

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.028

## FAM3B 基因功能研究进展\*

李 鑫<sup>1,2</sup>, 王晓冬<sup>1,2</sup>, 周春阳<sup>1,2</sup>, 袁 斌<sup>1,2,△</sup>

(1. 川北医学院药学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院药物研究所, 四川 南充 637000)

**摘要:**目的 探讨细胞因子样基因家族 3B(FAM3B)基因与疾病相关性的研究进展。方法 分析 FAM3B 基因与肿瘤、代谢、2 型糖尿病、唐氏综合征等疾病的相关性及其作用机制。结果与结论 FAM3B 在胃癌、口腔鳞状细胞癌、结肠癌等肿瘤中异常表达,可影响葡萄糖代谢,并与 2 型糖尿病、唐氏综合征等其他疾病密切相关。此类研究可为肿瘤治疗提供潜在的诊断与治疗靶点,为 2 型糖尿病等疾病的治疗拓展新方向。但 FAM 表达调控机制及在脂肪代谢等方面的新功能仍有待进一步研究。

**关键词:**细胞因子样基因家族 3B; 2 型糖尿病; 肿瘤; 代谢; 唐氏综合征; 相关性

中图分类号: R393

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)08-0092-04

### Research Progress of FAM3B Gene Function

LI Xin<sup>1,2</sup>, WANG Xiaodong<sup>1,2</sup>, ZHOU Chunyang<sup>1,2</sup>, YUAN Bin<sup>1,2</sup>

(1. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. Institute of Materia Medica, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000)

**Abstract: Objective** To investigate the research progress of the correlation between the cytokine-like factor family with sequence similarity 3, member B(FAM3B) gene and the diseases. **Methods** The correlation between FAM3B gene and tumor, metabolism, type 2 diabetes mellitus(T2DM), Down's syndrome and its mechanism. **Results and Conclusion** The abnormal expression of FAM3B in gastric cancer, oral squamous cell carcinoma, colon cancer and other tumors can affect glucose metabolism, and it is closely related to T2DM, Down's syndrome and other diseases. This kind of research can provide potential diagnostic and therapeutic targets for tumor therapy, and expand new directions for the treatment of T2DM and other diseases. However, the regulatory mechanism of FAM'S expression and its new function in fat metabolism still need to be further studied.

**Key words:** cytokine-like factor family with sequence similarity 3, member B; type 2 diabetes mellitus; tumor; metabolism; Down's syndrome; correlation

细胞因子是由多种细胞合成并分泌的,具有重要调节功能的肽类物质,如白细胞介素、 $\gamma$  干扰素、转化生长因子- $\beta$  及促红细胞生成素等。有些细胞因子在一级结构上无同源性,但具有相似的二级结构。AURORA 等<sup>[1]</sup>编制了名为“折叠的表面识别”(ORF)的计算机程序,原理是通过预测的蛋白质二级结构寻找具有同源结构的蛋白质。2002 年, ZHU 等<sup>[2]</sup>利用 ORF 程序从 NCBI 的基因库中寻找找到 4 个同源性基因,这些基因被命名为细胞因子样基因家族 3(FAM3)。这 4 个基因也分别被命名为 FAM3A, FAM3B, FAM3C, FAM3D 基因,其中 FAM3B 又称胰腺衍生因子(PANDER),属细胞因子。人的 FAM3B 基因定位于第 21 号染色体的短臂 22 号区间(21q22)。FAM3B 和 FAM3C 都具有相似的  $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$  折叠,与经典的细胞因子如四螺旋束家族、肿瘤坏死因子(TNF)家族、 $\beta$ -三叶家族有显著不同。FAM3B 和 FAM3C 代表了信号分子的新结构类别,与传统的四螺

