

RSUME 与垂体腺瘤侵袭性的分子机制的研究进展

何伟 王大鹏 综述 沈晓黎 审校

摘要 垂体腺瘤为颅内良性肿瘤,但却是成年人脑肿瘤的第三大常见肿瘤,仅次于神经胶质瘤和脑膜瘤。垂体腺瘤定义为良性肿瘤,但部分垂体腺瘤可对周围组织有侵袭性,手术难以切除,术后易复发。RWD 结构修饰增强子(RWD containing sumoylation enhancer, RSUME),可在垂体腺瘤中通过小泛素化(small ubiquitin related modifiers, SUMO)稳定缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)以及抑制分子 kappaB(inhibitor kappaB, I κ B)的活性,促进垂体腺瘤的侵袭作用。RSUME 对垂体腺瘤的侵袭性起着重要的作用,但 RSUME 的作用与垂体腺瘤侵袭的相关性尚未明确。本文就 RSUME 对垂体腺瘤侵袭作用中 HIF-1 α /VEGF 信号通路以及 I κ B/NF- κ B 复合体的作用进行综述。

关键词 RSUME 垂体腺瘤 侵袭性分子机制

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131652

Study on the molecular mechanisms between RSUME and invasive pituitary adenoma

Wei HE, Dapeng WANG, Xiaoli SHEN

Corresponding author: Xiaoli SHEN; E-mail: shenxldoc@126.com

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract Pituitary adenoma, a benign intracranial tumor, is the third most common brain tumor, second only to glioma and meningioma. Pituitary adenoma has been defined as a benign tumor, but some pituitary adenomas can invade the surrounding tissue. This tumor is difficult to resect and can easily recur after surgery. RWD-containing sumoylation enhancer (RSUME) can stabilize the activity of hypoxia-inducible factor-1 α and inhibitor kappaB by the small ubiquitin-related modifiers. This phenomenon indicates the importance of RSUME in pituitary adenoma because it promotes the invasiveness of the tumor. However, the correlation between RSUME and the invasion of pituitary adenoma remains unclear. In this study, the roles of RSUME on HIF-1 α /VEGF signaling pathway and I κ B/NF- κ B components in the invasiveness of pituitary adenoma were reviewed.

Keywords: RSUME, pituitary adenoma, invasive molecular mechanisms

RSUME 在垂体腺瘤中高表达,其表达与缺氧相关^[1]。缺氧环境下,RSUME 通过泛素结合酶 E2(ubiquitin conjugating enzyme E2)与 SUMO 结合成复合体,并与 HIF-1 α 和 I κ B 的泛素化位点结合,稳定转录和表达活性,并分别作用于血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)启动子和核因子-kappaB(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)促进垂体腺瘤侵袭的发生。因此探讨 RSUME 与侵袭性垂体腺瘤的关系,将有助于了解侵袭性垂体腺瘤的侵袭机制,为开展侵袭性垂体腺瘤新的治疗方法提供理论依据。

1 RSUME 的功能及 SUMO 化的分子生物学作用

人 RSUME 蛋白是由 195 个氨基酸组成,分子量为 21kD,通过绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)融合嵌合体并转染进入不同细胞系的 RWD 结构修饰增强子,显微镜下观察可见 GFP-RSUME 在细胞质和细胞核中均有存在^[2]。

poly-A RNA 斑点膜的实验中发现^[1],RSUME 可在多个组织中表达,但在小脑、垂体、心脏、肾脏、肝脏、胃、胰腺、前列腺和脾脏中表达较高。此外,低氧、CoCl₂和热休克环境下可诱导 RSUME 的表达。但在垂体腺瘤中 RSUME 表达的主要原因是缺氧。

