

eIF4E 及其相关肿瘤靶向治疗研究进展

党璇

第四军医大学西京医院输血科, 陕西 西安 710032

关键词: eIF4E; 翻译调控; 肿瘤; 靶向治疗

中图分类号: R 730.53 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)10-1397-03

eIF4E 是一类在真核细胞翻译起始中发挥重要作用的分子,对蛋白质翻译具有调控作用。eIF4E 在多种肿瘤细胞中高表达,可在翻译水平上调多种与肿瘤密切相关的蛋白质分子的表达。利用 eIF4E 对蛋白的翻译调控机制进行肿瘤靶向治疗得到了深入研究和成功应用,本文就 eIF4E 的翻译调控机制及其相关的肿瘤靶向治疗进展进行综述。

1 eIF4E 简介

eIF4E 是分子量为 25 KD 多肽,属于真核翻译起始因子(eukaryotic translation initiation factors, eIFs)家族,该家族是一类在真核细胞蛋白质翻译起始中所必需的蛋白分子。在真核细胞的翻译起始过程中, eIF4E 结合于 mRNA 的 5'端并招募同家族蛋白 eIF4A、eIF4G 共同装配成 eIF4F 复合物(eIF4F complex),解开 mRNA 二级结构并扫描起始密码子,进而启动具有 5'-帽式结构(5'-cap structure)之 mRNA 的翻译。其中, eIF4E 识别并结合于 mRNA 5'-帽式结构的 m⁷G 之上,故又被称为帽结合蛋白; eIF4A 具有 RNA 依赖的 ATP 酶和 RNA 解螺旋酶活性; eIF4G 作为支架蛋白将各个相关分子相互锚接^[1]。

eIF4E 的活性主要受其自身磷酸化及 eIF4E 结合蛋白(eIF4E binding proteins, 4E-BPs)家族的控制。ras/MAPK 通路可通过 Mnk1 或 Mnk2 令 eIF4E 的 209 位丝氨酸磷酸化,使其更易与 5'-帽式结构结合从而上调 mRNA 翻译水平。4E-BPs 家族目前认为有 4E-BP1、4E-BP2 和 4E-BP3 三个成员,均可与 eIF4E 分子上的 eIF4G 结合位点竞争性结合,从而阻断 eIF4F 复合物的装配。在哺乳动物中,4E-BPs 家族成员的磷酸化状态决定了其与 eIF4E 的结合能力。磷酸化不足的 4E-BPs 可与 eIF4E 稳定结合,阻断 eIF4F 的装配,抑制 mRNA 翻译,而高磷酸化状态的 4E-BPs 则不能与 eIF4E 结合^[2-3]。

2 eIF4E 与肿瘤

2.1 eIF4E 在肿瘤组织中广泛高表达并与预后相关 大量研究表明, eIF4E 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种肿瘤组织中的表达量均较正常组织显著升高,其水平与患者预后具有一定的相关性^[4-6]。Li 等^[4]对 191 例乳腺癌患者的前瞻性研究表明, eIF4E 高表达患者的死亡率较 eIF4E 低表达的患者提高

7.3 倍。上述研究提示, eIF4E 是一种重要的肿瘤标志物和预后影响因素, eIF4E 也因此被认为是一种重要的癌蛋白(oncoprotein)。

2.2 eIF4E 在翻译水平对肿瘤的生物行为进行调控 在多种恶性肿瘤组织中广泛存在着 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路的异常激活。该通路可使 4E-BPs 磷酸化程度增高并丧失对 eIF4E 的封闭作用,上调 eIF4F 复合物活性,进而导致蛋白质尤其是肿瘤相关的蛋白质翻译水平的整体升高^[3]。研究表明,上调 eIF4E 活性可导致 cyclin D1、c-myc、ODC 等基因的 mRNA 翻译水平上调,从而促进肿瘤细胞增殖^[7-10];并可导致 survivin、Bcl-2 和 P-糖蛋白等基因的 mRNA 翻译水平上调,从而抑制细胞凋亡并诱发放化疗抵抗和多药耐药^[3,8];还可导致 VEGF、FGF-2 等基因的翻译水平上调,从而加速肿瘤血管生成^[11-12]。上调 eIF4E 水平可使成纤维细胞及上皮细胞中上述肿瘤相关蛋白的表达量升高,并由此导致细胞行为向恶性转化及肿瘤形成^[13]。eIF4E 过表达的转基因小鼠与正常小鼠相比,其淋巴瘤、肺癌、肝癌等多种肿瘤的发生率显著增加^[14]。

