

脂多糖诱导的肿瘤坏死因子(LITAF) 生物学功能研究进展

张秀梅 李成华*

(宁波大学海洋学院, 宁波 315211)

摘要 脂多糖诱导的肿瘤坏死因子(LPS-induced TNF- α , LITAF), 又称p53诱导基因7或溶酶体/晚期内体小膜内在蛋白。早期研究认为, p53蛋白的164~170位氨基酸肽段导入到人体单核细胞后可抑制LITAF的表达。近期研究发现, LITAF在LPS诱导的单核细胞或巨噬细胞中作为炎症细胞因子TNF- α 的转录激活剂起作用, 进而引发炎症。典型的LITAF结构域包含N-端的CXXC区、25个氨基酸长的疏水区 and C-端的(H)XCXXC区。当机体受到LPS刺激后, LITAF疏水区结合到胞膜上, 将N-端和C-端的CXXC区域连接在一起, 形成紧密结合的Zn²⁺结构, 此结构域诱导LITAF蛋白和STAT6(B)蛋白形成复合体进入细胞核, 与TNF- α 的启动子结合进而激活细胞因子TNF- α 的转录表达, 内源性增强机体清除肿瘤细胞或入侵病原的能力。该文就LITAF的结构和生物学功能的研究进展进行概述。

关键词 脂多糖诱导的肿瘤坏死因子; 转录因子; 信号转导

Progress Advance on Biological Functions of LPS-induced TNF- α

Zhang Xiumei, Li Chenghua*

(School of Marine Sciences, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract LPS-induced TNF- α (LITAF), also known as p53-inducible gene 7 (PIG7) or small integral membrane protein of the lysosome/late endosome (SIMPLE), was initially demonstrated to be negatively regulated by p53 through specific binding to a heptamer (from 164 aa to 170 aa) in an LPS-stimulated human monocytes. Subsequent studies conformed that LITAF served as a transcriptional activator of inflammatory cytokine TNF- α towards LPS exposed monocytes or macrophages. The typical LITAF contains the N-terminal CXXC motif, followed by the hydrophobic region of 25 amino acids residues and the C-terminal (H)XCXXC knuckle. Two CXXC motifs will bind together and form a compact Zn²⁺-binding structure in response to LPS exposure. The LITAF then enters into nucleus through recruiting STAT6(B) and subsequently induces TNF- α transcription by binding its promoter region. In this review, recent progress on LITAF structure and its biological function were summarized.

Keywords LPS-induced TNF- α ; transcriptional factor; signal transduction

脂多糖诱导的肿瘤坏死因子(LPS-induced TNF- α , LITAF), 又称p53诱导基因7或溶酶体/晚期内体小膜内在蛋白。1997年, Polyak等^[1]利用基因

表达系列分析技术, 在p53功能缺失的人类结肠细胞系DLD-1中筛选得到了14种表达显著上调的基因, 分别命名为PIG1~PIG14。其中, 第7号基因命名

收稿日期: 2014-11-02 接受日期: 2015-01-21

浙江省自然科学基金杰出青年科学基金(批准号: LR14C190001)和宁波大学研究生优秀学位论文培育基金(批准号: py2014006)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87608368, E-mail: lichenghua@nbu.edu.cn

Received: November 2, 2014 Accepted: January 21, 2015

This work was supported by Zhejiang Provincial Natural Science Fund for Distinguished Young Scholar (Grant No.LR14C190001) and the Outstanding (Post-graduate) Dissertation Growth Foundation of Ningbo University (Grant No.py2014006)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87608368, E-mail: lichenghua@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2015-04-07 15:06 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150407.1506.007.html>

为*PIG7*。随后, Myokai等^[2]在1999年从LPS刺激的THP-1细胞中分离出一个蛋白产物, 其cDNA与*PIG7*基因具有98%的同源性, 命名为LPS诱导的TNF- α 因子(*LITAF*)。不久, Moriwaki等^[3]发现了*PIG7*基因的另一个转录本——晚期内体小膜内在蛋白(small integral membrane protein of the lysosome/late & endosome, *SIMPLE*)。Northern印迹及测序表明, 二者在mRNA序列上仅相差一个鸟苷酸(G), 导致该基因翻译后的产物为161氨基酸的蛋白质, 与*LITAF*差异较大。进一步的研究揭示, 两个蛋白在生物学功能上亦存在分化, *SIMPLE*可能参与溶酶体介导的细胞内蛋白分选和降解过程, 而*LITAF*在LPS诱导TNF- α 表达过程中起转录激活作用, 通过对不同信号传导的调节, 直接或间接参与细胞凋亡、细胞免疫、细胞增殖及自噬等生物学功能^[4-6]。本文就*LITAF*的结构特征和生物学功能的研究进展进行概述。

