

## 蛋白质翻译重编程在肿瘤中的研究进展

范颖<sup>1,2</sup>, 刘洋<sup>2</sup>, 刘雁勇<sup>1,2\*</sup>

1. 西藏大学医学院, 西藏拉萨 850000;
2. 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院 药理学系, 北京 100005

**摘要:** 蛋白质翻译重编程是细胞在应对各种刺激时做出的重要代偿性改变,使细胞蛋白质组发生快速、特异性的变化。肿瘤细胞通过内部核糖体进入位点(IRES)、非帽依赖性翻译增强子(CITE)及N6-甲基腺苷(m<sup>6</sup>A)修饰等机制调控蛋白质翻译重编程,这在肿瘤的发生、进展与治疗抵抗过程中发挥重要作用。深入研究蛋白质翻译重编程在肿瘤中的作用,有望发掘新的药物靶点,为肿瘤治疗提供新的方向。

**关键词:** 蛋白质翻译;翻译重编程;上皮-间质转化;肿瘤耐药

中图分类号:R730.2 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.12.1736

## Research progress on protein translational reprogramming in tumors

FAN Ying<sup>1,2</sup>, LIU Yang<sup>2</sup>, LIU Yanyong<sup>1,2\*</sup>

1. Medical College, Tibet University, Lasa 850000;
2. Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences CAMS, School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005, China

**Abstract:** Protein translational reprogramming is an important compensatory change made by cells in response to a variety of stimuli, resulting in rapid, specific changes to the cellular proteome. In tumor cells, this reprogramming is regulated through several mechanisms, including the internal ribosome entry site (IRES), cap-independent translational enhancers (CITE), and N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modifications. These processes play pivotal roles in controlling protein translational reprogramming, which is essential for tumorigenesis, progression, and treatment resistance. Further research into the function of protein translational reprogramming in tumors may reveal novel therapeutic targets and offer new avenues for cancer treatment.

**Key words:** protein translation; translational reprogramming; epithelial-mesenchymal transition; tumor drug resistance

蛋白质翻译,又称蛋白质合成,是基因表达的重要过程,包括起始、延长、终止和核糖体再循环4个步骤,涉及核糖体、tRNA、氨基酸和多种翻译因子之间的相互作用,最终将mRNA中的核苷酸序列转化为特定的氨基酸序列并生成功能性蛋白质<sup>[1]</sup>。肿

瘤细胞为了快速增殖和应对不良应激,通过重编程翻译过程调控相关蛋白质的表达。蛋白质翻译重编程与肿瘤进展及耐药等过程密切相关。本文综述了肿瘤中蛋白质翻译重编程的研究进展,为发展基于蛋白质翻译重编程的新治疗策略提供思路。

收稿日期:2024-09-20 修回日期:2024-10-14

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-026)

\* 通信作者 (corresponding author): yanyongliu@ibms.pumc.edu.cn

## 1 蛋白质翻译重编程

蛋白翻译的起始阶段最为重要,决定了 mRNA 能否被有效翻译成蛋白质。根据翻译起始机制的不同,真核生物 mRNA 的翻译分为帽依赖性和非帽依赖性两种类型。在帽依赖性翻译起始阶段,首先由真核起始因子(eukaryotic initiation factor, eIF) eIF4E、eIF4A 和 eIF4G 组成的起始因子复合物 eIF4F 通过 eIF4E 与 mRNA 的 5'末端的 m<sup>7</sup>G 帽结构结合<sup>[2]</sup>。通常情况下, eIF4E 大多与 eIF4E 结合蛋白 1(eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1) 相互作用而处于失活状态。在刺激信号作用下, 4E-BP1 被 mTORC1 磷酸化并释放 eIF4E, 从而使 eIF4E 结合 eIF4G 形成有功能性的 eIF4F 复合物, 促进蛋白质翻译<sup>[3]</sup>。4E-BP1 磷酸化及其稳定性受多个信号转导通路和激酶的调控, 包括 PI3K/AKT/mTOR 信号通路、MNK 信号通路等。eIF4E 本身也能被上游激酶磷酸化, 如 MAPK 结合激酶 1 和 2 (mitogen-activated protein kinase-interacting kinases 1 and 2, MNK1/2) 能够将其 209 位的丝氨酸磷酸化, 促进翻译启动<sup>[2]</sup>。

