

· 综述 ·

肿瘤坏死因子受体超家族成员 TNFRSF19 的研究进展

马廷政^{1,2},汪徐春^{1,2},孙玉洁^{1,2*}¹南京医科大学基础医学院细胞生物学系,²江苏省人类功能基因组学重点实验室,江苏 南京 211166

[摘要] 肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF)通过与肿瘤坏死因子超家族成员相互作用调节免疫应答,调控细胞生存、增殖和分化等。TNFRSF19是TNFRSF家族的新成员之一,主要表达于上皮细胞、毛囊和大脑组织细胞中。近年来相关研究表明,TNFRSF19在调节神经系统发育和维持干细胞干性中发挥重要生理功能。TNFRSF19在不同肿瘤中发挥截然相反的促癌或抑癌功能,其功能与肿瘤的组织来源密切相关。本文就TNFRSF19的生理功能及其在癌症中的最新研究进展进行简要综述。

[关键词] 肿瘤坏死因子受体超家族;肿瘤坏死因子超家族;TNFRSF19

[中图分类号] R392.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)01-100-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20230117

Progress in tumor necrosis factor receptor superfamily member TNFRSF19

MA Tingzheng^{1,2},WANG Xuchun^{1,2},SUN Yujie^{1,2*}¹Department of Cell Biology, School of Basic Medicine, ²Key laboratory of Human Functional Genomics of Jiangsu Province, Nanjing Medical University, Nanjing 211126, China

[Abstract] The tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF) interacts with members of the tumor necrosis factor superfamily (TNFSF) to play fundamental roles in regulating immune responses, cell survival, proliferation and differentiation. TNFRSF19 is a new member of the TNFRSF family, mainly expressed in epithelial cells, hair follicles and brain tissue cells. In recent years, studies have shown that TNFRSF19 plays an important physiological function in regulating the development of the nervous system and maintaining the stemness of stem cells. TNFRSF19 plays diametrically opposite functions of tumor-promoting or tumor-suppressing in different tumors, and its functions are closely related to the tissue origin of tumors. This article briefly reviews the physiological function of TNFRSF19 and its latest research progress in cancer.

[Key words] tumor necrosis factor receptor superfamily; tumor necrosis factor superfamily; TNFRSF19

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(01):100-106]

19世纪后期,William Coley发现部分感染了细菌的肿瘤会发生坏死并消失^[1]。1975年,Carswell等^[2]在基因上表征了导致肿瘤消退的因子,命名为“肿瘤坏死因子”(tumor necrosis factor, TNF)。直到1986年肿瘤坏死因子受体(TNF receptor, TNFR)首次被报道,并发现表达TNFR的细胞内包含一种新的蛋白质结构域,即死亡结构域(death domain, DD, 约80个氨基酸组成),能够募集半胱天冬酶,诱导细

胞凋亡^[3-4]。

目前,在人类中已发现28个与TNFR具有高度同源性的成员,共同组成肿瘤坏死因子受体超家族(TNFR superfamily, TNFRSF)^[5]。TNFRSF成员的特征性结构包括:半胱氨酸富集区(CRD)^[6]、DD及肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF)结合位点。TNFRSF所有成员在细胞外区域均包含2~3个CRD。根据TNFRSF细胞内区域是否包含DD,可将TNFRSF分为两类:死亡受体和非死亡受体。死亡受体包含DD,包括TNFR1、Fas、DR3、DR4、DR5及DR6,可通过DD募集并激活

[基金项目] 国家自然科学基金(82072580)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yujiesun@njmu.edu.cn

半胱天冬酶,诱导细胞凋亡。非死亡受体缺乏 DD,通常在细胞内包含 TRAF 结合序列,可直接招募 TRAF 家族蛋白,主要包括 CD40、LT β R 等,参与细胞存活、增殖及细胞因子分泌^[4,7]。此外,不包含 TRAF 结合序列的非死亡受体,可作为诱饵蛋白,参与细胞内信号通路的负反馈调节。

TNFRSF 成员多由免疫细胞表达,并在免疫反应中发挥重要功能,促进淋巴细胞的存活、稳态以及其他白细胞亚群的维持^[5]。TNFRSF 与其配体 TNFSF 结合后,激活 NF- κ B 信号通路,既可促进炎症反应,也可诱导细胞凋亡、增殖与分化。在癌症中,TNFRSF 成员根据不同组织与细胞背景表现出抑癌与促癌双向功能,如 CD95(TNFRSF6)在横纹肌肉瘤中通过诱导细胞凋亡发挥抑癌功能^[8],CD95 通过 NF- κ B、ERK 和 caspase-8 等通路促进乳腺癌细胞系的迁移与侵袭,发挥促癌功能^[9]。