1 *LITAF*的结构特点

*LITAF*在人体中广泛存在, 定位于染色体16p13.1~16p12.3, 可编码含228个氨基酸残基的蛋白质分子, 具有一个保守的*LITAF*结构域; C-端有一个RING结构, 在RING中有一个跨膜区, 在该跨膜区两侧各有一个CXXC锌指基序, 该基序可能属于含有RING finger的E3泛素连接酶家族。在该结构域内还含有8个保守的半胱氨酸残基, 这些半胱氨酸残基可能在维持蛋白的高级结构中发挥着重要作用。Tang等^[7]利用LPS刺激THP细胞发现, *LITAF*疏水区结合到细胞膜中, 将N-端和C-端的CXXC区域结合在一起, 形成紧密结合的Zn²⁺结构, 此结构域介导*LITAF*蛋白和STAT6(B)蛋白结合形成异源二聚体进入到细胞核内, 与TNF- α 的启动子区域结合, 进而上调TNF- α 的转录表达, 从而内源性增强机体清除肿瘤细胞的能力。

随着对*LITAF*与*SIMPLE*结构功能的深入研究, 学者对二者的关系产生了质疑: *PIG7*真正的转录本是*LITAF*还是*SIMPLE*或者二者兼有呢? 这需要研究人员进一步研究来解释。虽然, 目前对*LITAF*/*SIMPLE*的生物学功能的研究还存在许多不足, 但越来越多的研究显示, *PIG7*、*LITAF*以及*SIMPLE*三者与细胞凋亡、肿瘤疾病的发生相关。

2 *LITAF*的生物学功能

*LITAF*在LPS诱导的单核细胞或巨噬细胞中作

为炎症细胞因子TNF- α 的转录激活剂, 促进TNF- α 的分泌进而引发炎症反应。而Bertolo等^[8]发现, 在B细胞中*LITAF*的主要功能不是促进TNF- α 等细胞因子的分泌, 而是促进B细胞的成熟。此外, 在B细胞淋巴瘤6蛋白(B-cell lymphoma 6, BCL6)介导的*LITAF*抑制途径可以降低细胞自噬活性; 而遗传学证据表明, 自噬功能紊乱容易导致肿瘤的发生, 因此BCL6介导的*LITAF*抑制途径诱导的自噬与GC源性弥漫性大B细胞淋巴瘤的发生密切相关。Zhou等^[9]在前列腺癌细胞中发现, *LITAF*基因沉默可诱导癌细胞增殖以及在异种移植模型中的锚定非依赖性生长。这些实验进一步说明了*LITAF*具有肿瘤抑制因子的作用。越来越多的研究表明, *LITAF*基因表达异常与多种肿瘤的形成有关, 例如在蛋氨酸(methionine)诱导的黑色素瘤细胞凋亡过程中*LITAF*表达上调^[10], 在乳腺癌中该基因表达明显下调^[11]。*LITAF*上述生物学功能的实现与其介导MyD88、AMPK、p53等关键信号转导的调控密不可分。

3 *LITAF*对信号转导的调控

3.1 *LITAF*对MyD88信号通路的调控

髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)是一种胞质内可溶性的衔接蛋白, 可通过TIR结构域与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)结合激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等转录因子, 从而激活磷脂酰肌醇3激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/Akt), 或者引起多种细胞因子的释放发生炎症反应^[12-15]。Boraska等^[16]发现, 在肝细胞中, TLR4介导的MyD88信号途径被HBV持续激活后, 产生细胞因子TNF- α , 同时TNF- α 可通过刺激单核细胞和巨噬细胞生成与释放IL-1及IL-8, 导致炎症进一步发展扩大^[17]。但是当细胞持续受到病毒感染时, TNF- α 过度地积累易产生毒性作用, 机体易由慢性炎症发展为恶性肿瘤, 这也说明TNF- α 在不同的环境中具有抑制和促进肿瘤生长的双重作用。

Tang等^[18]利用*LITAF*基因敲除小鼠发现, *LITAF*是LPS刺激TLR2/4介导的MyD88依赖性信号转导途径中的一个下游因子, 但*LITAF*参与的该信号转导途径并不包括在经典的NF- κ B信号途径中。当巨噬细胞受到LPS刺激后, TLR4介导的MyD88信号途径被激活或者TLR的表达上调, 信号传导至下游的同