当细胞处于外部环境的刺激或细胞自身处于应激状态时, 帽依赖性翻译起始受到抑制, 非帽依赖性翻译模式占据主导地位, 即为蛋白质翻译重编程。例如, 40S 核糖体亚基可以通过特殊的内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES) 直接被招募到 mRNA 上游的某个位置, 或者直接与起始密码子结合来介导翻译起始。其次, 部分细胞可以通过非帽依赖性翻译增强子(cap-independent translational enhancers, CITE) 与 eIF4E 相互作用, 或直接与核糖体亚基结合启动翻译。与 IRES 介导的机制不同的是, 这种翻译模式依赖 5'末端进行扫描。此外, 腺苷在 N6 位置甲基化形成的 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m<sup>6</sup>A) 是最常见的 mRNA 内部修饰, 单个 5'UTR m<sup>6</sup>A 可直接与 eIF3 结合, 在没有 eIF4E 的情况下招募 43S 复合物并启动翻译。通过这些机制, 真核生物可以在应激状态下仍然进行蛋白质合成, 以满足细胞的需要。

肿瘤细胞极易受到营养剥夺、缺氧、药物治疗等不良刺激, 这种 mRNA 翻译调控为肿瘤细胞提供了

一种快速灵活的方式控制蛋白质表达, 从而有利于适应应激条件。

## 2 蛋白质翻译重编程调控肿瘤进程

### 2.1 蛋白质翻译重编程在肿瘤细胞增殖中的作用

肿瘤细胞的发生与发展与 eIF4F 敏感型蛋白表达升高和非帽依赖性翻译这一替代机制的启动有关。eIF4F 复合物的合成在多种肿瘤中明显升高, 并启动肿瘤相关蛋白质的表达。例如, 鼻咽癌细胞通过激活 MET-eIF4G1 轴, 提高致癌转录因子 c-Myc 与细胞周期蛋白 D1 的表达水平, 从而诱导肿瘤的发生与恶性增殖<sup>[4]</sup>。

肿瘤细胞还可以通过启动非帽依赖性翻译提高增殖能力。胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 (insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 1, IGF2BP1) 通过 m<sup>6</sup>A 修饰上调长链非编码 RNA MIR4435-2HG 在肝癌中的表达, 增强肝癌细胞的干细胞特性, 从而促进体外和体内的肿瘤发生<sup>[5]</sup>。另一项研究同样认为, RNA 结合蛋白 Musashi 2 (RNA-binding protein Musashi 2, MSI2) 可能通过与 IRES 结合, 激活了 MYC、c-JUN mRNA 和 HCV 的非帽依赖性翻译, 导致 MYC、c-JUN 和病毒蛋白合成增多, 进而导致肝脏肿瘤发生<sup>[6]</sup>。此外, 白血病细胞中核糖体蛋白 L10 的 R98S 残基突变会促进通过 IRES 介导的抗凋亡因子 Bcl-2 的过表达, 使其在高氧化应激水平下存活<sup>[7]</sup>。在黑色素瘤等非上皮癌中, DDX3X 基因编码的 ATP 依赖的 DEAD-box RNA 解旋酶通过促进携带 IRES 的 mRNA 翻译, 如小眼症相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF), 使黑色素瘤从低表达 MITF 的侵袭型向高表达 MITF 的增殖型转换<sup>[8]</sup>。

### 2.2 蛋白质翻译重编程在肿瘤细胞侵袭与转移中的作用

肿瘤细胞的侵袭和转移与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)等多种因素相关。

EMT 在肿瘤的侵袭与转移中极为重要。翻译可以调节编码 EMT 和其他 EMT 诱导剂的主转录因子的 mRNA 的表达。肿瘤细胞 TGF- $\beta$ -MNK1/2-eIF4E 轴的异常激活会促进编码 EMT 关键诱导因子 Snai1 和 MMP3 基因的翻译<sup>[9]</sup>。EMT 相关因子

YBX1 通过 IRES 依赖性翻译在肿瘤中高表达,抑制生长相关 mRNA 的帽依赖性翻译,同时启动缺氧和营养缺乏的肿瘤区域中 EMT 相关蛋白的 IRES 依赖性翻译,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[10]</sup>。

