

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.050

肿瘤中与 survivin 有关的信号通路及分子以及靶向 survivin 的治疗前景 *

祝丽双¹ 王浩² 刘畅¹ 陆慧琪¹ 韩焕兴^{2△}

(1 第二军医大学附属长征医院转化医学中心 上海 200433; 2 第二军医大学附属长征医院眼科 上海 200003)

摘要: Survivin 在细胞内环境稳定和肿瘤的形成中起重要的作用, 在肿瘤的治疗中, survivin 的靶向治疗调节与一些典型的信号通路和一系列生长因子有关。众所周知, survivin 是一个小的凋亡蛋白抑制因子, 也是一个主要的抗癌靶标, 与细胞分裂和凋亡抑制有关, 它在大部分正常组织中缺失但在大部分癌组织中过表达。Survivin 是一个与众多细胞信号通路有关的节点蛋白, 这些通路协调各种细胞因子、转录网络和修饰基因, 通过调节癌细胞内环境稳定直接或间接促进细胞增殖。临床前研究数据表明, survivin 的抑制可以降低细胞增殖促进凋亡, 增加细胞对细胞毒药物和放疗的敏感性, 其过表达与不良预后和治疗耐受有关。因此对于癌症治疗, survivin 是一个潜在的靶标。

关键词: Survivin; 信号通路; 靶向治疗

中图分类号: R730.231; R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)11-2181-04

Signaling Pathways and Moleculars Related with Survivin in Cancer and Prospects of Therapy Targeting Survivin*

ZHU Li-shuang¹, WANG Hao², LIU Chang¹, LU Hui-qi¹, HAN Huan-xing^{2△}

(1 Translational Medical Center of Changzheng Hospital affiliated the second military university, Shanghai, 200433, China;

2 Department of ophthalmology of Changzheng Hospital affiliated the second military university, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT: Survivin plays an important role in cell homeostasis and tumor formation. Survivin targeted therapy involved with some typical signaling pathways and a series of growth factors. As far as we know, survivin is an inhibitor of apoptosis proteins and anti-cancer target involved in cell division and apoptosis suppression. It is missing in most normal tissues but overexpression in most of the cancer tissues. Survivin is a node protein related to many cell signaling pathways, and these paths coordinate with each other and regulate a variety of cytokines, transcription networks and modification genes, and promote proliferation of cancer cells in a directly/indirectly way by adjusting the internal environment homeostasis. It has been revealed by some clinical research that: inhibition of survivin could suppress cell proliferation and promote apoptosis, while increase cell sensitivity to cytotoxic drugs and radiotherapy. Survivin overexpression was related with poor prognosis and toleration to therapy. Therefore, survivin is a potential target for the treatment of cancer.

Key words: Survivin; Signaling pathway; Targeted therapy

Chinese Library Classification(CLC): R730.231; R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2181-04

前言

Survivin 是凋亡蛋白家族中的成员之一, 与细胞周期调节和凋亡控制相关。它在正常组织中表达量少而在肿瘤组织中高表达, 因此 Survivin 与肿瘤的发生发展密切相关, 其促血管生成、抗凋亡及参与细胞周期调节等作用引起人们广泛的关注^[1], 在癌症治疗中已经成为一个潜在的靶标。

1 与 Survivin 有关的信号通路

1.1 PI3K/AKT 信号通路

研究表明, PI3K/AKT 信号通路被 EGFR 信号激活后, 导致

HIF-1 α 的上调, 通过它结合到 survivin 的启动子区能够引起 survivin 基因的转录激活^[2]。在乳腺癌细胞株中人上皮细胞生长因子受体 2(HER-2)通过 PI3K/AKT 信号通路介导了 survivin 的上调。然而, HER-2 特异的抑制因子通过结合 PI3K/AKT 信号通路有效的下调了 survivin^[3]。其机制是 HER-2 过表达导致与 4EBP-1(一种转录阻遏物)磷酸化有关的功能机制激活, 触发了 PI3K/AKT 信号通路有关的 survivin 的转录激活^[4]。在头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌的研究中证实, PI3K/AKT 信号通路机制与 survivin 的表达增加, 诱导凋亡耐受是有关的^[5]。

