

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191225.1617.006.html>(2019-12-26)

细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂与女性恶性肿瘤的研究进展^{*}

赵耘佩¹,徐 斌²综述,许桂莲²,吴玉章²,陈 戢^{2△}审校

(陆军军医大学:1.基础医学院学员二大队;2.免疫学教研室,重庆 400038)

[摘要] 细胞周期紊乱可导致细胞异常增殖,而细胞异常增殖与肿瘤的发生密切相关。正常情况下,细胞周期的内源性调控主要是通过磷酸化和去磷酸化为基础的细胞周期蛋白(Cyclin)-细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)-细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂(CKI)途径实现的。其中,CKI如P16、P21、P27对细胞周期起负调控作用,当细胞发生异常增殖时,其直接与CDK或CDK-Cyclin复合体结合,抑制CDK活性,使细胞周期停滞,从而避免肿瘤发生。研究发现,多种信号通路可调控CKI的表达,当CKI表达异常时可导致多种女性恶性肿瘤的发生,甚至严重影响肿瘤分期和患者预后。因此,通过研究不同信号通路下不同CKI的表达水平,将为今后女性恶性肿瘤的临床治疗提供新的理论基础。

[关键词] 细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂;女性恶性肿瘤;信号通路

[中图分类号] R392 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)08-1354-04

Study advances in Cyclin-dependent kinase inhibitors and female malignant tumors^{*}

ZHAO Yunpei¹,XU Feng²,XU Guilian²,WU Yuzhang²,CHEN Jian^{2△}

(1. Second Battalion of Basic Medicine College;2. Teaching and Researching
Section of Immunology,Army Military Medical University,Chongqing 400038,China)

[Abstract] The cell cycle disorders can lead to abnormal cell proliferation which is closely related to the occurrence of tumors. Under the normal circumstances, the endogenous regulation of cell cycle is mainly achieved by cyclin- cyclin dependent kinase (CDK) -cyclin dependent kinase inhibitor (CKI) pathway with the phosphorylation and dephosphorylation as the basis. Among them,CKI such as P16,P21 and P27 plays a negative regulating effect on cell cycle. When abnormal cell proliferation occurs,CKI binds directly to CDK or CDK-Cyclin complex,inhibits CDK activity,blocks the cell cycle,thus avoids the tumorigenesis. The study finds that multiple signal pathways can regulate the CKI expression. When CKI is abnormally expressed,it can lead to the occurrence of multiple female malignant tumors,even seriously affects the tumor staging and patient's prognosis. Therefore investigating the expression level of different CKI under different signal pathways provides a new theoretical basis for the clinical treatment of female malignant tumor in the future.

[Key words] cyclin-dependent kinase inhibitors;female malignant tumor;signal pathway

2018年美国新增女性恶性肿瘤病例36万,其中约7万患者死亡。乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌是女性所患恶性肿瘤中的主要类型。尽管在肿瘤发生早期就开展对症治疗,但许多患者的病情仍在不可逆转的持续恶化^[1],寻求新的治疗方法迫在眉睫。大量文献表明,女性恶性肿瘤的发生、发展与细胞周期蛋白依赖派激酶抑制剂(CKI)表达异常密切相关,而CKI的表达受细胞内多种通路的调控,通过研究不同类型肿瘤中相关信号通路的激活与CKI的表达情况,阐明

其发生原因,对女性恶性肿瘤患者的临床治疗具有重要意义。

1 CKI与乳腺癌

乳腺癌是发病率最高的女性恶性肿瘤。2018年美国新增乳腺癌病例约26万例,占新增癌症病例的15.3%,新增乳腺癌死亡病例约4万例,占全部癌症死亡人数的6.7%^[1]。研究发现,乳腺癌的发病率与CKI的表达情况呈负相关。其中,P21作为CKI的重要组成部分,在乳腺癌细胞中的表达显著降低,同时,