在肿瘤微环境中缺氧、营养不足时,编码血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、Bcl-2 和 HIF-1 $\alpha$  等的 mRNA 选择性地从 5' 帽依赖性翻译切换到 IRES 依赖性翻译,促进血管生成,抑制细胞凋亡,确保肿瘤细胞在低氧环境中的存活的同时,促进肿瘤的血行转移<sup>[11]</sup>。有趣的是,VEGFA 的 mRNA 中 5' 非翻译区 (5' untranslated region, 5' UTR) 的 m<sup>6</sup>A 修饰对其翻译具有促进作用<sup>[12]</sup>,这提示部分 m<sup>6</sup>A 修饰对翻译的调控可能与 mRNA 5'UTR 中 IRES 有关。

除了 EMT 和 TME 相关通路,蛋白质翻译重编程还在其他方面影响着肿瘤的侵袭与转移。一项针对小鼠原位模型的研究显示,中性粒细胞中的 eIF4E 磷酸化会使 Bcl-2 的表达增加,诱导其存活和积累,从而促进肿瘤向肺部转移<sup>[13]</sup>。此外,环状 RNA (circular RNAs, circRNA) 编码的蛋白质主要通过 IRES 与 m<sup>6</sup>A 介导的非帽依赖性翻译产生,例如 circAXIN1、circFNDC3B 和 circASK1 等,这些蛋白质在胃癌、结肠癌、肺腺癌等癌的增殖、侵袭、转移和耐药中均起到重要作用<sup>[14]</sup>。

### 2.3 蛋白质翻译重编程在肿瘤细胞的耐药中的作用

肿瘤耐药是一个多因素、动态演变的过程,涉及非遗传和表观遗传机制以及肿瘤微环境。紫杉醇、mTOR 抑制剂 INK128 和多激酶抑制剂索拉非尼等药物会促进整合应激反应 (integrated stress response, ISR) 的激活,从而促进干性因子相关蛋白质的翻译重编程,以增强肿瘤对这些药物的耐药性<sup>[15]</sup>。

多种肿瘤治疗药物会影响 eIF4F 复合物的功能。在三阴性乳腺癌中,eIF4A 通过选择性翻译干性相关标志物 (ALDH 和 CD44)、表达转录因子 (SOX、OCT4 和 NANOG)、EMT 标志蛋白和药物转运体等,触发肿瘤细胞对紫杉醇的抵抗<sup>[16]</sup>。靶向 HER2 及 EGFR 的治疗药物会提高 eIF4F 复合物的活性从而激活 PI3K-AKT-mTOR 代偿信号通路<sup>[17]</sup>。

此外,肿瘤细胞通过选择性翻译 mRNA 调控微

环境中的免疫细胞亚群、免疫检查点蛋白的表达及肿瘤相关抗原的产生,从而帮助肿瘤逃避免疫监测或抵抗免疫治疗。程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 介导的免疫逃逸会受到翻译重编程的调控。eIF4F 介导的翻译调控有利于 PD-L1 的上调和免疫逃逸所诱发的肿瘤进展。用 eIF4A 抑制剂 silvestrol 对 eIF4F 进行合成抑制,可降低移植到 C57BL/6 小鼠体内的黑色素瘤细胞在体内的肿瘤生长,降低 PD-L1 的表达而不干扰 T 细胞免疫功能,同时引发 T 细胞免疫反应<sup>[18]</sup>。

## 3 基于翻译重编程策略的肿瘤治疗研究进展

抑制蛋白质翻译重编程可以有效抑制肿瘤细胞的适应性,有效杀伤肿瘤细胞。因此,靶向蛋白质翻译重编程是一个非常具有治疗前景的策略,包括 mTOR 抑制剂、靶向 eIF4E 的药物和 eIF4A 抑制剂。

### 3.1 mTOR 抑制剂

雷帕霉素 (又称西罗莫司) 作为 mTOR 抑制剂已被批准用于治疗多种癌症,但 mTOR 抑制剂存在不良反应严重的问题,甚至出现肿瘤耐药、复发和转移的现象。目前 mTOR 抑制剂已经发展到了第三代,一些抑制剂可以同时抑制两种 mTORC 的活性,但抗实体瘤效果有限,可能与阻断 mTORC1 信号不完全和 eIF4E 信号通路代偿有关<sup>[19]</sup>。国外 I 期临床试验研究显示,对 40 例难治的晚期转移性实体瘤患者联合使用 mTORC1/2 抑制剂 Sapanisertib 与其他药物,可观察到抗肿瘤活性的疗效<sup>[20]</sup>。

