分化抑制因子与肿瘤相关性研究进展*

朱传东 李晓军**

(南京军区南京总医院, 南京大学医学院临床学院临床中心实验科, 南京 210002)

摘要 分化抑制因子(inhibitor of differentiation, Id)是广泛表达的螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)家族成员中参与负性调节的转录因子, 在真核生物中, Id 蛋白在发育、调控细胞增殖和分化、肿瘤血管形成、侵袭性以及转移等方面有着重要的作用。最近的研究表明, Id 表达不仅和肿瘤形成、进展以及预后相关, 而且有望成为肿瘤治疗的新靶点。综述了 Id 在肿瘤发生发展过程中可能的机制、作用以及在肿瘤靶向治疗中的前景。

关键词 分化抑制因子, 肿瘤, 靶向治疗

学科分类号 Q254

分化抑制因子(inhibitor of differentiation, Id)是1990年 Ben Ezra 等从小鼠肌源细胞中发现的一种基因, 其表达产物属于螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)转录因子家族成员。哺乳动物细胞内有4种 Id 分子(Id1、Id2、Id3 及 Id4)。人 Id 编码基因分别定位于 20q1, 2p25, 1p36 和 6p22-21 号染色体上^[1,2]。近年来由于转基因动物模型、基因敲除、反义核苷酸以及 RNA 干扰等技术的发展与应用, 发现 Id 在肿瘤的血管生成、转移灶形成、侵袭力等方面发挥着重要作用。现就 Id 与癌基因的关系、在肿瘤发生发展中的作用以及在肿瘤的治疗前景等方面做一综述。

1 Id 的结构及基本功能

Id 蛋白属于 HLH 家族成员之一, HLH 转录因子结构包括两个保守性较高的由 15~20 个氨基酸组成的 α 螺旋, 中间以不同长度和序列的保守性差的环区段相分隔。此类蛋白质借螺旋上疏水基团的相互作用形成相同亚基或不同亚基构成的二聚体, 该过程为转录因子结合及转录调控所必需。大部分 HLH 蛋白有一个与 HLH 基序相邻的强碱性区域, 为 DNA 结合所必需, 能与 E2 框基序(CANNTG)或相关 N2 框基序(CACNAG)结合, 含有此区的 HLH 称为碱性 HLH(bHLH)蛋白, 大部分 bHLH 蛋白参与细胞命运和细胞分化过程的基因

调控。Id 蛋白具有 bHLH 相同的形成二聚体的能力, 但其本身缺乏 DNA 结合必需的碱性氨基酸序列, 与 Id 结合的具有特征性的 bHLH 蛋白包括广泛表达的 E 蛋白(E12、E47、E2-2 和 HEB)和组织特异性的蛋白质(如在肌肉中表达的 MyoD 和在神经组织中表达的 NeuroD)。Id 与 bHLH 结合成异二聚体(Id-bHLH)后, 抑制 bHLH 与 DNA 及其他组织特异性 bHLH 转录因子结合, 对 bHLH 转录因子活性起负调节作用, 从而抑制细胞分化^[1,2]。Id 蛋白家族除了具备抑制细胞分化、促进增殖这一功能外, 还具有更广泛的生物学作用, 如调控细胞命运和细胞定向分化、促进胚胎形成和器官形成、诱导细胞凋亡、维持细胞存活、促进血管形成及肿瘤浸润、发挥癌蛋白功能等^[3]。最近的研究发现, 亚细胞区室化和泛素依赖的蛋白酶体的降解参与对 Id 蛋白激活的调控^[4-6]。近几年来, 对 Id 蛋白生物医学的兴趣已提高到 Id 蛋白在肿瘤发生发展中的作用: Id 在肿瘤细胞和内皮细胞的过量表达导致肿瘤的发生发展, 促进其增殖、间变、新生血管形成、

* 江苏省六大人才高峰基金课题资助项目(050203D)。

** 通讯联系人。

Tel: 025-8086-3081, E-mail: lixiaojun62@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-12-29, 接受日期: 2008-02-03

