

LEF-1表达与肿瘤进程研究进展

葛玉婷 杨艳丽 李鹏鸽 尹田乐 侯颖春*

(陕西师范大学生命科学学院肿瘤分子细胞生物学实验室, 西安 710062)

摘要 淋巴增强因子-1 (lymphoid enhancer factor-1, LEF-1)属于高迁移组分(HMG)家族, 它与TCR α 的增强子相互作用形成特定的构象, 从而与其它因子结合共同调节基因的表达。LEF-1作为核内的转录因子介导Wnt信号通路, 对细胞的增殖、分化和凋亡起重要作用。近年来, 研究显示许多肿瘤的发生与Wnt信号通路的异常有关, 而LEF-1在肿瘤的发生发展浸润过程中起重要作用。同时, *LEF-1*是一个多启动子基因, 编码产生致癌的全长形式的LEF-1和对Wnt信号通路起负向调控作用的截短形式的LEF-1。研究结果表明, 肿瘤的发生发展与LEF/TCF各亚型的比例有关。因此, 研究LEF-1的结构、功能以及其在细胞增殖、细胞存活、肿瘤的发生发展过程中的作用意义重大。该文就LEF-1的表达以及与肿瘤的关系作一综述。

关键词 淋巴增强因子-1; Wnt信号通路; 肿瘤发展

淋巴增强因子-1 (lymphoid enhancer factor-1, LEF-1)是哺乳动物淋巴增强因子/T-细胞因子 (lymphoid enhancer factor-1/T cell factor, LEF/TCF)转录因子家族的成员之一, 最初是作为淋巴特异性转录因子被发现的, 与胸腺细胞的分化密切相关^[1-2]。这个家族有四个成员, 分别为: 淋巴增强因子-1 (LEF-1)、T细胞因子-1 (TCF-1)、T细胞因子-3 (TCF-3)和T细胞因子-4 (TCF-4)^[3]。*LEF-1*基因位于人染色体4q23-4q25, mRNA开放阅读框(ORF)大小为1 200 bp, 其基因组序列至少跨距140 Kb, 含有12个外显子及11个内含子, 其中内含子3很长(75 Kb), 可能含有可选择性的外显子。*LEF-1*基因编码至少两种形式的异构体, 致癌的全长形式LEF-1 (蛋白分子质量为54 kDa)和对Wnt信号起负调控作用的截短形式LEF-1^[1]。

近年来, 由于Wnt信号通路与结直肠癌、淋巴瘤/白血病等肿瘤的发生发展以及干细胞的分化、增殖的关系逐渐引起学界重视, 对LEF-1的研究也就日益增多。本文对近年来LEF-1的研究进展, 特别是其与肿瘤的关系的研究进展作一简要介绍。

1 LEF/TCF家族的功能及功能结构域

LEF-1自身没有转录激活的潜能, 它结合于TCR α 增强子^[4-5]。作为HMG蛋白家族序列特异性DNA弯曲蛋白(sequence-specific DNA-bending protein)之一, LEF-1蛋白具有一个保守的、含有79个氨基酸残基的HMG区。在增强体形成过程中, HMG

区结合于DNA小沟, 造成DNA 120°的弯曲, 使得该区能与小沟更紧密地结合, 同时促使ATF、AML-1、Ets-1准确地结合于对应的结合位点, 利于它们彼此之间进行协同性的相互作用^[6]。LEF/TCFs是一类具有双向调节功能的转录因子, 它与Groucho结合可以抑制基因转录, 而与 β -catenin结合则促进下游靶基因的转录。它们通过募集 β -catenin到Wnt靶基因, 从而在Wnt信号通路中起作用。LEF/TCF蛋白在许多组织的胚胎形成过程中表达, 但在出生后, 可能当这些组织细胞终末分化时, 它们的表达被关闭或下调, 但在胸腺(LEF-1、TCF-1)、骨髓(LEF-1)、皮肤和毛囊的基底真皮(LEF-1、TCF-3)、肠隐窝(TCF-4)、肠粘膜(TCF-1、TCF-4)、睾丸(LEF-1)、乳腺上皮(TCF-1、TCF-4)等例外。LEF-1参与胚胎中未分化细胞(如牙蕾、乳腺芽、三叉神经中枢)和后生组织(如毛囊、T淋巴细胞、B淋巴细胞)的生长发育^[7-10]。正常的LEF-1表达是被高度调控的, 当细胞发育成熟和进入静态时, LEF-1的转录和翻译被下调^[3]。

