Immunology Studies 免疫学研究, 2015, 3, 19-24
Published Online May 2015 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/is
http://dx.doi.org/10.12677/is.2015.32003

Influence of Gadd45 Gene Expression Regulation on Tumor Genesis

Qianqian Peng, Shuaihong Li, Wengli Zhang, Hu Hu, Longfei Zhu, Xianguang Yang*

School of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang Henan
Email: *yangxg@htu.cn

Received: Jun. 5th, 2015; accepted: Jun. 20th, 2015; published: Jun. 26th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

Abstract

The hot direction of life science is to explore the development mechanism of malignant tumor. Recent studies have shown that, in tumor formation, whether *in vivo* or *in vitro*, Gadd45 protein is an important factor which calls monogenic stress response. Tumor cell survival relies on Gadd45α, Gadd45β and Gadd45γ. Gadd45 protein also participates in cell cycle stagnation, DNA repair and apoptosis, which were caused by environmental and physiological damage, meanwhile plays an important role in the development process. This paper reviews the effect of Gadd45 gene expression regulation in tumor genesis.

Keywords

Gadd45 Gene, Tumor Genesis, Apoptosis, Cell Cycle

Gadd45基因表达调控对肿瘤发生的影响

彭倩倩，李帅洪，张文利，胡　虎，朱龙飞，杨献光*

河南师范大学生命科学学院，河南　新乡
Email: *yangxg@htu.cn

收稿日期：2015年6月5日；录用日期：2015年6月20日；发布日期：2015年6月26日

*通讯作者。

摘　要

恶性肿瘤发生发展机制是生命科学研究的热点方向。研究发现，Gadd45蛋白是重要的致癌应激反应因子，肿瘤细胞的存活受Gadd45α、Gadd45β和Gadd45γ蛋白的调节。另外，Gadd45蛋白也参加由环境和生理损伤引起的细胞周期紊乱、DNA损伤修复、细胞凋亡过程，同时在细胞发育过程中也起重要的作用。本文综述了Gadd45基因表达调控对肿瘤发生的影响。

关键词

Gadd45基因，肿瘤发生，细胞凋亡，细胞周期

1. 引言

目前，肿瘤是在全球范围内严重危害人类健康的重大疾病。它的发生是由多个基因共同参与、多种因素相互作用、经过多个阶段发展调控过程，最终引起局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，从而导致恶性疾病的发生和发展。肿瘤发生是一个相当复杂的生物学变化过程，对其发生、发展机制的探索是生命科学以及医学领域研究的热点。肿瘤的诱导因素可归结为外界环境因素和体内遗传因素，包括化学性致瘤因素、物理性致瘤因素和病毒性致瘤因素。人们认为是外界因素导致体内遗传发生改变，故对其内源性机制做了大量研究工作。目前普遍认为，细胞内的多种生物分子及信号传导通路的改变，导致细胞分裂异常，从而使细胞生长失去控制，最终引发细胞不可控制的恶性增殖而形成肿瘤。

研究发现，几乎所有的肿瘤细胞都具有一些共同特征：细胞周期调控的机制被破坏、细胞增殖凋亡进程的异常、不稳定性几率增加的细胞基因组[1]。因此，在环境及自身的损伤因素的作用下，细胞基因组的稳定性，是肿瘤发生发展的关键所在。

癌变的分子机制主要包括：① 突变或丢失抑癌基因(cancer suppressor genes)，导致难以控制的细胞调控；② 激活的癌基因(oncogene)，导致基因在细胞内过度表达；③ 微卫星 DNA(Microsatellite DNA)不稳定，出现不正常的脱氧核苷酸串联重复(1~7 个碱基序列重复)在基因组中分布；④ 凋亡机制发生障碍，细胞进行异常增殖、生长；⑤ 端粒酶(telomerase)在细胞中过度表达；⑥ 与基因修复有关的基因功能丧失，比如，错配修复基因 Gadd45 突变，负责错配修复损伤 DNA 的基因一旦发生突变，就会导致细胞内遗传不稳定或使细胞肿瘤易感性增加，导致细胞癌变。

2. Gadd45 基因

2.1. Gadd45 基因的发现

Gadd45 基因是有关 DNA 损伤修复的重要基因，其包含 Gadd45α、Gadd45β 和 Gadd45γ，全称是生长阻滞和 DNA 损伤诱生基因 45 (growth arrest and DNA damage inducible 45, Gadd45)，大约有 57%的基因同源性，处在 p53、BRCAI 基因的下游[2]。研究发现，在诱导肿瘤发生因子的作用下，随着 DNA 损伤修复途径的启动，Gadd45 蛋白被诱导而产生[3] [4]。

