

## · 综述 ·

# Survivin 在乳腺癌中作用的研究进展

徐亮 熊秋云

生存素(Survivin)属于凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族中的新成员,是新近发现的最强的凋亡相关因子。Survivin 不仅能够抑制 caspase 的活性从而抑制细胞的程序性死亡(programmed cell death, PCD),同时也能部分抑制 Bax 和 Fas 的活性从而调节细胞的有丝分裂<sup>[1]</sup>。Survivin 通过其凋亡抑制作用参与包括乳腺癌、胰腺癌、肾癌和膀胱癌等常见肿瘤的发生和发展过程。现今, Survivin 与乳腺癌的关系是学者研究的热点, 本文就 Survivin 在乳腺癌中作用的研究进展做一综述。

## 1 Survivin 的结构与分布

### 1.1 Survivin 的结构

人类基因组编码的 IAP 家族成员有 8 个,包括 X-连锁凋亡蛋白抑制因子(X-linked inhibitor of apoptosis protein, X-IAP)、cIAP1、cIAP2、ML-IAP(Livin-IAP)、Naip、ILP2(TS-IAP)、Apollon/Bruce 和 Survivin。Survivin 是 IAP 家族中最小的一员<sup>[2]</sup>,编码人类 Survivin 的基因位于 17 号染色体的末端着丝粒上(17q25),由富含 GC 区而 TATA 盒较少的启动子转录成野生型的转录产物,含有 4 种 mRNA 的剪接变异,其编码产生的蛋白质由 142 个氨基酸组成,相对分子质量为 16 500<sup>[3]</sup>。IAP 家族都包含 2 个或 3 个由 70 个氨基酸组成杆状病毒凋亡抑制蛋白重复序列(baculovirus inhibitor of apoptosis repeat, BIR),相邻的羧基末端有一个环指结构。Survivin 的结构与其他 IAP 结构相似,但只包含一个由 3 个螺旋和 3 个反平行  $\beta$  片层组成的 BIR 结构,且没有羧基末端的环指结构,代替这一结构的是一个独特的  $\alpha$  螺旋结构,富含疏水基团,其能与纺锤体微管上的微管蛋白结合,从而抑制细胞凋亡<sup>[4]</sup>。

### 1.2 Survivin 的分布与表达

Survivin 在人胚胎细胞和胎儿发育过程中表达,但在正常人发育成熟的非增殖细胞中不表达<sup>[5]</sup>。作为一个调节细胞分化的关键因子, Survivin 的表达与细胞周期的发展是相协调的。在正常的细胞分化的过程中, Survivin 的表达在

细胞周期的 G1 期开始增高,并在 G<sub>2</sub>-M 期达到高峰,并且主要以多蛋白复合物的形式存在,被称作染色体过客复合物(chromosomal passenger complex, CPC)。在有丝分裂的后期,CPC 在促进姐妹染色单体的准确分离和稳定方面起了至关重要的作用<sup>[6]</sup>。除了 CD34<sup>+</sup>造血干细胞、胎盘细胞、结肠上皮基底细胞、胸腺细胞等,Survivin 在正常人非增殖组织中不表达,但是在包括肺癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、恶性黑色素瘤、大肠癌等许多癌细胞中明显过表达,并且与这些恶性肿瘤的增殖、转移和预后密切相关<sup>[7]</sup>。

## 2 Survivin 的生物学功能

Survivin 的功能包括抑制细胞凋亡和调节细胞分裂等作用<sup>[1]</sup>。Survivin 抑制细胞凋亡的具体机制还没有完全阐明,但是可能与以下几种机制有关:(1)在各种原因引起的促凋亡信号通路被激活后,Survivin 与乙型肝炎 X 相互作用蛋白(hepatitis B X-interacting protein, HBXIP)形成复合物,后者与 caspase 9 的前体相结合,从而阻止凋亡蛋白酶的激活和凋亡小体的形成<sup>[8]</sup>;(2)Survivin 可以与 X-IAP 协同,增强后者对 caspase 9 的抑制作用,从而抑制细胞凋亡<sup>[9]</sup>;(3)Survivin 可与细胞周期蛋白激酶 CDK4、P34cdc2 相互作用阻断凋亡信号传导通路,使依赖 Survivin 的增殖信号进入细胞核内与 CD4 结合导致 CDK2/Cyclin E 激活和 Rb 磷酸化,导致后者失去对细胞生长的抑制作用,从而使细胞异常增殖。同时,使 P21 从 CDK4 中释放出来,P21 移位到线粒体与 caspase 3 形成复合物,从而抑制 caspase 3 的活性来抑制膜受体通路和死亡受体通路介导的凋亡<sup>[10]</sup>。