LEF/TCF家族蛋白有四个功能区域(图1), 位于C末端的DNA结合区域即高迁移组分(high mobility group, HMG) DNA结合区域, 该区域由88个氨基酸组成, 包含一个HMG-BOX序列和核定位信号, 它们结合到DNA双螺旋的小沟上, 并且把DNA弯曲

收稿日期: 2011-03-08 接受日期: 2011-05-25

陕西省自然科学基金研究计划(No.SJ08-ZT09)资助项目

*通讯作者。Tel: 029-85310274, E-mail: ychhou@snnu.edu.cn

90°~130°^[11-12]。LEF/TCF家族与传统的HMG蛋白不同之处是,它们能识别变异体的核心一致序列YCTTTGWW^[13-16]。HMG DNA结合区域是LEF/TCF家族最保守的特征(93%~99%氨基酸序列一致性),因此,LEF/TCFs结合并弯曲同样的DNA序列。LEF/TCF家族的第二个高保守区域是位于N末端的 β -catenin结合区域,这个区域的功能是由Molenaar等^[17]和Behrens等^[18]通过酵母双杂交筛选实验鉴定的。X射线晶体学研究该区域与 β -catenin的相互作用显示: β -catenin沿着每个TCFs的N末端扩展区域结合,在氨基酸12~50之间诱导形成交互的 β 链和 α 螺旋,促进和 β -catenin相互作用。LEF/TCFs第三个值得注意的特征是通过选择性剪切产生的多样的C末端尾巴,称为E-tail。在TCF异构体中均有E-tail, E-tail是Wnt靶基因选择性序列抑制或激活的必需区域,而LEF-1位点不产生E-tail。因此,这些尾巴的不同是识别LEF/TCF家族不同成员的特征之一。LEF/TCF家族的最后一个区域是位于中心的转录抑制区域,这个区域能够募集Groucho家族的协同抑制因子^[19]。LEF-1的中心区域和蛋白ALY或结合到T细胞受体 α (TCR α)增强子邻近位点的激活因子上一起参与蛋白-蛋白的接触^[20-22]。大多数人认为,在没有 β -catenin结合的情况下,LEF/TCFs通过中心区域募集协同抑制因子执行转录抑制的功能。

2 LEF-1与肿瘤的关系

2.1 LEF-1与肿瘤发生的关系

LEF-1是Wnt/ β -catenin信号通路的一个关键核内转录因子,Wnt信号通路的异常是多种肿瘤发生的原因。Wnt通路目前公认的简单机制如下:在正常成熟细胞中,Wnt通路处于关闭状态,胞浆中的大部分 β -catenin与突出于细胞膜的E-cadherin结合,剩余的与GSK-3 β 、APC、Axin形成蛋白多聚体,多聚体中的 β -catenin发生磷酸化,并被泛素化进而降解(图2A)。当Wnt通路处于激活状态时,Wnt蛋白与细胞表面受体Fz结合,在Dsh的参与下,GSK-3 β 失活, β -catenin不被降解,而是逐渐积聚进入细胞核,与转录因子相互作用,启动转录过程,调控相应的基因表达^[23](图2B)。

