

PTTG1 在肿瘤发病机制中作用的研究进展

吴念平^{1,2}, 黄惠利^{1,2}, 周快乐³, 周策凡^{1,2*}, 唐景峰^{1,2*}

湖北工业大学 1. 生物工程与食品学院 生物医药研究院 生物医药系; 2. 国家细胞调控与分子药物“111”引智基地, 湖北 武汉 430068; 3. 江西贵溪市人民医院 外一科, 江西 贵溪 335400

摘要: 垂体肿瘤转化基因 1 (PTTG1) 是一种从垂体中分离出来的癌基因。它能结合并抑制分离酶从而影响姐妹染色单体分离导致染色体非整倍体, 激活 DNA 损伤反应途径诱导 p53 依赖性衰老, 还能反式激活一些癌基因进而促进细胞转化与裸鼠成瘤能力。它还能通过影响 Wnt/ β -catenin、上皮细胞-间充质转化 (EMT)、TGF β /SMAD3 通路来促进肿瘤的生长与侵袭。本文为以 PTTG1 为靶点开发肿瘤治疗药物提供思路。

关键词: 垂体肿瘤转化基因 1 (PTTG1); 机制; 肿瘤

中图分类号: R73 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.09.1448

Advances on the role of PTTG1 in the pathogenesis of tumors

WU Nianping^{1,2}, HUANG Huili^{1,2}, ZHOU Kuailie³, ZHOU Cefan^{1,2*}, TANG Jingfeng^{1,2*}

1. Department of Biomedical Sciences, Institute of Biomedical Research School of Biological Engineering and Food;

2. National “111” Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics, Hubei University of Technology, Wuhan 430068;

3. Department of Surgery, Guixi People's Hospital, Guixi 335400, China

Abstract: Pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) is an oncogene which isolated from the pituitary gland. PTTG1 was previously reported to bind and inhibit separase to affect sister chromatid separation and lead to chromosome aneuploidy, activate the DNA damage response pathway to induce p53-dependent senescence, and also transactivate some oncogenes and promote cell transformation and tumorigenesis in nude mice. It can also promote tumor growth and invasion by affecting Wnt/ β -catenin, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and TGF β /SMAD3 pathways. This article provides ideas for the development of tumor therapeutic drugs targeting PTTG1.

Key words: pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1); mechanism; tumor

垂体肿瘤转化基因 1 (pituitary tumor transforming gene 1, PTTG1) 是从垂体瘤中分离鉴定出在体内具有致瘤作用的基因。它编码酵母 securin 蛋白的同源物, 作为一种姐妹染色单体调节剂, 能够抑制

分离酶 (separase) 功能从而阻止姐妹染色单体分离。与人体正常细胞相比, 许多恶性肿瘤组织中 PTTG1 表达量异常的高。因此, 研究 PTTG1 在肿瘤中高水平表达的原因以及其发挥的功能可能会

收稿日期: 2022-10-26 修回日期: 2023-02-22

基金项目: 国家自然科学基金 (31871176, 32070726)

* 通信作者 (corresponding author): cefan@whu.edu.cn; tangjingfeng@hbut.edu.cn

对癌治疗提供新的策略。

1 PTTG1 概述

PTTG1 蛋白包含 N 端调节域和 C 端功能域,其 C 末端 PXXP 基序参与了成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的反式激活,细胞转化与体内肿瘤的发生。PTTG1 的磷酸化水平可能使其细胞转化功能失效。PTTG1 在细胞核质均具有分布,作为核蛋白能与染色体分离酶结合抑制其活性,当该功能异常时会导致染色体不稳定从而诱发肿瘤发生^[1]。作为转录激活因子它能激活 c-Myc 以及上调调节 cyclinB1 和细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 的表达。

细胞质中部分磷酸化的 PTTG1 与顺式高尔基体相关,缺失 PTTG1 会延迟中心体和非中心体微管成核,导致细胞极化和迁移出现严重缺陷从而影响愈合能力。在哺乳动物细胞中,PTTG1 与膜结构相关,缺失 PTTG1 会导致高尔基体反面网络结构 (trans-Golgi network, TGN) 强烈肿胀以及核周区域中大内吞囊泡的出现,并伴随组成性蛋白分泌减少以及受体循环和降解受损。