TNFRSF19(TNF receptor superfamily 19, TROY, TAJ)是 TNFRSF 家族的新成员,胞内区无 DD,属于非死亡受体。但其细胞内存在 TRAF2 结合序列,可激活 NF- κ B 信号通路,诱导细胞凋亡。TNFRSF19 具有独特的表达分布与功能,即在气道上皮和脑组织中高表达,但在脾脏、胸腺等主要的淋巴组织中不表达,因而在免疫系统中不发挥功能。目前已知 TNFRSF19 主要在神经系统发育和毛囊发育中发挥生理功能。在癌症中 TNFRSF19 具有促癌与抑癌双向功能,如在胶质瘤^[10-11]、鼻咽癌^[12]中具有较强的促癌功能,但在肺癌中发挥抑癌效应^[13]。

本文简要概述了 TNFRSF19 在正常组织和癌症中的功能及机制,提出了有潜力的研究方向,有助于进一步认识和探讨 TNFRSF 家族成员在非免疫系统中的重要功能。

1 TNFRSF19 膜蛋白的结构、表达与配体

1.1 TNFRSF19 结构

TNFRSF19 是肿瘤坏死因子受体超家族成员,又称为 TROY、TAJ、TAJ-alpha、TRADE。TNFRSF19 蛋白分子量为 45 kDa,是由 416 个氨基酸残基组成的 I 型跨膜蛋白^[14]。TNFRSF19 的胞外区,有 1 个作为信号肽的疏水区域(第 1~29 号氨基酸),在其之后为两个半 CRD 区(第 30~168 号氨基酸),跨膜区是由 25 个氨基酸构成的疏水区域(第 169~193 号氨基酸),胞内 C 端由 223 个氨基酸构成(第 194~416 号氨基酸)。CRD 区作为 TNFRSF 成员细胞外区域的特征性结构,是其配体 TNFSF 的结合区。然而,目前

尚未发现 TNFRSF19 的配体。TNFRSF19 的胞内区并没有 DD 结构域,但存在 TRAF2 结合序列(TLQE,第 276~279 号氨基酸)^[15-16],可激活 NF- κ B 信号通路及 JNK 途径,从而诱导 caspase 非依赖性细胞死亡。

1.2 TNFRSF19 表达分布

TNFRSF19 在胚胎期高度表达于脑和上皮组织(皮肤、细支气管上皮、胃上皮、结膜、耳蜗、舌)^[17],出生后则主要表达于气道上皮、毛囊和脑等组织。但是,未检测到 TNFRSF19 在脾脏、胸腺等主要淋巴组织表达,提示其很可能不参与免疫调节。目前,TNFRSF19 在神经系统中的研究较为广泛,其特异性地高表达于神经干细胞、星形胶质细胞,在神经元的表达量极少^[18],整个胚胎发育期在嗅神经层持续表达,出生后在嗅球小球层有表达。

1.3 TNFRSF19 的配体

1999 年 Hu 等^[16]首次研究了 TNFRSF19 潜在的配体及其表达分布,并依据流式细胞术(FACS)结合酶联免疫吸附实验(ELISA)提出,在 Raji 细胞、GM847 细胞、293 细胞和 K562 细胞中可能存在 TNFRSF19 的配体蛋白。但是,TNFRSF 家族的经典配体成员 TNFSF11、TNFSF12、TNFSF13B、TNFSF14、TNFSF15 及 TNFSF18 等均不与 TNFRSF19 结合,最终未能鉴定出 TNFRSF19 的配体蛋白。2008 年,Hashimoto 等^[19]通过免疫共沉淀实验(Co-IP)证明淋巴毒素 α (lymphotoxin- α , LT α)与 TNFRSF19 在同一复合物中,即 LT α 是 TNFRSF19 的潜在配体蛋白,但缺乏 LT α 与 TNFRSF19 直接结合证据。迄今为止,TNFRSF19 依然为孤儿受体,其配体蛋白尚不明确。

2 TNFRSF19 在癌症中的功能

2.1 TNFRSF19 的促癌功能

2.1.1 胶质瘤

临床数据显示,TNFRSF19 表达随神经胶质肿瘤分级的增加而增加,与患者生存期呈负相关。TNFRSF19 的高表达刺激胶质母细胞瘤细胞侵袭,增加对替莫唑胺化疗及放疗的耐药性^[20]。