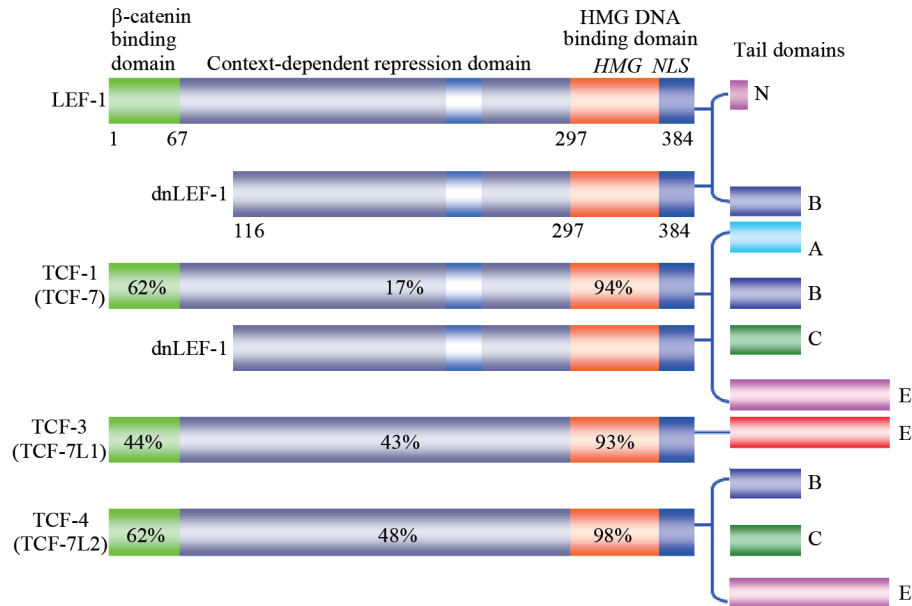
Wnt信号通路异常参与了多种肿瘤的发生发展。Wnt信号途径中的相关蛋白、转录因子或基因等发生变异或被破坏,如肿瘤抑制因子APC突变,不

能促进 β -catenin的降解,从而使胞质内 β -catenin大量累积而入核,过度激活了核内靶基因的表达(图2C)。在食管癌、结直肠癌、胃癌中也可频繁检测到APC突变或缺失^[24]。此外,APC在Wnt通路中调控*c-myc*的表达,*c-myc*基因是一个被Wnt信号开启的致癌基因,它的表达与细胞周期密切相关,如果APC丢失或失活,*c-myc*就会一直处于激活状态,出现结构、表达水平的变化,最终导致肿瘤的发生^[23]。细胞内过强的Wnt信号使细胞进行失控性增殖,这是肿瘤发生的基础。没有Wnt信号时,其它的细胞因子也可能通过Wnt途径而引发癌症,比如PKC-2 β 蛋白激酶也会影响APC和 β -catenin的活性,导致结肠癌的发生^[25]。

2.2 LEF-1与肿瘤的发生发展

LEF-1与多种肿瘤的发生发展密切相关。在不同类型的肿瘤中,LEF-1的表达不同。研究显示,在脑癌和睾丸癌中LEF-1低表达;在淋巴细胞性白血病中总LEF-1表达水平高于骨髓白血病的表达水平,而在急性白血病中相对于慢性白血病明显增加了一部分致癌的全长形式LEF-1的表达^[26]。这些结果表明,LEF-1不但在肿瘤组织可以大量表达,而且致癌性全长型和负调控截短型的比例在不同的癌症和白血病中各不相同。有研究表明,LEF-1在恶性黑色素瘤等恶性肿瘤中异常表达^[27],而在结直肠癌中,Wnt信号关键组分的基因异常高达85%^[3],APC或 β -catenin基因的突变是大多数结直肠癌发生的原因。在成人和小鼠正常结肠组织中LEF-1并不表达,在LEF-1剔除小鼠中也没有发现肠道缺陷^[28],而在结直肠癌组织中可以检测到LEF-1表达,且只有全长型表达^[29]。

