

BATF2对Wnt信号通路影响的研究

郑水娣¹ 吴 帅² 桂镜华¹ 贾晓渊¹ 章康健^{2*}¹浙江理工大学生命科学学院新元医学与生物技术研究所, 杭州 310018;²中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 Wnt信号通路在各种生物体内高度进化保守, 与癌症的发生发展密切相关。BATF2是一个新近发现的基因, 研究表明其具有抑癌基因的作用。目前, BATF2与Wnt信号通路的关系尚不清楚, 该文用荧光素酶报告基因检测、Real-time PCR和Western blot发现BATF2能影响Wnt信号通路。过表达BATF2可明显下调TCF4/ β -catenin的转录活性和Wnt信号通路下游基因的表达, 可以下调细胞核中的 β -catenin。推测BATF2可能通过下调细胞核中的 β -catenin来实现对Wnt信号通路的下调。上述结果为抑制Wnt信号通路用于肿瘤治疗提供了一定的依据。

关键词 BATF2; Wnt信号通路; TCF4/ β -catenin转录活性; β -catenin

Wnt信号通路是一条十分保守的信号转导通路, 从果蝇到哺乳动物, 其成员都有高度的同源性^[1]。目前的研究成果认为, Wnt信号通路的主要成员包括: Wnt、Frizzled、LRP5/6、Dishevelled、APC、GSK3 β 、Axin、 β -catenin、TCF/LEF和泛素蛋白。其具体的作用机制为: 当胞外的Wnt蛋白同细胞跨膜受体Frizzled及辅助受体LRP5/6结合后, 触发胞内的信号转导, 活化胞质中的Dishevelled, 从而抑制了胞质中Axin-APC-GSK3 β 形成的降解复合体对 β -catenin的磷酸化, 导致 β -catenin在细胞质内积累并入核, 最终与转录因子TCF形成复合体, 起始下游靶基因的转录^[2]。Wnt信号通路的下游靶基因多数参与细胞增殖与凋亡, 如*cyclin D1*^[3]、*c-myc*。越来越多的研究表明, Wnt信号通路的过度激活与许多人类肿瘤的发生发展具有密切的正相关性^[4-6]。为此, 基于Wnt信号通路研究新型的抗肿瘤药靶一直是科学家们重要的研究方向之一^[7-8]。

BATF2是一个新近发现的基因。2008年, Su等^[9]用干扰素- β (IFN- β)处理黑素瘤细胞后诱导了黑素瘤细胞的分化。IFN- β 调控了许多与黑素瘤细胞分化相关的基因, BATF2(又称为SARI, suppressor of AP-1, regulated by IFN^[9])就是其中之一。BATF2(basic leucine zipper transcription factor, ATF-like 2)属于BATF家族, 这类蛋白质含有碱性亮氨酸拉链结构, 属于AP-1/ATF超家族。BATF能和Fos竞争性结合c-Jun, 形成BATF/c-Jun异二聚体, 但是由于BATF没有转录激活结构域而不能起始转录^[10], 所以能抑制AP-1的转录活性。有研究证明, BATF2通过与c-Jun的相互作用来抑

制AP-1的活性, 最终下调*cyclin D1*^[9]、*CCNI*^[11]等基因, 实现细胞周期阻滞而抑制癌细胞增殖。

然而, 目前关于BATF2的功能并没有被详细研究过, 为进一步了解BATF2是否还参与其他的信号途径, 我们运用荧光素酶报告基因检测、Real-time PCR和Western blot发现BATF2可以下调Wnt信号通路。过表达BATF2可明显下调TCF4/ β -catenin的转录活性和Wnt信号通路下游基因的表达, 同时我们初步证明BATF2是通过调控 β -catenin的出核来实现下调Wnt信号通路的。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 质粒、菌株和细胞株 pcDNA3-HA tag真核表达载体、pRL-SV40、TOPflash、FOPflash、*E. coli* DH5 α 菌株由本实验室保存; 293T细胞购于中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所细胞库。

1.1.2 主要试剂和抗体 DMEM培养液、Lipofectamine 2000 Transfection Reagent、胎牛血清和Trizol试剂购于Invitrogen公司; Dual-Luciferase Reporter Assay Kit购于Promega公司; ReverTra Ace qPCR RT