机制研究显示,PDZ-RhoGEF、RKIP(Raf kinase inhibitor)是 TNFRSF19 诱导的胶质母细胞瘤细胞侵袭和存活的信号效应因子,TNFRSF19 在胶质母细胞瘤中过表达,通过 Rho 信号通路促进胶质瘤细胞侵袭^[10,21]。TNFRSF19 基因在胶质瘤细胞中过度表达,激活依赖 Pyk2 方式的 Rac1 信号从而促进胶质瘤细胞的侵袭和转移^[11]。此外,TNFRSF19 与 EGFR 相互作用,可激活 NF- κ B 信号通路,促进胶质瘤的侵

袭^[22]。抑制 TNFRSF19 的表达可减缓胶质瘤在体内和体外的生长。TNFRSF19-EGFR 复合物在调节胶质母细胞瘤细胞侵袭中发挥重要作用。这些研究结果表明 TNFRSF19 在调节胶质母细胞瘤细胞侵袭中发挥重要作用,为发现胶质母细胞瘤潜在治疗靶点提供了新思路。

2.1.2 鼻咽癌

研究发现 TNFRSF19 基因是鼻咽癌易感基因^[23-25],当 TNFRSF19 基因在鼻咽上皮细胞中高表达时可与 TRAF 家族成员相互作用,激活 JNK 通路从而诱导 caspase 非依赖的细胞死亡。TNFRSF19 在鼻咽上皮细胞的异常表达可能导致鼻咽癌的发生。

2018年,Deng等^[12]实验表明,TNFRSF19通过与 TGF β 1 直接相互作用抑制 TGF β 信号,促进鼻咽癌发生。TNFRSF19 在鼻咽癌中高度表达,是细胞增殖和鼻咽癌发展所必需的。然而,与大多数的肿瘤坏死因子受体不同,在鼻咽癌中 TNFRSF19 不参与 NF- κ B 激活也不与 TRAF 蛋白质相互作用。鼻咽癌中 TGF β 1 与 TNFRSF19 直接相互作用,TNFRSF19 与 TGF β 1 胞质端激酶结构域结合,从而阻止 Smad2/3 与 TGF β 1 结合和随后的细胞周期阻滞信号转导。TNFRSF19 的高表达与 TGF β 活性降低、鼻咽癌患者的不良预后相关。

2.1.3 其他癌症

除了胶质瘤和鼻咽癌,临床数据提示 TNFRSF19 还与多种肿瘤的发生和发展密切相关。如 TNFRSF19 促进前列腺癌恶性进展,提示其可作为前列腺癌的预后标签^[26]。在原发和转移性黑色素瘤中 TNFRSF19 特异性高表达^[27],是促进黑色素瘤细胞生长的原因之一。对骨髓增生性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)的基因芯片和蛋白质组分析发现,MPN 中 TNFRSF19 调控骨髓干细胞的凋亡,在 CD34⁺骨髓干细胞和粒细胞中 TNFRSF19 持续性高表达^[28]。此外,Schön等^[29]研究发现,TNFRSF19 在结直肠癌细胞系和原发性结直肠癌中过度表达,作为 β -catenin 靶基因,TNFRSF19 通过 Wnt/ β -catenin 经典通路激活 NF- κ B 信号通路,进而可能参与结肠直肠癌的发展。

2.2 TNFRSF19 的抑癌功能

2.2.1 胃癌

2017年,Franzisk等^[30]发现 TNFRSF19 高表达可能是一种新的肠型胃癌的良好预后标志物。实验证明 TNFRSF19 在人胃组织不同细胞类型中广泛表达。TNFRSF19 在胃癌细胞中的表达比邻近非肿瘤

胃黏膜细胞低,TNFRSF19 在肠型胃癌细胞中表达比在弥漫性胃癌细胞中更高。在肠型胃癌中,TNFRSF19 表达降低与整体生存的显著降低相关($P=0.006$)。2019年,Saberi等^[31]发现 Wnt 信号通路的两个靶基因,TNFRSF19 和 LGR5 参与了胃肠道上皮的生成和维持。LGR5 可激活 Wnt 经典通路,而 TNFRSF19 在 Wnt 经典通路中发挥抑制功能。对 30 例肠型胃癌组织的分析显示,胃癌组织中 TNFRSF19 和 LGR5 的表达水平呈负相关,TNFRSF19 可能通过负调控 LGR5 的表达抑制 Wnt 经典信号通路发挥其抑癌作用。