转移等等。Id 蛋白因此被认为是潜在的抗肿瘤药物治疗进展期肿瘤的新靶点。

2 Id 在肿瘤中的表达及预后

Id 蛋白在肿瘤组织中的表达是 Id 研究的热点之一。已经发现 Id 高表达的人类肿瘤组织有: 前列腺、乳腺、卵巢、胃、结肠、胰腺、子宫内膜、肝脏、甲状腺以及鼻咽部、食管癌、口腔的鳞状上皮癌、中枢神经系统肿瘤、恶性黑色素瘤等^[7,8]。Forootan 等^[9]用 Western blot 和免疫组化技术发现, Id1 在前列腺癌中高表达, 且 Id1 高表达的患者生存期明显低于 Id1 低表达者。Jang 等^[10]应用免疫化学技术研究 263 例人类乳腺癌(15 例原位癌, 248 例侵袭性癌)中 Id1 的表达与不同临床病理类型的关系, 发现 Id1 高表达与雌激素受体(ER)阴性和结节型乳腺癌以及肿瘤微血管密度明显相关, 表明 Id1 的高表达与肿瘤的血管形成尤其是 ER 阴性和结节型侵袭性乳腺癌高度相关。但有关 Id 表达的研究也有矛盾的结果, 如虽然有一些研究指出人乳腺癌的某些细胞亚型中 Id1 mRNA 高表达, 也有研究认为这种高表达只发生在乳腺内皮组织^[7,11]。Id mRNA 的高表达与前列腺癌的恶性程度高度相关, 但 Id 蛋白只表达于雄激素去势的肿瘤细胞^[12,13]。Id 蛋白在特定分化类型细胞中的表达具有特殊的分化程序^[6], 例如, Id 蛋白在有丝分裂后期和分化的神经元中有刺激轴突生长的功能。Id2 的表达在一些特定的肿瘤中甚至预示着较好的临床结果^[14]。上述研究结果出现差异的现象表明, 尽管 Id 蛋白在一些肿瘤组织中呈现明显的高表达, 但必须搞清肿瘤细胞的种类及其分化状态, 应选择确定的、特异性高的检测方法来分析 Id 在肿瘤中的表达情况。Id 蛋白在许多肿瘤细胞分化时的短暂表达即可改变细胞的命运, 从而也会对其表型产生影响。

3 Id 在肿瘤细胞中的聚集与失活

3.1 聚集机制

尽管 Id 蛋白在肿瘤细胞中呈现高表达趋势, 但 Id 基因并不是人类肿瘤中基因变异的常见靶基因。Id 蛋白在肿瘤细胞中如何高水平地聚集是研究的重点之一。Id 基因最初被证明是早期应答基因, 它们可以根据细胞外环境的变化做出快速转录应答。某些转录因子如 Ras, Myc 和 ETS(尤文肉瘤融合蛋白)可以调节 Id 基因的表达。在某些肿瘤

中, 这些转录因子被激活后可以促进 Id 基因的转录和 Id 蛋白聚集^[1,15]。

3.2 Id 蛋白被胞质隔绝失活

最近研究表明, Id 与其他转录因子一样, 其调节激活受亚细胞区室化控制^[13]。该研究始于 Id 蛋白穿梭于细胞核和细胞质的证据, 后者便是 Id 失活的区室(compartment)。胞质蛋白 ENH(enigma homolog)和多囊蛋白 PC2(polycystin-2)均与细胞骨架肌动蛋白相关, 二者与 Id2 结合, 使 Id2 被细胞间质分隔, 因而阻止其进入细胞核。干扰素诱导产生的 P204 是 Id 对抗物, 它通过诱导 Id 蛋白在细胞间质再分布产生而对抗 Id 作用^[16]。在骨骼和心脏肌肉分化时, P204 在细胞质与 Id 蛋白结合阻止 Id 蛋白与细胞核的结合。P204 亦可以促进泛素介导的 Id3 的分解。

