

# 促凋亡基因PUMA与肿瘤

彭松林, 戴朝六

彭松林, 戴朝六, 中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科 辽宁省沈阳市 110004

彭松林, 副教授, 主要从事肝脏肿瘤和门脉高压症的相关研究.

盛京医院基金资助项目, No. MA70

作者贡献分布: 彭松林完成综述; 戴朝六负责审校.

通讯作者: 戴朝六, 教授, 博士生导师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科.

daicl@sj-hospital.org

电话: 024-9661531511

收稿日期: 2013-04-28 修回日期: 2013-05-29

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-28

## Pro-apoptosis gene PUMA and cancer

Song-Lin Peng, Chao-Liu Dai

Song-Lin Peng, Chao-Liu Dai, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: the Shengjing Hospital Fund, No. MA70

Correspondence to: Chao-Liu Dai, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. daicl@sj-hospital.org

Received: 2013-04-28 Revised: 2013-05-29

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-28

## Abstract

The dysfunction of cell apoptosis signaling is involved in carcinogenesis. P53 up-regulated modulator of apoptosis (*PUMA*), a pro-apoptosis gene that has been found for a decade, encodes a protein that is one of Bcl-2 members and can induce apoptosis *via* the mitochondrial pathway. It is considered that mutation of the *PUMA* gene is not involved in carcinogenesis, because mutation of the *PUMA* gene has not been found in many types of tumors until now. The expression of PUMA protein is regulated transcriptionally *via* ER stress, p53, JNK, FOXO3a and E2F1 signaling or post-translationally by phosphorylation. Several studies have showed that the down-regulation of PUMA protein in cancer tissue is associated with carcinogenesis, lymph node metastasis and tumor prognosis, and that up-regulation of PUMA induces the inhibition of

cancer cell proliferation. Increasing new findings on the precise role of *PUMA* in the regulation of cancer development provide new insights into the potential use of *PUMA* as a target for the prevention and treatment of cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Cancer; P53 up-regulated modulator of apoptosis; Apoptosis

Peng SL, Dai CL. Pro-apoptosis gene *PUMA* and cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(21): 2057-2062  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2057.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i21.2057>

## 摘要

细胞凋亡信号通路和机制的异常是肿瘤得以发生发展的原因之一. p53上调凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, *PUMA*)是近十多年来新发现的一个促凋亡基因, 其编码的PUMA蛋白是Bcl-2家族成员之一, 经线粒体途径诱导细胞凋亡. 目前在多种肿瘤中未发现*PUMA*基因的突变, 提示*PUMA*基因突变与肿瘤的发生并无直接关联. PUMA蛋白的表达受到p53、内质网应激、JNK、FOXO3a、E2F1等多个信号通路的转录调控和翻译后的磷酸化调节. 一些研究表明PUMA蛋白在肿瘤中的表达下降与肿瘤的形成、淋巴结转移、及预后有关, 而增加PUMA在肿瘤中的表达具有抑制肿瘤的作用. 随着对PUMA在肿瘤中表达异常的机制的深入研究, PUMA有望成为一个具有重要治疗价值的肿瘤治疗靶点.

© 2013版权归Baishideng所有.

**关键词:** 肿瘤; p53上调凋亡调控因子; 细胞凋亡

**核心提示:** 目前研究表明p53上调凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, *PUMA*)基因突变与肿瘤的发生并无直接关联. PUMA蛋白的表达受到p53、内质网应激、JNK、FOXO3a、E2F1等多个信号通路的转录调控和翻

## ■背景资料

肿瘤细胞凋亡机制研究是目前肿瘤发生发展机制研究的一个热点之一, 而p53上调凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, *PUMA*)是细胞凋亡信号通路的一个重要因子, 在组织损伤、肿瘤发生发展过程中具有重要的作用.

