

文章编号:1005-6947(2007)11-1105-03

· 文献综述 ·

eIF4E 在乳腺癌中表达的研究进展

邹萌萌 综述 吴诚义 审校

(重庆医科大学附属第一医院 内分泌外科,重庆 400016)

摘要:真核细胞翻译起始因子是调节蛋白质翻译的关键因素,作为 mRNA 帽结合磷蛋白,过度表达能使一些肿瘤相关恶性基因的蛋白质表达量发生变化,引起致癌性改变。笔者就 eIF4E 在乳腺癌中的表达、作用以及治疗研究的最新研究进展作一综述。

[中国普通外科杂志,2007,16(11):1105-1107]

关键词: 乳腺肿瘤; eIF4E; 综述文献

中图分类号: R 736.8

文献标识码: A

肿瘤的发生、发展及转移是多因素作用的结果。真核细胞翻译起始因子 eIF4E (eukaryotic translation initiation factor 4E) 在多种人类肿瘤中表现为失去控制的过度表达,在乳腺肿瘤中已证实其表达异常。

1 eIF4E 的结构

eIF4E 是一个分子量为 25KD 游离多肽,其基因位于 4q21-4q25,具有单一的 α 和/或 β 结构域(包括 8 条不平行的 β 链形成的弯曲的 β 片层以及 3 条长的 α 螺旋)。eIF4E 又是翻译启动因子 eIF4F 复合体 (eIF4E、eIF4A、eIF4G) 中的重要成员,可特异性的与真核细胞 mRNA 的 5' 末端结合, mRNA 5' m7GpppX 帽子结构与 eIF4E 空间表现凹陷的疏水口袋中两条 8 个氨基酸组成的保守残基结合,形成三明治夹心结构,此结构保证 eIF4E 能够特异的与 mRNA 5' 帽子结构结合,使其 5' 非翻译区 (5' - UTR) 解旋,参与 mRNA 的翻译,在帽依赖的翻译起始阶段起限制调控作用。

eIF4E 家族成员^[1] 有 eIF4E1、eIF4E2、eIF4E3。eIF4E1 存在于所

有的真核生物中,能与结构蛋白 eIF4G 或翻译受体蛋白 4E-BPs 特异结合,发挥调控翻译起始阶段作用。eIF4E2 只存在于多细胞动物体内,其中高表达于睾丸。eIF4E3 仅存在于脊索动物的心脏、骨骼肌、肺和脾。eIF4E2 不与 eIF4G 相互作用而只与 4E-BP1 相互作用,eIF4E3 则与之相反。与人类肿瘤生长有关的是 eIF4E1。

2 eIF4E 的作用

正常情况下细胞中 eIF4E 呈低水平表达,肩负有“看家”功能,大多数拥有短 5' - UTR 强 mRNA。这种强 mRNA 具有不到 200 个核苷酸序列、并且缺乏上游 AUGs 的 5' - UTR 的特点,在翻译时与长 5' - UTR 的弱 mRNA 竞争中处于优势,所以细胞功能得以维持。长 5' - UTR 的弱 mRNA 则具有形成稳定的二级结构的特征,还含有上游 AUGs,控制 mRNA 的翻译。平时弱 mRNA 不被翻译,然而在 eIF4E 过度表达时,弱 mRNA 中的长 5' - UTR mRNA 基因被选择性的进行翻译,相关的基因产物也上调,包括 cyclinD1、c-myc、c-fos、p23、VEGF、bFGF 等原癌基因和一些重要的细胞生长调节因子^[2-3]。这些基因产物的出现可使细胞生长加速,形态发生改变,预示着 eIF4E 具有转化细胞的作用。

2.1 eIF4E 的表达

eIF4E 在多种人类肿瘤中表现失控,包括急性髓细胞样白血病、乳腺

癌、头颈部肿瘤、肺癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌、淋巴瘤等^[4]。在老鼠模型中,eIF4E 过度表达和失调导致肿瘤数目的增加、浸润、转移^[5]。转基因表达 eIF4E 可形成各种各样的肿瘤^[6]。eIF4E 在细胞质中,作用于帽依赖的翻译起始的限速步骤。细胞核里的 eIF4E 形成核小体,在促生长的 mRNAs 核浆转运中扮演重要角色。过去的研究已经检测出帽依赖的翻译起始的磷酸化现象。eIF4E 翻译后修饰的磷酸化是在 S209。近期研究发现,eIF4E 磷酸化后增加了 mRNA 转运功能和在细胞核中的转化活性^[7]。虽然 eIF4E 磷酸化并不是翻译必须的,但核 eIF4E 的磷酸化似乎是控制 mRNA 转运的重要一步。

