

网络出版时间: 2018-9-25 14:33 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180921.1451.035.html>

◇ 综 述 ◇

C-Abl 与血管内皮细胞以及肿瘤发生相关性的研究进展

胡章威, 王亚平, 鲁中元, 陈晨 综述 陶泽璋 审校

摘要 当多种致癌因素作用于机体时, 机体中的某一个或部分细胞在基因水平上发生改变, 从而对自身正常生长失去调控, 导致肿瘤的发生。C-Abl 属于非受体酪氨酸激酶, 广泛参与细胞的多种生理功能, 包括骨架重排、诱导凋亡、增殖分化以及 DNA 应激损伤反应等。大量研究显示, C-Abl 在多种肿瘤中发挥重要作用, 包括有慢性粒细胞白血病、乳腺癌、骨髓瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌、大肠腺癌和肝癌等。此外, C-Abl 还与内皮细胞屏障以及血管生成有关, 这可能是 C-Abl 参与肿瘤迁移的机制之一。而 C-Abl 及其抑制物在抗肿瘤治疗中也呈现出两个不同方面的作用。因此, 对 C-Abl 与肿瘤之间的相关性进行研究是非常有意义且十分必要的。现就 C-Abl 在血管内皮细胞中的作用, 及其与恶性肿瘤的相关性做一综述。

关键词 C-Abl; 肿瘤; 内皮细胞; 抗肿瘤治疗

中图分类号 R 730.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)11-1817-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.11.035

蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 指的是一类具有磷酸化功能的特异性蛋白激酶, 主要通过对酪氨酸残基进行磷酸化从而改变蛋白质的构象。根据 PTK 是否位于细胞膜受体, 可以把酪氨酸激酶大致分为两类: 受体酪氨酸激酶与非受体酪氨酸激酶。根据 PTK 在细胞中所处位置的不同, 又可以把非受体酪氨酸激酶大致分为两类: 胞质酪氨酸激酶与核内酪氨酸激酶。

C-Abl 属于非受体酪氨酸激酶 Abl 家族的一员, 存在于细胞质与细胞核中。大量的证据表明, C-Abl 通过参与多种信号通路的调控, 从而对细胞的许多生理功能产生影响, 包括有细胞的骨架重排、诱导凋亡、增殖分化以及 DNA 应激损伤反应等^[1]。近

几年来有研究^[2]显示, C-Abl 在多种肿瘤中发挥重要作用, 包括肿瘤的血管生成、发生发展、转移以及预后等。现就 C-Abl 在血管内皮细胞中的作用, 以及其在一些恶性肿瘤中的重要角色进行综述。

1 C-Abl 的结构与生理功能

1.1 C-Abl 的结构 C-Abl 基因具有高度保守性, 是 v-Abl 小鼠白血病病毒原癌基因在细胞内的同源基因, 广泛存在于哺乳动物体内。对于人类来说, C-Abl 基因位于第 9 号染色体, 其编码的蛋白质相对分子质量大约为 140×10^3 , 属于人类非受体酪氨酸激酶 Src 超家族。非受体酪氨酸激酶 C-Abl 在 N 端包含有 SH3 与 SH2 两个结构域, 能够与酪氨酸激酶结构域相互作用, 从而对激酶的活性进行调节。SH3 与 SH2 结构域都能够与 C-Abl 激酶的目标蛋白和效应物相互结合, 但是在结合之后, 这两个结构域对激酶活性产生相反的调节作用, SH3 结构域主要对激酶活性起抑制作用, 而 SH2 结构域主要对激酶活性起促进作用。此外, C-Abl 还包含有底物特异性的激酶结构域, 以及结构独特的 C 端。多种信号区, 比如核输出信号区 (nuclear export signal, NES) 与核定位信号区 (nuclear localization signal, NLS), 以及结合区, 比如 p53 结合区、DNA 结合区、G/F-肌动蛋白结合区等, 均位于 C 端^[3]。DNA 结合区的存在使得 C-Abl 能够与多种 DNA 结合蛋白相互作用, 而 NES 结构域与 NLS 结构域使得 C-Abl 能够自由穿梭于细胞质与细胞核中, 对细胞的多种生理功能进行调节。

1.2 C-Abl 的生理功能 在正常的生理情况下, C-Abl 的酪氨酸蛋白激酶活性非常低, 但是当细胞受到不良刺激时, C-Abl 的激酶活性被部分激活, 会产生多种不同的生理功能。在细胞的 DNA 损伤应答反应中, 位于细胞核中 C-Abl 的激酶活性被激活, 通过对 p53 依赖的 p21 进行调节, 从而诱导细胞凋亡。而这种诱导凋亡作用, 同时也会受到其他因素的影响。Hippo 信号通路是近几年来发现的, 具有调控

