

Am Soc Nephrol,2011,6(6):1436-1446.

[14] Rose KL,Paixao-Cavalcante D,Fish J,et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice[J]. J Clin Invest,2008,118(2):608-618.

[15] Martinez-Barricarte R,Heurich M,Valdes-Canedo F,et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation[J]. J Clin Invest,2010,120(10):3702-3712.

[16] Strobel S,Zimmering M,Papp K,et al. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease[J]. Mol Immunol,2010,47(7-8):1476-1483.

[17] Paixao-Cavalcante D,Lopez-Trascasa M,Skattum L,et al. Sensitive and specific assays for C3 nephritic factors

clarify mechanisms underlying complement dysregulation [J]. Kidney Int,2012,82(10):1084-1092.

[18] Thomas TC,Rollins SA,Rother RP,et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv[J]. Mol Immunol. 1996,33(17-18):1389-1401.

[19] Zuber J,Fakhouri F,Roumenina LT,et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies[J]. Nat Rev Nephrol,2012,8(11):643-657.

[20] Bomback AS,Smith RJ,Barile GR,et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2012,7(5):748-756.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-17)

· 综 述 ·

亲环素 A 与头颈部肿瘤的研究进展

薛 莲,周建荣[△]

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

关键词:亲环素 A;PPIase;肿瘤;头颈部
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.042 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2013)25-3052-02

亲环素家族(cyclophilins,Cyps)最先被认为是环孢素 A(cyclosporine A,CsA)的胞内结合蛋白,是由一组具有肽基脯氨酰顺反异构酶活性(peptidyl-prolyl cis-trans isomeras,PPIase)的蛋白质所组成,目前,已知人类中有 7 大类 16 种亲环素蛋白。亲环素 A(cyclophilin A,CypA)是亲环素家族中重要的一员,是最早被发现的亲环素,也是 Handschumacher 在 1984 年从小牛胸腺中最早被提纯的亲环素。CypA 在病毒感染、T 细胞功能、肌肉分化、免疫抑制等方面起着重要的作用。近年来,大量研究表明,CypA 与肿瘤的发生、发展有着必然的联系。本文就 CypA 在头颈部肿瘤中作用的相关进展及作用机制作一综述。

1 CypA 的结构特点与生物学功能

CypA 是相对分子质量约为 18×10³ 的胞质蛋白质,在原核生物和真核生物中广泛表达,估计占胞内总蛋白质的 0.1%~0.4%。CypA 具有亲环素家族的典型特征,其二级结构包含 8 条反向平行的 β 折叠片段,2 个 α 螺旋和一些无规则卷曲;2 个 α 螺旋围绕在由 β 折叠构成的桶型结构两端,成为桶状疏水性核心^[1]。

CypA 具有 PPIase 活性,对于含有脯氨酸的蛋白质空间结构的形成具有催化作用,同时 PPIase 也起分子伴侣作用。CypA 不仅促进蛋白的正确折叠,也参与错叠蛋白质的修复,如在细胞遇到诸如热损伤或者紫外线照射等不良刺激时,CypA 可参与损伤蛋白的修复^[2]。CypA 除了在肿瘤的形成过程中有重要作用,同时在人类免疫缺陷病毒、病毒感染、动脉粥样硬化及类风湿关节炎等免疫性疾病以及炎症反应中充当重要的角色。

2 CypA 的在肿瘤发生、发展过程中的作用机制

2.1 CypA 与 CD147 的相互作用 CD147 是一种高度糖基化的跨膜糖蛋白,属免疫球蛋白超家族成员。基质金属蛋白酶

(MMPs)的产生受多种因素的影响,包括细胞外基质金属蛋白酶诱导物细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN)/CD147。CD147 表达于多种肿瘤细胞的表面,刺激邻近成纤维细胞产生 MMPs,同时上调内皮细胞缺氧诱导因子-2α(HIF-2α)、血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)水平,直接调节血管新生过程,促进肿瘤浸润和转移^[3]。Takahashi 等^[4]通过明胶酶谱分析发现 CypA 刺激 EMMPRIN 在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)细胞株中的表达,进而诱导 MMP-9 的上调。并通过 3-(4,5-二甲基-2-羟基)-2,5-二苯基溴化染色法发现,CypA 诱导的 HNSCC 细胞增殖,而顺铂诱导的细胞凋亡。同时 EMMPRIN 的功能阻断抗体使肿瘤的高侵袭力减弱。这进一步证实了 CypA 通过与 EMMPRIN 的相互作用,促进头颈部肿瘤的形成。

