

转录因子 AP-2 在肿瘤发生中的双向调节作用

梁 硕, 邓 红 综述

(浙江大学医学院 病理学教研室, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 激活蛋白-2 是一类具有细胞特异性结合 DNA 的转录因子家族, 能特异性调控靶基因的表达, 迄今已发现 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 五个亚型, 在调节细胞增殖、分化和凋亡以及哺乳动物的胚胎发育中起到重要作用。近年来, 其在肿瘤发生发展中的作用也日益受到关注。众多研究表明, 激活蛋白-2 的调节效应可能为双向, 即抑癌或促癌, 与组织特异性、时间先后以及各亚型之间差异性等相关。文中着重综述了 AP-2 在肿瘤发生中作用的最新进展以及临床应用前景。

[关键词] 肿瘤/病理生理学; 转录因子/遗传学; 转录因子/生理学; 双向调节作用; 激活蛋白-2; 临床应用

[中图分类号] R 730.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)04-0430-06

Dual role of transcription factor AP-2 in carcinogenesis

LIANG Shuo, DENG Hong (Department of Pathology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] Activating protein-2 (AP-2) is a cell type-specific DNA binding transcription factor family with the ability to regulate the expression of specific target genes. Five isoforms of AP-2 have been discovered, they are AP-2 α , AP-2 β , AP-2 γ , AP-2 δ and AP-2 ϵ . AP-2s are involved in the regulation of cell proliferation, differentiation and apoptosis as well as embryogenesis of mammary animals. Recently, the function of AP-2 in neoplasm has attracted increasing attention. Researches reveal that the modulation of AP-2 in tumorigenesis may be dual, either inhibitory or promoting, which depends on the specific tissues, stages of cancer progression and difference between five family members. This review summarizes recent research progress on the role of AP-2 in the oncogenesis and their potential applications in clinical practice.

[Key words] Neoplasms/physiopathol; Transcription factors/genet; Transcription factors/physiol; Biphasic regulation; Activating protein-2; Clinical application

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010, 39(4):430-435.]

AP-2 (Activating protein-2, AP-2) 是一类具有细胞类型特异性结合 DNA 的转录因子家族, 激活基因选择性地表达, 参与一系列细胞生命活动, 如细胞增殖、分化、凋亡的调控; 在哺乳动物的胚胎发育过程中也扮演重要角色。近来研究表明, AP-2 通过调控肿瘤相关性基因的表达, 在肿瘤发生与演进的过程中起双向调节作

收稿日期: 2009-04-17 修回日期: 2009-10-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30870971); 浙江省自然科学基金项目 (Y207308)。

作者简介: 梁 硕 (1985 -), 女, 临床医学系 7 年制在读。

通讯作者: 邓 红 (1964 -), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤分子病理学研究; E-mail: hongdeng@zju.edu.cn

用。文中着重阐述 AP-2 在肿瘤中的作用及临床应用的前景。

1 AP-2 家族成员的结构与功能

迄今为止,在人类和小鼠中已经发现的 AP-2 家族成员有 5 个,分别为 AP-2 α 、AP-2 β 、AP-2 γ 、AP-2 δ 和 AP-2 ϵ 。AP-2 家族成员拥有共同模块结构:C 端为 helix-span-helix 基序,不同 AP-2 亚型借此形成同源或异源二聚体后,特异性结合富含 G/C 的 DNA 序列;N 端为富含脯氨酸和谷氨酰胺序列的转录激活区。不同 AP-2 分子 N 端的转录激活区不同,但在 DNA 结合域和二聚体化基序具有高度保守性(75%~80%)^[1]。

AP-2 转录因子双向调节基因转录表达。已知 AP-2 激活的基因有细胞周期抑制因子 p21^{WAF1/CIP1}、TGF- α 、c-KIT、IV 型胶原酶、SV40 增强子(SV40 enhancer region)、人类金属硫蛋白基因 II a、ER、IGFBP-5、HER-2/neu 癌基因等。AP-2 负性调节的基因,包括 MCAM/MUC18、原癌基因 c-Myc、c-EBP- α 等^[2]。AP-2 通过调控这些基因的转录活动,影响细胞生命活动、细胞间稳态、胚胎发育等。如 AP-2 可通过上调 P21^{WAF1/CIP1} 的表达以影响细胞周期,诱导分化和凋亡^[1,3];可负向调控 MCAM/MUC18 基因的表达,减弱黑色素瘤细胞的癌变和迁徙^[2]。

