

14-3-3蛋白与肿瘤发生发展的研究进展

杨建军, 秦环龙

杨建军, 秦环龙, 上海交通大学附属第六人民医院外科 上海市 200233

上海市科委基金资助项目, No. 07DZ19505

作者贡献分布: 杨建军综述; 秦环龙审校。

通讯作者: 秦环龙, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院普外科. huanlong_qin@live.cn

电话: 021-64361349 传真: 021-64368920

收稿日期: 2010-01-09 修回日期: 2010-07-10

接受日期: 2010-08-24 在线出版日期: 2010-10-08

Role of 14-3-3 proteins in tumorigenesis and tumor progression

Jian-Jun Yang, Huan-Long Qin

Jian-Jun Yang, Huan-Long Qin, Department of Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Supported by: the Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, No. 07DZ19505

Correspondence to: Huan-Long Qin, Department of Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. huanlong_qin@live.cn

Received: 2010-01-09 Revised: 2010-07-10

Accepted: 2010-08-24 Published online: 2010-10-08

Abstract

14-3-3 proteins are a family of acidic proteins that are predominantly localized in the cytoplasm. They have been known to play a role in tumorigenesis and tumor progression by regulating tumor cell growth, survival, proliferation, migration, and apoptosis. Of all 14-3-3 proteins, 14-3-3 σ has tumor-suppressor activity, while other members have tumor-promoting activity. In this paper, we briefly review the role of 14-3-3 proteins in tumor pathogenesis.

Key Words: 14-3-3 protein; Tumor; Pathogenesis

Yang JJ, Qin HL. Role of 14-3-3 proteins in tumorigenesis and tumor progression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(28): 2997-3002

摘要

14-3-3蛋白家族是近年来研究较热的一组胞质内酸性蛋白质, 目前的研究认为14-3-3蛋白家族主要通过调节肿瘤细胞生长、生存、扩

散、迁移、细胞周期、细胞凋亡及细胞信号通路等参与肿瘤的发生发展。在14-3-3蛋白家族中14-3-3 σ 具有抑癌活性, 而其他亚型蛋白则具有促癌活性。本文就近年来有关14-3-3蛋白的改变与肿瘤发病的关系作一综述。

关键词: 14-3-3蛋白; 肿瘤; 发病机制

杨建军, 秦环龙. 14-3-3蛋白与肿瘤发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(28): 2997-3002

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2997.asp>

0 引言

14-3-3蛋白是细胞中含量最丰富的蛋白之一, 最初发现其存在于哺乳动物大脑中。在哺乳动物中, 14-3-3蛋白家族是一个由7个亚型(β , ϵ , η , γ , τ , ζ 和 σ)组成的普遍存在又高度保守的酸性蛋白家族。真核细胞中14-3-3蛋白可与磷酸化依赖的蛋白质相互作用, 并在细胞周期中启动并维持DNA损伤监测点, 激活促分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK), 抑制凋亡, 协调整联蛋白(integrin)信号通路, 维持细胞骨架动力学及调控细胞生长^[1]。近年来, 越来越多的研究^[2-4]证实14-3-3蛋白在肿瘤的形成及发展过程中扮演着重要而复杂的角色。

1 14-3-3蛋白的生物学特征

14-3-3蛋白在许多真核生物中高度保守, 相对分子质量大小为25 000-30 000 Da, 并有多种亚型存在, 例如: 酵母包含两种14-3-3亚型, 高等真核生物拥有15种14-3-3亚型, 目前在哺乳动物中已发现并鉴定出7种亚型, 除了 σ 亚型形成同型二聚体外, 其他亚型均可形成同型和异型二聚体^[5], 其中每个单体由9个反向平行的 α 单环组成。已鉴定14-3-3蛋白与其结合蛋白相互作用的两个结合基序分别为RSXpSXP和RX(Y/F)XpSXP(X表示除了半胱氨酸以外的任何氨基酸残基)^[6]。根据14-3-3蛋白的作用方式可将其功能分为3类: (1)可改变其结合蛋白的构象。(2)封闭其结合蛋白的特异性序列或特征性结构。(3)可作为支架

■背景资料

14-3-3蛋白家族是一个由7个亚型(β , ϵ , η , γ , τ , ζ 和 σ)组成的普遍存在又高度保守的酸性蛋白家族, 越来越多的研究证实14-3-3蛋白在肿瘤的形成及发展过程中扮演着重要而复杂的角色。

■同行评议者

曹志成, 英国生物医学科学研究所院士, 香港伊利沙伯医院临床肿瘤科

■相关报道

Neupane等研究发现在胰腺癌细胞系T3M4中, siRNA介导的内源性14-3-3 σ 敲除并未改变细胞迁移能力, 但却增加了细胞对顺铂的敏感性. 因此, 顺铂常规化疗联合抑制14-3-3 σ 的表达或功能有可能成为一种治疗胰腺导管腺癌的有效方法.

