

## DJ-1 蛋白与泌尿生殖系统肿瘤相关性研究进展<sup>①</sup>

韦高猛,唐毓金<sup>②</sup>

(右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000 E-mail:55800954@qq.com)

**摘要:** DJ-1 是一种多功能蛋白,近期研究发现,其在泌尿生殖系统肿瘤中表达异常,参与了泌尿生殖系统肿瘤的发生、发展、迁移、侵袭等过程。目前,DJ-1 蛋白作为潜在肿瘤标志物和抗癌新靶点已成为新的研究热点。

**关键词:** DJ-1 蛋白;肿瘤;泌尿生殖系统

**中图分类号:** R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)04-0377-04

**doi:**10.3969/j.issn.1001-5817.2018.04.022

DJ-1 (Parkinson disease protein 7, oncogene DJ-1) 蛋白是由 Nagakubo 等<sup>[1]</sup>发现的一种帕金森病相关蛋白,该蛋白含有 189 个氨基酸、分子量约为 20 kD,由位于染色体 1P36.2~P36.3,全长约 24 kb,包含 8 个外显子的 DJ-1 基因所编码。DJ-1 具有抗细胞氧化保护及抗细胞凋亡作用,并与 Ras、p53 等癌基因起相互协同作用,参与泌尿生殖系统肿瘤的发生、发展及预后,现已成为潜在肿瘤标志物和抗癌新靶点的研究热点。本文将对 DJ-1 蛋白与泌尿生殖系统肿瘤相关性研究综述如下。

### 1 DJ-1 在泌尿生殖系统肿瘤中的表达

1.1 泌尿系统肿瘤 Lee 等<sup>[2]</sup>应用免疫组化分析 102 例膀胱癌 DJ-1 表达以及临床病理意义后得出,DJ-1 高表达与膀胱癌的组织学分级、临床分期和侵袭有关。Kumar 等<sup>[3]</sup>以高分辨率质谱为基础,采用定量蛋白质组学方法,测量、比较和验证 451 个来自健康体检者和膀胱移行细胞癌患者尿液样本中 DJ-1 的变化,结果膀胱癌患者尿液样本中 DJ-1 明显高于健康体检者,认为 DJ-1 可作为一种高精度、非侵入性膀胱癌的诊断方法。DJ-1 mRNA 的上调常见于膀胱移行细胞癌、妇科癌等多种人类癌症,DJ-1 蛋白调控膀胱癌的进展、临床侵袭性、分化、癌细胞形态和药物敏感性,因此,DJ-1 在膀胱中起着至关重要的作用。此外,膀胱癌细胞在细胞外分泌 DJ-1 可从早期血液、分泌液及尿液中检测到,可作为一种肿瘤标志物对早期膀胱癌进行诊断<sup>[4]</sup>。Osman 等<sup>[5]</sup>对 60 例良性前列腺增生和 69 例前列腺癌患者进行雄激素受体(AR)和 DJ-1 的免疫组化表达检测,结果前列腺癌中 AR 和 DJ-1 的免疫组化的平均值明显高于良性增生组,AR 免疫组化与前列腺癌分级呈显著的负相关,但 DJ-1 在诊断恶性前列腺上更敏感,DJ-1 和 AR 在对前列腺癌的检测和治疗上起到了

一个理想的互补作用。Baumunk 等<sup>[6]</sup>收集 91 例肾细胞癌患者,并采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫组化法测定 DJ-1 在肾癌组织及癌旁组织中 mRNA 和蛋白的表达水平,结果未观察到 DJ-1 在肾癌组织及癌旁组织有差异表达。但 Trivedi 等<sup>[7]</sup>在对肾透明细胞癌细胞模型(Caki-2 和 A498)进行首次顺铂诱导细胞凋亡实验中发现,过表达 DJ-1 可导致细胞凋亡显著减少,而抑制该蛋白质可使癌细胞凋亡增多,可见 DJ-1 在顺铂诱导肾透明细胞癌细胞的凋亡中起着重要作用。