旋束细胞因子相比,作用方式不同<sup>[3]</sup>。在此,综述了 FAM3B 在肿瘤、代谢及其他疾病方面的研究进展。

### 1 肿瘤方面

#### 1.1 FAM3B 在肿瘤中异常表达

2002 年邵勇等<sup>[4]</sup>通过互补脱氧核糖核酸(cDNA)微阵列与聚类分析,检测胃癌与非肿瘤胃组织的基因表达差异,结果发现, FAM3B 基因在胃癌组织的表达水平低于非肿瘤胃组织。黄海力等<sup>[5]</sup>通过反转录聚合酶链反应(RT-PCR)分析也得到 FAM3B 基因在胃癌组织中表达水平降低的结果。SHIIBA 等<sup>[6]</sup>筛选 DNA 芯片发现,与人正常口腔角质形成细胞(HNOK)相比,口腔鳞状细胞癌(OSCC)衍生的细胞系中 FAM3B 水平明显降低。为了测试 miRNA<sup>[7-8]</sup>是否会影响 FAM3B 的表达,对 OSCC 细胞系进行了 miRNA 微阵列分析,结果显示, miR-181a, miR-181b, miR-200b 和 miR-200c 的表达水平较高,表明 FAM3B 表达的降低可能受到这几个 miRNA

\*基金项目:四川省教育厅科研项目[15ZB0190];四川省南充市 2019 年市校合作科研专项[19SXHZ0311];川北医学院一流学科建设基金项目[CBY20-YLXK03]。

第一作者:李鑫,在读硕士研究生,研究方向为肿瘤药理学,(电子信箱)748821950@qq.com。

△通信作者:袁斌,硕士研究生,研究方向为肿瘤药理学,(电子信箱)kuukayuan@foxmail.com。

的调控。然而,这些研究虽发现了 FAM3B 的异常表达,但并未研究其异常表达对肿瘤产生的影响。

## 1.2 FAM3B 影响肿瘤发展的机制

LI 等<sup>[9]</sup>在研究结肠癌细胞系中 FAM3B 的表达时发现了编码 258 个氨基酸残基的 FAM3B-258。有学者设计了小分子核糖核酸(RNA),检测了 Slug 基因的表达,因为 Slug 基因是一种转录抑制因子,能抑制 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,从而诱导上皮间质化(EMT)的发生<sup>[10]</sup>。并发现 FAM3B-258 的过表达能促进结肠癌细胞的迁移和侵袭,增强 Slug 基因的表达,降低 E-cadherin 的表达;在 siSlug 的细胞系中发现,沉默 Slug 后 E-cadherin 的表达水平显著升高,同时减轻了对细胞的侵袭。在小鼠活体试验中发现,FAM3B-258 可促进结肠癌细胞的转移<sup>[9]</sup>。以上研究表明,FAM3B 促进结肠癌细胞的迁移和侵袭,与上调 Slug 的表达水平有很大关系。

MACIEL-SILVA 等<sup>[11]</sup>研究发现,FAM3B 在前列腺肿瘤中抗凋亡的 B 淋巴细胞瘤-2(bcl-2)基因和 B 淋巴细胞瘤-XL(bcl-XL)基因表达水平升高,促凋亡 bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)基因的表达水平略有下降。为了研究 FAM3B 能否促进细胞增殖,通过 RT-PCR 法和免疫组化法分析切开的肿瘤样品的基因表达情况,确定了 FAM3B 的过表达不会诱导细胞增殖,而是通过上调 bcl-2 和 bcl-XL 抗凋亡基因及下调 Bax 促凋亡基因的表达来促进抗凋亡表型的发展。

ASHRAFIZADEH 等<sup>[12]</sup>发现,肿瘤化学治疗常用药物顺铂的疗效受 EMT 的显著影响。SONG 等<sup>[13]</sup>研究顺铂治疗胃癌时发现,FAM3B 的过表达增加了胃癌细胞的耐药性。因为过表达的 FAM3B 通过上调转录抑制因子 Snail 进而诱导胃癌细胞的 EMT,对 Snail 进行沉默处理后能逆转其诱发的胃癌细胞的耐药性。因此,对 FAM3B 与 Snail 的研究有望为治疗胃癌提供新的靶点。