蛋白分子固定连接2个彼此邻近的蛋白. 到目前为止, 最常见的功能是在细胞质中封闭其结合蛋白的特异性序列或特征性结构并抑制其功能.

2 14-3-3蛋白在肿瘤发病机制中的作用

14-3-3蛋白通过各种机制调控细胞生长和生存从而影响肿瘤的发生发展. 已有报道显示14-3-3蛋白通过与TSC1/TSC2复合体(TSC1和TSC2均为肿瘤抑制基因)的相互作用参与细胞周期调节. Hengstschläger等^[7]利用蛋白质组学研究发现4个14-3-3亚型(γ , ϵ , ζ 和 σ)的表达水平被TSC1/TSC2复合体上调. 进一步的研究显示TSC2可与14-3-3蛋白以磷酸化依赖的形式相互作用, 并导致TSC2功能受到抑制. 这一结果提示14-3-3蛋白可通过与TSC1/TSC2复合体的相互作用来促进肿瘤的发生发展.

最近, Ajjappala等^[8]研究发现在IL-3的刺激下, 14-3-3 γ 的转录和翻译表达水平显著增加; 在造血祖细胞Ba/F3细胞系中, 14-3-3 γ 的过表达消除了对IL-3的依赖性且与磷脂酰肌醇(-3)激酶(PI3K/Akt)和MAPK信号级联放大反应相关联, 这提示在正常的造血祖细胞中14-3-3 γ 可通过活化不同的信号通路促进细胞生长和生存. Kawamoto等^[9]通过转染14-3-3表达载体而获得诱导14-3-3过表达的肺腺癌细胞系A549, 14-3-3蛋白可促进这些癌细胞增殖, 显微镜观察显示这些细胞的形态变得更有侵袭性, 提示14-3-3蛋白可诱导细胞产生恶性表型.

14-3-3蛋白还可通过与两个凋亡前体蛋白Bax和Bad的相互作用来调节细胞凋亡. 当14-3-3 σ 缺失并伴DNA损伤时, Bax转移至中心体周围的线粒体上并驱动细胞快速进入凋亡状态. 而当14-3-3 σ 存在时, 则以磷酸化依赖的形式与Bax相互作用, 导致Bax在细胞质中的隔离从而阻止细胞凋亡^[10]. 另外, 因Bad可抑制Bcl-2和Bcl-x的抗凋亡功能, 所以14-3-3蛋白还可通过对Bad的调节来控制凋亡^[11]. 最近Niemantsverdriet等^[12]也发现14-3-3 ζ 蛋白表达下调增加了应激诱导的细胞凋亡和其对c-Jun氨基端激酶/p38信号通路的敏感性. 而14-3-3 ζ 蛋白过表达则增强细胞间接触和黏附蛋白表达水平.

已知14-3-3 β 可与细胞质尾区的integrin β 1相互作用, 且前者过表达则可刺激细胞的扩散与迁移. Rodriguez等^[13]的研究显示14-3-3 β 包含一个可与integrin β 1相互作用的结合位点. 他们之间的相互作用需要位于C螺旋上的Ser60残基.

因此, Ser60磷酸化可阻碍14-3-3 β 与胞质区integrin β 1的相互作用, 并促进细胞扩散和迁移. 这提示14-3-3蛋白在细胞扩散和迁移中的重要作用是通过integrin的调节而实现的. 另外, 14-3-3 ζ 可与胞质区 α 4-integrin及桩蛋白形成三联复合物, 他们之间的相互作用也可促进细胞迁移^[14], 而角蛋白细胞中的14-3-3 ζ 异二聚体与磷酸酶Slingshot相结合, 也对角蛋白细胞迁移起促进作用^[15].