2018-05-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81372880)

作者单位: 武汉大学人民医院耳鼻喉头颈外科, 武汉 430060

作者简介: 胡章威, 男, 博士研究生;

陶泽璋, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者,

E-mail: taozhang@hotmail.com

组织和器官发育的重要作用,其中的核心激酶大肿瘤抑制因子 2 (large tumour suppressor homolog 2, LATS2) 能够与下游转录辅助因子结合,在细胞增殖与凋亡的调控中发挥重要作用^[4]。研究^[5]显示,在 DNA 损伤应答反应中, LATS2 就能够抑制 C-Abl 的激酶活性,从而阻止 DNA 损伤引起的细胞凋亡。而位于细胞质中的 C-Abl 被激活后,主要与生长因子信号相互结合,从而参与到细胞的迁移与黏附信号转导。当 C-Abl 被过度激活时,会使细胞正常的生长周期停滞在 G1 期,使得细胞易于转化从而促进肿瘤的发生。

2 C-Abl 在血管内皮细胞中的作用

2.1 血管内皮细胞屏障 血管管腔内衬一薄层,由专门的扁平状上皮细胞组成,称为血管内皮细胞。血管内皮细胞常呈多边形,边缘锯齿状,相互嵌合,从而形成了血管内皮细胞屏障。位于血浆与血管组织之间的血管内壁,不仅具有代谢交换的生理功能,还能合成与分泌多种活性因子,对血管的收缩和舒张进行调节。此外,血管内皮细胞还在适应性免疫和先天性免疫中起重要作用^[6]。内皮细胞相互之间的连接方式主要有 4 种: 缝隙连接、黏附连接、紧密连接以及粘合体,连接方式的改变可以对内皮细胞屏障产生影响。因此,紧密连接的细胞形成血管内皮细胞屏障的关键。

2.2 C-Abl 所属 Src 蛋白家族 近年来,有越来越多的研究^[7]表明, C-Abl 所属的 Src 非受体酪氨酸激酶家族在血管内皮细胞屏障中起重要作用。Src 蛋白在人体血管组织中呈高表达,并且参与到血管组织的多种功能,包括细胞增殖、血管收缩和缺氧应答等^[7]。脓毒症相关研究^[8]显示, Src 家族的激酶活性被激活,其相关通路参与到内皮细胞骨架肌动蛋白(F-actin)的重组、紧密粘连蛋白-1(ZO-1)与黏附连接蛋白(VE-cadherin)的结构改变及表达变化,从而引起血管内皮细胞收缩,形成细胞间裂隙,导致血管内皮细胞屏障作用的下降。而在缺氧的环境下, Src 通过介导双孔钾通道(TWIK related acid sensitive K⁺, TASK-1)磷酸化,参与到缺氧性肺血管收缩^[9]。此外也有研究^[10]表明, Src 在血管内皮细胞屏障中的作用,与血管内皮细胞所受到的切应力有关。当内皮细胞受到切应力时,会促进细胞中表达一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)。NOS 的

酶活性很高,会对体内的一氧化氮(nitric oxide, NO)循环机制进行增强,产生源源不断的 NO,从而对血管舒张进行调节。而在敲除了 Src 基因以后,体外可溶性环氧化物水解酶与内皮型一氧化氮合酶的表达都有明显的下降^[11]。

2.3 C-Abl 与内皮细胞屏障 C-Abl 自身对内皮细胞屏障功能产生重要的影响。研究^[12]显示, C-Abl 能够磷酸化桩蛋白(Paxillin),然后增强由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的肺内皮细胞通透性改变,最终造成肺内皮细胞屏障功能障碍。在对 C-Abl 基因进行抑制以后,这种肺内皮细胞屏障功能障碍受到了明显减弱。此外也有学者^[13]认为, C-Abl 对内皮细胞屏障功能的影响与内皮细胞的抗氧化功能有关。C-Abl 通过对细胞质膜微囊蛋白(Caveolin-1)的磷酸化作用,增高了血管通透性,减弱了内皮细胞屏障功能。在另一项研究^[14]中也发现,使用 C-Abl 的抑制剂蛋白激酶 G(protein kinase G),能够显著增强肺微血管内皮细胞的抗氧化功能,增强肺内皮细胞屏障功能。