## 1.3 与 FAM3B 密切相关的 p53 信号通路

研究发现,FAM3B 基因敲除后,p53 表达水平明显

升高,沉默 p53 则几乎可以完全逆转 FAM3B 表达抑制后诱导的 Bax 表达水平的升高,Bcl-2 表达水平的降低,金属蛋白酶(caspases)-3、caspases-8、caspases-9 的裂解和凋亡的细胞死亡,这表明 p53 信号通路在 FAM3B 沉默诱导的凋亡中起关键作用<sup>[14]</sup>。

HE 等<sup>[15]</sup>在研究人食道鳞状细胞癌(ESCC)时发现,AKT-MDM2-p53 信号通路和 EMT 中相关蛋白异常表达,western blot 法分析结果显示,沉默 FAM3B 表达后 p-AKT,MDM2,Snail,N-cadherin 蛋白表达水平均显著降低,而 p53 和 E-cadherin 蛋白表达水平显著升高。过表达 FAM3B 则显示出相反的结果,p53 表达水平降低能减少细胞的凋亡,Snail 表达水平升高和 E-cadherin 表达水平降低能增加细胞的迁移和侵袭。磷酸化形式 p-AKT 和 MDM2 负调控 p53,FAM3B 过表达增加了 p-AKT 和 MDM2 的表达,故 p53 的表达被抑制,而 p53 是重要的肿瘤抑制因子,从而降低肿瘤细胞的凋亡率<sup>[16]</sup>。具体过程见图 1。

## 2 代谢方面

### 2.1 对胰岛细胞的影响

FAM3B/PANDER 主要表达于胰岛 A 细胞和 B 细胞<sup>[17-18]</sup>。葡萄糖、游离脂肪酸和促炎细胞因子能有效诱导胰腺 B 细胞中 FAM3B 基因的表达<sup>[19-22]</sup>。而过表达的 FAM3B 能诱导胰腺 A 细胞和 B 细胞凋亡<sup>[23]</sup>。FAM3B 在胰岛 B 细胞中有调节或促进胰岛素分泌的潜在作用<sup>[24]</sup>。FAM3B 在调节胰岛 B 细胞功能中具有双重作用,即促进生理条件下的胰岛素分泌,而异常升高的 FAM3B 在胰岛素抵抗条件下会对胰腺 B 细胞功能产生危害<sup>[25]</sup>。

### 2.2 对葡萄糖代谢和 2 型糖尿病(T2DM)的影响

MOAK 等<sup>[26]</sup>建立了纯种的 FAM3B 基因敲除小鼠,发现其与对照组相比表现出增强的代谢表型,尤其是在葡萄糖耐量方面。ROBERT-COOPERMAN 等<sup>[27]</sup>发现,胰腺 B 细胞过度表达 FAM3B 会降低肝 p-AMPK 信号传导,从而减弱胰岛素对糖异生的抑制作用。FOXO1 是控制糖异生基因表达和糖异生的关键转录因子之一,其通过控制肝细胞中两个关键的糖异生基因的表达在调

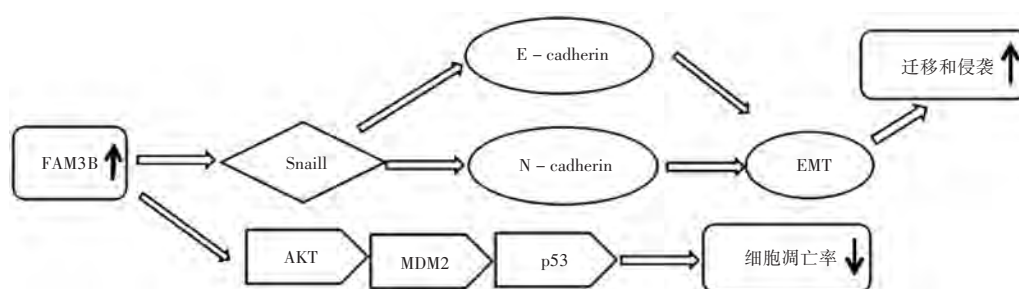


图 1 FAM3B 相关 p53 信号通路调控机制

Fig. 1 Regulation mechanism of FAM3B related p53 signaling pathway

节糖异生中起决定作用<sup>[28]</sup>。FAM3B 可与 FOXO1 结合, FAM3B 的过表达能增强 FAM3B – FOXO1 的相互作用, 激活 FOXO1 以诱导糖原异生基因表达, 并促进肝细胞糖异生<sup>[29]</sup>。控制糖异生是糖尿病治疗的重要步骤, 因此 FAM3B 在治疗糖尿病方面有重要前景。

