

真核翻译起始因子3在结直肠癌发生、发展过程中的作用

殷玉婷, 何清莲, 龙嘉莉, 雷雪, 李紫琪, 朱伟* (广东医科大学病理学系, 广东东莞 523808)

摘要: 真核翻译起始因子3(eIF3)是最大、最复杂的哺乳动物起始因子, 由13个亚基(eIF3a-m)组成, 在蛋白质合成中发挥重要作用。虽然eIF3在许多恶性肿瘤发生、发展过程中起关键作用, 但其在结直肠癌发生、发展过程中作用研究较少。eIF3d、eIF3e、eIF3i、eIF3m在结直肠癌组织中高表达, eIF3g可能是结直肠癌耐药性的靶向调节剂, 抑制eIF3a表达可能是肠上皮细胞分化的先决条件。

关键词: 真核翻译起始因子3; 结直肠癌

中图分类号: R 735.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)01-0001-04

Role of eukaryotic translation initiation factor 3 in colorectal cancer

YIN Yu-ting, HE Qing-lian, LONG Jia-li, LEI Xue, LI Zi-qi, ZHU Wei* (Department of Pathology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Eukaryotic translation initiation factor 3 (eIF3) is the largest and most complex mammalian initiation factor and comprises 13 subunits (eIF3a-m), which is pivotal for protein synthesis. Although eIF3 plays an important role in the occurrence and progression of various carcinomas, its effect on colorectal cancer (CRC) is little studied. eIF3d, eIF3e, eIF3i and eIF3m are highly expressed, and eIF3g could be the targeted modulator of drug resistance in CRC. Furthermore, eIF3a downexpression might be prerequisite for intestinal epithelial cell differentiation.

Key words: eukaryotic translation initiation factor 3; colorectal cancer

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全球常见的恶性肿瘤序列中排列第3, 也是导致癌症相关死亡的第4大原因^[1]。尽管CRC在诊断和治疗方面取得了较大进展, 但由于早期诊断率低及晚期高频率的转移和复发, CRC患者的预后仍然很差^[2]。目前CRC主要的治疗方法是手术, 另辅助放疗(针对直肠癌患者)和辅助化疗(适用于III/IV期和II期高危结肠癌的患者)^[2]。因此, 发现新的用于预后预测的潜在生物标志物并深入研究CRC的确切分子机制可以改善CRC患者的治疗效果, 并为研究CRC的转移行为提供新的思路。真核翻译起始因子3(eIF3)是最复杂的真核翻译起始因子。eIF3复合物由13个亚基(eIF3a-m)组成, 它对于细胞和病毒中蛋白质的合成十分重要^[3]。首先, 它与40S核糖体亚基结合形成的复合物可将40S核糖体亚基维持在解离状态并防止游离的40S亚

基与60S亚基重新结合。其次, eIF3通过与40S核糖体结合参与43S启动复合物形成, 并促进GTP-eIF2-tRNA-甲硫氨酸三聚体的形成, 该三聚体是细胞内大部分mRNA翻译的起始部位。再次, eIF3刺激mRNA与43S前体启动复合物结合, 并参与扫描和识别起始密码子。eIF3还通过与核糖体进入位点序列(IRES)元件结合而在翻译调节中起重要作用。在13个亚基中, 5个亚基(eIF3 a、b、c、g和i)在真核生物中是保守的, 即所谓的“核心”, 其余8个被认为是“非核心”。迄今, 个别亚基的功能作用仍不明。本文对eIF3亚基与CRC发生、发展及治疗的关系进行综述。

1 eIF3不同亚基在CRC发生、发展过程中的作用

1.1 eIF3a

eIF3a(p170)是eIF3的最大亚基, 其主要功能是调节RNA翻译, 调节包括 α -微管蛋白、核糖核苷酸还原酶M2和p27在内的蛋白质的合成, 以及细胞增殖、细胞周期控制和细胞分化^[4-5]。目前为止, 在许多癌组织中发现了eIF3a的过度表达。例如, eIF3a被确定为胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的关键亚基,

基金项目: 国家自然科学基金(No.81472275), 广东省自然科学基金(No. 2020A151501303, No. 2014A030313542)