4 Id 在肿瘤发生中的作用

4.1 抑制分化, 促进增殖, 延缓老化

Id 过度表达通过抑制分化, 促进增殖影响肿瘤细胞的表型。Id 基因的异常表达造成体外培养的一些细胞例如肌肉细胞、甲状腺细胞、鼠类红白血病细胞等的分化抑制。Id 过度表达在活体内同样可以抑制分化: 逆转录病毒表达的 Id1 转入小鼠胚胎大脑时, 神经元分化明显受到抑制。细胞体外培养条件下, Id 蛋白对促进细胞周期的进展有重要作用。Hara 等首次发现低水平 Id1 和 Id2 mRNA 的表达可以诱导休眠的成纤维细胞产生丝裂原信号应答。当这种信号被 Id1 和 Id2 的反义核苷酸抑制时, 会出现细胞 S 期的停滞^[17,18]。过表达的 Id 在人类角质化细胞和内皮细胞中通过灭活 P16^{INK4a} 延迟细胞衰老。但是, 单独过度表达的 Id 不足以使细胞永生, 需要联合其他一些凋亡抑制基因^[15]。在肝脏星形细胞中, 转化生长因子- β (TGF- β)通过 Id1 发挥作用, 经过 TGF- β /ALK1/Smad1 途径调节肝脏纤维化过程中肝星形细胞的分化^[19]。小鸡肝脏发育早期, Id3 表达于胚肝细胞, 并且促进细胞群的增殖。而在发育的后期, Id3 负性调节白蛋白 Albumin(胚肝细胞分化成熟标志物)的表达, 直到胚肝细胞对促进分化的信号产生应答时为止^[20]。在食管癌细胞体外实验的研究还发现, Id1 通过激活 PI3K/Akt/NFkappaB 信号通路来抑制 TNF- α 所诱导的细胞凋亡^[21]。

4.2 Id 和肿瘤细胞的侵袭性及转移

Id 蛋白的表达与肿瘤的关系上报道最多的除抑

制分化外, 还有提高恶性程度以及增强侵袭性^[7, 15]. Id 蛋白在肿瘤进展中的特点包括肿瘤细胞侵袭周围组织的能力、转移和促使新生血管的形成, 这是肿瘤扩张的关键一步. 最近的研究表明, Id1 是乳腺癌转移的关键因素之一, Id1 蛋白在乳腺癌细胞的表达可促进乳腺癌细胞的转移, 使其侵袭基底膜, 赋予肿瘤细胞转移的能力^[22]. 体外培养的 SCp2 乳腺上皮细胞在过度表达 Id1 时, 通过分泌一种 120 ku 的明胶酶侵入基底膜, 在延迟期过后诱导快速增殖. 应用反义核苷酸技术使 Id1 表达水平下降时, 可明显降低增殖速度、促进分化以及抑制侵袭性^[15]. Gupta 等^[23]研究发现, Id1 和 Id3 在 ER/PR/HER2 均为阴性的乳腺癌中, 无论在早期还是转移灶中都能够促进肿瘤细胞向肺部的转移、定居, 并能进一步使肿瘤细胞迁移至肺实质. 在 3 种前列腺癌细胞系中研究促进肿瘤侵袭性相关基因金属蛋白酶 9(MMP9)和 E-钙黏着蛋白发现, Id1 和 Id3 在 E 蛋白阴性或者阳性的细胞中均可上调或者下调 E-钙黏着蛋白的表达, 同时还发现 3 种 Id 基因均可调节 MMP9 的表达^[24].

4.3 Id 与肿瘤的血管形成

Id1 和 Id3 双敲除小鼠在肿瘤血管畸形嫁接时表现出血管内皮的缺陷, 接种到小鼠体内的肿瘤中均表现出了生长及转移的抑制^[25]. Id 等位基因的单敲除也使肿瘤血管生成不能进行. 表明 Id 表达水平的消减可以影响肿瘤的表型. 这种血管的缺陷可能是由成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR-1)、金属蛋白酶 2(MMP2)介导的, 并且依赖凝血酶敏感素 1(thrombospondin-1, TSP-1)的表达调节^[1]. 另外, 肿瘤细胞表达 Id 蛋白时可以提高血管内皮生长因子(VEGF)的表达量^[26]. 某些肿瘤上皮细胞所表达的大量的 Id 蛋白可能就是通过 VEGF 来使其迁移乃至增殖的^[12]. 在人脐静脉内皮细胞中的研究发现: Id1 通过提高低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的稳定性和活性在转录和蛋白质水平诱导 VEGF 的表达, 而 HIF-1 α 转录激活和蛋白质的表达又依赖于 ERK 通路的激活^[27].