收稿日期: 2011-12-07 接受日期: 2012-01-30

浙江理工大学研究生创新基金(No.YCX-S11021)、浙江理工大学科研启动基金(No.1016834-Y, No.1016845-Y)和浙江省自然科学基金(No.Y2090935)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-54921139, E-mail: zhangkangjian@sibcb.ac.cn

Kit、SYBR Green Real-time PCR Master Mix-Plus购于TOYOBO公司; 细胞裂解液RIPA和细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒购于碧云天动物药业公司; β -tubulin抗体购于北京康为世纪生物科技有限公司; HA抗体购于Abmart公司; c-myc抗体、H3抗体和 β -catenin购于Santa Cruz公司; cyclin D1抗体购于Cell Signaling Technology公司。

1.2 方法

1.2.1 pcDNA3-HA-BATF2表达质粒的构建 根据NCBI数据库中提供的BATF2编码序列(Accession NM_138456.3), 由上海生工生物工程技术服务有限公司合成长度为825 bp的编码序列放入pUC57质粒, 得到pUC57-BATF2。为进一步分子克隆, 设计引物序列如下: Primer F: 5'-CCG GAA TTC TGC ACC TCT GTG GGG GCA AT-3'; Primer R: 5'-CCT CTA GAT TAG AAG TGG ACT TGA G-3'。引入酶切位点EcoR I和Xba I(用下划线表示), 同时去掉BATF2本身的ATG。以pUC57-BATF2为模板经过PCR扩增出BATF2编码序列。通过相应的酶切位点将BATF2编码序列连入pcDNA3-HA tag载体得到pcDNA3-HA-BATF2, 酶切鉴定、测序确定序列和读码框的正确性。

1.2.2 细胞培养 293T细胞于含10%胎牛血清的DMEM中培养, 2天传代一次, 在5% CO₂、37 °C恒温培养箱中培养。

1.2.3 细胞转染和处理 转染前一天将细胞接种于6孔板中, 第2天细胞长至90%~95%时开始转染。具体转染步骤见Lipofectamine 2000试剂盒说明书。转染36 h后加LiCl(终浓度为20 mmol/L), 处理8 h后取细胞进行下一步检测。

1.2.4 荧光素酶报告基因活性检测 铺细胞转染质粒, 转染36 h之后加LiCl(20 mmol/L), 处理8 h后加PLB裂解液裂解细胞, 用荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶值和内参海肾荧光素酶值, 取两者的比值作统计, 比较差异。

转染的实验组质粒为:

pcDNA3-HA-BATF2 (HA-BATF2)+TOPflash+pRL-SV40, pcDNA3-HA tag(EV)+TOPflash+pRL-SV40, pcDNA3-HA-BATF2(HA-BATF2)+FOPflash+pRL-SV40, pcDNA3-HA tag(EV)+FOPflash+pRL-SV40。

1.2.5 Real-time PCR 用Trizol法提取细胞总RNA并反转录成cDNA。对c-myc和cyclin D1的mRNA表达水平进行检测, 以GAPDH为内参。使用的引物为:

c-myc F: 5'-AGA GAA GCT GGC CTC CTA CC-3'; c-myc R: 5'-AGC TTT TGC TCC TCT GCT TG-3'^[12]; cyclin D1 F: 5'-CCC TCG GTG TCC TAC TTC AAA-3'; cyclin D1 R: 5'-CAC CTC CTC CTC CTC CTC TTC-3'^[13]; GAPDH F: 5'-GGT GGT CTC CTC TGA CTT CAA CA-3'; GAPDH R: 5'-GTT GCT GTA GCC AAA TTC GTT GT-3'。

PCR条件为: 95 °C变性5 min, 然后进行95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s循环, 共40次, 每个样品均设置3个复孔。

1.2.6 细胞核与细胞浆蛋白的分离 用细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒分离细胞核和细胞浆蛋白。

1.2.7 Western blot 去除6孔板中的细胞培养液, 加入预冷的PBS洗2次, 每孔加入100 μ L RIPA裂解液, 冰上裂解5 min后用细胞刮刀刮下细胞, 收集入离心管, 4 °C、12 000 r/min离心10 min。取上清, 用BCA法测蛋白质浓度。取50 μ g蛋白质与1/4体积的5 \times 电泳加样缓冲液混合, 煮沸10 min。上样, 浓缩胶电压80 V, 分离胶电压120 V电泳。电泳后立即转膜至硝酸纤维素膜上。用5%的脱脂牛奶室温封闭1 h后, 加一抗二抗孵育, 最后显色检测。