1.2 生殖系统肿瘤 DJ-1 在睾丸组织中具有高表达水平,而在其他组织中表现为中等水平,其参与 Ras、Nrf2 和 p53 等基因调控,与睾丸肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[8]</sup>。Sawada 等<sup>[9]</sup>在 3-氯丙基-1,2-二醇(3-MCPD)对大鼠睾丸毒性的研究中得出,经 3-MCPD 暴露的雄性大鼠发生睾丸病变和睾丸肿瘤概率明显升高,而 3-MCPD 是通过 DJ-1 蛋白调节来实现,DJ-1 被认为是 3-MCPD 暴露的候选标记。刘辉等<sup>[10]</sup>、王伟明等<sup>[11]</sup>通过对比卵巢癌与交界性卵巢肿瘤和良性卵巢肿瘤中 DJ-1 表达水平时得出,卵巢癌患者血清中 DJ-1 蛋白水平明显高于交界性卵巢肿瘤和良性卵巢肿瘤患者,且低分化和中分化卵巢癌患者血清 DJ-1 水平均高于高分化卵巢癌患者,交界性卵巢肿瘤高于良性卵巢肿瘤患者,各种卵巢肿瘤患者血清中 DJ-1 蛋白水平明显高于健康对照组,认为 DJ-1 参与了卵巢癌的发生和发展,可作为卵巢癌诊断及预后预测的血清学指标。卵巢恶性肿瘤患者中血清 DJ-1 蛋白水平异常升高,DJ-1 蛋白可协助卵巢恶性肿瘤的诊断,同时对判断手术效果、预后及复发也提供了相应的参考价值<sup>[12]</sup>。肖仲清等<sup>[13]</sup>应用 RT-PCR、蛋白印迹(Western blot)及免疫组织化学 Elivision 法检测 100 例子宫内膜癌、癌

① 基金项目:百色市科学研究与技术开发计划项目(20183328)

② 通信作者,E-mail:tangyujin196709@163.com

旁组织及30例正常子宫内膜组织中DJ-1基因mRNA及其蛋白的表达情况,得出子宫内膜癌组织中的DJ-1 mRNA及DJ-1蛋白的表达水平均明显高于癌旁组织及正常子宫内膜组织,癌旁组织及正常子宫内膜组织间表达无明显差异,中低分化的子宫内膜癌组织中DJ-1 mRNA的表达明显高于高分化者,深肌层浸润的子宫内膜癌组织中DJ-1 mRNA的表达明显高于局限于黏膜层及浅肌层浸润者,DJ-1 mRNA在有淋巴结转移的患者中的表达水平高于无淋巴结转移者,说明DJ-1 mRNA及蛋白在子宫内膜癌组织中高表达,且可能参与了子宫内膜癌的发展、浸润和转移等环节的调控。应用特异性干扰质粒(pGPU6/GFP/neo-DJ-1-shRNA)沉默DJ-1基因表达可抑制子宫内膜癌Ishikawa细胞增殖,促进其凋亡<sup>[14]</sup>。孙艳花等<sup>[15]</sup>采用免疫组化SP法检测30例宫颈非典型性不成熟鳞状化生(AIM)、70例宫颈上皮不典型增生(CIN)和78例鳞状细胞癌(SCC)患者DJ-1的表达,得出DJ-1蛋白在AIM、CINⅢ和SCC的鉴别诊断中有一定的辅助作用;DJ-1蛋白在中、低分化宫颈鳞状细胞癌高表达,显示参与了它的发生、发展,并与淋巴结转移有相关性。

在散发性乳腺癌中,DJ-1蛋白表达水平显著增高,其高表达与乳腺癌的侵袭转移、病程进展及不良预后相关<sup>[16]</sup>。三阴性老年局部晚期乳腺癌患者的血清中DJ-1表达阳性率较高,而磷酸化肿瘤抑制基因(PTEN)表达阳性率较低,两者呈负相关关系。血清DJ-1与PTEN的表达对三阴性老年局部晚期乳腺癌的远处转移、淋巴转移等临床病理特征均有重要影响<sup>[17]</sup>。方茅等<sup>[18]</sup>用Western blotting对比分析过表达DJ-1基因后人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)中DJ-1、PTEN和雄激素受体(androgen receptor, AR)的表达,发现MDA-MB-231细胞DJ-1的表达水平升高,PTEN的表达水平下降,AR水平升高。其分别收集40例转移的非激素依赖性乳腺癌和未出现转移的非激素依赖性乳腺癌手术切除标本,采用免疫组织化学检测DJ-1蛋白的表达。结果发现发生转移组的组织中DJ-1阳性表达率高达85.0%,而未发生转移组的组织中DJ-1阳性表达率只有55.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2 DJ-1在泌尿生殖系统肿瘤中分子机制