2.2 CypA 与抑癌基因、缺氧诱导因子的相互作用 p53 和 HIF-1α 在肿瘤发生过程中是最重要的调节因子。肿瘤细胞中 p53 或 HIF-1α 控制 CypA 的正向调节。他们激活多种与转录基因相关的新生血管生成,肿瘤形成、转移、缺氧环境适应性及其他的促癌事件。虽然没有直接证据证实 CypA 使 p53 因子激活或失活,但运用比较氨基酸密码标记的量蛋白质组学质谱显示 CypA 的超表达和 p53 促使细胞凋亡二者之间存在必然联系^[5]。抑癌基因 p53 诱导细胞凋亡,使 CypA 呈正向调节,激活的 p53 调节 CypA 的转录^[6]。CypA 的 PPIase PIN 1 与 p53 的富含脯氨酸结构域(PRD)直接相互作用,CypA 的 PPIase 活性使激活的 PIN1-p53 稳定,激活 Bcl-2、Mdm-2 等,这些基因与细胞存亡、细胞周期调节密切相关^[7]。同样可以设想 CypA 的 PPIase 活性可能稳定抑癌基因 p53。CypA 可能在 HIF-1α 与肿瘤发展过程中发挥重要作用。缺氧条件下,HIF-1α 诱导激活 CypA 的启动子包括缺氧反应原件(HRE)。CypA 的调节与两个重要的转录因子 p53 和 HIF-1α 密切相关

关,这可能给肿瘤发展过程中了解 CypA 的功能提供了一个新思路。

3 CypA 与头颈部肿瘤的研究进展

3.1 CypA 与喉癌 冯明亮等^[8]应用免疫组织化学染色技术对 41 例 LSCC 组织及配对癌旁正常组织石蜡标本进行 CypA 和钙粒蛋白-8(MRP-8)的检测,发现 CypA 在 LSCC 及喉部正常组织中的表达差异有显著性,在肿瘤组织中超表达,其强阳性及中度阳性表达例数较正常组织高。然而 CypA 的表达与患者年龄、性别、病理分化程度及颈淋巴结转移无明显相关性。MRP-8 在 LSCC 中的表达低于喉部正常组织,且随着癌组织分化程度的降低而下降。

3.2 CypA 与口腔癌 Huang 等^[9-10]应用免疫组织化学技术研究发现,CypA 和过氧化物酶基因(PRX6)在舌鳞状上皮癌黏膜组织中超表达。CypA 和 CD147 的增加与 HIF-1 α 、VEGF-A 和 VEGF-C 的表达有关。在 CypA、CD147、HIF-1 α 和 VEGF-C 超表达的患者整体存活情况较差($P<0.05$)。因此,CypA 及 PRDX6 的表达可能与肿瘤形成息息相关,并可能对舌鳞状上皮癌的预后具有预测价值,同时可能成为其潜在的治疗靶点。

3.3 CypA 与食管癌 Qi 等^[11]在蛋白质组学研究发现,食管鳞状上皮癌中 CypA 超表达。这可能与食管癌的发生、发展、转移、侵袭等有关。

3.4 CypA 与脑胶质细胞瘤 Amanda 等^[12]在儿童弥漫内在脑桥胶质瘤(DIPG)的研究中,应用质谱法及 Sequest 公式对包括患儿脑脊液、血清、尿液、正常组织及其肿瘤组织中蛋白质进行鉴定,628 种蛋白质被鉴定出来。其中,脑脊液蛋白组学显示 CypA 超表达,并通过蛋白印迹分析及免疫组织化学分析得到了证实。在脑脊液免疫组织化学染色的研究中发现,肿瘤特异性表达蛋白质可能与脑干胶质瘤有关。而在临床中,尿液及血清中物质的检测更具有操作性,所以,检测血清及尿液中 CypA 的表达,可能作为评估治疗效果及 DIPG 复发的标志物。

3.5 CypA 与鼻咽癌 涂永生等^[13]在辛伐他汀对鼻咽癌细胞株 CNE2 细胞增殖和细胞周期的作用的研究中发现,辛伐他汀不仅抑制鼻咽癌细胞株 CNE2 细胞增殖,同时蛋白免疫印迹显示 CypA 蛋白表达受到抑制。这可能为今后在肿瘤药物治疗研究中,直接抑制 CypA 表达以达到治疗目的,提供了一个新思路。

