

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## Gadd45蛋白家族在肿瘤发生发展中的作用

曹宇, 倪娟, 曹能, 杨国防, 薛京伦, 汪旭

### 引用本文:

曹宇, 倪娟, 曹能, 等. Gadd45蛋白家族在肿瘤发生发展中的作用[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(03): 271-274.

CAO Yu, NI Juan, CAO Neng, et al. Role of Gadd45 Protein Family in Tumorigenesis and Development[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(03): 271-274.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1517>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 碱基切除修复因子SmuG1与肿瘤的研究进展

Research Advances on Base Excision Repair Factor SmuG1 and Tumor

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 750-753 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0236>

### 肿瘤源性外泌体与白血病关系的研究进展

Advances in Relation Between Tumor-derived Exosomes and Leukemia

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 639-643 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1961>

### YB1在肿瘤发生发展中的作用研究进展

Research Advances in Functions of YB1 in Tumorigenesis and Tumor Progression

肿瘤防治研究. 2018, 45(4): 253-257 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1049>

### 基于能量代谢的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of Tumor Metabolism for Antitumor Drugs

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 231-235 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.015>

### T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1517

• 综述 •

# Gadd45蛋白家族在肿瘤发生发展中的作用

曹宇<sup>1</sup>, 倪娟<sup>1</sup>, 曹能<sup>1</sup>, 杨国防<sup>2</sup>, 薛京伦<sup>3</sup>, 汪旭<sup>1</sup>

## Role of Gadd45 Protein Family in Tumorigenesis and Development

CAO Yu<sup>1</sup>, NI Juan<sup>1</sup>, CAO Neng<sup>1</sup>, YANG Guofang<sup>2</sup>, XUE Jinglun<sup>3</sup>, WANG Xu<sup>1</sup>

1. School of Life Science, Engineering Research Center of Sustainable Development and Utilization of Biomass Energy, Ministry of Education, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China; 2. Shanghai Sanyu China Gene Science & Technology CO. Ltd., Shanghai 201101, China; 3. School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Corresponding Author: WANG Xu, E-mail: wangxu@fudan.edu.cn

**Abstract:** Gadd45 protein is a stress protein that responds to the environment and plays an important role in the regulation of various cell functions such as DNA repair, cell cycle and senescence and genotoxic stress. These proteins include three subtypes:  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ . A large number of studies have shown that they are involved in the regulation of various signaling pathways in tumor cells, which are closely related to the occurrence and development of tumors, and their expression are closely related to tumor prognosis. In this paper, we briefly introduce and elaborate the research progress of Gadd45 protein family in tumor development in recent years.

**Key words:** Gadd45; Cell cycle; Apoptosis; Autophagy; Invasion and metastasis; Cell resistance

**摘要:** Gadd45蛋白是一种响应环境的应激蛋白, 在DNA修复、细胞周期调控及衰老、基因毒性应激反应等多种细胞功能中起着重要的调节作用, 该类蛋白包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 三种亚型。大量研究结果显示, 它们在肿瘤细胞中参与了多种信号通路的调控, 与肿瘤的发生及发展关系密切, 其表达改变与肿瘤预后息息相关。本文就近年来Gadd45蛋白家族与肿瘤发生发展的研究进展进行简要介绍与阐述。

**关键词:** Gadd45蛋白; 细胞周期; 凋亡; 自噬; 侵袭转移; 细胞耐药

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

生长阻滞和DNA损伤诱导蛋白(growth arrest and DNA damage-inducible 45, Gadd45)基因家族包含3个成员: *Gadd45A*、*Gadd45B*和*Gadd45G*, 分别编码蛋白Gadd45 $\alpha$ 、Gadd45 $\beta$ 和Gadd45 $\gamma$ 。Gadd45蛋白在正常成人及胚胎组织中均有表达, 其表达量随细胞周期的改变而有所波动, G<sub>1</sub>期表达量最高, 促使细胞顺利完成G<sub>2</sub>期细胞周期检查点及相应的DNA损伤修复, 确保遗传过程中DNA的精确性; S期时则明显降低<sup>[1]</sup>。*Gadd45*基因作为应激敏感因子在响应毒性和非毒性应激反应过程中发挥重要作用。有研究表明在DNA受损后,