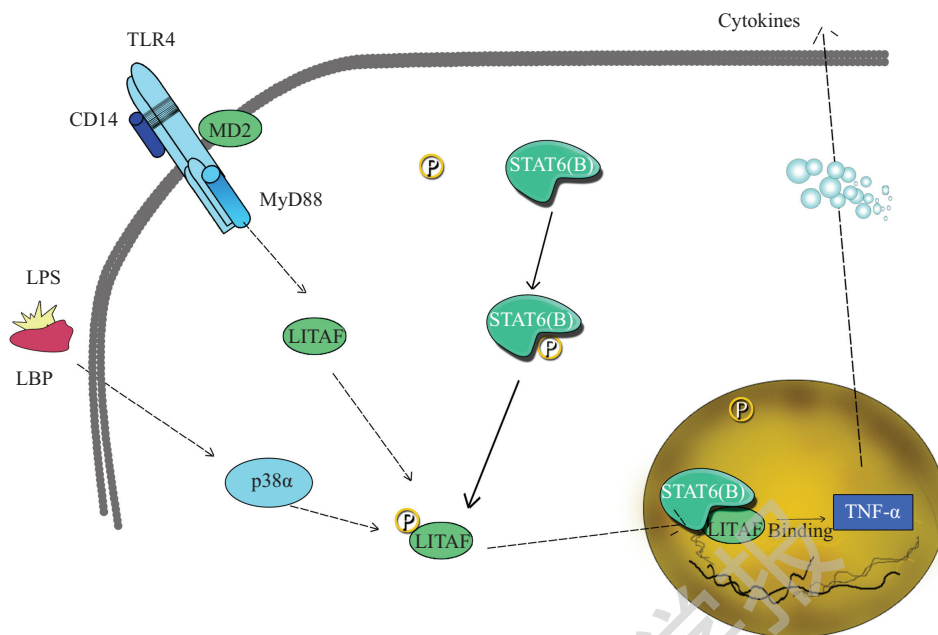


图1 LITAF调控MyD88信号传导通路示意图(根据参考文献[9]修改)

Fig.1 Schematic representation of LITAF regulating MyD88 signal transduction pathway (modified from reference [9])

时LITAF被p38 α 激酶磷酸化, 磷酸化的LITAF与磷酸化的STAT6(B)形成LITAF-STAT6(B)异物二聚体复合物, 迅速转运至细胞核内, 与TNF- α 启动子区域的一段特异性序列CTCCC(-515到-511)结合, 进而上调TNF- α 在人体细胞中的表达, 参与炎症反应(图1)。而LITAF介导的TNF- α 不仅在炎症中表达升高, 在癌变前期中的表达也呈升高的趋势, 由此我们可以推测, 体内LITAF引发的TNF- α 的过度表达可以作为淋巴瘤、炎症性肠病等癌症初期的重要信号^[19-20]。在肿瘤微环境中, 可以通过上调LITAF的表达诱导人体肿瘤发生部位TNF- α 的表达, 抑制肿瘤细胞的增殖从而内源性增强人体清除肿瘤细胞的能力。

3.2 LITAF对AMPK信号通路的调控

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 由催化亚基 α (α 1、 α 2)和调节亚基的 β (β 1、 β 2)与 γ (γ 1、 γ 2、 γ 3)构成异源三聚体复合物, 可以增强氧化代谢和储存能量^[21-23]。近年来的研究证明, AMPK对肿瘤细胞的生长和代谢紊乱具有重要的调控作用。Hay等^[24-25]发现, 当细胞处于代谢压力下, AMPK的激活会促进细胞的存活, 抑制细胞死亡。在生理条件下, AMPK可以被激素和炎性细胞因子激活, 比如由脂肪细胞合成与分泌的瘦素(leptin)、存在于血浆中富含半胱氨酸的抵抗素(resistin)、脂肪细胞分泌的TNF- α ^[26-29]等(图2)。此外, 药理学试剂

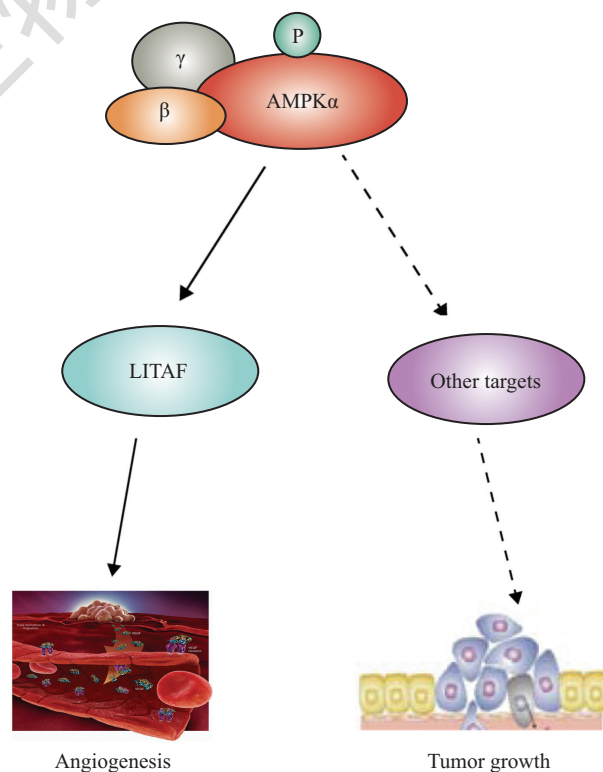


图2 LITAF调控细胞凋亡的作用模式图

(根据参考文献[9]修改)

Fig.2 Model of LITAF regulation of tumorigenesis (modified from reference [9])

AICAR(5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-D-ribose nucleoside)以及临床使用的两种抗糖尿病的藥物二甲双胍和噻唑烷二酮也可以激活AMPK^[30]。

