细胞凋亡抑制蛋白 cIAP 与卵巢癌耐药性的研究进展

李晨星[1,2] 刘忠宇[1] 赵恩锋[1△]

(1 中国人民解放军总医院妇科 北京 100853；2 南开大学医学院 天津 300071)

摘要：卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一，其发病率在女性生殖系统肿瘤中占第三位，而死亡率却高居首位。目前对于晚期卵巢癌(III或IV期)多倾向于用新辅助化疗+肿瘤细胞减灭术+术后周期性化疗的治疗方法。但是，尽管多数患者在最初对化疗药物较敏感，但仍有 60 %~80 %最终死于卵巢癌，这些患者大部分都对化疗药物产生了耐药性，在更换新的化疗方案初期是有效的，但最终仍会耐药。近年来，有关细胞凋亡抑制蛋白(cIAP, cellular inhibitors of apoptosis proteins)在卵巢癌复发耐药中的作用机制的研究越来越受到重视。研究证实，cIAP 在耐药肿瘤细胞中呈高表达，并与多种因子共同参与形成了上皮性卵巢癌的耐药机制，抑制了化疗药物引起的肿瘤细胞的凋亡。这些发现为攻克卵巢癌的耐药机制提供了重要线索，也为卵巢癌化疗药物的应用指出了新的方向。

关键词：卵巢癌；化疗药耐药；cIAP；Smac 蛋白模拟物；NF-κB；TRAIL

中图分类号：R737.31 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2012)18-3584-02

Reserch of Inhibitor of Apotosis Protein in Resistance of Ovarian Cancer

LI Chen-xing[1,2], LIU Zhong-yu[1], ZHAO En-feng[1△]

(1 Dept.of Gynecology General hospital of PLA Beijing 100853 China; 2 Medical college of Nankai University, Tianjin 300071, China)

ABSTRACT: Ovarian cancer is one of the three most malignant tumors in female reproductive system, the incidence of which is in the third place while the mortality rate is the highest. At present,advanced ovarian cancer (phase III or IV)more inclines to use neoadjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery followed with periodic chemotherapy treatment. However, although most patients initially are sensitive to chemotherapy,there are still 60% to 80% eventually die of ovarian cancer. Most of these patients have resistance to chemotherapeutic drugs.Even if changing into a new chemotherapy, they are still sensitive at the beginning and resistant at last. In recent years, the inhibitor of apoptosis protein (cIAP, cellular inhibitors of apoptosis proteins)has been paying more and more attention in reseach of mechanism of resistance in ovarian cancer. Studies have confirmed that, cIAP is highly expressed in tumor cells of resistance, and is involved in the formation of epithelial ovarian cancer resistance mechanisms together with a variety of other factors. cIAPs inhibit chemotherapy-induced apoptosis of tumor cells. These findings provide an important clue for overcoming the resistance mechanisms of ovarian cancer, and also show a new direction for application of chemotherapy drug in ovarian cancer.

Key words: Ovarian cancer; Resistance to themotherapy drug; cIAP; Smac mimetics; NF-κB; TRAIL

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)18-3584-02

1 概况

卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一，其发病率在女性常见恶性肿瘤中所占的百分率为 2.4 %~5.6 %，在女性生殖系统肿瘤中占第三位，次于宫颈癌和宫体癌，死亡率却高居榜首[1]。多年来经过国内外妇科肿瘤专家的不懈努力、改进了外科手术技术操作、进行肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery)，对肿瘤切除较为彻底；此外也增加了不少新的化疗方案。但长期以来，晚期卵巢癌的 5 年存活率始终徘徊在 20 %左右，尽管多数患者在最初对化疗药物较敏感，但仍有 60 %~80 %最终死于卵巢癌，这些患者大部分都对化疗药物产生了耐药性，在更换新的化疗方案初期是有效的，但最终仍会耐药[1,2]，约 50 %的晚期卵巢癌患者在接受完整的初始治疗后 18-24 个月内复发[3,4]。

作者简介：李晨星(1986)，女，硕士，医师，主要研究方向：妇科肿瘤。电话：18701525562，E-mail：lichenxing@yeah.net

△通讯作者：赵恩锋，E-mail：301.zhao@163.com

(收稿日期：2011-11-23 接受日期：2011-12-18)