在 AP-2 家族中,AP-2 α 发现最早,其抑癌效应也最为明确。在代表 6 种不同肿瘤细胞系中,过表达的 AP-2 α 分子通过诱导细胞周期中止和细胞凋亡来抑制肿瘤细胞的生长。在乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、神经胶质细胞瘤等肿瘤中,检测到 AP-2 α 分子失表达或低表达,转染或强化 AP-2 α 后,肿瘤细胞生长明显受抑,转移能力减弱^[3]。近年来对 AP-2 γ 的研究发现,其与 AP-2 α 具有相似的 DNA 结合位点,相似的抑癌作用及作用机制,如 AP-2 γ 亦可与野生型 p53 相互作用,亦可通过上调 p21 表达,使细胞周期静止在 G₁/G₀ 期,降低肿瘤的克隆能力;亦可下调细胞周期素 Cyclin D1 的表达,减低 Rb 磷酸化,诱导细胞周期中止等^[4],从而抑制癌细胞的生长。但亦有相反的研究结果显

示,在睾丸癌、生殖细胞肿瘤、晚期卵巢癌、部分黑色素瘤、乳腺癌中,过表达的 AP-2 γ 往往与肿瘤进展、生存期缩短相关联^[5],提示 AP-2 可能为双向调节分子。

AP-2 与胚胎发育密切相关。敲除 AP-2 α 基因的小鼠,因神经管、面部、眼和四肢的胚胎形成受到影响,而出现严重的胸腹缺陷;AP-2 β 和 AP-2 γ 为肾脏形成所必需;AP-2 δ 的表达局限于心脏、中枢神经系统以及视网膜;AP-2 ϵ 在嗅球检测到表达^[2]。AP-2 在外胚层发育中的角色和其序列与功能的保守性,提示了它在外胚层起源肿瘤如黑色素瘤、神经胶质瘤中的作用。

2 AP-2 与其他信号通路的 Cross-talk

2.1 AP-2 与 Wnt/ β -catenin/TCF 通路 AP-2 α 结合 APC、 β -catenin 形成 AP-2 α /APC/ β -catenin 复合物,使 β -catenin 稳定存在细胞质内,从而抑制结肠癌细胞中 Wnt/ β -catenin/T-cell factor (TCF)/lymphoid enhancer factor (LEF)通路的信号转导,进而抑制 Wnt 通路下游基因 c-myc、cyclinD1 的表达;AP-2 α 作为转录因子也可直接下调下游分子 myc 的表达^[6]。在 Wnt 通路信号转导异常的 APC^{min/+}(APC^{min})小鼠检测自发性结肠息肉中 AP-2 α 的表达水平,与周围正常肠粘膜相比呈低表达,经尾静脉注射 AP-2 α 基因物,AP-2 α 过表达后结合 APC,限制其在核内外“运输” β -catenin,抑制 Wnt 通路的下游蛋白功能,显著抑制肠道息肉的生长,降低肠粘膜癌变的风险^[7]。

2.2 AP-2 与 TGF- β /Smad/IGFBP-7 通路 最新研究指出,AP-2 可能是 TGF- β /Smad 通路上游的关键分子,协助 smad2/3 将胞外信号传至核内,诱导转录进行^[8]。利用 Promoter Scan 软件,我们预测出 AP-2 是 IGFBP-7 基因的转录因子之一。我们还研究发现,SW480 结肠癌细胞系高表达 IGFBP-7 (Insulin-like growth factor-binding protein 7),而 SW620 细胞在未受到 TGF- β 刺激时是不表达 IGFBP-7 的。SW620 只有在 TGF- β 诱导下开始表达 IGFBP-7 mRNA,并且其表达水平有随着时间呈先增加后减少的趋势,在 96h 时表达达到高峰,提示