RWD 结构蛋白与 SUMO 结合酶(Ubc9)结构相似,RWD 结构蛋白通过与 Ubc9 结合形成 Ubc9 复合体,Ubc9 复合体中 RWD 结构蛋白能与 SUMO-1 相互作用,使 SUMO-1 以非共价键结合到 Ubc9,促进 SUMO-Ubc9 复合物的形成^[2-4],增强 Ubc9 介导的 SUMO-2/-3 的多聚化。该过程无论是否存在 E1,RSUME 无改变泛素激活酶 E1 水平的能力,但 RSUME 均增强 SUMO-1 结合 Ubc9 的作用,通过上述步骤,SUMO-1 能在 HIF-1 α 和 I κ B 的 SUMO 化位点与其结合,形成底物的 SUMO 化^[5]。同时 RSUME 调控的 SUMO 化过程中,缺氧环境在增强 RSUME 作用的同时能增强 SUMO 特异性蛋白酶(SUMO specific pro-

teases, SENP)的降解,通过减少 SENP 的去 SUMO 化作用,从而增强了底物的 SUMO 化^[6]。

SUMO 的底物大部分均存在细胞核内,包括转录因子、启动子及部分调节因子,靶蛋白 SUMO 化后其生物学活性及其稳定性将发生改变。SUMO 化首先将被 E1 激活,再转至 E2 结合酶,通过 E3 连接酶使 SUMO 羧基末端 Gly 与靶蛋白 Lys 残基通过异肽链连接,从而使靶蛋白 SUMO 化^[7]。

RSUME 的主要功能是通过调控 SUMO 化的作用,稳定垂体腺瘤中 HIF-1 α 和 I κ B 的转录和表达活性,并作用于 VEGF 启动子和 NF- κ B 促进垂体腺瘤侵袭的发生。

2 RSUME 与 HIF-1 α /VEGF 信号通路

2.1 RSUME 调控的 HIF-1 α 的 SUMO 化

SUMO 分子与泛素分子的结构相似,但却有相反的功能,泛素化可以促使蛋白质分解,SUMO 化却能增强蛋白质的稳定性,使其功能增强。泛素化和 SUMO 化存在竞争性抑制,在缺氧的条件下诱导 RSUME 功能,通过增强 SUMO 化竞争性抑制泛素化,阻断蛋白质的泛素化-蛋白酶体降解途径增加 HIF-1 α 的稳定性^[1,8],其中 HIF-1 α 序列中的 Lys391 和 Lys477 是泛素化的修饰位点^[9]。活性增强的 HIF-1 α 和 HIF-1 β 形成稳定的异二聚体,与细胞核的 VEGF 启动子结合^[10],影响垂体腺瘤血管的生成。

2.2 RSUME 对 HIF-1 α /VEGF 信号通路作用机制

血管的生成是垂体腺瘤生长的重要机制,VEGF 是血管新生和生长的重要因子,其中 VEGF 的 KDR 受体能调控新生血管的生成^[11-12]、Flk-1 受体能增加血管腔化作用增加血管通透性^[13-14]。通过与受体作用刺激内皮细胞分裂增殖,诱导内皮细胞产生纤维蛋白溶酶原激活物和胶原酶,使基底膜和细胞外基质降解。VEGF 在垂体腺瘤的生长、浸润、转移中扮演着十分重要的作用,肿瘤中 HIF-1 调控 VEGF 的表达,HIF-1 稳定性的增强将促进肿瘤细胞 VEGF 活性^[15]。VEGF 活性增强需要 HIF-1 的亚基 HIF-1 α 进入细胞核与 VEGF 启动子特异性结合。

垂体腺瘤中 HIF-1 和 VEGF 的 mRNA 表达,显示了一种 VEGF 独立的 HIF-1 α 介导调节的垂体腺瘤生长,实验结果表明 HIF-1 α /VEGF 信号通路介导的垂体腺瘤侵袭性发生的机制并不完全^[15]。Fuertes 等^[16] 提出沉默 RSUME 会导致 HIF-1 α 表达的抑制,减少 VEGF 的释放,同时也证明细胞活素 IL-6 和 GP130 家族能增加 RSUME 的表达,通过促进 SUMO 化,稳定 HIF-1 α 的表达和转录活性,促进垂体腺瘤的侵袭的发展。Fowkes 等^[17] 提出 RSUME 可通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路增强诱导垂体腺瘤血管的生成和垂

体腺瘤侵袭性的发展,但其具体的侵袭性的分子学机制尚未明确。

2.3 RSUME 通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路对侵袭性垂体腺瘤的影响

垂体腺瘤生长、浸润和转移与新生血管形成有关,VEGF 是血管生成的主要调控因子,通过与受体结合,促进新生血管的形成。VEGF 的作用可不断促进内皮细胞的移动,以利于血管的形成,促进瘤细胞向血管周围不断扩散,为垂体腺瘤的侵袭创造条件^[18],但 VEGF 的高表达需要 RSUME 的 SUMO 化作用。侵袭性垂体腺瘤组织中 RSUME 表达显著增高,提示 RSUME 高表达与垂体腺瘤侵袭性生物学行为关系极为密切。