1.2.8 统计学处理 采用SPSS统计软件对各样品的相对活性数据进行t检验、方差分析。P<0.05为差异有显著性。

2 结果

2.1 pcDNA3-HA-BATF2表达质粒的构建和鉴定

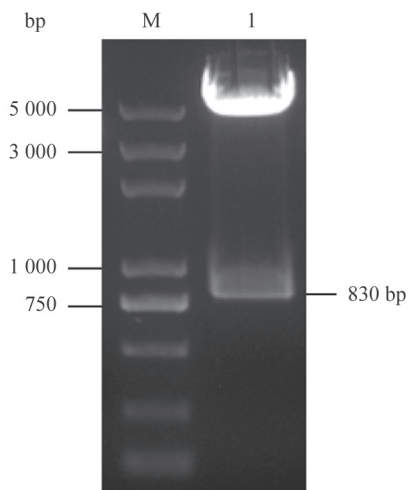
以pUC57-BATF2为模板, PCR扩增得到BATF2片段, 将片段插入pcDNA3-HA tag的EcoR I和Xba I之间, 构建pcDNA3-HA-BATF2。经过双酶切鉴定和测序证明克隆序列和读码框正确(图1)。

2.2 BATF2抑制TCF4/ β -catenin的转录活性

质粒转染293T细胞, 实验组质粒和细胞处理方法见1.2.4。结果表明, 用LiCl处理细胞后, 与空载相比过表达BATF2可明显下调TCF4/ β -catenin的转录活性。另外, 在没有LiCl处理的情况下, BATF2可以下调本底水平的TCF4/ β -catenin的转录活性(图2)。

2.3 BATF2下调Wnt信号通路下游基因

在确定过表达BATF2能够下调TCF4/ β -catenin的转录活性后, 进一步检测Wnt信号通路下游基因是否也受到影响。用pcDNA3-HA-BATF2转染293T细胞, 细胞处理方法见1.2.3。提取细胞总RNA, 反转录

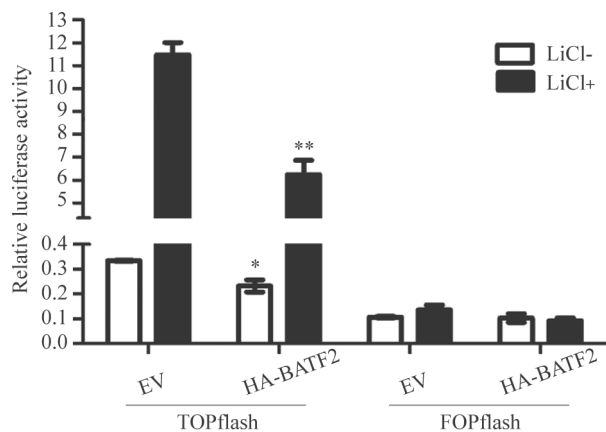


pcDNA3-HA-BATF2的EcoR I和Xba I双酶切鉴定。M: marker; 1: 双酶切产物。

The identification of pcDNA3-HA-BATF2 construct by endonuclease restriction with EcoR I and Xba I. Lane M: marker; lane 1: double-digested plasmid.

图1 pcDNA3-HA-BATF2表达质粒的鉴定

Fig.1 Identification of pcDNA3-HA-BATF2 construct



用LiCl处理细胞后, 同空载相比过表达BATF2能够明显下调TCF4/ β -catenin的转录活性(** $P < 0.01$)。同时在没有用LiCl处理组, 和空载相比BATF2也同样可以降低TCF4/ β -catenin本底水平的转录活性(* $P < 0.05$)。其中, EV为pcDNA3-HA tag, HA-BATF2为pcDNA3-HA-BATF2。

The transcriptional activity of TCF4/ β -catenin was significantly reduced by the overexpression of BATF2 compared with the empty vector after the treatment of LiCl (** $P < 0.01$). Moreover, the overexpression of the BATF2 could also reduce the TCF4/ β -catenin basal transcriptional activity compared with the empty vector without LiCl treatment (* $P < 0.05$). EV is pcDNA3-HA tag, HA-BATF2 is pcDNA3-HA-BATF2.