Psyrri 等[5]选取了 150 例晚期卵巢癌患者，他们均接受了肿瘤细胞减灭术并在术后追加了铂类和紫杉醇为基础的化疗，将其标本制作成组织芯片(TMA)，应用基于免疫荧光法的原位自动定量蛋白分析法，显示 cIAP 具有明显的膜表达特点，以 x^2 检验的方法确定出 cIAP 膜表达量的最佳切割位点，借以评价 cIAP 的高表达和低表达，发现 cIAP 高表达的总生存率小于 3 年，两组的无病生存率无显著差别。这提示 cIAP 的表达具有重要的预后意义。

2 cIAP 相关的细胞信号转导通路

2.1 cIAP 与 caspase 介导的信号通路

研究证实，卵巢上皮肿瘤细胞在化疗过程中的凋亡是通过 caspase-3,6,7 介导的，而具有效应作用的 caspase-3,6,7 是由其无活性的前体形式通过蛋白水解作用分解而来的。这种蛋白水解过程受到 cIAP 的抑制，其中 XIAP 通过泛蛋白作用靶向作用于活化的 caspase-3[6,7]，而 cIAP 则与 Akt 细胞凋亡信号通路相关，Akt 的磷酸化可使 cIAP 稳定发挥作用，并提高 cIAP-1 的

表达水平，从而抑制细胞凋亡。另有研究表明，XIAP 含有 3 个 BIR 区域，其中 BIR1 和 BIR2 均可以抑制 caspase-3 和 caspase-7 的活性，而 BIR3 只选择性的抑制 caspase-9 的活性，这些 caspase 蛋白的效应形式是引发下游细胞凋亡的重要因子，一旦活性被抑制，其所介导的细胞凋亡亦会被抑制。尽管 XIAP 可同时抑制 caspase-3,7,9 的活性，但与 caspase-9 的相互作用是其抑制凋亡的关键[8]。一项针对 78 名术前未进行任何治疗的肿瘤患者离体标本的研究发现，XIAP 普遍表达，而表达呈低水平的患者，其生存期显著高于表达呈高水平者[9]。

相对于 cIAP-1 和 XIAP 来说，cIAP-2 与 caspase 的相互作用就要弱一些[10]。

2.2 cIAP 与 Smac 蛋白介导的信号通路

第二个线粒体衍生的 caspase 激活物（Smac, second mitochondria-derived activator of caspase）是已知的凋亡前因子，在多种凋亡信号刺激下，由线粒体释放入胞浆[11]。合成的小分子 Smac 蛋白模拟物则被用来研究致敏那些已对凋亡产生耐受的肿瘤细胞[6, 12]。

Petersen 等[11]通过对大细胞型肺癌、肝细胞癌等细胞株的研究发现 Smac 蛋白模拟物靶向作用肿瘤细胞的过程是依赖 TNF-α 的，cIAPs 的降解可以引发受体互相作用蛋白激酶（RIPK1）从 TNF 受体 1（TNFR1）上释放出来，进而形成 caspase-8 活化复合体，与适配蛋白一起构成 Fas 相关死亡结构域（FADD）。人的肿瘤细胞系通过上调 cIAP-2 的表达水平来避免由 Smac 蛋白模拟物引起的凋亡，这些细胞在接触 Smac 蛋白模拟物初始时会降解，然后降解作用逐渐减弱，最后变得对降解耐受。Smac 蛋白模拟物通过调节 cIAP-2 的表达来诱导细胞凋亡，与肿瘤细胞的耐药性有密切关系。耐药细胞株的 cIAP 水平高于敏感细胞株，而在癌细胞对化疗药物由敏感变为耐药的过程中，cIAP 的表达水平也呈逐渐上升的趋势。耐药细胞系在接受 Smac 蛋白模拟物或 TNF-α 处理后表现出 cIAP-2 水平的升高。基因敲除了 cIAP-2 的的耐药细胞则恢复了对低浓度 Smac 蛋白模拟物的敏感性。在卵巢癌细胞中，同样观察到 Smac 蛋白模拟物通过抑制 IAPs 的功能使细胞恢复对 TNF 相关凋亡诱导配体（TRAIL, TNF-related apoptosis inducing ligand）诱导凋亡的敏感性[11]。

