



SASH1基因在肿瘤研究中的进展

张思铭, 陈汉, 杨柳, 刘梅

引用本文:

张思铭, 陈汉, 杨柳, 等. SASH1基因在肿瘤研究中的进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 699–701.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.035>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

Wnt 信号通路拮抗基因 SFRP 甲基化在大肠癌中的研究进展

蚌埠医学院学报. 2015(3): 414–417 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.03.043>

Wnt信号转导通路及与结直肠癌关系的研究进展

蚌埠医学院学报. 2015(4): 548–550 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.04.047>

乳腺癌相关基因p16、PTEN、ATM的研究进展

蚌埠医学院学报. 2016, 41(2): 276–278 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.048>

基因测序在肿瘤精准治疗中应用研究进展

蚌埠医学院学报. 2018, 43(10): 1298–1300 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.008>

人端粒酶逆转录酶与肿瘤相关性的研究进展

蚌埠医学院学报. 2015(3): 411–413 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.03.042>

- apoptosis-stimulating p53 binding protein 2(ASPP2) [J]. J Cell Sci, 2013, 126(12):2629.
- [37] PEREIRA E, FRUDD K, AWAD W, *et al.* Endoplasmic reticulum (ER) stress and hypoxia response pathways interact to potentiate hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) transcriptional activity on targets like vascular endothelial growth factor(VEGF) [J]. J Biol Chem, 2014, 289(6):3352.
- [38] GREIJER A, VAN DER WALL E. The role of hypoxia inducible factor 1(HIF-1) in hypoxia induced apoptosis[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(10):1009.
- [39] CHEN M, REN Q, YANG W, *et al.* Influences of HIF-1 α on Bax/Bcl-2 and VEGF expressions in rats with spinal cord injury[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(11):2312.
- [40] BARANOVA O, MIRANDA L, PICHIULE P, *et al.* Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 alpha increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2007, 27(23):6320.
- [41] CUI F, WANG X, WANG W, *et al.* Detection of AD-BMP-2-IRRES-HIF-1 α MU on local promoting angiogenic and osteogenic capacity of necrosis area[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(5):2013.
- [42] WANG R, XU F, LIU J. Prenatal hypoxia preconditioning improves hypoxic ventilatory response and reduces mortality in neonatal rats[J]. J Perinat Med, 2008, 36(2):161.
- [43] JIANG Y, ZHU Y, WANG X, *et al.* Temporal regulation of HIF-1 and NF- κ B in hypoxic hepatocarcinoma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(11):9409.
- [44] HUI A, BAUER A, STRIET J, *et al.* Calcium signaling stimulates translation of HIF- α during hypoxia[J]. FASEB J, 2006, 20(3):466.
- [45] MARCO P, MARIACHIARA B, CRISTIANA M, *et al.* Hypoxia, inflammation and necrosis as determinants of glioblastoma cancer stem cells progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8):2660.
- [46] LI H, LIU D, LI C, *et al.* Exosomes secreted from mutant-HIF-1 α -modified bone-marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate early steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbit [J]. Cell Biol Int, 2017, 41(12):1379.
- [47] NAIR J, KUMAR V. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates [J]. Children, 2018, 5(7):99.
- [48] YILDIZ E, EKICI B, TATLI B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment [J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5):449.
- [49] ADSTAMONGKONKUL D, HESS D. Ischemic conditioning and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a literature review [J]. Cond Med, 2017, 1(1):9.

(本文编辑 赵素容)

[文章编号] 1000-2200(2021)05-0699-03

· 综述 ·

SASH1 基因在肿瘤研究中的进展

张思铭^{1,3}, 陈 汉², 杨 柳², 刘 梅¹

[关键词] 肿瘤; SASH1 基因; 支架蛋白; 抑癌基因; 综述

[中图分类号] R 73 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.035

肿瘤发生是一个多因素作用、多阶段发展的过程,其中原癌基因的激活与抑癌基因的失活是最为重要的事件。支架蛋白 SASH1 基因在多种肿瘤中表达下调或缺失,被认为是一个抑癌基因。目前的研究已表明 SASH1 与肿瘤发生之间存在着密切的关系,对 SASH1 基因功能及其分子机制的研究不仅有助于了解其在肿瘤发生和进程中扮演的角色,更为其成为肿瘤治疗的基因靶点积累了研究数据。本文对 SASH1 基因在肿瘤研究中的进展作一综述。

