

抗肿瘤药物治疗靶点 Sp1 研究进展

唐 芬,贺修胜*

(南华大学医学院肿瘤研究所,湖南衡阳 421001)

摘 要: 特异蛋白转录因子 1(Sp1)属于 Sp/KLF 家族成员,是一种序列特异性的 DNA 结合蛋白,可调控某些启动子中富含 GC/GT 序列的细胞核病毒基因的转录过程,其广泛存在于几乎所有组织的细胞核中。不仅在正常胚胎发育、产后个体生长等过程中起着重要作用,还可以通过调控癌基因、抑癌基因及相关信号通路分子的表达,影响细胞周期、细胞凋亡及血管新生等过程,参与多种肿瘤的发生发展。本文就 Sp1 与癌症患者的预后意义、致癌作用及其作为抗肿瘤药物治疗靶点进行综述。

关键词: 抗肿瘤药物; Sp1; 靶向治疗

中图分类号: R730

文献标识码: A

1 Sp1 的结构与功能

特异蛋白转录因子 1(Specificity Protein1, Sp1)是第一个被鉴定的转录因子。根据其功能的不同可以分为 3 个结构域:DNA 结合区域、转录调控区域、核定位信号区域。DNA 结合区域位于羧基(C 基)末端,含有 3 个 Cys2His2 的锌指结构,这种特殊的锌指结构使得 Sp1 可以有效地结合到染色体特定序列的 GC 盒位点,进而调控基因的转录过程。转录调控区域位于氨基(N 基)末端,主要通过和其他辅助因子(或转录复合物)共同调控转录的起始。核定位信号则主要位于锌指结构区域内,通过主动运输的方式,将 Sp1 蛋白运输到核内而发挥作用^[1-3]。

2 Sp1 在肿瘤中的表达与对患者的预后评估

有研究报道 Sp1 在横纹肌肉瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌等多种肿瘤细胞系中高表达^[4-6],在鼻咽癌、胰腺癌、结肠癌、胃癌、肺癌和肝癌中,Sp1 表达增高,患者预后差^[6-10]。例如,在胶质瘤患者中,Sp1 的表达率达 94.6%,其表达程度与肿瘤的进展、转移呈正相关。Sp1 阴性和阳性患者的 5 年生存率分

别是 55% 和 19%。Sp1 高表达患者总生存期也明显低于 Sp1 低表达的患者^[11]。Sp1 低表达的鼻咽癌患者对放射治疗敏感,而 Sp1 高表达的患者对放射治疗不敏感^[6]。有研究者认为,Sp1 和其调控的抗凋亡蛋白 FLIP 可用以预测前列腺癌患者的复发^[12]。

3 Sp1 的致癌作用

RNA 干扰技术和抗肿瘤药物的研究表明,Sp1 的致癌功能是由于其调控了致癌基因,如 cyclin D1、survivin、VEGF 等,这些基因与细胞的生长、存活、血管生成、炎症等密切相关,同时还调控 RTKs、PT-TG1、eIF4E、b-catenin 和 YY1 基因^[13-23]。所有的这些基因都有富含 GC 的启动子,Sp1 通过结合这种启动子,从而激活其活性。Zhang 等报道,Sp1 在鼻咽癌细胞中呈高表达,敲低 Sp1 表达后会降低细胞的增殖能力、在软琼脂中的克隆形成能力和裸鼠成瘤能力^[24]。这些结果表明,Sp1 可以通过增强肿瘤细胞的生长、侵袭、迁移能力显著地加强肿瘤细胞的表型特征^[25]。

4 以 Sp1 为靶点的药物及其机制

研究表明,可以通过不同的方法阻断、抑制或下调 Sp1 的表达。这些方法包括封闭蛋白或阻断 Sp1 结合富含 GC 丰富的顺式作用元件,以及抗肿瘤药物等。

收稿日期:2015-11-03;修回日期:2016-01-06

基金项目:国家自然科学基金课题(No. 81172575,81301742);湖南省教育厅课题(No. 11JC1112,12C0340)。

* 通讯作者, E-mail: hexiusheng@hotmail.com.