2.3 cIAP 与 NF-κB 介导的信号通路

NF-κB 被证实是参与细胞生存机制的重要因子，抑制其活性可使肿瘤细胞趋向凋亡，从而提高放化疗等通过诱导肿瘤细胞凋亡而发挥作用的治疗手段的效果[14,15]，在 Sarkar FH[15]等人的研究中，更是将 NF-κB 描述成肿瘤的罪魁祸首。他们发现下调 NF-κB 可使肿瘤细胞对于放化疗等经典抗肿瘤治疗的敏感性增加[15,16]。在细胞信号转导通路中，NF-κB 的激活是由 IKK 信号分子介导的，而 IKK 的上游则是由 TNFα 通过 TRAF2（TNF receptor-associated factor 2）和 RIP1（receptor interacting protein 1）级联引发的[17,18]。cIAP-1 可以与 TRAF2 的 BIR1 区域结合，通过泛素化作用使其被激活，从而发挥抑制细胞凋亡的生物作用[19-21]。在高表达 cIAP 的化疗耐药细胞中，上述机制同样发挥了不可忽视的作用。

2.4 cIAP 与 TRAIL 诱导的细胞凋亡

另有基于前列腺癌细胞的研究[22]发现，前列腺癌 PC-3 细胞株对 TRAIL 诱导的细胞凋亡产生耐受的同时，出现 cIAP-1、cIAP-2 及 XIAP 表达水平的升高，三者联合敲除后不引起显著的细胞凋亡，但加用 TRAIL 后，可检测到死亡细胞数量明显增多，这说明联合敲除可使细胞恢复对 TRAIL 的敏感性，并可以观察到 caspase 蛋白活性增强，细胞的繁殖力降低。在这个由 TRAIL 诱导的细胞凋亡信号通路中，本质上仍是 cIAP 与 caspase 蛋白的互相作用，敲除 cIAP 后，解除了其对 caspase 蛋白的抑制，从而引发下游凋亡信号的传导。这与 cIAP 在卵巢癌细胞耐药机制中的作用相类似。

综上，cIAP 与 caspase、Smac 蛋白模拟物、NF-κB 等凋亡信号传导通路存在广泛的交互作用，在卵巢肿瘤细胞的耐药机制中具有关键地位，对于解决卵巢癌耐药复发等问题具有重要意义。研发适用于人体的 cIAP 抑制剂，将成为卵巢癌化疗联合用药的新方向。

参考文献（References）

[1] 连丽娟，曹冬焱. 卵巢肿瘤的分类与分期. 见：连丽娟，主编. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 第四版. 北京：人民卫生出版社，2008:508-551
Lian L.J.,Cao D.Y. Classification and staging of ovarian cancer. from: Lian L.J.,editor. Lin Qiaozhi's Gynecologic Oncology[M]. The fourth edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008:508-551

[2] 沈铿，郎景和. 卵巢上皮性癌. 见：沈铿，郎景和，主编. 妇科肿瘤临床决策[M]. 北京：人民卫生出版社，2007:103-120
Shen K.,Lang J.H. Epithelial ovarian cancer. from:Shen K.,Lang J.H., editor. Clinical Decision Making on Gynecologic Oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007:103-120

[3] AmericanCancerSociety. Cancer Facts and Figures, 2008. Available from:www.cancer.org/docroot/stt/content/stt_lx_cancer_facts_and_figures_2008.asp

[4] Hope, J.M. and S.V. Blank. Current status of maintenance therapy for advanced ovarian cancer [J]. Int J Womens HealthJournal Article, 2009,1: 173-180

[5] Psyrri, A., et al. Evaluation of the prognostic value of cellular inhibitor of apoptosis protein in epithelial ovarian cancer using automated quantitative protein analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers PrevJournal Article, 2006, 15(6): 1179-1183

[6] Dai, Y., T.S. Lawrence, and L. Xu. Overcoming cancer therapy resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins and nuclear factor-kappa B[J]. Am J Transl ResJournal Article, 2009, 1(1): 1-15

[7] Varfolomeev, E. IAP antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs, NF-kappaB activation, and TNFalpha-dependent apoptosis [J]. CellJournal Article, 2007, 131(4): 669-681

[8] Schimmer, A.D. Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice[J]. Cancer ResJournal Article, 2004. 64(20): 7183-7190

[9] Tamm I. Peptides targeting caspase inhibitor [J]. Biol Chem, 2003, 278: 14401-14405

[10] Wu H. Smac mimetics and TNFalpha: a dangerous liaison [J]? Cell, 2007, 131: 655-658