## ■同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

## ■ 研发前沿

目前关于PUMA研究的热点包括PUMA基因表达和蛋白功能的调控机制和PUMA表达对肿瘤的影响,且一些研究已初步阐述了其中机制;但不同肿瘤以及肿瘤在不同环境中PUMA的调控可能存在不同的机制,以及PUMA在肿瘤治疗中的价值,还有待进一步研究。

译后的磷酸化调节,而且PUMA蛋白的表达下降与肿瘤的形成、淋巴结转移、及预后密切相关。

彭松林, 戴朝六. 促凋亡基因PUMA与肿瘤. 世界华人消化杂志 2013; 21(21): 2057-2062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2057.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i21.2057>

## 0 引言

肿瘤细胞凋亡机制的异常是导致肿瘤逃脱免疫细胞的攻击,产生免疫豁免,使肿瘤得以生存和发展的主要原因<sup>[1-3]</sup>,亦是导致肿瘤耐药性的重要因素之一<sup>[4,5]</sup>。现已阐明细胞凋亡途径有3条:一条是通过死亡受体和caspase8的激活,称为外源途径/死亡受体途径<sup>[6,7]</sup>;一条是线粒体中细胞色素C的释放及接头蛋白Apaf21的激活,称为内源性途径/线粒体途径<sup>[7]</sup>,另一条是近年来发现的内质网途径<sup>[8-10]</sup>。以上3种途径最后汇聚到同一通路,即活化的caspase8、caspase9、caspase12均切割激活caspase3,最终致细胞凋亡。p53上调凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)是细胞凋亡内源性途径(线粒体途径)中的一个重要蛋白,一些研究已经证实其在肿瘤形成和肿瘤抑制中具有重要作用。本文重点对PUMA基因及其表达产物在肿瘤的作用与调控进行综述。

## 1 PUMA基因及其表达产物

PUMA是2001年发现的一种促凋亡基因,最早发现于结肠癌细胞中<sup>[11,12]</sup>,该基因位于染色体19q13.3-q13.4,因其可以被p53快速诱导转录及其编码的蛋白具有强大促凋亡作用而得名。PUMA蛋白也称为BBC3(Bcl-2 binding component 3),是Bcl-2相关蛋白家族中仅含一个BH3结构域的一种蛋白,定位于线粒体外膜<sup>[11]</sup>,通过与Bcl-2/Bcl-xL和Bax/Bak相互作用发挥其促凋亡作用<sup>[13]</sup>,一是通过BH3结构域中的 $\alpha$ 螺旋与线粒体膜上抑制凋亡的Bcl-2/Bcl-xL表面的BH1和BH2结构域形成的大沟结合,从而解除Bcl-2/Bcl-xL对Bax/Bak的抑制作用;其二是直接和线粒体膜上的Bax/Bak作用,使Bax/Bak发生构象变化,从细胞质转位至线粒体外膜并寡聚化,进而形成PTP或改变原有的“膜通道蛋白”。以上途径最终均可导致线粒体膜通透性增加并释放细胞色素C,激活Caspase级联效应,启动细胞凋亡。Nakano等<sup>[12]</sup>研究发现PUMA有4种不

同的转录本: PUMA- $\alpha$ 、PUMA- $\beta$ 、PUMA- $\gamma$ 、PUMA- $\delta$ 。其中PUMA- $\beta$ 缺少外显子2,功能与PUMA- $\alpha$ 类似。PUMA- $\gamma$ 和PUMA- $\delta$ 因缺少BH3结构域,不具有诱导凋亡功能。同时,4种转录本在肿瘤的发生和分化过程中的作用也可能不尽相同<sup>[14]</sup>。

## 2 PUMA基因及其产物的调控

**2.1 PUMA的转录调控** 在细胞生命过程中,每一种蛋白的表达都受到严格的转录调控和翻译后修饰。PUMA是p53诱导细胞凋亡的关键靶基因,可以通过p53依赖途径诱导表达。PUMA上游启动子序列中含p53的结合位点,受到凋亡信号刺激后,p53可以直接与其靶位点结合从而促进PUMA转录和蛋白表达。一些研究表明p53家族成员p63和p73也可以通过与PUMA启动子上的p53反应元件结合调控PUMA的转录<sup>[15-17]</sup>;但是p63和p73不同的亚型对PUMA的作用不同,TAp63和TAp73可以诱导PUMA的表达,而且这种诱导作用并不依赖于p53的存在,而DeltaNp63和DeltaNp73抑制PUMA及其他p53靶基因的激活<sup>[16,17]</sup>。