1.2 ERK 信号通路

基于紫杉醇耐受的细胞株的研究证实 1430survivin 启动

* 基金项目: 国家科技部国际合作专项(OS2014ZR0042)

作者简介: 祝丽双(1987-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 肿瘤免疫, 电话: 021-81871911, E-mail: zhulishuang1988@163.com

△ 通讯作者: 韩焕兴, E-mail: hanhuanxing@sohu.com

(收稿日期: 2014-08-20 接受日期: 2014-09-13)

子区上游顺势作用 DNA 元件与紫杉醇治疗期间 survivin 的调节有关。Survivin 的反义敲除与 AKT 以及 ERK 通路的抑制结合增加了紫杉醇诱导的细胞死亡^[6]。在人的胶质母细胞瘤细胞株中,Ras 依赖的 ERK 通路激活诱导 survivin 的表达。使用 Ras 抑制剂 farnesyl-thiosalicylic acid (FTS) 引起 Ras 依赖的 ERK 通路激活的下调从而导致 survivin 水平的降低^[7]。用槲皮素研究前列腺癌中 survivin 表达能引起肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的凋亡。实验结果表明槲皮素刺激 ERK 介导的特异性 β 1 糖蛋白(SP1 特异的结合到 survivin 启动子区的转录因子)组蛋白 H3 区的脱乙酰化作用。通过抑制 SP1 结合可致 survivin 的下调,同时增加 TRAIL 的细胞毒性^[8]。

1.3 mTOR 信号通路

在对 NMYC 基因过表达和染色体 1p 缺失的成神经细胞瘤细胞株 NB7 和 NB8 的研究中,用不同浓度的雷帕霉素处理,结果发现对照 A549 细胞株有一个显著的 survivin 表达降低,而 NB7 和 NB8 则有一个显著的 survivin 表达增加。进一步研究发现造成这一现象的机制是雷帕霉素通过增加 mRNA 的稳定性和增强 survivin 与 HSP90 的结合能力增加了 survivin 的表达^[9]。在慢粒中用雷帕霉素对 mTOR 抑制的药理学研究表明 mTOR-AKT 通路介导 survivin 的表达。在细胞株中雷帕霉素诱导 G1/S 期细胞周期停滞继而引起 survivin 下调,导致 survivin 转录抑制的相似结果也在浆细胞性骨髓瘤中获得^[10]。

1.4 Wnt/beta-catenin 信号通路

Survivin 作为 Wnt/beta-catenin 信号通路的靶基因在细胞癌变、肿瘤发生及侵袭过程中具有非常重要的作用。当通过经典途径和非经典途径使 Wnt/beta-catenin 信号通路激活,胞质内游离的 beta-catenin 增多,从而向胞核转位,在胞核内与 TCF/LEFs 形成 TCF/LEFs-beta-catenin 复合体并在一些协助蛋白的参与下激活下游靶基因 survivin 的转录。

2 与 Survivin 有关的分子

2.1 抑癌基因

2.1.1 P53 稳定的 P53 蛋白结合到 survivin 启动子区的 P53 结合位点上,通过药物反式作用机制能抑制它的活性。在子宫内膜肿瘤中,survivin 的表达与超甲基化有关,这种超甲基化能阻滞引起 DNA 修复酶和 O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(MGMT)失活的 P53 和 PTEN 的结合。随后,地西他滨引起的 survivin 启动子去甲基化导致 p53 依赖的 survivin 转录抑制^[11]。