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(31500720;81570703)。

作者简介:赵耘佩(1995—),本科,主要从事护理研究。

[△] 通信作者,E-mail:chenjian1@tmmu.edu.cn。

其表达水平还与乳腺癌的分化程度、浸润范围和转移情况有关,具有判断预后的价值^[2-3]。

CKI 主要分为 Ink4 与 Cip/Kip 两大家族,P21 作为 Cip/Kip 家族的成员,通过抑制 CDKs 或 CDK-Cyclin 复合物活性,协调细胞周期、DNA 复制与修复之间的关系,从而将肿瘤抑制作用与细胞周期控制过程紧密相连。当正常乳腺细胞受到刺激后会通过 ATM/ATR 磷酸化或 Ras 途径激活 P38/MAPK^[4]。P38 只是 MAPK 的一个亚族,具有炎症调节和细胞应激的作用,是细胞周期过程中的一种重要调节因子。研究发现,当此通路被激活后,细胞内 P21 的表达增加,其与 Cyclin-CDK 复合物结合,广泛抑制各种 Cyclin-CDK 复合物的活性。当 P21 广泛抑制 CyclinD1-CDK4 与 CyclinE-CDK2 的活性时,作为 CDK4/6/D 激酶主要底物的 RB 蛋白不能被磷酸化或磷酸化水平降低,E2F 不能被释放,使细胞周期停滞在 G1 期而不能继续进行^[5-7]。如果此通路在正常乳腺细胞内未能激活,P21 的表达将显著降低,细胞将会摆脱 G1/S 检查点的调控引起细胞周期紊乱,促进乳腺癌的发生。目前,已研发出针对 CDK4/6 靶点的 3 种选择性抑制剂治疗乳腺癌,比如临床已经采用帕博西尼、瑞博西尼和玻玛西尼作为乳腺癌的治疗药物,通过恢复对细胞周期的控制,阻断乳腺癌细胞的恶性增殖^[8],为提高乳腺癌患者生存质量带来希望。

2 CKI 与卵巢癌

卵巢癌是妇科肿瘤病死率最高的一种,5 年存活率低于 45%。此外,随着我国人均预期寿命的增加,卵巢癌患者也在逐年递增。大多数卵巢癌患者直至中晚期才被发现,这是造成该病高病死率的主要原因^[9-10]。因此,寻找高灵敏度的检测方法对卵巢癌患者进行早期筛查,对降低卵巢癌患者的病死率具有重要意义。

研究表明,P27 同 P21 相似,均为 CDK 抑制剂 Cip/Kip 家族的一员,其作为细胞周期的负性调节因子,通过使 CDK 失活导致细胞周期停滞。同时,它具有肿瘤抑制作用,与癌症相关的基因也受到 P27 调控^[11]。正常情况下,P27 可与 P21 协同作用,通过与 Cyclin-CDK2/4 复合体结合,抑制其活性,使 E2F 难以从低磷酸化的 E2F-RB 蛋白复合体中分离,导致细胞周期在 G1/S 期停滞。在卵巢癌细胞中可检测到 PI3K/AKT 通路的活化,该通路的激活可下调 P27 的表达,进而使 cyclin D1、CDK4 表达增强,造成细胞周期紊乱,最终促进卵巢癌的发生^[12-13]。同时,研究发现 P27 的表达下降或丢失还会促进卵巢癌的蔓延和转移,给患者带来不良预后^[14-15]。因此,P27 的表达水平影响着卵巢癌的发生、发展,若针对 P27 开展对卵巢癌高危人群的早期筛查可使卵巢癌的检出率大幅提高,最新研究证实,Flavopiridol 是一种针对卵巢

癌强有力的小分子 CDK 抑制剂,对卵巢癌细胞具有明显的杀伤效应,通过下调 cyclin D1、CDK4 的表达,使细胞周期 G1/S 期停滞,达到治疗效果,同时,该药物还能激活卵巢癌细胞凋亡信号诱导细胞凋亡^[16],为解决卵巢癌复发和耐药问题提供新的治疗思路。

3 CKI 与子宫内膜癌

子宫内膜癌是导致女性死亡的第 2 常见妇科恶性肿瘤,其发病率在世界范围内逐渐升高并有年轻化的趋势^[17],目前许多围绝经期妇女的健康仍因此面临很大威胁。所以,了解其可能的发病机制并将其应用于临床治疗对子宫内膜癌患者来说尤为重要。

P16 是 CKI 中 Ink4 家族的重要成员,其表达情况与子宫内膜癌的发生密切相关。研究发现,P16 在子宫内膜癌中的阳性表达率随着子宫内膜癌的病理分期、分级及淋巴结的转移而下降,并在非子宫内膜样腺癌中尤为突出,表明 P16 低表达与子宫内膜癌的恶性程度有关^[18-19]。正常情况下,P16 在维持子宫内正常细胞的细胞周期调节中扮演重要角色,其表达能促进子宫内正常细胞的衰老,进而维持细胞生长平衡,发挥潜在抑癌作用;当 P16 表达下降时,其对细胞周期的负性调节作用减弱,细胞周期紊乱丧失正常衰老进程,最终促使正常子宫内膜细胞转变为癌细胞,参与肿瘤发生。