### 3.2 靶向 eIF4E 的药物

使用 eIF4E 特异性反义寡核苷酸 (eIF4E-specific ASO, 4E-ASO) 可以促进间皮瘤和前列腺癌的细胞凋亡和细胞周期停滞<sup>[21]</sup>。在一项 I/II 期试验中,ISIS 183750 (一种针对 eIF4E 的第二代反义寡核苷酸) 与化疗药物伊立替康联用,使 47% 的既往进展期难治性结直肠癌患者病情趋于稳定<sup>[22]</sup>。

4EGI-1 是一种靶向抑制 eIF4E-eIF4G 结合的小分子化合物,可在不影响  $\beta$ -肌动蛋白表达的情况下降低 c-Myc 的表达,发挥抗肿瘤作用。索拉非尼与 eIF4E-eIF4G 抑制剂 4E1RCat (结构性) 或 4EGI-1 (竞争性) 联合使用协同抑制肝癌细胞的细胞活力和集落形成能力,下调 Bcl-2 表达,从而促进肿瘤细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

另外,eIF4E 磷酸化抑制剂 BAY1143269、eFT508 和 ETC-206 虽然已经进入临床试验,但 BAY1143269 和 ETC-206 的临床试验已经终止<sup>[2]</sup>。总体而言,没有针对 eIF4E 的药物应用于临床,但不可否认的是,eIF4E 作为抗癌药物靶点具有巨大的潜力。

### 3.3 eIF4A 抑制剂

eIF4A 分为 eIF4A1 与 eIF4A2 两种,eIF4A1 在增殖细胞中表达水平更高,而 eIF4A2 主要在增殖停滞的分化细胞中表达。抑制 eIF4A 可以使热休克因子 1(heat shock factor 1,HSF1)失活,抑制癌细胞的增殖和存活,从而产生显著的抗白血病作用<sup>[24]</sup>。然而,目前靶向 eIF4A 的抑制剂 pateamine A 与

rocaglate 都面临选择性较低这一关键问题,存在进一步结构优化的空间<sup>[25]</sup>。

## 4 问题与展望

肿瘤细胞在不同刺激诱导的 mRNA 翻译可塑性不仅可影响癌细胞的生存、增殖、转移和耐药潜力,而且可影响其周围环境。翻译因子和翻译调节因子的表达和活性在肿瘤中会发生明显的变化,由此启动的翻译重编程参与了癌症的进展和对治疗的抵抗性,深入地探究肿瘤翻译重编程调控机制有望发现新的治疗靶点,并有望成为肿瘤治疗的新方向。