2.2.2 肺癌

全基因组关联分析显示,TNFRSF19 基因位于 13q12.2 肺癌风险染色质区^[32]。本课题组研究发现,在 13q12.2 肺癌风险染色质区存在 1 个肺癌特异性抑癌增强子 13q-Enh,而 TNFRSF19 是其关键靶基因。13q-Enh 增强子可通过形成染色质环上调 TNFRSF19 的表达,有效抑制肺癌特异性强致癌物诱导的正常支气管上皮细胞 DNA 损伤和恶性转化^[13]。对临床样本的分析进一步显示,肺癌组织中 TNFRSF19 表达水平显著低于癌旁组织,TNFRSF19 的表达水平与肺癌 TNM 临床分期呈负相关,与患者生存期呈正相关^[13]。这些结果表明,TNFRSF19 是一个肺癌抑制基因,但具体抑癌机制尚待阐明。

2.2.3 肝癌

2020年,Guo等^[33]鉴定出一种新的肝癌 miRNA (miR-HCC3),可以通过直接结合 TNFRSF19 和 RAB43 的 3' 端非编码区来抑制它们的表达,促进肝癌细胞的增殖和上皮-间质转化。但在肝癌中 TNFRSF19 的具体抑癌机制尚不明确。

3 TNFRSF19 在生理条件下的功能

3.1 TNFRSF19 在神经系统中的功能

3.1.1 TNFRSF19 参与形成 NgR1/TNFRSF19/LINGO-1 复合物

TNFRSF19 作为 NgR1/p75/LINGO-1 复合物中 p75 的替代物,与 p75 在 NgR1 上有相同的结合位点^[34]。NgR1/TNFRSF19/LINGO-1 复合物同样可以激活 Cos7 细胞中的 RhoA 信号通路转导神经抑制信号^[35]。研究表明,TNFRSF19 也通过与 RhoGDI α 直接相互作用介导下游 RhoA 激活和 Nogo 诱导的轴突生长抑制^[36]。

TNFRSF19 作为 p75 的功能替代物,在细胞衰老期可与 NgR1 蛋白相互作用。随着细胞老化,小胶

质细胞中 NgR1、TNFRSF19 和 LINGO-1 的表达增加与神经退行性疾病的发病相关^[37]。NgR1/TNFRSF19/LINGO-1 受体复合物异常与结节性硬化症及 II b 型局灶性皮质发育不良^[38]、发育中海马区突触抑制相关^[39]。因此, TNFRSF19 是潜在的提高细胞移植治疗中枢神经系统损伤疗效的靶点^[40]。

3.1.2 TNFRSF19 在脑血管发育中的作用

研究发现 DR6 (TNFRSF21, 主要表达于分化神经元和 T 细胞) 和 TNFRSF19 参与调节脑血管发育。DR6 和 TNFRSF19 是斑马鱼和小鼠中枢神经系统特异性血管生成的调控因子。在 Cos7 细胞中经 Pull-down 实验证明 TNFRSF19 可自身形成寡聚体, 且 DR6 和 TNFRSF19 存在直接相互作用。TNFRSF19 通过血管内皮生长因子 (VEGF) 介导激活 JNK 信号通路, 参与脑血管发育的调节^[41]。

3.2 TNFRSF19 在细胞凋亡中的功能

TNFRSF 成员受体受到凋亡信号的激活以后, 其胞质内的 DD 便会募集凋亡相关因子启动凋亡程序^[42]。但 TNFRSF19 的胞质区并没有 DD。2000 年 Eby 等^[15]研究发现, 将 TNFRSF19 转染 293T 细胞会导致细胞死亡。其死亡特征包括细胞质肿胀、没有核碎裂的出现、无半胱天冬酶的激活等。2004 年, Wang 等^[42]又发现, TNFRSF19 诱导的细胞死亡还有线粒体膜电位消失、丝氨酸磷脂外翻等特征。以上研究表明, TNFRSF19 可诱导细胞的副凋亡^[43]。TNFRSF19 诱导副凋亡的具体信号途径可能与 TNFRSF 其他成员的信号途径一致, 即激活 JNK 和 NF- κ B 信号途径。2000 年, Eby 等^[15]发现 TNFRSF19 能够激活 JNK 信号途径诱导细胞凋亡, TNFRSF19 的胞内段存在 TRAF2 的结合位点, 且 TRAF2、TRAF5 或 TRAF6 显负性的突变体都能够抑制 TNFRSF19 介导的 NF- κ B 通路激活, 这一特点与 TNFRSF 家族中其他非死亡受体成员一致。

