



肿瘤抑制因子ZHX2研究进展

岳学田, 武专昌, 马春红*

山东大学基础医学院医学免疫学系, 济南 250012

* 联系人, E-mail: machunhong@sdu.edu.cn

收稿日期: 2018-9-19; 接受日期: 2018-10-9; 网络版发表日期: 2018-11-09

国家杰出青年科学基金(批准号: 81425012)、国家重点研发计划(批准号: 2016YFE0127000)和国家自然科学基金(批准号: 91529305, 81370527, 81702647)资助

摘要 转录因子ZHX2 (zinc-finger and homeoboxes 2)是ZHX家族成员, 是新近发现的肿瘤抑制因子. ZHX2通过抑制细胞增殖和迁移以及耐药相关基因表达抑制肝细胞肝癌等多种肿瘤的进展. 最新研究报告, ZHX2通过促进NF- κ B激活, 促进肾细胞肾癌的发生, 强烈提示ZHX2在不同肿瘤中发挥不同作用, 值得深入研究. 另外, ZHX2还参与病毒感染、代谢调节、发育及其他多种重要病理生理过程. 本文主要综述ZHX2的结构特征及其在肿瘤等重要疾病中的作用和机制, 并介绍ZHX2的表达调控机制, 以期对ZHX2的深入研究和临床应用提供理论依据.

关键词 ZHX2, 肝癌, 发育, 病毒感染, 代谢, 转录调控

ZHX2 (zinc-finger and homeoboxes 2)是一种新型的转录抑制因子. 1977年, Olsson^[1]通过比较不同品系小鼠血清中甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)的水平, 提出AFP表达受到基因负调控, 并将AFP负调控基因命名为*Raf* (regulation of alphafetoprotein), 后更名为*Afr1* (alpha-fetoprotein regulator 1). 2005年, Perincheri等人^[2]通过定位基因克隆技术最终将ZHX2确定为*Afr1*候选基因. 进一步研究发现, Balb/cJ小鼠*Afr1*基因的第一内含子中存在逆转录病毒的插入, 导致*Afr1*的低表达, 进而引起血清中AFP升高. 作为转录因子, 最初研究发现的ZHX2靶基因多为肝癌标志物分子, 包括AFP, GPC3和H19^[2-4], 并在肝癌中首先证实其抑癌基因作用^[5]. 随着研究的深入, 更多受ZHX2调控的靶基因被发现. ZHX2通过转录调控靶基因表达, 参与细胞增殖、发育、代谢等多种重要生理过程, 其异常表达

不仅与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、骨髓瘤和B淋巴细胞瘤等不同类型肿瘤密切相关, 而且参与代谢相关疾病和神经相关疾病等其他疾病的发生^[6-11]. 深入研究ZHX2的生物学功能和转录调控机制, 不仅可以进一步阐明ZHX2参与多种病理生理过程的作用机制, 还可以为肿瘤干预新靶点的发现及肿瘤治疗提供新思路.

1 ZHX2的结构特征与功能

ZHX家族包括ZHX1, ZHX2和ZHX3 3个成员. 1998年, 研究者在人脑组织cDNA文库中鉴定了ZHX2的cDNA(KIAA0854)序列, 其全长为4.5 kb^[12]. 2003年, 日本学者Kawata等人^[13]首次克隆人ZHX2基因. 人ZHX2基因定位于染色体8q24.13, 包含4个外显子, 编

引用格式: 岳学田, 武专昌, 马春红. 肿瘤抑制因子ZHX2研究进展. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1162-1169

Yue X T, Wu Z C, Ma C H. Research progress of tumor suppressor ZHX2 (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1162-1169, doi: 10.1360/N052018-00155

码837个氨基酸残基的蛋白, 包括2个C2H2的锌指结构域(zinc finger, Znf)和5个同源框蛋白结构域(homeodomain, HD), 并且在HD1和HD2之间的408~448位存在富含脯氨酸残基的结构域(proline rich region, PRR)^[13]. 人和小鼠ZHX2蛋白同源性高达87%. ZHX2广泛表达于卵巢、脑、心、肝、肾、肺和脾脏等组织和器官, 并主要定位于细胞核中发挥转录抑制作用^[12]. ZHX2既可以与核因子-YA亚基(nuclear factor YA, NF-YA)相互作用, 抑制下游靶基因的表达, 也能够形成同源二聚体, 或与同家族成员ZHX1, ZHX3形成异源二聚体, 发挥转录抑制功能^[2-4,14]. ZHX2通过其HD1-HD2结构域与NF-YA结合. ZHX2的242~446区包含PRR和HD1, 是同源二聚化功能域, 并决定ZHX2核定位和转录活性^[5,13].

