

文章编号:1005-6947(2006)11-0861-03

· 综述 ·

Survivin 研究进展

王新华, 文红波 综述 曾跃红 审校

(中南大学湘雅医学院益阳临床学院 临床检验中心, 湖南 益阳 413000)

摘要: survivin 是新发现的凋亡抑制基因家族成员。主要通过抑制 caspase-3, caspase-7 而阻断细胞凋亡过程, 与细胞增殖、分裂密切相关; 主要分布于胚胎及分化未成熟的组织, 同时高表达于人类各种肿瘤组织中。survivin 是一种癌基因, 参与肿瘤的发生发展; 是一个有潜在价值的肿瘤标志物, 是肿瘤靶向治疗的一个很好的靶基因蛋白。

关键词: 基因, survivin; 基因表达; 基因靶效应/发展趋势; 综述文献

中图分类号: R341.2

文献标识码: A

survivin 是新近发现的一种结构独特的哺乳类凋亡抑制蛋白 (inhibition apoptosis protein, IAP), 表达于人与鼠的胚胎发育组织和人类大多数肿瘤组织, 但在正常成人组织不表达 (胸腺除外)^[1]; 其与肿瘤发生、发展有关。survivin 还参与细胞周期调控。此特征使其有望成为一种广谱的肿瘤诊断标志物。以 survivin 的基因为靶点的基因治疗, 为肿瘤的治疗提供了新的思路。笔者就上述问题作一综述。

1 survivin 的生物学特征

survivin 是经效应细胞蛋白酶受体 1 (effector cell protease receptor-1, EPR-1) c-DNA 在人类基因组库的杂交筛选中分离出来的。survivin 和 EPR-1 位于染色体 (17q25) 的同一基因族, 长度范围在 75 ~ 130kb, 分别由不同的转录 mRNA (1.96kb 和 1.3kb) 所编码^[2]。survivin 是由 142 个氨基酸组成的蛋白质, 它仅含有单一杆状病毒凋亡抑制蛋白重复序列 (BIR) 功能区,

无环指结构^[3]。它独立于 bcl-2, 表达于胚胎和发育的胎儿组织, 但在终末分化的成人组织中表达, 这一特点有利于胚胎与胎儿组织的内稳和分化^[1-4]。survivin 基因有 4 个外显子和 3 个内含子^[5]; 2811 处有一个开放阅读框, 2560-2920 是 survivin 基因的无 TATA 启动子和 GC 富集区^[2]。在 survivin 所含的 BIR 分子中, Cys46-Pro47-Thr483 个氨基酸插入序列将 BIR 分成两半^[2]。BIR 分子中含有对抑制凋亡有重要作用的氨基酸残基 Trp67, Pro33 和 Cys84, 通过这些残基与 caspase3 和 caspase7 结合而抑制 caspase 的活性; 在羟基端有一由 40 个氨基酸组成的双螺旋结构, 通过双螺旋结构和细胞的分裂微管 (microtubule) 结合, 抑制细胞凋亡^[6-7]。

2 survivin 与细胞凋亡

survivin 的表达与细胞增殖、分裂有关。survivin 在胚胎组织中规律性表达, 参与细胞的生长、分化。Kobayashi 等^[8-9]研究发现, 有细胞增殖的组织均有 survivin 的表达。Fengzhi 等^[7]用细胞分裂阻断剂分别将 HeLa 细胞阻断在 G₁ 期、S 期和 G₂/M 期; 检测细胞内源性 survivin RNA 表达, 发现在 G₁ 期不能检获 survivin RNA, 而在 S 期 survivin RNA 表达增加 6.2 倍, G₂/M 期 survivin

RNA 表达上调 40 倍。survivin 基因含有多转录起始点 (multiple transcription start sites), 调节 G₂/M 期调节基因表达的半衰期。该基因依赖细胞增殖信号介导而进入核内, 与细胞周期调节子 cdk4 结合, 导致 cdk2/cyclin 的激活和 Rb 磷酸化。survivin/cdk4 的形成使 p21 释放, 使 cdk4 与 Pro-caspase 作用而抑制细胞凋亡^[10]。survivin 能通过阻止 caspase 激活, 抑制 Bax, Fas 和足叶乙甙 (etoposide) 等各种刺激诱导的细胞凋亡^[5]。caspase 激活是凋亡推进的关键环节; survivin 可通过阻止 caspase-9 前体的构象改变以阻止下游 caspases-3, caspases-6 和 caspases-7 前体的蛋白分解过程, 从而抑制凋亡信号的传导。survivin 使裂解的 caspase-3 或 caspase-7 黏合在 bcl-2 的下游, 直接抑制蛋白酶 caspase-3 和 caspase-7 进而抑制细胞凋亡^[8-10]。survivin 还能通过抑制细胞色素 C 的释放, 在线粒体水平参与抗凋亡, 并作用于各种凋亡通路末端效应子^[5]。

3 survivin 在肿瘤组织中的表达

survivin 可广泛表达于人类各种肿瘤组织。尽管目前尚缺乏直接的证据证明它是一种癌基因, 但大量的研究表明, survivin 在肿瘤的发生、发展中起重要作用。体内、外研究发现, survivin