### 参考文献:

- [1] Jia X, He X, Huang C, *et al.* Protein translation: biological processes and therapeutic strategies for human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 44. doi: 10.1038/s41392-024-01749-9.
- [2] Gao X, Jin Y, Zhu W, *et al.* Regulation of eukaryotic translation initiation factor 4E as a potential anticancer strategy[J]. *J Med Chem*, 2023, 66: 12678-12696.
- [3] Panwar V, Singh A, Bhatt M, *et al.* Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 375. doi: 10.1038/s41392-023-01608-z.
- [4] Zhao Y, Li C, Zhang Y, *et al.* CircTMTTC1 contributes to nasopharyngeal carcinoma progression through targeting miR-495-MET-eIF4G1 translational regulation axis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 250. doi: 10.1038/s41419-022-04686-z.
- [5] Zhu Y, Xiao B, Liu M, *et al.* N6-methyladenosine-modified oncofetal lncRNA MIR4435-2HG contributed to stemness features of hepatocellular carcinoma cells by regulating rRNA 2'-O methylation[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28: 89. doi: 10.1186/s11658-023-00493-2.
- [6] Yeh DW, Zhao X, Siddique HR, *et al.* MSI2 promotes translation of multiple IRES-containing oncogenes and virus to induce self-renewal of tumor initiating stem-like cells[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 141. doi: 10.1038/s41420-023-01427-9.
- [7] Kampen KR, Sulima SO, Verbelen B, *et al.* The ribosomal RPL10 R98S mutation drives IRES-dependent BCL-2 translation in T-ALL[J]. *Leukemia*, 2019, 33: 319-332.
- [8] Ryan CS, Schröder M. The human DEAD-box helicase DDX3X as a regulator of mRNA translation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1033684. doi: 10.3389/fcell.2022.1033684.
- [9] Benboubker V, Boivin F, Dalle S, *et al.* Cancer cell phenotype plasticity as a driver of immune escape in melanoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 873116. doi: 10.3389/fimmu.2022.873116.
- [10] Dinh NTM, Nguyen TM, Park MK, *et al.* Y-Box binding protein 1: unraveling the multifaceted role in cancer development and therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25:717. doi: 10.3390/ijms25020717.
- [11] Kovalski JR, Kuzuoglu-Ozturk D, Ruggero D. Protein synthesis control in cancer: selectivity and therapeutic targeting [J]. *EMBO J*, 2022, 41: e109823. doi: 10.15252/embj.2021109823.
- [12] Zhang H, Zhou J, Li J, *et al.* N6-methyladenosine promotes translation of VEGFA to accelerate angiogenesis in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83: 2208-2225.
- [13] Robichaud N, Hsu BE, Istomine R, *et al.* Translational control in the tumor microenvironment promotes lung metastasis: phosphorylation of eIF4E in neutrophils[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: e2202-e2209.



- [14] Wu C, Wang S, Cao T, *et al.* Newly discovered mechanisms that mediate tumorigenesis and tumour progression: circRNA-encoded proteins [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27: 1609-1620.
- [15] Fabbri L, Chakraborty A, Robert C, *et al.* The plasticity of mRNA translation during cancer progression and therapy resistance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 558-577.
- [16] Xue C, Gu X, Li G, *et al.* Expression and functional roles of eukaryotic initiation factor 4A family proteins in human cancers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 711965. doi: 10.3389/fcell.2021.711965.
- [17] Zindy P, Bergé Y, Allal B, *et al.* Formation of the eIF4F translation-initiation complex determines sensitivity to anticancer drugs targeting the EGFR and HER2 receptors [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 4068-4073.
- [18] Biswas B, Guemiri R, Cadix M, *et al.* Differential effects on the translation of immune-related alternatively polyadenylated mRNAs in melanoma and T cells by eIF4A inhibition [J]. *Cancers*, 2022, 14:1177. doi: 10.3390/cancers14051177.
- [19] Marafie SK, Al-Mulla F, Abubaker J. mTOR: its critical role in metabolic diseases, cancer, and the aging process [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25. doi: 10.3390/ijms25116141.
- [20] Coleman N, Stephen B, Fu S, *et al.* Phase I study of sapanisertib (CB-228/TAK-228/MLN0128) in combination with ziv-aflibercept in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Med*, 2024, 13: e6877. doi: 10.1002/cam4.6877.
- [21] Chen X, An Y, Tan M, *et al.* Biological functions and research progress of eIF4E [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1076855. doi: 10.3389/fonc.2023.1076855.
- [22] Duffy AG, Makarova-Rusher OV, Ulahannan SV, *et al.* Modulation of tumor eIF4E by antisense inhibition: a phase I/II translational clinical trial of ISIS 183750-an antisense oligonucleotide against eIF4E-in combination with irinotecan in solid tumors and irinotecan-refractory colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139: 1648-1657.
- [23] Fang C, Xie H, Zhao J, *et al.* eIF4E-eIF4G complex inhibition synergistically enhances the effect of sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Drug*, 2021, 32: 822-828.
- [24] Nishida Y, Zhao R, Heese LE, *et al.* Inhibition of translation initiation factor eIF4a inactivates heat shock factor 1 (HSF1) and exerts anti-leukemia activity in AML [J]. *Leukemia*, 2021, 35: 2469-2481.
- [25] Kayastha F, Herrington NB, Kapadia B, *et al.* Novel eIF4A1 inhibitors with anti-tumor activity in lymphoma [J]. *Mol Med*, 2022, 28: 101. doi: 10.1186/s10020-022-00534-0.