2.1.2 PTEN PTEN 通过 survivin 启动子区的 FOXO1 和 FOXO3a 转录因子直接降低 survivin 的表达。在前列腺癌细胞体内和体外研究中表明 PTEN 的肿瘤抑制作用与 survivin 的表达是相反的,survivin 的组成性断裂对于内生性 PTEN 肿瘤抑制作用是关键的^[12]。基于子宫内膜腺癌的研究显示,survivin 的表达增加与 PTEN 活性降低是伴随的,这表明在子宫内膜癌的进展中 survivin 通过不同的机制发挥促增殖活性^[13]。

2.2 癌基因

Bcl-xL 和 Survivin 都是凋亡蛋白家族中强力的抑制因子,大量的研究表明它们均可通过参与线粒体相关的凋亡途径抑

制细胞凋亡,并且都与血管形成有关,提示我们它们两者之间可能存在着一定的联系。但是在不同肿瘤中两者是否共同表达,表达量如何,且两者之间相互影响的机制如何目前研究较少,还需要进一步的研究来加深我们对 Survivin 和 Bcl-xL 抗凋亡机制的认识,发现 Bcl-xL 和 Survivin 作用的新机制,揭示两者之间的内在联系,为肿瘤的免疫治疗提供新的、更有效的分子靶点^[14]。

2.3 NF- κ B

在黑色素瘤细胞中,通过 NF- κ B 诱导激酶(NIK)调节的 NF- κ B 的转录促进了 survivin 的表达,继而 NIK 的抑制导致了促进肿瘤细胞生长的基因 survivin 的表达下调,这些表明 NIK 通过调节 beta-catenin 和 NF- κ B 来调节黑色素瘤细胞中 survivin 的表达,从而调节黑色素瘤的存活和生长^[15]。在体外对内皮祖细胞(EPC)增殖的实验研究中发现,瞬时转染 Id1(DNA 结合因子 1)到 EPCs 激活了 PI3K/AKT 信号通路进而激活 NF- κ B/Survivin,对 EPC 的增殖起到显著促进的作用^[16]。有实验证明 caspase2 能够抑制 survivin 转录,这条通路 with NF- κ B 激活子 RIP1 的 caspase2 溶蛋白性裂解有关。因此 RIP1 的丢失使 NF- κ B 靶基因 survivin 转录失活,导致有丝分裂降解,在体内增加了凋亡,抑制了肿瘤形成^[17]。

2.4 HIF-1 α

低氧对于 survivin 的表达有潜在的作用,survivin 的表达水平与低氧呈指数相关^[18]。在众多的癌细胞株中观察发现,HIF-1 α 的增加与 survivin 的表达以及血管形成因子呈正相关。在前列腺癌中反义寡核苷酸类靶向的 HIF-1 α 引起显著的 survivin 下调。在肝细胞癌中,缺氧和抗癌药物使 survivin mRNA 的表达增加^[19]。基于 HIF-1 α 和 survivin 表达的实验室研究发现当靶向应用抗血管形成药物时,例如血管形成抑制因子和 VEGF 阻滞肽,这些分子被有效抑制,连同反义引物抑制方法最终引起有效的 survivin 下调引起肿瘤血管形成抑制^[20]。

3 Survivin 靶向治疗

近年来在肿瘤的治疗方面出现了越来越多的方法,临床上以化疗和放疗多见,但不良反应极大。目前大多数焦点都集中在肿瘤基因水平的干预,从基因水平对肿瘤进行干扰而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,从而达到治疗肿瘤的目的。Survivin 与肿瘤的发生、发展密切相关,其促血管生成、抗凋亡及参与细胞周期调节等作用引起人们广泛的关注。虽然与 survivin 有关的信号通路网络还没有被完全阐明,但是有一个一致的观点就是,survivin 是一个重要的癌基因并且是药物作用的合适靶标^[21]。

3.1 基因治疗

基因治疗是应用 Survivin 反义 cDNA 抑制 Survivin 的表达使其表达下调或使其表达的 Survivin 无功能。其机制是,Survivin 的表达下调使肿瘤细胞有丝分裂中 Survivin/Caspase-3 和 P21 复合体超分子组装分裂,致使 P21 裂解形成多极纺锤体,最终细胞不能一分为二,从而抑制细胞的分裂增殖^[22]。