图2 BATF2对TCF4/ β -catenin转录活性的影响

Fig.2 The influence of BATF2 on TCF4/ β -catenin transcriptional activity

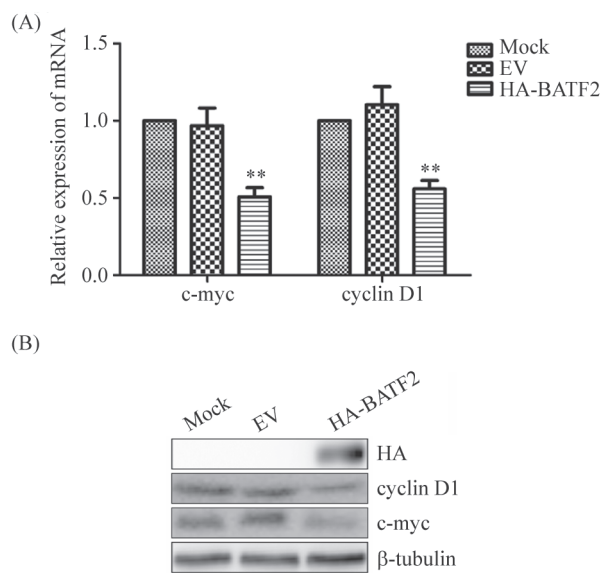
后用Real-time PCR检测*c-myc*和*cyclin D1* mRNA的表达情况。结果显示, 同空载相比, BATF2能够明显下调*c-myc*和*cyclin D1*的mRNA水平(图3A)。

另外, 还检测了*c-myc*和*cyclin D1*蛋白质水平的变化情况, 细胞处理方法见1.2.3。结果显示, 在293T细胞中过表达BATF2可下调Wnt信号通路下游基因*c-myc*和*cyclin D1*的表达(图3B)。这说明, BATF2可能是通过减弱了TCF4/ β -catenin的转录活性而使*c-myc*和*cyclin D1*的mRNA水平下降, 最后导致蛋白质表达量下降。

2.4 BATF2下调细胞核中 β -catenin的表达

为了确定BATF2下调Wnt通路的具体机制, 我们检测了BATF2对 β -catenin稳定性的影响。细胞处理方法见1.2.3。结果显示, BATF2可以下调 β -catenin在细胞中的含量(图4A)。

β -catenin在Wnt信号通路中行使功能的关键是入核, 入核以后能与TCF4形成复合物起始靶基因的



A: Real-time PCR检测在293T细胞中, 同空载相比过表达BATF2可以下调*c-myc*和*cyclin D1*的mRNA水平(** $P < 0.01$); B: 在293T细胞中BATF2可下调*c-myc*和*cyclin D1*蛋白质的表达。其中, mock为不转质粒的空白对照, EV为pcDNA3-HA tag, HA-BATF2为pcDNA3-HA-BATF2。