Zhou等^[9]发现,使用AMPK激活剂AICAR可以增加LITAF在前列腺癌细胞中的转录表达,使用shRNA/AMPK α 1干扰LITAF的表达促进前列腺癌细胞的增值和锚定非依赖性增长能力,最终显著增强体外移植模型中肿瘤的发生。当AMPK被激活时,LITAF与其下游分子——TNFSF15(tumor necrosis factor superfamily member 15)的启动子区域(CTCCC)结合,促进TNFSF15的转录表达,进而抑制肿瘤细胞的生长^[31-33]。AMPK/LITAF/TNFSF15信号转导途径对阻止肿瘤细胞的形成有重要作用,可以作为未来治疗肿瘤和血管疾病的一个新靶点。

3.3 LITAF对p53信号通路的调控

p53是一种抑癌基因,它编码的肿瘤抑制蛋白是一个多功能的转录因子,可以与抑制细胞增殖基因DNA结合,抑制其转录与表达,调节细胞周期/凋亡通路下游靶基因的表达。大部分的肿瘤细胞存在p53基因突变,许多报道表明,p53的突变或过度表达对淋巴瘤的发生和病变的进展起重要作用^[34-35]。Tang等^[36]以p53缺失的肺癌细胞系H1299为研究对象,发现p53蛋白可特异性地结合LITAF的-600~480位点,调节其转录,并证实抑制LITAF转录活性的部分位于p53蛋白164~170位氨基酸。同时,将合成的该7个氨基酸的肽段导入人单核细胞和肺癌细胞系H1229后,均可显著抑制LPS诱导的LITAF等下游细胞因子的表达,进而影响TNF- α /TNFR1系统介导的细胞凋亡。

Hurtz等^[37]通过基因分析技术(ChIP-seq)发现,在人类慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)细胞中,BCL6对p53蛋白的表达水平具有抑制作用,从而影响白血病干细胞集落的形成。Liu等^[38]利用慢病毒感染系统,将PIG7(即LITAF)导入携带有AML1-ETO融合基因的人白血病细胞系SKNO-1中,发现AML1能够与PIG7的启动子区结合并促进PIG7的转录和表达,而AML1-ETO可竞争性拮抗这种活化作用,过表达PIG7可以促进部分白血病细胞的分化和凋亡。因此,在今后的研究中,可以针对肿瘤细胞中BCL6/p53/LITAF三者的关系进行深入地研究,为LITAF在免疫炎症和肿瘤发生中的相互交叉作用机制的研究提供新途径。

4 LITAF与人类疾病的关系

4.1 LITAF与淋巴瘤

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是目前最常见的成人非霍奇金淋巴瘤,不同亚型在临床表现、遗传学以及分子生物学等特征方面存在明显差异。所观察到的遗传学改变主要集中在BCL6、BCL2、cMYC等基因,其中尤以BCL6和BCL2基因染色体易位最为常见^[39-40]。当转基因小鼠B细胞中组成性表达BCL6时,小鼠体内形成了与人类相似的DLBCL肿瘤,表明BCL6异常与B细胞淋巴瘤密切相关。Mestre-Escorihuela等^[41]通过原发性纵隔B细胞淋巴瘤的纯合性缺失实验发现,B细胞淋巴瘤患者标本的LITAF/PIG7表达水平较正常淋巴组织明显降低,而过表达LITAF对抑制肿瘤有作用。

尽管此前研究人员曾在某些DLBCL患者中证实BCL6过表达是由于基因异位或启动子突变所致,然而直到现在,科学家们对于大部分DLBCL患者的发病机制仍不是很清楚。LITAF作为一种潜在的抑癌基因,与人体转录因子BCL6是否发生相互作用?二者之间的相互作用与淋巴瘤的形成是否有关? Bertolo等^[8]通过基因表达和免疫组化技术发现,在BCL6显著表达的GC源性DLBCL中,LITAF mRNA和蛋白表达水平显著减少,而BCL6基因沉默后LITAF的表达量显著上升。为了进一步探究二者的关系,实验人员通过染色质免疫沉淀技术与荧光素酶报告基因发现,BCL6与LITAF启动子结合抑制LITAF的转录表达后,生发中心B细胞中的自噬水平降低,同时DLBCL形成的机率增加^[8]。此外,有研究表明,DLBCL患者淋巴瘤组织中存在自噬减少的现象^[42]。由此,我们可以猜测,LITAF在B细胞中可能参与自噬体的形成,而BCL6抑制LITAF的转录则降低了B细胞中的自噬活性,当自噬水平下降时细胞恶性度增加,进而促进了肿瘤的发生。

在恶性肿瘤中的异常表达使得BCL6成为肿瘤疾病的治疗靶点,抑制BCL6基因的表达成为治疗肿瘤的有效方法。但是,过度抑制BCL6基因的表达可能会造成患者全身性炎症和动脉粥样硬化,因而,通过调控LITAF介导BCL6基因表达或许可以成为治疗DLBCL的新途径。