LEF-1转录激活可诱导细胞的恶性转化。有人通过共价连接LEF-1到 β -catenin或来自雌激素的受体或单纯疱疹病毒蛋白VP16的转录激活区域,生成的转录调节子可以诱导鸡胚成纤维细胞瘤的形成,提示了LEF-1转录激活的致癌性,而且由 β -catenin提供的转录激活区域能被异源活化区域取代。所以,LEF-1/ β -catenin复合体的转录激活功能对肿瘤的生成起重要作用,并且这个复合体通过激活特定的LEF-1靶基因而改变细胞的形态^[30]。有报告显示整合素连接激酶(ILK)的致癌特性涉及LEF-1/ β -catenin途径的激活,并且LEF-1蛋白水平在ILK过表达时上调^[31]。此外,LEF-1作为Wnt信号通路的一个中心转录调节者在白血病发生中起重要作用。实验证实,

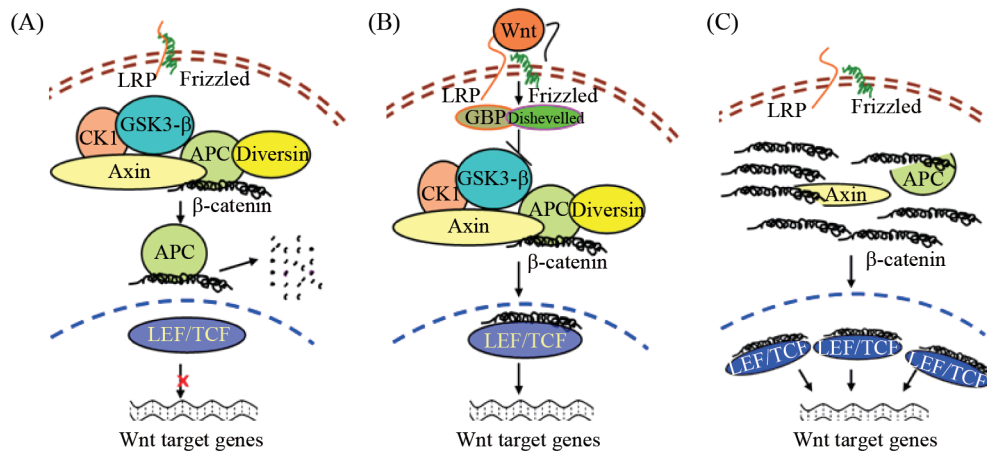


结构域的氨基酸百分数是和LEF-1肽序列的同源性, LEF-1没有E-tail结构域, TCF-3的E-tail和TCF-1、TCF-4的E-tail不同。

Percent amino acid ratio in selected domains is shown as the homologous identity with the peptide sequence of LEF-1. LEF-1 has no E-tail, and the E-tail of TCF-3 is divergent from the E-tails of TCF-1 and TCF-4.

图1 LEF/TCF家族异构体的结构域组成(根据参考文献[3]修改)

Fig.1 Domain organization and isoform subtypes of the LEF/TCF family (modified from reference [3])



A: 正常成熟细胞中的Wnt信号通路; B: 依赖Wnt的Wnt信号通路; C: 不依赖Wnt的Wnt信号通路。

A: Wnt pathway in normal matured cells; B: Wnt dependent pathway; C: Wnt independent pathway.

图2 正常细胞和肿瘤细胞的Wnt信号通路(根据参考文献[3]修改)

Fig.2 Wnt signaling in normal cells and cancer cells (modified from reference [3])

逆转录病毒介导表达LEF-1的小鼠或具有活性的构成型LEF-1突变体骨髓移植小鼠均显示正常造血分化功能的紊乱, 最终发展成B淋巴细胞和急性髓系白血病(AML)^[32]。

LEF-1/TCF转录因子的转录激活, 涉及许多上皮肿瘤包括前列腺癌的发生和发展。前列腺癌的发

生与雄性激素的水平密切相关, 而雄性激素的水平依赖于人类雄性激素受体(AR)蛋白的水平。最近的研究发现, AR是LEF-1/TCF介导转录的靶基因, 并且AR基因的mRNA水平由于Wnt信号的激活而被高度上调^[33]。此外, Wnt介导的信号通路在前列腺癌中的激活和在结直肠癌以及其它恶性肿瘤中的激

活不同, APC、 β -catenin和 β -catenin降解复合体组分的突变在前列腺癌中很少发生。其它调节机制如E-cadherin的减少或消失、Wnt配体、受体及其它相关调节因子等的不正常表达可能对 β -catenin的激活起重要作用^[34]。