PUMA还可以通过p53非依赖途径诱导基因表达。PUMA可以通过内质网应激、JNK、FOXO3a、E2F1等途径激活<sup>[10,18-22]</sup>。CHOP(C/EBP homologous protein, 或称为GADD153, 基因名Ddit3)是内质网应激时诱导的一个关键转录因子<sup>[19,23]</sup>,内质网应激诱导PUMA表达主要通过CHOP途径。PUMA基因启动子序列中并不存在CHOP的结合位点,内质网应激时CHOP通过与FOXO3a相互作用或与激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)结合促进PUMA的转录<sup>[24,25]</sup>。E2F1转录因子是抑癌基因pRB下游的一个靶基因,PUMA基因启动子中存在E2F1的结合位点,E2F1转录因子可以直接与这些位点结合启动PUMA基因的转录<sup>[26]</sup>。还有研究表明c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的缺失或抑制削弱PUMA的诱导表达<sup>[18]</sup>,JNK信号通路的激活,使c-Jun磷酸化与AP-1形成复合物直接结合到PUMA基因启动子,促进PUMA的表达<sup>[27]</sup>。

**2.2 PUMA的翻译后修饰** PUMA蛋白通过翻译后的修饰改变蛋白构象,使其易于与Bcl-2家族抗凋亡蛋白结合。Fricker等<sup>[28]</sup>研究证实PUMA通过翻译后的磷酸化调节其蛋白功能。PUMA蛋白的

10、96、106位丝氨酸均可以被磷酸化, 而影响蛋白功能的最主要的部位是第10位丝氨酸的磷酸化, 10位丝氨酸的磷酸化促进PUMA蛋白的翻折; 而IKK $\alpha$ / $\beta$ (I $\kappa$ B kinase)促进了PUMA的磷酸化, 磷酸化PUMA虽然仍保持与Bcl-2家族抗凋亡蛋白结合的特性, 但其易被蛋白酶体降解、从而抑制PUMA的促凋亡功能<sup>[29]</sup>。

### 3 PUMA与肿瘤

**3.1 PUMA在肿瘤发生中的作用** 由于PUMA在细胞凋亡中的重要作用, 其在肿瘤发生的作用也日益受到人们的重视。但是对头颈部肿瘤、肺部肿瘤、头颈部鳞癌细胞株、原发性肝癌的PUMA编码区序列进行检测发现, 所有标本中均未见PUMA基因出现突变<sup>[30,31]</sup>, 提示PUMA基因突变与肿瘤的发生并无直接关联, 因此其功能改变可能主要是由于转录调控和翻译后修饰导致的蛋白表达异常。Hemann等<sup>[32]</sup>应用短发夹RNAs(shRNAs)干扰PUMA表达并对PUMA在肿瘤发生过程中的作用进行评价, 结果显示shRNAs能够抑制PUMA蛋白表达, 并可作为潜在诱导剂使共表达E1A/ras的小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryo fibroblast, MEFs)出现转化; 此外, PUMA丢失还可加速E $\mu$ -Myc转基因小鼠淋巴瘤的形成。上述结果提示, 在E1A/ras介导的原代培养MEFs转化实验和Myc诱导的淋巴瘤形成过程中, 抑制PUMA的作用接近p53丢失的效应, 因此Hemann认为PUMA是p53肿瘤抑制网络中的重要组分之一, 而Garrison等<sup>[33]</sup>同样用E $\mu$ -Myc小鼠研究淋巴瘤发生机制时发现PUMA缺失加速了淋巴瘤的形成, 而且在E $\mu$ -Myc小鼠形成的淋巴瘤中约75%的淋巴瘤出现PUMA蛋白低表达, 40%的人原发性B细胞淋巴瘤PUMA表达下降到检测不到的水平, 同时还发现淋巴瘤中PUMA表达下降与PUMA基因外显子2的甲基化有关。

