

PRDX 家族蛋白与肿瘤的发生发展

吕丽娜¹, 黄赞松²①, 王小超¹

(1. 右江民族医学院附属医院血液内科, 广西 百色 533000 E-mail: 247581930@qq.com;

2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000)

摘要: 过氧化物酶(Peroxiredoxin, PRDX)蛋白广泛存在于人体组织中, 参与调控多种疾病的发生和发展。PRDX 家族蛋白主要功能为清除自由基, 还参与调控肿瘤微血管的生成、调控自然杀伤细胞杀伤能力以及调节肿瘤免疫等方面, 在各系统恶性肿瘤组织细胞中显著高表达, 可能是具有巨大诊断价值的候选肿瘤标志物。

关键词: Peroxiredoxin 蛋白; 肿瘤; 自由基

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)02-0188-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.02.024

过氧化物酶(Peroxiredoxin, PRDX)是在生物体内普遍表达的抗氧化酶, 其生理作用主要是清除自由基, 避免细胞受到自由基损伤。目前已知哺乳动物中存在六种 PRDX 亚型(PRDX1-6)。目前越来越多的研究发现 PRDX 家族蛋白在多种恶性肿瘤的发生、发展过程中发挥着关键的作用^[1], 因此本文拟对 PRDX 家族蛋白在恶性肿瘤的作用的研究结果和最新进展进行综述如下。

1 PRDX 家族概述

1.1 PRDX 家族的结构 哺乳动物中的 PRDX 家族有 6 种亚型, 通常依据半胱氨酸残基的数量分为 1-Cys 与 2-Cys 两种类型, 其中 PRDX1、2、3、4、5 属于 2-Cys 亚型, 而 PRDX6 是 1-Cys 类。序列同源性分析发现 PRDX1-4 的氨基酸序列具有较高的相似性, 而 PRDX5 与同一家族的其他蛋白氨基酸序列具有较低的相似性, 它们之间的相似性约为 10%, 而 PRDX6 和同一家族的其他蛋白序列相似性大致为 40%^[2]。各亚型在细胞中的分布不一, PRDX1、PRDX2 以及 PRDX6 在胞质中表达较高, PRDX3 在细胞线粒体内表达较明显, PRDX5 在亚细胞定位表达上无特异性, 多种细胞器中均有表达^[2]。

1.2 PRDX 家族蛋白的功能 研究者对 PRDX 家族蛋白功能的认识主要集中于其抗氧化作用, PRDX 家族蛋白具有清除活性氧、活性氮以及硫自由基的作用, 并通过这一机制保护细胞免受活性氧分子的损伤^[3]。PRDX 家族蛋白在多种组织来源的恶性肿瘤中显著地表达增高, 表达水平和肿瘤的恶性程度、复发以及预后具有密切的关系。PRDX 家族蛋白作为机体内重要的氧化还原关键酶, 参与了调控恶性肿瘤的发生和发展全过程。有研究报道, PRDX 家族蛋白在恶性肿瘤细胞中除了通过氧化还原相关通路发挥作用, 它

们还能通过氧化还原机制以外的方式调控肿瘤的发生和发展^[4]。PRDX 在细胞核内还参与多种基因的转录表达调控, PRDX1 与多种关键的转录因子或转录调控因子(NF- κ B、c-Myc 以及雄激素受体)具有分子间相互作用, 并可通过这样的机制影响转录因子或转录调控因子的活性, 从而参与调控这些转录相关因子的下游基因表达^[5]; 此外, PRDX 蛋白可通过调节免疫细胞的功能和细胞因子、炎症因子的表达以及分泌进而参与调节肿瘤的发生、发展进程^[6]。

