

· 综述 ·

转录因子 ZNF24 在肿瘤中的研究进展

田 硕, 厉建中 (海军军医大学药学生化教研室, 上海 200433)

[摘要] 转录因子 ZNF24(也称 ZNF191 或 KOX17)是类 Krüppel 锌指转录因子家族成员, N 端有富含亮氨酸(Leu)的 SCAN 结构域(又称 LeR 结构域), C 端有 4 个连续的典型的类 Krüppel 样锌指模体。ZNF24 参与激酶转录活性调控、血管增生、发育等, 尤其在肿瘤发生或发展中起着重要的作用, 是多功能的转录因子。ZNF24 通过调控不同靶基因(如 VEGF、Wnt8B、Twist1、 β -catenin 和 DGL1 等)的转录表达以及竞争性结合蛋白因子(如 β -catenin), 在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中起着重要复杂的两面性作用(促进和抑制)。因此阐明 ZNF24 在肿瘤中的作用机理, 将为肿瘤的治疗提供线索与思路。本文将对 ZNF24 在肿瘤中的研究进展作一综述。

[关键词] ZNF24; 肿瘤; 转录因子

[文章编号] 2097-2024(2023)12-0710-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202204043

Research progress on transcription factor ZNF24 in Tumors

TIAN Shuo, LI Jianzhong (Department of Biochemistry, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The transcription factor ZNF24 (also known as ZNF191 or KOX17) is a member of the Krüppel-like zinc finger transcription factor family, with a leucine-rich (Leu) SCAN domain (also known as LeR domain) at the N-terminus and four consecutive typical Krüppel-like zinc finger motifs at the C-terminus. ZNF24 is a multifunctional transcription factor involved in the regulation of kinase transcriptional activity, vascular proliferation and development, especially in tumorigenesis and tumor progression. ZNF24 plays an important and complex dual-directional regulation role (promoting and inhibiting) in tumor development, invasion and metastasis by regulating the transcriptional expression of different target genes (such as VEGF, Wnt8B, Twist1, β -catenin and DGL1, etc.) and the competitive binding with protein factors (such as β -catenin). Therefore, elucidating the mechanism of ZNF24 in tumors would provide clues and ideas for the treatment of tumors. The researches status of ZNF24 in tumors were summarized in this paper.

[Key words] ZNF 24; tumor; transcription factors

1 转录因子 ZNF24 的分子生物学

转录因子 ZNF24(又称 ZNF191 或 KOX17)是一个类 Krüppel 锌指转录因子家族成员, 分子量 45 kD, 368 个氨基酸残基组成, N 端有富含亮氨酸(Leu)具有选择性的异型或同型寡聚化的 SCAN 结构域(又称 LeR 结构域), C 端有 4 个连续的典型的类 Krüppel 样锌指模体(图 1)^[1-2]。

2 转录因子 ZNF24 的生物学功能

2.1 参与胚胎的发育

本课题组通过小鼠胚胎干细胞(ES 细胞)基因打靶, 获得了 ZF-12+/- (又称 Zfp191, 是 ZNF24 的同源基因)ES 细胞, 经囊胚腔显微注射后获得的 ZF-12+/- 小鼠生长发育正常, 但 ZF-12-/- 小鼠胚胎发育明显滞后, 且在 7.5 d 死亡^[3]。ZNF24 在小鼠

胚胎发育过程中的表达谱为: E6.5 ~ E7.5 时 ZNF24 在外胚层和中胚层中普遍表达; E8.5 时 ZNF24 在神经外胚层中普遍表达; 从 E9.5 开始, ZNF24 在外胚层、内胚层和中胚层的几个组织中都普遍表达^[4]。这些研究提示 ZNF24 在胚胎的发育过程中可能起重要作用。

