

ZIC1 基因在恶性肿瘤中的研究进展

李鹏飞 丁厚中

摘要 ZIC1 (zinc finger of the cerebellum 1) 基因是一种重要的肿瘤相关基因。近年来研究发现 ZIC1 基因在多种恶性肿瘤中都有表达并与肿瘤的发生、发展密切相关,但其具体的作用机制仍未完全阐明。随着对 ZIC1 基因研究的进一步深入,其有可能为肿瘤的早期诊断、基因治疗和预后评估提供新的思路。

关键词 ZIC1 基因 恶性肿瘤

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.051

近几十年来,恶性肿瘤已成为严重威胁人类身心健康的主要疾病。目前普遍认为肿瘤的发生、发展是一个复杂的生物学行为,是多基因、多因素共同作用的结果。而从基因层面研究恶性肿瘤的发生机制已成为科学研究的热点之一。ZIC1 基因是近年来备受关注的肿瘤相关基因之一,其功能异常与多种恶性肿瘤的形成密切相关。本文将在国内外最新研究成果的基础上对 ZIC1 基因的分子结构、功能及其与恶性肿瘤的关系做一综述。

一、ZIC1 基因及其产物结构特点

1994 年,Aruga 等^[1]在筛选成年鼠小脑 cDNA 文库时发现了一个崭新的基因,因其在小脑颗粒细胞里大量编码锌指蛋白而命名为 ZIC (zinc finger of the cerebellum) 基因,并于 1995 年克隆出了人 ZIC 基因^[2]。此后,ZIC 基因家族的其他成员逐渐被人们发现,分别命名为 ZIC2~5^[3]。ZIC1 基因定位于人类染色体 3q24 区域,含有 3 个外显子结构,5'端有 786 个核苷酸组成的非翻译区,其后为 1344 个核苷酸组成的开放阅读框架区(ORF),编码的 ZIC1 蛋白由 477 个氨基酸残基组成,含有 5 个 Cys₂His₂ 型锌指结构域,相对分子质量约 48.4kDa,是重要的锌指结构转录因子^[2]。

二、ZIC1 基因在肿瘤发生、发展中的作用

早期研究发现,ZIC1 基因参与了机体一系列的发育进程,尤其是神经系统的发育^[4]。近年来,大量研究表明 ZIC1 基因与多种肿瘤的发生、发展有着密切而复杂的关系,但究竟是抑癌基因还是癌基因,目

前并无定论,如在胃癌、结直肠癌、肝癌、甲状腺癌、子宫内膜癌中呈低表达,发挥抑癌作用;而在脂肪肉瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤中呈高表达,起到促癌作用^[5~11]。上述研究表明,ZIC1 基因在不同肿瘤中的表达差异可能与组织来源即组织特异性有关,但具体的分子机制尚未完全阐明。

DNA 甲基化是目前研究最为成熟的表现遗传学机制,几乎涉及人类所有类型的肿瘤^[12]。研究表明,DNA 甲基化能够抑制某些基因的活性,而去甲基化则能诱导相关基因的激活^[13,14]。Pourebahim 等首先报道了在硬纤维瘤增殖过程中 ZIC1 基因的表达受到 DNA 甲基化的调控。其后在胃癌、结肠癌、肝癌等也有类似发现,这说明 DNA 甲基化可能是 ZIC1 基因调控的重要机制之一^[5~7]。也有研究发现,ZIC1 蛋白与 Gli 蛋白具有高度相似的锌指结构域,它们通过锌指结构域互相作用,调节彼此的转录活动,至于是协同还是拮抗作用可能与细胞的类型和发育的环境有关。Gli 蛋白是 SHH (Sonic hedgehog) 信号转导通路的关键成员,在细胞的增殖、分化、凋亡、迁移等生理过程中起着重要作用^[15~17]。另外,Merzdorf 等发现,ZIC1 蛋白是 Wnt/ β -catenin 信号转导通路的激活因子,它能增强 Wnt1、Wnt4 和 Wnt8b 蛋白的表达,而 Wnt/ β -catenin 信号通路成员的异常表达或激活能够引起多种恶性肿瘤的发生^[18]。