TGF- β 信号通路与 IGFBP-7 存在相互作用。类似的作用也存在于胶质母细胞瘤中,肿瘤分泌的 TGF- β 促进脑内皮细胞(brain epithelial cell)表达 IGFBP-7,并且该作用很可能通过 TGF- β 1/ALK5/Smad-2 通路^[9]。综上,我们提出假设:AP-2 可能通过协助 TGF- β 与 Smad2/3 的结合,将胞外信号传至核内,进而诱导 IGFBP-7 的表达;同时,AP-2 作为转录因子也可直接调控 IGFBP-7 的表达水平。

3 AP-2 在肿瘤中的双向调节作用

近年来,人们发现 AP-2 转录因子在乳腺癌、结肠癌、肺癌、神经系统肿瘤、前列腺癌等肿瘤中异常表达,与肿瘤进展或预后相关。

3.1 乳腺癌 目前研究表明,AP-2 α 、AP-2 β 、AP-2 γ 在 c-erbB-2 癌基因过表达的乳腺癌细胞系中单独或联合高表达,并激活 c-erbB-2 基因的启动子。c-erbB-2 基因启动子共有 4 个 AP-2 结合位点,与 AP-2 结合后,能结合增强基因自身的转录活性^[10]。灭活 AP-2 蛋白可降低 c-erbB-2 启动子活性达 50% ~ 70%,提示 AP-2 在 erbB-2 表达活动中的重要作用^[11]。体外实验如乳腺癌临床病理研究也显示,AP-2 α 、AP-2 γ 的表达上调与 erbB-2 的过表达呈显著正相关,说明 AP-2 可能参与 erbB-2 诱导的乳腺癌发生。Li 等人认为,这是由于蛋白的降解作用使 AP-2 失去稳定性,从而导致 erbB-2 的过表达;也可能是对 AP-2 功能过度抑制后出现“反弹”,即 AP-2 过表达。Pellikainen 等发现,在 erbB-2 过表达的肿瘤中,核内和胞浆内 AP-2 的活性均受到抑制;AP-2 表达阳性的 erbB-2 过表达肿瘤细胞增殖受阻,表达阴性的肿瘤细胞则生长旺盛。AP-2 还可通过调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)如 MMP-2、MMP-9 的基因表达,降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,从而抑制 erbB-2 介导的细胞间黏附,在乳腺癌的浸润和转移中起关键作用。这些实验结果提示了 AP-2 在乳腺癌中抑制肿瘤生长、浸润的作用^[12]。

AP-2 γ 在乳腺癌中的作用可能为双向性的。AP-2 γ 与 AP-2 α 联合表达促使 c-erbB-2 高

表达;AP-2 γ 单独表达则 erbB-2 表达不明显;AP-2 γ 的高表达可降低致癌率,减少肿瘤细胞,延长肿瘤发病的潜伏期。转染 AP-2 γ 基因在不同演进阶段对细胞生长的影响有差别:早期促进肿瘤细胞生长,晚期抑制肿瘤细胞的增殖^[14]。这些研究结果与前述的 Gee^[5] 等人的观点相反,说明 AP-2 γ 的调节作用的复杂性,可能存在其它未知的因子影响 AP-2 γ 的转录活性,也可能肿瘤发展过程中的内环境影响着 AP-2 γ 的表达。