细胞中会迅速产生Gadd45参与DNA的损伤修复过程, 同时诱导细胞周期阻滞和(或)细胞凋亡<sup>[2]</sup>, 随后有研究者发现Gadd45蛋白家族与肿瘤的发生发展有着密切的关系<sup>[3-5]</sup>, 近几年研究显示, 许多抗肿瘤药物通过上调肿瘤细胞中Gadd45的表达水平, 诱导细胞生长阻滞与凋亡<sup>[6-7]</sup>, 其中关于Gadd45 $\alpha$ 的研究最多, 涉及肿瘤相关的多个生理过程。本文分析了Gadd45蛋白家族参与肿瘤细胞周期、凋亡、自噬、侵袭转移及耐药性发生等几个重要生理过程的调控机制, 总结并探讨其在肿瘤发生发展中的重要性。

## 1 Gadd45 $\alpha$ 在肿瘤发生发展中的作用

*Gadd45A*基因位于人染色体1q31.3, 编码165个氨基酸, 蛋白大小为18 kD, 定位于细胞核中。有研究表明*Gadd45 $\alpha$* 基因在抗肿瘤药物发挥抑瘤作用及产生耐药性过程中起重要作用<sup>[6-8]</sup>。化疗药物顺铂是一种常用的广谱抗癌药, 可抑制肿瘤细胞的增殖, 并促进肿瘤细胞的凋亡, 但目前的抗癌药物面临的一大挑战是癌细胞对其易产生抗

收稿日期: 2018-10-17; 修回日期: 2018-12-26

基金项目: 国家自然科学基金(31560307, 31860301)

作者单位: 1. 650500 昆明, 云南师范大学生命科学学院, 生物能源持续开发与利用教育部工程研究中心; 2. 201101 上海, 上海三誉华夏基因科技有限公司; 3. 200433 上海, 复旦大学生命科学学院

通信作者: 汪旭, E-mail: wangxu@fudan.edu.cn

作者简介: 曹宇(1993-), 男, 硕士在读, 主要从事营养基因组学的研究

药性,使临床上对药物发挥抑瘤作用及产生耐药性过程的检测显得尤为重要。Feng等<sup>[6]</sup>通过研究表明在非小细胞肺癌的治疗过程中,顺铂可以促进膜连蛋白A2 (annexin A2, ANXA2) 的表达,激活c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路,导致Gadd45 $\alpha$ 蛋白表达下调,减少肿瘤细胞凋亡的发生,致使非小细胞肺癌对顺铂的耐药性增加。CIL-102是一种生物碱衍生物,来源于中国特有的一种高大落叶乔木,具有一定的生物学抗癌活性。研究发现CIL-102可通过上调人结肠癌细胞株DLD-1细胞中Gadd45 $\alpha$ 的表达,促使细胞周期阻滞和凋亡,进而实现抗癌的生物学活性<sup>[8]</sup>。Li等<sup>[9]</sup>在研究低分化人结肠癌细胞株RKO细胞响应烷化剂MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) 诱导DNA错配修复发生的实验中也证实这一观点,当Gadd45 $\alpha$ 呈现高表达状态时,促进细胞G<sub>2</sub>期阻滞和非p53依赖性细胞凋亡现象的发生。Yong等<sup>[7]</sup>对播散性腹膜肿瘤模型小鼠给予吉西他滨和曲妥单抗两种化疗药物进行联合治疗时,发现Gadd45 $\alpha$ 表达明显升高,促进肿瘤细胞发生G<sub>2</sub>期阻滞及细胞凋亡,该结果提示二者联合治疗的抑瘤效果明显优于单一用药。由此可见,上述结果预示着Gadd45 $\alpha$ 基因高表达时可能参与抗肿瘤药物发挥的抑瘤作用,而当该基因低表达时可能与药物耐药性正相关,但这一结果还需要大量研究进一步证实。

