

未折叠蛋白反应与肿瘤研究进展

屠建棋 综述 杨欣欣[△] 审校

(济宁医学院人体解剖学实验室, 山东 济宁 272067; 济宁医学院临床学院, 济宁 272067)

摘 要 癌细胞快速增殖引起恶性肿瘤进展, 这需要蛋白质合成增加。内质网(endoplasmic reticulum, ER)是合成蛋白质的场所, 在癌细胞中, ER 功能增强, 促进了蛋白质的折叠、组装和膜蛋白及其分泌蛋白的转运, 上述功能与 ER 伴侣蛋白密切相关。干扰 ER 稳态在肿瘤发生具有重要作用, 调节 ER 伴侣蛋白和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)对恶性肿瘤具有潜在的治疗作用。

关键词 内质网; 未折叠蛋白反应; 糖调节蛋白 78; 肿瘤

中图分类号: R730 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-9760(2012)08-292-05

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞质中一系列彼此相通的囊腔和细管, 且外与细胞膜相连, 内与核膜的外膜相通, 形成一个隔离于细胞质基质的管道系统, 主要参与膜蛋白的合成、折叠、修饰和分泌等过程。另外, 内质网也是脂质合成和细胞内钙库的主要部位。各种生理和病理因素如缺血缺氧、营养剥夺、内质网钙离子缺失、蛋白质糖基化和二硫键形成受阻、氧化应激及其病毒细菌感染等均可导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 时 ER 内蛋白质超过了 ER 的蛋白折叠或降解能力, 导致 ER 畸变蛋白质聚集, 引起未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。UPR 是一种在进化上高度保守的细胞反应机制, 抑制蛋白翻译, 诱导 ER 内伴侣蛋白分子合成, 增强蛋白折叠能力, 促进蛋白外输和未折叠蛋白降解, 恢复 ER 稳态^[1]。ER 伴侣蛋白在蛋白质合成及加工修饰中起重要作用, 包括糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78)、糖调节蛋白 94(glucose regulated protein 94, GRP94)、钙网蛋白(calreticulin, CRT)和蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)。癌细胞增殖过程中内质网功能增强, 蛋白合成增加, ER 伴侣蛋白促进了癌细胞的存活和侵袭。例如, GRP78 在肿瘤发生和治疗抵抗中的重要作用。另外, ER 伴侣蛋白在癌细胞中具有多种作用, GRP78、GRP94、CRT 和 PDI 参与了蛋白折叠和翻译后修饰, 调节了增殖、凋亡和免疫。本文综述了 ER 内外主要 ER 伴侣蛋白的功能, 阐述其信号途径在肿瘤进展和抗癌治疗中的重要作用。

1 ER 稳态和 UPR

UPR 主要由 3 种 ER 跨膜蛋白启动, 3 种跨膜蛋白分别为: 肌醇酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、转录活化因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 以及蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase-like ER kinase, PERK)。GRP78 也称为 Bip/HSPA5, 在非应激状态下, 3 种 ERS 感受蛋白 ATF6、IRE1 和 PERK 均与 GRP78 结合, 以复合物的形式存在^[2]。在 ERS 状态下, 积聚的蛋白使 ERS 感受蛋白与 GRP78 解离, 通过 ERS 感受蛋白活化细胞转导途径。PERK (PKR-like ER kinase) 是一种定位在内质网的跨膜蛋白, 属于 I 型跨膜丝/苏蛋白激酶, 包括 ER 管腔内结构域和细胞质内激酶结构域, UPR 时, PERK 的通过磷酸化翻译起始因子 α 亚基 (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α), 抑制 80S 核糖体组装, 降低球蛋白合成, 抑制了 cyclin D1 翻译和细胞周期阻滞。虽然 eIF2 α 磷酸化后球蛋白翻译受抑制, 但是真核 mRNAs 5'-非翻译区开放阅读框调节序列需要 eIF2 α 磷酸化, 促使 ATF4 表达上调, 诱导 UPR 靶基因表达, 促进了 ER 折叠能力和抵御其它细胞应激的能力。

