

# 高迁移率族蛋白 A2 与垂体腺瘤

张慧<sup>1</sup> 综述 范月超<sup>2</sup> 审校

1. 徐州医学院研究生学院, 江苏 徐州 221002

2. 徐州医学院附属医院神经外科, 江苏 徐州 221002

**摘 要:**高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 是一种非组蛋白染色体蛋白, 本身无转录活性, 但是可以通过改变染色质结构来调节其他基因的转录。HMGA2 在正常组织中低表达或不表达, 而在胚胎期以及恶性肿瘤组织中的表达明显上调。垂体瘤细胞对细胞周期机制的调节特别敏感。事实上在垂体瘤中对细胞周期起重要作用蛋白的突变是频繁发生的, 包括视网膜母细胞瘤蛋白、细胞周期蛋白 D1 和 D3、p16INK4A 和 p27kip1。同样, 分别有针对性的中断和过度表达的细胞周期抑制剂或活化剂, 可导致小鼠垂体腺瘤的发展。HMGA2 作为一类新的细胞周期调节因子在导致垂体瘤演化的人和实验动物模型的通路中扮演着重要角色。本文就 HMGA2 与细胞周期相关垂体肿瘤发生的作用做一综述。

**关键词:**HMGA2; 垂体腺瘤; 细胞周期

HMG (high mobility group protein, HMG) 包括 HMGA、HMGB 和 HMGN 三个家族。高迁移率族蛋白 A (HMGA) 家族<sup>[1]</sup> 包括 HMGA1a、HMGA1b、HMGA1c 和 HMGA2 四种蛋白质组成, 其中 HMGA2 是有一个断裂基因编码, 研究证实 HMGA2 参与多种肿瘤的发生, 其中包括垂体腺瘤, 本文就 HMGA2 在垂体腺瘤中的作用, 导致肿瘤形成的机制做一综述。

## 1 HMGA2 基因及蛋白的结构

HMGA2 的基因已被证明定位于人的 12q13-15, HMGA2 基因长度超过 200kb, 含有 5 个外显子, 第 3 和第 4 个外显子被一个 100kb 的大内含子隔开。HMGA 蛋白家族分子较小, 在非结合的溶解状态下, 无规卷曲约占所有蛋白质构象的 73%, 仅有少量的二级结构<sup>[2]</sup>。HMGA2 含 3 个 AT-沟结合域, 与 B 型 DNA 小沟内 AT 丰富的短序列结合后引起 DNA 弯曲, 拉伸, 成环或解链, 故又称建筑转录因子 (architectural transcription factor), 从而调节大量的靶基因的转录, 导致体外细胞转化和体内实体肿瘤形成<sup>[3]</sup>。

## 2 HMGA2 基因及蛋白的功能

HMGA 是一组广泛存在于高等生物细胞核中的非组蛋白质, 在细胞核中参与染色质和染色体的形成, 作为构筑转录因子调节体内众多基因的表

达, 进而影响细胞生长、增生、分化、死亡在内的多种正常生理过程。HMGA 基因作为原癌基因, 在细胞内过表达时促进肿瘤的生长和转移, 在许多恶性肿瘤中, HMGA 蛋白浓度的升高与恶性肿瘤的恶性程度升高一致<sup>[4]</sup>。敲除 HMGA2 基因的小鼠表现为侏儒表型, 且因缺乏精子生成能力而导致不育; 而突变型 HMGA2 基因过表达则可导致小鼠发生肥胖甚至患上淋巴瘤<sup>[5]</sup>。此外, HMGA2 基因的表达可能还与人类的身高差异有关<sup>[6]</sup>。