4.2 LITAF与糖尿病

糖尿病是一种胰岛素分泌和功能缺陷的疾病,胰岛素是体内唯一降低血糖以及促进糖类、蛋白质、

脂肪合成和储存的激素, 在控制血糖达标、预防糖尿病并发症方面, 胰岛素治疗具有不可替代的作用。胰岛素是治疗糖尿病的常用药物, 可以有效、快速降低血糖, 但是经常使用会增加患者体重, 易导致患者对该药物产生依赖性。

近年来, 糖尿病并发症的临床及实验研究显示, 脂肪酸和炎症反应在胰岛素抵抗、2型糖尿病及糖尿病并发症的发生、发展中起着重要的作用。Xu等^[43]发现, 在肥胖和超重的非糖尿病患者外周血单核细胞中, LITAF的表达和活性升高, 同时伴随包括TNF- α 和IL-6在内的多种炎症细胞因子水平的升高; 利用软脂酸(palmitic acid, PA)作用于巨噬细胞上的TLR2/TLR4后, 发现LITAF、细胞因子(如TNF- α 和IL-6)表达量增加。其作用机制可能是这些炎症因子通过增加胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化, 阻碍胰岛素受体底物正常的酪氨酸磷酸化, 从而导致胰岛素受体底物与胰岛素受体的结合能力下降并减弱胰岛素受体底物激活其下游的PI3K的磷酸化过程, 干扰了胰岛素受体/IRS/PI3K通路。用RNAi方法下调LITAF的表达后, 巨噬细胞的炎症因子表达下降, 体外共培养环境中的肝细胞和脂肪细胞胰岛素信号通路蛋白以及葡萄糖转运蛋白表达增加, 软脂酸对胰岛素信号通路分子的抑制减弱, 脂肪细胞胰岛素抵抗明显减少; 同时, 下调巨噬细胞中的LITAF表达能够缓解脂肪酸对胰岛素作用信号通路相关分子IRS-2及PI3K的表达水平的抑制作用^[44-45]。该研究结果说明, LITAF可能是肝细胞胰岛素抵抗信号传导途径中一个重要的调节点。因此, LITAF的调控机制为2型糖尿病的治疗提供了新的研究方向。

4.3 LITAF与腓骨肌萎缩症

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)是一组最常见的周围神经单基因遗传病, 具有高度的临床变异性和遗传异质性。由PMP22基因重复突变导致的腓骨肌萎缩症1A型(CMT type 1A, CMT1A)在CMT中占50%~70%, 与LITAF/SIMPLE基因突变导致的腓骨肌萎缩症1C型(CMT type 1C, CMT1C)相似, 而且这两种类型的LITAF蛋白在PMP22蛋白降解过程中均发挥重要作用^[46-47]。有研究发现, LITAF的I92V序列易在CMT1A与遗传性压迫易感性神经病(hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, HNPP)疾病早期发生突变^[48-49]。

CMT疾病的主要病变细胞是雪旺氏细胞, 其功

能是产生髓鞘, 脂肪层在神经纤维周围扮演着绝缘体的角色。Lacerda等^[50]发现, 当LITAF/SIMPLE发生突变时, LITAF蛋白定位于晚期内体/溶酶体与线粒体中, 该蛋白不能与泛素连接酶相互作用, 进而抑制雪旺氏细胞的膜蛋白降解途径。毒性产物堆积在细胞内产生脱髓鞘、传导异常等病理特征, 而髓鞘的产生发生错误时, 会导致遗传性神经病(如腓骨肌萎缩症)以及运动和感觉神经病变。而野生型LITAF与突变型在细胞内的定位机制不同, 野生型LITAF蛋白主要位于膜周溶酶体, 可将内吞体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)募集到内体膜区域来调控膜蛋白的分布, 参与溶酶体介导的蛋白分选和降解途径。在CMT1A型疾病中, PMP22基因的重复突变导致PMP22膜蛋白过度堆积, 相当数量的错误折叠蛋白不能被及时降解, 在雪旺氏细胞核周形成聚集体, 细胞产生脱髓鞘病变。如果LITAF受到抑制, 其参与的泛素介导的蛋白质降解途径也随之被压制, 会进一步加重膜蛋白聚集体的堆积^[49,51-52]。

目前, 临床上对CMT尚无有效治疗手段, 对患者主要是采取一些对症和支持疗法, 如畸形足可穿矫形鞋。因此, 针对致病基因的突变性质, 可以通过研发降低PMP22 mRNA和蛋白的表达水平, 或者促进LITAF蛋白参与的泛素介导的溶酶体途径的分子药物来改善患者症状。

4.4 LITAF与炎症性肠炎

炎症性肠炎(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、免疫介导性消化道疾病, 包括克罗恩病(Crohn disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 目前认为与遗传、环境因素和免疫反应有关。研究发现, 当LPS与巨噬细胞表面的Toll样受体结合时, 一方面可以激活NF- κ B信号通路, 分泌IL-1、IL-6等细胞因子, 参与免疫调节; 另一方面, 被激活的免疫细胞产生的TNF- α 、白介素等炎症因子可以反作用于NF- κ B信号通路, 使更多的NF- κ B蛋白转移到核内, 调控多种炎症因子相关基因的表达, 进一步加重肠道炎症反应^[53-54]。而LITAF作为TNF- α 的转录激活剂, 在急性发炎的结肠组织中是否参与了这一反应? 如果LITAF发挥了重要作用, 是否可以通过影响LITAF的表达来抑制NF- κ B信号通路, 有效地控制肠道炎症?