[11] Petrucci, E. A small molecule Smac mimic potentiates TRAIL-mediated cell death of ovarian cancer cells[J]. Gynecol On- colJournal Article, 2007, 105(2): 481-492

（下转第 3521 页）

(11):8532-858

[3] Panush RS, Eewards NL, Longley S, et al. Rhupus' syndrome [J].Arch Intern Med, 1988, 148(7):1632-1636

[4] Fernandez A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to Rhupus[J]. Clin Rheumatol, 2004,23(6):532-526

[5] Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988,31:315-324

[6] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997,40:17-25

[7] Rodríguez - Reyna TS, Alarcón - Segovia D. The different faces of shared autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2006, 5 (2):86-88

[8] Icenm, Nicola P J , Marad IT-Kremers H, et al.Systemic lupus erythematosus features in rheumatoid arthritis and their effect on over all mortality[J].J Rheumatol, 2009, 36 (1):50-57

[9] Chowdhury SR, Majumder S, Chakraborty PP, et al. Headache in a case of Rhupus syndrome[J]. Headache, 2008, 48 (1):155-158

[10] Amezcua - Guerra LM,Sp ringall R, Marquez - Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated pep tides in patientswith'rhupus': a cross - sectional study [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(5):R144

[11] **穆荣,叶华,陈适,等**.Rhupus **综合征的回顾性临床分析**[J].**中华内科杂志**, 2006, 45 (7):540-543
Mu Rong, Ye Hua, Chen Shi, et al. A retrospective clinical study of Rhupus syndrome [J]. Chinese Journal of internal medicine, 2006, 45 (7):540-543

[12] Sundaramurthy G, Karsevarm P, Vanvollenhovenr F. Influence of hormonal events on disease exp ression in patients with the combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. J Clin Rheumatol, 1999, 5(1):9-61

[13] Amezcua-Guerra LM, Sprngall R, Marquezvelasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with rhupus a cross sectional study[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8 (5):R144

[14] Simdn A, Granados J, Cabiedes J, et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with rhupus[J]. Lupus, 2002, 11 (5):287-292

[15] **乔晞,李荣山,张莉芸,等**.**类风湿关节炎合并系统性红斑狼疮临床分析**[J] .**医学研究杂志**, 2009,38 (4):44-46
Qiao Xi, Li Rong-shan, Zhang Li-yun, et al. Clinical manifestions of rheumatoid arthritis and concurrent systemic lupus erythematosus[J]. Journal of medical research, 2009, 38(4):44-46

(上接第 3585 页)

[12] Srinivasula, S.M. and J.D. Ashwell. IAPs: what's in a name?[J]. Mol CellJournal Article, 2008, 30(2): 123-135

[13] Petersen, S.L. Overcoming cancer cell resistance to Smac mimetic induced apoptosis by modulating cIAP-2 expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S AJournal Article, 2010, 107(26): 11936-11941

[14] Naugler WE., Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms[J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18: 19-26

[15] Sarkar F.H., Li Y. NF-kappaB: a potential target for cancer chemoprevention and therapy[J]. Front Biosci, 2008, 13: 2950-2959

[16] Montagut C., Rovira A., Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy[J]. Clin Transl Oncol, 2006, 8: 313-317

[17] Karin M., Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death[J]. Nat Immunol, 2002, 3: 221-227

[18] Varfolomeev E., Goncharov T., Fedorova A.V., et al. c-IAP1 and c-IAP2 Are Critical Mediators of Tumor Necrosis Factor {alpha} (TNF {alpha})-induced NF-{kappa}B Activation[J]. Biol Chem, 2008, 283: 24295-24299

[19] Li X., Yang Y., Ashwell J.D. TNF-RII and c-IAP1 mediate ubiquitination and degradation of TRAF2[J]. Nature, 2002, 416: 345-347

[20] Wu C.J., Conze D.B., Li X., et al. TNF-alpha induced c-IAP1/TRAF2 in compartment and TRAF2 ubiquitinationp [J]. EMBO J, 2005, 24: 1886-1898

[21] Chen Z.J.. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway [J]. Nat Cell Biol, 2005,7: 758-765

[22] Gill, C. Effects of cIAP-1, cIAP-2 and XIAP triple knockdown on prostate cancer cell susceptibility to apoptosis, cell survival and proliferation[J]. Mol CancerJournal Article, 2009, 8: 39