IRE1 α 是跨膜丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 具有位点特异性核糖核酸内切酶活性。ERS 时, IRE1 α 同源二聚化并自身磷酸化, 活化核糖核酸酶活性, 从 X 盒结合蛋白 1 (X box-binding protein-1, XBP-1) mRNA 中特异性剪切 26 个碱基的内含子, 改变 XBP-1 mRNA 的开放阅读框, 剪切后的翻译产物 XBP1-s 能促进含 ERS 反应元件 (endoplasmic reticulum stress responsive element, ERSE) 的

* [基金项目] 济宁医学院青年基金 (JYQ2011KZ005)

[△] [通信作者] 杨欣欣, E-mail: yangxinxin1979@yahoo.com.cn

UPR 靶分子如 DnaJ、p58、ERdj4、EDEm 和 PDI 表达,促进蛋白折叠和内质网相关蛋白降解(ER-associated degradation, ERAD),以减轻或中止 ERS 反应,从而恢复细胞内环境稳态。ATF6 是碱性亮氨酸拉链转录因子,ERS 时,ATF6 与 GRP78 解离,由内质网运输至高尔基体,被蛋白酶 S1P (serine protease site-1 protease)和 S2P (metalloprotease site-2 protease)顺序水解,释放出其氨基端,产生由氨基端部分组成的具有活性的转录因子 ATF6(p50)。ATF6(p50)与 XBP1-s 一样诱导 ER 伴侣蛋白和酶表达,促进了合成的蛋白折叠和成熟。另外,有报道证实,PERK/p-eIF2 α /ATF4 通路不仅是 UPR 的内质网跨膜蛋白通路之一,还是内质网跨膜蛋白 ATF6 通路活化的所必需的,这是 UPR 网络调节机制之一^[3]。

除 ERS 通路之外,细胞自噬活化是维持 ER 稳态,促进细胞存活的自身防御机制^[4]。细胞自噬是细胞内蛋白降解系统之一,维持了细胞内成分正常更新。细胞发生自噬以后,细胞内形成自噬体。自噬体由粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等成分形成。基因敲除 GRP78,引起 ER 完整性丧失,抑制了 ERS 和营养缺乏引起的细胞自噬体形成。在酵母菌系统中,ERS 时,ERAD 处于饱和状态,细胞自噬清除细胞内可溶性和聚集的未折叠蛋白。未折叠蛋白积聚时,细胞自噬与 ER 肿胀相互抗衡,另外,ERS 时 UPR 是细胞自噬的必要条件。UPR 应激感受器敲除,抑制了 ER 诱导的细胞自噬。UPR 和细胞自噬相互补充,在应激时对恢复细胞稳态具有重要作用,并与细胞凋亡途径相互调节。

UPR 是 ER 腔内错误折叠蛋白聚积的一种适应性反应,适度的 UPR 对维持细胞存活具有重要意义。然而,过度或持续的 ERS 不能回复 ER 稳态,活化细胞凋亡通路导致细胞凋亡,清除受损伤的细胞,起到保护机体的作用。多种分子通路介导了 ERS 诱导的细胞凋亡,例如,Ca²⁺ 外流引起 BAX 和 BAK 从 ER 易位至线粒体,肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNF receptor associated factor2, TRAF2)引起 caspase-12/-4 活化,IRE1 引起的 JNK 活化和 BCL-2 灭活。另外,CHOP 还抑制了 Bcl-2 合成。在应激细胞中,CHOP 具有促凋亡效应,其机制为引起 GADD34 活化,促进 eIF2 α 脱磷酸化,抑制了蛋白合成^[1]。

2 ERS 与肿瘤发生

基因改变使正常细胞突破生长阻滞和细胞衰老,转变为恶性肿瘤细胞,并抑制促凋亡信号,癌细胞增殖需要 ER 蛋白折叠、组装、膜运输和分泌能力增加,引起 ERS。由于血管生长并不能满足肿瘤生长的需要,导致缺氧和营养缺乏,限制了肿瘤生长。葡萄糖缺乏影响了蛋白糖基化和 ATP 生成,引起 ER 内未折叠蛋白集聚导致 ERS。研究发现,多种肿瘤组织中存在 UPR。例如,白血病细胞反转录病毒感染融合蛋白 PML-RAR α 表达和超氧化物(reactive oxidative species,ROS)积聚引起 ERS。白血病细胞快速增殖需要氧和糖,加剧了 ERS。ERS 信号途径在白血病细胞自发性凋亡中发挥重要作用,骨髓 Grp78 基因敲除杂合子抑制了 Pten 裸鼠介导的白血病发生^[5]。