## 3 HMGA2 基因与细胞周期

最近研究表明, 通过干扰细胞周期机制, HMGA2 基因蛋白与垂体腺瘤的发展有关。事实上, 已被证明在 HMGA2 基因的转基因小鼠的模型中, HMGA2 基因在垂体细胞增殖的积极作用是通过 RB-E2F 通路的相互作用实现的, E2F1 活性增强诱导垂体细胞产生肿瘤, 其与 PRB 相互作用调控细胞周期进程<sup>[7]</sup>, 而 E2F1 的激活是很多基因进入 S 期的关键因素, 基于此提出一个新的类细胞周期相关蛋白的抑制细胞周期的抑制剂<sup>[8]</sup>。在垂体腺瘤中, HMGA2 的结合 pRB 的 A / B 口袋域, 从而取代 pRB 的 HDAC1 蛋白, 这次转位结果表明在 HDAC 补充 E2F1 的目标启动因子和乙酰化的组蛋白和其他蛋白质, 包括 E2F1, 组蛋白的乙酰化增加了染色质, 并促进基因的转录。此外, 乙酰化

收稿日期: 2011-12-14; 修回日期: 2012-02-06

作者简介: 张慧 (1984-), 男, 在读研究生, 研究方向: 垂体腺瘤的侵袭性。

通讯作者: 范月超 (1968-), 男, 副教授, 徐医附院科副主任, 医学博士, 研究方向: 垂体腺瘤的临床和基础。

E2F1 的扩充其 DNA 结合并稳定其活性形式的蛋白质,从而提高了 E2F 的靶基因,如 CDC6 和 TK1,促进 G1 / S 转换的表达。增强 E2F1 的活性在垂体瘤的发生和发展中起着至关重要的作用已被证实,通过高表达 HMGA2 转基因小鼠与 E2F1 基因敲除小鼠交配时产生腺瘤。事实上,大多数的双突变小鼠没有发展成肿瘤,而其中只有少数呈小而缓慢的增长腺瘤。

HMGA2 基因改变细胞周期是诱导垂体瘤发生的主要因素,进一步证实 HMGA 蛋白对细胞周期素 B2 基因转录上调起直接作用,导致过度表达的 cyclin B2 小鼠垂体腺瘤携带 HMGA 转基因<sup>[9]</sup>。在人体垂体瘤细胞中还可以观察到细胞周期素的扩增和过表达,增加 CCNB2 的表达,人类的细胞周期素 B2 的蛋白的基因编码,直接与 HMGA1 及 HMGA2 在不同组织型的人垂体腺瘤的表达有关<sup>[10,11]</sup>。由于与 CDK1 复合物,细胞周期素 B2 起着调节细胞周期的 G2 / M 期过渡的关键作用,通过染色体免疫沉淀反应和荧光素酶试验发现 HMGA2 与细胞周期素 B2 (cyclinB2, CCNB2) 基因启动子结合,上调 CCNB2 的活性,增加 CCNB2 的表达,从而促进细胞周期 G2/M 期的转化,诱导肿瘤生长<sup>[12]</sup>。细胞周期素 B2 诱导 HMGA 蛋白可能有助于提高 HMGA 蛋白过度表达的垂体细胞的细胞增殖。在 HMGA 转基因小鼠产生的垂体腺瘤的 mRNA 表达谱分析还发现其他基因的表达,如 CCNB1, CCND3, CDC2, 在细胞周期调控相关蛋白的编码,很可能是其表达的改变在实验和人体垂体瘤形成中起作用。然而,在垂体肿瘤的发生中,需要进一步研究来定义这些蛋白质的作用。

#### 4 HMGA2 蛋白与垂体瘤的发生

研究表明 HMGA2 基因的过表达在垂体瘤的发生中起着关键作用,尤其是在比较常见的泌乳素腺瘤中。事实上用双色间期荧光原位杂交分析 HMGA2,发现八个泌乳素样本中的 HMGA2 基因位点检测到七个扩增。细胞遗传学表明从简单的三倍体到四倍体提高 HMGA2 基因同源染色体的浓度,在 12 染色体的 q14-15 区域,用 RT-PCR,免疫印迹和免疫组化分析表明 HMGA2 在 12 染色体的 q14-15 区域的过度表达在泌乳素高表达<sup>[13]</sup>。相反的, HMGA2 在无功能垂体瘤 (nonfunctioning pituitary adenomas, NFPA) 发展中的作用不太明显,即使是 18 个样本中有 12 个观察到 HMGA2 过度表达,该

