

FAS/FAS-L蛋白及BCL2蛋白在卵巢癌中的研究进展

魏 薇*, 王丰梅#

青海大学, 青海 西宁

Email: #13897257936@163.com

收稿日期: 2021年3月25日; 录用日期: 2021年4月21日; 发布日期: 2021年4月28日

摘 要

凋亡信号通路包括外源性凋亡途径及内源性凋亡途径。Fas及其配体FasL蛋白作为外源性凋亡途径代表, 在多种肿瘤中均可表达, 其不仅参与机体的免疫监视而且在肿瘤的发生、发展及转移过程中具有重要作用。BCL-2蛋白作为内源性凋亡途径的代表分子, 其往往是通过抑制细胞凋亡参与癌症的, BCL-2蛋白在实体组织和淋巴样细胞的恶性转化中起关键作用。FAS/FAS-L蛋白与BCL2蛋白与卵巢癌的发生发展密不可分。本综述通过阅读大量文献, 简要阐述了FAS/FAS-L蛋白及BCL2蛋白, 并描述了FAS/FAS-L蛋白及BCL2蛋白在恶性卵巢肿瘤中表达状况及其与预后的关系, 以及分析FAS/FAS-L蛋白与BCL2蛋白的在卵巢肿瘤表达中的相关性。

关键词

FAS/FAS-L蛋白, BCL2蛋白, 凋亡, 表达, 卵巢癌

Research Progress of Fas/Fas-L Protein and BCL2 Protein in Ovarian Cancer

Wei Wei*, Fengmei Wang#

Qinghai University, Xining Qinghai

Email: #13897257936@163.com

Received: Mar. 25th, 2021; accepted: Apr. 21st, 2021; published: Apr. 28th, 2021

Abstract

Apoptotic signaling pathway includes exogenous apoptotic pathway and endogenous apoptotic

*第一作者。

#通讯作者。

pathway. Fas and its ligand FasL protein, as the representative of exogenous apoptotic pathway, can be expressed in a variety of tumors. It not only participates in the immune monitoring of the body, but also plays an important role in the occurrence, development and metastasis of tumors. As a representative molecule of endogenous apoptosis pathway, Bcl-2 protein is often involved in cancer by inhibiting apoptosis. BCL2 protein plays a key role in the malignant transformation of solid tissue and lymphoid cells. Fas/Fas-L protein and BCL2 protein are closely related to the occurrence and development of ovarian cancer. This review briefly describes Fas/Fas-L protein and BCL2 protein through reading a large number of literatures, and describes the expression status of Fas/Fas-L protein and BCL2 protein in malignant ovarian tumors and their relationship with prognosis, as well as the correlation between Fas/Fas-L protein and BCL2 protein expression in ovarian tumors.

Keywords

Fas/Fas-L Protein, BCL2 Protein, Apoptosis, Expression, Ovarian Cancer

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

“卵巢癌”通常是指卵巢的上皮性肿瘤,但由于发生在输卵管的上皮癌以及组织学上类似的原发性腹膜癌与卵巢癌起源相同,所以广义上也把这两种癌包含在卵巢癌中。卵巢癌可发生于任何年龄,组织学类型也复杂多样,其中大约90%以上都是浆液性癌[1]。因为卵巢癌的症状通常很隐匿,绝大多数患者都是到晚期才被诊断出来,所以大家通常也用“沉默的杀手”来描述卵巢癌[2][3]。众所周知,有卵巢癌家族史的女性本身患卵巢癌的风险更高,据统计有卵巢癌家族史的患者是没有的患者患癌风险的三倍[1]。卵巢癌包括一系列具有独特临床病理、分子特征和预后的肿瘤,尽管其有多种亚型,但它们通常被看作单一疾病来治疗。研究人员已经付出了巨大的努力来描述这些亚型,并确定在这些肿瘤通路中和治疗策略中的生物标志物,以为卵巢癌的诊断及治疗提供更好的方法。至今,关于卵巢癌的标准治疗仍然是手术和铂/紫杉烷联合化疗,虽然一线治疗的有效率在80%~90%左右,但卵巢癌患者5年生存率依旧很低,这很大程度上是因为卵巢癌易复发产生耐药[4]。因而,卵巢癌治疗更加需要新的治疗方式。近年来研究人员发现凋亡通路在恶性肿瘤的发生发展及转移中扮演越来越重要的角色,因此对外源性凋亡途径的关键调控分子FAS/FAS-L与内源性凋亡途径的关键调控分子BCL-2的研究将可能为恶性肿瘤诊断和治疗提供一条新的途径。本文简要介绍了其分子结构及其在肿瘤发生发展中的作用,尤其FAS/FAS-L及BCL-2在卵巢癌中的作用及其目前的最新研究进展。希望可以为卵巢癌的诊断与治疗提供新的分子标志物,以更好地为卵巢癌的临床治疗提供参考指标。