通过对人体内循环 FAM3B 水平的研究发现, 其与 T2DM 密切相关, 其中糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FBG)与 FAM3B 水平的升高呈中等线性相关<sup>[30]</sup>。代谢综合征患者的体内循环 FAM3B 水平升高, 还可用于预测中国人群患 T2DM 的概率<sup>[31]</sup>。另一项临床报告证实, 代谢综合征患者血清 FAM3B 水平升高, 而循环 FAM3B 水平升高可被视为新发代谢综合征(MetS)及其进展的预测指标<sup>[32]</sup>。通过反复自交糖耐量降低的 Wistar 大鼠可建立 T2DM 模型, 对其全基因组测序分析发现, FAM3B 与模型大鼠的糖尿病密切相关<sup>[33]</sup>。而在妊娠期糖尿病(GDM)孕妇血清中的 FAM3B 水平明显高于正常孕妇, 且与胰岛素、HbA<sub>1c</sub> 水平呈正相关<sup>[34]</sup>。以上研究表明, FAM3B 能被确定为抗 T2DM 的新型治疗靶点<sup>[35–36]</sup>。

### 3 其他疾病方面

FAM3B 所在人的第 21 号染色体上 Cbr1 – Fam3b 是唐氏综合征关键区域之一。研究发现, Cbr1 – Fam3b 与相关基因作用具有高度复杂性, 决定了唐氏综合征的发育性认知缺陷表型<sup>[37–38]</sup>。在爱泼斯坦 – 巴尔病毒(EBV)阳性肿瘤中, FAM3B 的甲基化程度显著增加<sup>[39]</sup>。FAM3B 过表达抑制 miR – 322 – 5 表达, 促进血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移, FAM3B 可能成为治疗相关心血管疾病的新靶点<sup>[40]</sup>。ZHAO 等<sup>[41]</sup>研究发现, FAM3B 能负向调节肌肉细胞的分化。甲基转移酶家族成员 SETD3 可促进该分化, 而 miR – 322 可抑制 SETD3 分化, 并对成肌细胞的分化产生负面影响。但 FAM3B 可消除 miR – 322 的抑制作用, 并促进肌肉细胞分化。

### 4 展望

FAM3B 最初在胰腺中被发现, 其后, 研究者对其与葡萄糖代谢的关系做了大量研究, 鉴于其对糖原异生的促进作用, 通过抑制其表达, 可为 T2DM 的治疗拓展新方向。后续研究发现, FAM3B 可促进上皮间质化及影响 p53 信号通路相关蛋白, 在此基础上探讨其病理生理意义, 为肿瘤治疗提供了潜在的诊断与靶向治疗靶点。然而, 由于 FAM3B 对糖代谢与肿瘤发展等方面的作用及其机制差异巨大, 对 FAM3B 表达调控机制仍有待进一步研究。此外, FAM3B 对人体脂肪代谢也有一定影响, 但缺乏更多明确的认识, 继续研究可能会给心血管疾病