2.3 LEF-1与肿瘤的侵袭转移

LEF-1不仅参与肿瘤的发生, 在肿瘤的侵袭转移中也发挥着作用, 如在乳腺癌中LEF-1可介导肿瘤细胞侵袭^[35]。有人研究发现, 结肠癌组织出现 β -catenin表达异常的细胞多集中在实体瘤边缘浸润性较强的部分, 而瘤组织中心的细胞则多数不出现核内 β -catenin积累, 提示Wnt通路异常与肿瘤侵袭能力有一定关系^[36]。LEF-1能增强人金属蛋白酶-7(MMP-7)启动子的转录活性^[37], 与AP-1在Src原癌基因活化基质溶解因子启动过程中起协同作用, 在早期的细胞侵袭中起重要作用^[38]。在肺癌发展过程中, Wnt/TCF信号通过靶基因*LEF-1*和*HOXB9*促进肺癌的迁移, 有人在肺癌转移灶中发现极度活跃的Wnt/TCF途径, 如果减少TCF在鼠肺癌组织中的活性, 则可抑制其向鼠脑和骨组织迁移的能力, 且不依赖于肺部原灶肿瘤的生长。因此, LEF-1和*HOXB9*通过Wnt/TCF途径增强了肺癌细胞迁移到骨和脑组织的能力^[39]。Wnt信号通路在乳腺癌的发展过程中也起重要作用, 除了经典的Wnt信号通路, 它的下游效应物 β -catenin和LEF/TCF家族也能被其它信号途径如TGF- β 激活而影响肿瘤的发生和迁移^[40]。而作为LEF/TCF家族成员中的Tcf-4和 β -catenin相互作用的失调也在乳腺癌的发展过程中起重要作用, 迁移诱导的DNA (Met-DNA)阻止内源抑制因子Tcf-4并促进一些肿瘤迁移效应物, 如胞外基质蛋白、糖化磷酸蛋白(glycophosphoprotein)、古桥蛋白(osteopontin protein)等的转录, 用来自Met-DNA的含有Tcf-4识别序列CAAAG的片段在体内转染良性乳腺小鼠细胞系, 诱导了癌细胞在同源鼠体内的转移^[41]。理解Tcf-4在肿瘤发展中的作用和它的转录调节功能有益于开辟新的肿瘤治疗方法。

3 结语

LEF-1作为LEF/TCF家族的成员之一, 通过募集转录激活因子 β -catenin到靶基因介导Wnt信号通路。Wnt致癌的关键是 β -catenin不能被降解, 胞内过多 β -catenin入核并与LEF/TCF结合, 激活下游靶基因

c-myc、*cyclin-D1*、*gastrin*、*survin*、*VEGF*、*ASEF*等的转录, 导致肿瘤的发生。因此, 阻断异常的Wnt信号通路, 可以抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导肿瘤细胞的凋亡。LEF/TCFs- β -catenin作为Wnt信号通路的最终效应物, 将是抗癌治疗的重要靶点。针对LEF/TCF上的 β -catenin结合位点开发小分子药物封闭特异的信号分子, 可能是分子水平治疗肿瘤的有效策略。近年来, 由于RNAi技术的兴起, 人们使用基因敲除或基因敲减的方法揭示了LEF-1与肿瘤的发展进程的相关性。了解*LEF-1*基因及其表达产物对肿瘤发生发展的作用, 分析LEF-1在肿瘤中的表达水平并进一步研究它在肿瘤发展浸润过程中的分子机制可为肿瘤的靶向治疗提供依据。但目前对LEF-1在肿瘤的发生、浸润转移过程中与其它调节因子的复杂关系、如何调控两种亚型的比例以及它在信号网络调控中的时空作用等尚不清楚, 进一步阐明这些环节无疑对肿瘤及其转移的早期检测及治疗非常有意义。

参考文献 (References)