1 SASH1 基因的克隆、结构、表达谱和功能

SASH1 基因是 1998 年由 NAGASE 等^[1]从人脑 cDNA 库中克隆得到,命名为 KIAA0790。采用 RT-PCR、ELISA 等方法检测发现 SASH1 基因在正常组织中均有中、高度表达,以心脏、脑、肺、卵巢和肾脏中表达最高。2003 年, ZELLER 等^[2]通过杂合性缺失和电子表达谱分析确认在染色体 6q23-q25 区段存在 SASH1 基因,在乳腺癌组织中呈现显著低表达,并通过表达序列标签(expressed sequence tag, EST)序列拼接获得了该基因的 cDNA 序列,全长 7 709 bp,定位于 6q24.3,由 20 个外显子组成,编码 1 247 个氨基酸,相对分子质量约 140 000。对 SASH1 蛋白的结构分析表明其中包含 1 个 SH3 和 2 个 SAM 结构域^[2]。蛋白的 SH3 结构域能识别富含脯氨酸等疏水残基的蛋白质并与之结合,从而影响蛋白之间的相互作用;SAM 结构域存在于很多蛋白中,通过形成同源或异源聚合物,其主要功能是结合 RNA,定位于细胞核。这两个重要的结构域通常存在于信号分子、接头蛋白和

[收稿日期] 2018-04-16 [修回日期] 2018-08-13

[基金项目] 江苏省高校大学生实践创新训练计划项目(201613993006Y);江苏省六大高峰人才计划(2014-WSW-027);国家自然科学基金项目(31171007)

[作者单位] 南通大学 1. 神经再生重点实验室, 3. 杏林学院医学部, 江苏南通 226001; 2. 南通大学附属医院 神经外科, 江苏南通 226001

[作者简介] 张思铭(1995-),男,硕士研究生。

[通信作者] 刘 梅,教授。E-mail:liumei@ntu.edu.cn

支架蛋白中^[3,4]。采用 Northern blotting 方法分析发现 SASH1 基因有 2 个转录本(4.4 kb 和 7.5 kb),其中 4.4 kb 的转录本在人体组织中普遍存在,在肺、胎盘、脾脏和胸腺有较高丰度表达;7.5 kb 的转录本在各种组织中呈现低丰度表达,而脑组织中只有 4.4 kb 的转录本^[2]。DAUPHINEE 等^[5]证实 SASH1 mRNA 在 C57BL/6 小鼠的各种组织中广泛表达,在微血管内皮细胞中表达最高。

通过电子 Northern blotting 和 RT-PCR 分析, ZELLER 等^[2]发现在大多数原发性乳腺癌组织和乳腺癌细胞系中 SASH1 表达显著降低。与正常乳腺组织中的 SASH1 表达相比,74% 的乳腺癌组织中该基因表达减少。由于在 SASH1 基因编码区没有发现与原发性乳腺癌相关的突变,推测 SASH1 基因启动子的甲基化可能是导致 SASH1 表达降低或缺失的原因^[2],该研究首次指出 SASH1 是一个抑癌基因。

2 SASH1 在肿瘤研究中的进展

2.1 SASH1 基因在人类肿瘤中的表达

SASH1 蛋白隶属于 SLY 家族成员,该蛋白家族成员中还包括 SAMS1 和 SASH3。SAMS1 主要作用于 B 细胞的激活^[6],而 SASH3 主要参与机体的特异性免疫反应^[7]。SASH1 虽是 SLY 家族成员,但在成熟的淋巴细胞中却基本无表达,提示其可能在免疫系统之外的细胞中发挥作用。作为一个抑癌基因,SASH1 在乳腺癌、肺癌和甲状腺癌等恶性肿瘤中表达降低,与肿瘤的增殖、迁移和浸润密切相关。临床病理特征的相关性分析也发现 SASH1 可以作为预测多种肿瘤病人预后的一个独立标志物。