RIN1是一个参与细胞信号通路的重要分子, 最近Fujioka等^[16]在结肠癌细胞系Colo320D中成功克隆了RIN1的一个新的剪接变体, 其3'端包含Ras和14-3-3结合域. RIN1变体的mRNA表达水平在胃癌和结肠癌细胞系中均增加, 免疫组织化学结果显示RIN1变体主要表达于细胞质中, 且与14-3-3蛋白相结合. 提示14-3-3蛋白可能通过与RIN1变体相结合而参与了细胞信号通路, 并最终影响肿瘤的发生发展.

由此可见, 14-3-3蛋白通过参与肿瘤细胞的生长, 生存, 细胞周期改变, 细胞凋亡, 扩散, 迁移及细胞信号通路等来影响肿瘤发生发展. 而这些机制是单独起作用, 或是存在一定的相互联系而共同起作用仍需进一步研究明确.

3 14-3-3蛋白家族各亚型与肿瘤的关系

3.1 14-3-3 σ 蛋白与肿瘤的关系 目前的研究显示, 在14-3-3蛋白家族中14-3-3 σ 是与癌症最直接相关的亚型, 他可作为抑癌基因起作用, 其失活对肿瘤的发生发展至关重要, 其中CpG甲基化所致的14-3-3 σ 基因沉默存在于许多癌症中.

Pei等^[17]经免疫组织化学检测14-3-3 σ 蛋白在50例大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)组织中的表达水平, 结果发现其阳性表达率在CRC组织中显著增高于正常对照结肠黏膜组织(58% vs 10%, $P < 0.01$). 此外, 14-3-3 σ 蛋白的表达水平与患者的年龄, 肿瘤直径和淋巴结转移相关($P < 0.05$), 但与性别, 肿瘤分化或肿瘤浆膜转移不相关($P < 0.05$). 提示14-3-3 σ 异常表达与CRC发病显著相关. 为了评估14-3-3 σ 在胰腺肿瘤发生中的作用, Okada等^[18]通过免疫组织化学检测了14-3-3 σ 在33例胰腺导管内乳突黏蛋白肿瘤(intraductal papillary-mucinous tumor, IPMT)和14例胰腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinomas, IDCs)中的表达水平. 结果显示14-3-3 σ 免疫阳性的表达率在IPMT和IDCs中分别为70%和100%, 表明14-3-3 σ 可能参与了胰腺肿瘤的发病.

CpG甲基化所致的14-3-3σ基因沉默被认为是引起肿瘤发病的重要因素之一。Crea等^[19]使用5-氮胞苷(5-azacytidine, 5-Aza)处理CRC细胞系HT29, SW620和WiDr后, 通过荧光定量PCR和DNA亚硫酸氢盐测序发现拓扑异构酶-I(Top-I), p16, 14-3-3σ及DNA错配修复基因hMLH1的启动子甲基化水平显著改变, 即处理后的甲基化状态明显高于处理前。Liu等^[20]通过甲基化特异性序列测定和定量甲基化特异性PCR分析黑色素细胞和黑色素瘤细胞系中14-3-3σ的CpG甲基化状态, 结果显示14-3-3σ在人类黑色素细胞和绝大多数黑色素瘤细胞系中处于超甲基化状态, 这导致14-3-3σ基因的表达沉默进而在人类黑色素瘤的发病中起重要作用。Yi等^[21]进一步对σ亚型沉默的表观遗传机制进行研究, 发现14-3-3σ启动子甲基化存在于4种鼻咽癌细胞系(CNE1, CNE2, 5-8F, 6-10B)中, 而不存在于正常鼻咽部上皮细胞系NP69中。在甲基化抑制剂5-氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-CdR)处理过的4种鼻咽癌细胞系中, 14-3-3σ去甲基化水平和蛋白表达水平均上调。相比于鼻咽部癌旁上皮组织[7/25(28%)], 14-3-3σ启动子甲基化在鼻咽癌组织中发生率更高[63/75(84%)], 且完全甲基化的启动子仅在鼻咽癌中可检测到。

14-3-3σ蛋白在肿瘤诊断方面也有一定的价值。Agarwal等^[22]使用细胞学和免疫染色对胰腺癌组织标本中的mesothelin和14-3-3σ蛋白进行联合检测, 结果显示诊断胰腺腺癌的准确性达90%。此外, 14-3-3σ蛋白仅在胰腺癌组织中有表达, 而在正常胰腺组织和慢性胰腺炎组织中没有表达。以上结果提示14-3-3σ蛋白对胰腺癌有潜在的诊断价值。Sitek等^[23]通过使用定量蛋白质组学技术和进一步的免疫组织化学验证发现, 包括14-3-3σ在内的5种蛋白在胰腺上皮内瘤样病变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)组织中表达上调, 且差异表达量随着PanIN的进展而逐渐增加。针对胰腺癌患者血清和胰液的ELISA检测进一步提示, 14-3-3σ蛋白可作为诊断胰腺癌的潜在生物标志物。