在肿瘤细胞中,Gadd45 $\alpha$ 除参与细胞周期阻滞和细胞凋亡以外,还可参与细胞自噬过程的调控。细胞自噬的发生及调控对于肿瘤细胞来说是一把双刃剑,在肿瘤发生的早期,自噬体的增多可减缓肿瘤的进展;但出现在晚期,尤其是当患者接受放疗和化疗之后,自噬体的增多有助于肿瘤细胞快速适应低氧、低营养状态,从而会加快肿瘤的进展<sup>[10-11]</sup>。14-脱氧-11、12-双脱水穿心莲内酯是一种具有抗肿瘤、抗病病毒、抗炎的萜类生物活性物质,可诱导人乳腺癌细胞系T-47D中Gadd45 $\alpha$ 蛋白表达量增加,促进自噬相关蛋白LC-3 II (microtubule-associated proteins 1 light chain 3A) 表达量的增加,从而出现内质网应激、空泡及自噬的发生,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡<sup>[12]</sup>。Zhang等<sup>[3]</sup>通过研究表明,Gadd45 $\alpha$ 与BECN1 (Beclin-1) 相互结合,阻止后者与磷酸肌醇-3-激酶3 (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3, PIK3C3) 形成复合体,使食管鳞癌等多种肿瘤细胞的LC3- II 和自噬体的表达下调,进而抑制自

噬的发生,维持肿瘤细胞增殖的高活性;随后敲低Gadd45 $\alpha$ 的表达,发现肿瘤细胞的自噬体会明显增加。鉴于Gadd45 $\alpha$ 对肿瘤细胞自噬的发生存在一定的调控作用,可以视为晚期肿瘤治疗的潜在靶点,尤其是放疗和化疗后的耐药患者,通过靶向增加Gadd45 $\alpha$ 的表达进而抑制自噬,达到减缓肿瘤发展进程的目的。

此外有研究者还发现Gadd45 $\alpha$ 基因还与肿瘤的侵袭转移相关。上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,具有促进胚胎发育及伤口愈合重要作用,其主要的特征有细胞黏附分子如上皮钙黏蛋白 (E-cadherin, E-ca) 表达的减少、细胞角蛋白转化为波形蛋白为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征等,EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程<sup>[13]</sup>。Tamura等<sup>[4]</sup>在前列腺癌细胞系DU145中,通过实验发现Gadd45 $\alpha/\gamma$ 与CDK11p58 (CDK11/PITSLRE protein kinase family member 58) 结合,能显著抑制其活性,削弱了CDK11p58对上皮特异性Ets转录因子 (epithelium-specific Ets transcription factor, SPDEF) 的磷酸化程度,致使SPDEF发生泛素化降解,失去对其下游基因的转录调节作用,进而改变了E-ca和细胞角蛋白18 (cytokeratin 18, CK-18) 等几种EMT标志物的表达,促进EMT的发生,提高了肿瘤细胞的侵袭转移能力,加速肿瘤的发展进程。除了EMT以外,肿瘤血管生成是促进肿瘤细胞发生侵袭转移的另一个重要因素。Liu等<sup>[14]</sup>通过RNAi技术,敲低人皮肤鳞状细胞癌细胞系SCL-1中Gadd45 $\alpha$ 的表达,可有效促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,延缓细胞衰老;并增加促进炎症反应因子 (IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ ) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,促进血管生成,加速肿瘤的侵袭转移。综上所述,Gadd45 $\alpha$ 在肿瘤细胞周期阻滞、自噬、耐药、凋亡、炎症反应及侵袭转移等过程的调控中,均发挥重要作用,是肿瘤发生及发展过程中较为重要的应激蛋白之一。

## 2 Gadd45 $\beta$ 在肿瘤发生发展中的作用

Gadd45B基因位于人染色体19q13.3,编码160个氨基酸,蛋白大小为18kD,定位于细胞核质和细胞外基质中。在多发性骨髓瘤中,一种小肽抑制剂DTP3 (D-tripeptide) 破坏Gadd45 $\beta$ 与丝裂