3.3 TNFRSF19 在干细胞中的功能

3.3.1 脑干细胞标签

2018 年, Basak 等^[44]发现 TNFRSF19⁺脑干细胞通过沉默机制进行循环, 并通过感知龕位占用率来调节其数量。TNFRSF19 是室管膜下区 (subependymal zone, SEZ) 中成熟神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 的标志物。该研究模型表明, NSC 的自我更新能力随着占据相同封闭龕位的 NSC 数量的增加而降低。TNFRSF19⁺脑干细胞与邻近的 NSC 干细胞的数量符合上述模型。在分子水平上, 它们共同竞争有限的心室和内皮表面及其他 SEZ 细胞类型产生的

龕位因子, 或者通过 NSC 细胞间直接接触发挥抑制作用。

3.3.2 TNFRSF19 在人多能间质干细胞 (hMSC) 分化中的作用

生物信息分析和双荧光素酶报告基因实验证实 TNFRSF19 是 Wnt/ β -catenin 通路的靶点之一。在 hMSC 细胞中敲除 TNFRSF19 基因会下调碱性磷酸酶的活性, 后者是 Wnt3a 诱导的成骨细胞分化的标志物。同时, 该基因的高表达可以提高碱性磷酸酶的活性。相应地, 敲除 TNFRSF19 基因或者过表达 TNFRSF19 基因会分别显著提高或降低脂肪形成。TNFRSF19 在 hMSC 分化为成骨细胞或脂质细胞中具有调节因子的作用^[45]。2019 年, Pei 等^[46]同样发现, TNFRSF19 作为 Wnt 信号通路下游靶基因, 参与调节 hMSC 向成骨细胞谱系的分化。2014 年, Wu 等^[47]发现骨发育过程中 Runx2 转录因子可结合在 TNFRSF19 启动子区域, 上调其转录表达水平。在成骨细胞分化过程中, Runx2 的耗竭会导致 TNFRSF19 表达显著下降, 进而调控成骨细胞分化。目前, TNFRSF19 调节 hMSC 分化的下游信号通路尚不明确。

3.3.3 胃、小肠与肾干细胞标签

2013 年, Fafilek 等^[48]发现分化的 TNFRSF19⁺胃干细胞作为储备干细胞, 可产生胃上皮的所有细胞系。TNFRSF19 阳性的干细胞亚群能够补充整个胃单位, 本质上是作为静止的储备干细胞。此外, TNFRSF19 在小肠正常干细胞中与 LGR5 (leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5) 直接相互作用, 形成 TNFRSF19、LGR5、LRP6、Frizzled 四元复合物, 抑制 LRP6 的磷酸化, 进而抑制 Wnt 信号通路。2017 年, Schutgens 等^[49]发现 TNFRSF19 是小鼠肾脏发育过程中上皮祖细胞/肾干细胞的标签, 在成年肾脏细胞的更新中也发挥重要作用。

3.4 TNFRSF19 在毛囊发育中的功能

2019 年, Lim 等^[50]发现化疗药物环磷酰胺可诱导小鼠皮肤 TNFRSF19 mRNA 高表达, 从而引起脱发。2008 年, Johanna 等^[51]研究表明 XEDAR 和 TNFRSF19 信号通路在毛囊发育的起始阶段具有相同功能, 具有功能冗余性。XEDAR (TNFRSF27, 主要表达于外胚层衍生物、胚胎毛囊) 是另一种 EDA 皮肤特异性受体, 作用于 EDA 介导的 NF- κ B 激活。在 XEDAR 或 TNFRSF19 单基因敲除小鼠中, 无明显异常的皮肤附属器表型。这可能与 TNFRSF19 和 XEDAR 在胞外 TNFR 域中存在 55% 的序列同源性

有关。此外, TNFRSF19和XEDAR都缺乏胞内死亡域, 并都可与TRAF6结合。因此, 在皮肤附属器发育过程中, TNFRSF19和XEDAR可能具有冗余补偿功能, 当XEDAR缺陷时, TNFRSF19突变体的脱发表型可能会加重, 这种推测有待进一步研究。