3.2 14-3-3ζ与肿瘤的关系 近些年来, 有关14-3-3ζ的研究逐渐增多, 并发现其过表达与肿瘤发生显著相关。Bajpai等^[24]对61个食管癌(esophageal squamous cell carcinomas, ESCCs)组织, 33个食管发育不良组织, 14个食管增生组织和7个相匹配的正常食管组织进行免疫组织化学分析并联系临床病理参数, 发现ESCCs细胞

中14-3-3ζ蛋白存在于95%的细胞质和63%的细胞核中。所有的增生和发育不良组织的细胞质均显示14-3-3ζ免疫阳性, 而58%的发育不良和36%的增生组织细胞核显示免疫阳性。另外, 相匹配的正常上皮组织显示出14-3-3ζ在细胞质低表达水平或细胞核内无表达。虽然14-3-3ζ的细胞核免疫强阳性表达存在于发育不良和ESCCs组织中, 但在正常食管组织和早期增生组织中, 14-3-3ζ的免疫阳性仅限于细胞质中。Western blot和RT-PCR检测进一步证实了14-3-3ζ在发育不良和ESCCs组织中高表达。这提示在食管病变的早期阶段14-3-3ζ的表达水平即发生改变, 且其高水平表达与食管肿瘤发生相关联。Matta等^[25]使用免疫组织化学和Western blot检测口腔癌前病变(oral pre-malignant lesions, OPLs), 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinomas, OSCCs)和正常口腔组织中14-3-3ζ蛋白的表达。结果显示免疫强阳性的14-3-3ζ蛋白分别存在于69%(61/89)的OPLs和79%(95/120)的OSCCs组织中。14-3-3ζ蛋白表达水平从正常黏膜, OPLs到OSCCs显著提高(P 趋势值 <0.001)。当组织发生增生时14-3-3ζ蛋白的表达即开始增加, 在中重度发育不良组织中其表达水平进一步升高。而14-3-3ζ蛋白与NF-κB, β-连环蛋白和Bcl-2的结合表明14-3-3ζ通过参与细胞信号转导通路来调节OSCCs增殖。以上结果提示14-3-3ζ的过表达是口腔肿瘤生成中的早期事件且在其发生发展中起重要作用。

Tsakamoto等^[26]研究胃癌细胞中microRNA表达谱时发现, miRNA-375表达水平下调最为显著, 且其异位表达可明显降低胃癌细胞生存。进一步研究发现, 在转染miRNA-375的胃癌细胞中14-3-3ζ的mRNA和蛋白表达水平均显著下降。miRNA-375异位表达可抑制含有miRNA-375的荧光素酶报告基因的活性, 因miRNA-375与14-3-3ζ mRNA的3'未翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)相结合, 提示miRNA-375可靶向作用于14-3-3ζ的3'UTR。另外, 敲除胃癌细胞株中的14-3-3ζ可诱导caspase的活化, 同时在转染了miRNA-375的细胞中也可观察到上述结果。以上结果提示通过下调14-3-3ζ的表达, miRNA-375可起到促进细胞凋亡的作用。Niemantsverdriet等^[12]也发现14-3-3ζ的减少可显著地增加紫外线应激诱导的人类角蛋白细胞的凋亡。另外, 在14-3-3ζ敲除细胞中, 细胞黏附蛋白(如E-钙粘蛋白, T-钙粘蛋白, g-钙粘蛋白等)的表达明显增加, 这提示14-3-3ζ可能对细胞黏附

■创新盘点

本文全面综述了14-3-3蛋白在肿瘤发病机制中的作用, 14-3-3蛋白家族各亚型与肿瘤的关系及有望成为肿瘤治疗的潜在靶点, 并重点介绍了14-3-3σ及14-3-3ζ这两种亚型在肿瘤发病中的作用。希望能为更深入的研究提供文献参考。