4.1 Sp1 诱捕物 富含 GC 的寡核苷酸可以降低 Sp1 调控的反式激活作用^[26,27]。寡核苷酸(NODs)是含有 Sp1 特异结合的顺式作用元件的 DNA 结构类似物,将其导入肺癌细胞中后,可抑制 Sp1 调控基因的表达,比如,VEGF、TGF- β 和 TF。同时,也抑制了肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[26]。肽核酸(PNAs)是用含甘氨酸的伪肽替代 DNA 的磷酸骨架的 DNA 的模拟分子,它与 DNA 的嵌合体 PND-DNA-PNA(PDP)可以特异性地结合 Sp1,从而抑制 Sp1 与 DNA 的相互作用^[27]。

4.2 光辉霉素与氨苄环霉素 光辉霉素、希达霉素、WP31 和蒽环霉素都是通过竞争性结合 DNA 来抑制 GC 启动子的反式激活作用^[28-30]。其中,光辉霉素和氨苄环霉素已经在临床上使用。有研究表明,这些药物比如光辉霉素,也可以减少 Sp1 蛋白的表达^[30]。这可能是因为与富含 GC 的 Sp1 启动子相互作用或涉及到了一些其他的机制。萨利多胺,是一种可导致严重胎儿畸形的药物,同时也是一种肿瘤化疗药物,发现其不但具有抗血管生成活性的作用,它也能抑制 Sp1 对富含 GC 启动子基因的转录激活作用^[31]。

4.3 COX-2 抑制剂和非甾体抗炎药(NSAIDs)

Sp1 在癌变过程中发挥着重要的作用。其原因在于,它调控了如酪氨酸激酶受体基因、生存素和 VEGF 等基因,而这些基因在癌变过程中都扮演着十分重要的角色^[13]。因此,那些可以降低 Sp1 表达的抗肿瘤药物,可以协同降低多种致癌因子的表达。而这些致癌因子本身也是抗肿瘤药物的靶点。Wei 等发现环氧酶抑制剂,如塞来昔布、NS-398 和尼美舒利等可以抑制胰腺癌细胞中 Sp1 蛋白的表达,并协同下调 VEGF 的表达,从而抑制癌细胞的生长。这主要与降低 Sp1 的磷酸化和减少其与富含 GC 的位点相结合有关^[14,15]。

非甾体抗炎药阿司匹林、硝基-NSAIDs、GT-094 都可以下调结肠癌中 Sp1 的表达^[16,17]。托灭酸处理过的多种癌细胞通过增加 Sp1 的泛素化,并诱导这些蛋白的蛋白酶体依赖性降解,从而抑制癌细胞的存活^[18]。

4.4 天然产品及其化学合成类似物 桦木酸(BA)是源自白桦树皮的天然产物,具有广泛的抗肿瘤活性^[32]。研究结果显示,BA 能下调 Sp1、Sp3 和 Sp4 以及多种 SP 调控蛋白的表达^[19]。据报道,其他的三萜类化合物如雷公藤红素、齐墩果酸和甘草

次酸派生而来的化学合成物同样可以下调多种癌细胞中 Sp1 的表达^[20-22]。姜黄素是姜黄香料中的一种成分,可以下调多种癌细胞中 Sp1 和 Sp1 调控的原癌基因的表达^[23],现已被广泛用于治疗多种癌症。越来越多的研究表明,保健食品和其活性成分可下调 Sp1^[33],这其中包括茉莉酸甲酯、厚朴酚、异丹叶大黄素、槲皮素、二甲氨基苄丙酮和白藜芦酚。

4.5 其他以 Sp1 为靶点的抗肿瘤药物 降糖药二甲双胍、噻唑烷二酮具有对多种原发性恶性肿瘤预防和化疗作用。目前有研究表明,生育酚可以通过增加 Sp1 的泛素化,促进 Sp1 的蛋白酶体降解,调控 PP2A-JNK-Sp1 信号通路,从而增强其抗肿瘤细胞增殖的作用^[34]。二甲双胍、化学合成物大麻素和三氧化二砷都可以通过下调 Sp1 及 Sp1 调控基因的表达,如 eIF4E、survivin、cyclin D1、VEGF 等,从而抑制肿瘤细胞的生长,促进其凋亡^[35,36]。