收稿日期: 2006-03-22;

修订日期: 2006-07-06。

作者简介: 王新华, 男, 湖南益阳人, 中南大学湘雅医学院益阳临床学院副主任检验技师, 主要从事临床免疫方面的研究。

通讯作者: 曾跃红 E-mail: 13907379839@hnmcc.com。

可在多种转化细胞系中表达,并且所有人类最常见的肿瘤组织,如肺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌和乳腺癌以及在约50%高分化的非霍奇金淋巴瘤中亦有表达^[3]。Lu^[1-5]用免疫组织化学(免疫组化)分析了174例I~III期胃癌,其中60例(34.5%)阳性。Kawasaki等^[1]报道survivin在结直肠癌中阳性表达为53.2%。王宇令等^[11]报道survivin在胰腺癌中阳性表达为74.2%。Tanaka等^[12]报道167例I~III期乳腺癌中survivin 118例(70.7%)阳性。Monzo等^[13]用逆转录-多聚酶链反应(RT-PCR)分析83例非小细胞性肺癌(NSCLC),发现85.5%survivin表达阳性。Swana等^[14]和Childino等^[15]报道survivin在膀胱癌和皮肤鳞状上皮细胞癌中的表达分别为77.8%和92%。沈汉斌等^[16]报道survivin在胆囊癌中阳性表达为66.7%。Grossman等^[7]用免疫组化检查30例恶性黑色素瘤时发现,转移性的15例survivin表达均阳性,浸润性的15例有13例阳性。

survivin在恶性肿瘤中的表达具有高度选择性,并且与预后不佳、肿瘤复发有一定关系。此外,鉴于survivin在不同发育时期的胚胎组织广泛表达的特点^[3],推测恶性肿瘤细胞survivin的重新表达可能与获得异常凋亡能力有关。survivin在肿瘤组织高表达而在成人终末分化组织不表达的特征,使其有望成为一种广谱的肿瘤诊断标志物^[17]。

4 survivin 在神经胶质瘤中的表达

近年来研究发现survivin与胶质瘤的关系十分密切。Adida等^[2-3,9]用免疫组化分析了72例成神经细胞瘤,其survivin阳性表达率为47%(34/72),组织学形态较差组的survivin阳性率较高,为73.9%(17/23),而组织学形态较佳组survivin阴性率较高,为60%(15/25);III,IV级阳性表达较多,为60%(15/25),I,II级阴性表达较多,为64%(25/39)。Azuhata等^[18]观察了15例化疗前的原发性成神经细胞

瘤,7例复发者全部表达survivin,而8例未复发者未见表达。Chakravarti^[19]用蛋白印迹法定量测定92例冰冻胶质瘤组织,发现survivin表达的患者总生存期明显缩短,多形性胶质母细胞瘤(GBM)患者比其他胶质瘤患者有相当高的survivin阳性率和表达水平。Das^[20]用免疫组化的方法测定39例原发多形性胶质母细胞瘤中survivin和p53的表达,并以末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧三磷酸尿苷缺口末端标志物(TUNEL)检测细胞凋亡,发现survivin在将近80%(31/39)的标本中被表达。中、高水平的survivin表达与凋亡细胞的缺乏有关联。Sasaki^[21]利用抗人survivin抗体(SURV11-A)测定112例原发中枢神经系统肿瘤中survivin的表达,发现大多数弥漫性星形细胞瘤、巨细胞或神经胶质细胞瘤和神经胶质肉瘤具有较强的survivin免疫反应性。survivin表达的强度与肿瘤的分级有相关趋势,在多形性胶质母细胞瘤中表达最强。提示survivin表达在神经胶质瘤中有明确的预后价值^[21-23]。

5 survivin 与肿瘤治疗

survivin因其独特的生物学特性为肿瘤治疗的许多方面(如凋亡、增殖、血管生成)提供了新的靶向^[5,20-25]:(1)survivin突变体。survivin的变异体survivin-2B因BIR结构域的突变而失去抗凋亡的特性。转染显性阴性突变体可降低肿瘤生长的潜能。(2)反义survivin。ERP-1的诱导表达引起内源性survivin表达下调,增加凋亡,抑制转化细胞生长。由于survivin和ERP-1位于染色体(17q25)的同一基因族,而且两个基因的编码序列广泛互补,故通过两个天然翻译转录物的相互作用可以调节细胞凋亡。(3)某些化疗药。如长春新碱、诺考达唑(nocodazole)等微管破坏因素抑制survivin和微管相互作用,导致caspase-3活性增加,诱导G₂/M期细胞凋亡^[24-26]。

肿瘤的形成是一个综合因素作用

的结果,肿瘤细胞凋亡亦受到复杂的信号网络调节。鉴于survivin在肿瘤的诊断和治疗上有潜在的价值,以survivin基因为靶点的基因治疗,将为肿瘤的治疗提供新的思路。