Bushell等^[55]发现, 炎症性结肠黏膜固有层的巨

噬细胞中LITAF的mRNA与蛋白水平与正常结肠组织相比均明显增加,该结果说明LITAF参与了IBD中的炎症反应。为了进一步验证该结论,通过LPS刺激LITAF敲除小鼠中的固有层巨噬细胞发现,与野生型小鼠相比,实验组的巨噬细胞中TNF- α 的含量明显降低。除此之外,Stucchi等^[56]的实验结果与之相同。因此,LITAF介导的NF- κ B信号通路与IBD肠道炎症的关系密切,如果能够开发出靶向性更强、毒性更小且更为有效的阻止NF- κ B的核转移或是其与核内DNA结合的LITAF相关药物,就能为治疗IBD疾病提供新的途径。

5 结语与展望

LITAF通过介导TNF- α 等细胞因子的产生,在炎症反应中发挥重要作用。LITAF的缺失或缺陷与肿瘤的发生息息相关,而且直接或间接影响炎症性肠病、糖尿病等其他疾病的发生和发展。目前,关于LITAF参与的炎症反应虽然已经取得了一些不错的成绩,但其具体的调节机制尚未明确。LITAF、SIMPLE和PIG7三者间真正的关系如何?它们在MyD88、AMPK、p53等信号转导途径中的具体分子机制是怎么样的?LITAF与凋亡通路相关基因的关系以及LITAF在免疫炎症与肿瘤发生中的相互交叉作用机制等一系列问题都还没有确切的答案。因此,阐明LITAF在自身免疫性疾病中精细的细胞功能的调节机制是下一步急需解决的课题,也是实现肿瘤分子靶向治疗的希望所在。

参考文献 (References)

- 1 Polyak K, Xia Y, Zweier JL, Kinzler KW, Vogelstein B. A model for p53-induced apoptosis. *Nature* 1997; 389(6648): 300-5.
- 2 Myokai F, Takashiba S, Lebo R, Amar S. A novel lipopolysaccharide-induced transcription factor regulating tumor necrosis factor alpha gene expression: Molecular cloning, sequencing, characterization, and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(8): 4518-23.
- 3 Moriwaki Y, Begum NA, Kobayashi M, Matsumoto M, Toyoshima K, Seya T. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin and its cell wall complex induce a novel lysosomal membrane protein, SIMPLE, that bridges the missing link between lipopolysaccharide and p53-inducible gene, LITAF (PIG7), and estrogen-inducible gene, EET-1. *J Biol Chem* 2001; 276(25): 23065-76.
- 4 Tang X, Fenton MJ, Amar S. Identification and functional characterization of a novel binding site on TNF-alpha promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7): 4096-101.
- 5 Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: Structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology* 2010; 49(7): 1215-28.
- 6 Eaton HE, Desrochers G, Drory SB, Metcalf J, Angers A, Brunetti CR. SIMPLE/LITAF expression induces the translocation of the ubiquitin ligase itch towards the lysosomal compartments. *PLoS One* 2011; 6(2): e16873.
- 7 Tang X, Marciano DL, Leeman SE, Amar S. LPS induces the interaction of a transcription factor, LPS-induced TNF-alpha factor, and STAT6(B) with effects on multiple cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(14): 5132-7.
- 8 Bertolo C, Roa S, Sagardoy A, Mena-Varas M, Robles EF, Martinez-Ferrandis JI, *et al.* LITAF, a BCL6 target gene, regulates autophagy in mature B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2013; 162(5): 621-30.
- 9 Zhou J, Yang Z, Tsuiji T, Gong J, Xie J, Chen C, *et al.* LITAF and TNFSF15, two downstream targets of AMPK, exert inhibitory effects on tumor growth. *Oncogene* 2011; 30(16): 1892-900.
- 10 Kokkinakis DM, Brickner AG, Kirkwood JM, Liu X, Goldwasser JE, Kastrama A, *et al.* Mitotic arrest, apoptosis, and sensitization to chemotherapy of melanomas by methionine deprivation stress. *Mol Cancer Res* 2006; 4(8): 575-89.
- 11 Abba MC, Drake JA, Hawkins KA, Hu Y, Sun H, Notcovich C, *et al.* Transcriptomic changes in human breast cancer progression as determined by serial analysis of gene expression. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R499-513.
- 12 Dobrovolskaia MA, Medvedev AE, Thomas KE, Cuesta N, Toshchakov V, Ren T, *et al.* Induction of *in vitro* reprogramming by Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 agonists in murine macrophages: Effects of TLR "homotolerance" versus "heterotolerance" on NF-kappa B signaling pathway components. *J Immunol* 2003; 170(1): 508-19.
- 13 Suri SS, Janardhan KS, Parbhakar O, Caldwell S, Appleyard G, Singh B. Expression of toll-like receptor 4 and 2 in horse lungs. *Vet Res* 2006; 37(4): 541-51.
- 14 Bowie AG, Haga IR. The role of Toll-like receptors in the host response to viruses. *Mol Immunol* 2005; 42(8): 859-67.
- 15 Byrd-Leifer CA, Block EF, Takeda K, Akira S, Ding A. The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of Taxol. *Eur J Immunol* 2001; 1(8): 2448-57.
- 16 Boraska JT, Barisić M, Drmic HI, Boraska V, Vrdoljak E, Peruzović M, *et al.* Microsatellite GT polymorphism in the toll-like receptor 2 is associated with colorectal cancer. *Clin Genet* 2006; 70(2): 156-60.
- 17 Li X, Huang Q, Ong CN, Yang XF, Shen HM. Chrysin sensitizes tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in human tumor cells via suppression of nuclear factor-kappaB. *Cancer Lett* 2010; 293(1): 109-16.
- 18 Tang X, Metzger D, Leeman S, Amar S. LPS-induced TNF-alpha factor(LITAF)-deficient mice express reduced LPS-induced cytokine: Evidence for LITAF-dependent LPS signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(37): 13777-82.
- 19 王金洁, 施瑶瑶, 王玲芳, 任国平, 白燕峰, 施红旗, 等. B细胞淋巴瘤LITAF基因甲基化状态及其临床意义. *中华病理学杂志* (Wang Jinjie, Shi Yaoyao, Wang Lingfang, Ren Guoping, Bai Yanfeng, Shi Hongqi, *et al.* Significance of expression and promoter methylation of LITAF gene in B-cell lymphoma. *Chinese Journal of Pathology*) 2014; 43(8): 516-21.
- 20 Zhu H, Guariglia S, Yu RYL, Li W, Brancho D, Peinado H, *et al.* Mutation of SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth 1C alters production of exosomes. *Mol Biol Cell* 2013; 24(11): 1619-37.
- 21 Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. *Nature* 2010; 466(7302): 68-76.
- 22 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*