2.2 参与细胞的增殖、分化、迁移和侵袭

小鼠胚胎、成年大鼠脑室周围和脊髓等中枢神经细胞增殖活跃的区域中 ZNF24 mRNA 表达水平较高, 但中枢神经细胞向边缘移行区域中 ZNF24 mRNA 表达水平较低^[4]。在人神经祖细胞中, 通过 siRNA 干扰下调 ZNF24 表达水平, 细胞增殖受抑制, 并进入分化状态; 而过表达上调 ZNF24 表达水平, 祖细胞分化受阻滞, 细胞 S 期增加, 促进细胞增殖^[4-5]。最近研究表明, 在血管内动脉损伤中, ZNF24 表达下调可抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移, 进而抑制血管内膜增生^[6]; 在内皮细胞的血管生成中, ZNF24 可调控微血管内皮细胞的增殖、迁移和侵袭^[7-8]; ZNF24 对于少突胶质细胞的中枢神经

[作者简介] 田 硕, 硕士, Email: 605204304@qq.com

[通信作者] 厉建中, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 药物靶点与功能基因研究, Email: 466186272@qq.com

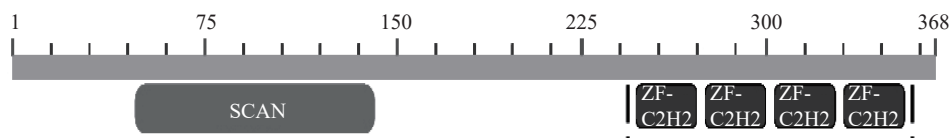


图 1 ZNF24 的保守结构图

注: SCAN 结构域: aa 46-141; 4 个类 Krüppel 样锌指模体: aa 251-273, 279-301, 307-329, 335-357

系统髓鞘形成以及维持神经祖细胞分裂状态是必不可少的^[5]。此外,本课题组通过基因过表达与 siRNA 干扰结合基因芯片技术分析表明,ZNF24 参与激酶(如 Protein kinase A、Protein kinase D3 和 Neuregulin 1 等)转录活性调控、血管增生、脑发育以及 DNA 损伤应答等,表明 ZNF24 是一个多功能因子^[9]。这些研究提示 ZNF24 在细胞增殖、分化、迁移和侵袭中起重要的作用。

3 ZNF24 与恶性肿瘤的相关性

ZNF24 基因定位于染色体 18q 12.1^[1-2, 10],该区

域的缺失和突变常在人类多种恶性肿瘤中发现^[11-15]。癌症基因组图谱(TCGA)收录了各种人类癌症的临床数据、基因组变异、mRNA 表达、miRNA 表达和甲基化等数据^[16]。有研究^[17]分析了 TCGA 中 ZNF24 在各种肿瘤中的变化情况,如图 2 所示,ZNF24 在乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌和膀胱癌中表达升高;在肺癌、黑色素瘤、结直肠癌和肝癌中发生突变;在胰腺癌、前列腺癌和食管癌中 90% 以上发生缺失,这些证据提示 ZNF24 与多种恶性肿瘤密切相关。下面将结合近年来的研究对 ZNF24 在恶性肿瘤中的作用及机制进行探讨。