2.2 eIF4E 与肿瘤相关的核浆转运

eIF4E 促进特异性的 mRNA 转运,代表着在细胞里激发的一个新的生长调节点和一个新的调节通路,而这个通路一旦失去控制将会导致癌的发生。在核内^[2] eIF4E 的表达与细胞周期蛋白 (cyclin) D1 相关,并且促进核内的 cyclin D1 mRNA 的产生以及向胞浆转运,但并不改变看家基因磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 或是肌动蛋白 (actin) mRNAs 的转运。这种 eIF4E 与 cyclinD1 特异识别相互作用的基础是在 cyclinD1 mRNAs 的 3' - UTR 中一个 100nt 的序列,这个序列被认为是 eIF4E 的敏感成分 (4E-SE)。eIF4E 对 cyclin D1 mRNAs 的转运活性就是通过对 5' m7GpppX 和

收稿日期:2007-04-04;

修订日期:2007-09-21。

作者简介: 邹萌萌,女,四川广元人,重庆医科大学附属第一医院硕士研究生,主要从事乳腺癌基础与临床方面的研究。

通讯作者: 吴诚义 E-mail: NFM-WK1192@hospital-cqmu.com

4E-SE 的识别完成的。4E-SE 是 eIF4E 有效转运和转化细胞所必需的。实际上这样的敏感成分不仅仅只出现在 cyclinD1 mRNA 与 eIF4E mRNA 之间,其他与生长调节有关的 mRNAs 也能通过类似的方法被调节。

2.3 eIF4E 的抗凋亡作用

eIF4E 也发挥着抗凋亡作用,这与 eIF4E 下游区的一段 consensus 发夹结构有关。在实验中发现^[8]:在 eIF4E 介导的抗凋亡作用时,有一套 225 转录物的增加,其存在于转录物的 5' - UTR,是一个新型的 55n tRNA consensus 发夹结构,能够在预凋亡应激反应前充分作用于目标 mRNA,引起翻译激活的作用。这种作用只在 eIF4E 失去控制时出现。这些结构的发现在基因组学上有助于认识 eIF4E 调节抗凋亡的机制。

3 eIF4E 与乳腺癌

3.1 eIF4E 与乳腺癌的预后

1995 年 Kerekattr 等首次发现 eIF4E 在乳腺癌中过度表达。后来 Li 等^[9]对 I - III 期乳腺癌患者的回顾性研究中发现,在 59 例乳腺癌组织中 eIF4E 的表达水平是 55 例乳腺良性疾病组织或缩乳术后的乳腺组织表达的 3 ~ 30 倍。平均随访 40 个月发现,38 例高表达 eIF4E (与良性乳腺组织相比 > 7 倍)的肿瘤患者中,14 例乳癌复发 ($P = 0.03$),其中 11 例死亡 ($P = 0.04$); 21 例低表达 eIF4E 的患者中,仅 1 例乳腺癌复发,无死亡。因此推测高表达 eIF4E 的肿瘤患者有较高的癌症复发率以及癌症死亡率。随后他们又对 191 位 I - III 期乳腺癌患者进行了前瞻性研究^[10],根据 eIF4E 表达水平 (与良性乳腺组织 eIF4E 表达水平相比) tertile 分布将其分为高 (> 14 倍, $n = 64$)、中 (7.5 - 14 倍, $n = 61$)、低 (< 7.5 倍, $n = 66$) 3 组,5 年随访发现,中表达组的癌症复发率是低表达组的 4.1 倍 ($P = 0.037$),而高表达组癌症复发率是低表达组的 7.2 倍 ($P = 0.002$),说明癌症复发的相对危险度增加是伴随着 eIF4E 蛋白表达的升高而增加的。癌症死亡率评估中发现,高表达组是低表达组的 7.3 倍 ($P = 0.011$),而中表达组与癌症的死亡率无相关性。提示 > 14 倍

