

## Forkhead 转录因子抑制血管平滑肌细胞增殖和内膜新生

Abid MR, Yano K, Guo S, Patel VI, Shrikhande G, Spokes KC, et al

血管平滑肌细胞的增殖和迁移在动脉粥样硬化、血管成形术后再狭窄和移植后血管病变中起重要作用。Forkhead 转录因子属于 FoxO 亚家族, 这类亚家族因子已被证实能抑制多种细胞的生长和细胞周期。我们推测 forkhead 蛋白可能在血管平滑肌细胞生物学中起一定作用。在体外条件下, 血小板源生长因子 BB、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和胰岛素样生长因子 1 经由 MEK1/2 和/或磷脂酰肌醇 3 激酶依赖的信号途径激活人冠状动脉平滑肌细胞中 FoxO, 使其磷酸化。血小板源性生长因子 BB、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和胰岛素样生长因子 1 共同作用导致 FoxO 出核; 其实仅血小板源性生长因子 BB 能下调 FoxO 靶基因——p27(kip1), 并通过促进细胞周期来提高细胞存活和增殖的效率。这些效应均被 FoxO 家族成员中具有结构活性的抗磷酸化突变体 TM-FKHRL1 的过分表达所消除。TM-FKHRL1 的一部分抗增殖效应被 p27(kip1) 的 siRNA 逆转。在大鼠颈总动脉球囊损伤模型中, 腺病毒介导的 FKHRL1 基因转染引起血管平滑肌细胞中 p27(kip1) 上调, 并抑制内膜新生。这提示 FoxO 抑制血管平滑肌细胞增殖和活化, 该信号轴可能成为血管病变的治疗靶点之一。

(原载 J Biol Chem, 2005, 280(33): 29 864-873. 何钊 摘译, 王双 审校; 编辑 胡必利)