1988 年，Gadd45α 基因首次在经紫外线照射后的中国仓鼠卵巢细胞中被发现[5]，故由于紫外线的照射而导致的基因明显的诱导表达变化越来越受人们的关注。利用消减杂交筛法选出 49 个 cDNA 表达发生改变的克隆，Gadd45 便是第 45 个克隆。

2.2. Gadd45 基因结构

人类的 Gadd45α 基因定位在 lp3112 染色体，全长 3278 bp，有外显子 4 个，转录生成的 mRNA 分子长 1355 bp，包含 498 bp 的开放阅读框，编码一个含 165 个氨基酸的蛋白[6]。

2.3. Gadd45 蛋白

Gadd45 基因家族三个基因在体内经诱导分别产生 Gadd45α 蛋白、Gadd45β 蛋白和 Gadd45γ 蛋白。Gadd45α 蛋白可由多种损伤因素诱导快速产生，在调控 G_2/M 细胞周期监测点和维持细胞基因组的稳定性中起重要作用。Gadd45β 蛋白主要通过调控 p53 基因的表达来决定是否抑制细胞生长或者调控细胞凋亡。Gadd45γ 蛋白受到紫外线、电离辐射等基因损伤因子的作用表达会上调，受 p53 基因的调控，具有促进细胞凋亡从而达到抑制细胞增殖的作用。Gadd45 基因家族编码的蛋白质在抑制细胞增殖和调控细胞凋亡中起着重要的作用[7] [8]。

3. 关于 Gadd45 基因的功能的研究

3.1. Gadd45 基因的诱导表达调控

细胞中每个 Gadd45 基因家族成员对特定的损伤才会产生反应，故细胞表达 Gadd45 基因是唯一的。由于 Gadd45 基因这些特定的表达形式，使得每一个 Gadd45 基因的表达调控都是惟一的。例如，Gadd45α 是受 p53 调控的靶基因，因此它的诱导是 p53 依赖性的；Gadd45β 是 TGF-β 和 IL-6 的初级反应基因，Gadd45γ 则是 IL-2 和 IL-6 的初级反应基因[9]，受其诱导表达。

在肿瘤抑制基因 BRCAI 和遗传毒性因子作用的细胞凋亡中 Gadd45α 蛋白的表达增多[10]。有研究发现，M1 细胞中 Gadd45α、Gadd45β 或 Gadd45γ 基因的表达可以导致 DNA 链的断裂[11]。另外，还有文献报道，Gadd45 蛋白成员可通过激活 N 端激酶和促分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号途径来介导细胞的凋亡[12]。

Gadd45 基因家族成员可在不同水平发生作用，达到抑制细胞增殖的作用，例如，细胞周期检测点 G_1/S 和 G_2/M 异常，可导致基因组的不稳定，而不稳定的基因组与细胞的分化和肿瘤形成有密切关系。

Gadd45α 蛋白主要表达在细胞核内，且在多种正常组织细胞中都有表达分布。另外，有研究发现，Gadd45α 基因在细胞中表达具有明显的细胞周期性，其在静息期的细胞中表达显著，尤其在 G_1 期表达水平最高，S 期则显著下降[13]。

3.2. Gadd45 基因在细胞中发挥的作用

在细胞对外界损伤因子诱导时发生细胞效应调节过程中，Gaad45 基因发挥着重要作用。Gaad45 基因编码的 Gaad45α，Gadd45β，Gadd45γ 三个蛋白质是在进化上很保守的 18kDa 的蛋白，且相互间具有高度的同源性。这些蛋白是强酸性的，可同时存在于细胞质和细胞核中。若该基因的表达异常，一系列的细胞效应常会伴随着其发生，例如，细胞增殖异常、细胞衰老异常、细胞中基因组易发生突变、DNA 损伤修复的能力降低、中心体复制异常、癌基因和抑癌基因突变、细胞质分裂不完全，等[14]，故该家族基因在抑制肿瘤发生发展和维持基因组稳定性的过程中发挥重要的作用。

细胞经过特殊方法处理，例如，血清饥饿、紫外线照射、MMS 试剂(亚氯酸钠水溶液和次氯酸钙粉末)，亦可诱导其产生 Gaad45α 蛋白，且表达量显著上升[15]，这种调节机制可能与某些可调节 Gaad45α 蛋白表达的分子机制相关。