3.2 结肠癌 体外实验发现,AP-2 α 显著抑制结肠癌 SW480 细胞系的增殖,转染 AP-2 α 48h 后,SW480 细胞内 p21/WAF1 表达增加^[15]。AP-2 可借助于 p53 靶向激活抑癌基因 p21WAF 表达,p21 抑制 G1-S 期细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的活性,从而使细胞周期阻断,抑制肿瘤细胞的生长。检测结肠腺癌患者的病理标本,发现 Dukes 分期较高的腺癌组织中,AP- α 和 AP-2 γ 表达又下降,提示 AP-2 的下调和缺失导致肿瘤的进展^[16]。其机制尚不清楚,可能与肿瘤细胞癌变过程中其它促癌基因扩增、促进生长的细胞因子分泌增加等有关,从而下调 AP-2 mRNA 水平,抑制 AP-2 的转录作用。AP-2 α 的缺失还将导致 E-钙粘蛋白(E-cadherin)表达减少,MMP-9 分泌增多,增强结肠癌细胞的局部浸润和远处转移的能力^[17]。最新的一项研究显示,AP-2 α 转录因子通过结合至 PTEN 基因 5'-flanking -1177 至-1075 区域,参与神经节苷脂 GM-3 抑制 PTEN 基因表达,导致结肠癌肿瘤细胞周期停顿、抑制肿瘤细胞的生长^[18]。由上述结果,我们推测 AP-2 通过调控 p21、PTEN、MMP-9、E-cadherin 等多个与肿瘤发生和进展相关的基因的表达,从而发挥抑制结肠癌生长和转移的作用。

3.3 肺癌 Zhou 等检测 AP-2 在正常肺组织中表达阴性,而肺癌组织中高表达(32%);并且分期越高的肿瘤,阳性表达率越高^[19]。hTERT(human telomerase reverse transcriptase)是端粒酶的催化亚单位,它的表达上调和端粒酶活性增强是正常细胞转变为肿瘤细胞所必需的,是肿瘤发生的标志。Wu 等研究发现,仅肺

癌细胞核提取物的 hTERT 启动子 DNA-蛋白质复合物中,能够检测到 AP-2 β 蛋白,正常细胞未检测到,即共区域化(colocalization)。体内外实验均可探及 AP-2 β 在肺癌细胞中,特异性结合、激活 hTERT 启动子并上调该启动子,从而启动基因表达,如绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)。抑制 AP-2 β 表达,可降低 hTERT 启动的 GFP 表达活性和端粒酶活性,导致端粒缩短和肺癌细胞生长受抑^[20]。AP-2 还参与纤维连接蛋白(fibronectin, FN)刺激的非小细胞肺癌增殖。FN 通过促进 COX-2 和 PGE2 的分泌,诱导 PGE2 受体(EP4)的上调发挥促进癌细胞生长作用。FN 激活 $\alpha 5\beta 1$ 依赖的信号途径,包括诱导细胞外信号调节激酶、磷酸肌醇-3 激酶和 COX-2 的表达,激活的 AP-2 α 结合至 EP4 基因启动子的特定序列,从而激活 EP4 的表达^[21]。上述实验结果显示,AP-2 在肺癌发生、生长过程中的促癌效应。

3.4 神经系统肿瘤 Heimberger 等利用免疫组化技术发现,人脑中胶质细胞瘤中 AP-2 α 的表达与胶质瘤分级有关,AP-2 α 在Ⅲ、Ⅳ级中仅为 2% 和 1%,而在Ⅰ、Ⅱ级胶质瘤和正常脑组织中的表达均为 100%;提示 AP-2 α 参与胶质瘤的恶变,可能作用于某些靶基因,具体机制尚不明确;认为 AP-2 α 的表达缺失可能是胶质瘤由Ⅱ级向Ⅲ级转化的一个重要因素^[22]。AP-2 α 在神经母细胞瘤中也高表达,并且与肿瘤细胞的分化程度密切相关。转染 siRNA 抑制 AP-2 α 的表达,可显著降低肿瘤细胞数量(40%);进一步研究发现,肿瘤细胞凋亡并没有增加,而是分化诱导增强,由圆形上皮样细胞转变为有神经突生长的多角形细胞,即分化为更成熟的细胞。AP-2 与神经系统发育关系密切,其中 AP-2 α 是最早表达于未分化、迁徙中的神经嵴细胞的 AP-2 家族成员;而 AP-2 α 高表达的神经母细胞瘤细胞形态多表现为未分化或分化差较类型。这与一直备受争议的“神经母细胞瘤发生模式”相符合,即神经母细胞瘤起源于不同分化阶段或分化程度的神经嵴细胞^[23]。这些研究表明,AP-2 α 不仅作为一种新的神经系统肿瘤标记物,还有抑制神经肿瘤细胞增殖、促进神经细胞分化的生物学功能。