ZHOU 等^[8]通过 Western blotting 方法检测了 8 例新鲜的胃癌组织和相应的胃黏膜组织中 SASH1 蛋白水平的表达,发现 SASH1 在肿瘤组织中表达减少,且不利于病人生存。XIE 等^[9]通过对 SASH1 表达与宫颈癌病人的临床病理特征及预后关系进行比较,发现 SASH1 在宫颈癌组织中表达显著低于正常组织,且与宫颈癌的 FIGO 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等具有显著相关性。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析发现,低表达 SASH1 的病人总生存率较差。REN 等^[10]报道过表达 SASH1 可抑制卵巢癌细胞 SKOV3 的增殖和迁移,并促进其凋亡。此外,SASH1 在皮肤癌^[11-12]、肺癌^[13]、肝癌^[14]、骨肉瘤^[15]、结肠癌^[16-17]、黑色素瘤^[18]等肿瘤中均发现有类似报道。这些研究表明 SASH1 在肿瘤组织中表达减少,与肿瘤细胞的增殖和转移特性均相关。

胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤,YANG 等^[19]发现多种胶质瘤细胞系中 SASH1 表达下降,而在人胶质瘤细胞 U251 中重新表达 SASH1 基因,结果显示胶质瘤细胞的活性、增殖和侵袭能力都明显下降,细胞的凋亡增加。YANG 等^[20]根据 WHO 关于中枢神经系统肿瘤的病理分级标准,将 121 例胶质瘤组织进行分类,与 30 例非胶质瘤脑组织进行比较,发现 SASH1 的表达与胶质瘤的分级呈负相关关系。胶质瘤中 SASH1 蛋白表达显著低于非胶质瘤组织,在高级别(Ⅲ~Ⅳ级)胶质瘤组织中下降了 74%,在低级别

(Ⅰ~Ⅱ级)胶质瘤组织中下降了 60%,生存曲线分析发现 SASH1 的表达水平与胶质瘤病人术后的生存时间呈显著的正相关关系。

2.2 SASH1 抑制肿瘤增殖和迁移作用的相关信号途径

DAUPHINEE 等^[5]最初报道 SASH1 作为 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号转导复合物的组装者,认为 SASH1 是一个大型支架蛋白,可以募集多个 TLR4 信号途径下游蛋白分子,通过结合 TAK1 与 IKK 复合物 (IKK α 、IKK β 及 IKK γ) 发生相互作用,进而激活 NF- κ B 信号通路。此外,SASH1 还可以调控 TAK1 泛素化,激活下游的 MAPK/JNK1/p38 通路。该研究表明 SASH1 作为一种新的调控蛋白,通过在 TRAF6 周围形成复合物,调节 TLR4 信号通路。

ZONG 等^[21]发现 SASH1 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌细胞中转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 诱导的上皮间质转化。SUN 等^[22]在甲状腺癌研究中也发现,SASH1 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路降低了甲状腺肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。

研究^[14]显示,在 6 周龄的 C57BL/6 雄性小鼠的原位异种移植肿瘤模型中,SASH1 通过 PI3K/AKT 信号通路与 Shh-Gli1 信号通路的相互作用,从而抑制肿瘤的增殖。ZHOU 等^[23]在对黑色素瘤细胞迁移机制的研究中发现,SASH1 的缺失增强了 G α s 和 IQGAP1 的结合能力,降低 E-cadherin 的表达,从而引起黑色素瘤细胞的迁移。近年来的研究^[24]发现 SASH1 可通过结合 MAP2K2,引起 p53-POMC-MC1R 信号级联反应,提高 ERK1/2 和 CREB 的磷酸化水平,从而调控黑色素的生成。SASH1 的缺失导致 p53/POMC/G α s/SASH1 信号通路调节的正反馈^[25],引起病理性色素沉着症。