2 PTTG1 在肿瘤发病中的作用

PTTG1 在很多癌细胞中的表达明显高于正常体细胞,这种异常表达与肿瘤的形成相关。了解 PTTG1 在肿瘤中过表达的原因与其参与的信号通路有助于开发抗肿瘤药物,因此下文就 PTTG1 在肝癌、肺癌和前列腺癌等肿瘤中的研究进行阐述。

2.1 PTTG1 在肝癌发病中作用

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上特别常见的一种癌,在肝癌中高表达的 PTTG1 与瘤内微血管密度以及不良预后紧密相关,其可能通过促进血管生成以及纤维化来促进 HCC 的发展。例如,敲除 PTTG1 会显著下调纤维化相关基因 MMP9、MMP8、TIMP4 和 ACTA2 的表达,减少肝纤维化面积^[2]。PTTG1 也能通过调节其靶基因 *DLK1* 促进肝星状细胞的活化来加快肝纤维化,从而影响肝癌进展^[3]。在炎性反应相关的肝癌中,PTTG1 表达受 TNF- α 诱导,通过增加致癌基因 c-Myc 表达来

促进 TNF- α 相关的肝癌细胞增殖^[4]。PTTG1 还可以通过上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 促进肝细胞的转移^[5]。因此,通过药物减少 PTTG1 的表达对于抑制肝癌的发生发展具有一定意义。

2.2 PTTG1 在前列腺癌发病中的作用

PTTG1 在前列腺癌中的高表达与 9 种常见基因组缺失、p53 改变和高水平的雄激素受体有关,但是与 TMPRSS2:ERG 融合状态无关。PTTG1 受其同家族长链非编码 RNA PTTG3P 调控,它能海绵化 miR-146a-3p 来增加 PTTG1 表达,这是 PTTG1 在前列腺癌中高表达的原因之一^[6]。前列腺癌的发生率与雄激素水平呈正相关,用雄激素受体拮抗剂 Casodex 处理受雄激素影响的前列腺癌 LNCaP 细胞并未影响 PTTG1 蛋白水平,但是敲低 PTTG1 却能使受雄激素刺激的 LNCaP 细胞的增殖率降低^[7]。这说明 PTTG1 可以响应雄激素的刺激而发挥其促进肿瘤细胞增殖和迁移的能力。当在 PTTG1 过表达的前列腺癌 PC3 细胞中表达 SMAD3 时,PTTG1 对癌细胞增殖影响会被 SMAD3 抑制,这表明 PTTG1 通过抑制 SMAD3 表达来促进前列腺癌细胞的增殖^[8]。总之,PTTG1 响应雄激素刺激,通过抑制 SMAD3 来促进前列腺癌进程,未来能以 SMAD3 与 PTTG1 为靶点开发药物,联合雄激素剥夺来治疗前列腺癌。

2.3 PTTG1 在胶质瘤发病中的作用

胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤,大部分恶性脑肿瘤都是胶质瘤。PTTG1 在多形性胶质母瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 患者中的表达显著升高,其表达受 ECT2/PSMD14/E2F1 轴在转录水平上调控,并且 PTTG1 可能通过激活 TGF- β /PI3K-AKT-mTOR 通路活性来促进胶质瘤细胞血管生成、迁移、侵袭以及逃避细胞凋亡^[9]。此外,PTTG1 还可以通过 AKT/c-Myc/cyclinD1 影响胶质瘤细胞周期,推动其癌进程。当 STAT3 激活时,PTTG1 被激活从而诱导下游 c-Myc 和 Bcl-2 表达,同时抑制 Bax 表达,从而提高细胞活力并抑制细胞凋亡,进而促进肿瘤增殖^[10]。故抑制 PTTG1 的转录活性,以及阻断 TGF- β /PI3K-AKT-mTOR 信号通路或许能减缓癌的进程。

2.4 PTTG1 在结直肠癌发病中的作用

PTTG1 与结直肠癌也存在一定关联,它可促进

结直肠癌的生长和转移。*PTTG1* 启动子的异常激活可能是造成其在结直肠癌中高表达的原因。叉头盒蛋白 M1 (FoxM1) 能直接与结直肠癌细胞中 *PTTG1* 启动子的 -391 至 -385 bp 区域结合, 增加 *PTTG1* 的表达并且促进 HCT116 和 SW620 结直肠癌细胞的迁移和侵袭, 敲除 *PTTG1* 降低了过表达 FoxM1 的 HCT116 细胞的转移^[11]。但是 *PTTG1* 又能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来发挥抑癌因子的作用^[12]。这些研究结论相反也许与实验所用的癌组织, 细胞样本以及操作环境不同有关, 这侧面说明 *PTTG1* 在结直肠癌中异常表达的原因以及其发挥的功能仍然未知, 需要不断探索。