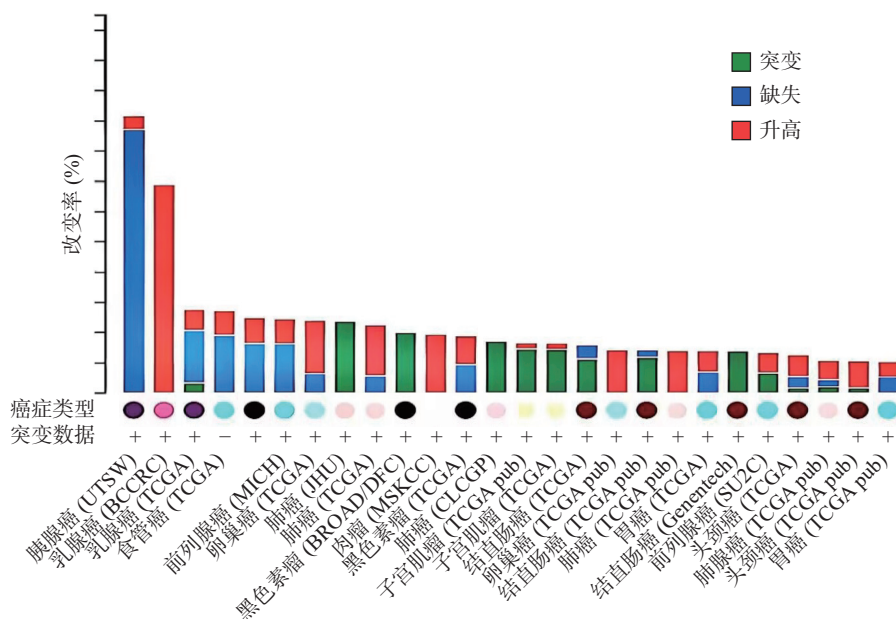


图 2 ZNF24 在不同肿瘤中的基因改变

3.1 ZNF24 与前列腺癌

前列腺癌(PCa)是男性泌尿生殖系统中最常见的癌症,2018 年 PCa 成为第二大常见癌症,并且是男性癌症死亡的第五大原因^[12]。PCa 是一种异质性较大的肿瘤,易发生转移^[18]。转移的初始环节是上皮-间质细胞转化(EMT)^[19],其主要特征是上皮细胞的粘附能力丧失与间充质样形态的增加^[20]。典型的 EMT 表型是 E-cadherin 的下调和 N-cadherin 的上调^[21]。肿瘤细胞通过 EMT 增强其侵袭能力,导致肿瘤转移^[22]。多研究表明 EMT 相关的转录因子可激活 EMT,如 Twist1 转录因子^[23]。最近研究

表明,ZNF24 在前列腺癌中表达上调,可促进细胞增殖,并且通过调控 Twist1,诱导 EMT 过程,促进细胞迁移和侵袭^[24],提示 ZNF24 在前列腺癌发生、发展中是癌基因。

3.2 ZNF24 与胃癌

胃癌(GC)是全球第五大常见癌症,也是癌症相关死亡的第三大原因^[12],目前治疗胃癌的主要和传统方法仍然是手术切除^[11],然而大多数患者在切除后仍会复发,即使采用当下先进的系统治疗,5 年总生存率也不超过 20%^[15]。因此,越来越多的人致力于研究胃癌进展的机制,特别是胃癌转移的

机制。证据表明, microRNA(miRNA)在胃癌的进展和转移中起着重要作用。其中在研究 microRNA-940(miRNA-940)在胃癌中的作用时,发现 ZNF24 是其调控的靶基因,即 miRNA-940 可通过靶向抑制 ZNF24 表达,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[14],提示 ZNF24 抑制胃癌细胞的侵袭和转移,表现为抑癌基因。

3.3 ZNF24 与肝癌

肝细胞癌(HCC)是一种原发性肝癌,是全球第四大常见癌症,也是癌症相关死亡的第二大原因,每年死亡人数高达 78 万人^[25]。在肝细胞癌的发生发展过程中,有多种细胞信号转导通路被激活,如 Wnt/ β -catenin、p53、pRb、MAPK、Ras 通路等,其中报道最多的是典型的 Wnt/ β -catenin 信号通路^[26-28]。