3.5 前列腺癌 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是前列腺癌发生发展的重要血管因子,AP-2 可与转录因子 Sp3 竞争性结合 VEGF 基因的启动子,抑制 VEGF 的表达^[24]。既往研究认为,雌激素受体(ER)- β 在正常前列腺上皮癌变或肿瘤恶性进展时表达显著下降,有抑癌作用;AP-2(AP-2 α 、AP-2 γ)调控 ER- β 表达,AP-2 表达缺失,ER- β 基因则被甲基化沉默,抑癌作用被削弱^[25]。E-cadherin、p21 WAF1、MMP-2 等基因异常也与前列腺癌发生相关,并且也都是 AP-2 α 的靶基因,据此推测,AP-2 表达缺失导致 AP-2 的一系列靶基因转录异常,最终导致肿瘤形成,再次显示^[29] AP-2 在前列腺癌中的抑癌作用。但也有文献报道,AP-2 γ 可诱导 erbB-2 促进前列腺癌细胞的生长和前列腺特异性抗原(PSA)的分泌,提示 AP-2 具有促癌的作用^[26]。

4 AP-2 的临床应用前景

AP-2 作为体内重要的转录因子控制着机体内众多基因的表达,在肿瘤发生、进展的过程中扮演重要作用,因此,针对这些转录因子的靶向治疗将为肿瘤的治疗开辟新的思路。n-丁烯酞内酯(n-butylidenephthalide, n-BP)可下调 AP-2 α 的表达水平,使得 hTERT 启动子表达减弱,进而降低端粒酶的活性,诱导 A549 人肺腺癌细胞系发生凋亡^[27]。托芬那酸(Tolfenamic acid, TA)作为一种非甾体类抗炎药物,可通过抑制转录因子 AP-2 的表达负向调控 erBb2 基因的转录,伴随降低 erBb2 依赖激酶的活性和细胞周期素 cyclinD1 的表达,从而抑制乳腺癌细胞的生长^[28]。

与正常细胞、组织相比较,AP-2 在结肠癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤细胞中的异常表达,提示其可作为新型的肿瘤标记物。如,由于 AP-2 β 与 hTERT 共区域化,AP-2 β 作为非小细胞肺癌的新型肿瘤标记物已成为许多学者的共识^[29]。

AP-2 调控原癌基因或癌症相关基因的转录活动,其水平高低直接影响肿瘤的临床转归,因此,检测 AP-2 表达情况,可辅助临床评估患者预后和治疗效果。分析 AP-2/Sp-1 与 urokinase receptor (u-PAR)基因启动子的结合,

可作为结直肠癌术后早期独立的预后指标; u-PAR与肿瘤浸润、转移密切相关, AP-2/Sp-1 结合 u-PAR 提示患者预后差, 转移风险高^[30]。诱导体内高表达 AP-2 α , 可促进 CDK-4, cyclin-G1 等细胞周期调控因子的表达, 提高乳腺癌、结肠癌、胰腺癌等对化疗药物(如, 吉西他滨)的敏感性^[31]。

5 结 语

尽管目前针对 AP-2 在肿瘤中作用及机制的研究发展迅速, 但仍有很多问题需要进一步探讨: 如 AP-2 在不同肿瘤中的作用存在差异, 为何在肺癌表现为促癌作用, 在结肠癌中却表现为抑癌作用; 在肿瘤发展的不同阶段, AP-2 的作用存在区别, 早期抑制肿瘤发生、生长, 晚期促进肿瘤的浸润、转移; 在同一肿瘤中, 不同 AP-2 成员的作用也可能相反。根据现有研究结果, 推测 AP-2 与肿瘤的相互作用可能存在细胞或组织特异性; 也可能 AP-2 为双向调节因子, 根据细胞微环境的改变发挥不同的调节作用; 还可能是存在其它未知的细胞因子、转录因子等与 AP-2 相互影响, 进而改变 AP-2 对肿瘤相关基因表达的效应。