2.5 PTTG1 在肺癌发病中的作用

肺癌是人类常见的恶性疾病之一, 也是病死率不断上升的主要原因之一。*PTTG1* 在调控肺癌的进程中发挥作用, 它能促进细胞迁移、增殖和诱导集落形成, 而且可以抑制细胞凋亡。含 aarF 域激酶 5 (aarF domain containing kinase 5, ADCK5) 是非典型激酶家族的成员, 在肺癌等癌中大量表达, ADCK5 可能通过磷酸化转录因子 SOX9 来调节肿瘤癌基因 *PTTG1* 的表达, 从而增强肺癌细胞的迁移能力和侵袭能力, 这是 *PTTG1* 在肺癌中高表达的原因之一^[13]。*PTTG1* 的高表达与人肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LAC) 患者的肿瘤转移相关, 并且敲低 *PTTG1* 的表达可以激活 TGF- β 1/SMAD3 信号转导, 然后抑制 LAC 细胞的增殖。这说明 *PTTG1* 及其下游 TGF- β 1/SMAD3 信号通路可能是开发 LAC 有效免疫治疗策略的潜在靶标。针对这一潜在靶标, 敲低 *PTTG1* 增强了电离辐射 (ionizing radiation, IR) 对 A549 细胞侵袭能力的抑制作用, 并通过 TGF- β 1/SMAD3 途径增强 IR 诱导的抗肿瘤 T 细胞免疫, 这有助于减少原位 LLC 荷瘤小鼠的癌细胞转移并延长总生存期^[14]。

除此以外, *PTTG1* 也在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中受 miR-186 和 miR-655-3p 调控而高表达。在 EGF 处理下敲低 *PTTG1* 会减少基质金属蛋白酶表达进而抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭。除了 miR-186 外, miR-655-3p 也能通过靶向降低 *PTTG1* 表达, 显著抑制 A549 和 PC14/b 细胞的迁移与侵袭^[15]。所以, 在肺癌治疗中, 也可以利用 miRNA 通过降低 *PTTG1* 表达或者

激活其下游 TGF- β 1/SMAD3 信号通路抑制肺癌生长, 然后联合吉西他滨或顺铂来杀死癌细胞。

2.6 PTTG1 在其他肿瘤发病中的作用

在精原细胞瘤中, *PTTG1* 能与转录因子 ZEB1 互动, 抑制 E-钙黏蛋白来促进上皮细胞-间充质转化, 最终促进精原细胞瘤侵袭^[16]。除了影响 EMT, 核定位的 *PTTG1* 还可以激活 MMP-2 来提高精原细胞瘤侵袭能力^[17]。与大多数癌类似, *PTTG1* 也能促进口腔鳞状细胞癌侵袭, 并且其表达受 miRNA-186 和 miR-655 直接调控^[18]。*PTTG1* 还可能通过上调其靶基因 SLC25A17 和 ERH 来促进食管鳞状细胞癌的发生^[19]。在膀胱癌中, *PTTG1* 可能通过调控 CHEK2、OCIAD2、UBE2L3 和 ZNF367 转录来影响膀胱癌肿瘤微环境, 促进膀胱癌进展^[20]。这些都是核内的 *PTTG1* 发挥致癌作用所导致。

细胞质中的 *PTTG1* 也能影响肿瘤的进展。在多发骨髓瘤中 *PTTG1* 能促进 β -catenin 入核以及使 GSK3 β 去磷酸化, 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进癌细胞增殖^[21]。对于胆管癌而言, *PTTG1* 可以激活 MAPK 信号通路来促进胆管癌细胞增殖^[22]。此外, *PTTG1* 还能激活 NF- κ B 信号通路增强骨肉瘤细胞增殖与侵袭能力^[23]。

总而言之, *PTTG1* 作为促癌因子, 在大多数癌中通过直接促进其靶基因 c-Myc、MMP2、cyclinD1 等基因的表达, 影响细胞周期和基质金属蛋白酶的表达来促进肿瘤生长和侵袭。然而 *PTTG1* 在肿瘤中高表达的原因涉及 miRNA 等非编码 RNA 失调和促进其转录的上游蛋白异常表达等因素, 目前还没有研究表明不同肿瘤中导致 *PTTG1* 高表达的相同原因。反观其作用机制, 参与 Wnt/ β -catenin、MAPK、TGF β 1/SMAD3 和 PI3K/AKT 等信号通路来促进肿瘤的进展, 缺少详细作用机制如 *PTTG1* 发挥功能的具体结构或蛋白修饰位点。因此其详细的致癌机制仍需继续探索。