- 1 Milatovich A, Travis A, Grosschedl R, Francke U. Gene for lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF-1) mapped to human chromosome 4 (q23-q25) and mouse chromosome 3 near *Egf*. *Genomics* 1991; 11: 1040-8.
- 2 Travis A, Amsterdam A, Belanger C, Grosschedl R. LEF-1, a gene encoding a lymphoid-specific protein with an HMG domain, regulates T-cell receptor alpha enhancer function. *Genes Dev* 1991; 5: 880-94.
- 3 Waterman ML. Lymphoid enhancer factor/T cell factor expression in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(1/2): 41-52.
- 4 Okamura RM, Sigvardsson M, Galceran J, Verbeek S, Clevers H, Grosschedl R. Redundant regulation of T cell differentiation and TCRalpha gene expression by the transcription factors LEF-1 and TCF-1. *Immunity* 1998; 8(1): 11-20.
- 5 Bruhn L, Munnerlyn A, Grosschedl R. ALY, a context-dependent coactivator of LEF-1 and AML-1, is required for TCRalpha enhancer function. *Genes Develop* 1997; 11: 640-53.
- 6 Oikawa T, Yamada T, Kondoh N, Negishi-Kihara F, Hitomi Y, Suzuki M, *et al*. Extinction of expression of the genes encoding haematopoietic cell-restricted transcription factors in T-lymphoma fibroblast cell hybrids. *Immunology* 2001; 104(2): 162-7.
- 7 Reya T, O'Riordan M, Okamura R, Devaney E, Willert K, Nusse R, *et al*. Wnt signaling regulates B lymphocyte proliferation through a LEF-1 dependent mechanism. *Immunity* 2000; 13: 15-24.
- 8 Zhou P, Byrne C, Jacobs J, Fuchs E. Lymphoid enhancer factor 1

- directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev* 1995; 9: 700-13.
- 9 Merrill BJ, Gat U, DasGupta R, Fuchs E. Tcf3 and Lef1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Dev* 2001; 15: 1688-705.
 - 10 Hovanes K, Li TW, Munguia JE, Truong T, Milovanovic T, Lawrence Marsh J, *et al.* Beta-catenin-sensitive isoforms of lymphoid enhancer factor-1 are selectively expressed in colon cancer. *Nat Genet* 2001; 28: 53-7.
 - 11 Giese K, Amsterdam A, Grosschedl R. DNA-binding properties of the HMG domain of the lymphoid-specific transcriptional regulator LEF-1. *Genes Dev* 1991; 5: 2567-78.
 - 12 Giese K, Cox J, Grosschedl R. The HMG domain of lymphoid enhancer factor-1 bends DNA and facilitates assembly of functional nucleoprotein structures. *Cell* 1992; 69: 185-96.
 - 13 Waterman ML, Fischer WH, Jones KA. A thymus-specific member of the HMG protein family regulates the human T cell receptor C alpha enhancer. *Genes Dev* 1991; 5: 656-69.
 - 14 Giese K, Amsterdam A, Grosschedl R. DNA-binding properties of the HMG domain of the lymphoid-specific transcriptional regulator LEF-1. *Genes Dev* 1991; 5: 2567-78.
 - 15 van de Wetering M, Clevers H. Sequence-specific interaction of the HMG box proteins TCF-1 and SRY occurs within the minor groove of a Watson-Crick double helix. *EMBO J* 1992; 11: 3039-44.
 - 16 van de Wetering M, Cavallo R, Dooijes D, van Beest M, van Es J, Loureiro J, *et al.* Armadillo coactivates transcription driven by the product of the *Drosophila* segment polarity gene dTCF. *Cell* 1997; 88: 789-99.
 - 17 Molenaar M, van de Wetering M, Oosterwegel M, Peterson-Maduro J, Godsave S, Korinek V, *et al.* XTcf-3 transcription factor mediates β -catenin-induced axis formation in *Xenopus* embryos. *Cell* 1996; 86: 391-9.
 - 18 Behrens J, von Kries JP, Kuh M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, *et al.* Functional interaction of β -catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 1996; 382: 638-42.
 - 19 Brantjes H, Roose J, van de Wetering M, Clevers H. All TCF HMG box transcription factors interact with Groucho related co-repressors. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(7): 1410-9.
 - 20 Giese K, Grosschedl R. LEF-1 contains an activation domain that stimulates transcription only in a specific context of factor-binding sites. *EMBO J* 1993; 12: 4667-76.
 - 21 Carlsson P, Waterman M, Jones K. The hLEF/TCF-1 α HMG protein contains a context-dependent transcriptional activation domain that induces the TCR α enhancer in T cells. *Genes Dev* 1993; 7: 2418-30.
 - 22 Mayall TP, Sheridan PL, Montminy MR, Jones KA. Distinct roles for P-CREB and LEF-1 in TCR alpha enhancer assembly and activation on chromatin templates *in vitro*. *Genes Dev* 1997; 11: 887-99.
 - 23 王晓辉. Wnt信号通路与乳腺癌. *中国肿瘤* 2006; 15(11): 768-71.
 - 24 Ken M, Nusse CR. Wnt signaling: A common theme in animal development. *Genes Dev* 1997; 11: 3286-305.
 - 25 Murray NR. Over expression of protein kinase C beta U induces colonic hyper proliferation and increased sensitivity to colon carcinogenesis. *Cell Biol* 1999; 145(4): 699-711.
 - 26 Wang W, Ji P, Steffen B, Metzger R, Schneider PM, Halfter H, *et al.* Alterations of lymphoid enhancer factor-1 isoform expression in solid tumors and acute leukemias. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2005; 37(3): 173-80.
 - 27 Murakami T, Toda S, Fujimoto M, Ohtsuki M, Byers HR, Etoh T, *et al.* Constitutive activation of Wnt/beta-catenin signaling pathway in migration-active melanoma cells: Role of LEF-1 IN melanoma with increased metastatic potential. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 8-15.
 - 28 Hovanes K, Li TW, Munguia JE, Truong T, Milovanovic T, Lawrence MJ, *et al.* Beta-catenin-sensitive isoforms of lymphoid enhancer factor-1 are selectively expressed in colon cancer. *Nat Genet* 2001; 28(1): 53-7.
 - 29 Li TW, Ting JH, Yokoyama NN, Bernstein A, van de Wetering M, Waterman ML. Wnt activation and alternative promoter repression of LEF1 in colon cancer. *Mol Cell Biol* 2006; 26(14): 5284-99.
 - 30 Aoki M, Hecht A, Kruse U, Kemler R, Vogt P. Nuclear endpoint of Wnt signaling: Neoplastic transformation induced by transactivating lymphoid-enhancing factor 1. *Cell Biol* 1999; 96(1): 139-44.
 - 31 Novak A, Hsu SC, Leung-Hagesteijn C, Radeva G, Papkoff J, Montesano R, *et al.* Cell adhesion and the integrin-linked kinase regulate the LEF-1 and β -catenin signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(8): 4374-9.
 - 32 Petropoulos K, Arseni N, Schessl C, Stadler CR, Rawat VP, Deshpande AJ, *et al.* A novel role for LEF-1, a central transcription mediator of Wnt signaling, in leukemogenesis. *J Exp Med* 2008; 205(3): 515-22.
 - 33 Terry S, Yang X, Chen MW, Vacherot F, Buttyan R. Multifaceted interaction between the androgen and Wnt signaling pathways and the implication for prostate cancer. *Cell Biochem* 2006; 99(2): 402-10.
 - 34 Verras M, Sun Z. Roles and regulation of Wnt signaling and beta-catenin in prostate cancer. *Cancer Lett* 2006; 237(1): 22-32.
 - 35 Nguyen A, Rosner A, Milovanovic TJ. Wnt pathway component LEF1 mediates tumor cell invasion and is expressed in human and murine breast cancers lacking ErbB2 (her2/neu) over expression. *Int J Oncol* 2005; 27(4): 949-56.
 - 36 Brabletz T, Jung A, Hermann K, Günther K, Hohenberger W, Kirchner T. Nuclear overexpression of the oncoprotein beta-catenin in colorectal cancer is localized predominantly at the invasion front. *Pathol Res Pract* 1998; 194(10): 701-4.
 - 37 Gustavson MD, Crawford HC, Fingleton B, Matrisian LM. Tcf binding sequence and position determines beta-catenin and