References:

- [1] ECKERT D, BUHL S, WEBER S, et al. The AP-2 family of transcription factors [J]. *Genome Biology*, 2005, 6(13): Article 246.
- [2] HILGER-EVERSEIM K, MOSER M, SCHORLE H, et al. Regulatory roles of AP-2 transcription factors in vertebrate development, apoptosis and cell-cycle control [J]. *Gene*, 2000, 260(1): 1-12.
- [3] WAJAPYEE N, SOMASUNDARAM K. Cell cycle arrest and apoptosis induction by activator protein 2alpha (AP-2a) and the role of p53 and p21 WAF1/CIP1 in AP-2alpha-mediated growth inhibition [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 93-110.
- [4] LI H L, GOSWAMI P C, DOMANN F E. AP-2 gamma Induces p21 Expression, Arrests Cell Cycle, and Inhibits the Tumor Growth of Human Carcinoma Cells [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(7): 568-577.
- [5] GEE J M W, ELORANTA J J, IBBITT J C, et al. Overexpression of TFAP2C in invasive breast cancer correlates with a poorer response to anti-hormone therapy and reduced patient survival [J]. *Journal Of Pathology*, 2009, 217(1): 32-41.
- [6] LI Q J, DASHWOOD R H. Activator protein 2alpha associates with adenomatous polyposis coli/beta-catenin and inhibits beta-catenin/T-cell factor transcriptional activity in colorectal cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(44): 45669-45875.
- [7] LI Q J, LÖHR C V, DASHWOOD R H, et al. Activator protein 2a suppresses intestinal tumorigenesis in the Apc^{min} mouse [J]. *Cancer Letters*, 2009(283): 36-42.
- [8] KOINUMA D, TSUTSUMI S, KAMIMURA N, et al. Chromatin immunoprecipitation on microarray analysis of Smad2/3 binding sites reveals roles of ETS1 and TFAP2A in transforming growth factor beta signaling [J]. *Molecular Cell Biology*, 2009, 29(1): 172-186.
- [9] PEN A, MORENO M J, DUROCHER Y, et al. Glioblastoma-secreted factors induce IGFBP7 and angiogenesis by modulating Smad-2-dependent TGF-beta signaling [J]. *Oncogene*, 2008, 27(54): 6834-6844.
- [10] ALLOUCHE A, NOLENS G, TANCREDI A, et al. The combined immunodetection of AP-2 α and YY1 transcription factors is associated with ERBB2 gene overexpression in primary breast tumors [J]. *Breast Cancer Research*, 2008, 10(1): R9.
- [11] DELACROIX L, BEGON D, CHATEL G, et al. Distal ERBB2 promoter fragment displays specific transcriptional and nuclear binding activities in ERBB2 overexpressing breast cancer cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2005, 24(9): 582-594.
- [12] PELLIKAINEN J M, KOSMA V M. Activator protein-2 in carcinogenesis with a special reference to breast cancer [J]. *International Journal of Cancer*, 2007, 120(10): 2061-2067.
- [14] JAGER R, FRIEDRICHS N, HEIM I, et al. Dual role of AP-2c in ErbB-2-induced mammary tumorigenesis [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2005, 90(3): 273 - 280.
- [15] WANG Ying, LAN Xiao-qin, LI Mei-nin, et al (王莹, 兰小琴, 李美宁, 等). Inhibitory effects of transcription factor activator protein-2 on proliferation of colon cancer cells in vitro and its mechanism [J]. *Tumor (肿瘤)*, 2008, 28(9):

