

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.030

参与多发性骨髓瘤发病的新成员:蛋白激酶 CK2^{*}

徐宛婷¹, 王浩¹, 刘畅¹, 罗英花¹, 朴仙姬², 金成浩^{1△}

(1. 黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院, 黑龙江 大庆 163319; 2. 哈尔滨医科大学第五附属医院, 黑龙江 大庆 163316)

摘要:多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞病,发病后导致组织器官损伤和骨破坏,具有较高的死亡率。蛋白激酶 CK2(酪蛋白激酶)是真核生物中普遍存在的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在肿瘤细胞增殖和血液肿瘤中起重要作用。CK2 在恶性血液病包括慢性、急性白血病和多发性骨髓瘤中有致瘤作用,可通过调节多种关键的信号通路促进恶性肿瘤的生长。该文综述了 CK2 在多发性骨髓瘤中对 NF- κ B 和 STAT3 信号通路及内质网应激(ERS)、未折叠蛋白反应(UPR)和热休克蛋白 90 的调节作用,并讨论其作为 MM 治疗靶点的可行性,为 MM 的预防及治疗提供理论依据。

关键词:多发性骨髓瘤;蛋白激酶 CK2;细胞凋亡;内质网应激;热休克蛋白 90

中图分类号:R738.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0095-03

A Novel Player in Multiple Myeloma Pathogenesis: Protein Kinases CK2

Xu Wanting¹, Wang Hao¹, Liu Chang¹, Luo Yinghua¹, Piao Xianji², Jin Chenghao¹

(1. College of Life Science & Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang, China 163319; 2. The Fifth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang, China 163316)

Abstract: Multiple myeloma(MM) is a plasma cell malignancy, which leads to a crucial mortality morbidity due to organ tissue damage and bone destruction. Protein kinase CK2 (casein kinase) is a critically ubiquitous expressed in eukaryotes, which plays an important role in the pathogenesis of malignant cell growth and it is increasingly forming both in solid and blood tumors. In hematologic malignancies, CK2 has been shown to play an oncogenic function in chronic or acute leukemias and MM. It has been illustrated that CK2 can control the growth of malignant tumors via regulating various signaling pathways. This article briefly described the regulation effect of CK2 on NF- κ B, STAT3 signaling pathway, endoplasmic reticulum stress(ERS), unfolded protein response(UPF) and heat shock protein 90 in multiple myeloma and discussed the treatment target feasibility of MM, and provided a theoretical support for MM prevention and treatment.

Key words: multiple myeloma; protein kinases CK2; apoptosis; endoplasmic reticulum stress; heat shock protein 90

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种起源于 B 细胞系的恶性肿瘤,多发于老年人,是血液系统中常见的恶性肿瘤^[1]。其发病率占所有癌症的 1%,约占血液系统恶性肿瘤的 10%,并呈逐年上升趋势^[2]。其特征为产生单克隆免疫球蛋白的异常浆细胞增多,并在骨髓内恶性增殖,引起骨折和骨髓功能衰竭^[3]。MM 具有非常高的复发率,仅 1/4 的患者接受化学治疗后能存活 5 年以上^[4],对人类的健康及生命造成极大威胁。有研究证明,蛋白激酶 CK2 通过影响关键的信号通路和细胞机制促进 MM 细胞生长^[5]。现就 CK2 在 MM 中的致病作用进行综述,并讨论使用选择性 CK2 抑制剂治疗 MM 的可能性。

1 细胞存活的主要调节激酶

蛋白激酶 CK2 又称酪蛋白激酶,CK2 全酶是由 2 个催化亚基和 2 个调节亚基组成的 1 个异源四聚体结

构^[6]。CK2 是一种多效性蛋白激酶,具有众多的底物蛋白,可参与许多不同的细胞进程。普遍认为,其主要功能是促进细胞存活与增殖,并保护细胞,防止其发生凋亡。由于 CK2 能激活依赖于其活性的多种信号通路(非基因成癌现象),因此,CK2 可作为一个可期待的治疗靶点^[7]。许多实体肿瘤如结肠癌(DLD-1)^[8]、慢性髓性白血病(LAMA84)细胞^[9]中 CK2 的表达量增加,证明了 CK2 具有维持细胞生存的关键作用。CK2 可调节肿瘤抑制因子以维持致癌表型,如 CK2 能调节恶性肿瘤中重要的 p53, PTEN, cMyc, Raf 等分子^[10]。目前,关于 CK2 在肿瘤中的研究主要针对某些稳定的细胞系或非恶性肿瘤细胞,但对临床患者肿瘤组织和样品的数据分析相对较少,随着固体瘤和血液肿瘤中 CK2 调控的特异性致病途径研究的逐渐深入,已有研究证明 CK2 是恶性血液肿瘤发病机理的核心驱动因子,可作为血液恶性肿