3 RSUME 与 I κ B、NF- κ B

3.1 RSUME 调控的 I κ B 的 SUMO 化

SUMO 化和泛素化存在竞争性抑制,缺氧环境下 RSUME 表达增强,RSUME 将促进 SUMO 化,Lys21 和 Lys22 是 I κ B 的泛素化的结合位点,缺氧环境下 SUMO 化将占主导地位,I κ B 的 SUMO 化增多。转染了 RSUME 的 COS-7 细胞,SUMO 化增多,I κ B 的表达增加,并且 I κ B 蛋白的稳定性也得到增强^[19],I κ B 水平增加是因 SUMO 化状态的 I κ B 增加,SUMO 化的 I κ B 稳定性较强,难以被降解。I κ B 是 NF- κ B 的抑制蛋白,I κ B 通常与 NF- κ B 结合,以非活性形式处于细胞质中,而 I κ B 的磷酸化和泛素化是其降解的关键环节,RSUME 作用增强时,SUMO 化将竞争性抑制磷酸化和泛素化的作用,I κ B 的稳定性将得到增强,NF- κ B 将无法发挥作用^[20]。

3.2 RSUME 对 I κ B 和 NF- κ B 复合体的作用机制

正常人的脑垂体腺细胞中 NF- κ B 未见表达,而垂体腺瘤患者中可检测到 NF- κ B。活化的 NF- κ B 具有调节垂体腺瘤 DNA 合成以及细胞生长作用,一旦 NF- κ B 的活性下降或受到抑制,DNA 合成和细胞生长作用就会受到抑制或下调。

I κ B 与 NF- κ B 所形成的二聚体在细胞质中处于静息状态,I κ B 可抑制 NF- κ B 的活化,阻止其进入细胞核发挥功能。RSUME 的激活将稳定 I κ B 的表达及转录活性,阻碍 NF- κ B 的作用。但 Ben-Neriah 等^[21] 研究发现虽然通过增强 I κ B 的表达可抑制 NF- κ B 的活性,但这一抑制效果,在肿瘤最初发展的几个月内无明显作用。

3.3 RSUME 通过 I κ B 和 NF- κ B 的复合体对侵袭性垂体腺瘤的影响

转移和组织侵入是肿瘤侵袭发展中 2 个关键事件,这 2 个关键事件的发展依赖 NF- κ B 的基因调控,同时 NF- κ B 作为一个重要的炎症活化因子,可通过

慢性炎症反应促进垂体腺瘤侵袭性的发展,活化NF- κ B能增强垂体腺瘤DNA合成以及增强细胞生长的作用。因此NF- κ B的过度表达与垂体腺瘤侵袭性有着密切的关系。目前有关NF- κ B与垂体腺瘤侵袭相关的生物学分子机制中存在矛盾,Ben-Neriah等^[21]提出增强RSUME对NF- κ B的活性抑制作用,在一定程度上可以提高垂体腺瘤治疗效果;Zhao等^[22]提出NF- κ B在维持细胞生死平衡方面也起着重要作用,长期过度的抑制NF- κ B表达将导致机体免疫功能下降等后果,相反促进垂体腺瘤的生长。因此RSUME与I κ B和NF- κ B复合体的作用,及其与垂体腺瘤的发生和其侵袭性的相关性有待进一步研究。

4 展望

垂体腺瘤的侵袭性受多种因素影响,各个因素之间存在着复杂的联系。垂体腺瘤血管的发生发展,稳定垂体腺瘤侵袭的激活因子的表达和转录活性是影响垂体腺瘤生长和侵袭的重要因素。RSUME一方面通过HIF-1 α /VEGF信号通路增强VEGF的活性诱导垂体腺瘤血管的发生发展,另一方面RSUME通过稳定I κ B、NF- κ B二聚体的活性促进垂体腺瘤侵袭性的发展。但是RSUME与垂体腺瘤侵袭性的分子学机制尚未明确。