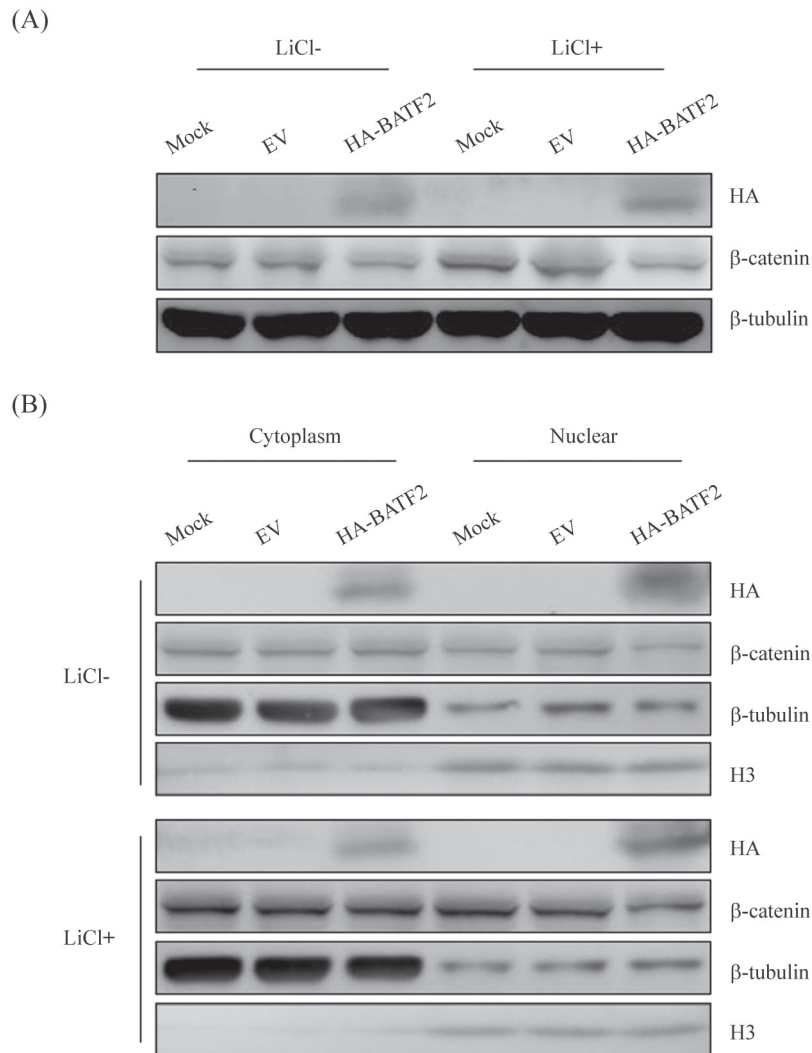
A: the *c-myc* and *cyclin D1* mRNA had significant decrease by overexpression of BATF2 in 293T cells compared with the empty vector (** $P < 0.01$); B: the *c-myc* and *cyclin D1* protein levels were significantly reduced by the overexpression of BATF2 in 293T cells. Mock is not transfected with any plasmid, EV is pcDNA3-HA tag, HA-BATF2 is pcDNA3-HA-BATF2.

图3 BATF2对Wnt信号通路下游目标基因的影响

Fig.3 The influence of BATF2 on the expression of Wnt target genes was detected in different cell lines

转录。我们进一步分析 β -catenin在细胞质和细胞核中的变化,结果显示在用LiCl处理和不经处理的情况下,BATF2都可以降低 β -catenin在细胞核中的含量

(图4B)。已有报道证明细胞核中的 β -catenin存在出核降解的途径^[14-15],所以我们认为BATF2有可能调控了 β -catenin的出核降解。



A: BATF2能够下调细胞中 β -catenin的含量; B: BATF2能够下调 β -catenin在细胞核中的含量。H3为细胞核内参,表明核质分离是成功的。其中, mock为不转质粒的空白对照, EV为pcDNA3-HA tag, HA-BATF2为pcDNA3-HA-BATF2。

A: BATF2 downregulates the β -catenin levels in the cell; B: BATF2 downregulates the nuclear β -catenin levels. H3 is the reference of nuclear, the result shows that the separation of the cytoplasm and nuclear is successful. Mock is not transfected with any plasmid, EV is pcDNA3-HA tag, HA-BATF2 is pcDNA3-HA-BATF2.

图4 BATF2下调细胞核中 β -catenin的含量

Fig.4 BATF2 downregulates the levels of β -catenin in nuclear

3 讨论

为了研究BATF2是否影响Wnt信号通路,我们构建了BATF2的真核表达质粒,并用荧光素酶报告基因检测、Real-time PCR和Western blot检测了TCF4/ β -catenin的转录活性和Wnt信号通路下游目标基因的表达情况。结果显示,过表达BATF2可以减弱TCF4/

β -catenin的转录活性,并在mRNA水平和蛋白质水平下调Wnt信号通路的下游目标基因*c-myc*和*cyclin D1*的表达。同时,过表达BATF2可以下调细胞核中的 β -catenin。我们初步推测,BATF2可能通过下调细胞核中的 β -catenin来实现对Wnt信号通路的下调。

关于BATF2如何下调细胞核中的 β -catenin,我们

推测可能是BATF2调控了 β -catenin的出核降解。不论在正常细胞或者肿瘤细胞中, β -catenin都存在着出核降解过程。 β -catenin的出核也是一个多因子参与的过程,目前的研究显示参与该过程的因子主要有CRM1^[16]、APC^[17]和RanBP3^[18]。其中,APC除了在胞质中通过影响 β -catenin的磷酸化来调控 β -catenin的降解,还能入核调控 β -catenin的出核和降解^[14],由于APC的突变而导致的Wnt通路异常激活和很多癌症尤其是结肠癌的发生发展有密切联系^[19-20]。而RanBP3由于能够调控 β -catenin出核降解而被认为是抑癌基因^[21]。BATF2是否通过参与、调控这些过程来调节 β -catenin的稳定性都值得研究。