其他的一些研究也证实PUMA在人类其他的恶性肿瘤表达下降。张克君等<sup>[34]</sup>发现在胰腺癌中PUMA蛋白阳性率低于正常组织, 在PUMA阴性肿瘤组织中肿瘤细胞凋亡低于PUMA阳性肿瘤。在肝细胞癌的研究中发现只有50%(10/20)肝癌组织PUMA蛋白表达高于周围肝硬化组织<sup>[31]</sup>。在喉癌中, PUMA表达阳性率(62.5%)低于癌旁组织(87.5%)<sup>[35]</sup>。因此推测PUMA也表达下降可能是各种恶性肿瘤发生发展的原因之一。

**3.2 PUMA在肿瘤发展中的作用及对预后的影响** PUMA不仅在肿瘤发生过程中具有重要作用, 而且一些研究表明其与肿瘤的侵袭转移及预后有关。江河等<sup>[35]</sup>发现喉鳞癌中PUMA的表达与患者的颈淋巴结转移及预后有关。而Coutinho-Camillo等<sup>[36]</sup>在口腔鳞癌的研究中发现PUMA和另一个Bcl-2家族蛋白Bim是影响口腔鳞状上皮细胞癌预后的独立影响因素。在表皮黑色素瘤中PUMA表达明显减弱且转移灶中PUMA表达比原发灶更低, PUMA表达减弱与黑色素瘤5年生存率较低相关<sup>[37]</sup>。在早期卵巢癌中只有43%的卵巢癌PUMA表达强阳性, 而p53阳性同时PUMA弱表达的卵巢癌患者具有更短的无病生存期<sup>[38]</sup>。在结肠癌的相关研究中也显示了类似的结果, PUMA表达增强的结肠癌患者5年总生存率更高, 多因素分析显示PUMA是评估结肠癌预后的独立因子<sup>[39]</sup>。这些实验和临床研究结果表明PUMA不仅在肿瘤的发生中具有重要作用, 而且对肿瘤的侵袭转移和预后具有重要影响。

**3.3 PUMA与肿瘤治疗** 鉴于PUMA在肿瘤的影响和其促凋亡的功能, 一些研究也探讨了PUMA对肿瘤的抑制作用及其在肿瘤治疗中价值。由于许多肿瘤中PUMA表达下降, 因此如何通过调控PUMA表达诱导肿瘤细胞凋亡成为肿瘤治疗的一个思路。已知大约超过50%的人类肿瘤中发现p53基因突变或缺失, p53基因突变或失活后失去诱导下游凋亡基因PUMA表达的功能, 从而丧失抑制肿瘤的作用<sup>[35,40,41]</sup>, 因此通过增强p53的表达或导入野生型p53基因可促进PUMA表达从而诱导肿瘤细胞凋亡、达到抑制肿瘤的作用<sup>[42-44]</sup>。

也有研究直接向肿瘤细胞导入PUMA基因或恢复PUMA表达诱导肿瘤细胞的凋亡或增强肿瘤对放化疗的敏感性。将携带PUMA的重组脂质载体转染头颈部鳞癌JHU-012和JHU-013细胞后发现, PUMA可显著抑制癌细胞克隆的形成<sup>[30]</sup>; 用腺病毒介导或脂质体转染PUMA后促进Bax寡聚化和转位到线粒体及线粒体膜电位降低、细胞色素C的释放, 增加胰腺癌、肝癌、胃癌细胞的凋亡<sup>[45-48]</sup>。恶性肿瘤化疗耐药是肿瘤治疗的难题之一, PUMA诱导的细胞凋亡机制在化疗耐药中起着关键作用<sup>[49]</sup>, 研究表明在结肠癌、胃癌、肝癌、绒癌细胞中通过转染PUMA基因可以增强5-氟尿嘧啶、多柔比星、紫杉醇等化疗药物对肿瘤细胞的抑制作用<sup>[50,51]</sup>。这些结