■应用要点

越来越多的研究显示, 针对14-3-3蛋白家族成员中的某一亚型或某一功能的抑制均可能作为肿瘤治疗的新方法, 这为肿瘤的进一步治疗提供了新的潜在靶点。

有抑制作用。由此可见, 14-3-3 ζ 表达上调促使肿瘤细胞抵抗凋亡并增加肿瘤的侵袭和转移。而近来Maxwell等^[27]发现14-3-3 ζ 在CHOP(环磷酰胺, 羟基柔霉素/阿霉素, 长春新碱和强的松)化疗方案耐药细胞系中表达显著增高, 而siRNA介导的14-3-3 ζ 敲除可增加耐药性弥漫性大B淋巴细胞性淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)对CHOP诱导凋亡的敏感性。由此推测, 14-3-3 ζ 可促进DLBCL细胞的生存和生长。

14-3-3 ζ 蛋白在肿瘤组织中的过表达也为其成为潜在的肿瘤诊断标志物提供了可能。Fan等^[28]使用免疫组织化学检测14-3-3 ζ 蛋白在205个不同分期的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancers, NSCLCs)患者组织中的表达, 并探究体外和移植瘤动物模型中使用siRNA抑制其基因表达的影响。结果显示14-3-3 ζ 表达增加与NSCLCs更晚的病理分期和更低的分级呈正相关($P = 0.001$, $P = 0.006$), 且与患者疾病特异性生存率显著相关($P = 0.018$)。以上结果提示14-3-3 ζ 可能是NSCLCs的一个潜在的诊断标志物。另外, Kobayashi等^[29]使用高压液相色谱仪及串联质谱分析鉴定卵巢癌患者腹水单核细胞/巨噬细胞离心上清液中的差异表达蛋白。结果发现14-3-3 ζ 蛋白存在于腹水单核细胞/巨噬细胞分泌蛋白质组和晚期卵巢癌患者腹水中。由此可见, 通过检测腹水中14-3-3 ζ 的表达水平协助诊断卵巢癌并明确组织炎症反应状况。

3.3 其他14-3-3亚型与肿瘤的关系 Liou等^[30]通过评估舒林酸(一种非甾体抗炎药)对大肠癌细胞系中14-3-3 ϵ 蛋白表达的影响, 发现硫化舒林酸以时间和浓度依赖的形式抑制大肠癌细胞系HT-29和DLD-1中的14-3-3 ϵ 蛋白表达。舒林酸可抑制14-3-3 ϵ 蛋白启动子活性, 而硫化舒林酸抑制过氧化物酶体增生生物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor delta, PPAR δ)蛋白表达和其转录活性。腺病毒转染的PPAR δ 过表达细胞可抑制舒林酸引起的14-3-3 ϵ 表达减少。另外, 舒林酸对14-3-3 ϵ 的抑制与细胞质Bad的减少相关, 而14-3-3 ϵ 在HT-29中的稳定表达防止了细胞凋亡。此外, 选择性环氧化酶2抑制剂(cyclooxygenase-2 inhibitors, COXIBs)也可通过上述途径抑制大肠癌细胞系HT-29中14-3-3 ϵ 蛋白的表达^[31]。这一发现阐明了非甾体抗炎药可通过PPAR δ /14-3-3 ϵ 途径诱导大肠癌细胞凋亡的新机制。最近Wang等^[32]研究亦发现, 使用10-80 mmol/L姜黄素可降低HT-29细胞系中PPAR δ , 14-3-3 ϵ 及

血管内皮生长因子的表达, 并诱导细胞凋亡及激活caspase-3的表达。这进一步提示14-3-3 ϵ 参与了大肠癌细胞的凋亡过程。

Lee等^[33]通过蛋白质组学二维差异凝胶电泳技术和液相色谱法串联质谱技术发现并鉴定了14-3-3 γ 蛋白在肝细胞癌(hepatic cell cancer, HCC)组织中过表达。Western blot的进一步验证提示14-3-3 γ 蛋白可能参与了HCC的发生发展。

Qi等^[34]研究发现14-3-3 γ 蛋白在人类肺癌细胞系H322中过表达可导致异常的DNA复制和多倍体化。过表达14-3-3 γ 的细胞对微管抑制剂有抵抗作用且在细胞未有丝分裂的情况下可再次进入细胞周期, 这表明14-3-3 γ 的过表达可使细胞绕过有丝分裂监测点, 而促使肿瘤细胞异常增殖。以上结果提示14-3-3 γ 的过表达可增加基因组的不稳定性继而导致肿瘤发生。