的 eIF4E 表达的患者癌症病死率增高。因此 eIF4E 蛋白水平的增高与乳腺癌预后不良密切相关,是预测乳腺癌预后的因素之一。但这种预后因子与淋巴结转移、患者年龄、种族、乳腺癌的分级、分期、ER、PR 表达情况无相关性^[11],因而 eIF4E 是一种独立的预后因素。

3.2 eIF4E 与乳腺癌的转移

肿瘤的生长及转移与血管生成密切相关,VEGF 是目前所知的作用较强的促血管生长因子,其在肿瘤血管形成和细胞增殖分化中起重要作用。乳腺癌、结肠癌、多形性成胶质细胞瘤、淋巴瘤、黑素瘤、非小细胞性肺癌、卵巢癌以及前列腺癌中都同时检测出过度表达的 eIF4E、VEGF、cyclinD1^[4]。Westem-blot 法测定^[3] I - III 期 114 例乳腺癌的 VEGF、MVD、eIF4E 的表达情况,显示 eIF4E 表达水平增加与 VEGF 水平的增加 ($r = 0.24, P = 0.01$)、MVD 增加 ($r = 0.35, P < 0.0002$) 相伴随。过度表达的 eIF4E 导致具有长 5' - UTR 的“弱 mRNA”基因产物上调,这些基因产物中最重要的就是 VEGF。观察中发现过度表达 eIF4E 的肿瘤病人比低表达 eIF4E 的肿瘤患者无瘤生存期短,易复发,并且癌症病死率高于低表达者 1.8 ~ 2.1 倍。说明在乳腺癌中增加的 eIF4E 表达,与血管生成、肿瘤的复发以及乳腺癌患者的生存有关。用免疫组织化学法分析显示^[12],eIF4E 的过度表达除与 VEGF ($P = 0.007$) 和 MVD ($P = 0.006$) 有关以外,还与 IL-8 ($P = 0.007$) 的表达有相关性。在乳腺癌组织,VEGF 和 IL-8 表达同时上调,代表着触发了新生血管生成的进程。因此 eIF4E、VEGF 和 IL-8 表达的相关性提示着肿瘤新生血管增多、血供增加、肿瘤生长、发展以及血道转移的可能性增加。

3.3 eIF4E 与乳腺癌的复发

近期的研究发现,eIF4E 引起乳腺癌复发与抗放射性激酶 (TLK1B) 的失调有关。TLK1B 存在于 5' - UTR, TLK1B 的失调,与细胞分裂和复制的缺乏有关,并且在细胞株中已经证实,TLK1B 过度表达对放射线有抵抗作用。肿瘤细胞体外培养试验中,eIF4E 过度表达的肿瘤细胞出现相应的 TLK1B 增高的现象。Norton 等^[13]在 I - III 期乳腺癌患者的前瞻性

研究中发现,eIF4E 和 TLK1B 都高表达于乳腺癌中,而乳腺病中表达较低。87 例浸润型乳腺癌患者 eIF4E 和 TLK1B 的表达水平分别是 11 位良性乳腺病患者 eIF4E 和 TLK1B 的表达水平的 9.5 倍和 9.4 倍。TLK1B 表达程度与 eIF4E 表达的程度密切相关 ($r = 0.39, P = 0.001$),两者都独立于年龄、种族、乳腺癌的分级、分期、ER、PR 等临床参数。Wolfort 等^[14]对经过放射治疗的乳腺癌患者的复发情况进行了前瞻性研究,158 例接受过放射治疗的 I - III 期乳腺癌患者中,eIF4E 和 TLK1B 同时高表达的复发率高,TLK1B 高表达组是低表达组复发率的 3 倍 ($P = 0.036$)。提示 eIF4E 高表达引起的癌症复发与 TLK1B 相关,这可能是 eIF4E 在乳腺癌预告不良后果的又一机制。