1. 胃癌:胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发生率居我国恶性肿瘤的第 2 位,病死率的第 3 位^[19]。由于胃癌患者早期症状多不典型,临床确诊时常处于中晚期,已失去了最佳手术时机。Wang 等^[5]研究发现 ZIC1 基因在胃癌组织中的表达较癌旁组织显著下调,提示 ZIC1 基因可能在胃癌中发挥抑癌作用。Zhong 等^[20]将重组质粒 pcDNA3.1-ZIC1

作者单位:212013 镇江,江苏大学医学院

通讯作者:丁厚中,教授,硕士生导师,电子信箱:dinghouzhong@

163.com

稳定转染胃癌细胞后,使其在胃癌细胞中表达上调,采用 MTS 及 Transwell 实验检测发现过表达 ZIC1 基因可抑制胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力,Western blot 法检测显示 ZIC1 基因表达增加可抑制 SHH 信号通路关键蛋白 Akt 及 Erk1/2 的磷酸化水平,并进一步调控细胞周期蛋白 p21、p27 和 cyclin D1 的表达,从而引起胃癌细胞周期阻滞。从以上研究可以看出 ZIC1 基因参与了许多细胞内事件,其异常表达与胃癌细胞的恶性生物学行为密切相关。

2. 结肠癌:结肠癌亦是常见的消化系统恶性肿瘤,其发生率仅次于胃癌和食管癌位居消化系统恶性肿瘤的第 3 位^[21]。Gan 等^[6]利用 RT-PCR 技术检测了 40 例手术切除的结肠癌及癌旁组织中 ZIC1 mRNA 的表达,研究发现 ZIC1 mRNA 在结肠癌组织中的表达较癌旁组织明显降低。进一步利用甲基化特异性 PCR 分析显示,结肠癌组织中 ZIC1 基因启动子甲基化率为 85% (34/40),而在癌旁组织中则未检测到甲基化现象。这说明 ZIC1 基因的表达下降甚至失活与启动子的高甲基化密切相关,而 DNA 异常甲基化是恶性肿瘤发生、发展中的极早期、频发事件^[22]。因此,这为临床早期无创诊断结肠癌提供了有效的甲基化生物标记。

3. 肝癌:肝癌起病隐匿,恶性程度高,进展迅速,预后极差,严重威胁着人类的健康^[23]。目前,其发病机制尚未明确,有研究指出 DNA 甲基化在肝癌的形成中发挥着重要作用^[24]。Wang 等^[7]评估了 ZIC1 基因启动子甲基化作为肝癌潜在生物学指标的可能性。他们发现在 132 例肝癌组织中有 72 例 (54.5%) 存在 ZIC1 基因启动子甲基化,而在相应癌旁组织中仅为 19 例 (14.4%),且统计分析显示 ZIC1 基因启动子甲基化率与肿瘤大小、分化程度和肿瘤分期有关,而与患者的年龄、性别、是否感染乙肝等无关。这表明 ZIC1 基因启动子甲基化在肝癌的发生、发展中发挥着重要作用,有望成为肝癌患者早期诊断及预后判断的分子标志物。

4. 甲状腺癌:甲状腺癌是内分泌系统和头颈部肿瘤中最常见的恶性肿瘤^[25]。近几十年来,甲状腺癌的发生率逐年上升且趋于年轻化,日益受到人们的重视。Wei 等^[8]研究发现 ZIC1 mRNA 在甲状腺癌组织及细胞中呈低表达。利用甲基化特异性 PCR 检测发现,甲状腺癌组织中 ZIC1 基因启动子甲基化率为 38.8% (69/178) 低于癌旁组织中的 4.3% (1/23),且 ZIC1 基因启动子甲基化率与淋巴结转移有关。进一