3 eIF4E 的翻译调控机制

3.1 eIF4E 调控 mRNA 核浆转运 eIF4E 可通过促进一些蛋白的 mRNA 的核浆转运,如 cyclin D1 和 ODC。Culjkovic 等^[9]研究表明 eIF4E 通过与 ODC、cyclin D1 等肿瘤相关基因 mRNA 3'-UTR 内的 eIF4E 敏感元件(eIF4E sensitive element, 4E-SE)结合进而促进 mRNA 从细胞核转运至细胞浆,上调其翻译量促进肿瘤发生。

3.2 eIF4E 通过 5'-UTR 调控蛋白翻译 eIF4E 对翻译的调控主要与 mRNA 的 5'非翻译区(5'-untranslated region, 5'-UTR)二级结构有关。5'-UTR 是 mRNA 中位于起始密码子之前起翻译调控作用的一段序列。一方面,复杂的 5'-UTR 二级结构会影响 eIF4F 复合物解旋效率从而阻碍翻译起始;另一方面, eIF4E 是细胞中含量最少的 eIFs 家族成员,不同结构的 5'-UTR 对 eIF4E 的竞争性结合能力也存在差异^[1,3]。

Benedetti、Graff 等在对比了细胞内多种 mRNA 的翻译量与逐渐升高的 eIF4E 浓度之间的关系后,根据 mRNA 的 5'-UTR 结构而将其分为两大类:5'-UTR 结构较为简单、序列较短、GC 含量较少的 mRNA 可称为“强 mRNA”(strong mRNA),其 5'-UTR 易于与 eIF4E 结合并得到解旋,正常细胞中较低的 eIF4E 水平即可使其得到高水平翻译,细胞内大多数 mRNA 如

β -actin 等管家基因均属此类;5'-UTR 结构复杂、序列较长、GC 含量较高的 mRNA 可称为“弱 mRNA”(weak mRNA),其 5'-UTR 解旋难度较大且较难与 strong mRNA 竞争结合到 eIF4E,翻译便会受到抑制,VEGF、FGF-2、cyclin D1 等多种肿瘤相关基因均属此类,其因肿瘤细胞中 eIF4E 高表达而仅在肿瘤细胞中方可得到翻译^[1,15]。

有研究表明进一步将二级结构复杂程度不同的 5'-UTR 序列插入报告基因之前,观察到 GC 含量高、二级结构复杂的 5'-UTR 序列对翻译的抑制作用较高,且该抑制作用与 Mnk1 及 eIF4E 水平有关^[16-17]。Huppert 等^[18]通过实验发现,复杂的 5'-UTR 抑制自身 mRNA 翻译与 5'-UTR 二级结构中鸟嘌呤四链体结构(G-quadruplex secondary structure)有关。

4 eIF4E 翻译调控在肿瘤分子靶向治疗的应用

由于 eIF4E 在肿瘤发生发展中的重要作用,其在肿瘤靶向治疗领域得到了深入研究并催生出了许多成功的靶向治疗策略,大体可分为小分子疗法、反义核酸疗法和基因靶向治疗三类^[15]。

4.1 小分子疗法 通过小分子药物阻断 eIF4E 翻译起始通路或降低 eIF4E 表达从而达到抑制肿瘤的目的。Ko 等^[19]使用一种类似于 4E-BP 的多肽与 GnRH 类似物相融合,利用其对 eIF4E 的封闭作用对 GnRH 受体高表达的卵巢癌模型进行治疗,在显示出非常好的抗肿瘤效果的同时未见明显的毒副作用。Mochizuki 等^[20]利用报告基因技术成功筛选到了与 eIF4E 具有高亲和性的 RNA 适体并证实其可在体外高效特异性抑制 5'帽式结构依赖的翻译。Moerke 等^[21]使用一种特异性小分子阻断了 eIF4E 与 eIF4G 的结合位点,成功下调了 eIF4E 调控的 c-myc、cyclin D1 等蛋白的表达。小分子药物目前最为成功的是 eIF4E 抑制剂利巴韦林。利巴韦林不仅是一种 m7G 类似物,可与 eIF4E 结合,还可抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路中 mTOR 激酶的活性,使 4E-BP 磷酸化程度降低,提高其与 eIF4E 结合的活性,可从上述两个方面降低 eIF4E 水平,抑制肿瘤相关蛋白的翻译^[22]。该药物对 eIF4E 的抑制作用已被大量临床前研究证实,并在针对急性白血病患者临床试验中取得了非常显著的效果^[23]。