3.2 核酶技术

核酶是一种具有催化功能的 RNA 分子,是生物催化剂。其功能是对靶向 RNA 特定部位的磷酸二脂键进行酶切导致 RNA 分子断裂,使 RNA 不能发挥生物学活性^[23]。

3.3 免疫治疗

利用 Survivin 在肿瘤中的抗原性,可将 Survivin 蛋白作为一种新型的免疫治疗靶点^[24]对肿瘤进行免疫治疗。

3.4 RNA 干扰技术

RNA 干扰(RNAi)技术是由双链 RNA 所引起的序列特异性基因沉默技术。其分子机制是将外源性或内源性双链 RNA 导入细胞后引起与该段 RNA 同源的 mRNA 产生特异性降解,其相应的基因受到抑制^[25]。由于 Survivin 在肿瘤细胞中普遍特异性高表达,并与肿瘤的增殖、凋亡密切相关,因而利用 RNA 干扰技术抑制 Survivin 基因表达为基因治疗开辟了一个广泛的领域^[26]。

3.5 小分子拮抗剂

3.5.1 热休克蛋白 90 抑制剂 HSP 90 是一组在进化上高度保守的蛋白质,它的主要功能是作为分子伴侣,提高细胞的生存率。它在肿瘤细胞中的含量较正常细胞高出 2~10 倍。HSP90 可以稳定效应蛋白的构象,防止它们通过泛素化的途径降解,使其以活性形式存在^[27]。近来研究发现,肿瘤细胞 Survivin 的高表达与细胞内热休克蛋白 90(HSP90)高表达密切相关。Survivin 与 Hsp90 相结合形成复合体,可以保护 Survivin 不被泛素 2 蛋白酶体降解,增加 Survivin 稳定性。热休克蛋白 90 抑制剂可以抑制 Survivin-Hsp90 复合体的形成,使 Survivin 稳定性下降导致其大量降解^[28],从而达到治疗肿瘤的目的。

3.5.2 其它小分子拮抗剂 有研究表明,其他一些小分子拮抗剂可以通过直接或者间接途径影响肿瘤细胞 Survivin 的表达,发挥抗肿瘤的作用。如:抑制肿瘤细胞 Survivin 基因的转录和翻译;调节肿瘤中 Survivin 蛋白信号传导通路等。但是这些小分子拮抗剂发挥作用的机制尚未完全清楚,还有待进一步阐明。

4 总结和展望

Survivin 是一个小的凋亡蛋白抑制因子也是一个主要的抗癌靶标,在细胞内环境稳定和肿瘤的形成中起着非常重要的作用。Survivin 与多条信号通路和多个分子相互作用,成为了一个重要的节点蛋白,因此靶向 survivin 治疗有望给临床肿瘤治疗带来新的曙光。

本文对近几年来与 survivin 有关的通路和分子以及 survivin 靶向治疗的研究成果加以概括,以方便读者了解 survivin 在肿瘤发生发展中的作用,使 survivin 作为肿瘤治疗靶点的地位得到提高。

虽然 Survivin 作为分子治疗靶点有望成为肿瘤治疗的方法之一,但是目前各项研究技术尚未完全成熟,同时也存在一些负面效应。肿瘤的发生发展本身就是一个很复杂的过程,如何将靶向 survivin 治疗与放化疗结合起来最大极限的发挥抗肿瘤作用,最小限度影响正常组织细胞的功能还需进一步明确。

致谢:衷心感谢国家科技部国际合作专项的支持。

参考文献(References)