BATF2作为一个核定位蛋白,已有报道证明BATF2与c-Jun有相互作用^[9],而c-Jun能与TCF4结合正调控Wnt信号通路^[22]。所以,BATF2与c-Jun的相互作用不仅可以影响AP-1的活性,还可以影响Wnt信号通路。另外,除了与c-Jun有相互作用,BATF2很可能跟其他蛋白有相互作用而影响Wnt信号通路。因为蛋白数据库的酵母双杂交数据显示BATF2可以与DAZAP2相互作用,而有研究报道^[23],DAZAP2与TCF4的相互作用是TCF4行使其正常功能所必需的,用siRNA干扰掉DAZAP2后能下调Wnt信号通路。所以,我们推测BATF2与DAZAP2有相互作用,从而干扰了DAZAP2同TCF4的相互作用,最终导致下调Wnt通路。还有报道^[24]显示,BATF2可以通过抑制P53相关的NF- κ B活性来诱导肿瘤细胞凋亡。这些通路是否与Wnt信号通路存在cross-talk,是否影响Wnt信号通路,其具体机制值得进一步探究。

另外,BATF2在多个肿瘤系中低表达,在正常细胞中高表达。有研究表明,在肝癌的临床样本中BATF2的表达较正常组织显著降低,并且同肝癌的发生发展存在正相关性^[25]。同时,有报道证明BATF2可抑制AP-1的活性从而抑制肿瘤细胞周期^[9];通过下调CCN1的表达抑制肿瘤细胞迁移^[11]等。这都提示了BATF2可能有广谱的抑癌效应。结合本实验室靶向癌症基因-病毒治疗应用平台^[26-27],利用BATF2基因重组的靶向基因病毒将有可能取得较好的抗癌效果。

参考文献 (References)

- 1 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17(1): 9-26.
- 2 Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction.

- Nat Rev Mol Cell Biol 2009; 10(7): 468-77.
- 3 Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, Albanese C, D'Amico M, Pestell R, *et al.* The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(10): 5522-7.
- 4 Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000; 14(15): 1837-51.
- 5 Klaus A, Birchmeier W. Wnt signaling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(5): 387-98.
- 6 Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 781-810.
- 7 Gattinoni L, Zhong XS, Palmer DC, Ji Y, Hinrichs CS, Yu Z, *et al.* Wnt signaling arrests effector T cell differentiation and generates CD8+ memory stem cells. *Nat Med* 2009; 15(7): 808-13.
- 8 Leow PC, Tian Q, Ong ZY, Yang Z, Ee PL. Antitumor activity of natural compounds, curcumin and PKF118-310, as Wnt/beta-catenin antagonists against human osteosarcoma cells. *Invest New Drugs* 2010; 28(6): 766-82.
- 9 Su ZZ, Lee SG, Emdad L, Lebdeva IV, Gupta P, Valerie K, *et al.* Cloning and characterization of SARI (suppressor of AP-1, regulated by IFN). *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(52): 20906-11.
- 10 Dorsey MJ, Tae HJ, Sollenberger KG, Mascarenhas NT, Johansen LM, Taparowsky EJ. B-ATF: A novel human bZIP protein that associates with members of the AP-1 transcription factor family. *Oncogene* 1995; 11(11): 2255-65.
- 11 Dash R, Su ZZ, Lee SG, Azab B, Boukerche H, Sarkar D, *et al.* Inhibition of AP-1 by SARI negatively regulates transformation progression mediated by CCN1. *Oncogene* 2010; 29(31): 4412-23.
- 12 Grand CL, Han H, Munoz RM, Weitman S, von Hoff DD, Hurley LH, *et al.* The cationic porphyrin TMPyP4 down-regulates c-MYC and human telomerase reverse transcriptase expression and inhibits tumor growth *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2002; 1(8): 565-73.
- 13 Masuda M, Suzui M, Yasumatu R, Nakashima T, Kuratomi Y, Azuma K, *et al.* Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3351-5.
- 14 Neufeld KL, Zhang F, Cullen BR, White RL. APC-mediated downregulation of beta-catenin activity involves nuclear sequestration and nuclear export. *EMBO Rep* 2000; 1(6): 519-23.
- 15 Henderson BR, Fagotto F. The ins and outs of APC and beta-catenin nuclear transport. *EMBO Rep* 2002; 3(9): 834-9.
- 16 Jin L, Li Y, Chen CJ, Sherman MA, Le K, Shively JE. Direct interaction of tumor suppressor CEACAM1 with beta catenin: Identification of key residues in the long cytoplasmic domain. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233(7): 849-59.
- 17 Henderson BR. Nuclear-cytoplasmic shuttling of APC regulates beta-catenin subcellular localization and turnover. *Nat Cell Biol* 2000; 2(9): 653-60.
- 18 Thorne ME, Gottardi CJ. Terminating Wnt signals: A novel nuclear export mechanism targets activated (beta)-catenin. *J Cell Biol* 2005; 171(5): 761-3.
- 19 Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, *et al.* Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. *Science* 1997;