4.2 反义核酸疗法 利用 eIF4E 特异性反义核酸(eIF4E-specific antisense oligonucleotide,4E-ASO)阻断 eIF4E 的 mRNA 表达从而达到降低 eIF4E 水平进而抑制肿瘤的生长。Graff 等^[24]利用经甲氧乙基修饰的 4E-ASO 在动物模型中成功降低了 80% 的 eIF4E 表达量,使 VEGF、cyclin D1、survivin、c-myc 和 Bcl-2 等在肿瘤细胞的表达明显降低,达到诱发肿瘤细胞凋亡和阻止血管内皮细胞形成管样结构(vessel-like tube structures)等功效;该方法目前已经进入临床试验。

4.3 基因靶向治疗 2002 年 DeFatta 等^[25]首次报道使用大鼠 FGF-2 的 5'-UTR 构建真核表达载体,以此控制下游的人单纯疱疹病毒胸苷激酶基因(HSV-TK)翻译,使得 HSV-TK 的表达受到 eIF4E 活性的调节;研究发现 eIF4E 控制下的 HSV-TK 仅表达于乳腺癌细胞,而在正常乳腺细胞中则检测不到 HSV-TK 表达,并且可在极低剂量的 HSV-TK 效应剂无环鸟苷作用

下诱导肿瘤细胞凋亡。进一步研究表明使用该载体配合无环鸟苷对乳腺癌荷瘤小鼠模型进行治疗可在几乎没有任何毒副作用的情况下显著诱导皮下肿瘤和肺转移瘤消退,而且可显著延长大鼠腹腔肿瘤扩散模型的存活时间^[26]。Mathis 等^[27]以病毒载体重复上述研究,在得到了相似的靶向治疗结果后,又以 18F-FHGB 对动物模型体内 HSV-TK 基因的表达进行了分子影像研究。该研究在印证了 DeFatta 等实验结论的基础上进一步发现:带有 5'-UTR 序列的载体可显著降低裸鼠肝脏 HSV-TK 基因的表达从而降低靶向治疗的肝脏毒性;18F-FHGB 对转染了带有 5'-UTR 序列载体的肿瘤具有较好的显像效果。随后的实验证实该疗法在前列腺癌、头颈部肿瘤以及腹膜后肿瘤中均可达到靶向杀伤肿瘤细胞、延长动物模型生存率的效果^[28-30]。

5 展望

目前,eIF4E 的生物学作用及翻译调控机理已经得到了深入研究,以此转化出的各类肿瘤靶向治疗也得到了广泛应用。但是,eIF4E 仍存在许多有待完善的问题,如 4E-BP 等分子与 eIF4E 结合结构域的研究有助于开发更有效的治疗手段;eIF4E 与 5'/3'-UTR 相关作用区域的研究有助于完善其作用机制,改进基因治疗的靶向方法及选择新的潜在治疗靶点;将分子影像方法引入 eIF4E 研究也有助于对其进行更精确的研究和应用。

参考文献

- [1] Yin JY, Dong Z, Liu ZQ. Translational control gone awry: a new mechanism of tumorigenesis and novel targets of cancer treatments [J]. Biosci Rep, 2011, 31(1): 1-15.
- [2] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(13): 2278-2287.
- [3] Hsieh AC, Ruggiero D. Targeting eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) in cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(20): 4914-4920.
- [4] Li BD, Gruner JS, Abreo F, et al. Prospective study of eukaryotic initiation factor 4E protein elevation and breast cancer outcome [J]. Ann Surg, 2002, 235(5): 738-739.
- [5] Wang R, Geng J, Wang JH, et al. Overexpression of eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) and its clinical significance in lung adenocarcinoma [J]. Lung Cancer, 2009, 66(2): 237-244.
- [6] Graff JR, Konicek BW, Lynch RL, et al. eIF4E activation is commonly elevated in advanced human prostate cancers and significantly related to reduced patient survival [J]. Cancer Res, 2009, 69(9): 3866-3873.
- [7] Rousseau D, Kaspar R, Rosenwald I, et al. Translation initiation of ornithine decarboxylase and nucleocytoplasmic transport of cyclin D1 mRNA are increased in cells overexpressing eukaryotic initiation factor 4E [J]. Proc Natl Acad Sci, 1996, 93(3): 1065-1070.
- [8] De Benedetti A, Joshi B, Graff JR, et al. CHO cells transformed by the translation factor eIF4E display increased c-myc expression, but require overexpression of Max for tumorigenicity [J]. Mol Cell Diff,