- 2011; 13(2): 132-41.
- 23 Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(10): 774-85.
- 24 Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature* 2012; 485(7400): 661-5.
- 25 Luo Z, Zang M, Guo W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: Control of metabolism and cell growth. *Future Oncol* 2010; 6(3): 457-70.
- 26 Suzuki A, Okamoto S, Lee S, Saito K, Shiuchi T, Minokoshi Y. Leptin stimulates fatty acid oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene expression in mouse C2C12 myoblasts by changing the subcellular localization of the alpha2 form of AMP-activated protein kinase. *Mol Cell Biol* 2007; 27(12): 4317-27.
- 27 Ahn YM, Kim SK, Kang JS, Lee BC. Platycodon grandiflorum modifies adipokines and the glucose uptake in high-fat diet in mice and L6 muscle cells. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64(5): 697-704.
- 28 Sul HS. Resistin/ADSF/FIZZ3 in obesity and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(6): 247-9.
- 29 Steinberg GR. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. *Cell Cycle* 2007; 6(8): 888-94.
- 30 Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: A therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 241-53.
- 31 Hong YH, Lillehoj HS, Lee SH, Park DW, Lillehoj EP. Molecular cloning and characterization of chicken lipopolysaccharide-induced TNF-alpha factor (LITAF). *Dev Comp Immunol* 2006; 30(10): 919-29.
- 32 Wu J, Jiang Y, Yang W, He Z, Meng S, Zhang Q, *et al.* Dual function of RGD-modified VEGI-192 for breast cancer treatment. *Bioconjug Chem* 2012; 23(4): 796-804.
- 33 Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. Therapeutic potential of VEGI/TL1A in autoimmunity and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2009; 647: 207-15.
- 34 Landuzzi L, Ianzano ML, Nicoletti G, Palladini A, Grosso V, Ranieri D, *et al.* Genetic prevention of lymphoma in p53 knockout mice allows the early development of p53-related sarcomas. *Oncotarget* 2014; 5(23): 11924-38.
- 35 Dudgeon C, Chan C, Kang W, Sun Y, Emerson R, Robins H, *et al.* The evolution of thymic lymphomas in p53 knockout mice. *Genes Dev* 2014; 28(23): 2613-20.
- 36 Tang X, Molina M, Amar S. p53 short peptide (p53pep164) regulates lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor/cytokine expression. *Cancer Res* 2007; 67(3): 1308-16.
- 37 Hurtz C, Hatzl K, Cerchietti L, Braig M, Park E, Kim YM, *et al.* BCL6-mediated repression of p53 is critical for leukemia stem cell survival in chronic myeloid leukemia. *J Exp Med* 2011; 208(11): 2163-74.
- 38 Liu J, Xing H, Chen Y, Wang L, Wang D, Rao Q, *et al.* PIG7, transactivated by AML1, promotes apoptosis and differentiation of leukemia cells with AML1-ETO fusion gene. *Leukemia* 2012; 26(1): 117-26.
- 39 Parekh S, Polo JM, Shaknovich R, Juszczynski P, Lev P, Ranuncolo SM, *et al.* BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical mechanisms. *Blood* 2007; 110(6): 2067-74.
- 40 Phan RT, Dalla-Favera R. The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. *Nature* 2004; 432: 635-9.
- 41 Mestre-Escorihuela C, Rubio-Moscardo F, Richter JA, Siebert R, Clement J, Fresquet V, *et al.* Homozygous deletions localize novel tumor suppressor genes in B-cell lymphomas. *Blood* 2007; 109(1): 271-80.