2.4 C-Abl 与血管生成 Anselmi et al^[15]研究发现, C-Abl 通过对血管内皮细胞生长因子受体 2 下游转接蛋白生长因子受体结合蛋白 2,以及酪氨酸激酶衔接蛋白非催化区 1(NCK1)的磷酸化进行调节,从而调控内皮细胞对血管内皮细胞生长因子的反应,进而影响血管生成。

3 C-Abl 在肿瘤中的作用

3.1 C-Abl 与肿瘤的发生发展 宫颈癌相关研究^[16]显示, C-Abl 可以对丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(polo like kinase, PLK1)进行磷酸化,而后者是关键性的有丝分裂激酶调节器,从而抑制 PLK1 的泛素化与降解。这样, C-Abl-PLK1 信号轴导致了宫颈鳞状细胞正常生长周期的停滞,促进宫颈癌的发生。在乳腺癌中, C-Abl 与 p53 的相互作用,也能促进人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖^[17]。同样在乳腺癌相关研究中, Zhao et al^[18]认为受体酪氨酸激酶 RON 可以与 C-Abl 相互作用,使后者激酶活性被激活, C-Abl 又对增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA) Y211 位点的磷酸化,促成原癌基因导致细胞异常增殖。也就是说, RON-C-Abl-PCNA 信号轴同样也是引起肿瘤发生的关键因素。而在联合抑制了 C-Abl 与表皮生长因子受体以后,三阴乳

腺癌的生长也受到了抑制^[19]。

C-Abl 在肿瘤发生发展中的作用,可能并不是单一的。活化的 C-Abl 同样可以通过 p53 介导的 p21 蛋白表达,对乳腺癌肿瘤的发生进行抑制,C-Abl-p53-p21 信号轴具有重要的乳腺癌发生及转移的抑制功能^[20]。而在胃癌中,C-Abl 在肿瘤组织中的蛋白表达水平明显低于正常对照组织,也从另一个方面说明了 C-Abl 在肿瘤发生发展过程中的复杂作用^[21]。Vigneri et al^[22] 在研究慢性粒细胞白血病时曾提出,C-Abl 对于细胞生长的调节可能与 C-Abl 在细胞中所处的位置有关。细胞核中的 C-Abl 活化使得细胞生长停滞在 G1 期,促进肿瘤发生;细胞质中的 C-Abl 活化能够促进细胞进行正常的有丝分裂,从而对肿瘤发生进行抑制。这种机制是否适用于其他肿瘤还需要深入研究。

3.2 C-Abl 与肿瘤的转移 有关 C-Abl 在肿瘤转移中的作用研究尚少,但基本都认为 C-Abl 的高表达,能够对肿瘤的转移起到促进作用,其中机制可能包括两个方面:其一,C-Abl 能够导致组织蛋白酶介导的,肿瘤转移抑制基因 NM23-H1 中溶酶体的降解,从而促进肿瘤的转移^[23]。其二,在黑色素瘤中,血小板源性生长因子的刺激能够活化 C-Abl,后者通过其 SH3 结构域与 $\alpha(v)\beta(3)$ 整合素(Alpha (v) Beta (3) Integrin) 的相互作用,从而参与到肿瘤细胞的迁移^[24]。

3.3 C-Abl 与抗肿瘤治疗 酪氨酸激酶的抑制剂已经临床上有所使用,应用于抗肿瘤治疗。但是对于 C-Abl 在肿瘤治疗中到底起什么作用,目前还不十分清楚。有学者^[25]认为,在人前列腺癌细胞 PC-3 (prostate carcinoma 3) 中,新型的抗肿瘤吡嗪烷基化合物, KR28 (1-allyl-4-dodecanoyl-1-ethyl-piperazine-1-ium; bromide) 可以通过上调 C-Abl 以及活化 p38-丝裂原活化蛋白激酶-活化复制因子 2 通路,促进 RhoB 蛋白的表达,诱导肿瘤细胞凋亡。研究^[26]显示,C-Abl 可以对癌基因 Mdm2 (murine double minute 2) 的 Tyr393 位点磷酸化,以此通过 Mdm2 与人体抑癌基因 p53 的相互作用,调节后者进行肿瘤抑制。另外此研究^[26]还证实,C-Abl 还能在肿瘤的放射治疗中对可能发生的骨髓衰竭进行调节。在来那度胺(lenalidomide) 对多发性骨髓瘤的治疗中,活化的 C-Abl 能够磷酸化 DDB1 的 Tyr-316 位点,从而补充了一个新的调节蛋白 DDA1,使得底物的泛素化