收稿日期: 2020-04-09; **修订日期:** 2020-07-12

作者简介: 殷玉婷(1994-), 女, 在读硕士研究生

通信作者: 朱伟, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师

通过特异性地敲减eIF3a,显著抑制了体外细胞增殖和克隆形成能力以及体内肿瘤生长^[6]。研究表明,eIF3a的表达与肺癌患者对铂类化疗的反应相关^[7]。eIF3a敲减或过表达分别增加或降低细胞对顺铂的抗性和DNA修复蛋白的表达。这意味着eIF3a在调节DNA修复蛋白的表达中起重要作用,反过来又有助于细胞对抗癌药物的反应以及患者对铂类化疗的反应。但现在关于eIF3a在人CRC发生、发展过程中所起作用的研究还甚少。Liu等^[5]发现,在CRC细胞系HT-29和Caco-2分化之前,eIF3a的表达量急剧下降。应用小干扰RNA可抑制eIF3a的表达,可促进Caco-2的分化。因此,eIF3a可能在细胞发育和分化中发挥作用,并且降低eIF3a的表达可能是肠上皮细胞分化的先决条件。

1.2 eIF3d

eIF3d是eIF3的核心亚基之一。目前人们对eIF3d的了解很少,因为它曾被确定为eIF3复合物可有可无的亚基。在肾细胞癌组织中,有人发现eIF3d在肾细胞癌组织中的表达水平较配对的正常组织表达水平明显升高,并且其表达水平与TNM分期和肿瘤大小成正相关。进一步的研究发现,在抑制eIF3d表达后,肿瘤的增殖和克隆能力会被明显抑制,说明eIF3d在肾细胞癌中起着原癌基因的作用,影响着肾细胞癌的发展^[8]。在CRC中,Yu等^[9]发现eIF3d的敲减会抑制HCT116细胞的增殖。Du等^[10]也发现与正常的人结肠上皮细胞HCEpiC相比,CRC细胞具有更高的eIF3d表达。同时,在eIF3d高表达的分组中,CRC细胞的增殖能力增强。近期,eIF3d也被发现与耐药性有关。Huang等^[11]发现在肾细胞癌中,经过舒尼替尼(一种分子靶向治疗药物)治疗后,与对药物敏感的细胞相比,在产生耐药性的细胞中,eIF3d的表达量明显升高,提示eIF3d在肾细胞癌细胞的耐药性中起到重要作用,它可能是作为肾细胞癌治疗的潜在靶标。

1.3 eIF3e

eIF3e,也称为Int6(the integration site 6),定位于人染色体8q22-q23,这是一个含有13个外显子的45 kb区域。研究表明,CRC组织中eIF3e的表达显著升高,eIF3e在CRC中高表达与肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、临床分期、组织病理学分类以及对血管的侵犯显著相关^[12]。单变量和多变量分析显示,eIF3e是CRC患者存活率的独立预后因素。体外实验eIF3e下调可抑制CRC细胞的增殖和克隆,并且促进细胞凋亡。因此,eIF3e高表达可促进肿瘤进展

并且可用来预测CRC的不良预后。

1.4 eIF3g

eIF3g(p44)的c端(320个氨基酸)含有RNA识别序列(RNA recognition motif, RRM),它介导了43S起始复合物与eIF4f的mRNA之间的相互作用,促进翻译起始因子复合物的形成^[3]。eIF3g还可与eIF3a相互作用,并通过RRM与rRNA结合^[13]。耐药性是CRC患者死亡的重要因素。Yang等^[14]发现,在HCT116/5-Fu(5-fluorouracil)(抗5-氟尿嘧啶HCT116)细胞中,eIF3g的RNA和蛋白质高度表达。此外,沉默eIF3g会促进HCT116/5-Fu细胞的凋亡。该研究还证实,eIF3g的改变可将HCT116/5-Fu重新转化为对5-Fu敏感的细胞。在体内和体外的实验中,沉默eIF3g以及使用5-Fu对HCT116/5-Fu细胞进行处理具有协同作用。这些发现表明,eIF3g是CRC中耐药性的靶向调节剂,抑制eIF3g与应用5-Fu的搭配可能是CRC的潜在治疗策略。

1.5 eIF3i

eIF3i已被证实在乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌和肝癌中过度表达^[15-16]。Qi等^[17]发现,eIF3i在人结肠腺癌、息肉以及诱导的CRC细胞系模型中表达均上调。肠上皮细胞中异位eIF3i过表达通过直接上调环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白的合成,并激活介导eIF3i致癌功能的 β -catenin/TCF4(β -catenin/T-cell factor 4)信号传导途径而引起肿瘤发生。这提示eIF3i可能通过调节/改变下游肿瘤抑制因子或癌基因的合成水平来发挥其致癌功能。

