

含 TPR 干扰素诱导蛋白在消化系统肿瘤中作用的研究进展

张悦怡, 李美姿, 杨莹韵*, 杨爱明*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 消化内科, 北京 100730)

摘要: 本文从含 TPR 干扰素诱导蛋白(IFITs)的基本特征、在消化系统肿瘤中的生物学功能及其分子机制及在消化系统肿瘤诊治中的价值等方面进行综述。

关键词: 含 TPR 干扰素诱导蛋白(IFITs); 消化系统肿瘤; 肿瘤发生; 预后判断

中图分类号 R735; 文献标志码: A

Advances in the role of interferon-induced proteins with tetratricopeptide repeats(TPR) in digestive system tumors

ZHANG Yue-yi, LI Mei-zi, YANG Ying-yun*, YANG Ai-ming*

(Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: This paper reviews the basic characteristics of interferon-induced proteins with tetratricopeptide repeats (IFITs), its biological function and molecular mechanism in the development of digestive system tumors and its value in the diagnosis and treatment.

Key words: interferon-induced proteins with tetratricopeptide repeats (IFITs); digestive system tumors; tumor genesis; prognosis judgment

含 TPR 干扰素诱导蛋白(interferon-induced proteins with tetratricopeptide repeats, IFITs)家族基因是一组研究较为深入的干扰素诱导基因(interferon-stimulated genes, ISGs)。干扰素(interferon, IFN)、病毒感染等刺激可诱导强烈的蛋白质表达^[1],并通过蛋白-蛋白、蛋白-核酸相互作用发挥多种生理功能^[2-3]。既往认为,IFITs 家族是一种抗病毒分子,但近期研究显示其在多种肿瘤,尤其是消化系统肿瘤的发生发展中亦发挥重要作用,为消化系统肿瘤的诊治提供了新靶点。本文将从 IFITs 家族的基本特征、在消化系统肿瘤中的生物学功能及分子机制、在消化系统肿瘤诊治中的价值 3 方面进行综述。

1 IFITs 家族基因和蛋白的基本特征

IFITs 家族基因共有 4 个成员: *IFITs1/ISG56*、*IFITs2/ISG54*、*IFITs3/ISG60* 和 *IFITs5/ISG58*, 均位于 10 号染色体^[2]。它们均由 2 个外显子、1 个内含子及 1 个启动子组成,启动子区含有干扰素刺激反应元件(interferon-stimulated response elements, ISREs),该结构保证 IFITs 日常低表达,而在 IFN 激活下迅速转录。I 型 IFN 的 JAK-STAT 信号通路是 IFITs 家族激活的经典途径,除此之外,任何可激活干扰素调节因子(interferon regulator factor, IRF)家族分子的刺激均可能诱导 IFITs 家族产生,如 Toll 样受体、双链 RNA 和脂多糖等^[4]。

收稿日期: 2020-08-04 修回日期: 2020-11-20

基金项目: 国家自然科学基金(82073184); 国家重点研发计划(2016YFC1302802); 北京市科技计划(z181100001618013)

* 通信作者(corresponding author): yingyunyang@126.com; yangaiming@medmail.com.cn

IFITs 蛋白的基本单位为三角形 4 肽重复序列 (tetratricopeptide repeats, TPR) 结构域, 它由 34 个氨基酸组成的重复串联序列构成, 并可形成螺旋-转角-螺旋结构^[5]。正是这种特殊结构使 IFITs 家族具有强大的蛋白-蛋白相互作用能力, 进而与 EGFR、STAT-JAK 等多条信号通路中的关键分子结合, 在肿瘤的发生发展中发挥作用^[6-7]。IFITs 家族成员之间也可通过蛋白-蛋白相互作用形成复合物, 产生复杂的相互调控作用。在人宫颈癌 HeLa 细胞系中, IFIT2 和 IFIT3 的结合可削弱 IFIT2 的促凋亡作用; 而在 IFIT1、IFIT2、IFIT3 形成的分子质量 150~200 ku 复合物中, IFIT3 可能起到“脚手架蛋白”的作用, 增强 3 者复合物的稳定性^[8]。这种内部相互作用或许可以解释与之相关的干扰素作用的复杂性。