### 2.1 抗细胞氧化保护及抗细胞凋亡机制

DJ-1蛋白可与Daxx结合,阻止Daxx与凋亡信号调节激酶1(ASK1)结合,ASK1的激活受到抑制,从而使细胞免于凋亡,即阻断Daxx/ASK1凋亡途径通路抗凋亡<sup>[19]</sup>。核细胞因子2相关因子(Nrf2)能调节抗氧化通路中的多种基因,是一种抗氧化转录调控因子,DJ-1可通过抑制Nrf2的泛素化和降解,并增强Nrf2与抗氧化

酶启动子的抗氧化反应原件的结合,进而增强肿瘤细胞抗氧化功能<sup>[20]</sup>。此外,非突变L166P型的野生型DJ-1可与半胱天冬酶原-8(pro-caspase-8)竞争性和Fas死亡结构域相关蛋白抗原(FADD)相结合,从而抑制死亡诱导信号复合体的形成并抗细胞凋亡<sup>[21]</sup>。

### 2.2 与相关癌基因相互协同作用机制

DJ-1可减弱p53肿瘤抑制蛋白活性,使细胞周期阻滞功能丧失,下调Bax-caspase通路,避免触发细胞凋亡。DJ-1还可增强AKT通路的活性,从而增加了细胞增殖和迁移能力,并减弱顺铂对卵巢癌细胞的抗增殖作用<sup>[22]</sup>。DJ-1在p53-AKT调控通路和p53驱动的氧化应激反应中发挥着关键作用。p53能阻止DJ-1蛋白的积累,p53的缺失将稳定和增强DJ-1的表达水平,进而激活AKT而发挥抗凋亡作用<sup>[23]</sup>。Yamane T等<sup>[24-25]</sup>发现,DJ-1通过p53调控A2蛋白,进而影响天门冬酰胺内肽酶(legumain, ec3.4.22.34)的分泌水平,天门冬酰胺内肽酶的分泌水平与肾、附睾等实体肿瘤形成密切相关。

DJ-1蛋白能抑制肿瘤抑制基因磷酸酶基因(PTEN)的表达,从而激活蛋白激酶AKT,促进肿瘤细胞的生长、浸润和转移等过程。因此,应用特定的AKT抑制剂治疗,能显著减少DJ-1介导的肿瘤细胞增殖和体外迁移<sup>[26]</sup>。在三阴性老年局部晚期乳腺癌中,DJ-1与PTEN呈负相关关系,DJ-1的过表达可抑制PTEN的活性,从而激活磷脂酰肌醇3-激酶信号通路(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)途径,促进癌细胞周期变化,进而增强其增殖、分化<sup>[17-27]</sup>。在非激素依赖性乳腺癌中,DJ-1通过抑制PTEN表达,提高雄激素受体(AR)水平,从而促进癌细胞的迁移侵袭能力<sup>[18]</sup>。PTEN活性降低也可激活有丝分裂原激活蛋白激酶途径(mitogen activated protein kinase pathway, MAPK),进而促进肿瘤细胞的转移、浸润<sup>[28]</sup>。在宫颈癌中,DJ-1与PI3K/AKT表达呈正相关关系,DJ-1参与了宫颈癌的形成与发展,其致癌机制可能为DJ-1使PKB/AKT高度磷酸化而调节PTEN的功能,致使不正常的细胞存活<sup>[29]</sup>。

此外,在乳腺癌中,DJ-1可与Ras起相互协同作用,通过对KLF17/ID-1通路的调控,下调E-cadherin和上调Snail表达来促进乳腺癌细胞的转移、浸润,应用Ras抑制剂可显著抑制DJ-1导致的细胞转移<sup>[30]</sup>。同时,低剂量紫杉醇可通过调节DJ-1/KLF17/ID-1信号通路,抑制DJ-1和ID-1,增强KLF17表达,从而抑制乳腺癌转移。表明DJ-1下游信号分子之一可能是KLF17,其参与乳腺癌的转移过程<sup>[31]</sup>。

## 3 展望和结语

根据当前的实验和临床资料我们发现,DJ-1与泌

尿生殖系统肿瘤密切相关,其参与了肿瘤的发生、发展、迁移、侵袭等过程。近年来,DJ-1作为泌尿生殖系统肿瘤诊断及治疗新靶点已成为研究的热点,人们对DJ-1的认识已取得很大的进展。但作为一种新的肿瘤标志物,当前的迫切任务是规范这些研究所用的实验方法并探索新的检测手段,明确其具体以哪些信号通路来对肿瘤进行调节,以及具体调节机制。相信经过系统研究DJ-1本身表达的调控,深入研究DJ-1与泌尿生殖系统肿瘤发生发展的关系,DJ-1与基因表达调控方式的确切调节机制,以及DJ-1如何调控体细胞及肿瘤干细胞的发育等这些重要课题的研究,将为泌尿生殖系统肿瘤的研究带来全新的思路,并为肿瘤的早期诊断、治疗及预后评估等做出贡献。