另外，姬峻芳等[1]深入研究发现 Gadd45α 不仅有助于人们对肿瘤发生发展过程、细胞周期蛋白相关调控以及二者相互联系的认识，还发现在临床应用上 Gadd45α 及其相关蛋白也存在潜在的价值，为进一

步在临床中发挥 Gadd45α 可能的应用价值奠定基础，还有待进一步的研究。

3.3. Gadd45 对 DNA 修复的研究

在生物体内，DNA 受外界各种理化因素的影响不断发生断裂，因此 DNA 损伤的修复机制就显得尤为重要，其有利于维持细胞的正常功能。很多研究表明 DNA 修复能力随着年龄的增加而下降[16] [17]。

用紫外线损伤小鼠脾细胞 DNA，用非程序 DNA 合成和单细胞凝胶电泳试验测定 DNA 修复能力；用 Northern 杂交法检测紫外线损伤后 Gadd45、Gadd153 基因转录水平的变化。实验结果得到，老年小鼠脾细胞 DNA 修复能力低于青年小鼠，老年小鼠 Gadd45 和 Gadd153 基因的紫外线损伤的可诱导性也低于青年小鼠[16] [17]。可以得出结论：小鼠脾细胞 DNA 修复能力随增龄而下降，这种变化的发生可能与老年小鼠脾细胞在紫外线损伤后 Gadd45、Gadd153 mRNA 表达的可诱导性下降有关。

Gadd45α 可以通过抑制细胞生长以及促进 DNA 损伤修复等间接或直接方式来维持基因组稳定性,从而抑制细胞转化和恶性肿瘤的发生进展。在抑制细胞转化和肿瘤恶性进展中扮演重要角色[18]。

4. Gadd45 作为应激反应基因调节肿瘤生长

Gadd45 作为应激反应基因调节肿瘤生长，应激反应基因在监视致癌刺激和调节肿瘤生长中的复杂作用还不完全清楚[19]。在肿瘤形成中，研究最多的致癌应激反应因子是 p53。然而，无论是体内还是体外，Gadd45 蛋白亦是重要的致癌应激反应因子。研究发现 Gadd45 蛋白在体内肿瘤发育的调节中也起重要作用。对 Gadd45α 缺陷和 Gadd45β 缺陷小鼠观察发现存在基因突变频繁、电离辐射易感性和化学致癌作用易感性。这证明了肿瘤细胞的存活依赖于 NF-kB 调节的 Gadd45α 和 Gadd45β 抑制。

在不同肿瘤中的 Gadd45 家族成员频繁突变还有待研究，通过启动子甲基化来抑制 Gadd45 家族三个成员的表达已在多种人类肿瘤中观察到。在大多数乳腺癌中，Gadd45α 启动子被甲基化，导致和正常乳腺上皮细胞相比 Gadd45α 表达减少[20]。在脑下垂体瘤中，67%的患者可以观察到 Gadd45γ 基因表达沉默。这种下调和 Gadd45γ 基因甲基化相一致，而拮抗这种甲基化改变可以引起该蛋白的过度表达。Gadd45γ 还在甲状腺癌和 65%肝癌中表达下调，均是由于 Gadd45γ 启动子的高甲基化。其他研究还发现，在肝癌中 Gadd45 家族三个基因都有甲基化和沉默，说明 Gadd45 基因表达和肝癌生成间存在必然联系[21]。此外，丙型肝炎病毒引起的 Gadd45β 表达下调导致细胞周期停滞。丙型肝炎病毒中的 Gadd45β 启动子高甲基化和这种细胞周期有关，且和丙型肝炎病毒相关肝癌有关系[22]。

最后发现在所有表达沉默的细胞系中均有高密度甲基化 CpG 位点，这表明 Gadd45γ 沉默可能与肿瘤的发病有关。在前列腺癌中也能观察到 Gadd45α 的甲基化调节。由于其在多西紫杉醇治疗中表达上调，且可能和多西紫杉醇调节的前列腺癌细胞毒性有关，Gadd45α 被认为是前列腺癌的潜在治疗靶点[23]。

其他研究发现在多种肿瘤中激活 NF-kB 可导致 Gadd45α 和 Gadd45γ 抑制[24]。因此，活化 NF-kB 和启动子甲基化可能联合作用抑制瘤中的 Gadd45 基因。