MARTINI 等^[26]首次揭示了 SASH1 在肿瘤转移中的作用是通过调控癌细胞的黏附和迁移行为进行的,活细胞摄像实验证实,融合表达 SASH1 的绿色荧光蛋白在上皮细胞的胞质和核中都有分布,富集在细胞的片状伪足和膜皱褶中,与微丝骨架共定位。在 HeLa 细胞过表达 SASH1 能显著抑制细胞迁移。在 HEK293 细胞中过表达 SASH1,增强了细胞对纤连蛋白和层粘连蛋白的黏附能力,而在结肠癌细胞与直肠癌细胞中干扰 SASH1 的表达能显著降低细胞黏附。同时 ZHOU 等^[23]通过体内和体外实验发现,SASH1 的缺失增加黑色素瘤细胞的迁移,干扰 SASH1 可增强 A375 细胞的迁移和侵袭。CHEN 等^[27]在宫颈癌细胞中过表达 SASH1 基因细胞的增殖和迁移受到明显抑制,并观察到 MMP-2 和 MMP-9 的表达显著降低。本课题组曾在胶质瘤荷瘤小鼠体内过表达 SASH1 病毒,也显示出显著抑制肿瘤生长作用^[28]。

3 展望

随着近年来对 SASH1 研究取得的进展,显示该基因是一个抑癌基因,在人多种肿瘤中表达呈现显著的下降或缺失,当重新表达该基因时则能显著抑制肿瘤细胞的生长、增殖和迁移。提示 SASH1 基因是一个具有临床应用前景的治疗靶标。然而,SASH1 是一个支架蛋白,分子量较大,具有