4 结 语

综上所述, TNFRSF19这一肿瘤坏死因子受体超家族中的独特成员, 具有重要的生理和病理功能, 尤其是它既可抑癌又可促癌的独特性, 使其日益受到肿瘤生物学者和医学工作者的关注。目前, 尽管对于TNFRSF19蛋白质的功能已有一定的认知, 但对其在癌症和干细胞等领域的认识还处于探索阶段, 未来对于TNFRSF19的研究, 需要更多关注以下几个方面: ①进一步确认TNFRSF19在不同肿瘤中的抑癌或促癌功能; ②通过分析确定不同细胞谱系中蛋白的互作图谱, 探讨不同的细胞背景如何影响TNFRSF19的功能; ③寻找并确定TNFRSF19的配体蛋白; ④探讨TNFRSF19激活下游信号通路的机制和多样性; ⑤TNFRSF19对组织干细胞的调控功能与其促癌和抑癌功能之间的联系。相信随着对TNFRSF19蛋白研究的不断深入, 将进一步丰富TNFRSF家族成员在人类疾病尤其是恶性肿瘤中的功能与机制, 为探索疾病的发病机理和新的治疗策略提供有价值的实验和理论依据。

[参考文献]

- [1] MCCARTHY E F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas [J]. *Iowa Orthop J*, 2006, 26: 154-158
- [2] CARSWELL E A, OLD L J, KASSEL R L, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors [J]. *PNAS*, 1975, 72(9): 3666-3670
- [3] TARTAGLIA L A, AYRES T M, WONG G H, et al. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death [J]. *Cell*, 1993, 74(5): 845-853
- [4] ITOH N, NAGATA S. A novel protein domain required for apoptosis. Mutational analysis of human Fas antigen [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(15): 10932-10937
- [5] DOSTERT C, GRUSDAT M, LETELLIER E, et al. The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 115-160
- [6] LOCKSLEY R M, KILLEEN N, LENARDO M J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology [J]. *Cell*, 2001, 104(4): 487-501
- [7] 蔡小敏, 陈正新, 仇文进, 等. TRAF7在胶质母细胞瘤中的表达及其对肿瘤增殖和迁移的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(2): 176-180
- [8] YONEHARA S, ISHII A, YONEHARA M. A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor [J]. *J Exp Med*, 1989, 169(5): 1747-1756
- [9] BARNHART B C, LEGEMBRE P, PIETRAS E, et al. CD95 ligand induces motility and invasiveness of apoptosis-resistant tumor cells [J]. *EMBO J*, 2004, 23(15): 3175-3185
- [10] DING Z, DHRUV H, KWIATKOWSKA-PIWOWARCZYK A, et al. PDZ-RhoGEF is a signaling effector for TROY-induced glioblastoma cell invasion and survival [J]. *Neoplasia*, 2018, 20(10): 1045-1058
- [11] PAULINO V M, YANG Z, KLOSS J, et al. TROY (TNFRSF19) is overexpressed in advanced glial tumors and promotes glioblastoma cell invasion via Pyk2-Rac1 signaling [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(11): 1558-1567
- [12] DENG C, LIN Y X, QI X K, et al. TNFRSF19 inhibits TGF β signaling through interaction with TGF β receptor type I to promote tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3469-3483
- [13] SHAO L, ZUO X, YANG Y, et al. The inherited variations of a p53-responsive enhancer in 13q12.12 confer lung cancer risk by attenuating TNFRSF19 expression [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 103
- [14] KOJIMA T, MORIKAWA Y, COPELAND N G, et al. TROY, a newly identified member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, exhibits a homology with Edar and is expressed in embryonic skin and hair follicles [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20742-20747
- [15] EBY M T, JASMIN A, KUMAR A, et al. TAJ, a novel member of the tumor necrosis factor receptor family, activates the c-Jun N-terminal kinase pathway and mediates caspase-independent cell death [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(20): 15336-15342
- [16] HU S M, TAMADA K, NI J, et al. Characterization of TNFRSF19, a novel member of the tumor necrosis factor receptor superfamily [J]. *Genomics*, 1999, 62(1): 103-107
- [17] HISAOKA T, MORIKAWA Y, KITAMURA T, et al. Expression of a member of tumor necrosis factor receptor superfamily, TROY, in the developing mouse brain [J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2003, 143(1): 105-109
- [18] HISAOKA T, MORIKAWA Y, SENBA E. Characterization of TROY/TNFRSF19/TAJ-expressing cells in the adult mouse forebrain [J]. *Brain Res*, 2006, 1110(1): 81-94