1.6 eIF3k

eIF3k N端的HAM(HEAT analog motif, HAM)结构域和C端的WH(winged-helix, WH)结构域都参与蛋白质之间的相互作用^[3]。eIF3k C端的WH结构域主要参与DNA和RNA的合成。据推测,eIF3k起着结构蛋白的作用,这可能与癌症的发展有关^[3]。因此,eIF3k的表达差异有望为筛选肿瘤化疗的有效靶位提供依据。

1.7 eIF3m

Zeng等^[18]发现eIF3m通过稳定核心亚基eIF3c、eIF3f和eIF3h来维持eIF3复合物的完整性。eIF3m的丢失会严重损害eIF3复合物的完整性。通过敲除小鼠体内的eIF3m实验证实,eIF3m的表达水平是器官构建期间细胞分裂次数的重要决定因素。研究表明,eIF3m对于细胞分裂周期25A(cell division cycle 25A, CDC25A)很重要,而这对于HCT116细胞的细胞周期进展必不可少;通过敲减eIF3m实验证实

eIF3m影响CRC细胞系HCT116细胞的增殖、细胞周期进程和细胞死亡,同时发现eIF3m高表达不仅限于CRC细胞系,还发生在白血病和其他癌症中,这表明eIF3m在肿瘤发生中具有重要的作用^[19]。上述结果显示,进一步研究肿瘤发生相关基因及其通过eIFs的调节,将为设计针对癌症的靶向治疗提供重要线索。

2 结语

本文主要总结了eIF3s的13个亚基中与CRC发生发展相关的亚基。可以发现,它们在CRC细胞中的表达水平较正常结直肠细胞都有明显的升高。除此之外,在其他恶性肿瘤例如胃癌^[20-21]、宫颈癌(鳞状细胞癌)^[22]、卵巢癌^[23]、子宫内膜癌^[24]、肺癌^[25-27]等组织中,eIF3的不同亚型也被检测出过度表达,表明eIF3在恶性肿瘤的发生、发展中起着关键作用,并且其不同的亚基有可能成为治疗不同恶性肿瘤包括CRC的潜在治疗靶标,但上述研究方向尤其是与eIF3相关的调控机制仍需日后大量的研究来探讨。

参考文献:

- [1] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1490-1502.
- [2] DIENSTMANN R, VERMEULEN L, GUINNEY J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 268.
- [3] DONG Z, ZHANG J T. Initiation factor eIF3 and regulation of mRNA translation, cell growth, and cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 59(3): 169-180.
- [4] DONG Z, ZHANG J T. EIF3 p170, a mediator of mimosine effect on protein synthesis and cell cycle progression[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(9): 3942-3951.
- [5] DONG Z, LIU L H, HAN B, et al. Role of eIF3 p170 in controlling synthesis of ribonucleotide reductase M2 and cell growth[J]. *Oncogene*, 2004, 23(21): 3790-3801.
- [6] WANG S Q, LIU Y, YAO M Y, et al. Eukaryotic translation initiation factor 3a (eIF3a) promotes cell proliferation and motility in pancreatic cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(10): 1586-1594.
- [7] YIN J Y, SHEN J, DONG Z Z, et al. Effect of eIF3a on response of lung cancer patients to platinum-based chemotherapy by regulating DNA repair[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4600-4609.
- [8] PAN X W, CHEN L, HONG Y, et al. EIF3D silencing suppresses renal cell carcinoma tumorigenesis via inducing G2/M arrest through downregulation of Cyclin B1/CDK1 signaling[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6): 2580-2590.
- [9] YU X, ZHENG B, CHAI R. Lentivirus-mediated knock-down of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit D inhibits proliferation of HCT116 colon cancer cells[J]. *Biosci Rep*, 2014, 34(6): e161.
- [10] DU W, CHENG H, PENG L, et al. hmiR-34c-3p upregulation inhibits the proliferation of colon cancer cells by targeting EIF3D[J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(10): 975-982.
- [11] HUANG H, GAO Y, LIU A, et al. EIF3D promotes sunitinib resistance of renal cell carcinoma by interacting with GRP78 and inhibiting its degradation[J]. *EBioMedicine*, 2019, 49: 189-201.
- [12] LI Z, LIN S, JIANG T, et al. Overexpression of eIF3e is correlated with colon tumor development and poor prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6462-6474.
- [13] BLOCK K L, VORNLOCHER H P, HERSHEY J W. Characterization of cDNAs encoding the p44 and p35 subunits of human translation initiation factor eIF3[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(48): 31901-31908.
- [14] YANG C, LIU X, LI C, et al. Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit G (EIF3G) resensitized HCT116/5-Fu to 5-fluorouracil (5-Fu) via inhibition of MRP and MDR1[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5315-5324.
- [15] MATSUDA S, KATSUMATA R, OKUDA T, et al. Molecular cloning and characterization of human MAWD, a novel protein containing WD-40 repeats frequently over-expressed in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1): 13-17.
- [16] HUANG J S, CHAO C C, SU T L, et al. Diverse cellular transformation capability of overexpressed genes in human hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(4): 950-958.
- [17] QI J, DONG Z, LIU J, et al. EIF3i promotes colon oncogenesis by regulating COX-2 protein synthesis and beta-catenin activation[J]. *Oncogene*, 2014, 33(32): 4156-4163.
- [18] ZENG L, WAN Y, LI D, et al. The m subunit of murine translation initiation factor eIF3 maintains the integrity of the eIF3 complex and is required for embryonic development, homeostasis, and organ size control[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42): 30087-30093.
- [19] GOH S H, HONG S H, HONG S H, et al. eIF3m expression influences the regulation of tumorigenesis-related genes in human colon cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(4): 398-409.
- [20] MA F, LI X, REN J, et al. Downregulation of eukaryotic translation initiation factor 3b inhibited proliferation and metastasis of gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 623.