增多,C-Abl-DDB1-DDA1 对来那度胺的抗肿瘤效应起到了促进作用^[27]。

而在另一方面也有学者认为,在肿瘤治疗中对 C-Abl 进行抑制有助于提高疗效^[28-30]。米托葱醌(二羟葱二酮,mitoxantrone) 是一种常用的抗肿瘤药物,当使用伊马替尼抑制了 C-Abl 以后,肿瘤细胞对米托葱醌的敏感性显著增强^[28]。在视网膜神经胶质瘤中,大约有 81.97% 的患者肿瘤组织中有 C-Abl 的高表达,因此 Sanft et al^[29]认为 C-Abl 是视网膜神经胶质瘤潜在的治疗靶点。有关头颈部鳞状细胞癌放射治疗的研究^[30]显示,在放疗同时使用 C-Abl 抑制剂达沙替尼(dasatinib) 或者伊马替尼(imatinib),可以对正常组织唾液腺的功能起到保护作用,并且不会影响放疗对肿瘤的治疗效果。

4 展望

综上所述,C-Abl 以及其所属的 Src 超家族,在血管组织中都起着十分重要的作用。C-Abl 在内皮细胞中的功能,可能主要与血管的抗氧化性有关,但是具体的机制并不十分清楚。此外,C-Abl 在血管生成中也发挥重要作用,这可能与肿瘤的发展、转移具有相关性。而在肿瘤发生发展相关的研究中,C-Abl 在肿瘤发生发展中有着复杂的作用。对于各种不同类型的肿瘤,C-Abl 有着或促进或抑制肿瘤的功能。这可能跟 C-Abl 在肿瘤细胞中所处的位置有关,也可能是与肿瘤的类型有关,需要进一步研究。而在肿瘤治疗的相关研究中,虽然酪氨酸激酶的抑制剂已经在临床应用,并且已经成为抗肿瘤治疗的一大类药物,但是人体常常容易对其产生耐药性,使得酪氨酸激酶抑制剂的应用往往受到限制。因此,把酪氨酸激酶区分开来,单独对其中的某个基因或者蛋白进行研究是十分有意义的。而 C-Abl 及其抑制剂在肿瘤治疗中呈现出不同的作用,值得深入探索,以期能为抗肿瘤治疗提供新的方法。

参考文献

- [1] Li Y F, Xu S L, Huang Y H, et al. Tyrosine kinase c-Abl regulates the survival of plasma cells[J]. *Sci Rep* 2017, 7: 40133.
- [2] Dunn D M, Woodford M R, Truman A W, et al. c-Abl mediated tyrosine phosphorylation of hah1 activates its co-chaperone function in cancer cells[J]. *Cell Rep* 2015, 12(6): 1006-18.
- [3] Pendergast A M. The Abl family kinases: mechanisms of regulation and signaling[J]. *Adv Cancer Res* 2002, 85: 51-100.
- [4] Hoa L, Kulaberoglu Y, Gundogdu R, et al. The characterisation