#### ■相关报道

已有一些文献综述了关于PUMA的研究现状, 但综述的重点主要是PUMA基因结构、在细胞凋亡的作用机制, 以及在肿瘤基因治疗中的评价。



# ■创新盘点

本文重点综述了PUMA基因转录和蛋白功能的调控机制,以及近十年来PUMA在肿瘤发生中的作用和对肿瘤发展及预后的影响。

果证明PUMA很有可能成为一个潜在的具有重要治疗价值的肿瘤治疗靶点。

## 4 结论

PUMA作为Bcl-2相关蛋白家族中的成员之一,其蛋白表达受到严格的转录调控,其功能也受到翻译后修饰的调节。在许多肿瘤中PUMA表达异常,可能是这些肿瘤发生发展的机制之一,但是不同的肿瘤处于不同的内环境中,PUMA表达在不同的肿瘤内环境中的调控机制目前并不十分清楚。随着对PUMA在肿瘤中的作用及其机制的深入研究,PUMA有望成为一个具有重要治疗价值的肿瘤治疗靶点。

## 5 参考文献

- Maher S, Toomey D, Condrón C, Bouchier-Hayes D. Activation-induced cell death: the controversial role of Fas and Fas ligand in immune privilege and tumour counterattack. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 131-137 [PMID: 11940113 DOI: 10.1046/j.1440-1711.2002.01068.x]
- Hug H. Fas-mediated apoptosis in tumor formation and defense. *Biol Chem* 1997; 378: 1405-1412 [PMID: 9461339]
- Bernstorff WV, Glickman JN, Odze RD, Farraye FA, Joo HG, Goedegebuure PS, Eberlein TJ. Fas (CD95/APO-1) and Fas ligand expression in normal pancreas and pancreatic tumors. Implications for immune privilege and immune escape. *Cancer* 2002; 94: 2552-2560 [PMID: 12173320 DOI: 10.1002/cncr.10549]
- Yin F, Liu X, Li D, Wang Q, Zhang W, Li L. Tumor suppressor genes associated with drug resistance in ovarian cancer (Review). *Oncol Rep* 2013; 30: 3-10 [PMID: 23660957 DOI: 10.3892/or.2013.2446]
- Zahreddine H, Borden KL. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front Pharmacol* 2013; 4: 28 [PMID: 23504227 DOI: 10.3389/fphar.2013.00028]
- Lee EW, Seo J, Jeong M, Lee S, Song J. The roles of FADD in extrinsic apoptosis and necroptosis. *BMB Rep* 2012; 45: 496-508 [PMID: 23010170 DOI: 10.5483/BMBRep.2012.45.9.186]
- Guzzo MF, Carvalho LR, Bronstein MD. Apoptosis: its role in pituitary development and neoplastic pituitary tissue. *Pituitary* 2013 Mar 20. [Epub ahead of print] [PMID: 23512699 DOI: 10.1007/s11102-013-0481-5]
- Zou XJ, Yang L, Yao SL. Endoplasmic reticulum stress and C/EBP homologous protein-induced Bax translocation are involved in angiotensin II-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 1341-1349 [PMID: 23239445 DOI: 10.1258/ebm.2012.012041]
- Liu D, Zhang M, Yin H. Signaling pathways involved in endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis. *Int J Neurosci* 2013; 123: 155-162 [PMID: 23134425 DOI: 10.3109/00207454.2012.746974]
- Nickson P, Toth A, Erhardt P. PUMA is critical for neonatal cardiomyocyte apoptosis induced

by endoplasmic reticulum stress. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 48-56 [PMID: 17107669 DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.001]