2 PRDX 家族蛋白与肿瘤

2.1 PRDX 家族蛋白与肿瘤微环境 肿瘤细胞或肿瘤组织所在的机体内环境为肿瘤微环境, 其直接参与肿瘤发生的起始阶段以及肿瘤的进展。相关研究指出, PRDX 家族蛋白在肿瘤的微环境中发挥着重要的调控作用。PRDX1 可通过与 TLR4 和 MyD88 等分子作用促进血管生成因子、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 和- β 等细胞因子或炎症介质的分泌, 这些因子的表达上调发挥着促进肿瘤细胞生长、内皮细胞增殖以及加速新生血管形成的关键作用^[7]。另有研究显示, PRDX1 能够促进 NF- κ B 结合在 HIF-1 α 的启动子序列上, 进而上调 HIF-1 α 的 mRNA 转录, HIF-1 α 的过表达则进一步促进血管生成因子的表达以及肿瘤新生血管的生成^[8]。PRDX 家族的其他成员也对肿瘤微血管具有调控作用, 研究显示大肠癌组织中 PRDX2 的表达水平和肿瘤微血管生成具有显著相关性, PRDX2 通过促进血管生成因子的磷酸化, 继而促进肿瘤微血管的生成^[9]。还有研究显示在过表达 PRDX6 的小鼠肺恶性肿瘤移植模型中, VEGF 的蛋白表达水平与 PRDX6 呈正相关^[10]。

有研究报道, PRDX1 基因缺失的小鼠自然杀伤细胞的杀伤能力显著降低, 而来自该小鼠的成纤维细胞

① 通信作者, E-mail: 1019846481@qq.com

的增殖活性明显提高,这些实验结果提示 PRDX1 可能发挥着抑癌基因的功能^[11]。此外,PRDX1 蛋白可以通过影响硫氧还蛋白和硫氧还蛋白还原酶的酶活性来调控自然杀伤细胞的杀伤肿瘤细胞的活性。如果抑制硫氧还蛋白和硫氧还蛋白还原酶的活性,自然杀伤细胞杀伤肿瘤细胞的活性将出现显著的下降^[12]。PRDX4 具有细胞外分泌的特性,外分泌的 PRDX4 可通过延缓 ERK1/2 激酶的磷酸化激活和 Ca^{2+} /NFATc1 通路的信号转导来调节恶性肿瘤细胞的破骨作用^[13]。

2.2 抗 PRDX 家族蛋白免疫原性与肿瘤免疫 肿瘤微环境是机体细胞发挥正常生理功能的重要场所,目前的研究显示免疫微环境在恶性肿瘤的发生、发展过程中所起的作用越来越受到重视^[14]。研究表明,PRDX 家族蛋白可通过多种方式参与肿瘤免疫的调控。有研究者利用炎症性肠病相关基因文库与另一炎症性肠病患者的血清进行交叉反应,从中筛选出 PRDX6 的抗体,临床组织样本免疫组化分析显示 PRDX6 在炎症性肠病的组织中具有较高的表达水平,而 PRDX6 抗体亦在该病患者的血清中显著升高。越来越多的研究显示抗 PRDX 家族蛋白的自身抗体存在于多种人类恶性肿瘤细胞中。在非小细胞型肺癌细胞中,PRDX1 蛋白的表达水平出现明显的上调,而患者血清中抗 PRDX1 蛋白的自身抗体水平也出现明显的提高,这些自身抗体能够抑制机体的体液免疫活性。此外,在年轻乳腺癌患者的血清中 PRDX2 蛋白自身抗体也出现显著的升高;抗 PRDX2、6 蛋白的自身抗体在前列腺癌患者的血清中出现了显著的升高。

肿瘤细胞可表达 IgG,而 IgG 的表达可与 RACK1、RAN 等 GTP 相关分子相互作用,发挥抑制肿瘤细胞生长的功能;有研究显示,下调 IgG 的表达后,PRDX1 蛋白在肿瘤细胞内的表达水平出现上升,进而通过其抗氧化活性清除细胞内的多种自由基,从而影响肿瘤细胞的生长^[15]。一项研究通过检测黑色素瘤细胞表达谱和细胞毒性 T 细胞克隆筛选实验鉴定出 HLA-A2 限制的肿瘤特异性抗原分子,进一步的分析发现该特异性抗原分子是 PRDX5 的剪接异构体表达产物,该特异性抗原分子能被 HLA-E2 限制性的 CD8 阳性 T 细胞识别^[16]。

2.3 PRDX 与肿瘤诊断 组织或细胞病理学检查是肿瘤诊断的金标准。目前研究显示,PRDX 在多种肿瘤组织、血清中表达异常升高,提示可能是肿瘤诊断的候选标志物。研究人员在大样本分析发现肺癌患者的癌细胞中 PRDX1 蛋白的表达水平出现显著上调^[17],近些年来的研究还显示,PRDX1 蛋白在多种恶性肿瘤中(例如胰腺癌、食管癌、间皮瘤、乳腺癌、舌癌和膀胱癌)的蛋白或 mRNA 水平出现显著的过表达。大样本