- 1994, 2:309-334.
- [9] Culjkovic B, Topisirovic I, Skrabanek L, et al. eIF4E is a central node of an RNA regulon that governs cellular proliferation[J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(3):415-426.
- [10] Randle RA, Raguz S, Higgins CF, et al. Role of the highly structured 5'-end region of MDR1 mRNA in P-glycoprotein expression[J]. *Biochem J*, 2007, 406(3):445-455.
- [11] Kevil CG, De Benedetti A, Payne DK, et al. Translational regulation of vascular permeability factor by eukaryotic initiation factor 4E; implications for tumor angiogenesis[J]. *Int J Cancer*, 1996, 65(6):785-790.
- [12] Nathan CO, Carter P, Liu L, et al. Elevated expression of eIF4E and FGF-2 isoforms during vascularization of breast carcinomas[J]. *Oncogene*, 1997, 15(9):1087-1094.
- [13] Lazaris-Karatzas A, Montine KS, Sonenberg N. Malignant transformation by a eukaryotic initiation factor subunit that binds to mRNA 5' cap[J]. *Nature*, 1990, 345(6275):544-547.
- [14] Wendel HG, De Stanchina E, Fridman JS, et al. Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy[J]. *Nature*, 2004, 428(6980):332-337.
- [15] De Benedetti A, Graff JR. eIF4E expression and its role in malignancies and metastases[J]. *Oncogene*, 2004, 23(18):3189-3199.
- [16] Tuxworth WJ Jr, Saghiri AN, Spruill LS, et al. Regulation of protein synthesis by eIF4E phosphorylation in adult cardiocytes; the consequence of secondary structure in the 5'-untranslated region of mRNA[J]. *Biochem J*, 2004, 378(Pt 1):73-82.
- [17] Spruill LS, McDermott PJ. Role of the 5'-untranslated region in regulating translational efficiency of specific mRNAs in adult cardiocytes[J]. *FASEB J*, 2009, 23(9):2879-2887.
- [18] Huppert JL, Bugaut A, Kumari S, et al. G-quadruplexes: the beginning and end of UTRs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(19):6260-6268.
- [19] Ko SY, Guo H, Barengo N, et al. Inhibition of ovarian cancer growth by a tumor-targeting peptide that binds eukaryotic translation initiation factor 4E[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(13):4336-4347.
- [20] Mochizuki K, Oguro A, Ohtsu T, et al. High affinity RNA for mammalian initiation factor 4E interferes with mRNA-cap binding and inhibits translation[J]. *RNA*, 2005, 11(1):77-89.
- [21] Moerke NJ, Aktas H, Chen H, et al. Small-molecule inhibition of the interaction between the translation initiation factors eIF4E and eIF4G[J]. *Cell*, 2007, 128(2):257-267.
- [22] Kentsis A, Topisirovic I, Culjkovic B, et al. Ribavirin suppresses eIF4E-mediated oncogenic transformation by physical mimicry of the 7-methylguanosine mRNA cap[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(52):18105-18110.
- [23] Assouline S, Culjkovic B, Cocolakis E, et al. Molecular targeting of the oncogene eIF4E in acute myeloid leukemia (AML): a proof-of-principle clinical trial with ribavirin[J]. *Blood*, 2009, 114(2):257-260.
- [24] Graff JR, Konicek BW, Vincent TM, et al. Therapeutic suppression of translation initiation factor eIF4E expression reduces tumor growth without toxicity[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9):2638-2648.
- [25] DeFatta RJ, Li Y, De Benedetti A. Selective killing of cancer cells based on translational control of a suicide gene[J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(7):573-578.
- [26] DeFatta RJ, Chervenak RP, De Benedetti A. A cancer gene therapy approach through translational control of a suicide gene[J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(6):505-512.
- [27] Mathis JM, Williams BJ, Sibley DA, et al. Cancer-specific targeting of an adenovirus-delivered herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene using translational control[J]. *J Gene Med*, 2006, 8(9):1105-1120.
- [28] Lee CY, Bu LX, DeBenedetti A, et al. Transcriptional and translational dual-regulated oncolytic herpes simplex virus type 1 for targeting prostate tumors[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(5):929-935.
- [29] Siegele B, Cefalu C, Holm N, et al. eIF4E-targeted suicide gene therapy in a minimal residual mouse model for metastatic soft-tissue head and neck squamous cell carcinoma improves disease-free survival[J]. *J Surg Res*, 2008, 148(1):83-89.
- [30] Byrnes K, Li BD, Holm N, et al. A novel suicide gene therapy targeting the overexpression of eukaryotic initiation factor 4E improves survival in a rat peritoneal carcinomatosis model[J]. *Surgery*, 2007, 142(2):270-275.

收稿日期:2015-04-25 编辑:王国品