肿瘤发生早期,ERS 和 UPR 通过多种途径活化影响肿瘤生成。ERS 增加了 VEGF 的表达和分泌,促进了血管生长,降低的 cyclin D1 下游 PERK 活化,导致 G1 阻滞,并诱导癌细胞休眠。在肿瘤生成时,UPR 引起 GRP78 和其他伴侣蛋白上调,增强了 ER 蛋白折叠能力,维持了 ER 稳态。另外,GRP78 抗凋亡特性平衡了癌细胞的死亡通路。除了诱导休眠,保护癌细胞免于凋亡,并且在条件适宜时诱导肿瘤复发。肿瘤微环境中,ERS 在巨噬细胞活化和炎症反应中具有重要作用。在 ER 应激肿瘤细胞条件下培养巨噬细胞,巨噬细胞活化,引起 ERS,GRP78、GADD34、CHOP 和 XBP1-s 表达上调,增强了肿瘤细胞促炎性反应,有利于肿瘤的进展。

虽然 UPR 具有保护作用,过度和持续的 ERS 导致细胞死亡。肿瘤细胞缺氧条件下,ERS 过度活化,该过程增强了肿瘤细胞对蛋白酶体抑制剂如 bortezomib 的敏感性,增加了细胞毒性。HSP90 抑制剂 IPI504,增强了蛋白毒性压力,引起了肿瘤复发,促进了不可逆转的 ERS 和氧化应激,引起 ER 和线粒体严重损伤。尽管如此,除了癌细胞中基因突变降低了细胞凋亡外,慢性 ERS 还促进了癌细胞存活,维持 UPR 靶基因的表达如 GRP78。另外,慢性持续 ERS 引起了 CHOP 和 GADD34 mRNAs 和蛋白不稳定,抑制了肿瘤细胞凋亡。

3 GRP78 与肿瘤

GRP78 是一种多功能蛋白,位于 ER 腔内的伴侣蛋白,促进了 ER 内蛋白折叠和加工,结合 ER

Ca^{2+} , 维持 ER 稳态, 在多种疾病中具有重要作用。细胞处于应激状态时, GRP78 从 ER 运输至细胞表面、细胞质、线粒体和细胞核, 甚至被分泌至细胞外, 产生新的效应。在肿瘤组织中, GRP78 调节了细胞存活和增殖, 表达上升, 抑制了应激引起的细胞凋亡^[6]。GRP78 结合并灭活促凋亡基因如 BIK 和 caspase-7。BIK 和 caspase-7 位于 ER, 抑制了 CHOP 表达, 阻止肿瘤细胞凋亡。GRP78 还调节了 GRP78、BIK、NOXA 和 BCL-2 的相互作用, 具有抗凋亡功能。GRP78 促进了 BIK 表达, 降低了凋亡。GRP78 和 BCL-2 及 BIK 的不同结构域形成独立的复合体, GRP78 表达增加导致 BCL-2 与 BIK 结合降低, 反之亦然。乳腺癌细胞雌激素饥饿或抗雌激素治疗时, BIK 表达升高, 在 ER 外表面促进了 BIK/BCL-2 异源二聚体形成。BIK:BCL-2 高比值改变了 BCL-2 与 ER 相互作用, 引起 Ca^{2+} 释放, BAX 转位至线粒体, 细胞色素 c 释放, 启动细胞凋亡。长期雌激素缺乏导致 ERS 或代谢应激, 癌细胞 GRP78 表达升高。GRP78 能与 BIK 结合形成复合体, 如果 GRP78 与 BIK 结合降低, BCL-2 抑制了 ER Ca^{2+} 释放, 抑制了细胞凋亡。因此, GRP78 过度表达促进了肿瘤细胞的 BCL-2 存活途径。