复旦大学余龙教授科研团队报道 ZNF24 在肝癌组织中表达上调,通过与 β -连环蛋白(β -catenin)基因的启动子上 ATTAATT 序列特异结合,激活 β -catenin 基因转录,进而激活其下游靶基因如细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)基因,促进肝癌细胞的增殖^[28]。另有报道 ZNF24 与 Wnt8B(Wnt 家族成员 8B)的启动子上的 ATTAATT 和 ATTCATT 序列特异结合,转录激活 Wnt8B 表达,进而激活 Wnt 信号通路,促进肝癌细胞的细胞增殖,提示 ZNF24 在肝癌中是癌基因^[29]。令人感兴趣的是,余龙教授团队发现在转移肝癌组织中 ZNF24 表达下调,ZNF24 通过与 DGL1(Discs Large 1)启动子上的(TCAT)n 重复序列特异结合,激活 DGL1 基因转录,通过 Yes 相关蛋白(YAP)信号通路抑制肝癌细胞的转移,提示 ZNF24 在肝癌转移中是抑癌基因^[30]。以上研究表明 ZNF24 在肝癌中的不同功能:在肝癌早期阶段 ZNF24 与 β -catenin 的启动子结合,并激活其转录,促进肝癌细胞增殖;在肝癌晚期阶段,ZNF24 表达下调,进而 DLG1 表达水平下调,激活 YAP1 活性,最终导致肝癌细胞的转移(图 3)^[30]。

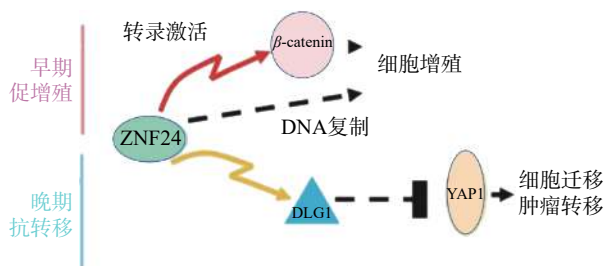


图 3 ZNF24 在肝癌中的作用机制

3.4 ZNF24 与甲状腺癌

甲状腺癌(THCA)是内分泌系统常见的恶性肿

瘤,其发病率约占所有恶性肿瘤的 2.5%^[31]。由于诊断技术、环境(如辐射、污染)和生活方式的改变,在过去 10 年里,THCA 的发病率逐年增长^[32],虽然包括免疫治疗在内的各种治疗方式都取得了进展,但由于在分子水平上对 THCA 发生机制的认识不足^[33],导致患者的预后仍然不理想。ZNF24 在 THCA 中表达下调,通过竞争性结合 β -catenin,抑制 β -catenin 与辅助因子 LEF1/TCF1 形成功能性复合物,从而抑制 Wnt 信号通路,进而抑制肿瘤增生与转移^[34],提示 ZNF24 在 THCA 的发生与发展中是抑癌基因。

3.5 ZNF24 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的肿瘤^[35],大约 1/3 的病例会发展成转移性疾病^[36],是癌症相关死亡的主要原因^[37]。更令人不安的是,即使成功切除原发性肿瘤,局部发生转移的风险仍然很高^[38]。对人乳腺癌裸鼠移植瘤模型的研究表明,ZNF24 通过与血管内皮生长因子(VEGF)启动子上游序列 [-144/-134, 非(TCAT)n 重复序列] 直接结合抑制 VEGF 基因转录,阻断肿瘤新生血管的形成,从而抑制肿瘤细胞的生长,提示 ZNF24 是肿瘤新生血管的抑制剂^[39]。值得一提的是,研究 miRNA-940 在肿瘤中的作用时,发现 ZNF24 是其调控的靶基因,即在三阴乳腺癌(TNBC)中 miRNA-940 可靶向下调 ZNF24 的表达,抑制 TNBC 细胞的增殖和转移^[40],提示 ZNF24 促进 TNBC 细胞的增殖和转移,是癌基因。

4 结果

ZNF24 是一个多功能转录因子,参与激酶转录活性调控、血管增生、发育等,尤其在肿瘤发生或发展中起着重要的作用。ZNF24 通过调控不同靶基因(如 VEGF、Wnt8B、Twist1、 β -catenin 和 DGL1 等)的转录表达以及竞争性结合蛋白因子(如 β -catenin),在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中起着重要复杂的两面性作用(促进和抑制)。因此,阐明其具体分子机制以及在肿瘤中的作用机理,将为肿瘤的治疗提供线索与思路。

【参考文献】

- [1] ROUSSEAU-MERCK M F, HUEBNER K, BERGER R, et al. Chromosomal localization of two human zinc finger protein genes, ZNF24 (KOX17) and ZNF29 (KOX26), to 18q12 and 17p13-p12, respectively[J]. *Genomics*, 1991, 9(1): 154-161.
- [2] HAN Z G, ZHANG Q H, YE M, et al. Molecular cloning of six novel Krüppel-like zinc finger genes from hematopoietic cells and identification of a novel transregulatory domain KRNB[J].