- of LATS2 kinase regulation in Hippo-YAP signalling[J]. *Cell Signal* 2016 28(5): 488–97.
- [5] Reuven N, Adler J, Meltser V, et al. The Hippo pathway kinase Lats2 prevents DNA damage-induced apoptosis through inhibition of the tyrosine kinase c-Abl[J]. *Cell Death Differ* 2013 20(10): 1330–40.
- [6] Aird W C. Endothelium in health and disease[J]. *Semin Thromb Hemost* 2008 15(2): 178–80.
- [7] Knock G A, Snetkov V A, Yasin S, et al. Role of src-family kinases in hypoxic vasoconstriction of rat pulmonary artery[J]. *Cardiovasc Res* 2008 80(3): 453–62.
- [8] Huang W, Liu Y, Li L, et al. HMGB1 increases permeability of the endothelial cell monolayer *via* RAGE and Src family tyrosine kinase pathways[J]. *Inflammation* 2012 35(1): 350–4.
- [9] Nagaraj C, Tang B, Bálint Z, et al. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries[J]. *Eur Respir J* 2013 41(1): 85–95.
- [10] Yu J, Akishita M, Eto M, et al. Src kinase mediates androgen receptor-dependent non-genomic activation of signaling cascade leading to endothelial nitric oxide synthase[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 424(3): 538–41.
- [11] Hou H H, Hammock B D, Su K H, et al. N-terminal domain of soluble epoxide hydrolase negatively regulates the VEGF-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Cardiovasc Res*, 2012 93(1): 120–9.
- [12] Fu P F, Usatyuk P V, Lele A, et al. c-Abl mediated tyrosine phosphorylation of paxillin regulates LPS-induced endothelial dysfunction and lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015 308(10): 1025–38.
- [13] Takeuchi K, Morizane Y, Kamami-Levy C, et al. AMP-dependent kinase inhibits oxidative stress-induced caveolin-1 phosphorylation and endocytosis by suppressing the dissociation between c-Abl and Prdx1 proteins in endothelial cells[J]. *J Biol Chem* 2013 288(28): 20581–91.
- [14] Stephens R S, Servinsky L E, Rentsendorj O, et al. Protein kinase G increases antioxidant function in lung microvascular endothelial cells by inhibiting the c-Abl tyrosine kinase[J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014 306(6): C559–69.
- [15] Anselmi F, Orlandini M, Rocchigiani M, et al. c-ABL modulates MAP kinases activation downstream of VEGFR-2 signaling by direct phosphorylation of the adaptor proteins GRB2 and NCK1[J]. *Angiogenesis* 2012 15(2): 187–97.
- [16] Yang X, Chen G, Li W, et al. Cervical cancer growth is regulated by a c-ABL-PLK1 signaling axis[J]. *Cancer Res* 2017 77(5): 1142–54.
- [17] Morrison C D, Chang J C, Keri R A, et al. Mutant p53 dictates the oncogenic activity of c-Abl in triple-negative breast cancers[J]. *Cell Death Dis* 2017 8(6): e2899.
- [18] Zhao H, Chen M S, Lo Y H, et al. The Ron receptor tyrosine kinase activates c-Abl to promote cell proliferation through tyrosine phosphorylation of PCNA in breast cancer[J]. *Oncogene* 2014 33(11): 1429–37.
- [19] Wang Y L, Overstreet A M, Chen M S, et al. Combined inhibition of EGFR and c-ABL suppresses the growth of triple-negative breast cancer growth through inhibition of HOTAIR[J]. *Oncotarget* 2015 6(13): 11150–61.
- [20] Morrison C D, Allington T M, Thompson C L, et al. c-Abl inhibits breast cancer tumorigenesis through reactivation of p53-mediated p21 expression[J]. *Oncotarget* 2016 7(45): 72777–94.
- [21] Moraru E, Vilcea I D, Mirea C S, et al. c-abl and YWHAZ gene expression in gastric cancer[J]. *Rom J Morphol Embryol* 2015, 56S(2): 717–23.
- [22] Vigneri P, Wang J Y. Induction of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosine kinase. [J]. *Nat Med* 2001 7(2): 228–34.
- [23] Fiore L S, Ganguly S S, Sledziona J, et al. c-Abl and Arg induce cathepsin-mediated lysosomal degradation of the NM23-H1 metastasis suppressor in invasive cancer[J]. *Oncogene* 2014 33(36): 4508–20.
- [24] Zhang C M, Yang C, Wang R F, et al. c-Abl kinase is a regulator of alpha(v) beta(3) integrin mediated melanoma A375 cell migration[J]. *PLoS One* 2013 8(6): e661086.
- [25] Chung K S, Han G, Kim B K, et al. A novel antitumor piperazine alkyl compound causes apoptosis by inducing RhoB expression *via* ROS-mediated c-Abl/p38 MAPK signaling[J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 72(6): 1315–24.
- [26] Carr M I, Roderick J E, Zhang H, et al. Phosphorylation of the Mdm2 oncoprotein by the c-Abl tyrosine kinase regulates p53 tumor suppression and the radiosensitivity of mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 113(52): 15024–9.
- [27] Gao S B, Geng C L, Song T Y, et al. Activation of c-Abl kinase potentiates the anti-myeloma drug lenalidomide by promoting DDA1 protein recruitment to the CRL4 ubiquitin ligase[J]. *J Biol Chem* 2017 292(9): 3683–91.
- [28] Alpay K, Farshchian M, Tuomela J, et al. Inhibition of c-Abl kinase activity renders cancer cells highly sensitive to mitoxantrone[J]. *PLoS One* 2014 9(8): e105526.
- [29] Sanft D M, Worme M D, de Moura L R, et al. Immunohistochemical analysis of PDGFR-alpha, PDGFR-beta and c-Abl in retinoblastoma: potential therapeutic targets[J]. *Ophthalmic Res*, 2016 55(3): 159–62.
- [30] Wie S M, Wellberg E, Karam S D, et al. Tyrosine kinase inhibitors protect the salivary gland from radiation damage by inhibiting activation of protein kinase C-delta[J]. *Mol Cancer Ther* 2017, 16(9): 1989–98.