- Yu J, Zhang L, Hwang PM, Kinzler KW, Vogelstein B. PUMA induces the rapid apoptosis of colorectal cancer cells. *Mol Cell* 2001; 7: 673-682 [PMID: 11463391 DOI: S1097-2765(01)00213-1]
- Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell* 2001; 7: 683-694 [PMID: 11463392 DOI: S1097-2765(01)00214-3]
- Yu J, Wang Z, Kinzler KW, Vogelstein B, Zhang L. PUMA mediates the apoptotic response to p53 in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1931-1936 [PMID: 12574499 DOI: 10.1073/pnas.2627984100]
- 陈鑫, 张尤历, 乌慧玲, 孔梅, 邵长江, 宋永站. PUMA基因在胃癌组织及细胞中的表达. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1227-1231
- Ming L, Sakaida T, Yue W, Jha A, Zhang L, Yu J. Sp1 and p73 activate PUMA following serum starvation. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1878-1884 [PMID: 18579560 DOI: 10.1093/carcin/bgn150]
- Fricker M, Papadia S, Hardingham GE, Tolkovsky AM. Implication of TAp73 in the p53-independent pathway of Puma induction and Puma-dependent apoptosis in primary cortical neurons. *J Neurochem* 2010; 114: 772-783 [PMID: 20477944 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06804.x]
- Mundt HM, Stremmel W, Melino G, Krammer PH, Schilling T, Müller M. Dominant negative (DeltaN) p63alpha induces drug resistance in hepatocellular carcinoma by interference with apoptosis signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 335-341 [PMID: 20403333 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.04.093]
- Qiu W, Wang X, Leibowitz B, Yang W, Zhang L, Yu J. PUMA-mediated apoptosis drives chemical hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1249-1258 [PMID: 21725994 DOI: 10.1002/hep.24516]
- Ray RM, Bhattacharya S, Johnson LR. Mdm2 inhibition induces apoptosis in p53 deficient human colon cancer cells by activating p73- and E2F1-mediated expression of PUMA and Siva-1. *Apoptosis* 2011; 16: 35-44 [PMID: 20812030 DOI: 10.1007/s10495-010-0538-0]
- Bean GR, Ganesan YT, Dong Y, Takeda S, Liu H, Chan PM, Huang Y, Chodosh LA, Zambetti GP, Hsieh JJ, Cheng EH. PUMA and BIM are required for oncogene inactivation-induced apoptosis. *Sci Signal* 2013; 6: ra20 [PMID: 23532334 DOI: 10.1126/scisignal.2003483]
- Reimertz C, Kögel D, Rami A, Chittenden T, Prehn JH. Gene expression during ER stress-induced apoptosis in neurons: induction of the BH3-only protein Bbc3/PUMA and activation of the mitochondrial apoptosis pathway. *J Cell Biol* 2003; 162: 587-597 [PMID: 12913114 DOI: 10.1083/jcb.200305149]
- Amente S, Zhang J, Lavadera ML, Lania L, Avvedimento EV, Majello B. Myc and PI3K/AKT signaling cooperatively repress FOXO3a-dependent PUMA and GADD45a gene expression. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 9498-9507 [PMID: 21835778 DOI: 10.1093/nar/gkr638]
- He D, Li J, Zhao J, Fei J, Zhang X. C/EBP homologous protein induces mesangial cell apoptosis