- J Biol Chem*, 1999, 274(50): 35741-35748.
- [3] LI J Z, CHEN X, YANG H, et al. The zinc finger transcription factor 191 is required for early embryonic development and cell proliferation[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(20): 3990-3998.
- [4] KHALFALLAH O, FAUCON-BIGUET N, NARDELLI J, et al. Expression of the transcription factor Zfp191 during embryonic development in the mouse[J]. *Gene Expr Patterns*, 2008, 8(3): 148-154.
- [5] KHALFALLAH O, RAVASSARD P, LAGACHE C S, et al. Zinc finger protein 191 (ZNF191/Zfp191) is necessary to maintain neural cells as cycling progenitors[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(7): 1643-1653.
- [6] LV L, ZHANG J W, WANG P, et al. Zinc finger protein 191 deficiency attenuates vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and intimal hyperplasia after endovascular arterial injury[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(2): 500-509.
- [7] JIA D, HUANG L, BISCHOFF J, et al. The endogenous zinc finger transcription factor, ZNF24, modulates the angiogenic potential of human microvascular endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1371-1382.
- [8] HUANG M T, HUANG X, JIANG B M, et al. linc00174-EZH2-ZNF24/runx1-VEGFA regulatory mechanism modulates post-burn wound healing[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 824-836.
- [9] LI J Z, CHEN X, GONG X L, et al. A transcript profiling approach reveals the zinc finger transcription factor ZNF191 is a pleiotropic factor[J]. *BMC Genomics*, 2009, 10: 241.
- [10] SHI S L, LIU M M, YU L, et al. Assignment of a novel zinc finger gene ZNF191 to human chromosome 18Q12.1 by human/rodent somatic cell hybrid panel and fluorescent in situ hybridization[J]. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao*, 1998, 31(1): 21-27.
- [11] AURELLO P, MINERVINI A, PACE M, et al. The role of surgery in the treatment of metachronous liver metastasis from gastric cancer: a systematic review[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(1): 25-33.
- [12] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [13] LI H X, LI Y, TIAN D M, et al. miR-940 is a new biomarker with tumor diagnostic and prognostic value[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 53-66.
- [14] LIU X Y, GE X X, ZHANG Z, et al. microRNA-940 promotes tumor cell invasion and metastasis by downregulating ZNF24 in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25418-25428.
- [15] WAGNER A D, GROTHE W, HAERTING J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2903-2909.
- [16] WEINSTEIN J N, COLLISSE E A, MILLS G B, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113-1120.
- [17] HOU L M, CHEN M S, YANG H W, et al. MiR-940 Inhibited Cell Growth and Migration in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2016, 22: 3666-3672.
- [18] WANG Z P, ZHU S, ZHAO J G, et al. The heterogeneity of intraductal carcinoma of the prostate is associated with different efficacy of standard first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2021, 81(15): 1191-1201.
- [19] SAVAGNER P. Epithelial-mesenchymal transitions: from cell plasticity to concept elasticity[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2015, 112: 273-300.
- [20] DAS V, Bhattacharya S, Chikkaputtaiah C, et al. The basics of epithelial-mesenchymal transition(EMT): a study from a structure, dynamics, and functional perspective[J]. *J Cell Physiol*, 2019: 2019Feb5.
- [21] ODERO-MARAH V, HAWSAWI O, HENDERSON V, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and prostate cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1095: 101-110.
- [22] YAO D B, DAI C L, PENG S L. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1608-1620.
- [23] WANG X H, LING M T, GUAN X Y, et al. Identification of a novel function of TWIST, a bHLH protein, in the development of acquired taxol resistance in human cancer cells[J]. *Oncogene*, 2004, 23(2): 474-482.
- [24] HUANG X J, LIU N X, XIONG X. ZNF24 is upregulated in prostate cancer and facilitates the epithelial-to-mesenchymal transition through the regulation of Twist1[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(5): 3593-3601.
- [25] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [26] ALQAHTANI A, KHAN Z, ALLOGHBI A, et al. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanisms and targeted therapies[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 526.
- [27] LACHENMAYER A, ALSINET C, SAVIC R, et al. Wnt-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 4997-5007.
- [28] LIU G, JIANG S, WANG C, et al. Zinc finger transcription factor 191, directly binding to β -catenin promoter, promotes cell proliferation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6): 1830-1839.
- [29] LIU Y F, WU D, CHENG H H, et al. Wnt8B, transcriptionally regulated by ZNF191, promotes cell proliferation of hepatocellular carcinoma via Wnt signaling[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(2): 629-640.