4 总结与展望

CypA 是一种广泛表达于胞液中的蛋白质,具有 PPIases 活性。CypA 的主要功能是辅助蛋白质的正确折叠。CypA 的分子伴侣特性通过保持蛋白的动态平衡防止细胞受各种刺激的影响,不同种类刺激如热、氧化应激或抗癌药物刺激细胞产生原始应力蛋白。近 10 年来,在多种头颈部肿瘤中发现了 CypA 的表达,提出了 CypA 在肿瘤形成、转移、侵袭等方面的作用,特别是在 CypA 与细胞凋亡机制、分子信号、主要致癌分子或细胞相关蛋白的相互作用。当然有许多重要问题还没有得到解决。CypA 的正向调控对于癌症患者的生存是否起着重要的作用,如果 CypA 水平随肿瘤分级的增加而提高,并且明确它和恶性肿瘤有相关性,那么 CypA 可能作为一个潜在的标记物。CypA 高表达对肿瘤放化疗有影响,对联合抗癌治疗有指导意义。在肿瘤细胞中,负向调节或抑制 CypA 活性为化疗药物的发展提供了依据。特异性化学药物抑制 CypA 的药理靶点,通过阻滞细胞周期或细胞凋亡导致某些肿瘤细胞的生长抑制。肿瘤细胞可能对 CypA 的细胞保护功能有过度的依

耐性,而使某些肿瘤成为特异化学药抑制剂的靶点而正常的细胞不受影响。已有的研究结果提示,在一些肿瘤尤其在肺癌、胰腺癌中,以 CypA 为靶点的抑制药物治疗有望改善患者的预后。那么在以后对头颈部肿瘤的诊断、治疗中,对 CypA 也可以提出了一个药物发展的新要求。

参考文献:

- [1] Wang P, Heitman J. The cyclophilins[J]. *Genome Biol*, 2005,6(7):226.
- [2] Parsell DA, Lindquist S. The function of heat-shock proteins in stress tolerance, degradation and reactivation of damaged proteins[J]. *Annu Rev Genet*, 1993,27(4):437-496.
- [3] Heike Voigt, Claudia S, Vetter-Kauczok, et al. CD147 Impacts Angiogenesis and Metastasis Formation[J]. *Cancer Investigation*, 2009,27(3):329-333.
- [4] Takahashi M, Suzuki M, Ishikawa K. Cyclophilin A-EMMPRIN interaction induces invasion of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(1):198-203.
- [5] Gu S, Liu Z, Pan S, et al. Global investigation of p53-induce proteomic profiling using comparative amino acid-coded tagging[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2004,3(10):998-1008.
- [6] Yu X, Harris SL, Levine AJ. The regulation of exosome secretion; a novel function of the p53 protein[J]. *Cancer Res*, 2006,66(9):4795-4801.
- [7] Mantovani F, Tocco F, Girardini J, et al. The prolyl isomerase Pin1 orchestrates p53 acetylation and dissociation from the apoptosis inhibitor IASPP[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007,14(10):912-920.
- [8] 冯明亮, 周建荣, 魏莲枝, 等. MRP8 和亲环素 A 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2011,25(18):834-839.
- [9] Huang CF, Sun ZJ, Sun Y, et al. Association of increased ligand cyclophilin A and receptor CD147 with hypoxia, angiogenesis, metastasis and prognosis of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Histopathology*, 2012, 60(5):793-803.
- [10] Huang CF, Sun ZJ, Zhao YF, et al. Increased expression of peroxiredoxin 6 and cyclophilin A in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. *Oral Dis*, 2011,17(3):328-334.
- [11] Qi YJ, He QY, Ma YF, et al. Proteomic Identification of Malignant Transformation-Related Proteins in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2008,104(5):1625-1635.
- [12] Amanda M, Sridevi Y, Suresh M, et al. Insights into pediatric diffuse intrinsic pontine glioma through proteomic analysis of cerebrospinal fluid[J]. *Neuro-Oncology*, 2012, 14(5):547-560.
- [13] 涂永生, 王红艳, 李建华, 等. 辛伐他汀抑制鼻咽癌细胞增殖和亲环素 A 表达[J]. *临床医学工程*, 2009,16(8):1-3.