3 PTTG1 在肿瘤治疗中的作用

针对 *PTTG1* 的肿瘤治疗主要是围绕着 *PTTG1* 的表达进行的, 通过降低 *PTTG1* 的表达从而抑制相应肿瘤的增殖和侵袭。除亲水性普伐他汀外, 亲脂性他汀类药物如辛伐他汀, 氟伐他汀等都能显著抑

制 PTTG1 的表达。辛伐他汀以剂量和时间依赖性方式通过降低 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中 PTTG1 mRNA 的稳定性来抑制 PTTG1 的表达^[24]。SiRNA 介导的 PTTG1 表达敲低和辛伐他汀治疗均显著抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭, MMP-2 和 MMP-9 活性以及 PTTG1 靶基因的表达, 而 PTTG1 的异位表达促进癌细胞侵袭, 部分缓解辛伐他汀介导的细胞侵袭抑制^[24]。这表明他汀类药物是乳腺癌细胞中针对 PTTG1 表达的新型抑制剂。

MicroRNA 作为一种新型调控因子在癌治疗中也发挥着作用。如在肝癌中, miR-374c-5p 能够靶向降低 PTTG1 表达, 通过 EMT 途径来抑制 HCC 进程^[5]。miR-MTCO3P38 也能通过 STAT3/PTTG1/MYC 来抑制肝癌生长^[25]。这些研究表明, 寻找特异性强的 microRNA, 通过靶向 PTTG1 上游或其本身, 进而抑制肿瘤的进展, 对于与其他抗癌药物联用治疗癌具有一定意义。

除上述方法以外还有针对 PTTG1 的 RNAi 来抑制癌细胞增殖和侵袭。但是问题在于这些治疗方法都是在癌细胞和动物模型中实行, 并未上升到临床,

并且仅仅是通过减少 PTTG1 表达来抑制肿瘤进展。因此以 PTTG1 为靶点的治疗方法还需提高其高效性和临床适用性以及研究出具体的促癌机制。

4 问题与展望

综上所述, PTTG1 在大部分肿瘤中都高表达, 它通过参与有丝分裂、DNA 损伤修复及衰老、TGF- β 1/SMAD3 和 Wnt/ β -catenin 等信号通路而参与肿瘤的发生。目前的研究主要是探索 PTTG1 在肿瘤中高表达的原因, 利用 siRNA, miR-329 和其他小分子调控 PTTG1 在肿瘤细胞中的表达进而抑制肿瘤的进展。然而, 不足的是对于 PTTG1 影响肿瘤的详细机制还不太清楚, 并且在不同细胞中, PTTG1 的核质分布存在区别以及其在细胞质中的作用仍未知。未来有必要深入研究 PTTG1 在细胞质中发挥的功能以及促癌发展的详细机制, 这样才能以其作用的具体结构域或修饰位点为靶点有效地开发药物, 如针对某一功能域设计短肽药物等。因此, 以 PTTG1 为靶点在临床上治疗癌仍需不断深入研究。

参考文献:

- [1] Yu J, Raia P, Ghent CM, *et al.* Structural basis of human separase regulation by securin and cdk1-cyclin b1 [J]. *Nature*, 2021, 596: 138-142.
- [2] Perramon M, Carvajal S, Reichenbach V, *et al.* The pituitary tumour-transforming gene 1/delta-like homologue 1 pathway plays a key role in liver fibrogenesis [J]. *Liver Int*, 2022, 42: 651-662.
- [3] Perramon M, Jimenez W. Pituitary tumor-transforming gene 1/delta like non-canonical notch ligand 1 signaling in chronic liver diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23. doi: 10.3390/ijms23136897.
- [4] Lin X, Yang Y, Guo Y, *et al.* PTTG1 is involved in tnfr-related hepatocellular carcinoma via the induction of c-myc [J]. *Cancer Med*, 2019, 8: 5702-5715.
- [5] Yang G, Xiog Y, Wang G, *et al.* miR-374c-5p regulates PTTG1 and inhibits cell growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25. doi: 10.3892/mmr.2022.12664.
- [6] Huang S, Liao Q, Li W, *et al.* The lncRNA PTTG3p promotes the progression of crpc via upregulating PTTG1 [J]. *Bull Cancer*, 2021, 108: 359-368.
- [7] Zhang Z, Jin B, Jin Y, *et al.* PTTG1, a novel androgen responsive gene is required for androgen-induced prostate cancer cell growth and invasion [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350: 1-8.
- [8] Huang S, Liao Q, Li L, *et al.* PTTG1 inhibits smad3 in prostate cancer cells to promote their proliferation [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 6265-6270.
- [9] Cui L, Ren T, Zhao H, *et al.* Suppression of PTTG1 inhibits cell angiogenesis, migration and invasion in glioma cells [J]. *Med Oncol*, 2020, 37: 73. doi: 10.1007/s12032-020-01398-2.
- [10] Cui L, Xu L, Wang G, *et al.* Stat3-PTTG11 abrogation inhibits proliferation and induces apoptosis in malignant glioma cells [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20: 6. doi: 10.3892/