^{*}基金项目:黑龙江省科学基金项目[LC2015036];黑龙江省大学生创新创业训练计划项目[201710223001]。

第一作者:徐宛婷(1996-),女,在读大学本科,研究方向为抗肿瘤药物药理学,(电子信箱)851863877@qq.com。

[△]通信作者:金成浩(1977-),男,朝鲜族,博士研究生,教授,研究方向为疾病分子机理研究及药物研发,(电话)0459-6819301(电子信箱)jinchenghao3727@qq.com。

瘤的潜在治疗靶点^[11]。

2 调节 NF- κ B 及 STAT3 信号通路

欧瑞明等^[12]研究发现, NF- κ B 信号通路在大约 20% 的 MM 患者中被激活, 促进 MM 细胞增殖, 同时介导白细胞介素 6(IL-6) 的分泌和黏附因子的表达, 上调 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白, 抑制死亡受体信号通路, 促进新血管生成和 MM 细胞恶性增殖, 从而抵抗 MM 细胞发生凋亡, 并与 MM 细胞耐药性的产生密切相关。在寻找参与 MM 细胞生长的分子过程中, 发现了可以调节细胞生长进程的常见激酶 CK2。

MM 细胞的增殖和存活依赖于激活的内源性和外源性信号传导途径, MM 细胞中的一些信号级联反应会受到蛋白激酶 CK2 活性的影响。多种 CK2 抑制剂对多种肿瘤都具有良好的增殖抑制作用及促细胞凋亡作用, 如 CK2 抑制剂四溴苯三唑可诱导卵巢癌细胞 CAOV3 细胞凋亡^[13], 大黄素可能抑制骨肉瘤 Saos-2 细胞的增殖和侵袭等^[14]。CK2 抑制剂对 MM 细胞增殖过程的抑制作用涉及 2 个关键的分子, NF- κ B 和 STAT3。CK2 抑制剂能降低 STAT3 磷酸化水平; 荧光素酶试验表明, 加入 CK2 抑制剂或沉默 CK2 基因后, 均能明显减弱肿瘤坏死因子刺激产生的细胞应激反应, 并显著降低 NF- κ B 的转录活性; MM 细胞中内源性 CK2 能和 NF- κ B 分子中的 p105 位点亚基相互作用, 从而激活 NF- κ B 信号通路^[15]。NF- κ B 和 STAT3 信号通路都能调节肿瘤细胞的增殖、生长及凋亡, 是多种肿瘤生长、迁移的关键分子^[16-18], 提示 CK2 可通过调节 NF- κ B 及 STAT3 信号通路来调节 MM 细胞的生长。

3 调节内质网应激(ERS)及未折叠蛋白反应(UPR)

ERS 是一种高度保守的细胞反应机制, 具有两面性, 适度的 ERS 对细胞有保护作用, 而过度的 ERS 诱导细胞凋亡^[19]。ERS 与肿瘤的发生、发展及其治疗等关系密切^[20]。UPR 即为内质网腔内聚集未折叠或错误折叠蛋白质的翻译^[21]。MM 细胞普遍生存的血液微环境中含氧量极低, 造成了 MM 细胞的内质网内未折叠蛋白或错误折叠蛋白大量聚集, ERS 便由此产生^[22]。同时, MM 细胞为适应这种应激反应产生的微环境改变, 会激活 UPR, 并借此来维持内质网的稳定^[18, 23]。有研究表明, CK2 通过调节 UPR 和 ERS 影响 MM 细胞的生存及生长。CK2 不仅存在于细胞质中, 还存在于正常细胞和 MM 细胞的内质网中。当 ERS 出现后, 会进一步激活 CK2 的活性; 另一方面, CK2 在 UPR 中正调控 IRE1 α -XBP1^[24], 负调控促凋亡蛋白 PERK-eIF2 α , 进而维持 MM 细胞的增殖和生长^[25-26]。结果表明, CK2 参与并调节 MM 的发病及生长。