2. FAS、FAS-L 蛋白介绍

2.1. FAS 蛋白

FAS (APO-1)最初是于1989年由Yonehara团队与Trauth团队不约而同发现的。Fas跨膜受体是一种I型跨膜糖蛋白受体,位于人10号染色体上,属于TNF受体超家族成员之一,Fas受体包含三个胞外cysteine-rich域(CRDIJ),一个跨膜结构域和一个胞内死亡结构域。其中CRD2和CRD3主导了大多数Fas

受体对 Fas 配体固有的特异性。而 CRDI 对 Fas 配体特异性的贡献较小, 但对稳定受体-配体复合物是必需的[5]。虽然 FAS 在体内可分为可溶性 Fas (sFas)和膜型 Fas (mFas), 但后者往往是人体内 FAS 基因主要的存在形式, 其可以与相应的配体 FAS-L 结合以诱导细胞快速凋亡, 这种作用的实现是通过外源性通路来达到的。然而, 可溶性 Fas 由于缺乏跨膜结构域, 不能与 FasL 相互作用诱导凋亡, 因此可溶性 Fas 在凋亡过程中常常发挥调控作用, 如抑制膜型 Fas 诱导的凋亡。最近, 在许多类型的肿瘤中均报道了 FAS 的突变和缺失, 例如卵巢癌、泌尿生殖系统的恶性肿瘤、骨肿瘤以及中枢神经系统肿瘤等[6]。

2.2. FAS-L 蛋白

Fas 配体(FasL, APO-1L)是一种能识别 Fas 的膜结合型蛋白。经研究发现, 人类 FasL 蛋白, 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 位于人 1 号染色体上, 由 5 个外显子组成。FasL 最早于 1993 年被鉴定为一种 40 kDa 分子, 并与其受体 FAS 均是肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员。FasL 的细胞质结构域跨物种高度保守, 其具有一个羧基端 Fas 相互作用结构域, 一个自聚集所必需的结构域(人 FasL 的 137~183 残基之间)和金属蛋白酶的裂解位点(人 FasL 的 129~130 残基之间)。在 Fas-L 的胞内区域(80 个残基)中, 有一个大的富含脯氨酸的结构域, 位于 FasL 的 N 端近端, 是一类 Src 同源 3 (SH3)蛋白的结合位点, 如 Fyn、ITK 和 PIK-p85 α , 该分子的这个区域可能传导细胞外信号。FasL 还包含一个 c 端 II 类 SH3 结合位点[PXXPX(R/K)], 可与适配器分子 Grb2、Gads 和 Grap 的 SH3 结构域相互作用。在 FasL 的细胞质尾部分布有 9 个 gads 相互作用基序(PXXP), FasL 细胞质尾部还含有 1 个酪氨酸、3 个苏氨酸和 8 个丝氨酸残基, 后者在 T 细胞中被 CD3 和 FasL 介导的激活磷酸化。FasL 细胞质尾部如此高分子复杂性的存在强化了多重信号通路在 FasL 下游起作用的概念。根据早期的研究 FasL 细胞质尾部存在的不同基序, 多重相互依赖的信号复合物可能负责 FasL 下游的“反向信号” [7]。因此, Fas/Fas 配体相互作用可能会启动双向信号, 并为携带配体的效应细胞提供共同刺激。而 FasL 细胞内区域参与多种信号通路, 特别是作为 T 细胞激活过程中的 T 细胞受体共刺激分子。FasL 与其受体 Fas 相互作用, 可触发一系列亚细胞事件, 最终导致 Fas 阳性细胞凋亡[5]。活化的免疫细胞, 如 T、B、DC 和 NK 细胞表达 FasL。静息细胞只表达最低水平的 FasL; 然而 IL-2、IL-12 和 IL-18 刺激可显著提高淋巴细胞中的 FasL 水平[8]。