2 ZHX2调控肿瘤等多种病理生理过程

ZHX2最初作为AFP表达的负调控基因被发现^[1,2], 随后在肝细胞肝癌中证实其抑癌基因作用^[5], 从而引起更为广泛的关注. 肝癌组织中ZHX2核表达明显降低, 且与肿瘤分化程度显著正相关^[5]. ZHX2异常表达还与B细胞淋巴瘤、骨髓瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌的恶性程度和不良预后密切相关^[6,7], 提示ZHX2在肿瘤发生发展中发挥重要作用. 除此之外, ZHX2也被发现参与病毒感染、肾病综合征和心血管疾病等多种疾病的发生发展, 并与细胞发育和脂质代谢等生理过程密

切相关^[11,15-18]. 总之, ZHX2参与多种病理生理过程(图1).

2.1 ZHX2调控肝细胞肝癌等多种肿瘤的发生

ZHX2的表达与肝细胞肝癌等多种肿瘤相关. 早期研究发现, ZHX2导致不同品系小鼠血清中AFP的表达存在明显差异^[1]. ZHX2不但抑制成年小鼠血清中AFP的表达^[2], 并且在肝癌患者中与AFP表达负相关^[19,20]. 肝癌组织中ZHX2启动子存在明显的甲基化, 导致ZHX2表达下调^[20]. 临床研究证实, ZHX2核表达与病人的生存期正相关^[5]. 除肝细胞肝癌外, 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中ZHX2表达下调, 并且与肿瘤的增殖和浸润负相关^[6,9,21,22]. 此外, ZHX2也是霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)的潜在抑癌基因^[23]. 与上述研究不同, 最新研究发现, 肾癌中ZHX2核表达升高并促进肿瘤的生长和迁移^[24]. 因此, ZHX2异常表达与多种肿瘤相关, 并且在不同的肿瘤中发挥不同作用. 深入研究ZHX2在不同肿瘤中的作用和机制, 揭示ZHX2的新靶基因, 将为肿瘤诊断和治疗提供重要帮助.

(1) ZHX2作为抑癌基因抑制肝细胞肝癌及其他肿瘤的机制. (a) ZHX2抑制HBV病毒复制. 肝癌危险因素众多, 包括病毒感染、过度饮酒、肝硬化和非酒精性脂肪肝等, 其中HBV慢性感染是诱发肝细胞肝癌的重要因素^[25]. 首先, HBV病毒基因组可以整合到宿主DNA中, 进而导致宿主细胞原癌基因和抑癌基因的异

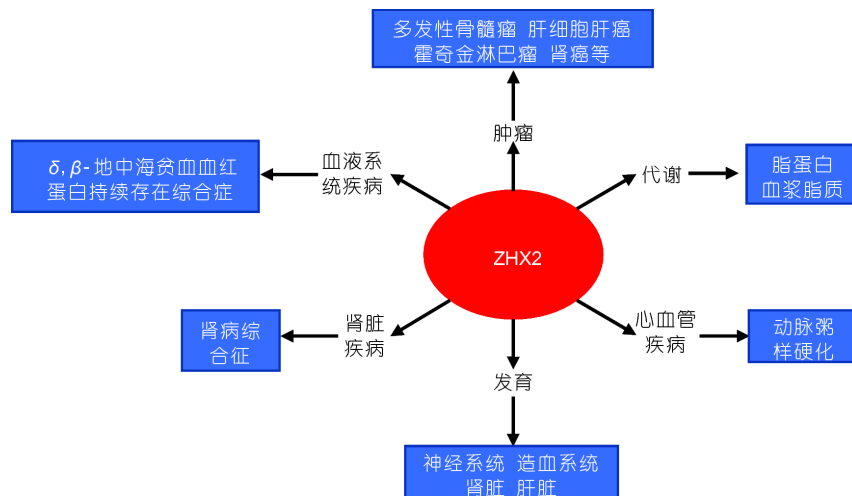


图1 ZHX2参与病理生理过程(网络版彩图)

常表达。并且, HBV病毒表达的HBx, HBc和HBs等蛋白能够促进肝癌细胞的增殖和迁移。另外, HBV病毒感染引起肝脏的炎症反应也是导致肝细胞肝癌的重要因素^[26,27]。最新的研究表明, ZHX2调节HBV复制, 可能是ZHX2调节肝细胞肝癌发生的重要机制。本实验室研究发现, ZHX2结合HBV cccDNA (covalently closed circular DNA), 并抑制HBV启动子活性, 从而抑制HBV复制。此外, ZHX2转录抑制组蛋白乙酰化酶p300和CBP的表达, 影响cccDNA表观修饰, 抑制HBV的复制^[28]。ZHX2可能通过降低肝细胞中HBV病毒载量, 减少HBV病毒在宿主DNA中整合, 进而抑制肝细胞肝癌的进展。体内外实验证实, ZHX2显著抑制HBc, HBs和HBe表达^[28], 而过表达ZHX2可以消除HBx介导的肝癌细胞恶性增殖^[29], 进一步证实ZHX2抑制HBV是其发挥肝癌抑癌基因作用的重要机制。