2 IFITs 家族在消化道肿瘤中的生物学功能及分子机制

2.1 IFITs 家族与细胞增殖及凋亡

IFITs 家族具有抗肿瘤细胞增殖、促肿瘤细胞凋亡的作用。在胃癌细胞系中, IFIT1 过表达可抑制增殖, 并增强肿瘤细胞对 I 型 IFN 抗增殖疗效的敏感性^[9]。IFIT2 也具有促凋亡、抑增殖作用。在结肠癌细胞系 SW-1116 中, IFIT2 过表达可降低结肠癌细胞的增殖能力并增加细胞凋亡比例。体内试验也显示, IFIT2 过表达的结肠癌细胞裸鼠接种后形成肿瘤的体积更小, 增殖能力更低^[10]。针对 IFIT2 介导凋亡的机制研究表明其主要通过线粒体途径完成。在 HeLa 细胞中, 过表达 IFIT2 可显著提高活化 caspase-3、caspase-7 等线粒体途径关键分子水平, 而 caspase 抑制剂可部分抑制细胞凋亡^[8]。此外, Bcl-2 家族蛋白在线粒体途径调节中发挥重要作用, 抗凋亡蛋白 Bcl-xl 过表达可阻止 IFIT2 诱导的凋亡, 而敲除 *Bax* 或 *Bak* 等促凋亡蛋白基因的细胞则无法应答 IFIT2 诱导的凋亡^[8]。

相比 IFIT1、IFIT2 分子单纯抗肿瘤作用, IFIT3 在肿瘤细胞增殖过程中扮演的角色更为复杂。在肺癌细胞系 H1792 中, IFIT3 过表达可下调 STAT3 水平, 进而抑制 NF- κ B 活化水平, 抑制肿瘤细胞增殖^[11]。然而, 又有研究表明在胰腺癌细胞中, 过表达 IFIT3 可上调 S/M 期细胞比例, 下调凋亡细胞比例, 促进癌细胞增殖^[12]。此前的研究也发现, 在肝

癌细胞系中, IFITs 家族可以增强 IFN- α 的抑制增殖和诱导凋亡的作用, 尤以 IFIT3 的作用最为明显^[7]。

因此, 就现有研究可以看出, IFIT1、IFIT2 的抗肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的作用相对确切, 但具体机制尚有进一步探索空间。但 IFIT3 或许在不同细胞不同器官受到炎性刺激后发挥的作用不尽相同, 这种具器官特异性的复杂表现或许可以在今后的研究中加以关注, 可能对肿瘤发生机制提供新的思路。

2.2 IFITs 家族与肿瘤细胞迁移

肿瘤的侵袭和转移是恶性肿瘤重要的生物学特征, 也是导致肿瘤进展、影响患者预后的重要因素。IFITs 家族对肿瘤细胞的迁移性、侵袭性具有调节作用, 其中上皮细胞间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成等过程以及与细胞骨架蛋白的相互作用均与之相关。

IFITs 家族可影响 EMT 过程, 进而改变肿瘤迁移能力。EMT 是一种普遍存在的生物学现象, 上皮细胞转化为间质细胞后具有更强的侵袭性、迁移能力及抗凋亡能力, 在肿瘤转移中发挥重要作用^[13-14]。抑制 IFIT2 表达后, 口腔癌细胞形态由多边形上皮样形态转变为间质细胞形态, 纤连蛋白和波形蛋白等间质标志物显著上调, 启动 EMT 过程的转录因子 ZEB1 表达也显著升高, 细胞侵袭性明显增强, 非典型蛋白激酶 C 的激活可能在启动 EMT 过程中发挥了关键作用^[15]。IFIT1 和 IFIT3 过表达则可促进癌细胞的 EMT 过程, EGFR 活性增强可能是其中的重要环节^[6]。

IFITs 家族对血管生成的作用也可能影响肿瘤细胞迁移能力。口腔癌细胞中, IFIT2 缺乏可明显增强血管生成水平, TNF- α 发挥了必不可少的作用^[15]。IFIT3 在胰腺癌细胞中亦可能具有促血管生成、促侵袭的作用, 高侵袭胰腺癌细胞系 L3. 6pl 中, IFIT3 及 VEGF 表达水平均升高; 而普通细胞系 COLO357FG 中, 过表达 IFIT3 亦可促进 VEGF 分泌^[12]。

IFITs 家族与细胞骨架蛋白的相互作用也是影响肿瘤细胞迁移能力的可能因素。有学者猜测, IFIT2 本身即发挥了细胞骨架蛋白的作用。当抑制蛋白酶体活性时, IFIT2 蛋白与 γ -微管蛋白相互作

用并定位与中心体上,这进一步佐证了 IFIT2 与细胞骨架白存在密切联系^[16]。

目前关于 IFITs 家族参与肿瘤迁移的研究,较多在口腔癌细胞中开展,但对于其在胰腺癌、肝癌等高转移倾向的消化系统肿瘤中参与肿瘤迁移的现象及机制研究尚有很大探索空间。