在实体肿瘤中, GRP78 成为生长的必需条件。实体肿瘤快速增殖引起组织缺氧、营养缺乏和酸中毒及其未折叠蛋白反应活化。在乳腺癌、肝癌、胃癌、食道癌、脑瘤、前列腺癌、头颈癌和黑色素瘤中, GRP78 表达升高, 并与肿瘤侵袭和复发有关。异体移植研究表明, 下调 GRP78 表达对肿瘤形成和发展具有重要作用, Grp78 杂合子小鼠和基因敲除鼠证实了 GRP78 在肿瘤发生中的作用。在 MMTV-PyVT 乳腺腺癌小鼠模型中, GRP78 单倍体功能不全延长了肿瘤的潜伏期, 阻碍了原癌基因引起的乳腺肿瘤, 降低了肿瘤增殖, 增加凋亡及降低了肿瘤血管生成^[7]。在前列腺上皮细胞中, Grp78 杂合子或同源性缺失小鼠抑制了肿瘤抑制基因 Pten 裸鼠诱导的前列腺肿瘤生成, 但对产后小鼠前列腺组织的发育生长并没有影响。GRP78 缺失导致 PTEN 裸鼠前列腺上皮细胞 AKT 活化受抑制, 小 RNA 干扰 GRP78 表达同样抑制了 AKT 活化。由于 Pten 突变和 AKT 活化是肿瘤发生的关键因素, 抑制 GRP78 活性可能成为由于 PTEN 缺失或 AKT 活化引起肿瘤组织的治疗方法之一。

癌起始细胞具有自我更新能力, 此为癌细胞转

移、治疗抵抗和复发的机制。GRP78 在乳腺癌起始细胞和头颈癌细胞表达升高, 癌细胞具有自我更新、分化和放疗抵抗等特性。shRNA 降低 GRP78 表达促进了头颈癌起始细胞的分化和凋亡, 抑制了肿瘤生成。在肿瘤生成早期, GRP78 调节了癌起始细胞的增殖和存活。GRP78 同源性缺失则引起胚胎干细胞前体凋亡^[8]。

GRP78 对癌细胞具有保护作用, 抑制了实体肿瘤缺氧和营养缺乏, 在血液系统恶性肿瘤发生和发展起重要作用。蛋白质组学分析表明, 白血病患者骨髓造血干细胞 GRP78 表达不同。除了肿瘤抑制因子, PTEN 还有助于造血干细胞的维持。产后小鼠造血系统 Pten 缺失, 正常造血干细胞耗竭, 导致造血干细胞全面增殖, 引起骨髓增殖性疾病甚至白血病。GRP78 引起 PTEN 裸鼠介导白血病生成的机制为: GRP78 在癌细胞中具有多种抗凋亡效应, AKT 是 PTEN 缺失的主要效应分子, GRP78 介导了 AKT 的活化, 因此在 Grp78 杂合体/Pten 裸鼠中, 抑制了 PTEN 缺失介导的 AKT/mTOR 信号途径。mTOR 抑制剂 rapamycin 有效地抑制了白血病起始细胞生长, 阻止正常造血干细胞耗竭。造血系统 GRP78 和 PTEN 双基因敲除, 证实 PTEN 裸鼠骨髓细胞中, GRP78 单倍剂量不足抑制了白血病生成和 AKT/mTOR 信号途径。重要的是, GRP78 杂合体对骨髓细胞或造血干细胞群发育生长无影响, 也不能影响细胞总数或造血干细胞群。