2.3. FAS、FAS-L 蛋白在卵巢癌中的表达及预后

据报道, FAS/FAS-L 分子在正常卵巢、卵巢良性肿瘤以及卵巢癌中表达均存在差异。有研究显示, 其在卵巢癌中表达最高, 其次是良性卵巢肿瘤, 而在正常卵巢组织中几乎不表达或明显低于良性卵巢肿瘤。而且其在卵巢癌中的表达是随着肿瘤的组织学分级的越来越高, 其表达强度也逐渐越来越强。这预示着 FAS/FAS-L 分子的表达越高而卵巢癌患者的预后越差文献指出 FAS/FAS-L 分子阳性表达与卵巢癌患者临床期、分级和淋巴结转移有着密切关联, 而与卵巢癌患者的年龄及组织学类型暂无一定联系[9]。

3. BCL-2 蛋白的介绍

3.1. BCL-2 蛋白

BCL-2 蛋白(B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白)属于 BCL-2 家族, 其的发现并非来自对细胞死亡的研究, 而是来自对肿瘤的研究。1984 年, 我们研究了滤泡性淋巴瘤患者 t (14;18)染色体的频繁易位, 我们首先在 18 号染色体上发现了一个与这些易位有关的位点, 然后在 18 号染色体的相同区域, 我们发现了一个叫做 BCL2 的蛋白, 它被易位激活。此后, 许多研究确定 BCL2 是通过抑制细胞凋亡参与癌症的最重要的致癌基因之一。BCL2 在实体组织和淋巴样细胞的恶性转化中起关键作用[10]。人类 BCL-2 是发现的第一个促生存蛋白, 也是调节细胞凋亡的蛋白家族的一员。BCL-2 家族共享同源聚集在四个保守区域 BH1,

BH2, BH3 和 BH4 控制蛋白质二聚化的能力, 作为凋亡调节因子。Bcl-2 家族成员, 在组织发育、稳态和疾病过程中起着至关重要的作用。Bcl-2 介导的凋亡异常是许多疾病的基础, 其可分为三个亚家族, 包括①促生存亚家族成员(Bcl-2、BclXL、BclW、MCL1 和 BFL1/A1)、②仅 bh3 亚家族成员(Bad、Bim、Noxa 和 Puma9)和③促凋亡中介亚家族成员(Bax 和 Bak) [11]。其中支持生存的有 Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, Bcl-B 和 A1/bcl-1, 而支持凋亡的组包括 Bax 和 Bak, 以及一个成员 Bok, 迄今为止, 的作用尚不明确。促凋亡蛋白组都带有 bh3 基序, 而促生存蛋白并不总是带有基序[12]。BCL-2 位于 18 号染色体上, 分子量为 25-26KD, 其蛋白质内部有 7 个 α 螺旋, 2 个疏水螺旋, 两侧有 5 个两性螺旋[13]。研究表明 BCL-2 基因分布广泛, 在全身的各个组织器官中均可存在, 例如呼吸系统、骨关节、软骨、皮肤、女性生殖器官、泌尿器官、淋巴造血组织、中枢神经系统中均可表达[10]。BCL2 蛋白主要定位于线粒体, 通过一系列的过程来促进细胞存活, 抑制细胞凋亡[14]。

3.2. BCL-2 蛋白在卵巢癌中的表达及预后

关于 BCL-2 分子在卵巢癌中的表达情况有文献表明, BCL-2 分在卵巢癌中的表达明显高于正常卵巢组织。但对于 BCL-2 分子与卵巢癌患者预后的关系目前尚不明确, 2013 年 Stefanie Aust 团队指出在卵巢癌中, 有关 Bcl-2 预后价值的文献有限且不一致[15]。并且在最近的一项大型多学科研究中显示 Bcl-2 阳性表达对卵巢癌患者没有预后价值。但作为肿瘤发生的关键内源性抗凋亡分子, Bcl-2 竟然会与肿瘤的预后无关, 这使得众多研究者所疑惑, 分析其原因, 可能存在着影响其功能发挥其他因素, 为了更好地阐述这个疑惑, 便需要更多的研究者投入其中进一步探索。