基因的上调可能与 HMGA2 基因位点的扩增或重排有关。最近,在 98 例垂体瘤中, HMGA2 的表达已经用在和各种临床病理因素有关的免疫组化分析。和正常的垂体组织相比, 39% 的垂体瘤检测到 HMGA2 过度表达,它经常在催乳素瘤、促肾上腺皮质激素腺瘤、FSH/LH 分泌腺瘤和 NFPA,但在生长激素和混合生长激素/泌乳素分泌腺瘤比较少见。HMGA2 的过度表达与肿瘤的侵袭性和大小密切相关, ( $P < 0.05$ ), 随着侵袭程度及肿瘤体积的增加, HMGA2 的表达也增加<sup>[14]</sup>。HMGA2 在高水平表达,与反应增殖的指标 Ki-67 高度正相关<sup>[15,16]</sup> ( $P < 0.0001$ )。

HMGA2 基因的扩增主要是因为 HMGA2 至少在泌乳素腺瘤中过表达。但是,可能是 12 号染色体的增加不足引起 HMGA2 的基因的激活,因为在 NFPA (无功能垂体瘤) 中发现表达或不表达 HMGA2 的基因。最近的研究支持这一观点, miRNA 表达下降能够调节 HMGA 蛋白水平,可能部分解释 HMGA2 基因在垂体腺瘤中的蛋白水平。事实上,在 55 例垂体瘤中 23 例 let-7 表达下降,这与 let-7 和 HMGA2 的表达呈负相关<sup>[18]</sup>。而且, miRNA15, 16, 196 在人的泌乳素腺瘤中表达下降<sup>[17,18]</sup>。

HMGA2 蛋白在垂体瘤发生中的关键作用是通过转基因小鼠在强大的 CMV 启动子转录的调控下过度表达野生型 HMGA2 基因实现的。事实上,大多数这些小鼠表明 PRL、GH 分泌型垂体瘤的发病情况。和 HMGA2 的不同, HMGA1 基因在垂体腺瘤中的机制仍不清楚<sup>[19]</sup>。事实上,即使 HMGA1 及 HMGA2 的转录体被发现在 45 例垂体腺瘤的表达上调<sup>[11]</sup>而高表达 HMGA1 的转基因小鼠发展成垂体腺瘤分泌 PRL 和 GH,然而 HMGA1 基因重排却未被发现。此外, HMGA1 在所有垂体腺瘤亚型表达的检测结果,表明 HMGA1 诱导垂体瘤发生处于次要地位。

总之,这些最近的研究发现对垂体瘤中细胞周期失调的机制提供了新的见解。HMGA2 蛋白作为细胞周期进程的不同步骤的调节器,在维持垂体细胞动态平衡中发挥了至关重要的作用。转基因小鼠过度表达 HMGA1 或 HMGA2 可能被认为是良好的动物模型,以探索垂体腺瘤新疗法。此外,在垂体瘤的发生中可能有其他机制促成 HMGA 蛋白的形成,如已经证实 HMGA2 蛋白与 pit-1 和 pit-1 结合位点 DNA 结合的理论基础,从而积极调控 pit-1

启动子。事实上,在人 GH 和 PRL 型垂体瘤中 pit-1 总是高表达,促进垂体瘤细胞增殖,抑制其凋亡和病理变化。因此可以推测 HMGA2 可以引起增生的垂体瘤细胞表达 pit-1,分泌生长激素和催乳素的胚胎细胞异常生长可诱发 pit-1 的表达<sup>[20]</sup>。使用显性负相形式的重要转录因子 pit-1,在垂体中特异性表达,来控制垂体瘤细胞增殖和激素分泌的策略,为人类垂体瘤的基因治疗提供了广阔的前景<sup>[21]</sup>。这符合 HMGA 蛋白激活或抑制许多不同的基因能力的特点。HMGA2 基因过度表达对泌乳素腺瘤的发生起着关键作用,因此,以抑制 HMGA2 基因功能为基础的治疗,可能为治疗复发性泌乳素腺瘤提供新的路径。细胞周期的改变可引起对垂体瘤的发生起着至关重要的作用,针对靶细胞周期的疗法可能成为一种构思。对于 HMGA2 基因在肿瘤中的具体作用途径及机制又有待进一步探讨。随着人们对肿瘤发病机制研究的不断深入, HMGA2 基因也日益受到关注。