P16 还是细胞衰老遗传控制程序中的关键环节,其基本功能即为 CDKs 的抑制蛋白,同时也被认为是一种肿瘤抑制蛋白。在衰老细胞中,P16 的表达可达到年轻细胞的 10~20 倍,与其衰老状态的维持密切相关^[20]。早期研究认为,P16 是通过 P53-P21 通路控制细胞衰老和凋亡^[21]。后经证实,子宫内膜癌细胞中 P16 的表达可由 ERK1/2 通路调控。此通路在子宫内膜癌细胞中被激活,其不仅可以直接促进细胞周期由 G1 进入 S 期,还能够下调癌细胞内抗增殖基因 P16 的表达,增强癌细胞增殖能力同时抑制癌细胞衰老,最终导致细胞周期紊乱^[22-23]。P16 作为 CDK4-6 的特异性抑制剂,可与 Cyclin D1 竞争性结合 CDK4 与 CDK6,抑制其对 RB 蛋白磷酸化。低磷酸化状态的 RB 蛋白不足以释放与之结合的转录因子 E2F,而 E2F 又是细胞从 G1 期进入 S 期的决定性因子,所以,细胞周期会因 P16 的作用而中止,细胞也会因此进入衰老过程^[24]。换句话说,P16 对细胞周期起负调节作用,如果其表达正常,将会使癌细胞的细胞周期在 G1/S 期停滞,并促进癌细胞衰老,从而有效地避免癌症的发生和蔓延。子宫内膜癌细胞中 ERK1/2 通路激活导致 P16 表达下降是子宫内膜癌发生的重要原因,为此,针对细胞内 P16 的表达情况开展对子宫内膜癌患者的早期筛查和动态监测,更加准确可靠地反映癌症的演化和发展过程,对监测癌症进展、判断恶性程度和评估患者预后都具有一定的指导意义^[25]。

已证实 P16 基因甲基化对肺癌的早期诊断具有重要作用^[26],但对子宫内膜癌的诊断和治疗却鲜有报道。P16 缺失广泛存在于多种肿瘤组织中,能与其他肿瘤基因协同发挥抑癌作用,使其对子宫内膜癌的早期诊断有着极其重要的临床意义^[27]。

4 小 结

乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等女性恶性肿瘤已跃居成为危害女性健康的第一杀手。尽管科学技术不断发展、研究经费不断加大、公众认识度逐渐提高,但女性恶性肿瘤的发病率和病死率仍居高不下,且目前尚未出现不良反应小、疗效明显的临床治疗手段。因此,根据不同类型肿瘤的发病机制提出个体化、针对性强、不良反应小的治疗策略刻不容缓。但癌症的发生、发展是一个漫长的过程,由 CKI 表达下降所致的细胞周期紊乱对其来说只是冰山一角。相反,也有文献^[28-29]表明 P16、P21 等 CKI 过度表达对多种女性恶性肿瘤的发生、发展起到一定促进作用。同时,其还受到诸如免疫、激素、遗传等多种因素的控制。由于细胞周期调控机制复杂,通路之间、不同 CKI 之间、不同机制之间仍存在相互作用,各因素难以完全独立,因此,对于女性恶性肿瘤的研究仍需不断探索。

参考文献

- [1] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts [EB/OL]. [2018]. <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/corp.html>.
- [2] 姜朋涛. p53 在调控 DNA 损伤所致 MDA-MB-231 细胞死亡中的作用及其机制 [J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(5): 511-513.
- [3] MORRISON C D, ALLINGTON T M, THOMPSON C L, et al. C-Abl inhibits breast cancer tumorigenesis through reactivation of p53-mediated p21 expression [J]. Oncotarget, 2016, 7(45): 72777-72794.
- [4] XU Y, LI N, XIANG R, et al. Emerging roles of the p38 MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways in oncogene-induced senescence [J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(6): 268-276.
- [5] AIRD K M, WORTH A J, SNYDER N W, et al. ATM couples replication stress and metabolic reprogramming during cellular senescence [J]. Cell Rep, 2015, 11(6): 893-901.
- [6] CHAKRABORTY S, RASOOL R U, KUMAR S, et al. Cristacarpin promotes ER stress-mediated ROS generation leading to premature senescence by activation of p21 (waf-1) [J]. Age (Dordr), 2016, 38(3): 62.
- [7] LEE H L, LIN C S, KAO S H, et al. Gallic acid induces G1 phase arrest and apoptosis of triple-negative breast cancer cell MDA-MB-231 via p38 mitogen-activated protein kinase/p21/p27 axis [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(10): 1150-1156.
- [8] MAYER E L. Targeting breast cancer with CDK inhibitors [J]. Curr Oncol Rep, 2015, 17(5): 443.
- [9] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41(1): 3-14.
- [10] 冯瑛琪, 张珩, 陈永收, 等. mTOR 抑制剂在女性恶性肿瘤治疗中的应用进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(6): 405-411.
- [11] BACHS O, GALLASTEGUI E, ORLANDO S, et al. Role of p27 (Kip1) as a transcriptional regulator [J]. Oncotarget, 2018, 9(40): 26259-26278.
- [12] LIU D, LIU J, LIN B, et al. Lewis y regulate cell cycle related factors in ovarian carcinoma cell RMG-I in vitro via ERK and Akt signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(1): 828-839.
- [13] MENG Q, XIA C, FANG J, et al. Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway [J]. Cell Signal, 2006, 18(12): 2262-2271.
- [14] KONECNY G E, WANG C, HAMIDI H, et al. Prognostic and therapeutic relevance of molecular subtypes in high-grade serous ovarian cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(10): 249.
- [15] LIU M, QI Z, LIU B, et al. RY-2f, an isoflavone analog, overcomes cisplatin resistance to inhibit ovarian tumorigenesis via targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25281-25294.
- [16] 宋悦, 汤萍萍, 沈铿, 等. 小分子细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制剂 flavopiridol 联合泰素治疗卵巢癌的实验研究 [J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(10): 750-754.
- [17] FEDERACAO BRASILEIRA DAS ASSOCIACOES DE G AND OBSTETRICA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE C. Endometrial carcinoma: treatment [J]. Rev Assoc Med