(b) ZHX2调节脂质代谢。越来越多的研究证实, 肝脏脂质代谢异常导致的脂肪肝是肝癌的重要危险因素^[30]。肝脏内甘油三酯累积和脂质的氧化磷酸化, 诱导肝细胞的氧化应激反应, 导致肝纤维化和肝炎, 最终诱发肝细胞肝癌^[31]。对血脂水平不同的相近品系小鼠的研究发现, ZHX2突变与小鼠血脂异常密切相关, ZHX2转基因鼠血浆胆固醇及甘油三酯水平显著升高^[32]。进一步研究发现, ZHX2调控脂质代谢相关的*P450*和*LPL*基因的表达。P450酶调控类固醇相关的激素、脂肪酸、药物和外界化学物质等的代谢^[33]。最新研究报道, ZHX2抑制雌性相关的*P450*基因在成年雄性小鼠肝脏中的表达。在雄性小鼠的肝脏细胞中条件性敲除ZHX2基因, *Cyp2a4*等雌性相关*P450*基因表达显著增强^[32]。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)是调节脂蛋白代谢的重要基因。2010年, 研究者在小鼠中发现ZHX2基因与LPL的表达负相关^[15], 提示ZHX2可能通过LPL直接参与肝脏的脂质代谢。因此, ZHX2可能通过调控肝脏中脂质代谢的稳态, 进而抑制肝细胞肝癌的进展。

(c) ZHX2抑制细胞增殖、迁移和耐药。细胞恶性增殖、迁移和耐药是肿瘤细胞的重要生物学特性。目前研究发现, ZHX2能够下调与细胞增殖、迁移和耐药相关的多个基因和通路, 如AFP, GPC3和Cyclin E等。因此, ZHX2可能通过调控上述肿瘤相关基因抑制肝癌细胞的增殖和迁移及耐药, 最终抑制肝细胞肝癌的发生发展。首先, AFP, GPC3和Cyclin E是调控肝癌

细胞增殖的关键基因, ZHX2在转录水平上抑制这些基因的表达^[3~5]。AFP对肝癌细胞的促进作用尤为明显, 研究表明肝癌细胞系BEL-7402和HepG2在AFP作用下生长明显加快^[34,35]。此外, ZHX2可以与转录因子NF-YA结合并转录抑制NF-YA靶基因^[13]。NF-YA调节肿瘤相关Wnt信号通路关键基因*c-myc*的表达^[36], 提示ZHX2可能通过NF-YA调控Wnt信号, 进而参与肝细胞肝癌的发生发展。GPC3除了能够促进细胞的增殖, 还在肝癌细胞迁移过程中发挥重要作用^[37]。因而, ZHX2下调GPC3表达, 不仅抑制肝癌细胞的增殖, 还可能抑制肝癌细胞的迁移。与此对应, ZHX2通过NF-YA调节细胞迁移相关基因*TIMP-2*的表达^[38], 再次提示ZHX2可能影响肝癌细胞的迁移过程, 但ZHX2对肿瘤侵袭转移的影响及具体机制尚待进一步研究。

肿瘤细胞耐药是肿瘤复发和难治的重要原因, 肝癌耐药尤为严重。MDR1 (multidrug resistance-1)在肝癌等众多肿瘤多药耐药性产生中发挥重要作用, 其编码的P-gp蛋白是一个能量依赖的分子泵, 可以降低细胞内药物的浓度表达, 从而降低药物治疗的效果^[39]。ZHX2在转录水平上下调MDR1的表达, 进而增强肝癌细胞对顺铂等化疗药物的敏感性^[14]。ZHX2对肿瘤耐药的影响同样在骨髓瘤研究中得到了证实^[22]。另外, 肿瘤干细胞通过调节肿瘤微环境、ABC转运蛋白表达和DNA损伤修复功能等对各种化疗药物耐受^[40]。研究表明, ZHX2抑制牙乳头根尖干细胞的增殖^[41], 并且ZHX2在神经干细胞功能的维持和B细胞发育的过程中发挥功能^[11,17]。上述研究提示ZHX2具有通过调节肿瘤干细胞影响肿瘤耐药性的潜能。