5 Id 基因与癌基因的关系

研究表明, Id 基因并不是普通意义上的癌基因^[14], 但 Id 基因的过度表达可以影响许多癌基因的通路. 介导 Id 表达上调的癌蛋白有: Ras、Myc、ETS. Ras 信号激活导致早期生长反应因子 1(EGF1)的转录激活, 从而诱导 Id1 和 Id3 的表达.

Myc 癌蛋白通过与 Id2 启动子/增强子上两个保守的 EPHRUSSI(E)-BOXES 结合, 诱导 Id2 的表达. 通过 Myc 提升 Id2 的表达水平是 Myc 克服 RB 介导的细胞周期停滞的重要途径^[28]. Id1 和 Id3 是 Myc 的下游调节靶点, 体外细胞培养中发现, Myc 诱导 Id1 的表达在促进乳腺癌细胞进入 S 期的过程中发挥重要作用^[29]. 在非洲蟾蜍胚胎神经棘发育过程中, Myc 将神经脊前体维持在非成熟状态, Id3 基因敲除可导致胚胎神经脊缺乏, Id3 过度表达可以拯救 c-Myc 缺失胚胎的表型^[30]. Myc 也与 Id3 启动子/增强子中的 E 框结合. Myc 可以激活多种 Id 基因, 或许这可以解释为什么 Id2 并不是 Myc 介导的表皮和 B 细胞肿瘤形成的关键^[15].

实验证明, Id 蛋白过度表达可以改变其他靶基因的活性, 从而模拟致癌性激活, 这个过程被称为致癌性拟态(oncogenic mimicry)^[15]. Id 表达失调可能模拟 AML1-ETO 融合蛋白致癌性的激活, AML1-ETO 是由于染色体移位所形成的, 可见于 15%的急性髓性白血病. 已知这种蛋白质可以诱导造血细胞增殖, 促进人造血干细胞的自我更新, 抑制多种淋巴造血细胞系的成熟. 最近研究发现, AML1-ETO 通过结合并抑制 E 蛋白而发挥其活性^[31]. Id 过度表达可模拟 AML1-ETO 的活性并促进肿瘤发展进程.

6 Id 蛋白与肿瘤的治疗

肿瘤的发生、发展过程总是伴随着一些分子和基因的异常表达, 而一旦阻断这种异常表达, 肿瘤的进展便有望得到控制. 近年来, 随着分子生物技术的提高和从细胞受体以及增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制的进一步认识, 开始了针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的肿瘤治疗, 即靶向治疗. 由于靶向治疗在治疗和诊断上特异性、个体化以及低毒性更加突出, 正成为肿瘤治疗的热点, 而一些分子靶向药物如格列卫、易瑞沙、厄罗替尼等已经先后应用于临床肿瘤病人, 并且取得较好疗效.

Id 蛋白具有以下特点: 在大多数正常成熟的组织中不表达, 在肿瘤细胞和内皮细胞中异常表达; 支持血管生成; 间接激活一些癌基因, 调节肿瘤进程. 这些特性促使人们去设计针对 Id 基因和蛋白质的靶向治疗. 在过去的几年里, 应用小分子靶蛋白相互作用已得到长足进步^[32]. 因此 Id 蛋白可望成为肿瘤的治疗靶点. Id 基因敲除造成 Id 功能的

部分丧失可在一定程度达到治疗效果. Id1/Id3 双基因敲除的负荷肿瘤小鼠表现出了明显的血管生成缺陷和转移抑制. 应用 siRNA 和反义核苷酸技术降低肿瘤细胞内 Id 水平可以使肿瘤的侵袭性及转移受到明显抑制. Id1 蛋白在乳腺癌细胞中的灭活可以阻止肿瘤细胞的侵袭以及转移至肺, Id1 和 Id3 联合表达水平的降低则可以抑制胃癌细胞播散至腹膜^[7, 33]. Zhang 等研究发现, 在转录和蛋白质水平下调 5 种肿瘤细胞(CNE1, HeLa, MCF7, Huh7, PC3)中 Id1 的表达, 分别加入不同的抗癌药物后, 细胞的凋亡率和 PARP 剪切增加. 其中在 CNE1 细胞株中, Id1 的表达增高可以抑制细胞在加入药物后出现的 PARP 剪切, 相反, 通过 RNA 干扰下调 Id1 的表达, 则可以增强其对 6 种化疗药物的敏感性^[34]. Id1 作为抗肿瘤药物所致凋亡的负性调节子, 可望成为增强化疗敏感性的新型治疗靶点.