- [19] HASHIMOTO T, SCHLESSINGER D, CUI C Y. Troy binding to lymphotoxin- α activates NF kappa B mediated transcription[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(1):106-111
- [20] LOFTUS J C, DHRUV H, TUNCALI S, et al. TROY(TNFRSF19) promotes glioblastoma survival signaling and therapeutic resistance[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(8): 865-874
- [21] LIU X, BAO Y, MENG W, et al. TROY interacts with RKIP to promote glioma development [J]. *Oncogene*, 2019, 38(9):1544-1559
- [22] DING Z, ROOS A, KLOSS J, et al. A novel signaling complex between TROY and EGFR mediates glioblastoma cell invasion[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(2):322-332
- [23] BEI J X, LI Y, JIA W H, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7):599-603
- [24] BEI J X, SU W H, NG C C, et al. A GWAS meta-analysis and replication study identifies a novel locus within CLPTM1L/TERT associated with nasopharyngeal carcinoma in individuals of Chinese ancestry[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1):188-192
- [25] LIU Z, GOLDSTEIN A M, HSU W L, et al. Evaluation of rare and common variants from suspected familial or sporadic nasopharyngeal carcinoma (NPC) susceptibility genes in sporadic NPC[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10):1682-1686
- [26] CHENG A, ZHAO S, FITZGERALD L M, et al. A four-gene transcript score to predict metastatic-lethal progression in men treated for localized prostate cancer: development and validation studies[J]. *Prostate*, 2019, 79(14): 1589-1596
- [27] SPANJAARD R A, WHREN K M, GRAVES C, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily member TROY is a novel melanoma biomarker and potential therapeutic target[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(6):1304-1310
- [28] ČOKIĆ V P, MOSSUZ P, HAN J, et al. Microarray and proteomic analyses of myeloproliferative neoplasms with a highlight on the mTOR signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135463
- [29] SCHÖN S, FLIERMAN I, OFNER A, et al. β -catenin regulates NF- κ B activity via TNFRSF19 in colorectal cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8):1800-1811
- [30] FRANZISKA W, CHRISTINE B, SANDRA K, et al. Troy is expressed in human stomach mucosa and a novel putative prognostic marker of intestinal type gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):50557-50569
- [31] SABERI S, PIRYAEI A, MIRABZADEH E, et al. Immunohistochemical analysis of LGR5 and TROY expression in gastric carcinogenesis demonstrates an inverse trend [J]. *Iran Biomed J*, 2019, 23(2):107-120
- [32] HU Z, WU C, SHI Y, et al. A genome-wide association study identifies two new lung cancer susceptibility loci at 13q12.12 and 22q12.2 in Han Chinese [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(8):792-796
- [33] GUO L, GAO R, GAN J, et al. Downregulation of TNFRSF19 and RAB43 by a novel miRNA, miR-HCC3, promotes proliferation and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(2):425-432
- [34] PARK J B, YIU G, KANEKO S, et al. A TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors [J]. *Neuron*, 2005, 45(3):345-351
- [35] SHAO Z, BROWNING J L, LEE X, et al. TAJ/TROY, an orphan TNF receptor family member, binds Nogo receptor 1 and regulates axonal regeneration [J]. *Neuron*, 2005, 45(3):353-359
- [36] LU Y, LIU X, ZHOU J, et al. TROY interacts with Rho guanine nucleotide dissociation inhibitor α (RhoGDI α) to mediate Nogo-induced inhibition of neurite outgrowth [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47):34276-34286
- [37] LIU G, NI J, MAO L, et al. Expression of Nogo receptor 1 in microglia during development and following traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2015, 1627:41-51
- [38] YU S X, LI S, SHU H F, et al. Expression of the nogo-a system in cortical lesions of pediatric patients with tuberosous sclerosis complex and focal cortical dysplasia type IIb [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(7):665-677
- [39] WILLS Z P, MANDEL-BREHM C, MARDINLY A R, et al. The nogo receptor family restricts synapse number in the developing hippocampus [J]. *Neuron*, 2012, 73(3): 466-481
- [40] SUN L, LIU S, SUN Q, et al. Inhibition of TROY promotes OPC differentiation and increases therapeutic efficacy of OPC graft for spinal cord injury [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(17):2104-2118
- [41] TAM S J, RICHMOND D L, KAMINKER J S, et al. Death receptors DR6 and TROY regulate brain vascular development[J]. *Dev Cell*, 2012, 22(2):403-417
- [42] WANG Y, LI X, WANG L, et al. An alternative form of paraptosis-like cell death, triggered by TAJ/TROY and enhanced by PDCD5 overexpression [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(pt 8):1525-1532
- [43] 陈 灿, 刘岑鸟, 蒋永新. TNFRSF19 基因研究性进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(10):2200-2203
- [44] BASAK O, KRIEGER T G, MURARO M J, et al. Troy +