(d) ZHX2影响免疫微环境。免疫微环境是肿瘤研究的热点。肿瘤细胞通过下调肿瘤特异性抗原表达、介导免疫细胞凋亡和诱导免疫抑制性细胞产生等方式逃避免疫监视。此外, 肿瘤细胞还可以通过多种机制重塑浸润的免疫细胞, 使其发挥促进肿瘤生长的功能^[42]。肿瘤相关巨噬细胞是由肿瘤微环境中含量最丰富的免疫细胞组成, 备受关注。肿瘤相关巨噬细胞通过分泌不同因子促进肿瘤进展中的多种重要生物学过程, 包括肿瘤生长、肿瘤迁移、血管形成和肿瘤浸润等^[43]。最新研究发现, ZHX2缺失小鼠巨噬细胞凋亡数量增加, 并且分泌M2相关细胞因子明显增多^[44], 提示ZHX2影响巨噬细胞的增殖和分化。因此推测ZHX2可能调控肿瘤相关巨噬细胞的功能、参与肝细胞肝癌等肿瘤的

发生发展. 另外, 研究表明肿瘤浸润的B淋巴细胞与肿瘤良好的预后相关. 然而, 与巨噬细胞类似, B淋巴细胞同样具有不同的亚型, 肿瘤微环境中不同亚型B淋巴细胞的平衡最终决定其在肿瘤发生中的功能^[45]. 研究发现ZHX2在B细胞发育早期表达, 随后其表达下降^[17], 提示ZHX2参与B细胞发育, 可能与B细胞的分化及功能相关. 此外, ZHX2表达谱分析显示, ZHX2在脾脏、胸腺等免疫器官表达丰富^[12], ZHX2是否影响不同免疫细胞的发育与功能, 进而参与肿瘤免疫微环境重塑, 值得深入研究.

(2) ZHX2作为癌基因促进肾癌的机制. ZHX2自克隆以来, 其作为转录因子抑制多种肿瘤相关基因, 在肝癌、骨髓瘤等不同肿瘤中发挥抑癌基因作用. 然而, 2018年*Science*发表文章, 报道肾细胞肾癌中抑癌基因*VHL* (von Hippel-Lindau)缺失导致ZHX2蛋白在细胞核中累积. 进一步研究证实, E3酶VHL能够介导脯氨酸羟基化的ZHX2泛素化降解. 肿瘤标本中也证实*VHL*的缺失增加ZHX2在肾癌细胞核中的表达. 通过ChIP-seq和基因芯片研究发现, ZHX2结合基因启动子区的H3K4me3和H3K27ac显著增加, 提示ZHX2激活靶基因的启动子活性. 因此, ZHX2通过表观遗传修饰激活NF- κ B信号通路, 促进肿瘤的生长和迁移^[24]. 该研究不仅证实ZHX2存在有羟基化修饰和泛素化降解途径, 并且提出了ZHX2具有癌基因功能, 强烈提示, ZHX2在不同肿瘤中发挥不同的功能^[46]. ZHX2在多种组织广谱表达, 深入研究ZHX2在不同肿瘤中的作用及其机制具有重要意义(图2).

2.2 ZHX2的其他病理生理功能

神经细胞和B细胞发育的过程中都检测到ZHX2表达变化^[11,17], 提示ZHX2参与细胞发育. ZHX2调控神经细胞发育及干性维持可能与其结合Ephrin-B蛋白

有关, 但目前ZHX2影响发育的具体机制尚未阐明.

除了参与机体正常的生理功能, ZHX2还与多种病理过程相关. 研究报道, ZHX2表达异常与肾病综合征、心血管疾病、代谢相关疾病、遗传性胎儿血红蛋白持续存在综合征和 α , β -地中海贫血相关^[6,18,21,47,48]. 然而, ZHX2参与上述病理过程的具体作用机制尚不明确. 因此, 明确ZHX2在不同疾病中的作用及机制, 将为疾病的诊断和治疗提供更有价值的信息.

3 ZHX2的表达调控

ZHX2参与多种重要的病理生理过程, 其表达调控可能是多种疾病发生的重要原因. 为此, 深入研究ZHX2的表达调控将为不同疾病治疗提供新靶点. 然而, 目前对于ZHX2表达调控的研究仍相对缺乏. 本部分将从表观遗传水平、转录水平、转录后水平和蛋白水平综述ZHX2表达调控的研究进展(图3).