7 结 语

Id 蛋白是一种特殊的多能分子, 在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用, 其具体作用机制仍需进一步研究. Id mRNA 和蛋白质表达的差异也对检测方法提出了更高的要求. Id 转基因小鼠模型的建立极大促进了相关领域的研究. Id 在肿瘤中的表达特性使其有望成为肿瘤治疗的新靶点以及早期诊断和预后标志物.

参 考 文 献

- Ruzinova M B, Benezra R. Id proteins in development, cell cycle and cancer. *Trends Cell Biol*, 2003, **13**(8): 410~418
- Norton J D. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis. *J Cell Sci*, 2000, **113**(22): 3897~3905
- 李晓军, 秦浚川. 分化抑制因子的研究进展. *生物化学与生物物理学进展*, 2004, **31**(10): 865~869
Li X J, Qin J C. *Prog Biochem Biophys*, 2004, **31**(10): 865~869
- Benezra R. Polycystins: inhibiting the inhibitors. *Nat Cell Biol*, 2005, **7**(12): 1164~1165
- Jackson P K. Developmental neurobiology: a destructive switch for neurons. *Nature*, 2006, **442**(7101): 365~366
- Lasorella A, Stegmüller J, Guardavaccaro D, *et al.* Degradation of Id2 by the anaphase promoting complex couples cell cycle exit and axonal growth. *Nature*, 2006, **442**(7101): 471~474
- Fong S, Debs R J, Desprez P Y. Id genes and proteins as promising targets in cancer therapy. *Trends Mol Med*, 2004, **10**(8): 387~392
- Han S, Gou C, Hong L, *et al.* Expression and significances of Id1 helix-loop-helix protein overexpression in gastric cancer. *Cancer Lett*, 2004, **216**(1): 63~71
- Forootan S S, Wong Y C, Dodson A, *et al.* Increased Id-1 expression is significantly associated with poor survival of patients with prostate cancer. *Hum Pathol*, 2007, **38**(9): 1321~1329
- Jang K S, Han H X, Paik S S, *et al.* Id1 overexpression in invasive ductal carcinoma cells is significantly associated with intratumor microvessel density in ER-negative/node-positive breast cancer. *Cancer Lett*, 2006, **244**(2): 203~210
- de Candia P, Solit D B, Giri D, *et al.* Angiogenesis impairment in Id-deficient mice cooperates with an Hsp90 inhibitor to completely suppress HER2/neu-dependent breast tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(21): 12337~12342
- Li H, Gerald W L, Benezra R. Utilization of bone marrow-derived endothelial cell precursors in spontaneous prostate tumors varies with tumor grade. *Cancer Res*, 2004, **64**(17): 6137~6143
- Iavarone A, Lasorella A. ID proteins as targets in cancer and tools in neurobiology. *Trends Mol Med*, 2006, **12**(12): 588~594
- Stighall M, Manetopoulos C, Axelson H, *et al.* High ID2 protein expression correlates with a favourable prognosis in patients with primary breast cancer and reduces cellular invasiveness of breast cancer cells. *Int J Cancer*, 2005, **115**(3): 403~411
- Perk J, Iavarone A, Benezra R, *et al.* Id family of helix-loop-helix proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**(8): 603~614
- Ding B, Liu C J, Huang Y, *et al.* p204 protein overcomes the inhibition of the differentiation of P19 murine embryonal carcinoma cells to beating cardiac myocytes by Id proteins. *J Biol Chem*, 2006, **281**(21): 14893~14906
- Hara E, Yamaguchi T, Nojima H, *et al.* Id-related genes encoding helix-loop-helix proteins are required for G1 progression and are repressed in senescent human fibroblasts. *J Biol Chem*, 1994, **269**(3): 2139~2145
- Barone M V, Pepperkok R, Peverali F A, *et al.* Id proteins control growth induction in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(11): 4985~4988
- Weircinska E, Wickert L, Denecke B, *et al.* Id1 is a critical mediator in TGF- β -induced trans-differentiation of rat hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2006, **43**(5): 1032~1041
- Nakayama M, Matsunto K, Tatsumi N, *et al.* Id3 is important for proliferation and differentiation of the hepatoblasts during the chick liver development. *Mech Dev*, 2006, **123**(7): 580~590
- Li B, Cheung P Y, Wang X, *et al.* Id-1 activation of PI3K/Akt/NF κ B signaling pathway and its significance in promoting survival of esophageal cancer cells. *Carcinogenesis*, 2007, **28**(11): 2313~2320
- Minn A J, Gupta G P, Siegel P M, *et al.* Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 2005, **436**(7050): 518~524
- Gupta G P, Perk J, Achayya S. ID genes mediate tumor reinitiation during breast cancer lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(49): 19506~19511
- Asirvatham A J, Carey J P, Chaudhary J. ID1-, ID2-, and ID3-regulated gene expression in E2A positive or negative prostate cancer cells. *Prostate*, 2007, **67**(13): 1411~1420
- Kee Y, Bronner-Fraser M. To proliferate or to Id3 in cell cycle