5. Gadd45 基因与肝癌发生的关系

肝脏是非常重要的代谢器官，肝细胞易受化学物质、积聚的代谢产物以及病毒感染的损害。DNA 损伤与肝硬化、肝癌的发生、发展具有非常密切的关系。

体外培养的 HepG2 细胞，经紫外线照射(254 nm, 10 J/m^2) 1 h、2 h、4 h 后，采用 RT_PCR 半定量检测 Gadd45α 和 Gadd45γ mRNA 的表达水平，Western blotting 检测其蛋白水平的改变，结果显示，经紫外线照射后 Gadd45α 和 Gadd45γmRNA 表达峰值分别出现在 4 h 和 1 h，Gadd45γ 蛋白在照射后 1 h 达高峰。正常对照组 HepG2 细胞有少量 Gadd45α/γ 的表达，说明紫外线诱导了 HepG2 细胞 Gadd45α 和 Gadd45γ

的表达升高。在对23位中国肝癌患者的研究发现Gadd45γ基因在65%的肝癌患者细胞表达下降，Gadd45γ在 HepG2 细胞系中有抑制细胞生长和诱导细胞周期中 G2/M 阻滞的作用[25]。

Gadd45 表达或功能异常，导致 p53 介导的 DNA 损伤修复途径异常或阻断，不能正确应答 DNA 损伤、抑制异常细胞的增生、控制细胞周期、促使细胞凋亡，致使损伤积累，是肝脏细胞恶性转化及形成肿瘤的机制[26]。近年研究发现，肝癌组织中特异性缺失 DNA 损伤修复相关基因 Gadd45β 且其缺失程度与肝癌的恶性程度密切相关，在其他肿瘤中则未发现类似现象。

6. 结语

在很多实体肿瘤以及血液系统肿瘤中均可观察到 Gadd45 的表达异常。大量研究结果表明 Gadd45 蛋白即可促进又可抑制肿瘤的生成，这不仅与致癌基因的分子结构及细胞类型密切相关，而且还与参与作用的不同信号通路相作用，从而对不同的致癌刺激所产生促进或抑制肿瘤生长的作用。

Gadd45 基因参与机体内的众多生命活动过程，尤其在抑制肿瘤发生发展和维护基因的稳定过程中扮演着十分重要的角色。目前，关于 Gadd45 基因家族的生物学功能、组织特异性、信号传递通路以及其作用的具体机制还不完全清楚。对 Gadd45 基因的深入研究有利于肿瘤发生机制的深入了解，在肿瘤中的诊断、检测、判断预后等方面有重要的临床运用价值。由此可见，Gadd45 蛋白及其信号靶点可能会成为一个新的癌症基因治疗的分子靶点。因此，其功能及作用机制值得人们深入研究。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. U1404312)、河南省教育厅科学技术研究重点项目(No. 13A180532)和河南师范大学国家级大学生创新项目(No. 201310476111)资助。

参考文献 (References)

[1] 姬峻芳, 吴曼, 詹启敏 (2006) Gadd45a 在抑制细胞转化和肿瘤恶性进展中的作用. *生物化学与生物物理进展*, **12**, 1146-1153.

[2] Gujuluva, C.N., Baek, J.H., Shin, K.H., et al. (1994) Effect of UV-irradiation on cell cycle, viability and the expression of p53, gadd45153 and gadd45 genes in normal and HPV-immortalized human oral keratinocytes. *Oncogene*, **9**, 1819-1827.

[3] Luiz, F.Z., Yihong, W., Akos, C., et al. (2004) NF-kB-mediated repression of growth arrest-and DNA-damage-inducible proteins 45αand γ is essential for cancer cell survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 13618-13623.

[4] Jackson, J.G. and Pereira-Smith, O.M. (2006) p53 is preferentially recruited to the promoters of growth arrest p21 and Gadd45 during replicative senescence of normal human fibroblasts. *Cancer Research*, **66**, 8448-8454.

[5] Fornace, A.J., Alamo, J.R., et al. (1988) DNA damage-inducible transcripts in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **85**, 8800-8804.

[6] Tong, T., Ji, J., Jin, S., et al. (2005) Gadd45a expression induces Bim dissociation from the cytoskeleton and translocation to mitochondria. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 4488-4500.

[7] Balliet, A.G., Hatton, K.S., Hoffman, B., et al. (2001) Comparative analysis of the genetic structure and chromosomal location of the murine MyD118 (Gaddbeta) gene. *DNA and Cell Biology*, **20**, 239-247.