3.1 表观遗传水平调控

表观遗传修饰在不改变基因编码序列的情况下调控基因表达, 常见的表观遗传修饰包括DNA甲基化和组蛋白乙酰化等. DNA甲基化是在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的作用下, 在DNA序列中富含CpG岛的C的第5位碳原子上加入一个甲基基团, 形成5-甲基胞嘧啶(5mC), DNA甲基化修饰能够沉默基因表达, 是多种抑癌基因表达异常的重要机制^[49]. Lv等人^[20]通过甲基化敏感的限制性指纹(methylation-sensitive restriction fingerprinting, MRSF)的方法检测发现, 肝癌组织中ZHX2的启动子甲基化水平明显高于癌旁组织, 导致肝癌ZHX2基因表达显著降低, 而甲基化抑制剂5-AZA-DC处理肝癌细胞可以诱导ZHX2高表达. DNMT1和DNMT3A等甲基转移酶在肝

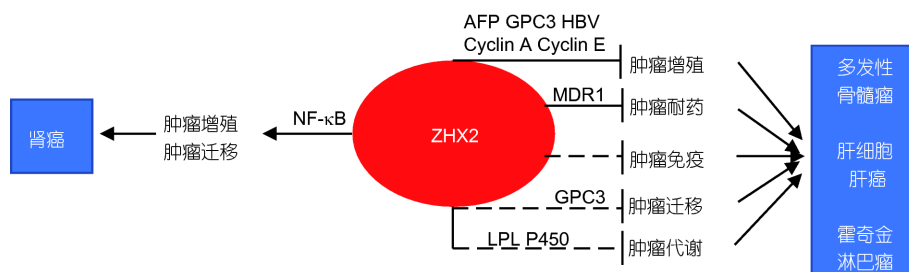


图2 ZHX2通过下游分子和信号通路调控肿瘤的机制(网络版彩图)

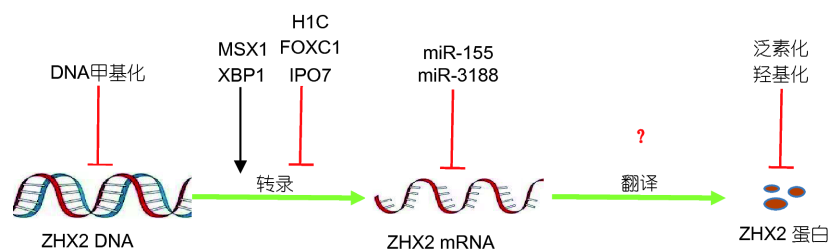


图3 ZHX2表达的调控机制(网络版彩图)

癌组织中表达上调^[49], 推测甲基转移酶通过抑制ZHX2的表达促进肿瘤的进展。

肿瘤中抑癌基因组蛋白去乙酰化是抑癌基因沉默的重要调控机制, p53是其中的典型代表。过表达组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)显著抑制细胞中p53的转录活性^[50]。HDACs在多发性骨髓瘤、霍奇森淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和急性粒细胞瘤, 特别是在肝癌中表达明显升高^[51]。ZHX2基因组蛋白去乙酰化是其在肝细胞肝癌中表达下调的重要潜在调控机制, 但迄今尚无明确报道。目前组蛋白乙酰化酶抑制剂NCT00873002、NCT01075113和NCT00823290等已在欧美国国家进入肝癌治疗的临床实验阶段^[51]。因此, 深入研究ZHX2基因组蛋白乙酰化修饰具有重要的临床意义。

3.2 转录水平的调控

真核生物基因在转录水平上存在复杂的调控机制, 这一调控由众多的转录激活因子、转录抑制因子、辅助转录因子及其他特异性因子形成的转录复合体完成。研究者以巨噬细胞系THP1为模型, 利用计算生物学方法研究发现ZHX2是受到高度调节的转录调控因子, 有151个潜在的转录因子调控ZHX2表达^[52]。体外细胞实验证明, 多种因子在转录水平上调节ZHX2的表达。在Hodgkin lymphoma (HL)细胞中过表达MSX1和XBP1能够上调ZHX2的表达, MSX1的共抑制因子H1C能够抑制MSX1对ZHX2的激活作用, 最终抑制ZHX2在HL细胞中的表达。此外, FOXC1在HL患者和HL细胞系中高表达。FOXC1的高表达不仅能够抑制ZHX2转录激活因子MSX1, 并且通过IPO7蛋白促进ZHX2转录抑制因子H1C向细胞核的转运, 最终降低抑癌基因ZHX2的表达^[7]。上述研究表明, 在HL细胞中ZHX2基因在转录水平上受到调控, 推测肝癌和其他

肿瘤中存在相似的调控机制。

3.3 转录后水平的调控

转录后水平的调控, 主要是指对基因转录的RNA进行加工修饰的过程。MicroRNAs (miRNAs)在基因转录后调控中起到重要作用。miRNAs是一类长约20个核苷酸的小RNA分子, 由RNA聚合酶II/III转录合成, 并经过Drosha和Dicer酶加工成熟。成熟后的miRNAs能够结合靶基因的mRNA, 诱导靶基因mRNA的降解, 进而在转录后水平调控靶基因表达^[53]。本实验室的最新研究表明, HBV特别是HBx蛋白能够在肝癌细胞中诱导miR-155表达上调, miR-155与ZHX2的3'UTR区结合, 在转录后水平上抑制ZHX2的表达^[29]。Zhou等人^[54]在研究HBV促进肝癌的机制时发现, HBx能够上调miR-3188的表达, miR-3188靶向ZHX2的mRNA, 在转录后水平抑制ZHX2的表达促进肝癌的进展。肿瘤细胞中众多miRNAs表达异常, 除了最近报道的miR-155和miR-3188, 肿瘤中表达上调的其他miRNAs存在靶向ZHX2的可能。