#### 参考文献:

- [1] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231(2):509-513.
- [2] Lee H, Choi SK, Ro JY. Overexpression of DJ-1 and HSP90 $\alpha$ , and loss of PTEN associated with invasive urothelial carcinoma of urinary bladder: Possible prognostic markers[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(3):507-512.
- [3] Kumar P, Nandi S, Tan TZ, et al. Highly sensitive and specific novel biomarkers for the diagnosis of transitional bladder carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15):13539-13549.
- [4] Kawate T, Tsuchiya B, Iwaya K. Expression of DJ-1 in Cancer Cells: Its Correlation with Clinical Significance[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1037:45-59.
- [5] Osman WM, Abd El Atti RM, Abou Gabal HH. DJ-1 and androgen receptor immunohistochemical expression in prostatic carcinoma: a possible role in carcinogenesis[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2013, 25(4):223-230.
- [6] Baumunk D, Reichelt U, Hildebrandt J, et al. Expression parameters of the metabolic pathway genes pyruvate dehydrogenase kinase-1 (PDK-1) and DJ-1/PARK7 in renal cell carcinoma (RCC)[J]. *World J Urol*, 2013, 31(5):1191-1196.
- [7] Trivedi R, Dihazi GH, Eltoweissy M, et al. The antioxidant protein PARK7 plays an important role in cell resistance to Cisplatin-induced apoptosis in case of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 784:99-110.
- [8] Takahashi-Niki K, Niki T, Iguchi-Aruga SMM, et al. Transcriptional Regulation of DJ-1[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1037:89-95.
- [9] Sawada S, Oberemm A, Buhrke T, et al. Proteomic analysis of 3-MCPD and 3-MCPD dipalmitate toxicity in rat testis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 83:84-92.
- [10] 刘辉,王伟明,蔡智慧,等. DJ-1蛋白在卵巢癌患者血清中的表达水平及意义[J]. *天津医药*, 2014, 42(9):920-922.
- [11] 王伟明,刘辉,蔡智慧,等. DJ-1蛋白在卵巢癌中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(14):2243-2245.
- [12] 曾志英,周杰,张群锋,等. 测定卵巢恶性肿瘤患者血清DJ-1蛋白的临床价值[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(6):429-432,436.
- [13] 肖仲清,舒宽勇,严金金,等. DJ-1在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(2):315-319.
- [14] 肖仲清,龙生根,朱其舟,等. 沉默DJ-1基因表达对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖及凋亡的影响[J]. *肿瘤*, 2014, 34(10):924-928.
- [15] 孙艳花,温文,宋建明,等. 宫颈病变组织中DJ-1蛋白的表达及意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2013, 20(3):167-170.
- [16] 朱玄,辛世杰. 散发性乳腺癌中DJ-1蛋白高表达与不良预后[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, 8(3):170-175.
- [17] 范德庆,段洪亮,王领. 血清DJ-1、PTEN与三阴性老年局部晚期乳腺癌临床病理的相关性[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(9):1130-1132.
- [18] 方茅,龙捷,王红艳,等. DJ-1下调PTEN诱导AR表达促进非激素依赖性乳腺癌转移的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(14):32-37.
- [19] Oh SE, Mouradian MM. Cytoprotective mechanisms of DJ-1 against oxidative stress through modulating ERK1/2 and ASK1 signal transduction[J]. *Redox Biol*, 2018, 14:211-217.
- [20] Raninga PV, Di Trapani G, Tonissen KF. The Multifaceted Roles of DJ-1 as an Antioxidant[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1037:67-87.
- [21] Fu K, Ren H, Wang Y, et al. DJ-1 inhibits TRAIL-induced apoptosis by blocking pro-caspase-8 recruitment to FADD[J]. *Oncogene*, 2012, 31(10):1311-1322.
- [22] Schumann C, Chan S, Khalimonchuk O, et al. Mechanistic Nanotherapeutic Approach Based on siRNA-Mediated DJ-1 Protein Suppression for Platinum-Resistant Ovarian Cancer[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(6):2070-2083.
- [23] Vasseur S, Afzal S, Tomasini R, et al. Consequences of DJ-1 upregulation following p53 loss and cell transformation[J]. *Oncogene*, 2012, 31(5):664-670.
- [24] Yamane T, Kozuka M, Yamamoto Y, et al. Protease activity of legumain is inhibited by an increase of cystatin E/M in the DJ-1-knockout mouse spleen, cerebrum and heart[J]. *Biochem Biophys Res*, 2017, 9:187-192.
- [25] Yamane T, Kato-Ose I, Sakamoto T, et al. Secretion of Legumain Increases in Conditioned Medium from DJ-1-Knockout Cells and in Serum from DJ-1-Knockout Mice[J]. *Open Biochem J*, 2018, 12:29-35.