治疗提供稳定靶点。随着研究的深入, 有望发现 FAM3B 基因的新功能, 拓展对其的认识。

### 参考文献

- [1] AURORA R, ROSE GD. Seeking an ancient enzyme in *Methanococcus jannaschii* using ORF, a program based on predicted secondary structure comparisons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(6): 2818 – 2823.
- [2] ZHU Y, XU G, PATEL A, et al. Cloning, expression, and initial characterization of a novel cytokine – like gene family[J]. Genomics, 2002, 80(2): 144 – 150.
- [3] JOHANSSON P, BERNSTRÖM J, GORMAN T, et al. FAM3B PANDER and FAM3C ILEI represent a distinct class of signaling molecules with a non – cytokine – like fold[J]. Structure, 2013, 21(2): 306 – 313.
- [4] 邵 勇, 杨少波, 王孟薇, 等. 胃癌基因表达谱的 cDNA 微阵列与聚类分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2004, 21(2): 18 – 23.
- [5] 黄海力, 吴本俨, 杨少波, 等. PANDER 基因在胃癌中的表达下调[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(14): 1513 – 1518.
- [6] SHIIBA M, ISHIGE S, SAITO Y, et al. Down – regulated expression of family with sequence similarity 3, member B(FAM3B), in oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Sci Int, 2012, 9(1): 9 – 16.
- [7] IORIO MV, CROCE CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5848 – 5856.
- [8] LEE YS, DUTTA A. MicroRNAs in cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 199 – 227.
- [9] LI Z, MOU H, WANG T, et al. A non – secretory form of FAM3B promotes invasion and metastasis of human colon cancer cells by upregulating Slug expression[J]. Cancer Lett, 2013, 328(2): 278 – 284.
- [10] PHILLIPS S, KUPERWASSER C. SLUG: Critical regulator of epithelial cell identity in breast development and cancer[J]. Cell Adh Migr, 2014, 8(6): 578 – 587.
- [11] MACIEL – SILVA P, CALDEIRA I, DE ASSIS SANTOS I, et al. FAM3B/PANDER inhibits cell death and increases prostate tumor growth by modulating the expression of Bcl – 2 and Bcl – XL cell survival genes[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 90.
- [12] ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, HUSHMANDI K, et al. Association of the Epithelial – Mesenchymal Transition (EMT) with Cisplatin Resistance[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): e4002.
- [13] SONG C, DUAN CM. Upregulation of FAM3B Promotes Cisplatin Resistance in Gastric Cancer by Inducing Epithelial – Mesenchymal Transition[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e921002.
- [14] MOU H, LI Z, YAO P, et al. Knockdown of FAM3B triggers cell apoptosis through p53 – dependent pathway[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(3): 684 – 691.
- [15] HE SL, WANG WP, YANG YS, et al. FAM3B promotes progression of oesophageal carcinoma via regulating the AKT – MDM2 – p53 signalling axis and the epithelial – mesenchymal