近年来, RNA甲基化修饰(m^6A)引起研究者的极大兴趣。 m^6A RNA甲基化修饰参与RNA生命周期的各个过程, 包括RNA的合成、RNA的出核、RNA的翻译及RNA的降解。研究证实, m^6A RNA甲基化修饰通过多种机制参与肿瘤的起始和进展过程^[55]。ZHX2在肝细胞肝癌发生过程中表达异常, ZHX2的mRNA是否存在 m^6A 甲基化修饰异常, 值得进一步深入研究。

3.4 蛋白水平的修饰

蛋白质修饰包括磷酸化、乙酰化、泛素化、甲基化和糖基化等, 影响蛋白质的稳定性及其功能。肿瘤抑制因子p53蛋白有多达50个氨基酸残基是潜在的修饰位点。p53蛋白的乙酰化修饰促进其核内转运, 增强p53

转录激活作用. 而由泛素化酶MDM2介导的p53蛋白泛素化, 引起p53蛋白降解, 进而丧失肿瘤抑制作用^[56]. 最新研究证明, ZHX2同样存在蛋白水平的修饰. 在肾癌细胞中, ZHX2蛋白第427、440和464位脯氨酸残基存在羟基化修饰. 羟基化修饰的ZHX2能与E3泛素酶VHL结合, 进而上调ZHX2的泛素化导致ZHX2蛋白的降解^[24]. 肝细胞肝癌发生过程中, ZHX2蛋白在细胞核中的表达明显降低^[5]. 蛋白乙酰化修饰影响p53蛋白的核定位, ZHX2蛋白是否存在相似的调控机制有待进一步深入研究. ZHX2蛋白存在甲基化、磷酸化和糖基化等修饰的可能, 并影响ZHX2的生物学功能.

4 展望

目前, 众多的研究表明, ZHX2与肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关, 但现有研究主要关注ZHX2对肿瘤细胞或实质细胞的影响. 早期研究发现, ZHX2

参与B细胞的发育过程, 提示ZHX2具有参与免疫调节的潜能, 探究ZHX2在淋巴细胞发育和肿瘤免疫中的作用将是未来研究的重要方向. 此外, 在多种疾病过程中发现ZHX2异常表达, 特别是肝癌中, ZHX2发生明显的胞浆转位现象, 但其机制尚不清楚. 最新的髓系细胞生物信息学研究提示ZHX2是表达调控网络的关键分子之一, 受到精确的调控以避免细胞调控网络的混乱, 并且预测了151个ZHX2的调控因子和292个受ZHX2调节的转录因子. 然而, 有关ZHX2的表达调控的实验研究相对缺乏. 已有报道启动子甲基化导致肝癌中ZHX2表达下调, 揭示疾病发生过程中ZHX2的表观修饰及翻译后修饰的改变可能是解析ZHX2表达和功能异常的重要途径. 总之, 目前对ZHX2功能和调控机制研究甚少, 有众多的问题亟待解决. 随着研究的深入, 明确ZHX2在各种疾病中的作用, 阐明ZHX2表达调控的网络, 将为疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法.

参考文献

- 1 Olsson M. Genetic control of alpha-fetoprotein synthesis in the mouse. *J Exp Med*, 1977, 145: 819–827
- 2 Perincheri S, Dingle R W C, Peterson M L, et al. Hereditary persistence of α -fetoprotein and *H19* expression in liver of BALB/cJ mice is due to a retrovirus insertion in the *Zhx2* gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 396–401
- 3 Luan F, Liu P, Ma H, et al. Reduced nucleic ZHX2 involves in oncogenic activation of glypican 3 in human hepatocellular carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 55: 129–135
- 4 Shen H, Luan F, Liu H, et al. ZHX2 is a repressor of α -fetoprotein expression in human hepatoma cell lines. *J Cellular Mol Med*, 2008, 12: 2772–2780
- 5 Yue X, Zhang Z, Liang X, et al. Zinc fingers and homeoboxes 2 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and represses expression of cyclins A and E. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1559–1570
- 6 Armellini A, Sarasquete M E, García-Sanz R, et al. Low expression of ZHX2, but not RCBTB2 or RAN, is associated with poor outcome in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2008, 141: 212–215
- 7 Nagel S, Schneider B, Meyer C, et al. Transcriptional deregulation of homeobox gene *ZHX2* in Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*, 2012, 36: 646–655
- 8 Liu Y, Ma D, Ji C. Zinc fingers and homeoboxes family in human diseases. *Cancer Gene Ther*, 2015, 22: 223–226
- 9 Harousseau JL, Shaughnessy Jr J, Richardson P. Multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2004, 2004(1): 237–256
- 10 Liu G, Clement L C, Kanwar Y S, et al. ZHX proteins regulate podocyte gene expression during the development of nephrotic syndrome. *J Biol Chem*, 2006, 281: 39681–39692
- 11 Wu C, Qiu R, Wang J, et al. ZHX2 interacts with Ephrin-B and regulates neural progenitor maintenance in the developing cerebral cortex. *J Neurosci*, 2009, 29: 7404–7412
- 12 Nagase T. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XII. The complete sequences of 100 new cdna clones from brain which code for large proteins *in vitro*. *DNA Res*, 1998, 5: 355–364
- 13 Kawata H, Yamada K, Shou Z, et al. Zinc-fingers and homeoboxes (ZHX) 2, a novel member of the ZHX family, functions as a transcriptional repressor. *Biochem J*, 2003, 373: 747–757