4 eIF4E 表达过多的治疗

4.1 eIF4E 通过 mTOR 调节磷酸化

eIF4E 凸面与 eIF4G 结合有加强 eIF4E 和帽结构结合的能力,eIF4E-eIF4G 复合体体现出 eIF4E 最佳活性^[15]。eIF4E 的活性通过小型的对热稳定的磷蛋白,即 eIF4E 结合蛋白 (4E-BPs) 被抑制,其中 4E-BP1 是目前熟知的^[16]。4E-BP1 结合 eIF4E 的方式与 eIF4G 一样,但缺乏 eIF4E 与 eIF4G 之间的相互作用^[17]。当 4E-BP1 高度磷酸化时,不能与 eIF4E 结合,因而 eIF4E 与 eIF4G 结合。mTOR 信号途径是细胞内重要信号途径,该途径在进化上高度保守,主要通过控制蛋白合成来调节细胞生长。雷帕霉素 (rapamycin) 是 mTOR 特异性抑制剂^[18],在 Jeremy 等^[19]的研究认为,rapamycin 对 mTOR 的抑制作用是通过 PI3K 依赖的 Mnk 调节机制实现的。在缺乏 PI3K 的细胞或被敲除 Mnk1、Mnk2 的细胞中,rapamycin 失去作用,eIF4E 磷酸化增多。4E-BP1 磷酸化的出现是多个部位,这些部位通过 rapamycin 对 mTOR 活性的抑制而被控制,故某些癌细胞的增生对 rapamycin 高度敏感。通过 rapamycin 处理后的癌细胞,减少了 4E-BP1 的磷酸化,阻断了 eIF4E 与 eIF4G 的结合,最终减少了蛋白合成^[20]。因此认为 mTOR 抑制剂是通过理解 eIF4E 功能控制和定位,通过 mTOR 调节可能提供新的抗癌治疗的机会。

4.2 5'末端的 mRNA7 甲基鸟苷帽结构相似物的调节

最近发现,病毒唑也能够调节 eIF4E 介导的致癌转变。eIF4E 的致癌特性与 mRNA5' m7GpppX 结构直接相关。Alex 等^[21]观察到抗病毒鸟苷类似物——病毒唑用微摩尔的量通过其 7 甲基鸟苷 mRNA 帽结构结合 eIF4E,与 eIF4E 竞争 mRNA 的结合,最终抑制细胞的翻译起始。在体外的鼠类细胞试验,体内的人类鳞状细胞癌的老鼠模型,以及从患者处得到的急性髓内非白血性白血病细胞的菌落培养试验,都显示出病毒唑有抑制 eIF4E 介导的致癌转化的潜力。但在功能上病毒唑并没有 7 甲基鸟苷 mRNA 帽子结构的作用。通过化学交联分析、帽亲和力和色谱仪、帽依赖的翻译分析方法评估病毒唑三磷酸盐对 eIF4E 与 7 甲基鸟苷 mRNA 帽相互作用的干扰能力,显示病毒唑作为帽子结构类似物,并没有显示出帽子结构的功能^[22]。故病毒唑只是与 5'末端的 mRNA7 甲基鸟苷帽结构相似,通过结构竞争调节翻译起始,选择性分裂 eIF4E 亚细胞结构以及调节 mRNA 的转运和翻译,而减少致癌基因的水平。这些发现描述了病毒唑抗癌的可能性。

综上所述,抑制 eIF4E 表达可以减少相关肿瘤基因的表达。eIF4E 过度表达与组织恶变的因果关系尚未确定,确切的翻译起始因子的作用机制亦不明确。根据 eIF4E 在恶性肿瘤中的超常表达推测,eIF4E 可能接受多种肿瘤转移因子的共同调节,其表达量的变化是多种因子通过多条信号传递通路的激活而共同作用 eIF4E 基因的结果。

参考文献:

[1] Joshi B, Cameron A, Jagus R, *et al.* Characterization of mammalian eIF4E-family members [J]. *Eur. J. Biochem*, 2004, 271 (1): 2189 - 2203.

[2] Culjkovic B, Topisirovic I, Skrabanek L, *et al.* eIF4E promotes nuclear export of cyclin D1 mRNAs via an element in the 3' UTR [J]. *J Cell Biol*, 2005, 169 (2): 245 - 256

[3] Byrnes K, White S, Chu Q, *et al.* High eIF4E, VEGF, and Microves-

sel Density in Stage I to III Breast Cancer [J]. *Ann Surg*, 2006, 243 (5): 684 - 692.