- transition[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1375 – 1385.
- [16] SHU X, YANG Z, LI ZH, et al. Helicobacter pylori Infection Activates the Akt – Mdm2 – p53 Signaling Pathway in Gastric Epithelial Cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(4): 876 – 886.
- [17] CAO XP, GAO ZY, ROBERT CE, et al. Pancreatic – derived factor(FAM3B), a novel islet cytokine, induces apoptosis of insulin – secreting beta – cells[J]. *Diabetes*, 2003, 52(9): 2296 – 2303.
- [18] XU W, GAO Z, WU J, et al. Interferon – g – induced regulation of the pancreatic derived cytokine FAM3B in islets and insulinsecreting betaTC3 cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 240(1/2): 74 – 81.
- [19] BURKHARDT BR, COOK JR, YOUNG RA, et al. PDX – 1 interaction and regulation of the Pancreatic Derived Factor(PANDER, FAM3B) promoter[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1779(10): 645 – 651.
- [20] WANG OM, CAI K, PANG SS, et al. Mechanisms of glucose – induced expression of pancreatic – derived factor in pancreatic beta – cells[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 672 – 680.
- [21] XIANG JN, CHEN DL, YANG LY. Effect of PANDER in  $\beta$ TC6 – cell lipooptosis and the protective role of exendin – 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(4): 701 – 706.
- [22] HOU X, WANG O, LI Z, et al. Upregulation of pancreatic derived factor (FAM3B) expression in pancreatic beta – cells by MCP – 1 (CCL2)[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 343(1/2): 18 – 24.
- [23] YANG J, GAO Z, ROBERT CE, et al. Structure – function studies of PANDER, an islet specific cytokine inducing cell death of insulin – secreting beta cells[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(34): 11342 – 11352.
- [24] ROBERT – COOPERMAN CE, CARNEGIE JR, WILSON CG, et al. Targeted disruption of pancreatic – derived factor (PANDER, FAM3B) impairs pancreatic beta – cell function[J]. *Diabetes*, 2010, 59(9): 2209 – 2218.
- [25] ZHANG X, YANG W, WANG J, et al. FAM3 gene family: A promising therapeutical target for NAFLD and type 2 diabetes[J]. *Metab Clin Exp*, 2018, 81: 71 – 82.
- [26] MOAK SL, DOUGAN GC, MARELIA CB, et al. Enhanced glucose tolerance in pancreatic – derived factor (PANDER) knockout C57BL/6 mice[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(11): 1307 – 1315.
- [27] ROBERT – COOPERMAN CE, DOUGAN GC, MOAK SL, et al. PANDER transgenic mice display fasting hyperglycemia and hepatic insulin resistance[J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(3): 219 – 231.
- [28] O – SULLIVAN I, ZHANG WW, WASSERMAN DH, et al. FoxO1 integrates direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production and glucose utilization[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7079.
- [29] CHI Y, MENG Y, WANG J, et al. FAM3B(PANDER) functions as a co – activator of FOXO1 to promote gluconeogenesis in hepatocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1746 – 1758.
- [30] MARELIA CB, KUEHL MN, SHEMWELL TA, et al. Circulating PANDER concentration is associated with increased HbA1c and fasting blood glucose in Type 2 diabetic subjects[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2018, 11: 26 – 30.
- [31] CAO X, YANG C, LAI F, et al. Elevated circulating level of a cytokine, pancreatic – derived factor, is associated with metabolic syndrome components in a Chinese population[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4): 581 – 586.
- [32] WANG H, YU F, ZHANG Z, et al. Effects of circulating member B of the family with sequence similarity 3 on the risk of developing metabolic syndrome and its components: A 5 – year prospective study[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 782 – 788.
- [33] MENG YH, CUI Y, ZHANG WL, et al. Integrative Analysis of Genome and Expression Profile Data Reveals the Genetic Mechanism of the Diabetic Pathogenesis in Goto Kakizaki(GK) Rats[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 724.
- [34] KOROGLU N, TEMEL YUKSEL I, ASLAN CETIN B, et al. Increased pancreatic – derived factor (PANDER) levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(10): 866 – 868.
- [35] ZHANG X, YANG W, WANG J, et al. FAM3 gene family: A promising therapeutical target for NAFLD and type 2 diabetes[J]. *Metab Clin Exp*, 2018, 81: 71 – 82.
- [36] LANKA G, BATHULA R, DASARI M, et al. Structure – based identification of potential novel inhibitors targeting FAM3B (PANDER) causing type 2 diabetes mellitus through virtual screening[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2019, 39(3): 253 – 263.
- [37] ZHANG L, MENG K, JIANG X, et al. Human chromosome 21 orthologous region on mouse chromosome 17 is a major determinant of Down syndrome – related developmental cognitive deficits[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(3): 578 – 589.
- [38] JIANG X, LIU C, YU T, et al. Genetic dissection of the Down syndrome critical region[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(22): 6540 – 6551.
- [39] LIANG Q, YAO X, TANG S, et al. Integrative identification of Epstein – Barr virus – associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1350 – 1362.
- [40] ZHANG W, CHEN S, ZHANG Z, et al. FAM3B mediates high glucose – induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via inhibition of miR – 322 – 5p[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2298.
- [41] ZHAO MJ, XIE J, SHU WJ, et al. MiR – 15b and miR – 322 inhibit SETD3 expression to repress muscle cell differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 183.

(收稿日期: 2020 – 06 – 22; 修回日期: 2020 – 07 – 22)