29(6):766-776.

- [11] 陈晶,张武,李香营,等.不同b值DWI成像在早期脑梗死中的应用[J].医疗卫生装备,2017,38(6):91-93.
- [12] 刘梦琦,武雷,臧秀娟,等.高b值扩散加权成像在脑部急性微梗死病变中的诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2017,25(5):340-343.
- [13] 孟育飞,周存和,贺丹,等.TIA患者不同b值磁共振弥散加权成像研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(5):281-286.
- [14] Lettau M, Laible M. 3-T high-b-value diffusion-weighted MR imaging of hyperacute ischemic stroke in the vertebrobasilar territory[J]. Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie, 2012, 39(4):243-253.
- [15] Peckham ME, Anderson JS, Rassner UA, et al. Low b-value diffusion weighted imaging is promising in the diagnosis of brain death and hypoxic-ischemic injury secondary to cardiopulmonary arrest[J]. Critical Care(London, England), 2018, 22(1):165.
- [16] 卢瑞沾,张俊成,黄飞文,等.亚急性期脑梗死的体素内不相干运动扩散加权成像[J].中国医学影像技术, 2017, 33(8):1181-1184.
- [17] Wong SM, Zhang CE, van Bussel FC, et al. Simultaneous investigation of microvasculature and parenchyma in cerebral small vessel disease using intravoxel incoherent motion imaging[J]. NeuroImage: Clinical, 2017, 14:216-221.
- [18] 邢培秋,陈秋雁,吴富淋,等.短暂性脑缺血大鼠模型的水通道蛋白磁共振分子成像研究[J].磁共振成像, 2017, 8(1):51-56.
- [19] 孟繁峥,宋丽君,朱辉,等.局灶性脑缺血大鼠水通道蛋白4的变化[J].中国临床康复, 2004, 8(28):6246-6247.
- [20] 陈亚晗,李娜,柴梦琪,等.多模态MRI在脑胶质瘤边界区分中的研究进展[J].右江民族医学院学报, 2018, 40(1):72-74, 86.
- [21] Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Neuro-oncology, 2016, 18(1):132-141.
- [22] Shinmoto H, Tamura C, Soga S, et al. An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199(4):W496-500.
- [23] Woo S, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade[J]. Radiology, 2014, 270(3):758-767.
- [24] 张洁,王艳萍,林瑞贞,等.多b值磁共振扩散加权成像及动态增强扫描在宫颈癌临床分期及疗效评价中的初步研究[J].临床放射学杂志, 2017, 36(8):1150-1155.

收稿日期:2018-05-27;修回日期:2018-08-13

(上接第379页)

- [26] Lin Y, Chen Q, Liu QX, et al. High expression of DJ-1 promotes growth and invasion via the PTEN-AKT pathway and predicts a poor prognosis in colorectal cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(3):809-819.
- [27] 周立荣,刘彧.老年三阴性乳腺癌PTEN、DJ-1表达及其与临床病理的相关性研究[J].实用预防医学, 2014, 21(10):1242-1244.
- [28] Kubota T, Yagi T, Tomonari H, et al. Influence of surgical orthodontic treatment on masticatory function in skeletal Class III patients[J]. J Oral Rehabil, 2015, 42(10):733-741.
- [29] Choi SK, Hong YO, Lee WM, et al. Overexpression of PI3K-p110 $\alpha$  in the progression of uterine cervical neoplasia and its correlation with pAkt and DJ-1[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(4):389-393.
- [30] Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, et al. DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression[J]. Br J Cancer, 2014, 110(5):1298-1306.
- [31] Ismail IA, El-Sokkary GH, Saber SH. Low doses of Paclitaxel repress breast cancer invasion through DJ-1/KLF17 signaling pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018. doi:10.1111/1440-1681.12960.

收稿日期:2017-12-22;修回日期:2018-08-06