- 14 Ma H, Yue X, Gao L, et al. ZHX2 enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in liver tumor cells by repressing MDR1 via interfering with NF-YA. *Oncotarget*, 2015, 6: 1049–1063
- 15 Gargalovic PS, Erbilgin A, Kohannim O, et al. Quantitative trait locus mapping and identification of *zhx2* as a novel regulator of plasma lipid metabolism. *Circulation*, 2010, 3: 60–67
- 16 Qi J, Dong Z, Shi Y, et al. Ngago-based *fabp11a* gene knockdown causes eye developmental defects in zebrafish. *Cell Res*, 2016, 26: 1349–1352
- 17 Hystad M E, Myklebust J H, Bo T H, et al. Characterization of early stages of human B cell development by gene expression profiling. *J Immunol*, 2007, 179: 3662–3671
- 18 de Andrade T G, Peterson K R, Cunha A F, et al. Identification of novel candidate genes for globin regulation in erythroid cells containing large deletions of the human β -globin gene cluster. *Blood Cells Mol Dis*, 2006, 37: 82–90
- 19 胡少为, 杨海峰, 王智园, 等. 肝细胞癌中ZHX2、NFYA及AFP表达的相关关系. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27: 1039–1043
- 20 Lv Z, Zhang M, Bi J, et al. Promoter hypermethylation of a novel gene, *zhx2*, in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125: 740–746
- 21 Shaughnessy Jr J, Zhan F, Barlogie B, et al. Gene expression profiling and multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005, 18: 537–552
- 22 Legartova S, Harnicarova-Horakova A, Bartova E, et al. Expression of RAN, ZHX-2, and CHC1L genes in multiple myeloma patients and in myeloma cell lines treated with hdac and dnmts inhibitors. *Neoplasma*, 2010, 57: 482–487
- 23 Nagel S, Schneider B, Rosenwald A, et al. T(4;8)(q27;q24) in hodgkin lymphoma cells targets phosphodiesterase *PDE5A* and homeobox gene *ZHX2*. *Genes Chromosom Cancer*, 2011, 50: 996–1009
- 24 Zhang J, Wu T, Simon J, et al. Vhl substrate transcription factor ZHX2 as an oncogenic driver in clear cell renal cell carcinoma. *Science*, 2018, 361: 290–295
- 25 Llovet J M, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018
- 26 Di Bisceglie A M. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2009, 49: S56–S60
- 27 Michielsen P, Ho E. Viral hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011, 74: 4–8
- 28 Xu L, Wu Z, Tan S, et al. Tumor suppressor ZHX2 restricts hepatitis B virus replication via epigenetic and non-epigenetic manners. *Antiviral Res*, 2018, 153: 114–123
- 29 Song X, Tan S, Wu Z, et al. HBV suppresses *zhx2* expression to promote proliferation of hcc through mir-155 activation. *Int J Cancer*, 2018, 67
- 30 Postic C, Girard J. The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis. *Diabetes Metab*, 2008, 34: 643–648
- 31 Starley B Q, Calcagno C J, Harrison S A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, 2010, 51: 1820–1832
- 32 Townsend Creasy K, Jiang J, Ren H, et al. Zinc fingers and homeoboxes 2 (ZHX2) regulates sexually dimorphic *Cyp* gene expression in the adult mouse liver. *Gene Expr*, 2016, 17: 7–17
- 33 Nebert D W, Russell D W. Clinical importance of the cytochromes p450. *Lancet*, 2002, 360: 1155–1162
- 34 Li M S. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol*, 2002, 8: 469–475
- 35 Wang X W, Xie H. Alpha-fetoprotein enhances the proliferation of human hepatoma cells *in vitro*. *Life Sci*, 1999, 64: 17–23
- 36 Feitelson M A. *c-myc* Overexpression in hepatocarcinogenesis. *Human Pathol*, 2004, 35: 1299–1302
- 37 Wu Y, Liu H, Ding H G. GPC-3 in hepatocellular carcinoma: current perspectives. *Hepatocell Carcinoma*, 2016, 3: 63–67
- 38 Cappabianca L, Farina A R, Tacconelli A, et al. Reconstitution of TIMP-2 expression in SH-SY5Y neuroblastoma cells by 5-azacytidine is mediated transcriptionally by NF-Y through an inverted CCAAT site. *Exp Cell Res*, 2003, 286: 209–218
- 39 Vilaboa N E, Galán A, Troyano A, et al. Regulation of multidrug resistance 1 (MDR1)/P-glycoprotein gene expression and activity by heat-shock transcription factor 1 (HSF1). *J Biol Chem*, 2000, 275: 24970–24976
- 40 Abdullah L N, Chow E K H. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells. *Clin Transl Med*, 2013, 2: 3
- 41 Wan F, Gao L, Lu Y, et al. Proliferation and osteo/odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla regulated by Zinc fingers and homeoboxes 2: an *in vitro* study. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469: 599–605
- 42 Costello RT, Gastaut JA, Olive D. Tumor escape from immune surveillance. *Arch Immunol Ther Exp*, 1999, 47: 83–88
- 43 Noy R, Pollard J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*, 2014, 41: 49–61
- 44 Erbilgin A, Seldin MM, Wu X, et al. Transcription factor *zhx2* deficiency reduces atherosclerosis and promotes macrophage apoptosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 2016–2027