4 钙网蛋白与肿瘤

钙网蛋白(calreticulin, CRT)是一种一级结构高度保守的蛋白, 其分子量为 46 kDa, 是主要存在于 ER 内的分子伴侣和 Ca^{2+} 结合蛋白, 主要发挥着协助蛋白质正确折叠、调节细胞内 Ca^{2+} 稳态等重要作用。另外, CRT 调节其他细胞过程, 包括细胞黏附、I 型 MHC 分子组装和激素敏感性基因表达。CRT 主要位于 ER 内, 也存在于细胞表面, 或在特意状态下被细胞分泌。细胞表面 CRT 诱导肿瘤细胞免疫原性死亡, 在蒽环类药物、oxaliplatin 和离子放射等引起的肿瘤细胞凋亡中, CRT 从肿瘤细胞内诱导转位到细胞膜, 使其在肿瘤细胞表面表达。CRT 也是一种凋亡细胞膜表面特异的配体信号分子, 介导凋亡细胞的识别、吞噬和清除的生理过程。出现在膜上的 CRT 可被树突状细胞表面的受体识别, 由此导致肿瘤细胞被树突状细胞吞噬。吞噬导致肿瘤抗原交叉提呈增加, 活化细胞毒

性 T 细胞,诱导抗肿瘤免疫翻译和免疫原性细胞死亡。与在相应的正常组织相比较,实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中,细胞表面 CRT 表达增加^[9]。因此,与正常细胞相比,免疫治疗增加了肿瘤的敏感性。在急性骨髓性白血病中患者中,给予白血病母细胞蒽环类药物化疗,细胞表面 CRT 与细胞抗癌免疫反应疗法相关。蒽环类治疗时,肿瘤细胞表面表达 CRT 和 ERp5,其他 ER 伴侣蛋白 GRP78、GRP94、PDI 或 CNX 并没有在细胞表面表达。ERp57 和 CRT 在 ER 腔内形成复合体,一起转位至细胞表面,转位需要 PERK 活化,而与 IRE1 α 或 ATF6 无关。

5 GRP94 与肿瘤

GRP94,也称为 gp96,是 ER 内主要的糖蛋白,主要功能为对蛋白进行折叠和加工。GRP94 在免疫反应中具有重要作用,促进了 MHC I 类分子介导的抗原提呈,诱导固有免疫应答和适应性免疫应答中各种细胞成熟和活化,包括巨噬细胞、树突细胞、T 细胞和 B 细胞,因此 GRP94 可能具有抗肿瘤反应。癌细胞放疗后表达各种非 ER 驻留自体 GRP94 融合蛋白抑制肿瘤生长和转移,另外,自体 GRP94 疫苗对肿瘤治疗有明显的疗效,阻止了癌症进展^[10]。

6 PDI 与肿瘤

PDI 位于真核生物内质网腔内,为内质网滞的多功能留蛋白,参与新合成的分泌性蛋白质的修饰和折叠,催化硫醇-二硫键交换反应,形成二硫键。PDI 也存在于细胞核、细胞质、细胞膜表面或被分泌至细胞外。PDI 在恶性肿瘤中具有诱导肿瘤形成、促进肿瘤存活和对治疗产生抵抗等作用。ERS 时,PDI 表达上调,抑制了错误折叠蛋白和应激引起的细胞凋亡,因此抑制 PDI 活性促进了应激引起的细胞凋亡。在黑色素瘤细胞中,给予 PDI 抑制剂 bacitracin 增强化疗药物诱导的应激反应和凋亡。PDI 在各种肿瘤细胞系表面高表达,在肿瘤发生和抗癌治疗疗效中发挥重要作用^[11]。

7 PERK 与肿瘤

PERK 是 ER 跨膜丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,ERS 时被活化,PERK 主要磷酸化 2 种底物:eIF2 α 和 Nrf2。eIF2 α 磷酸化后抑制了球蛋白翻译,增加了特异性 mRNAs 如 ATF4 翻译。Nrf2 磷酸化后活化超氧化物清除的酶表达。PERK 在

胚胎发育中起关键作用,PERK^{-/-} 产后小鼠生长迟缓、骨骼发育畸形和新生小鼠糖尿病,此为沃尔科特-拉里森综合征(Wolcott-Rallison Syndrome)的临床表现。PERK 是成骨细胞增殖、分化和骨胶原基质 I 分泌的必需的因子之一,也是胰岛 β 细胞发育所必需的。PERK 基因敲除鼠出生时胰腺形态和功能正常,而出身后迅速出现高糖血症并死亡。 β 细胞在 E13.5-16.5 出现并发育,而 PERK 基因敲除鼠 E13.5-18.5 时 β 细胞增殖分化减弱。PERK 基因敲除小鼠 β 细胞发育持续缺陷,引起高糖血症和新生鼠糖尿病。