6 survivin 的实验室检测

随着survivin的倍受重视,其实验室检测技术也日趋成熟。目前主要从基因、组织、血清学三方面进行:(1)RT-PCR和PCR检测survivin的表达水平^[11,13,24,26],同时用TUNEL检测细胞凋亡。(2)免疫组化法^[21-26]。技术最完善;试验时标本常规经福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片,常规苏木素伊红(HE)染色复染,链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶连接(SP)免疫组化染色;由2名检验医师双盲阅片;观察切片组织类型,染色阳性细胞的分布及免疫组化特征,棕黄色为阳性,阳性细胞20%~40%为弱阳性(+),40%~60%为中度阳性(++),大于60%为强阳性(+++)。(3)蛋白印迹分析法^[19]定量检测survivin蛋白。(4)酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清或组织浸液中survivin蛋白含量。概言之,survivin作为一种新的凋亡抑制蛋白,参与调节胚胎细胞生理发育的各个方面。其在恶性肿瘤组织中表达而在正常成熟组织不表达,与细胞永生化和癌变有关。作为肿瘤诊断的标志物和治疗靶点的研究,已显示survivin有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, *et al.* Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22):5071-5074.
- [2] Ambrosini G, Adida C, Sirugo G, *et al.* Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by survivin gene targeting [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(18):11171-11182.

- [3] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. *Nat Med*, 1997, 3 (8): 917 - 921.
- [4] 明学志,尹浩然. Survivin 与肿瘤 [J]. *国外医学肿瘤学分册*, 1999, 26(4): 201 - 202.
- [5] Tamm I, Wang Y, Sausville E, *et al.* IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs [J]. *Cancer Res*, 1998, 58 (22): 5315 - 5320.
- [6] Hauser Hp, Bardroff M, Pyrowlakis G, *et al.* A giant ubiquitin conjugating enzyme related to IAP apoptosis inhibitor [J]. *J Cell Biol*, 1998, 141 (6): 1415 - 1422.
- [7] Li F, Ambrosini G, Chu Ey, *et al.* Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin [J]. *Nature*, 1998, 396 (6711): 580 - 588.
- [8] Kobayashi K, Hatano M, Otaki M, *et al.* Expression of a murine homologue of the inhibitor of apoptosis protein is related to cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (4): 1457 - 1462.
- [9] Adida C, Crotty PL, McCrath J, *et al.* Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation [J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(1): 43 - 49.
- [10] Suzuki A, Ito T, Kawano H, *et al.* Survivin initiates procaspase 3 / p21 complex formation as a result of interaction with Cdk4 to resist Fas-mediated cell death [J]. *Oncogene*, 2000, 19 (10): 1346 - 1353.
- [11] 王宇令,刘源,张建勋,等. survivin 在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌增殖活性的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14 (6): 23 - 25.
- [12] Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, *et al.* Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6 (1): 127 - 134.
- [13] Monzo M, Rosell R, Felip E, *et al.* A novel anti-apoptosis gene. Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in one-small-cell-drug cancers [J]. *Clin Cancer*, 1999, 17 (7): 2100 - 2104.
- [14] Swana HS, Grossman D, Anthony Jn, *et al.* Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (6): 452 - 453.
- [15] Childino C, Cesinaro Am, Ottant D, *et al.* Communication: expression of the novel inhibitor of apoptosis survivin in normal and neoplastic skin [J]. *J Invest Dermatol*, 1999, 113 (3): 415 - 418.
- [16] 沈汉斌,郑启昌. 胆囊癌中 survivin 的表达及其与 CD44v6 和 nm23 基因表达的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14 (4): 59 - 62.
- [17] 杨建辉,张一楚. Survivin 与恶性肿瘤 [J]. *上海医学*, 2001, 24 (7): 391 - 393.
- [18] Azuhata T, Scott D, Takemizawa S, *et al.* The inhibitor of apoptosis protein surviving is associated with high-risk behavior of neuroblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36 (12): 1785 - 1791.
- [19] Chakravarti A, Noll E, Black P, *et al.* Quantitatively determined Survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (4): 1063 - 1068.
- [20] Das A, Tanw L, Teo J, *et al.* Expression of surviving in primary glioblastomas [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2002, 128 (6): 302 - 306.
- [21] Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, *et al.* Expression of Survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system [J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2002, 104 (1): 105 - 109.
- [22] 姚志刚,焦保华. Survivin 与胶质瘤研究进展 [J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 2002, 29 (6): 531 - 534.
- [23] 涂艳阳,徐如详. survivin 基因与恶性胶质瘤 [J]. *广东医学*, 2002, 23 (10): 1105 - 1107.
- [24] 杨军,胡新华,刘程伟,等. 转染反义寡脱氧核苷酸对移植血管内膜增生的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15 (1): 59 - 60.
- [25] 王卫东,陈正堂. 凋亡抑制因子 survivin 的研究进展 [J]. *国外医学肿瘤学分册*, 2001, 28 (4): 250 - 251.
- [26] 郭万宏,成诗银,张志中,等. 凋亡抑制蛋白 - Survivin 基因的克隆和表达 [J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25 (5): 432 - 434.