- 45 Tsou P, Katayama H, Ostrin E J, et al. The emerging role of B cells in tumor immunity. *Cancer Res*, 2016, 76: 5597–5601
- 46 American Association for Cancer Research. Zhx2 is an oncogenic driver of kidney cancer. *Cancer Discov*, 2018, 8: 1057
- 47 De Andrade T, Moreira L, Duarte A, et al. Expression of new red cell-related genes in erythroid differentiation. *Biochem Genet*, 2010, 48: 164–171
- 48 Garner C, Mitchell J, Hatzis T, et al. Haplotype mapping of a major quantitative-trait locus for fetal hemoglobin production, on chromosome 6q23. *Am J Human Genet*, 1998, 62: 1468–1474
- 49 Zhang W, Xu J. DNA methyltransferases and their roles in tumorigenesis. *Biomark Res*, 2017, 5: 1
- 50 Juan L J, Shia W J, Chen M H, et al. Histone deacetylases specifically down-regulate p53-dependent gene activation. *J Biol Chem*, 2000, 275: 20436–20443
- 51 Tsilimigras D I, Ntanasis-Stathopoulos I, Moris D, et al. Histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma: a therapeutic perspective. *Surgical Oncology*, 2018, 27: 611–618
- 52 Espinal-Enriquez J, Gonzalez-Teran D, Hernandez-Lemus E. The transcriptional network structure of a myeloid cell: a computational approach. *Int J Genomics*, 2017, 2017: 4858173
- 53 Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1712
- 54 Zhou S J, Deng Y L, Liang H F, et al. Hepatitis B virus X protein promotes CREB-mediated activation of miR-3188 and Notch signaling in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 1577–1587
- 55 Pan Y, Ma P, Liu Y, et al. Multiple functions of m⁶A RNA methylation in cancer. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 48
- 56 Meek D W, Anderson C W. Posttranslational modification of p53: cooperative integrators of function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1: a000950

Research progress of tumor suppressor ZHX2

YUE XueTian, WU ZhuanChang & MA ChunHong

Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

As a member of the ZHX (Zinc finger and homeoboxes) family, ZHX2 works as a transcriptional factor and is a newly identified tumor suppressor. ZHX2 inhibits progression of hepatocellular carcinoma (HCC) and other types of tumor by transcriptional repression of genes related to cell proliferation, metastasis and chemoresistance. However, a study published in *Science* 2018 showed that ZHX2 promotes clear cell renal cell carcinoma through activation of NF- κ B signaling. Therefore, ZHX2 may play different roles in different types of tumor. Furthermore, ZHX2 takes part in many of pathological and physiological processes, such as virus infection, metabolism regulation, and development. In this review, we introduce information of ZHX2 and its function in tumor and other human diseases. We also describe the recent progress in ZHX2 regulation.

ZHX2, HCC, development, virus infection, metabolism, transcriptional regulation

doi: [10.1360/N052018-00155](https://doi.org/10.1360/N052018-00155)