4. FAS、FAS-L 基因与 BCL-2 基因的相关性研究

1) 外源性凋亡途径主要包括凋亡受体通路, 并且其已在 Fas 和/或 TNF- α 介导的细胞死亡背景下进行经典研究。在此仅阐述 Fas 途径。Fas 及其配体 FasL 不仅是凋亡受体通路中的关键调控因子, 也是淋巴细胞介导的两种主要细胞毒性的机制之一。Fas 与肿瘤细胞表面过度表达的 FasL 结合、通过此途径进一步诱导特异性活化的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)发生凋亡, 从而在肿瘤周围形成一个免疫特权位点, 逃避免疫监视, 促进肿瘤增殖, 侵袭和转移。肿瘤逃逸是免疫治疗成功的主要障碍。虽然免疫原性肿瘤在最佳条件下可被免疫系统排斥, 但大量肿瘤继续生长并逃避免疫介导的消除。在癌变或肿瘤转移过程中, 肿瘤发展出多种逃避宿主免疫应答的机制[16]。简而言之, Fas 受体通过与其特异性同源配体 FasL 或原型激动性抗 Fas 单克隆抗体交联, 启动一系列细胞内事件, 招募大量的适配蛋白到受体的细胞质表面。随着 Caspase 激活并进一步召集募集结构域(CARD)和死亡结构域(DD)形成同型和异型相互作用, 进而启动 Caspase 信号级联和凋亡的结构、导致 caspase-8 激活, 进而激活下游死亡效应蛋白 caspase-7、-6、-3。此外, caspase-8 和 DISC 可受到细胞凋亡抑制因子(c-IAP1/2)和抗死亡蛋白如 CARD 结构域凋亡抑制因子(ARC)的调控。

2) Bcl-2 是内源性凋亡途径的关键调控因子, 也成为外部和内部细胞凋亡途径之间的桥梁分子。当哺乳动物 bcl-2 被过度表达时, 它可以保护各类细胞免受正常细胞和实验诱发的凋亡, 但所涉及的具体分子机制尚暂不明确。目前研究所知, Bax 和 Bak 的激活导致 MOM 通透性(MOMP), 由于通透性的增高使得细胞色素 c 等因子从线粒体膜间空间逃逸, 进一步启动 caspase 级联反应, 这是凋亡的决定性步骤。BH3-only 蛋白激活 Bax 和/或 Bak, 要么通过促生存蛋白消除其抑制, 要么通过直接相互作用。仅含 bh3 的蛋白 Bid 被蛋白水解激活, 释放其 bh3 基序进行相互作用。Bcl-2 的同源物可以作用于仅 bh3 蛋白, 或直接阻断 Bax 和 Bak 的作用, 以阻止凋亡的启动[12]。Bcl-2 蛋白通过 caspase-8 向 t-Bid 进行蛋白水解, 从而靶向 t-Bid 到线粒体, 在那里它破坏线粒体外膜以促进凋亡。从而提供了一个在外部和内部细胞死亡

途径之间的分子桥梁细胞死亡信号通路的相互作用[17]。然而 Bcl-2 家族成员还具有其他功能: 1) 与核膜相关的 Bcl-2 部分通过阻止转录因子在细胞核的定位来抑制转录因子的活性; 2) Bcl-2 诱导在不依赖其抗凋亡作用的情况下, 延长 G1 期阻滞, 促进 G0 期细胞积累, 延迟生长因子激活后进入细胞周期; 3) 大量研究证实了 Bcl-2 家族成员在核 DNA 修复中的作用[18]。

3) 凋亡信号通路包括内源性及外源性途径。其中死亡受体途径是外源性凋亡途径的主要构成因素。其指的是促进凋亡因子的各种外部因素, 即通过不同的死亡受体信号系统介导的凋亡信号, 最终导致凋亡。Fas/FasL 信号通路是死亡受体信号通路的关键元素。Fas 及其配体 FasL 对增殖和凋亡的平衡有深远的影响。凋亡受体的外源性途径与线粒体的内源性途径最初被认为是功能独立的, 但有证据表明这些通路通常通过某些 Bcl-2 蛋白与线粒体联系在一起[17]。目前, 对于 FAS、FAS-L、BCL-2 共同在卵巢癌上的作用与联系, 并没有进行过多的研究。然而, 其已经被证实在肿瘤发生、增殖、转移和耐药过程中起着至关重要的作用。因此对于其在卵巢癌中的研究将会, 未来将会为卵巢癌的治疗提供更好的诊疗思路。