[8] Zhang, W., Hoffman, B. and Liebermann, D.A. (2001) Ectopic expression of MyD118/Gadd45/CR6 (Gaddbeta/alpha/gamma) sensitizes neoplastic cells to hemotoxic stress-induced apoptosis. *International Journal of Oncology*, **18**, 749-757.

[9] Yoo, J., Ghiassi, M., Jirmanova, L., et al. (2003) TGG-beta-induced apoptosis is mediated by Smad-dependent expression of GADD45β through p53 activation. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 43001-43007.

[10] Takekawa, M. and Saito, H. (1998) A family of stress inducible GADD45 like proteins mediates of the stress responsive MTKI/MEKK4/MAPKKK. *Cell*, **95**, 521-530.

[11] Liebermann, D.A. and Hoffman, B. (2002) Myeloid differentiation (Myd)/growth arrest DNA damage (GADD) genes in tumor suppression, immunity and inflammation. *Leukemia*, **16**, 527-541.

[12] Kastan, M.B., Zhan, Q.M., El-Deiry, W.S., Carrier, F., Jacks, T., Walsh, W.V., et al. (1992) A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell*, **71**, 587-597.

[13] Jin, S., Antinore, M.J., Lung, F.D., Dong, X., Zhao, H., Fan, F., et al. (2000) The GADD45 inhibition of Cdc2 kinase correlates with GADD45-mediated growth suppression. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 16602-16608.

[14] Hollander, M.C. and Fomace, A.J. (2002) Genomic instability, centrosome amplification, cell cycle checkpoints and Gadd45a. *Oncogene*, **21**, 6228-6233.

[15] 闵锐 (2004) 电离辐射生物剂量研究现状. *国外医学放射医学和医学分册*, **3**, 121-127.

[16] 童坦君, 张宗玉 (1995) 医学老年学——衰老与长寿. 人民卫生出版社, 北京, 139-142.

[17] 南新升, 张宗玉, 黄莉, 等 (1992) 衰老过程中大鼠脾细胞 DNA 修复能力的变化. *中华老年医学杂志*, **5**, 301-304.

[18] Tong, T., Ji, J., Jin, S., Li, X., Fan, W., Song, Y., et al. (2005) Gadd45a expression induces Bim dissociation from the cytoskeleton and translocation to mitochondria. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 4488-4500.

[19] 王赟, 季洪亮 (2013) Gadd45 在恶性肿瘤中的研究进展. *中国实验诊断学*, **6**, 1155-1157.

[20] Wang, W., Huper, G., Guo, Y., Murphy, S.K., Olson Jr., J.A. and Marks, J.R. (2005) Analysis of methylation-sensitive transcriptome identifies GADD45a as a frequently methylated gene in breast cancer. *Oncogene*, **24**, 2705-2714.

[21] Na, Y.K., Lee, S.M., Hong, H.S., Kim, J.B., Park, J.Y. and Kim, D.S. (2010) Hypermethylation of growth arrest DNA-damage-inducible gene 45 in non-small cell lung cancer and its relationship with clinicopathologic features. *Molecules and Cells*, **30**, 89-92.

[22] Higgs, M.R., Lerat, H. and Pawlotsky, J.M. (2010) Downregulation of Gadd45beta expression by hepatitis C virus leads to defective cell cycle arrest. *Cancer Research*, **70**, 4901-4910.

[23] Ramachandran, K., Gopisetty, G., Gordian, E., Navarro, L., Hader, C., Reis, I.M., et al. (2009) Methylation-mediated repression of GADD45alpha in prostate cancer and its role as a potential therapeutic target. *Cancer Research*, **69**, 1527-1535.

[24] Zerbini, L.F., Wang, Y., Czibere, A., Correa, R.G., Cho, J.Y., Ijiri, K., et al. (2004) NF-kappa B-mediated repression of growth arrest- and DNA-damage-inducible proteins 45alpha and gamma is essential for cancer cell survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 13618-13623.

[25] Sun, L.H., Gong, R.M., Wan, B., Huang, X.H., Wu, C.Q., Zhang, X.R., et al. (2003) GADD45*γ*, down-regulated in 65% hepatocellular carcinoma (HCC) from 23 Chinese patients, inhibits cell growth and induces cell cycle G_2/M arrest for hematoma Hep-G2 cell lines. *Molecular Biology Reports*, **30**, 249-253.

[26] 邱伟华, Zhou, B.S., Dana, D.N., 陈皓, 邓侠兴, 沈柏用, 等 (2005) Gadd45*β*基因表达诱导对不同p53状态的肝癌细胞作用. *外科理论与实践*, **2**, 155-160.