4 调节热休克蛋白(Hsp90)的表达

Hsp90 是一种细胞质蛋白质, 可由 MM 细胞的细胞质合成并释放, 并能反映 MM 肿瘤存在和生长的一类物质, 可作为肿瘤标志物, MM 患者体内 Hsp90 的含量远超过健康人^[27-28]。而 CK2 通过磷酸化细胞内 Cdc37(细胞分裂周期蛋白)的 Ser13 位点调控 Hsp90 的表达。Cdc37 上 Ser13 位点磷酸化能破坏 Hsp90 蛋白, 进而引起多种蛋白质的折叠和转化^[29-30]。在体外 MM 细胞及 MM 模式小鼠中, 同时抑制 CK2 和 Hsp90 的活性时, 会造成 MM 细胞死亡, 且导致 MM 细胞中 IRE1 激酶水平的大幅下降, 从而导致 XBP-1 转录因子 mRNA 剪接程度降低^[31]。从作用机制上来看, CK2 在 MM 细胞中的调控作用与细胞中 IRE1 α 水平下降、IRE1 α /Hsp90/Cdc37 复合物下降有关。由文献^[31]可见, CK2 可能通过维持 UPR 中 IRE1 α -XBP1 途径起到抵制 ERS 和 UPR 的保护作用。CK2 抑制剂黄酮类化合物芹黄素可抑制 Hsp90/Cdc37 蛋白的表达, 进而下调 Hsp90 的协同蛋白 AKT, Rip1, Raf1 等的活性, 最终诱导 MM 细胞凋亡; 还可调节 Mcl1, Bcl-2, Bcl-xL 和 XIAP 生存素等抗凋亡蛋白的表达水平, 诱导细胞凋亡。说明 CK2 可直接调控 Hsp90 的活性, 从而调节 MM 细胞内一些复杂的信号通路。

5 展望

MM 是由恶性浆细胞的不断增殖和 MM 细胞所处微环境的改变而引起的, 其发病机制十分复杂, 涉及到内部成因、外部成因及生物学原理等众多方面。目前, 临床药物治疗并不能完全遏制 MM 的复发, 尚不能治愈 MM, 所以提高药物的药效、降低毒副作用并降低复发率显得尤为重要。多项研究指出, 蛋白激酶 CK2 对 MM 细胞的生长起着至关重要的作用, 是 MM 细胞和一些其他恶性血液病的“生存调节剂”, 具有较高的研究价值。蛋白激酶 CK2 可影响 MM 细胞内的 NF- κ B 及 STAT3 信号通路、调节 MM 细胞中内质网应激及 UPR 及 Hsp90 的表达。今后的研究中, 可将相关信号通路作为主要研究靶点, 进一步发掘 CK2 的治疗潜力。随着对 CK2 和细胞凋亡关系研究的深入, 可针对 CK2 不同作用机制中的不同位点, 开发治疗 MM 的新型药物。未来的研究中, 应从实际药效与克服不良反应等方面的综合考虑, 研发疗效更好、毒副作用更小的 CK2 抑制剂, 为控制 MM 的发展和临床治疗提供有力支撑。

参考文献:

- [1] 杨志峰, 李 焱, 刘晓燕, 等. 小剂量沙利度胺维持治疗对多发性骨髓瘤患者血清相关指标的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(2): 25-26.
- [2] 徐思雨, 姜世锋. 多发性骨髓瘤治疗发展及近况[J]. 现代医