2.3 IFITs 家族与炎-癌转化

炎症反应与肿瘤二者间相互促进的机制一直以来是备受学界关注的热点问题。二者关系可分为两方面:一方面,慢性炎症反应刺激可引起基因突变诱发肿瘤发生,或刺激炎症反应相关通路促进肿瘤发展^[17];另一方面,肿瘤本身可出现炎症反应,进而调节免疫系统,并导致肿瘤的进展或缩小^[18]。在多种疾病中均可体现慢性炎症反应与肿瘤的转化关系,例如炎症肠病、慢性胰腺炎、肝炎等多种炎症疾病患者罹患相关肿瘤的风险均显著提高^[12, 19]。

IFITs 家族除抗病毒、调节肿瘤发生发展等作用外,也参与了系统性红斑狼疮等免疫性疾病的发展过程^[20]。IFITs 家族在细胞增殖、凋亡、迁移和炎症反应等多条信号通路中共同发挥作用,有理由推测在炎-癌转化过程中发挥重要作用。研究胰腺癌细胞显示,IFIT3 可使胰腺癌细胞形成“假炎症反应状态”。IFIT3 过表达可显著增强胰腺癌细胞 IL-6 分泌,这可能导致肿瘤细胞侵袭性的增强^[12]。肺癌细胞中的研究却得到相反的结果,过表达 IFIT3 的肺癌细胞系 STAT3 低表达,下游炎症反应因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 均下调,NF- κ B 通路活性下调,抑制肿瘤细胞增殖^[11]。

可以看出,当前研究仍未足够明确 IFITs 家族在不同器官及细胞中发挥的炎-癌转化调控作用。这种精密的器官特异性是如何实现的,以及 IFITs 家族对 IL-6-STAT3 通路、NF- κ B 通路的具体调控作用仍有待进一步研究。

3 IFITs 家族在消化系统肿瘤诊治中的价值

3.1 潜在的预后指标

IFITs 家族具有一定的预后指示意义。在胃癌中,IFIT2 高表达患者的 TMN 分期(tumor node metastasis classification)更早,术后生存时间更长^[21]。在胰腺癌中,IFIT3 低表达的者的中位生存期及 5 年

生存率均延长,提示 IFIT3 可作为胰腺癌的不良预后标志物^[22]。在口腔癌中,IFIT1、IFIT2 和 IFIT3 表达水平均与患者的预后相关。IFIT2 表达水平与肿瘤分化程度正相关,与肿瘤淋巴转移及远处转移负相关。生存分析显示,IFIT2 高表达的患者术后生存时间显著延长^[15]。IFIT1 和 IFIT3 则为口腔癌的不良预后标志物。IFIT1 和 IFIT3 表达水平与肿瘤 T 分期、淋巴结及远处转移、脉管浸润等均呈正相关,与 5 年总体生存率显著呈负相关^[6]。

3.2 药物敏感性的预测参考

IFITs 家族表达水平与多种肿瘤细胞对治疗药物敏感性之间存在显著相关性,这为临床医生精准化、个性化用药提供了新的参考依据。在肝癌中,IFIT3 高表达的患者对 IFN- α 的治疗反应更好,治疗后的总体生存率更高,表明 IFIT3 可作为 IFN- α 疗效的预测指标^[7]。在口腔癌中,IFIT3 可显著降低口腔鳞状细胞癌系 OSCC 对铂类、5-FU 和阿霉素诱导细胞死亡的敏感性,提高肿瘤细胞耐药性,但却可增强 OSCC 细胞对吉非替尼的敏感性,这种矛盾表现背后的机制尚不得知^[6]。

无论是与预后的关系还是对药物敏感性的影响,都与 IFITs 家族参与肿瘤发生发展有关,因此,其机制探索也对更深入了解 IFITs 家族在消化系统肿瘤发生发展及治疗反应中的作用有重要意义。

4 问题与展望

IFITs 家族是一组具有多重生物学功能的重要蛋白,在细胞增殖、凋亡、迁移和炎症反应等多条信号通路中均发挥作用,并且 IFITs 家族各成员的作用及机制不尽相同,在不同类型的肿瘤中的调控作用亦不完全一致。基于 IFITs 家族各成员有复杂的相结合位点和相互作用,其或可产生精密的调控反馈机制,尚待进一步探索及明确。同时,IFITs 家族各成员在不同类型肿瘤中的异质性及其机制也有待进一步研究。

目前,对于 IFITs 家族在消化系统肿瘤中的生物学作用仍在不断探索中,利用 IFITs 预测消化系统肿瘤的临床预后及药物敏感性相关研究也仅处于小样本试验阶段,尚缺乏大规模临床试验证实其临床应用价值。鉴于 IFITs 家族在肿瘤细胞增殖、转移及炎-癌转化中的调控作用,以及其在肿瘤

预后、药物疗效预测中的重要意义,其在肿瘤发生发展中发挥的具体机制仍值得进一步探究,如何

将其转化用于消化系统肿瘤的诊疗之中仍是重要的研究方向。

参考文献:

- [1] Feng CX, Hong XS, Bei YA, *et al.* NF- κ B-dependent IFIT3 induction by HBx promotes hepatitis B virus replication[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2382. doi: 10.3389/fmicb.2019.02382.
- [2] Yuji I, Masakazu K, Bo-Ram B, *et al.* Hepatic IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats regulation of HCV infection[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39: 133-146.
- [3] Britney J, Laura B, Wei X, *et al.* Binding of IFIT1 by IFIT3 modulates protein stability and RNA binding specificity[J]. *Immunity*, 2018, 48: 487-499.
- [4] Renata CF, Harriet VM, Xin YL, *et al.* IFIT3 and IFIT2/3 promote IFIT1-mediated translation inhibition by enhancing binding to non-self RNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 5269-5285.
- [5] Nathan B, Cornelia H, Roy K, *et al.* Intrinsic disorder in tetratricopeptide repeat proteins[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3709. doi: 10.3390/ijms21103709.
- [6] Pidugu VK, Wu MM, Yen AH, *et al.* IFIT1 and IFIT3 promote oral squamous cell carcinoma metastasis and contribute to the anti-tumor effect of gefitinib via enhancing p-EGFR recycling[J]. *Oncogene*, 2019, 38: 3232-3247.
- [7] Yang YY, Zhou Y, Hou J, *et al.* Hepatic IFIT3 predicts interferon-alpha therapeutic response in patients of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2017, 66: 152-166.
- [8] Stawowczyk M, Van SS, Kumar KP, *et al.* The interferon stimulated gene 54 promotes apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 7257-7266.
- [9] Hsu YA, Lin HJ, Sheu JJ, *et al.* A novel interaction between interferon-inducible protein p56 and ribosomal protein L15 in gastric cancer cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30: 671-679.
- [10] Jia H, Song L, Cong Q, *et al.* The LIM protein AJUBA promotes colorectal cancer cell survival through suppression of JAK1/STAT1/IFIT2 network [J]. *Oncogene*, 2017, 36: 2655-2666.
- [11] Li D, Sun JJ, Liu WF, *et al.* Rig-G is a growth inhibitory factor of lung cancer cells that suppresses STAT3 and NF- κ B[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 66032-66050.
- [12] Niess H, Camaj P, Mair R, *et al.* Overexpression of IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (IFIT3) in pancreatic cancer; cellular “pseudoinflammation” contributing to an aggressive phenotype [J]. *Oncotarget*, 2015, 20: 3306-3318.
- [13] Li SX, Liu FL, Xu L, *et al.* Wnt/ β -Catenin signaling axis is required for TFEB-mediated gastric cancer metastasis and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Cancer Res*, 2020. doi:10.1158/1541-7786.MCR-20-0180.
- [14] Sylvanus K, Bulbul A, Zhou TT, *et al.* Scorpion venom analgesic peptide, BmK AGAP inhibits stemness, and epithelial-mesenchymal transition by down-regulating PTX3 in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 21. doi: 10.3389/fonc.2019.00021. eCollection 2019.
- [15] Lai KC, Liu CJ, Chang KW, *et al.* Depleting IFIT2 mediates atypical PKC signaling to enhance the migration and metastatic activity of oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32: 3686-3697.
- [16] Chen L, Liu S, Xu F, *et al.* Inhibition of proteasome activity induces aggregation of IFIT2 in the centrosome and enhances IFIT2-induced cell apoptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13: 383-390.
- [17] Zhang BH, Tang BF, Gao JY, *et al.* A hypoxia-related signature for clinically predicting diagnosis, prognosis and immune microenvironment of hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Transl Med*, 2020, 18: 342. doi: 10.1186/s12967-020-02492-9.
- [18] Andreas AH, Ulf G, Christine G, *et al.* IL7-IL12 engineered mesenchymal stem cells (MSCs) improve a CART cell attack against colorectal cancer cells [J]. *Cells*, 2020, 9: 873. doi: 10.3390/cells9040873.
- [19] KIM W, KHAN SK, LIU Y, *et al.* Hepatic Hippo signaling inhibits protumoural microenvironment to suppress hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67:1692-1703.
- [20] Wang JH, Dai M, Cui YG, *et al.* Association of abnormal elevations in IFIT3 with overactive cyclic GMP-AMP synthase/stimulator of interferon genes signaling in human systemic lupus erythematosus monocytes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 2036-2045.
- [21] Chen LJ, Zhai WS, Zheng X, *et al.* Decreased IFIT2 expression promotes gastric cancer progression and predicts poor prognosis of the patients[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45: 15-25.
- [22] Zhao Y, Altendorf-Hofmann A, Pozios I, *et al.* Elevated interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (IFIT3) is a poor prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143: 1061-1068.