原活化蛋白激酶激酶7 (Mitogen-activated protein kinase kinase 7, MKK7) 之间的物理结合, 通过特异位点识别并与MKK7结合, 恢复MKK7的活性, 进而促进细胞凋亡的发生, 即Gadd45 $\beta$ 通过与MKK7的结合, 降低肿瘤细胞对小肽抑制剂的敏感度, 维持了细胞存活的能力<sup>[15]</sup>。Myint等<sup>[5]</sup>通过研究发现在胆管癌中, 高达75%的病理组织切片都呈现Gadd45 $\beta$ 蛋白高表达状态, 并且与肿瘤转移密切相关。当敲低人胆管癌细胞系HuCCA-1细胞中Gadd45 $\beta$ 的表达时发现, EMT标志物表达也随之发生改变, 细胞活力和侵袭转移能力均有所下降, 提示Gadd45 $\beta$ 可能通过参与EMT通路的调控, 影响肿瘤发生转移的过程。此外, Gadd45 $\beta$ 还参与了肿瘤细胞免疫逃逸的调控过程, 通过与细胞核转录因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的共同作用, 限制了肿瘤部位的炎症反应及肿瘤微环境中T淋巴细胞的转运, 进而加剧了肿瘤细胞免疫逃逸的发生。当抑制骨髓细胞中Gadd45 $\beta$ 的表达, 可明显恢复促炎性反应肿瘤相关巨噬细胞的活化和肿瘤内免疫浸润, 从而减少了肿瘤免疫逃逸的发生<sup>[16]</sup>。由此可见, Gadd45 $\beta$ 在推进肿瘤发展的过程中发挥巨大作用, 通过靶向抑制肿瘤细胞中Gadd45 $\beta$ 的表达, 可以得到较好的抑瘤效果。

### 3 Gadd45 $\gamma$ 在肿瘤发生发展中的作用

Gadd45G基因位于人染色体9q22.2, 编码159个氨基酸, 蛋白大小为17 kD, 定位于细胞核中。Xu等<sup>[17]</sup>发现在肝癌细胞中, Gadd45 $\gamma$ 的低表达致使其下游效应分子Smad交互蛋白1 (Smad-interacting protein 1, SIP1) 低表达, 抑制了肿瘤细胞凋亡的发生, 维持了细胞存活和增殖的能力。而蛋白酶抑制剂MG132可以通过诱导Gadd45 $\gamma$ 的表达进而激活JNK信号通路, 促进细胞凋亡的发生。通过对肝癌细胞索拉非尼耐药株和敏感株以及病理组织的分析发现, 耐药株中Gadd45 $\gamma$ 的表达量明显高于敏感株, 敲低Gadd45 $\gamma$ 的表达可以明显降低由索拉非尼引起的敏感株细胞的凋亡率<sup>[18]</sup>, 提示Gadd45 $\gamma$ 在肿瘤细胞耐药性的产生过程发挥重要作用, 可能作为一个潜在的耐药性肿瘤治疗靶点。

### 4 总结与展望

肿瘤的发生发展是一个涉及多因素、多基因、多阶段的复杂的生物学过程<sup>[19]</sup>。具体表现为I/II相代谢酶活性, DNA损伤修复及氧化应激的异常致使正常细胞的生理过程发生改变, 进而导

致细胞周期, 凋亡及抗炎抗氧化等生理活动的异常, 促使肿瘤发生; 基质金属蛋白酶异常表达, 血管生成及EMT等, 均可以加速肿瘤的发展, 使肿瘤细胞获得侵袭转移能力, 从原位脱离, 经血液和(或)淋巴循环散播至身体其他部位, 定植并再次增殖, 形成难治愈的转移性肿瘤<sup>[20]</sup>。

Gadd45蛋白作为一种响应环境应激蛋白, 不仅参与细胞环境应激的调控, 还在肿瘤的发生及发展过程中发挥重要调控作用。在肿瘤发生阶段参与细胞DNA损伤修复; 改变肿瘤起始阶段的细胞周期调控, 抑制肿瘤细胞增殖并促进凋亡的发生; 并在肿瘤恶化阶段涉及肿瘤细胞自噬、EMT、免疫逃逸以及肿瘤细胞耐药性发生等相关进程。基于Gadd45蛋白参与肿瘤发生发展各个进程的相关通路, 并且发挥着举足轻重的作用, 提示Gadd45蛋白家族可能是一个较为重要的预后指标和分子靶点。鉴于其本身响应环境应激的特性, 有望通过改变肿瘤微环境中微营养元素含量或放化疗药物的浓度来影响Gadd45蛋白家族的表达, 进而发挥其影响肿瘤发生发展的作用, 实现辅助治疗肿瘤的目的。