的分析发现 PRDX1 蛋白的过表达可能促进了恶性肿瘤的局部复发和进展,并且与恶性肿瘤的临床病理特征也表现出一定的相关性^[17]。一些蛋白质组学相关研究发现,肾透明细胞癌中 PRDX6 表达明显增高。研究者还发现 PRDX6 在大鼠肺癌组织中过表达^[17]。此外,比较正常乳腺细胞系(MCF-10A)和乳腺癌细胞系(MCF-7)中 PRDX6 的蛋白表达和蛋白功能,证实 PRDX6 在乳腺癌细胞系中过表达,若抑制 PRDX6 表达可增强双氧水诱导的细胞凋亡^[17]。另有一些研究使用二维电泳和质谱分析法发现,PRDX6 在甲状腺肿瘤组织中显著地高表达^[18]。Xu 等证实了 PRDX6 在肝癌组织细胞中也存在过表达^[19]。除了 PRDX1、6 以外,PRDX 家族成员的其他蛋白在多种恶性肿瘤中的关键作用也进行了许多的研究^[20]。PRDX2 蛋白在肝癌和乳腺癌中的表达水平常常出现显著的上调^[21-22]。目前的研究显示,PRDX3 蛋白在间皮瘤、乳腺癌、肝癌和肺癌中往往出现过表达,提示其可能具有癌基因的功能^[23-24]。此外,PRDX4 蛋白则在乳腺癌细胞中过表达^[25]。

3 小结与展望

PRDX 家族蛋白的研究逐渐成为当前的热点,除对其主要生理功能的研究以外,研究人员对其在肿瘤发生发展中所发挥的功能和涉及到的分子机制进行了更多的探索。除了本文所述肿瘤微环境、肿瘤免疫和肿瘤诊断等方面,有一些研究报道了 PRDX 家族蛋白与肿瘤相关的更多新颖的功能,例如激活 Hedgehog 通路促进结直肠癌干细胞干性^[26]、表观遗传学机制参与调控 PRDX 在肿瘤细胞中表达^[27]、调控生物节律^[28]、调控肿瘤细胞脂质代谢^[29]、调控 DNA 复制体的活性^[30]等,目前对于这些 PRDX 家族蛋白的新功能如何参与肿瘤的发生发展、如何影响药物治疗的敏感性、如何影响患者预后等方面需要更进一步的研究。随着研究的深入,不仅将有助于我们全面地认识 PRDX 家族蛋白功能的复杂性和重要性,而且对于多种肿瘤的诊断、治疗策略选择以及患者预后评估等方面具有重要意义。

参考文献:

- [1] 李珏,陈立新,张沛峰,等.胃癌患者血清活性氧、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶水平观察[J].右江民族医学院学报,2013,35(4):460-461.
- [2] Wood ZA, Schroder E, Robin Harris J, et al. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins[J]. Trends in Biochemical Sciences,2003,28(1):32-40.
- [3] Sue Goo Rhee. Overview on Peroxiredoxin[J]. Molecules and Cells,2016,39(1):1-5.
- [4] Ishii T, Warabi E, Yanagawa T. Novel roles of peroxiredoxins in inflammation, cancer and innate immunity[J]. J