- under hyperglycemia. *Mol Med Rep* 2013; 7: 445-448 [PMID: 23241730 DOI: 10.3892/mmr.2012.1234]
- 24 Ghosh AP, Klocke BJ, Ballestas ME, Roth KA. CHOP potentially co-operates with FOXO3a in neuronal cells to regulate PUMA and BIM expression in response to ER stress. *PLoS One* 2012; 7: e39586 [PMID: 22761832 DOI: 10.1371/journal.pone.0039586]
  - 25 Cazanave SC, Elmi NA, Akazawa Y, Bronk SF, Mott JL, Gores GJ. CHOP and AP-1 cooperatively mediate PUMA expression during lipoapoptosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G236-G243 [PMID: 20430872 DOI: 10.1152/ajpgi.00091.2010]
  - 26 Hershko T, Ginsberg D. Up-regulation of Bcl-2 homology 3 (BH3)-only proteins by E2F1 mediates apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279: 8627-8634 [PMID: 14684737 DOI: 10.1074/jbc.M312866200]
  - 27 Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, Bronk SF, Werneburg NW, Akazawa Y, Kahraman A, Garrison SP, Zambetti GP, Charlton MR, Gores GJ. JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem* 2009; 284: 26591-26602 [PMID: 19638343 DOI: 10.1074/jbc.M109.022491]
  - 28 Fricker M, O'Prey J, Tolkovsky AM, Ryan KM. Phosphorylation of Puma modulates its apoptotic function by regulating protein stability. *Cell Death Dis* 2010; 1: e59 [PMID: 21364664 DOI: 10.1038/cddis.2010.38]
  - 29 Sandow JJ, Jabbour AM, Condina MR, Daunt CP, Stomski FC, Green BD, Riffkin CD, Hoffmann P, Guthridge MA, Silke J, Lopez AF, Ekert PG. Cytokine receptor signaling activates an IKK-dependent phosphorylation of PUMA to prevent cell death. *Cell Death Differ* 2012; 19: 633-641 [PMID: 21997190 DOI: 10.1038/cdd.2011.131]
  - 30 Hoque MO, Begum S, Sommer M, Lee T, Trink B, Ratovitski E, Sidransky D. PUMA in head and neck cancer. *Cancer Lett* 2003; 199: 75-81 [PMID: 12963126 DOI: 10.1016/S0304-3835(03)00344-6]
  - 31 Ahn CH, Jeong EG, Kim SS, Lee JW, Lee SH, Kim SH, Kim MS, Yoo NJ, Lee SH. Expressional and mutational analysis of pro-apoptotic Bcl-2 member PUMA in hepatocellular carcinomas. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1395-1399 [PMID: 17934815 DOI: 10.1007/s10620-007-9987-x]
  - 32 Hemann MT, Zilfou JT, Zhao Z, Burgess DJ, Hannon GJ, Lowe SW. Suppression of tumorigenesis by the p53 target PUMA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9333-9338 [PMID: 15192153 DOI: 10.1073/pnas.0403286101]
  - 33 Garrison SP, Jeffers JR, Yang C, Nilsson JA, Hall MA, Reh G, Yue W, Yu J, Zhang L, Onciu M, Sample JT, Cleveland JL, Zambetti GP. Selection against PUMA gene expression in Myc-driven B-cell lymphomagenesis. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5391-5402 [PMID: 18573879 DOI: 10.1128/MCB.00907-07]
  - 34 张克君, 李德春, 朱东明. puma蛋白在胰腺癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 488-492
  - 35 江河, 江孝清, 周绪红, 吴曙辉. 喉鳞状细胞癌中 PUMA、P53 基因的表达及其临床意义. *武汉大学学报(医学版)* 2006; 27: 57-59
  - 36 Coutinho-Camillo CM, Lourenço SV, Nishimoto IN, Kowalski LP, Soares FA. Expression of Bcl-2 family proteins and association with clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2010; 57: 304-316 [PMID: 20716171 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03621.x]
  - 37 Karst AM, Dai DL, Martinka M, Li G. PUMA expression is significantly reduced in human cutaneous melanomas. *Oncogene* 2005; 24: 1111-1116 [PMID: 15690057 DOI: 10.1038/sj.onc.1208374]