肿瘤增殖组织中,PERK 具有双重角色,在肿瘤生成和癌细胞进展过程中,PERK 具有促肿瘤和抗肿瘤两种作用,肿瘤细胞缺氧引起 ERS 时 PERK 促进了肿瘤存活和血管生成,PERK^{-/-} 小鼠胚胎成纤维细胞中也证明了上述观点。人结直肠癌细胞表达显性抑制 PERK,PERK 缺失肿瘤细胞增加了缺氧区的细胞凋亡,血管数量少,p-eIF2 α 和 ATF4 降低。胰岛素瘤模型证实了肿瘤血管生成需要 PERK,PERK^{-/-} 血管生成减少。

PERK 在细胞增殖中存有争议,PERK-eIF2 α 被证实是正常细胞转变为肿瘤细胞的一个屏障。非肿瘤乳腺上皮细胞显性抑制 PERK 或 PERK 突变体,原位移植后增加了细胞增殖,呈现增生性生长,出现小肿瘤性结节。人鳞状上皮癌 PERK 活化引起生长阻滞,抑制肿瘤生长。PERK 活化有效地抑制了肿瘤增殖,其机制为抑制了 eIF2 α 介导的 cyclin D1 合成。PERK 是癌细胞增殖所需要的, β 细胞 SV40 大 T 抗原特异性表达引起的胰岛素瘤敲除 PERK^{-/-} 抑制了细胞增殖。在乳腺癌和食管癌细胞中,shRNA 下调 PERK 表达,降低了 Nrf2 活性,引起细胞周期阻滞。在 MMTV-Neu 乳腺癌小鼠中,特异性 PERK 缺失导致肿瘤发生^[12]。PERK 在肿瘤生成和进展中的复杂性及其特异性依赖于其表达和活化,因此以 PERK 为靶点可作为抗癌治疗的有效手段。PERK 过度活化或缺失抑制了肿瘤生长,也可能促进了增殖的癌细胞进入休眠,对化疗产生抵抗。

8 XBP-1 与肿瘤

XBP1 是 IRE1 α 核酸内切酶的下游转录因子,也是各种器官发育及其功能的必要因子,特别是分泌性器官。XBP1 基因敲除鼠胚胎死于肝衰竭和严重贫血,过度表达 XBP1 抑制了胚胎死亡,但产后小鼠不久即死亡,分泌性器官包括胰腺和唾液腺