步研究发现 ZIC1 基因还能够抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及诱导细胞的凋亡。这提示,ZIC1 基因可能在甲状腺癌的发生、发展过程中起到抑癌作用。

5. 子宫内膜癌:子宫内膜癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,占女性全身恶性肿瘤的 7%,近年来其发生率有逐年上升的趋势,严重危害着女性的身心健康。最近,有研究者对 55 例子宫内膜癌和 29 例子宫内膜正常组织样本进行基因筛查,发现有 117 个基因存在差异性表达,并对其中的 12 个基因进行实时定量 PCR 检测,发现在子宫内膜癌组织中包含 ZIC1 基因在内的多个基因表达较子宫内膜正常组织显著下调,提示 ZIC1 基因可能在子宫内膜癌的发生、发展过程中起到抑癌作用^[9]。

6. 脂肪肉瘤:脂肪肉瘤是一种常见的软组织肉瘤,虽然其预后相对较好但易复发、转移。Brill 等^[10]研究发现 ZIC1 基因不仅在脂肪肉瘤组织中的表达较正常脂肪组织中显著增高,而且在脂肪肉瘤细胞中的表达亦高于人脂肪干细胞和肺腺癌 A549 细胞。进一步通过 RNA 干扰技术下调脂肪肉瘤细胞中 ZIC1 基因的表达后,检测发现脂肪肉瘤细胞的增殖、侵袭能力受到明显抑制并能诱导细胞凋亡。林玲等研究发现,ZIC1 基因的过度表达与脂肪肉瘤的浸润或转移有关,而与肿瘤的位置、分化程度、原发或复发无关。这说明 ZIC1 基因在脂肪肉瘤的发展、侵袭、转移过程中发挥了重要作用,而干扰 ZIC1 基因的表达有可能为脂肪肉瘤的临床治疗提供了一个新思路。

7. 髓母细胞瘤和脑膜瘤:髓母细胞瘤是好发于儿童的颅内恶性肿瘤,是中枢神经系统恶性程度最高的肿瘤之一。Yokota 等^[2]应用免疫组织化学技术检测发现 ZIC1 蛋白在髓母细胞瘤中显著表达 (26/29),但并未发现 ZIC1 蛋白与髓母细胞瘤相关临床病理参数,如分期、部位和年龄等有相关性。Aruga 等^[11]研究显示 ZIC1-5 基因均在髓母细胞瘤中大量表达并发现 ZIC1、ZIC2 和 ZIC5 基因在脑膜瘤中的转录水平较正常脑膜组织显著增高,而且 ZIC1 基因的表达与脑膜瘤的组织学分级有关,分级越高,表达越强,这说明 ZIC1 基因的表达水平与脑膜瘤的恶性程度呈正相关。

综上所述,ZIC1 基因作为编码锌指蛋白基因家族成员之一,在机体的一系列发育进程中发挥着不可替代的作用,尤其是神经系统的发育。然而,当 ZIC1 基因表达异常时则会导致相关疾病的发生,甚至是肿

瘤。但 ZIC1 基因在不同肿瘤中的表达及功能并不一致,它既可能作为促癌基因异常高表达,亦可能作为抑癌基因低表达或表达缺失。目前,有关 ZIC1 基因在恶性肿瘤发生、发展中的作用及作用机制尚不清楚,存在诸多疑问与争议,故需要更加详尽深入的研究。随着这些问题的解决,将为恶性肿瘤的分子诊断、预后判断及抗癌药的研制提供新的思路。