Cho等^[35]通过对感染了幽门螺杆菌(*H.pylori*)的胃上皮细胞系AGS进行蛋白质组学分析发现, 有包括14-3-3 τ 在内的10个蛋白表达上调且这些蛋白与细胞增殖, 细胞黏附和肿瘤形成密切相关。提示14-3-3 τ 蛋白可能参与了各种感染了*H.pylori*的胃疾病(包括胃癌)的发生。

4 14-3-3蛋白可作为治疗癌症的潜在靶点

14-3-3蛋白是一组高丰度、多亚型、多功能的蛋白家族, 越来越多的研究显示针对其家族成员中的某一亚型或某一功能的抑制均可能作为肿瘤治疗的新方法。

Difopein是一个可与14-3-3 σ 连接的Bad竞争性抑制剂。在使用Difopein处理后的细胞中, Bad与14-3-3 σ 分离并与Bcl-2结合以致细胞凋亡, 据此推测Difopein可与常规化疗联合使用来触发肿瘤细胞凋亡。另外一个方法是将14-3-3蛋白底物如: Cdc25C(可促进细胞周期的进程)磷酸化, 从而导致DNA损伤并促使细胞凋亡。然而, 研究最多的以14-3-3蛋白作为靶点治疗肿瘤的方法是使用甲基化抑制剂。在许多肿瘤细胞中, 14-3-3 σ 的表达经常被CpG甲基化所沉默。通过5-Aza-CdR和组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 可逆转14-3-3 σ 甲基化作用^[36]。Schultz等^[37]对不同转移性黑色素瘤细胞系使用5-Aza-CdR处理后, 明显诱导了14-3-3 σ 蛋白的表达。另外, 给予组蛋白脱乙酰酶抑制剂4-苯丁酸(4-phenylbutyric acid, Pba)处理可进一步增强14-3-3 σ 蛋白表达。5-Aza-CdR或Pba诱导14-3-3 σ 蛋白的表达反应可完全抑制细胞增殖, 使细胞周期停滞于G₂-M期。而

5-Aza-CdR的抗增殖效应在14-3-3 σ 敲除细胞中可被逆转。

有研究显示在肺癌细胞系A549中14-3-3 ζ 表达的减少促进了细胞有丝分裂并增加细胞放疗敏感性。这些结果提示抑制14-3-3 ζ 蛋白表达可有效地增加肺癌对电离辐射的敏感性^[38]。Neal等^[39]发现14-3-3 ζ 高表达持续存在于乳腺浸润性导管癌中,且可促进乳腺癌发展。在乳腺癌细胞系中,通过稳定转染过表达的14-3-3 ζ 可增强细胞不依赖支持物生长的能力并抑制应激诱导的细胞凋亡;而通过siRNA减少14-3-3 ζ 表达,则结果相反。这提示针对14-3-3 ζ 可作为肿瘤治疗的一个有效靶点。

在胰腺癌细胞系T3M4中, siRNA介导的内源性14-3-3 σ 敲除并未改变细胞迁移能力,但增加了细胞对顺铂的敏感性^[40]。由此可见,14-3-3 σ 可促进胰腺癌细胞系的化学耐药性,因此,顺铂常规化疗联合抑制14-3-3 σ 的表达或功能有可能成为一种治疗胰腺导管腺癌的有效方法。最近Chen等^[41]发现塞来昔布具有细胞毒性药物效应且以浓度和时间依赖形式诱导神经胶质瘤A172细胞凋亡($P<0.05$)。而且塞来昔布可增加P53和14-3-4 σ 的表达,减少Bcl-2的表达,但对MAPKs, Bax和P21的表达无影响。这表明塞来昔布诱导神经胶质瘤细胞的细胞毒性和细胞凋亡的效应可能与P53和14-3-3 σ 的活化有关。

5 结论

14-3-3蛋白家族广泛地参与对人类肿瘤细胞(尤其是消化系肿瘤)生长,生存,扩散,迁移,细胞周期,细胞凋亡和细胞信号通路的调控。目前的大多数研究结果认为在14-3-3蛋白家族中14-3-3 σ 具有肿瘤抑制活性,而其他亚型则具有肿瘤促进活性作用。然而,有关7个14-3-3蛋白亚型之间的功能差异,14-3-3蛋白与其结合蛋白的精确作用点及其作用机制,与其他肿瘤相关基因的关系,以14-3-3基因为靶点的肿瘤治疗及其能否作为新的肿瘤标志物应用于临床医疗实践中等问题仍不甚明了,还需要进一步地深入研究加以明确。