- LEF-1 responsiveness of MMP-7 promoters. *Mol Carcinog* 2004; 41(3): 125-39.
- 38 Rivat C, Le FN, Sabbah M, Teyrol I, Redeuilh G, Bruyneel E, *et al.* Synergistic cooperation between the AP-1 and LEF-1 transcription factors in activation of the matrilysin promoter by the src oncogene: Implications in cellular invasion. *FASEB* 2003; 17(12): 172-3.
- 39 Nguyen DX, Chiang AC, Zhang XH, Kim JY, Kris MG, Ladanyi M, *et al.* WNT/TCF signaling through LEF1 and HOXB9 mediates lung adenocarcinoma metastasis. *Cell* 2009; 138(1): 51-62.
- 40 Gebeshuber CA, Sladeczek S, Grunert S. Beta-catenin/LEF-1 signalling in breast cancer—central players activated by a plethora of inputs. *Cells Tissues Organs* 2007; 185(1/3): 51-60.
- 41 Gandhirajan RK, Staib PA, Minke K, Gehrke I, Plickert G, Schlösser A, *et al.* The role of LEF/TCF factors in neoplastic transformation. *Curr Mol Med* 2008; 8(1): 38-50.
- 42 Gutierrez A Jr, Tschumper RC, Wu X, Shanafelt TD, Eckel-Passow J, Huddleston PM, *et al.* LEF-1 is a prosurvival factor in chronic lymphocytic leukemia and is expressed in the preleukemic state of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Blood* 2010; 116(16): 2975-83.
- 43 Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): Biology, natural history and clinical management. *Leukemia* 2010; 24(3): 512-20.
- 44 Gandhirajan RK, Staib PA, Minke K, Gehrke I, Plickert G, Schlösser A, *et al.* Small molecule inhibitors of Wnt/ β -Catenin/LEF-1 signaling induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro* and *in vivo*. *Neoplasia* 2010; 12(4): 326-35.
- 45 Hoepfner LH, Secreto FJ, Razidlo DF, Whitney TJ, Westendorf JJ. Lef1DeltaN binds beta-catenin and increases osteoblast activity and trabecular bone mass. *J Biol Chem* 2011; 286(13): 10950-9.

Advances of the Study on the Expression of LEF-1 and Tumor Progression

Ge Yuting, Yang Yanli, Li Pengge, Yin Tianle, Hou Yingchun*

(College of Life and Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract Lymphoid enhancer factor-1 (LEF-1) is a member of high mobility group (HMG) family, and it assembles a specific conformation with T cell receptor α (TCR α) enhancer to regulate gene expression with other factors together. As a nuclear transcription factor mediating Wnt signaling pathway, LEF-1 plays important roles to regulate cell proliferation, differentiation and apoptosis. Recent studies have shown that tumor progression is associated with aberrant Wnt signaling pathway, and LEF-1 plays important roles during the oncogenesis, invasion and development of tumors. Additionally, LEF-1 is a multiple promoters driving gene and encodes a full-length protein involving with oncogenesis and a truncated protein regulating Wnt signaling pathway negatively. Reported data shows that the oncogenesis and tumor development are closely associated with the expression level change of LEF/TCF subtypes. Our review focuses on the changes of LEF-1 subtype proportion and expression level in the tumor development.

Key words lymphoid enhancing factor-1; Wnt signal pathway; tumor development

Received: March 8, 2011 Accepted: May 25, 2011

This work was supported by the Basic Natural Scientific Grant of Shaanxi Province (No.SJ08-ZT09)

*Corresponding author. Tel: 86-29-85310274, E-mail: ychhou@snnu.edu.cn