  - 38 Skírnisdóttir I, Seidal T. The apoptosis regulators p53, bax and PUMA: Relationship and impact on outcome in early stage (FIGO I-II) ovarian carcinoma after post-surgical taxane-based treatment. *Oncol Rep* 2012; 27: 741-747 [PMID: 22159712 DOI: 10.3892/or.2011.1578]
  - 39 Sinicrope FA, Rego RL, Okumura K, Foster NR, O'Connell MJ, Sargent DJ, Windschitl HE. Prognostic impact of bim, puma, and noxa expression in human colon carcinomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5810-5818 [PMID: 18794091 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5202]
  - 40 Azmi AS, Philip PA, Aboukameel A, Wang Z, Banerjee S, Zafar SF, Goustin AS, Almhanna K, Yang D, Sarkar FH, Mohammad RM. Reactivation of p53 by novel MDM2 inhibitors: implications for pancreatic cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 319-331 [PMID: 20370686 DOI: 10.2174/156800910791190229]
  - 41 胡煜, 张阳德, 朱勤, 彭健, 潘一峰, 王吉伟. PUMA在结肠癌细胞中的表达及诱导细胞凋亡中的作用. *现代生物医学进展* 2007; 7: 1058-1060
  - 42 Wang H, Ma X, Ren S, Buolamwini JK, Yan C. A small-molecule inhibitor of MDMX activates p53 and induces apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 69-79 [PMID: 21075910 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0581]
  - 43 Thakur VS, Ruhul Amin AR, Paul RK, Gupta K, Hastak K, Agarwal MK, Jackson MW, Wald DN, Mukhtar H, Agarwal ML. p53-Dependent p21-mediated growth arrest pre-empts and protects HCT116 cells from PUMA-mediated apoptosis induced by EGCG. *Cancer Lett* 2010; 296: 225-232 [PMID: 20444544 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.04.012]
  - 44 Gu J, Zhang L, Swisher SG, Liu J, Roth JA, Fang B. Induction of p53-regulated genes in lung cancer cells: implications of the mechanism for adenoviral p53-mediated apoptosis. *Oncogene* 2004; 23: 1300-1307 [PMID: 14676844 DOI: 10.1038/sj.onc.1207239]
  - 45 莫小恒, 李军, 张克君, 李德春. PUMA基因对胰腺癌细胞BxPC-3的促凋亡作用及其可能机制. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2009; 16: 353-357
  - 46 郝强, 陈松, 杨生生, 陈欢, 焦炳华, 蔡在龙. 促凋亡蛋白PUMA对小鼠肝细胞凋亡的影响及其分子机制. *第四军医大学学报* 2009; 30: 2726-2730
  - 47 Wang H, Pei W, Luan Q, Ma F, Zhou S, Zhao Z, Meng X, Zhang X, Liang X, Chen Y, Zhan Q, Lin C, Qian H, Zhao P. A feasibility study on gene therapy of pancreatic carcinoma with Ad-PUMA. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 712-719 [PMID: 22617775 DOI: 10.4161/cbt.20552]
  - 48 张宇雯, 刘兴汉, 马洪星, 曲天舒, 李冀红, 栗亚. Puma基因转染对胃癌SGC-7901细胞的促凋亡作用及机制. *中国肿瘤* 2008; 17: 137-141
  - 49 Zhao Z, Wang J, Tang J, Liu X, Zhong Q, Wang F, Hu W, Yuan Z, Nie C, Wei Y. JNK- and Akt-mediated Puma expression in the apoptosis of cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Biochem J* 2012; 444: 291-301 [PMID: 22394200 DOI: 10.1042/BJ20111855]

## ■应用要点

对PUMA在肿瘤发生发展中的作用和机制的阐述, 及其在肿瘤治疗中的评价, 有助于人们对肿瘤发生发展机制的理解和对肿瘤治疗靶点的探索。

## ■同行评价

本文系统论述 PUMA 基因及其与肿瘤的关系,具有一定的学术价值。

- 50 Dvory-Sobol H, Sagiv E, Kazanov D, Ben-Ze'ev A, Arber N. Targeting the active beta-catenin pathway to treat cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2861-2871 [PMID: 17121933 DOI: 10.1158/1535-7163.

- MCT-06-0122]  
51 陈燕, 向阳, 钱海利, 马妍, 詹启敏, 林晨. PUMA 基因对耐药绒癌化疗敏感性的影响. *生殖医学杂志* 2008; 17: 474-479

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。