- [1] Sandall S, Fagerstrom C, Ferenz, NP, et al. A Bir1-Sli15 complex connects centromeres to microtubules and is required to sense kinetochore tension [J]. Cell, 2008, 127(6): 1179-1191
- [2] Debatin K, M,Engelman H, Medema,et J.A, et al. Endothelial progenitor cells for cancer gene therapy [J]. Gene Ther, 2008, 15(10): 780-786
- [3] Melillo G, Vanoosthuyse V, Prykhodzhiy S. Targeting hypoxia cell signaling for cancer therapy [J]. Cancer Metastasis Rev, 2007, 26(2): 341-352
- [4] Lu J, Batterham RL, Cohen MA, et al. Mitotic deregulation by survivin in ErbB2-overexpressing breast cancer cells contributes to taxol resistance [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(4): 1326-1334
- [5] Altieri D, Tschop M, Castaneda TR. New wirings in the survivin networks [J]. Oncogene, 2008, 27(48): 6276-6284
- [6] Gerben Vader, Ren6 H, Medema, et al. The chromosomal passenger complex: guiding Aurora-B through mitosis [J]. J Cell Biol, 2006, 173 (12): 833-837
- [7] Carter B, Montague CT, Farooqi S, et al. Regulation of survivin expression through Bcr-Abl/MAPK cascade: targeting survivin overcomes imatinib resistance and increases imatinib sensitivity in imatinib-responsive CML cells [J]. Blood, 2006, 107(4): 1555-1563
- [8] Kim Y, Buse JB, Henry RR, et al. Quercetin augments TRAIL-induced apoptotic death:involvement of the ERK signal transduction pathway [J]. Biochem. Pharmacol, 2008, 75(10): 1946-1958
- [9] Ayman Samkari, Zachary A Cooper, Michael P Holloway, et al. Rachel A Altura. Rapamycin induces the anti-apoptotic protein survivin in neuroblastoma [J]. Original Article, 2012, 3(1): 28-35
- [10] Drakos E, Zinman B, Gerich J, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway signalling in lymphomas [J]. Expert Rev. Mol. Med, 2008, 10(e4): 341-352
- [11] Wu J, Knowler WC, Barrett-Connor E, et al. Molecular mechanism of inhibition of survivin transcription by the GC-rich sequence-selective DNA binding antitumor agent, hedamycin- evidence of survivin down-regulation associated with drug sensitivity [J]. J.Biol. Chem, 2005, 280(10): 9745-9751
- [12] Guha, M, Jain AK, Kaplan RA, et al. Endogenous tumor suppression mediated by PTEN involves survivin gene silencing [J]. Cancer Res, 2009, 69(12): 4954-4958
- [13] Erkanli S, Fraser G, Hoveyda H, et al. Expression of survivin PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium [J]. Int. J. Gynecol. Cancer, 2006, 16(3): 1412-1418
- [14] Liu F, Hu X, Zimmerman M, et al. TNF- α cooperates with IFN- γ to repress Bcl-xL expression to sensitize metastatic colon carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis [J]. PloS One, 2011, 6(1): e16241
- [15] Thu YM, Su Y, Yang J, et al. NF- κ B inducing kinase (NIK) modulates melanoma tumorigenesis by regulating expression of pro-survival factors through the β -catenin pathway [J]. Oncogene, 2012, 31(20): 2580-2592
- [16] Li W, Wang H, Kuang CY, et al. An essential role for the