参考文献

- Aruga J, Yokota N, Hashimoto M, *et al.* A novel zinc finger protein, zic, is involved in neur - ogenesis, especially in the cell lineage of cerebellar granule cells[J]. J Neurochem, 1994, 63(5): 1880 - 1890
- Yokota N, Aruga J, Takai S, *et al.* Predominant expression of human zic in cerebellar Granule cell lineage and medulloblastoma[J]. Cancer Res, 1996, 56(2): 377 - 383
- Grinberg I, Millen K. The ZIC gene family in development and disease[J]. Lnal Gn, 2005, 67(4): 290 - 296
- Watabe Y, Baba Y, Nakauchi H, *et al.* The role of Zic family zinc finger transcription factors in the proliferation and differentiation of retinal progenitor cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 415(1): 42 - 47
- Wang LJ, Jin HC, Wang X, *et al.* ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation in gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(4): 959 - 963
- Gan LH, Chen S, Zhong J, *et al.* ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation, and functions as a tumor suppressor gene in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16916
- Wang YY, Jiang JX, Ma H, *et al.* Role of ZIC1 methylation in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Tumour Biol, 2014, 35(8): 7429 - 7433
- Qiang W, Zhao Y, Yang Q, *et al.* ZIC1 is a putative tumor suppressor in thyroid cancer by modulating major signaling pathways and transcription factor FOXO3a[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): E1163 - E1172
- Wong YF, Cheung TH, Lo KW, *et al.* Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genomewide gene expression profiling[J]. Oncogene, 2007, 26(13): 1971 - 1982
- Brill E, Gobble R, Angeles C, *et al.* ZIC1 overexpression is oncogenic in liposarcoma[J]. Cancer Res, 2010, 70(17): 6891 - 6901
- Aruga J, Nozaki Y, Hatayama M, *et al.* Expression of ZIC family genes in meningiomas and other brain tumors[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 79
- 王震凯. DNA 甲基化与肿瘤[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(6): 641 - 645
- Kwong J, Chow LS, Wong AY, *et al.* Epigenetic inactivation of the deleted in lung and esophageal cancer 1 gene nasopharyngeal carcinoma[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2007, 46(2): 171 - 180
- 强少盈, 刘文超. 甲基化和去甲基化在肿瘤发生与治疗中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11): 2352 - 2355
- Choudhry Z, Rikani AA, Choudhry AM, *et al.* Sonic hedgehog signaling pathway: a complex network[J]. Ann Neurosci, 2014, 21(1): 28 - 31
- 谢萍, 王茂梅, 熊小亮, 等. 转录因子 GLI1 在肿瘤发生与侵袭转移作用中的机制[J]. 中国肿瘤临床, 2014, (7): 480 - 483
- Epstein DJ. Regulation of thalamic development by sonic hedgehog[J]. Front Neurosci, 2012, 6: 57
- Clevers H, Nusse R. Wnt/ β - catenin signaling and disease[J]. Cell, 2012, 149(6): 1192 - 1205
- Chen W, Zheng W, Zhang S, *et al.* Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009[J]. Chin J Cancer Res, 2013, (1): 10 - 21
- Zhong J, Chen S, Xue M, *et al.* ZIC1 modulates cell - cycle distributions and cell migration through regulation of sonic hedgehog, PI₃K and MAPK signaling pathways in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 290
- 张学松, 张谢, 黄诗良, 等. GATA5 甲基化在结直肠癌血浆和粪便中的检测及临床诊断价值[J]. 中国癌症杂志, 2014, (7): 501 - 506
- Bergman Y, Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease[J]. Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(3): 274 - 281
- 金荣华, 李莉, 陈德喜, 等. GPC3 在肝癌早期诊断及发病机制中的意义[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(4): 3 - 5
- 叶婷, 刘靳波. DNA 甲基化与肝癌临床关系的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, (25): 3374 - 3376
- 杨雷, 郑荣寿, 王宁, 等. 2010 年中国甲状腺癌发病与死亡情况[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 663 - 668

(收稿日期: 2014 - 12 - 28)

(修回日期: 2015 - 01 - 31)

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统的启事

《医学研究杂志》已经启用远程稿件处理系统, 请各位作者登陆《医学研究杂志》网站: <http://www.yxyjzz.cn>, 注册登陆投稿系统, 填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话: 010 - 52328679(单政编辑)。

《医学研究杂志》编辑部