功能减弱。XBP1 和它的剪接变体 XBP1-s 是浆细胞分化和抗体分泌的必需因子之一。XBP1-s 在实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中广泛表达, XBP1-s 的高表达与肿瘤的恶性程度和低存活率有关, 实体肿瘤缺氧应激状态下 XBP1 活化对肿瘤存活具有重要作用。在乳腺癌细胞中, XBP1 是影响雌激素依赖的关键因子, 在雌激素依赖性乳腺癌细胞系中, 过度表达 XBP1-s 增加了雌激素受体的表达, 促进了雌激素非依赖性生长。在病毒相关性癌如 EBV 相关性鼻咽癌中, XBP1 与 EBV 癌蛋白 LMP1 启动子结合活化其表达。除了与其他癌蛋白一起促进肿瘤的存活和生成以外, XBP1 剪接变体本身也能促进肿瘤的发生。在 B 细胞和浆细胞中单独表达 XBP1-s 能够模拟多发性骨髓瘤的病理特征。XBP1 是 IRE1 α 的唯一底物, 对 IRE1 α 研究表明了 IRE1 α -XBP1 信号途径在肿瘤生成中作用。IRE1 α 突变体转染前列腺癌细胞系, 引起激酶缺陷, 或者诱导药物核酶活性, IRE1 α 通过 XBP1 剪接变体调节 cyclin A1 的表达, 促进了细胞增殖。在异体移植胶质瘤细胞模型中显性抑制 IRE1 α , 显性抑制 IRE1 α 表达癌细胞具有低增殖率。另外, IRE1 α 是肿瘤血管发生和侵袭的关键因子, 缺氧或葡萄糖剥夺时, IRE1 在肿瘤血管发生过程中调节 VEGF-A 表达。IRE1-XBP1 轴和血管生成与肿瘤生长之间以 VEGF 非依赖性方式相互联系。shRNA 抑制 XBP1 表达, 并未伴随 VEGF 分泌。UPR 时, IRE1 α 调节细胞生存/凋亡转换。正常 ERS 时, IRE1 α 剪接 XBP1, 促进细胞存活, 持续慢性 ERS 引起定位于 ER 的 mRNA 核酸降解, 包括 ER 伴侣蛋白 GRP78, 引起凋亡。由于 IRE1 α -XBP1 通路在癌症进展中的作用, 成为抗癌治疗的靶点。在多发性骨髓瘤中, 多种抑制 IRE1 α 核酸内切酶活性的小分子抑制剂被鉴别, 这些抑制剂阻止了 ERS 诱导的 XBP1 剪接, 上述小分子抑制剂抑制了异体移植人多发性骨髓瘤的生长, 对肿瘤细胞具有毒性, 而对正常血细胞无影响。IRE1 α 抑制剂水杨醛为基础棒状病毒介导的溶瘤细胞病毒治疗, 阻止 UPR, 棒状病毒感染时, 使癌细胞易于凋亡, 提高了溶瘤细胞病毒效能^[13]。

结论: ER 伴侣蛋白和 UPR 在肿瘤发生发展、侵袭和治疗中发挥重要作用, 以 UPR 通路分子为靶点的治疗方法成抗癌治疗潜在方向, 联合应用化疗药物和 UPR 通路分子激动剂/拮抗剂, 可以增强化疗药物的疗效, 减轻肿瘤细胞对化疗药物的抵

抗。因此, 以 UPR 通路为靶点的抗癌治疗必将成为恶性肿瘤治疗的重要措施。

参考文献:

- [1] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 519-529.
- [2] Wang M, Wey S, Zhang Y, et al. Role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in development, cancer, and neurological disorders[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 2307-2316.
- [3] Teske BF, Wek SA, Bunpo P, et al. The eIF2 kinase PERK and the integrated stress response facilitate activation of ATF6 during endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22: 4390-4405.
- [4] Yorimitsu T, Klionsky DJ. Endoplasmic reticulum stress: a new pathway to induce autophagy[J]. *Autophagy*, 2007, 3: 160-162.
- [5] Wey S, Luo B, Tseng CC, et al. Inducible knockout of GRP78/BiP in the hematopoietic system suppresses Pten-null leukemogenesis and AKT oncogenic signaling [J]. *Blood*, 2012, 119: 817-825.
- [6] Lee AS. GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 3496-3499.
- [7] Dong D, Ni M, Li J, et al. Critical role of the stress chaperone GRP78/BiP in tumor proliferation, survival, and tumor angiogenesis in transgene-induced mammary tumor development [J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 498-505.
- [8] Luo S, Mao C, Lee B, et al. GRP78/BiP is required for cell proliferation and protecting the inner cell mass from apoptosis during early mouse embryonic development[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 5688-5697.
- [9] Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, et al. Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2: 63-94.
- [10] Strbo N, Podack ER. Secreted heat shock protein gp96-Ig: an innovative vaccine approach[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59: 407-416.
- [11] Fonseca C, Soiffer R, Ho V, et al. Protein disulfide isomerases are antibody targets during immune-mediated tumor destruction[J]. *Blood*, 2009, 113: 1681-1688.
- [12] Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, et al. PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage[J]. *Oncogene*, 2010, 29: 3881-3895.
- [13] Mahoney DJ, Lefebvre C, Allan K, et al. Virus-tumor interactome screen reveals ER stress response can reprogram resistant cancers for oncolytic virus-triggered caspase-2 cell death [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20: 443-456.

(收稿日期 2012-07-03)