6 参考文献

- 1 Hermeking H, Benzinger A. 14-3-3 proteins in cell cycle regulation. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 183-192
- 2 Cho WC. Contribution of oncoproteomics to cancer biomarker discovery. *Mol Cancer* 2007; 6: 25
- 3 Cho WC, Cheng CH. Oncoproteomics: current trends and future perspectives. *Expert Rev Proteomics* 2007; 4: 401-410

- 4 Cho WC. Proteomics technologies and challenges. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2007; 5: 77-85
- 5 Wilker EW, Grant RA, Artim SC, Yaffe MB. A structural basis for 14-3-3sigma functional specificity. *J Biol Chem* 2005; 280: 18891-18898
- 6 Rittinger K, Budman J, Xu J, Volinia S, Cantley LC, Smerdon SJ, Gamblin SJ, Yaffe MB. Structural analysis of 14-3-3 phosphopeptide complexes identifies a dual role for the nuclear export signal of 14-3-3 in ligand binding. *Mol Cell* 1999; 4: 153-166
- 7 Hengstschläger M, Rosner M, Fountoulakis M, Lubec G. The cellular response to ectopic overexpression of the tuberous sclerosis genes, TSC1 and TSC2: a proteomic approach. *Int J Oncol* 2005; 27: 831-838
- 8 Ajjappala BS, Kim YS, Kim MS, Lee MY, Lee KY, Ki HY, Cha DH, Baek KH. 14-3-3 gamma is stimulated by IL-3 and promotes cell proliferation. *J Immunol* 2009; 182: 1050-1060
- 9 Kawamoto S, Iemura N, Inoue Y, Katakura Y, Shirahata S. Effect of 14-3-3 protein induction on cell proliferation of A549 human lung adenocarcinoma. *Cytotechnology* 2000; 33: 253-257
- 10 Prasad S, Nigam N, Kalra N, Shukla Y. Regulation of signaling pathways involved in lupeol induced inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human prostate cancer cells. *Mol Carcinog* 2008; 47: 916-924
- 11 Tan Y, Demeter MR, Ruan H, Comb MJ. BAD Ser-155 phosphorylation regulates BAD/Bcl-XL interaction and cell survival. *J Biol Chem* 2000; 275: 25865-25869
- 12 Niemantsverdriet M, Wagner K, Visser M, Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008; 27: 1315-1319
- 13 Rodriguez LG, Guan JL. 14-3-3 regulation of cell spreading and migration requires a functional amphipathic groove. *J Cell Physiol* 2005; 202: 285-294
- 14 Deakin NO, Bass MD, Warwood S, Schoelermann J, Mostafavi-Pour Z, Knight D, Ballestrin C, Humphries MJ. An integrin-alpha4-14-3-3zeta-paxillin ternary complex mediates localised Cdc42 activity and accelerates cell migration. *J Cell Sci* 2009; 122: 1654-1664
- 15 Kligys K, Yao J, Yu D, Jones JC. 14-3-3zeta/tau heterodimers regulate Slingshot activity in migrating keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383: 450-454
- 16 Fujioka M, Goi T, Hirono Y, Katayama K, Yamaguchi A. Cloning of a novel splicing variant of RIN1 and its expression in gastric and colon cancer. *Oncol Res* 2009; 17: 593-599
- 17 Pei HP, Ge H, Jiang R, Zhu H. [Expression and clinical significance of 14-3-3 sigma and heat shock protein 27 in colorectal cancer] *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2010; 13: 213-215
- 18 Okada T, Masuda N, Fukai Y, Shimura T, Nishida Y, Hosouchi Y, Kashiwabara K, Nakajima T, Kuwano H. Immunohistochemical expression of 14-3-3 sigma protein in intraductal papillary-mucinous tumor and invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Anticancer Res* 2006; 26: 3105-3110
- 19 Crea F, Giovannetti E, Cortesi F, Mey V, Nannizzi S, Gallegos Ruiz MI, Ricciardi S, Del Tacca M, Peters GJ, Danesi R. Epigenetic mechanisms of irinotecan sensitivity in colorectal cancer cell lines. *Mol Cancer*