### 参考文献:

- [1] Salvador JM, Brown-Clay JD, Fornace AJ Jr. Gadd45 in stress signaling, cell cycle control, and apoptosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 793: 1-19.
- [2] Zhang L, Yang Z, Liu Y. GADD45 proteins: roles in cellular senescence and tumor development[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2014, 239(7): 773-8.
- [3] Zhang D, Zhang W, Li D, *et al.* GADD45 $\alpha$  inhibits autophagy by regulating the interaction between BECN1 and PIK3C3[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2247-58.
- [4] Tamura RE, Pancez JD, Duncan KC, *et al.* GADD45 $\alpha$  and  $\gamma$  interaction with CDK11p58 regulates SPDEF protein stability and SPDEF-mediated effects on cancer cell migration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13865-79.
- [5] Myint KZ, Kongpracha P, Rattanasinganchan P, *et al.* Gadd45 $\beta$  silencing impaired viability and metastatic phenotypes in cholangiocarcinoma cells by modulating the EMT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3031-41.
- [6] Feng X, Liu H, Zhang Z, *et al.* Annexin A2 contributes to cisplatin resistance by activation of JNK-p53 pathway in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 123.
- [7] Yong KJ, Milenic DE, Baidoo KE, *et al.* Cell Killing Mechanisms and Impact on Gene Expression by Gemcitabine and 212Pb-Trastuzumab Treatment in a Disseminated i.p.[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159904.
- [8] Huang WS, Kuo YH, Kuo HC, *et al.* CIL-102-Induced Cell Cycle

- Arrest and Apoptosis in Colorectal Cancer Cells via Upregulation of p21 and GADD45[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168989.
- [9] Li LS, Morales JC, Hwang A, *et al.* DNA mismatch repair-dependent activation of c-Abl/p73 $\alpha$ /GADD45 $\alpha$ -mediated apoptosis[J]. J Biol Chem, 2008, 283(31): 21394-403.
- [10] Zhan L, Li J, Wei B. Autophagy therapeutics: preclinical basis and initial clinical studies[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(6): 923-34.
- [11] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, *et al.* The role of autophagy in cancer development and response to therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(9): 726-34.
- [12] Tan HK, Muhammad TST, Tan ML. 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide induces DDIT3-dependent endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy in T-47D breast carcinoma cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 300: 55-69.
- [13] Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, *et al.* EMT, cell plasticity and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(4): 645-54.
- [14] Liu LQ, Tian FJ, Xiong Y, *et al.* Gadd45a gene silencing by RNAi promotes cell proliferation and inhibits apoptosis and senescence in skin squamous cell carcinoma through the p53 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 7424-34.
- [15] Rega C, Russo R, Focà A, *et al.* Probing the interaction interface of the GADD45 $\beta$ /MKK7 and MKK7/DTP3 complexes by chemical cross-linking mass spectrometry[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 114: 114-23.
- [16] Verzella D, Bennett J, Fischietti M, *et al.* GADD45 $\beta$  Loss Ablates Innate Immunosuppression in Cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(5): 1275-92.
- [17] Xu G, Zhang L, Ma A, *et al.* SIP1 is a downstream effector of GADD45 $\gamma$  in senescence induction and growth inhibition of liver tumor cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(32): 33636-47.
- [18] Ou DL, Shyue SK, Lin LI, *et al.* Growth arrest DNA damage-inducible gene 45 gamma expression as a prognostic and predictive biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27953-65.
- [19] Kolch W, Halasz M, Granovskaya M, *et al.* The dynamic control of signal transduction networks in cancer cells[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(9): 515-27.
- [20] Ko JH, Sethi G, Um JY, *et al.* The Role of Resveratrol in Cancer Therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): pii: E2589.

[编辑: 黄园玲; 校对: 周永红]

作者贡献:

曹宇: 综述撰写

倪娟、曹能: 文献分析

杨国防、薛京伦: 文章修订

汪旭: 项目协调和写作框架审核