[4] Yang SX, Hewitt SM, Steinberg SM, *et al.* Expression levels of eIF4E, VEGF, and cyclin D1, and correlation of eIF4E with VEGF and cyclin D1 in multi-tumor tissue microarray [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17 (2): 281 - 287.

[5] Graff JR, Zimmer SG. Translational control and metastatic progression: enhanced activity of the mRNA cap-binding protein eIF-4E selectively enhances translation of metastasis-related mRNAs [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20 (3): 265 - 273.

[6] Ruggiero D, Montanaro L, Ma L, *et al.* The translation factor eIF-4E promotes tumorigenesis and cooperates with c-Myc in lymphomagenesis [J]. *Nat Med*, 2004, 10 (5): 484 - 486.

[7] Topisirovic I, Ruiz-Gutierrez M, Borden KL. Phosphorylation of the Eukaryotic Translation Initiation Factor eIF4E Contributes to Its Transformation and mRNA Transport Activities [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (23): 8639 - 8642.

[8] Larsson O, Perlman DM, Fan D, *et al.* Apoptosis resistance downstream of eIF4E: posttranscriptional activation of an anti-apoptotic transcript carrying a consensus hairpin structure [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34 (16): 4375 - 4386.

[9] Li BDL, McDonald JC, Nassar R, *et al.* Clinical outcome in stage I to III breast carcinoma and eIF4E overexpression [J]. *Ann Surg*, 1998, 227 (5): 756 - 761.

[10] Li BDL, 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): 732 - 739.

[11] McClusky DR, Chu Q, Yu H, *et al.* A Prospective Trial on Initiation Factor 4E (eIF4E) Overexpression and Cancer Recurrence in Node-Positive Breast Cancer [J]. *Ann Surg*, 2005, 242 (4): 584 - 592.

[12] Zhou S, Wang GP, Liu C, *et al.* Eukaryotic Initiation Factor 4E (eIF4E) and angiogenesis: prognostic markers for breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2006, 30 (6): 231.

[13] Norton KS, McClusky D, Sen S, *et al.* TLK1B is elevated with eIF4E overexpression in breast cancer [J]. *Surg Res*, 2004, 116 (1): 98 - 103.

[14] Wolfort R, de Benedetti A, Nuthalapaty S, *et al.* Up-regulation of TLK1B by eIF4E overexpression predicts cancer recurrence in irradiated patients with breast cancer [J]. *Surgery*, 2006, 140 (2): 161 - 169.

[15] von Der Haar T, Ball PD, McCarthy JE. Stabilization of eukaryotic initiation factor 4E binding to the mRNA 5'-Cap by domains of eIF4G [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (39): 30551 - 30555.

[16] Beugnet A, Wang X, Proud CG. The TOR-signaling and RAIP motifs play distinct roles in the mTOR-dependent phosphorylation of initiation factor 4E-binding protein 1 in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (42): 40717 - 40722.

[17] Bjornsti MA, Houghton PJ. Lost in translation: dysregulation of cap-dependent translation and cancer [J]. *Cancer Cell*, 2004, 5 (6): 519 - 523.

[18] Christopher G. Proud. Control of Translation Initiation Factor eIF4E by the Mammalian Target of Rapamycin [J]. *AACR Education Book*, 2006, 4 (1): 85 - 88.

[19] Wang X, Yue P, Chan CB, *et al.* Inhibition of mammalian target of rapamycin induces phosphatidylinositol 3 kinase-dependent and Mnk-mediated eIF4E phosphorylation [J]. *Mol Cell Biol*. 2007, 8 (27): [Epub ahead of print].

[20] Culjkovic B, Topisirovic I, Skrabanek L, *et al.* eIF4E promotes nuclear export of cyclin D1 mRNAs via an element in the 3' UTR [J]. *J Cell Biol*, 2005, 169 (3): 245 - 256.

[21] Kentsis A, Topisirovic I, Culjkovic B, *et al.* Ribavirin suppresses eIF4E-mediated oncogenic transformation by physical mimicry of the 7-methyl guanosine mRNA cap [J]. *PNAS*, 2004, 101 (52): 18105 - 18110.

[22] Yan Y, Switkin Y, Lee JM, *et al.* Ribavirin is not a functional mimic of the 7-methyl guanosine mRNA cap [J]. *RNA*, 2005, 11 (12): 1762 - 1766.