- Id1/PI3K/Akt/NFkB/survivin signalling pathway in promoting the proliferation of endothelial progenitor cells in vitro [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1-2): 135-145
- [17] Guha M, Xia F, Raskett CM, et al. Caspase 2-mediated tumor suppression involves survivin gene silencing [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (9): 1280-1292
- [18] Fan L, Hussey EK, Dobbins RL, et al. Role of Hypoxia-inducible factor-1 alpha and Survivin in colorectal carcinoma progression. [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(11): 1057-1064
- [19] Mamori S, Kobelt P, Helmling S, et al. Survivin expression in early hepatocellular carcinoma and post-treatment with anti-cancer drug under hypoxic culture condition [J]. *World J. Gastroenterol*, 2007, 13 (40): 5306-5311
- [20] Kanwar J, Moulin A, Demange L, et al. Targeting survivin in cancer: patent review [J]. *Expert Opin.Ther. Pat*, 2010, 20(12): 1723-1737
- [21] Dario C. Altieri A, Moller DE. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8 (1): 61-70
- [22] Bolton MA, Ian W, Power SE, et al. Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation [J]. *Mol BiolCell*, 2002, 13(9): 3064-3077
- [23] Guo S, Lee J, Song KS, et al. Specific delivery of therapeutic RNAs to cancer cells via the dimerization mechanism of phi29 motor Prna [J]. *Human gene Therapy*, 2005, 16(9): 1097-1099
- [24] Johnson ME, Howeah EW, Weitzberg M, et al. Survivin:A Bifunctional Inhibitor of Apoptosis [J]. *ProteinLJ. Vel Pathot*, 2004, 41(17): 599-607
- [25] Merritt WM, Bar-Eli M, Sood AK. The dicey role of Dicer : implications for RNAi therapy [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (7): 2571-2574
- [26] Marzia, Pennati, Marco, et al. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled pronuses and open questions [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (6): 1133-1139
- [27] Evan GI, Vousden KH, Hauptman J. Proliferation , cell cycle and apoptosis in cancer [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 342-348
- [28] Plescia J, Salz W, Xia, et al. Rational design of shepherdin,a novel anticancer agent [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(5): 457-468

(上接第 2176 页)

- [43] Franco CA, Liebner S, Gerhardt H. Vascular morphogenesis: a Wnt for every vessel[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(5): 476-483
- [44] 郭超伟, 宋凯, 李萍. Notch 和 Wnt 信号通路在血管形成中的协同调控作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2010, 26(6): 523-530
- Guo Chao-wei, Song Kai, Li Ping. Notch and Wnt cooperatively regulate angiogenesis[J]. *Chinese J Bionchem Mol Biol*, 2010, 26(6): 523-530
- [45] 黄莺, 马依彤. Wnt 信号通路在冠心病中的作用研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2008, 11(2): 358-359
- Huang Ying, Ma Yi-tong. The research between Wnt signaling pathway and coronary heart disease[J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2008, 11 (2): 358-359
- [46] Widelitz RB. Wnt signaling in skin organogenesis[J]. *Organogenesis*, 2008, 4(2): 123-133
- [47] Fathke C, Wilson L, Shah K, et al. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing [J]. *BMC Cell Biol*, 2006, 7: 4
- [48] Yamaguchi Y, Pasaron T, Hoashi T, et al. Diekkopf I (DKKI) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/ beta-catenin signaling in keratinocytes [J]. *FASEB J*, 2008, 22(4): 1009-1020
- [49] Nguyen H, Merrill BJ, Polak L, et al. Tcf3 and Tcf4 are essential for long-term homeostasis of skin epithelia [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1068-1075
- [50] Watt FM, Jensen KB. Epidermal stem cell diversity and quiescence [J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(5): 260-267
- [51] Ito M, Yang Z, Andl T, et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding[J]. *Nature*, 2007, 447 (7142): 316-320
- [52] Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5): 1311-1318
- [53] Carthy JM, Garmaroudi FS. Wnt3a induces myofibroblast differentiation by upregulating TGF-β signaling through SMAD2 in a β-catenin-dependent manner[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19809
- [54] Corada M, Nyqvist D, Orsenigo F, et al. The Wnt/beta-catenin pathway modulates vascular remodeling and specification by upregulating Dll4/Notch signaling[J]. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 938-949
- [55] 孙晓磊. Wnt/β-catenin 信号通路功能低下在糖尿病合并创面难愈中的作用[D]. 泸州: 泸州医学院, 2009: 1-4
- Sun Xiao-lei. The role of Wnt/ beta-catenin signaling pathway hypofunction in diabetic patients with impaired wound healing[D]. Lu Zhou: Luzhou Medical College, 2009: 1-4