- Clin Biochem Nutr, 2012, 50(2):91-105.
- [5] Neumann CA, Cao J, Manevich Y. Peroxiredoxin 1 and its role in cell signaling[J]. Cell Cycle, 2009, 8(24):4072-4078.
- [6] Knoop B, Argyropoulou V, Becker S, et al. Multiple Roles of Peroxiredoxins in Inflammation[J]. Mol Cells, 2016, 39(1):60-64.
- [7] Ledgerwood EC, Marshall JW, Weijman JF. The role of peroxiredoxin 1 in redox sensing and transducing[J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 617:60-67.
- [8] Riddell JR, Maier P, Sass SN, et al. Peroxiredoxin 1 stimulates endothelial cell expression of VEGF via TLR4 dependent activation of HIF-1 α [J]. PLoS One, 2012, 7(11):e50394.
- [9] Zhang S, Fu Z, Wei J, et al. Peroxiredoxin 2 is involved in vasculogenic mimicry formation by targeting VEGFR2 activation in colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2015, 32(1):414.
- [10] Yun HM, Park KR, Lee HP, et al. PRDX6 promotes lung tumor progression via its GPx and iPLA2 activities [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 69:367-376.
- [11] Neumann CA, Krause DS, Carman CV, et al. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression[J]. Nature, 2003, 424(6948):561-565.
- [12] Siernicka M, Winiarska M, Bajor M, et al. Adenanthin, a new inhibitor of thiol-dependent antioxidant enzymes, impairs the effector functions of human natural killer cells[J]. Immunology, 2015, 146(1):173-183.
- [13] Rafiei S, Tiedemann K, Tabaries S, et al. Peroxiredoxin 4: a novel secreted mediator of cancer induced osteoclastogenesis[J]. Cancer Lett, 2015, 361(2):262-270.
- [14] Ishii T, Warabi E, Yanagawa T. Novel roles of peroxiredoxins in inflammation, cancer and innate immunity [J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2012, 50(2):91-105.
- [15] Wang J, Lin D, Peng H, et al. Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumor cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e945.
- [16] Sensi M, Pietra G, Molla A, et al. Peptides with dual binding specificity for HLA-A2 and HLA-E are encoded by alternatively spliced isoforms of the antioxidant enzyme peroxiredoxin 5[J]. Int Immunol, 2009, 21(3):257-268.
- [17] Nicolussi A, D'Inzeo S, Capalbo C, et al. The role of peroxiredoxins in cancer [J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(2):139-153.
- [18] Nicolussi A, D'Inzeo S, Mincione G, et al. PRDX1 and PRDX6 are repressed in papillary thyroid carcinomas via BRAF V600E-dependent and-independent mechanisms [J]. Int J Oncol, 2014, 44(2):548-556.
- [19] Xu X, Lu D, Zhuang R, et al. The phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6 promotes cancer cell death induced by tumor necrosis factor alpha in hepatocellular carcinoma[J]. Molecular Carcinogenesis, 2016, 55(9):1299-1308.
- [20] Rhee SG, Kil IS. Multiple Functions and Regulation of Mammalian Peroxiredoxins [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86:749-775.
- [21] Zhou S, Han Q, Wang R, et al. PRDX2 protects hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells from oxidative stress[J]. Oncology Letters, 2016, 12(3):2217-2221.
- [22] Stresing V, Baltziskueta E, Rubio N, et al. Peroxiredoxin 2 specifically regulates the oxidative and metabolic stress response of human metastatic breast cancer cells in lungs[J]. Oncogene, 2013, 32(6):724-735.
- [23] Jillian Muhlbauer, Shelley Aphelan. Prdx Overexpression in Tumor Tissue of Breast Cancer Patients [J]. Int J Cancer Clin Res, 2016, 3(2):053.
- [24] Shi L, Wu LL, Yang JR, et al. Serum peroxiredoxin3 is a useful biomarker for early diagnosis and assesment of prognosis of hepatocellular carcinoma in Chinese patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7):2979-2986.
- [25] Rafiei S, Tiedemann K, Tabariès S, et al. Peroxiredoxin 4: a novel secreted mediator of cancer induced osteoclastogenesis[J]. Cancer Lett, 2015, 361(2):262-270.
- [26] Wang R, Wei J, Zhang S, et al. Peroxiredoxin 2 is essential for maintaining cancer stem cell-like phenotype through activation of Hedgehog signaling pathway in colon cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(52):86816-86828.
- [27] Ow SH, Chua PJ, Bay BH. Epigenetic regulation of peroxiredoxins: Implications in the pathogenesis of cancer[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(2):140-147.
- [28] Ray S, Reddy AB. Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness[J]. Bioessays, 2016, 38(4):394-405.
- [29] Nicolussi A, D'Inzeo S, Capalbo C, et al. The role of peroxiredoxins in cancer [J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(2):139-153.
- [30] Somyajit K, Gupta R, Sedlackova H, et al. Redox-sensitive alteration of replisome architecture safeguards genome integrity[J]. Science, 2017, 358(6364):797-802.

收稿日期:2018-03-09;修回日期:2018-04-13