- progression and survival of neural progenitors. *Genes Dev*, **19**(6): 744~755
- 26 Lasorella A, Rothschild G, Yokota Y, *et al.* Id2 mediates tumor initiation, proliferation, and angiogenesis in rb mutant mice. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(9): 3563~3574
- 27 Kim H J, Chung H, Yoo Y G, *et al.* Inhibitor of DNA binding 1 activates vascular endothelial growth factor through enhancing the stability and activity of hypoxia-inducible factor-1 α . *Mol Cancer Res*, 2007, **5**(4): 321~329
- 28 Lasorella A, Noseda M, Beyna M, *et al.* Id2 is a retinoblastoma protein target and mediates signalling by Myc oncoproteins. *Nature*, 2000, **407**(6804): 592~598
- 29 Swarbrick A, Akerfeldt M C, Lee C S, *et al.* Regulation of cyclin expression and cell cycle progression in breast epithelial cells by the helix-loop-helix protein Id1. *Oncogene*, 2005, **24**(3): 381~389
- 30 Light W, Vernon A E, Lasorella A, *et al.* Xenopus Id3 is required downstream of Myc for the formation of multipotent neural crest progenitor cells. *Development*, 2005, **132**(8): 1831~1841
- 31 Zhang J, Kalkum M, Yamamura S, *et al.* E. Protein silencing by the leukemogenic AML1-ETO fusion protein. *Science*, 2004, **305**(5688): 1286~1289
- 32 Berg T, Cohen S B, Desharnais J, *et al.* Small-molecule antagonists of Myc/Max dimerization inhibit Myc-induced transformation of chicken embryo fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(6): 3830~3835
- 33 Tsuchiya T, Okaji Y, Tsuno N H, *et al.* Targeting Id1 and Id3 inhibits peritoneal metastasis of gastric cancer. *Cancer Sci*, 2005, **96**(11): 784~790
- 34 Zhang X, Ling M T, Wong Y C, *et al.* Evidence of a novel antiapoptotic factor: role of inhibitors of differentiation or DNA binding (Id-1) in anticancer drug-induced apoptosis. *Cancer Sci*, 2007, **98**(3): 308~314

Progress in The Relation Between Inhibitors of Differentiation and Cancer*

ZHU Chuan-Dong, LI Xiao-Jun**

(Department of Clinical Central Laboratory Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, China)

Abstract The ubiquitously expressed family of Id (inhibitor of differentiation) helix-loop-helix (HLH) proteins function as dominant negative regulators of basic HLH (bHLH) transcriptional regulators. In eukaryotic organisms, Id proteins have been implicated in development, cell differentiation, proliferation, angiogenesis, invasion and migration. Recent studies revealed that Id proteins are not only significantly correlated with cancer progression and prognosis, but also exploited as a tumor therapeutic target. The roles of Id proteins in tumorigenesis were reviewed and the opportunities of Id proteins in cancer targeted therapy were discussed.

Key words inhibitors of differentiation, cancer, targeted therapy

*This work was supported by a grant from The Talent Peak Foundation of Jiangsu Province (050203D).

**Corresponding author .

Tel: 86-25-8086-3081, E-mail: lixiaojun62@yahoo.com.cn

Received: December 29, 2007 Accepted: February 3, 2008