- 42 McCarthy A, Marzec J, Clear A, Petty RD, Coutinho R, Matthews J, *et al.* Dysregulation of autophagy in human follicular lymphoma is independent of overexpression of BCL-2. *Oncotarget* 2014; 5(22): 11653-68.
- 43 海德桑, 徐焱成. LITAF基因对脂肪酸诱导HPA-v细胞胰岛素抵抗的影响. *武汉大学学报(医学版)*(Hai Deshang, Xu Yancheng. Effect of LITAF gene on fatty-acid induced insulin resistance in HPA-v cells. *Medical Journal of Wuhan University*) 2012; 33(5): 609-12.
- 44 Ji ZZ, Dai Z, Xu YC. A new tumor necrosis factor (TNF)-alpha regulator, lipopolysaccharides-induced TNF-alpha factor, is associated with obesity and insulin resistance. *Chin Med J* 2011; 124(2): 177-82.
- 45 Huang Y, Liu J, Xu Y, Dai Z, Alves MH. Reduction of insulin resistance in HepG2 cells by knockdown of LITAF expression in human THP-1 macrophages. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2012; 32(1): 53-8.
- 46 Saifi GM, Szigeti K, Wiszniewski W, Shy ME, Krajewski K, Hausmanowa-Petrusewicz I, *et al.* SIMPLE mutations in Charcot-Marie-Tooth disease and the potential role of its protein product in protein degradation. *Hum Mutat* 2005; 25(4): 372-83.
- 47 张如旭, 郭鹏, 任志军, 赵国华, 刘三妹, 刘婷, 等. LITAF、RAB7、LMNA和MTMR2基因在中国人腓骨肌萎缩症患者的突变分析. *遗传*(Zhang Ruxu, Guo Peng, Ren Zhijun, Zhao Guohua, Liu Sanmei, Liu Ting, *et al.* Mutation analysis of LITAF, RAB7, LMNA and MTMR2 genes in Chinese Charcot-Marie-Tooth disease. *Hereditas*) 2010; 32(8): 817-23.
- 48 Sinkiewicz-Darol E, Lacerda AF, Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A, Sokołowska B, Kabzińska D, *et al.* The LITAF/SIMPLE I92V sequence variant results in an earlier age of onset of CMT1A/HNPP diseases. *Neurogenetics* 2015; 16(1): 27-32.
- 49 Ciotti P, Luigetti M, Geroldi A, Capponi S, Pezzini I, Gulli R, *et al.* A novel LITAF/SIMPLE mutation within a family with a demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Sci* 2014; 343(1/2): 183-6.
- 50 Lacerda AF, Hartjes E, Brunetti CR. LITAF mutations associated with Charcot-Marie-Tooth disease 1C show mislocalization from the late endosome/lysosome to the mitochondria. *PLoS One* 2014; 9(7): e103454.
- 51 Chin LS, Lee SM, Li L. SIMPLE: A new regulator of endosomal trafficking and signaling in health and disease. *Commun Integr Biol* 2013; 6(3): e24214.
- 52 Latour P, Gonnaud PM, Ollagnon E, Chan V, Perelman S, Stojkovic T, *et al.* SIMPLE mutation analysis in dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: Three novel mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11(2): 148-55.
- 53 Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Geary RB, Barclay ML, Demmers P, *et al.* Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol* 2008; 14(29): 4652-61.
- 54 Dige A, Støy S, Thomsen KL, Hvas CL, Agnholt J, Dahlerup JF, *et al.* Soluble CD163, a specific macrophage activation marker, is decreased by anti-TNF-alpha antibody treatment in active inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2014; 80(6): 417-23.
- 55 Bushell KN, Leeman SE, Gillespie E, Gower AC, Reed KL, Stucchi AF, *et al.* LITAF mediation of increased TNF-alpha secretion from inflamed colonic lamina propria macrophages. *PLoS One* 2011; 6(9): e25849.
- 56 Stucchi A, Reed K, O'Brien M, Cerda S, Andrews C, Gower A, *et al.* A new transcription factor that regulates TNF-alpha gene expression, LITAF, is increased in intestinal tissues from patients with CD and UC. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(7): 581-7.