SH3 和 SAM 两个结构域,在细胞质和细胞核中均有分布,可以在细胞中募集众多的信号分子蛋白。靶向 SASH1 基因的过表达可能涉及细胞内多个信号通路,因此需要进一步对 SASH1 基因的时空表达特点进行深入研究。同时对正常组织中 SASH1 表达调控的分子机制进行研究,以寻找肿瘤进程中 SASH1 表达丢失的调节因素。当然,SASH1 基因表达的调节可能发生在转录水平、转录后调控甚至翻译后修饰等多个环节,而且肿瘤的发生是一个涉及许多基因作用的复杂事件,SASH1 基因在不同肿瘤发生和发展中的作用是否相同,亦或存在组织特异性,尚需进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] NAGASE T, ISHIKAWA K, SUYAMA M, *et al.* Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XI. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro[J]. *DNA Res*,1998,5(5):277.
- [2] ZELLER C, HINZMANN B, SEITZ S, *et al.* SASH1: a candidate tumor suppressor gene on chromosome 6q24.3 is downregulated in breast cancer[J]. *Oncogene*,2003,22(19):2972.
- [3] KOCH CA, ANDERSON D, MORAN MF, *et al.* SH2 and SH3 domains: elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins[J]. *Science*,1991,252(5006):668.
- [4] CLAUDIO JO, ZHU YX, BENN SJ, *et al.* HACS1 encodes a novel SH3-SAM adaptor protein differentially expressed in normal and malignant hematopoietic cells [J]. *Oncogene*, 2001, 20 (38): 5373.
- [5] DAUPHINEE SM, CLAYTON A, HUSSAINKHEL A, *et al.* SASH1 is a scaffold molecule in endothelial TLR4 signaling[J]. *J Immunol*, 2013,191(2):892.
- [6] ZHU YX, BENN S, LI ZH, *et al.* The SH3-SAM adaptor HACS1 is up-regulated in B cell activation signaling cascades[J]. *J Exp Med*,2004,200(6):737.
- [7] BEER S, SCHEIKL T, REIS B, *et al.* Impaired immune responses and prolonged allograft survival in Sly1 mutant mice[J]. *Mol Cell Biol*,2005,25(21):9646.
- [8] ZHOU N, LIU C, WANG X, *et al.* Downregulated SASH1 expression indicates poor clinical prognosis in gastric cancer[J]. *Hum Pathol*,2018,74:83.
- [9] XIE J, ZHANG W, ZHANG J, *et al.* Downregulation of SASH1 correlates with poor prognosis in cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2017,21(17):3781.
- [10] REN X, LIU Y, TAO Y, *et al.* Downregulation of SASH1 correlates with tumor progression and poor prognosis in ovarian carcinoma[J]. *Oncol Lett*,2016,11(5):3123.
- [11] COURCET JB, ELALAOUI SC, DUPLOMB L, *et al.* Autosomal-recessive SASH1 variants associated with a new genodermatosis with pigmentation defects, palmoplantar keratoderma and skin carcinoma[J]. *Eur J Hum Genet*,2015,23(7):957.
- [12] ZHANG J, CHENG R, LIANG J, *et al.* Lentiginous phenotypes caused by diverse pathogenic genes (SASH1 and PTPN11): clinical and molecular discrimination [J]. *Clin Genet*, 2016, 90 (4):372.
- [13] O'BYRNE K, BURGESS J, BOLDESON E, *et al.* 16P The overexpression of SASH1 stimulates cell death in lung cancer cells[J]. *J Thorac Oncol*,2016,11(4 Suppl):S62.
- [14] SUN C, ZHANG Z, HE P, *et al.* Involvement of PI3K/Akt pathway in the inhibition of hepatocarcinoma cell invasion and metastasis induced by SASH1 through downregulating Shh-Gli1 signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2017,89:95.
- [15] MENG Q, ZHENG M, LIU H, *et al.* SASH1 regulates proliferation, apoptosis, and invasion of osteosarcoma cell[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013,373(1/2):201.
- [16] NITSCHKE U, ROSENBERG R, BALMERT A, *et al.* Integrative marker analysis allows risk assessment for metastasis in stage II colon cancer[J]. *Ann Surg*,2012,256(5):763.
- [17] RIMKUS C, MARTINI M, FRIEDERICHS J, *et al.* Prognostic significance of downregulated expression of the candidate tumour suppressor gene SASH1 in colon cancer[J]. *Br J Cancer*,2006,95(10):1419.
- [18] LIN S, ZHANG J, XU J, *et al.* Effects of SASH1 on melanoma cell proliferation and apoptosis in vitro [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6 (6):1243.
- [19] YANG L, LIU M, GU Z, *et al.* Overexpression of SASH1 related to the decreased invasion ability of human glioma U251 cells [J]. *Tumour Biol*,2012,33(6):2255.
- [20] YANG L, ZHANG H, YAO Q, *et al.* Clinical Significance of SASH1 Expression in Glioma [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 383046.
- [21] ZONG W, YU C, WANG P, *et al.* Overexpression of SASH1 inhibits TGF- β 1-induced EMT in gastric cancer cells[J]. *Oncol Res*,2016,24(1):17.
- [22] SUN D, ZHOU R, LIU H, *et al.* SASH1 inhibits proliferation and invasion of thyroid cancer cells through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(10):12276.
- [23] ZHOU D, WEI Z, DENG S, *et al.* SASH1 regulates melanocyte transepithelial migration through a novel Galphas-SASH1-IQGAP1-E-Cadherin dependent pathway [J]. *Cell Signal*,2013,25(6):1526.
- [24] ZHOU D, KUANG Z, ZENG X, *et al.* p53 regulates ERK1/2/CREB cascade via a novel SASH1/MAP2K2 crosstalk to induce hyperpigmentation [J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(10):2465.
- [25] ZHOU D, WEI Z, KUANG Z, *et al.* A novel P53/POMC/Galphas/SASH1 autoregulatory feedback loop activates mutated SASH1 to cause pathologic hyperpigmentation [J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(4):802.
- [26] MARTINI M, GNANN A, SCHEIKL D, *et al.* The candidate tumor suppressor SASH1 interacts with the actin cytoskeleton and stimulates cell-matrix adhesion [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011,43(11):1630.
- [27] CHEN H, WANG D, LIU Y. SASH1 inhibits cervical cancer cell proliferation and invasion by suppressing the FAK pathway [J]. *Mol Med Rep*,2016,13(4):3613.
- [28] 张思铭, 马超, 胡樱子, 等. 活体成像技术观察胶质瘤荷瘤鼠中过表达 SASH1 基因的作用 [J]. *交通医学*,2018,32(1):1.