- 药卫生, 2017, 33(13): 1993 – 1995.
- [3] 张冬华, 孙建群. 硼替佐米联合吡柔比星、地塞米松治疗初治多发性骨髓瘤 14 例临床分析[J]. 中国药业, 2015, 24(1): 78 – 80.
- [4] 庄韵, 沈群. 多发性骨髓瘤维持治疗的最新进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 250 – 254.
- [5] 谢松青, 郑慧玲, 刘新光. 揭示蛋白激酶 CK2 生物学功能——亚基敲除/敲减[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(3): 227 – 233.
- [6] 王翠瑶, 刘超, 任丽莉, 等. TBB 通过 WNT/ β -catenin 通路抑制甲状腺滤泡状癌细胞 FTC133 的增殖与迁移[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(10): 1381 – 1385.
- [7] Manni S, Brancalion A, Tubi LQ, et al. Protein kinase CK2 protects multiple myeloma cells from ER stress – induced apoptosis and from the cytotoxic effect of HSP90 inhibition through regulation of the unfolded protein response[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2012, 18(7): 1888 – 1900.
- [8] Niechi I, Silva E, Cabello P, et al. Colon cancer cell invasion is promoted by protein kinase CK2 through increase of endothelin – converting enzyme – 1c protein stability[J]. Oncotarget, 2015, 6(40): 42749 – 42760.
- [9] Borgo C, Cesaro L, Salizzato V, et al. Aberrant signalling by protein kinase CK2 in imatinib – resistant chronic myeloid leukaemia cells: Biochemical evidence and therapeutic perspectives[J]. Molecular Oncology, 2013, 7(6): 1103 – 1115.
- [10] Wang Y, Schachner M. The intracellular domain of L1CAM binds to casein kinase 2 α and is neuroprotective via inhibition of the tumor suppressors PTEN and p53[J]. Journal of Neurochemistry, 2015, 133(6): 828 – 843.
- [11] Manni S, Carrino M, Piazza F. Role of protein kinases CK1 α and CK2 in multiple myeloma: regulation of pivotal survival and stress – managing pathways[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 157 – 167.
- [12] 欧瑞明, 周长华, 谭友平, 等. 青蒿琥酯对耐地塞米松的多发性骨髓瘤细胞株增殖及 NF – κ B p65、P – gp 表达影响[J]. 山东医药, 2017, 57(7): 34 – 36.
- [13] 闫威, 任丽莉, 孟智超, 等. 蛋白激酶 CK2 抑制剂四溴苯三唑可促进卵巢癌 CAOV3 细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(14): 1478 – 1481.
- [14] 薛剑, 靳安民, 吕海, 等. CK2 抑制剂对骨肉瘤细胞增殖和侵袭力的作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(12): 38 – 42.
- [15] Manni S, Brancalion A, Mandato E, et al. Protein kinase CK2 inhibition down modulates the NF – κ B and STAT3 survival pathways, enhances the cellular proteotoxic stress and synergistically boosts the cytotoxic effect of bortezomib on multiple myeloma and mantle cell lymphoma cells[J]. Plos One, 2013, 8(9): e75280.
- [16] Jing H, Lee S. NF – κ B in Cellular Senescence and Cancer Treatment[J]. Molecules & Cells, 2014, 37(3): 189 – 195.
- [17] Seo HS, Jo JK, Ku JM, et al. Induction of caspase – dependent extrinsic apoptosis by apigenin through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signalling in HER2 – overexpressing BT – 474 breast cancer cells[J]. Bioscience Reports, 2015, 35(6): 2977 – 2984.
- [18] Chae IG, Kim DH, Kundu J, et al. Generation of ROS by CAY10598 leads to inactivation of STAT3 signaling and induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells[J]. Free Radical Research, 2014, 48(11): 1311 – 1321.
- [19] 吴芳, 安永康, 朱艳琴. 内质网应激与肿瘤细胞凋亡研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014(9): 2228 – 2231.
- [20] 曾惠爱, 刘先领. 内质网应激与肿瘤细胞凋亡[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(2): 206 – 208.
- [21] 庄琦, 毕文, 吴健, 等. 未折叠蛋白反应、自噬与肿瘤发展的关系及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3143 – 3147.
- [22] 李振杰, 方坚, 李志远, 等. 补肾养骨汤调节内质网应激诱导骨髓瘤耐药细胞凋亡的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(2): 290 – 295.
- [23] Vincenz L, Jger R, O'Dwyer M, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: targeting the Achilles heel of multiple myeloma[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2013, 12(6): 831 – 843.
- [24] Toru H, Kenta K, Naohiro H, et al. Inhibition of Casein Kinase 2 Modulates XBP1 – GRP78 Arm of Unfolded Protein Responses in Cultured Glial Cells[J]. Plos One, 2012, 7(6): e40144.
- [25] Papandreou I, Denko NC, Olson M, et al. Identification of an Ire1 α endonuclease specific inhibitor with cytotoxic activity against human multiple myeloma[J]. Blood, 2011, 117(4): 1311 – 1314.
- [26] 于涛, 柴双, 欧阳仲瑞, 等. 内质网应激/未折叠蛋白反应促进肿瘤侵袭的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(4): 298 – 302.
- [27] 何心合, 董航明, 蔡绍曦. 胞外热休克蛋白 90 作为肿瘤标志物的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1523 – 1525.
- [28] 陈侃侃, 何正梅, 丁邦和, 等. 热休克蛋白抑制剂 17 – AAG 通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 117 – 121.
- [29] Kim SW, Hasanuzzaman M, Cho M, et al. Casein Kinase 2 (CK2) – mediated Phosphorylation of Hsp90 β as a Novel Mechanism of Rifampin – induced MDR1 Expression[J]. Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(27): 17029 – 17040.
- [30] 何静. 以 Hsp90/Cdc37 复合物为靶点的 Hsp90 抑制剂的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2016.
- [31] Zhao M, Ma J, Zhu HY, et al. Apigenin inhibits proliferation and induces apoptosis in human multiple myeloma cells through targeting the trinity of CK2, Cdc37 and Hsp90[J]. Molecular Cancer, 2011, 10(1): 104 – 118.

(收稿日期: 2017 – 11 – 28; 修回日期: 2018 – 01 – 09)