(下转第9页)

- [24] SHENG Y, JI Z, ZHAO H, et al. Downregulation of the histone methyltransferase SETD2 promotes imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(4):e12611.
- [25] SKUCHA A, EBNER J, GREBIEN F. SETD2 in MLL rearranged leukemia a complex case[J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(4): e1503492.
- [26] KIM I K, MCCUTCHEON J N, RAO G, et al. Acquired SETD2 mutation and impaired CREB1 activation confer cisplatin resistance in metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(2): 180-193.
- [27] 杨峥, 赵利刚, 林中原, 等. SETD2 mRNA在鼻咽癌组织中的表达及其与LMP1的关系[J]. *山东医药*, 2016, 56(2): 20-22.
- [28] 曾玉梅, 王思思, 封慕茵, 等. SETD2基因敲除前后鼻咽癌细胞中定量蛋白组学研究及差异信号富集[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(10): 1191-1199.
- [29] FONTEBASSO A M, SCHWARTZENTRUBER J, KHUONG-QUANG D A, et al. Mutations in SETD2 and genes affecting histone H3K36 methylation target hemispheric high-grade gliomas[J]. *Acta Neuropathologica*, 2013, 125(5): 659-669.
- [30] GARDNER H L, SIVAPRAKASAM K, BRIONES N, et al. Canine osteosarcoma genome sequencing identifies recurrent mutations in DMD and the histone methyltransferase gene SETD2[J]. *Commun Biol*, 2019(2): 266.
- [31] WANG L, ZEHIR A, NAFA K, et al. Genomic aberrations frequently alter chromatin regulatory genes in chordoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55(7): 591-600.
- [32] CHEN Z, RAGHOONUNDUN C, CHEN W, et al. SETD2 indicates favourable prognosis in gastric cancer and suppresses cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 579-585.
- [33] ZHANG Y, XIE S, ZHOU Y, et al. H3K36 histone methyltransferase Setd2 is required for murine embryonic stem cell differentiation toward endoderm[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(6): 1989-2002.
- [34] MORCILLO-GARCIA S, NOBLEJAS-LOPEZ M D M, NIETO-JIMENEZ C, et al. Genetic mutational status of genes regulating epigenetics: Role of the histone methyltransferase KMT2D in triple negative breast tumors [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0209134.

~~~~~

(上接第3页)

- [21] WANG L, WEN X, LUAN F, et al. EIF3B is associated with poor outcomes in gastric cancer patients and promotes cancer progression via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7877-7891.
- [22] ZHU P, TAN Q, JIANG W, et al. Eukaryotic translation initiation factor 3B is overexpressed and correlates with deteriorated tumor features and unfavorable survival profiles in cervical cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(2): 123-130.
- [23] LIU T, WEI Q, JIN J, et al. The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(7): 3816-3831.
- [24] SMOLLE M A, CZAPIEWSKI P, LAPIŃSKA-SZUMCZYK S, et al. The prognostic significance of eukaryotic translation initiation factors (eIFs) in endometrial cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6169.
- [25] WANG D, JIA Y, ZHENG W, et al. Overexpression of eIF3D in lung adenocarcinoma is a new independent prognostic marker of poor survival[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 6019637.
- [26] 龙嘉莉, 殷玉婷, 朱伟. 程序性细胞死亡4在结直肠癌中的作用[J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(6): 588-591.
- [27] HU Y, WEI X, LV Y, et al. EIF3H interacts with PDCD4 enhancing lung adenocarcinoma cell metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(1): 179-195.