- 776-781. (in Chinese)
- [16] ROPPONEN K M, KELLOKOSKI J K, LIPPONEN P K, et al. P21/WAF1 expression in human colorectal carcinoma: association with p53, transcription factor AP-2 and prognosis [J]. **Br J Cancer**, 1999, 81(1): 133-140.
- [17] SCHWARTZ B, MELNIKOVA V O, TELLEZ C, et al. Loss of AP-2 α results in deregulation of E-cadherin and MMP-9 and an increase in tumorigenicity of colon cancer cells in vivo [J]. **Oncogene**, 2007, 26(28): 4049-4058.
- [18] CHOI H J, CHUNG T W, KIM S J, et al. The AP-2 α transcription factor is required for the ganglioside GM3-stimulated transcriptional regulation of a PTEN gene [J]. **Glycobiology**, 2008, 18(5): 395 - 407.
- [19] ZHOU R, CHEN P, ZHANG G S (周 锐, 陈平, 张广森). AP-2 expression and significance in the lung cancer tissues [J]. **Journal of Central South University: Medical Sciences (中南大学学报: 医学版)**, 2004, 29(2): 195-197. (in Chinese)
- [20] DENG W G, JAYACHANDRAN G, WU G, et al. Tumor-specific Activation of Human Telomerase Reverses Transcriptase Promoter Activity by Activating Enhancer-binding Protein-2 γ in Human Lung Cancer Cells [J]. **J Biol. Chem**, 2007, 282(36): 26460 - 26470.
- [21] HAN S, RITZENTHALER J D, WINGERD B, et al. Extracellular Matrix Fibronectin Increases Prostaglandin E2 Receptor Subtype EP4 in Lung Carcinoma Cells through Multiple Signaling Pathways; The Role Of AP-2 [J]. **J Biol Chem**, 2007, 282(11): 7961-7972.
- [22] HEIMBERGER A B, MCGARY E C, SUKI D, et al. Loss of the AP-2 α transcription factor is associated with the grade of human gliomas [J]. **Clin Cancer Res**, 2005, 11(1): 267-272.
- [23] SCHULTE J H, KIRFEL J, LIM S, et al. Transcription factor AP2 α (TFAP2a) regulates differentiation and proliferation of neuroblastoma cells [J]. **Cancer Letters**, 2008, 271(1): 56 - 63.
- [24] RUIZ M, PETTAWAY C, SONG R, et al. Activator Protein 2 α Inhibits Tumorigenicity and Represses Vascular Endothelial Growth Factor Transcription in Prostate Cancer Cells [J]. **Cancer Research**, 2004, 64(2): 631 - 638.
- [25] ZHANG X, LEUNG Y K, HO S M. AP-2 regulates the transcription of estrogen receptor (ER)- β by acting through a methylation hotspot of the ON promoter in prostate cancer cells [J]. **Oncogene**, 2007, 26(52): 7346 - 7354.
- [26] QIN H R, LLOPOULOS D, NAKAMURA T, et al. Wwox suppresses prostate cancer cell growth through modulation of ErbB(2)-mediated androgen receptor signaling [J]. **Molecular Cancer Research**, 2007, 5(9): 957-965.
- [27] WEI C W, LIN C C, YU Y L, et al. n-Butyridenephthalide induced apoptosis in the A549 human lung adenocarcinoma cell line by coupled down-regulation of AP-2 α and telomerase activity [J]. **Acta Pharmacologica Sinica**, 2009, 30(9): 1297-1306.
- [28] LIU X, ABDELRAHIM M, ABUDAYYEH A, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid inhibits BT474 and SKBR3 breast cancer cell and tumor growth by repressing erbB2 expression. **Molecular Cancer** [J]. **Therapeutics**, 2009, 8(5): 1207-1217.
- [29] CHEN Y, KIM M P, KHANNA A. Colocalization of AP-2 beta with hTERT suggests AP-2 beta is a novel tumor marker in NSCLC [J]. **J Thorac Oncol**, 2009, 4(9): S901-S901.
- [30] MAURER G D, LEUPOLD J H, SCHEWE D M, et al. Analysis of Specific Transcriptional Regulators as Early Predictors of Independent Prognostic Relevance in Resected Colorectal Cancer [J]. **Clinical Cancer Research**, 2007, 13(4): 1123-1132.
- [31] JONCKHEERE N, FAUQUETTE V, STECHLY L, et al. Tumour growth and resistance to gemcitabine of pancreatic cancer cells are decreased by AP-2 α overexpression [J]. **BJC**, 2009, 101(4): 637-644.

[责任编辑 张荣连]