5 小 结

人类肿瘤中 Sp1 的高表达可见于各种类型的肿瘤,并且 Sp1 高表达的肿瘤患者预后往往较差。因此,Sp1 依赖的通路为肿瘤的治疗提供了新的靶点。由于 Sp1 的作用机制是同 DNA 结合而启动转录,目前通常将仍在研究中的阻断 Sp1 作用的药物分为两类:第一类是直接调节 Sp1 的表达,如光辉霉素等。第二类是阻断 Sp1 与 DNA 特定序列结合,这又可分为两型:使富含 GC 区域的 DNA 盒失活的药物,如环氧酶 2 抑制剂等;特异性作用于 Sp1 结合区域的寡核苷酸及核酸 DNA 嵌合体,如肽核酸等。Sp1 的表达还和很多基础基因有关。阻断 Sp1 成为一把双刃剑,一方面可能阻断肿瘤的演进和转移,但同时也可能带来严重的不良后果。因此,必须找到特异性抑制肿瘤细胞中 Sp1 表达的方法。过去十多年取得的进展已为临床应用可行性提供可靠的依据,相信不久,越来越多的靶向 Sp1 抗肿瘤药物将进入临床实用阶段,在肿瘤治疗中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Luo J, X Wang, Z Xia, et al. Transcriptional factor specificity protein 1 (Sp1) promotes the proliferation of glioma cells by up-regulating midkine (MDK) [J]. Mol Biol Cell, 2015, 26 (3): 430-439.
- [2] Cordova G, Rochard A, Riquelme-Guzman C, et al.

- SMAD3 and Sp1/SP3 transcription factors collaborate to regulate connective tissue growth factor gene expression in myoblasts in response to transforming growth factor beta [J]. *Cell Biochem*, 2015, 116(9): 1880-1887.
- [3] Meinders M, Kulu DI, van de Werken HJ, et al. Sp1/Sp3 transcription factors regulate hallmarks of megakaryocyte maturation and platelet formation and function[J]. *Blood*, 2015, 125(12): 1957-1967.
- [4] Chadalapaka G, Jutooru I, Sreevalsan S, et al. Inhibition of rhabdomyosarcoma cell and tumor growth by targeting specificity protein (Sp) transcription factors[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132: 795-806.
- [5] Guan H, Cai J, Zhang N, et al. Sp1 is upregulated in human glioma, promotes MMP-2-mediated cell invasion and predicts poor clinical outcome [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(3): 593-601.
- [6] Wang J, Kang M, Qin YT, et al. Sp1 is over-expressed in nasopharyngeal cancer and is a poor prognostic indicator for patients receiving radiotherapy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6936-6943.
- [7] Wang F, Ma YL, Zhang P, et al. Sp1 mediates the link between methylation of the tumour suppressor miR-149 and outcome in colorectal cancer [J]. *J Pathol*, 2013, 229(1): 12-24.
- [8] Hsu TI, Wang MC, Chen SY, et al. Sp1 expression regulates lung tumor progression [J]. *Oncogene*, 2012, 31(35): 3973-3988.
- [9] Lee HS, Park CK, Oh E, et al. Low Sp1 expression differentially affects intestinal-type compared with diffuse-type gastric adenocarcinoma[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): 20.
- [10] Huang Z, Huang L, Shen S, et al. Sp1 cooperates with Sp3 to upregulate MALAT1 expression in human hepato cellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2403-2412.
- [11] Guan H, Cai J, Zhang N, et al. Sp1 is upregulated in human glioma, promotes. MMP-2-mediated cell invasion and predicts poor clinical outcome [J]. *Int J Cancer* 2012, 130(3): 593-601.
- [12] Bedolla RG, Gong J, Prihoda TJ, et al. Predictive value of Sp1/Sp3/FLIP signature for prostate cancer recurrence [J]. *PLoS One*, 2012; 7(9): 13.
- [13] Safe SH, Prather PL, Brents LK, et al. Unifying mechanisms of action of the anticancer activities of triterpenoids and synthetic analogs[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2012, 12(10): 1211-1220.
- [14] Abdelrahim M, Safe S. Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease vascular endothelial growth factor expression in colon cancer cells by enhanced degradation of Sp1 and Sp4 proteins [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(2): 317-329.
- [15] Abdelrahim M, Baker CH, Abbruzzese JL, et al. Tolfenamic acid and pancreatic cancer growth, angiogenesis, and Sp protein degradation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(12): 855-868.
- [16] Pathi S, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. Aspirin inhibits colon cancer cell and tumor growth and downregulates specificity protein (Sp) transcription factors [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(10): 26.
- [17] Bosetti C, Rosato V, Gallus S, et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(6): 1403-1415.
- [18] Wilson H, Chadalapaka G, Jutooru I, et al. Effect of tolfenamic acid on canine cancer cell proliferation, specificity protein (sp) transcription factors, and sp-regulated proteins in canine. osteosarcoma, mammary carcinoma, and melanoma cells [J]. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(4): 977-986.
- [19] Mertens-Talcott SU, Noratto GD, Li X, et al. Betulinic acid decreases ER-negative breast cancer cell growth in vitro and in vivo: role of Sp transcription factors and microRNA-27a; ZBTB10 [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(8): 591-602.
- [20] Kim K, Chadalapaka G, Pathi SS, et al. Induction of the transcriptional repressor ZBTB4 in prostate cancer cells by drug- induced targeting of microRNA-17-92/106b-25 clusters [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9): 1852-1862.
- [21] Jutooru I, Chadalapaka G, Abdelrahim M, et al. Methyl 2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9-dien-28-oate decreases specificity protein transcription factors and inhibits pancreatic tumor growth: role of microRNA-27a [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(2): 226-236.
- [22] Noratto GD, Jutooru I, Safe S, et al. The drug resistance suppression induced by curcuminoids in colon cancer SW- 480 cells is mediated by reactive oxygen species-induced disruption of the microRNA-27a-ZBTB10-Sp axis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1638-1648.
- [23] Yu J, Peng Y, Wu LC, et al. Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): 13.
- [24] Zhang JP, Zhang H, Wang HB, et al. Down-regulation of Sp1 suppresses cell proliferation, clonogenicity and the expressions of stem cell markers in nasopharyngeal car-

