三、结论与展望

综上所述,在大量的基因转录调节中, KLF5 是一个重要的转录因子。 KLF5 转录也受到不同的信号转导通路控制,不同的蛋白质修饰包括磷酸化,乙酰化,泛素化, SUMO 化,这可能是由不同的信号介导的途径,发生在 KLF5 蛋白和它的转录调节活动和表达水平。从生理上说, KLF5 基因似乎对于不同类型细胞的增殖必不可少。 KLF5 基因表达的改变在人类疾病,尤其是癌症方面有着重要意义。

虽然 KLF5 在多种信号通路中是一个关键的转录因子,但 KLF5 途径是否可以开发成一种诊断工具和治疗目标仍有待证实。进一步了解 KLF5 调控的作用机制,准确地测量 KLF5 的表达和活性变化,并制定相应的治疗方式仍是研究的重点。虽然我们对于 KLF5 生物化学和细胞方面的知识不断的增加,但 KLF5 在正常组织细胞生长中和病变过程中的作用仍不是很明朗。 KLF5 在不同类型的细胞组织中的表达、多元化的翻译后修饰和蛋白质的相互作用以及与 KLF 家族成员间的联系,促进了研究的复杂性。但是当一切研究清楚后,人类在对抗癌症方面会多出一种有效的治疗手段,为人类的生物治疗迈进一大步。

参 考 文 献

- [1] Sogawa K, Imataka H, Yamasaki Y, et al. cDNA cloning and transcriptional properties of a novel GC box-binding protein, BTEB2. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21: 1527-1532.
- [2] Kojima S, Kobayashi A, Gotoh O, et al. Transcriptional activation domain of human BTEB2, a GC box-binding factor. *J Biochem (Tokyo)*, 1997, 121: 389-396.
- [3] Shi H, Zhang Z, Wang X, et al. Isolation and characterization of a gene encoding human Kruppel-like factor 5 (IKLF): binding to the CAAT/GT box of the mouse lactoferrin gene promoter. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27: 4807-4815.
- [4] Conkright MD, Wani MA, Anderson KP, et al. A gene encoding an intestinal-enriched member of the Kruppel-like factor family expressed in intestinal epithelial cells. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27: 1263-1270.
- [5] Adam PJ, Regan CP, Hautmann MB, et al. Positive and negative-acting Kruppel-like transcription factors bind a transforming growth factor beta control element required for expression of the smooth muscle cell differentiation marker SM22alpha *in vivo*. *J Biol Chem*, 2000, 275: 37798-37806.
- [6] Nandan MO, McConnell BB, Ghaleb AM, et al. Kruppel-like factor 5 mediates cellular transformation during oncogenic KRAS-induced intestinal tumorigenesis. *Gastroenterology*, 2008, 134: 120-130.
- [7] Chen C, Benjamin MS, Sun X, et al. KLF5 promotes cell proliferation and tumorigenesis through gene regulation in the TSU-Pr1 human bladder cancer cell line. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1346-1355.
- [8] Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, et al. Kruppel-like factor 5 promotes mitosis by activating the cyclinB1/Cdc2 complex during oncogenic Ras-mediated transformation. *FEBS Lett*, 2005, 579: 4757-4762.
- [9] Yang Y, Goldstein BG, Chao HH, et al. KLF4 and KLF5 regulate proliferation, apoptosis and invasion in esophageal cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4: 1216-1221.
- [10] Guo P, Dong XY, Zhang X, et al. Pro-proliferative factor KLF5 becomes anti-proliferative in epithelial homeostasis upon signaling-mediated modification. *J Biol Chem*, 2009, 284: 6071-6078.
- [11] Chen C, Bhalala HV, Vessella RL, et al. KLF5 is frequently deleted and down-regulated but rarely mutated in prostate cancer. *Prostate*, 2003, 55: 81-88.
- [12] Chen C, Bhalala HV, Qiao H, et al. A possible tumor suppressor role of the KLF5 transcription factor in human breast cancer. *Oncogene*, 2002, 21: 6567-6572.
- [13] Knuutila S, Aalto Y, Autio K, et al. DNA copy number losses in human neoplasms. *Am J Pathol*, 1999, 155: 683-694.
- [14] Chen C, Sun X, Ran Q, et al. Ubiquitin-proteasome degradation of KLF5 transcription factor in cancer and untransformed epithelial cells. *Oncogene*, 2005, 24: 3319-3327.
- [15] Chen C, Sun X, Guo P, et al. Ubiquitin E3 ligase WWP1 as an oncogenic factor in human prostate cancer. *Oncogene*, 2007, 26: 2386-2394.
- [16] Bateman NW, Tan D, Pestell RG, et al. Intestinal tumor progression is associated with altered function of KLF5. *J Biol Chem*, 2004, 279: 12093-12101.
- [17] Chaib H, Cockrell EK, Rubin MA, et al. Profiling and verification of gene expression patterns in normal and malignant human prostate tissues by cDNA microarray analysis. *Neoplasia (New York)*, 2001, 3: 43-52.
- [18] Huang D, Gao Q, Guo L, et al. Isolation and identification of cancer stem-like cells in esophageal carcinoma cell lines. *Stem Cells Dev*, 2008, 18: 465-473.
- [19] Shindo T, Manabe I, Fukushima Y, et al. Kruppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling. *Nat Med*, 2002, 8: 856-863.
- [20] Goldstein BG, Chao HH, Yang Y, et al. Overexpression of Kruppel-like factor 5 in esophageal epithelia *in vivo* leads to increased proliferation in basal but not suprabasal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292: G1784-G1792.
- [21] Massague J, Blain SW, Lo RS. TGF β signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell*, 2000, 103: 295-309.
- [22] Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 8621-8623.
- [23] Guasch G, Schober M, Pasolli HA, et al. Loss of TGF β signaling destabilizes homeostasis and promotes squamous cell carcinomas in stratified epithelia. *Cancer Cell*, 2007, 12: 313-327.

(收稿日期: 2013-01-22)

(本文编辑: 马超)