- ol.2020.11867.
- [11] Zheng Y, Guo J, Zhou J, *et al.* Foxm1 transactivates PTTG1 and promotes colorectal cancer cell migration and invasion[J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8: 49. doi:10.1186/s12920-015-0126-9.
- [12] 刘军, 齐秀恒, 武振明, 等. 垂体肿瘤转化基因调控结肠直肠癌细胞凋亡及其与 PI3K/AKT 信号通路的关系[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37: 2173-2179.
- [13] Qiu M, Li G, Wang P, *et al.* Aarf domain containing kinase 5 gene promotes invasion and migration of lung cancer cells through adck5-sox9-PTTG1 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 392: 112002. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112002.
- [14] Chen Z, Cao K, Hou Y, *et al.* PTTG1 knockdown enhances radiation-induced antitumour immunity in lung adenocarcinoma[J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119594. doi:10.1016/j.lfs.2021.119594.
- [15] Wang W, Cao R, Su W, *et al.* miR-655-3p inhibits cell migration and invasion by targeting pituitary tumor-transforming 1 in non-small cell lung cancer[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83: 1703-1708.
- [16] Teveroni E, Di Nicuolo F, Vergani E, *et al.* PTTG1/zeb1 axis regulates e-cadherin expression in human seminoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14. doi:10.3390/cancers14194876.
- [17] Teveroni E, Di Nicuolo F, Bianchetti G, *et al.* Nuclear localization of PTTG1 promotes migration and invasion of seminoma tumor through activation of mmp-2[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13. doi:10.3390/cancers13020212.
- [18] Lee SS, Choi JH, Lim SM, *et al.* Alteration of pituitary tumor transforming gene 1 by microRNA-186 and 655 regulates invasion ability of human oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22. doi: 10.3390/ijms22031021.
- [19] Chen SW, Zhou HF, Zhang HJ, *et al.* The clinical significance and potential molecular mechanism of PTTG1 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 583085. doi:10.3389/fgene.2020.583085.
- [20] Li JD, Farah AA, Huang ZG, *et al.* Clinical significance and potential regulatory mechanism of overexpression of pituitary tumor-transforming gene transcription factor in bladder cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22: 713. doi: 10.1186/s12885-022-09810-y.
- [21] Zhou M, Chen J, Zhang H, *et al.* Klf10 inhibits cell growth by regulating PTTG1 in multiple myeloma under the regulation of microRNA-106b-5p [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16: 2063-2071.
- [22] Hu ZG, Zheng CW, Su HZ, *et al.* MicroRNA-329-mediated PTTG1 downregulation inactivates the mapk signaling pathway to suppress cell proliferation and tumor growth in cholangiocarcinoma [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 9964-9978.
- [23] Hu X, Yang F, Mei H. Pituitary tumor transforming gene 1 promotes proliferation and malignant phenotype in osteosarcoma via NF-KappaB signaling [J]. *J Orthop Sci*, 2022. doi:10.1016/j.jos.2022.10.020.
- [24] Yin L, He Z, Yi B, *et al.* Simvastatin suppresses human breast cancer cell invasion by decreasing the expression of pituitary tumor-transforming gene 1[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574068. doi:10.3389/fphar.2020.574068.
- [25] Guo D, Gu Y, Ma D, *et al.* A novel microRNA miR-MT-CO3P38 inhibits malignant progression via STAT3/PTTG1/MYC in hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Dis*, 2022, 9: 845-848.