■同行评价

本文可读性较好,有一定的参考价值。

- Ther* 2009; 8: 1964-1973
- 20 Liu S, Howell P, Ren S, Fodstad O, Riker AI. The 14-3-3sigma gene promoter is methylated in both human melanocytes and melanoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 162
 - 21 Yi B, Tan SX, Tang CE, Huang WG, Cheng AL, Li C, Zhang PF, Li MY, Li JL, Yi H, Peng F, Chen ZC, Xiao ZQ. Inactivation of 14-3-3 sigma by promoter methylation correlates with metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *J Cell Biochem* 2009; 106: 858-866
 - 22 Agarwal B, Ludwig OJ, Collins BT, Cortese C. Immunostaining as an adjunct to cytology for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1425-1431
 - 23 Sitek B, Sipos B, Alkatout I, Poschmann G, Stephan C, Schulenberg T, Marcus K, Luttges J, Dittert DD, Baretton G, Schmiegel W, Hahn SA, Kloppel G, Meyer HE, Stuhler K. Analysis of the Pancreatic Tumor Progression by a Quantitative Proteomic Approach and Immunohistochemical Validation. *J Proteome Res* 2009 Feb 13. [Epub ahead of print]
 - 24 Bajpai U, Sharma R, Kausar T, Dattagupta S, Chattopadhyay TK, Ralhan R. Clinical significance of 14-3-3 zeta in human esophageal cancer. *Int J Biol Markers* 2008; 23: 231-237
 - 25 Matta A, Bahadur S, Duggal R, Gupta SD, Ralhan R. Over-expression of 14-3-3zeta is an early event in oral cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 169
 - 26 Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349
 - 27 Maxwell SA, Li Z, Jaya D, Ballard S, Ferrell J, Fu H. 14-3-3zeta mediates resistance of diffuse large B cell lymphoma to an anthracycline-based chemotherapeutic regimen. *J Biol Chem* 2009; 284: 22379-22389
 - 28 Fan T, Li R, Todd NW, Qiu Q, Fang HB, Wang H, Shen J, Zhao RY, Caraway NP, Katz RL, Stass SA, Jiang F. Up-regulation of 14-3-3zeta in lung cancer and its implication as prognostic and therapeutic target. *Cancer Res* 2007; 67: 7901-7906
 - 29 Kobayashi R, Deavers M, Patenia R, Rice-Stitt T, Halbe J, Gallardo S, Freedman RS. 14-3-3 zeta protein secreted by tumor associated monocytes/macrophages from ascites of epithelial ovarian cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 247-258
 - 30 Liou JY, Ghelani D, Yeh S, Wu KK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce colorectal cancer cell apoptosis by suppressing 14-3-3epsilon. *Cancer Res* 2007; 67: 3185-3191
 - 31 Wu KK, Liou JY. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis via PPARdelta --> 14-3-3epsilon pathway. *Methods Mol Biol* 2009; 512: 295-307
 - 32 Wang JB, Qi LL, Zheng SD, Wang HZ, Wu TX. Curcumin suppresses PPARdelta expression and related genes in HT-29 cells. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1346-1352
 - 33 Lee IN, Chen CH, Sheu JC, Lee HS, Huang GT, Yu CY, Lu FJ, Chow LP. Identification of human hepatocellular carcinoma-related biomarkers by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *J Proteome Res* 2005; 4: 2062-2069
 - 34 Qi W, Liu X, Chen W, Li Q, Martinez JD. Overexpression of 14-3-3gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells. *Mol Carcinog* 2007; 46: 847-856
 - 35 Cho SO, Lim JW, Jun JH, Kim KH, Kim H. Helicobacter pylori in a Korean isolate expressed proteins differentially in human gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1550-1564
 - 36 Esteller M. DNA methylation and cancer therapy: new developments and expectations. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 55-60
 - 37 Schultz J, Ibrahim SM, Vera J, Kunz M. 14-3-3sigma gene silencing during melanoma progression and its role in cell cycle control and cellular senescence. *Mol Cancer* 2009; 8: 53
 - 38 Qi W, Martinez JD. Reduction of 14-3-3 proteins correlates with increased sensitivity to killing of human lung cancer cells by ionizing radiation. *Radiat Res* 2003; 160: 217-223
 - 39 Neal CL, Yao J, Yang W, Zhou X, Nguyen NT, Lu J, Danes CG, Guo H, Lan KH, Ensor J, Hittelman W, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009; 69: 3425-3432
 - 40 Neupane D, Korc M. 14-3-3sigma Modulates pancreatic cancer cell survival and invasiveness. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7614-7623
 - 41 Chen JC, Chen Y, Su YH, Tseng SH. Celecoxib increased expression of 14-3-3sigma and induced apoptosis of glioma cells. *Anticancer Res* 2007; 27: 2547-2554

编辑 李军亮 电编 何基才