#### 参 考 文 献

- [1] Fedele M, Fusco A. HMGA and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 2010, 1799 (1-2):48-54.
- [2] Reeves R, Beckerbauer L. HMGI/Y proteins: flexible regulators of transcription and chromatin structure. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1519(1-2): 13-29.
- [3] Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12):899-910.
- [4] Boo LM, Lin HH, Chung V, et al. "High mobility group A2 potentiates genotoxic stress in part through the modulation of basal and DNA damage-dependent phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase activation". *Cancer Res*. 2005, 65(15): 6622-6630.
- [5] Hock R, Furusawa T, Ueda T, et al. HMG chromosomal proteins in development and disease. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(2): 72-79.
- [6] Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, et al. A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet*, 2007, 39(10): 1245-1250.
- [7] Putzer BM, Steder M, Alla V. Predicting and Preventing melanoma invasiveness: advances in clarifying E2F1 function. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(11):1707-1720.
- [8] Fedele M, Visone R, De Martino I, et al. HMGA2 induces

- pituitary tumorigenesis by enhancing E2F1 activity. *Cancer Cell*, 2006, 9:459-471.
- [9] De Martino I, Visone R, Wierinckx A, et al. HMGA proteins up-regulate CCNB2 gene in mouse and human pituitary adenomas. *Cancer Research*, 2009, 69:1844-1850.
- [10] Tani Y, Inoshita N, Sugiyama T, et al. Upregulation of CDKN2A and suppression of cyclin D1 gene expressions in ACTH-secreting Pituitary adenomas. *EuEndocrinol*, 2010, 163(4):523-529.
- [11] Pierantoni GM, Finelli P, Valtorta E, et al. High-mobility group A2 gene expression is frequently induced in non-functioning pituitary adenomas (NFPA), even in the absence of chromosome 12 polysomy. *Endocrine-Related Cancer*, 2005, 12:867-874.
- [12] De Martino I, Visone R, Wierinckx A, et al. HMGA proteins up-regulate CCNB2 gene in mouse and human pituitary adenomas. *Cancer Res*, 2009, 69(5):1844-1850.
- [13] Finelli P, Pierantoni GM, Giardino D, et al. The high mobility group A2 gene is amplified and overexpressed in human prolactinomas. *Cancer Research*. 2002, 62:2398-2405.
- [14] Qian ZR, Asa SL, Siomi H, et al. Overexpression of HMGA2 relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas. *Mod Pathol*, 2009, 22(3):431-441.
- [15] Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, et al. Ki-67 in Pituitary neoplasms: a review-Part I. *Neurosurgery*, 2009, 6(3):429-437.
- [16] Wang CL, Mei JH, Wan HP, et al. Expression of survivin E-cadherin and Ki-67 in Pituitary adenoma and correlation with invasiveness. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2008, 37(5):335-336.
- [17] De Martino I, Visone R, Fedele M, et al. Regulation of microRNA expression by HMGA1 proteins. *Oncogene*, 2009, 28, 1432-1442.
- [18] Kaddar T, Rouault JP, Chien WW, et al. Two new miR-16 targets: caprin-1 and HMGA1, proteins implicated in cell proliferation. *Biology of the Cell*, 2009, 101:511-524.
- [19] Fedele M, Palmieri D, Fusco A. HMGA2: A pituitary tumour subtype-specific oncogene. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 326(1-2):19-24.
- [20] Fedele M, Palmieri D, Fusco A. HMGA2: A pituitary tumour subtype-specific oncogene? *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 326(1-2):19-24.
- [21] Roche C, Rasolonjanahary R, Thirion S, et al. Inactivation of transcription factor Pit-1 to target tumoral somato-lactotroph cells. *Hum Gene Ther*, 2012, 23(1):104-114.