- brain stem cells cycle through quiescence and regulate their number by sensing niche occupancy [J]. PNAS, 2018, 115(4):E610-E619
- [45] QIU W, HU Y, ANDERSEN T E, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily member 19(TNFRSF19) regulates differentiation fate of human mesenchymal (stromal) stem cells through canonical Wnt signaling and C/EBP [J]. J Biol Chem, 2010, 285(19):14438-14449
- [46] PEI Y F, LIU L, LIU T L, et al. Joint association analysis identified 18 new loci for bone mineral density[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(6):1086-1094
- [47] WU H, WHITFIELD T W, GORDON J A, et al. Genomic occupancy of Runx2 with global expression profiling identifies a novel dimension to control of osteoblastogenesis [J]. Genome Biol, 2014, 15(3):R52
- [48] FAFILEK B, KRAUSOVA M, VOJTECHOVA M, et al. Troy, a tumor necrosis factor receptor family member, interacts with Lgr5 to inhibit Wnt signaling in intestinal stem cells[J]. Gastroenterology, 2012, 144(2):381-391
- [49] SCHUTGENS F, ROOKMAAKER M B, BLOKZIJL F, et al. Troy/TNFRSF19 marks epithelial progenitor cells during mouse kidney development that continue to contribute to turnover in adult kidney [J]. PNAS, 2017, 114(52):E11190-E11198
- [50] LIM Y C, KIM H, LIM S M, et al. Genetic analysis of a novel antioxidant multi-target iron chelator, M30 protecting against chemotherapy-induced alopecia in mice [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):149
- [51] JOHANNA P, MARJA P, BARKER P A, et al. Edar and Troy signalling pathways act redundantly to regulate initiation of hair follicle development [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(21):3380-3391

[收稿日期] 2022-07-20

(责任编辑:蒋莉)

(上接第7页)

- [J]. Arch Oral Biol, 2007, 52(3):251-259
- [15] GOMES K D N, ALVES A P N N, DUTRA P G P, et al. Doxycycline induces bone repair and changes in Wnt signalling[J]. Int J Oral Sci, 2017, 9(3):158-166
- [16] NGANVONGPANIT K, POTHACHAROEN P, SUWANKONG N, et al. The effect of doxycycline on canine hip osteoarthritis: design of a 6-months clinical trial[J]. J Vet Sci, 2009, 10(3):239-247
- [17] DE FIGUEIREDO F A T, SHIMANO R C, ERVOLINO E, et al. Doxycycline reduces osteopenia in female rats [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):15316
- [18] ZEINA S, GURMIT S. Doxycycline and other tetracyclines in the treatment of bone metastasis[J]. Anti Cancer Drugs, 2003, 14(10):773-778
- [19] LI Y S, VAN LEEUWEN J, et al. ERK activation and alpha v beta 3 integrin signaling through Shc recruitment in response to mechanical stimulation in human osteoblasts [J]. J Cell Biochem, 2002, 87(1):85-92
- [20] WANG N, LI Y, LI Z, et al. Sal B targets TAZ to facilitate osteogenesis and reduce adipogenesis through MEK-ERK pathway[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5):3683-3695
- [21] WANG F S, WANG C J, SHEEN-CHEN S M, et al. Super-oxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors [J]. J Biol Chem, 2002, 277(13):10931-10937
- [22] LAI C F, CHAUDHARY L, FAUSTO A, et al. Erk is essential for growth, differentiation, integrin expression, and cell function in human osteoblastic cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276(17):14443-14450
- [23] HAÏ E, LAPLANTINE E, GEOFFROY V, et al. N-cadherin interacts with axin and LRP5 to negatively regulate Wnt/beta-catenin signaling, osteoblast function, and bone formation[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(4):953-964
- [24] XU L, MENG F, NI M, et al. N-cadherin regulates osteogenesis and migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(3):2533-2539
- [25] HAÏ E, NOURAUD A, MARIE P J. N-cadherin negatively regulates osteoblast proliferation and survival by antagonizing Wnt, ERK and PI3K/Akt signalling [J]. PLoS One, 2009, 4(12):e8284

[收稿日期] 2022-07-14

(责任编辑:蒋莉)