- Bras,2012,58(3):281-286.
- [18] 孟琳,张蓓,赵爱,等. FOXA1、p16 在子宫内膜癌中的表达情况及其临床意义 [J]. 中国性科学,2018,27(7):46-49.
- [19] 李敏,张颀宇,刘建. p16INK4A 表达水平差异与子宫内膜病变发生及发展的关系[J]. 重庆医学,2013,42(18):2071-2073.
- [20] LIU Y,SANOFF H K,CHO H,et al. Expression of p16(INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging[J]. Aging Cell,2009,8(4):439-448.
- [21] CHKHOTUA A B,GABUSI E,ALTIMARI A,et al. Increased expression of p16(INK4a) and p27(Kip1) cyclin-dependent kinase inhibitor genes in aging human kidney and chronic allograft nephropathy[J]. Am J Kidney Dis,2003,41(6):1303-1313.
- [22] MELOCHE S,POUYSSSEGUR J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition[J]. Oncogene,2007,26(22):3227-3239.
- [23] MA Y,JIANG J,ZHANG Y,et al. IGFBP-rP1 acts as a potential tumor suppressor via the suppression of ERK signaling pathway in endometrial cancer cells[J]. Mol Med Rep,2017,16(2):1445-1450.
- [24] SEBASTIAN T,MALIK R,THOMAS S,et al. C/EBPbeta cooperates with RB:E2F to implement Ras(V12)-induced cellular senescence [J]. EMBO J,2005,24(18):3301-3312.
- [25] 陈丽君,任晓丽,孙秀利,等. p53、p16、PTEN、Ki-67、p63 在子宫内膜腺癌中的表达及其与预后的相关性[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(9):1157-1161.
- [26] 马欣萍,吴意. 血浆 p16 基因异常甲基化检测在肺癌临床诊断中的价值[J]. 实用预防医学,2009,16(1):76-78.
- [27] WADIA J S,DOWDY S F. Transmembrane delivery of protein and peptide drugs by TAT-mediated transduction in the treatment of cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev,2005,57(4):579-596.
- [28] ZOHNY S F,BAOTHMAN O A,EL-SHINAWI M,et al. The KIP/CIP family members p21 and p57 as diagnostic markers for breast cancer[J]. Cancer Biomark,2017,18(4):413-423.
- [29] YOON G,KOH C W,YOON N,et al. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma [J]. Oncotarget,2017,8(3):4826-4836.

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-01-11)

(上接第 1353 页)

- [18] HUANG Q,HUANG Q,LIN W,et al. Potential roles for PA28beta in gastric adenocarcinoma development and diagnosis[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2010,136(8):1275-1282.
- [19] ZHENG D L,HUANG Q L,ZHOU F,et al. PA28 β regulates cell invasion of gastric cancer via modulating the expression of chloride intracellular channel 1[J]. Cell Biochem,2012,113(5):1537-1546.
- [20] MIN L,XU H,WANG J,et al. N- α -acetyltransferase 10 protein is a negative regulator of 28S proteasome through interaction with PA28 β [J]. FEBS Letters,2013,587(11):1630-1637.
- [21] CHEN J Y,XU L,FANG W M,et al. Identification of PA28 β as a potential novel biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Tumor Biology,2017,39(10):1010428317719780.
- [22] LIU W,OUYANG S,ZHOU Z,et al. Identification of genes associated with cancer progression and prognosis in lung adenocarcinoma:analyses based on microarray from oncomine and the cancer genome atlas databases [J]. Mol Genet Genomic Med,2019,7(2):e00528.
- [23] UNBERATH P,KNELL C,PROKOSCH H U,et al. Developing new analysis functions for a translational research platform: extending the cBioPortal for cancer genomics[J]. Study Health Technol Inform,2019,258(1):46-50.

(收稿日期:2019-07-05 修回日期:2019-11-27)