- cinoma[J]. J Transl Med, 2014.
- [25] Banerjee S, Sangwan V, McGinn O, et al. Triptolide-induced cell death in pancreatic cancer is mediated by GlcNAc modification of transcription factor Sp1[J]. J Biol Chem, 2013, 288(47):33927-33938.
- [26] Ishibashi H, Nakagawa K, Onimaru M, et al. Sp1 decoy transfected to carcinoma cells suppresses the expression of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta1, and tissue factor and also cell growth and invasion activities[J]. Cancer Res, 2000, 60(22):6531-6536.
- [27] Borgatti M, Lampronti I, Romanelli A, et al. Transcription factor decoy molecules based on a peptide nucleic acid (PNA)-DNA chimera mimicking Sp1 binding sites[J]. J Biol Chem, 2003, 278(9):7500-7509.
- [28] Fernández-Guizán A, López-Soto A, Acebes-Huerta A, et al. Pleiotropic Anti-Angiogenic and Anti-Oncogenic Activities of the Novel Mithralog Demycarosyl-3D-β-D-Digitoxosyl-Mithramycin SK (EC-8042)[J]. PLoS One, 2015, 10(11).
- [29] Gao Y, Jia Z, Kong X, et al. Combining betulinic acid and mithramycin effectively suppresses pancreatic cancer by inhibiting proliferation, invasion, and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2011, 71(15):5182-5193.
- [30] Saha S, Mukherjee S, Mazumdar M, et al. Mithramycin Asensitives therapy-resistant breast cancer stem cells toward genotoxic drug doxorubicin[J]. Transl Res, 2015, 165(5):558-577.
- [31] Safe SH, Prather PL, Brents LK, et al. Unifying mechanisms of action of the anticancer activities of triterpenoids and synthetic analogs[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2012, 12(10):1211-1220.
- [32] Chintharlapalli S, Papineni S, Lei P, et al. Betulinic acid inhibits colon cancer cell and tumor growth and induces proteasome-dependent and -independent downregulation of specificity proteins (Sp) transcription factors[J]. BMC Cancer, 2011, 11(371):1471-2407.
- [33] Yu HJ, Shin JA, Nam JS, et al. Apoptotic effect of dibenzylideneacetone on oral cancer cells via modulation of specificity protein 1 and Bax[J]. Oral Dis, 2013, 19(8):767-774.
- [34] Huang PH, Wang D, Chuang HC, et al. alpha-Tocopheryl succinate and derivatives mediate the transcriptional repression of androgen receptor in prostate cancer cells by targeting the PP2A-JNK-Sp1-signaling axis[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(7):1125-1131.
- [35] Nair V, Pathi S, Jutooru I, et al. Metformin inhibits pancreatic cancer cell and tumor growth and downregulates Sp transcription factors[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(12):2870-2879.
- [36] Sreevalsan S, Safe S. The cannabinoid WIN55,212-2 decreases specificity protein transcription factors and the oncogenic cap protein eIF4E in colon cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(11):2483-2493

(本文编辑:秦旭平)