- 275(5307): 1784-7.
- 20 Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, *et al.* Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997; 275(5307): 1787-90.
- 21 Hendriksen J, Fagotto F, van der Velde H, van Schie M, Noordermeer J, Fornerod M. RanBP3 enhances nuclear export of active (beta)-catenin independently of CRM1. *J Cell Biol* 2005; 171(5): 785-97.
- 22 Nateri AS, Spencer-Dene B, Behrens A. Interaction of phosphorylated c-Jun with TCF4 regulates intestinal cancer development. *Nature* 2005; 437(7056): 281-5.
- 23 Lukas J, Mazna P, Valenta T, Doubravska L, Pospichalova V, Vojtechova M, *et al.* Dazap2 modulates transcription driven by the Wnt effector TCF-4. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(9): 3007-20.
- 24 路 钊, 郑少鹏, 牛 静, 贾弘禔, 丁 卫. BATF2/SARI通过抑制p53依赖的NF- κ B转录活性诱导肿瘤细胞凋亡. *中国生物化学与分子生物学学报* 2011; 27(6): 524-32.
- 25 Ma H, Liang X, Chen Y, Pan K, Sun J, Wang H, *et al.* Decreased expression of BATF2 is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128(4): 771-7.
- 26 Liu X, Cao X, Wei R, Cai Y, Li H, Gui J, *et al.* Gene-viro-therapy targeting liver cancer by a dual-regulated oncolytic adenoviral vector harboring IL-24 and TRAIL. *Cancer Gene Ther* 2012; 19(1): 49-57.
- 27 Liu XY, Li HG, Yang DQ, Gu JF. Strategy of cancer targeting gene-viro-therapy (CTGVT)—a trend in both cancer gene therapy and cancer virotherapy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 18(8): 765-77.

The Investigation of Influence on Wnt Signaling Pathway by BATF2

Zheng Shuidi¹, Wu Shuai², Gui Jinghua¹, Jia Xiaoyuan¹, Zhang Kangjian^{2*}

(¹*Xin Yuan Institute of Medicine and Biotechnology, College of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;* ²*Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institute of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)*

Abstract Wnt signal pathway is highly conserved in different species throughout evolution, which plays a crucial role in tumor genesis and progression. *BATF2* is a novel gene, which has shown the antitumor activity. But the relationship between Wnt pathway and *BATF2* has not been clearly investigated. In this study, we revealed that *BATF2* could influence the Wnt signaling pathway by luciferase report assay, Real-time PCR and Western blot. The overexpression of *BATF2* could significantly reduce the TCF4/ β -catenin transcriptional activity and the Wnt target genes expression, and downregulate the β -catenin in the nuclear. We hypothesized that the *BATF2* reduced the Wnt signaling pathway through downregulating β -catenin in nuclear. The results provided an antitumor therapy through inhibit Wnt signaling pathway.

Key words *BATF2*; TCF4/ β -catenin transcriptional activity; Wnt signaling pathway; β -catenin

Received: December 7, 2011 Accepted: January 30, 2012

This work was supported by Zhejiang Sci-Tech University Graduate Innovation Fund (No.YCX-S11021), Zhejiang Sci-Tech University Study Start-up Grant (No.1016834-Y, No.1016845-Y) and Zhejiang Natural Science Foundation (No.Y2090935)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54921139, E-mail: zhangkangjian@sibcb.ac.cn