总之,RSUME与垂体腺瘤的侵袭具有相关性,深入研究RSUME与HIF-1 α /VEGF信号通路以及I κ B和NF- κ B复合体的分子机制,将有助于了解侵袭性垂体腺瘤的侵袭机制,为开展侵袭性垂体腺瘤新的治疗方法提供理论依据。

参考文献

- Carbia-Nagashima A, Gerez J, Perez-Castro C, et al. RSUME, a small RWD-containing protein, enhances SUMO conjugation and stabilizes HIF-1 α during hypoxia[J]. *Cell*, 2007, 131(2):309-323.
- Li R, Wei J, Jiang C, et al. Akt SUMOylation regulates cell proliferation and tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18):5742-5753.
- Srikumar T, Lewicki MC, Raught B. A global S. cerevisiae small ubiquitin-related modifier(SUMO) system interactome[J]. *Mol Syst Biol*, 2013, 9:668.
- Hsieh YL, Kuo HY, Chang CC, et al. Ubc9 acetylation modulates distinct SUMO target modification and hypoxia response[J]. *EMBO J*, 2013, 32(6):791-804.
- Cubeñas-Potts C, Matunis MJ. SUMO: a multifaceted modifier of chromatin structure and function[J]. *Dev Cell*, 2013, 24(1):1-12.
- Cimarosti H, Ashikaga E, Jaafari N, et al. Enhanced SUMOylation and SENP-1 protein levels following oxygen and glucose deprivation in neurones[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(1):17-22.
- 田华,戴爱国.HIF-1 α 的可逆性SUMO化修饰[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 25(1):1-6.
- Berta MA, Mazure N, Hattab M, et al. SUMOylation of hypoxia-inducible factor-1 α reduces its transcriptional activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(3):646-652.
- Chan JY, Tsai CY, Wu CH, et al. Sumoylation of hypoxia-inducible factor-1 α ameliorates failure of brain stem cardiovascular regulation in experimental brain death[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17375.
- Shan B, Gerez J, Haedo M, et al. RSUME is implicated in HIF-1-induced VEGF-A production in pituitary tumour cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(1):13-27.
- Gray RT, O'Donnell ME, Maxwell P, et al. Long-term follow-up of immunocytochemical analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF), and its two receptors, VEGF-R1 (Flt-1) and VEGF-R2 (Flk-1/KDR), in oesophagogastric cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2013, 28(1):63-70.
- 沈晓黎,邓志锋,祝新根,等.VEGF及其受体表达与垂体腺瘤血管生成和侵袭性的关系[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(3):132-135.
- Hu X, Xing L, Wei X, et al. Nonangiogenic function of VEGF and enhanced radiosensitivity of HeLa cells by inhibition of VEGF expression[J]. *Oncol Res*, 2012, 20(2-3):93-101.
- Benderro GF, Sun X, Kuang Y, et al. Decreased VEGF expression and microvascular density, but increased HIF-1 and 2 α accumulation and EPO expression in chronic moderate hyperoxia in the mouse brain[J]. *Brain Res*, 2012, 1471:46-55.
- Kim K, Yoshida D, Teramoto A. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor in pituitary adenomas[J]. *Endocr Pathol*, 2005, 16(2):115-121.
- Fuertes M, Gerez J, Haedo M, et al. Cytokines and genes in pituitary tumorigenesis: RSUME role in cell biology[J]. *Front Horm Res*, 2010, 38:1-6.
- Fowkes RC, Vlotides G. Hypoxia-induced VEGF production 'RSUMEs' in pituitary adenomas[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(1): C1-5.
- Xia Z, Liu W, Li S, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9, type IV collagen and vascular endothelial growth factor in adamantinuous craniopharyngioma[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(12):2346-2351.
- Lens Z, Dewitte F, Van Lint C, et al. Purification of SUMO-1 modified I κ B α and complex formation with NF- κ B[J]. *Protein Expr Purif*, 2011, 80(2):211-216.
- 郭英华,陈思娇,宋今丹.核因子- κ B信号通路中小泛素样修饰蛋白与2型糖尿病的关系[J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(5):538-541.
- Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8):715-723.
- Zhao J, Rao DS, Boldin MP. NF- κ B dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(22):9184-9189.

(2013-10-07 收稿)

(2013-12-02 修回)

(本文编辑:张佷)