5. 小结与展望

总之, 凋亡通路作为目前肿瘤尤其是恶性肿瘤研究的热点通路, 其中 FAS/FAS-L 分子及 BCL-2 分子起关键作用。虽然目前有研究表明 FAS/FAS-L 分子及 BCL-2 分子与卵巢癌的发生发展相关, 但 FAS、FAS-L 及 BCL-2 之间的相关性, 尤其是在卵巢癌中的相关性并不十分清楚, 所以通过研究卵巢癌中这三个蛋白的表达状况, 希望可以为临床医生在卵巢癌的治疗中提供更多的选择。

参考文献

- [1] Webb, P.M. and Jordan, S.J. (2017) Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **41**, 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>
- [2] Stewart, C., Ralyea, C. and Lockwood, S. (2019) Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*, **35**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
- [3] Nash, Z. and Menon, U. (2020) Ovarian Cancer Screening: Current Status and Future Directions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **65**, 32-45. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010>
- [4] Kossai, M., Leary, A., Scoazec, J.-Y. and Genestie, C. (2018) Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*, **85**, 41-49. <https://doi.org/10.1159/000479006>
- [5] Orlinick, J.R., Vaishnav, A.K. and Elkon, K.B. (1999) Structure and Function of Fas/Fas Ligand. *International Reviews of Immunology*, **18**, 293-308. <https://doi.org/10.3109/08830189909088485>
- [6] Di Biase, A., Salvati, S. and Crescenzi, G.S. (1989) Analysis of Brain and Myelin Lipids by High-Performance Thin Layer Chromatography and Densitometry. *Neurochemical Research*, **14**, 153-156. <https://doi.org/10.1007/BF00969631>
- [7] Malarkannan, S. (2020) Molecular Mechanisms of FasL-Mediated "Reverse-Signaling". *Molecular Immunology*, **127**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.08.010>
- [8] Wang, M. and Su, P. (2018) The Role of the Fas/FasL Signaling Pathway in Environmental Toxicant-Induced Testicular Cell Apoptosis: An Update. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, **64**, 93-102. <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1422046>
- [9] Munakata, S., Enomoto, T., Tsujimoto, M., et al. (2000) Expressions of Fas Ligand and Other Apoptosis-Related Genes and Their Prognostic Significance in Epithelial Ovarian Neoplasms. *British Journal of Cancer*, **82**, 1446-1452. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1073>
- [10] Pekarsky, Y., Balatti, V. and Croce, C.M. (2018) BCL2 and miR-15/16: From Gene Discovery to Treatment. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 21-26. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.159>
- [11] Kiraz, Y., Adan, A., Yandim, M.K. and Baran, Y. (2016) Major Apoptotic Mechanisms and Genes Involved in Apoptosis. *Tumor Biology*, **37**, 8471-8486. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5035-9>
- [12] Kvensakul, M., Caria, S. and Hinds, M.G. (2017) The Bcl-2 Family in Host-Virus Interactions. *Viruses*, **9**, 290. <https://doi.org/10.3390/v9100290>

- [13] Schenk, R.L., Strasser, A. and Dewson, G. (2017) BCL-2: Long and Winding Path from Discovery to Therapeutic Target. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **482**, 459-469. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.100>
- [14] Choudhury, S. (2019) A Comparative Analysis of BCL-2 Family. *Bioinformation*, **15**, 299-306. <https://doi.org/10.6026/97320630015299>
- [15] Aust, S., Pils, S., Polterauer, S., *et al.* (2013) Expression of Bcl-2 and the Antiapoptotic BAG Family Proteins in Ovarian Cancer. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **21**, 518-524. <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e318284a053>
- [16] Siena, L., Pace, E., Ferraro, M., *et al.* (2014) Gemcitabine Sensitizes Lung Cancer Cells to Fas/FasL System-Mediated Killing. *Immunology*, **141**, 242-255. <https://doi.org/10.1111/imm.12190>
- [17] Biala, A.K. and Kirshenbaum, L.A. (2014) The Interplay between Cell Death Signaling Pathways in the Heart. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **24**, 325-331. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.08.002>
- [18] Laulier, C. and Lopez, B.S. (2012) The Secret Life of Bcl-2: Apoptosis-Independent Inhibition of DNA Repair by Bcl-2 Family Members. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **751**, 247-257. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2012.05.002>