- related mechanisms[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1549-1553.
- [41] LEE J Y, TAE J C, KIM C H. Expression of the genes for peroxisome proliferator-activated receptor- γ , cyclooxygenase-2, and proinflammatory cytokines in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2017, 44(3): 146-151.
- [42] 胡卫红, 陈琳, 同军, 等. PPAR γ mRNA 在卵巢颗粒细胞的表达调节及与多囊卵巢综合征的相关性 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2013, 45(6): 859-863.
- [43] GONG Y, LUO S, FAN P, et al. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 121.
- [44] YU J, DING C F, HUA Z J, et al. Protective effects of berberine in a rat model of polycystic ovary syndrome mediated via the PI3K/AKT pathway[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1789-1803.
- [45] LI T T, MO H, CHEN W F, et al. Role of the PI3K-Akt signaling pathway in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(5): 646-655.
- [46] YAO L H, WANG Q, ZHANG R J, et al. Brown adipose transplantation improves polycystic ovary syndrome-involved metabolome remodeling[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 747944.
- [47] HU L M, ZHANG Y T, CHEN L, et al. MAPK and ERK polymorphisms are associated with PCOS risk in Chinese women[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100261-100268.
- [收稿日期] 2022-09-20 [修回日期] 2023-05-20
[本文编辑] 李春德

(上接第 713 页)

- [30] WU D, LIU G, LIU Y, et al. Zinc finger protein 191 inhibits hepatocellular carcinoma metastasis through discs large 1-mediated yes-associated protein inactivation[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2016, 64(4): 1148-1162.
- [31] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [32] MIRANDA-FILHO A, LORTET-TIEULENT J, BRAY F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.
- [33] PRETE A, BORGES DE SOUZA P, CENSI S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 102.
- [34] XIONG J, JIANG P P, ZHONG L, et al. The novel tumor suppressor gene ZNF24 induces THCA cells senescence by regulating Wnt signaling pathway, resulting in inhibition of THCA tumorigenesis and invasion[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646511.
- [35] YOUN H J, HAN W. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: focus on risk factors[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(4): 867-880.
- [36] PHILLIPS C, JEFFREE R, KHASRAW M. Management of breast cancer brain metastases: a practical review[J]. *Breast*, 2017, 31: 90-98.
- [37] KIMBUNG S, LOMAN N, HEDENFALK I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 85-95.
- [38] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
- [39] JIA D, HASSO S M, CHAN J, et al. Transcriptional repression of VEGF by ZNF24: mechanistic studies and vascular consequences *in vivo* [J]. *Blood*, 2013, 121(4): 707-715.
- [40] HOU L M, CHEN M S, YANG H W, et al. miR-940 inhibited cell growth and migration in triple-negative breast cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3666-3672.
- [收稿日期] 2022-04-11 [修回日期] 2022-09-10
[本文编辑] 崔俐俊