此外,Survivin 有调节细胞分裂的作用。在细胞有丝分裂的过程中,Survivin 在中心体和纺锤体形成的后期能够保证姐妹染色单体稳定并准确地分离<sup>[6]</sup>。Survivin 也能定位于着丝点上,与极光 B 激酶(aurora B kinase)等胞质分裂调节蛋白共同调节细胞质的分裂。Survivin 作为 CPC 的亚单元,染色体分离和胞质分解的关键因素。如果 Survivin 表达缺失,细胞的分裂就会中止,最终导致细胞死亡。通过与依赖细胞周期蛋白激酶 1(cyclin-dependent kinase1)相互作用,与微管蛋白相连接的 Survivin 能磷酸化,从而抑制分裂细胞凋亡蛋白的活性,否则 Survivin 缺失将导致有丝分裂细胞凋亡<sup>[11]</sup>。

## 3 Survivin 与恶性肿瘤

最近,学者们发现 Survivin 基本上在所有的人类恶性肿瘤细胞中均有显著的表达<sup>[1]</sup>,这可能与 Survivin 的凋亡抑制作用和促进肿瘤内部血管生成等作用有关。Survivin 能通过多种机制对肿瘤的发生、发展、治疗和预后都产生影响,从而有望成为肿瘤早期诊断的生物学指标和治疗的靶点。

Lechler 等<sup>[12]</sup>研究发现,在软骨肉瘤中 Survivin 明显表达,高倍镜下显示 Survivin 明显地分布于细胞质中。在Ⅲ期软骨肉瘤患者中,30% 的患者癌灶中可见 Survivin 蛋白明显核深染。同时,Lechler 也研究了软骨肉瘤细胞水平 Survivin 的表达。通过免疫荧光染色发现,有 65% 的软骨肉瘤细胞质中有 Survivin 蛋白表达,而 30% 的细胞质和细胞核均有 Survivin 表达,但胞质和胞核 Survivin 的表达与软骨肉瘤发生的详细机制仍需进一步的研究。Pavlidou 等<sup>[13]</sup>发现,在大肠癌组织标本中,近一半的标本有 Survivin mRNA 表达,而在正常的瘤旁组织中未见 Survivin mRNA 表达。并且,Survivin mRNA 表达与肿块大小、恶性程度及预后明显相关。有学者研究发现,Survivin 蛋白和 Survivin mRNA 在宫颈炎组织中仅微量表达或者不表达,但在宫颈癌前病变和宫颈癌组织中的表达依次升高<sup>[14]</sup>。在宫颈癌前病变和宫颈癌组织中 Survivin mRNA 和 Survivin 蛋白的表达量两者呈正相关,而在宫颈炎组织中两者无明显的关联性。

很多研究也发现,Survivin 可能是某些抗肿瘤药物作用的靶点。许多药物正是通过调节 Survivin 的表达从而发挥其肿瘤抑制和杀伤作用。Sohn 等<sup>[15]</sup>研究发现,用奥沙利铂作用于大肠癌 HCT116 细胞系后,Survivin 蛋白和 Survivin mRNA 的表达明显降低,推断 Survivin 有可能是奥沙利铂发挥作用的靶点之一。此外,现在很多学者认为 Survivin 的表达与肿瘤细胞的化疗耐药关系密切。有资料显示,紫杉类化疗药物能诱导微管稳定和细胞有丝分裂阻滞从而发挥抗肿瘤的作用<sup>[3]</sup>。但是,微管稳定和细胞有丝分裂阻滞又能反过来诱导 Survivin 表达上升最终使细胞凋亡被阻断而产生耐药。可见,Survivin 在紫杉类药物的耐药中发挥了极为重要的作用。

总之,Survivin 的表达在恶性肿瘤的发生、发展、化疗耐药方面发挥了重要的作用,但其具体机制仍不十分清楚。

#### 4 Survivin 与乳腺癌

乳腺癌的发生与细胞的增殖和凋亡有着密切的关系,Survivin 正是通过其凋亡抑制作用参与乳腺癌的发生过程。有研究发现正常乳腺组织和乳腺纤维瘤中仅有微量的 Survivin 蛋白表达,而在大部分乳腺癌组织中均能检测到 Survivin 表达<sup>[16]</sup>。并且,良性病变中 Survivin 的表达主要在细胞质中,而在乳腺的恶性组织细胞中 Survivin 在细胞质和细胞核中均有表达。因此,Survivin 在乳腺癌诊断中作用的重要性越来越受重视,特别是 Survivin 的胞核染色情况有望成为评价乳腺肿瘤恶性程度的良好生物学指标<sup>[16]</sup>。Jha 等<sup>[17]</sup>发现,约有 65.3% 的乳腺癌组织免疫组织化学染色显示 Survivin 蛋白表达,而通过 RT-PCR 法发现高达 93.6% 的乳腺癌有 Survivin mRNA 高表达,并且 Survivin 表达



与 HER-2 的表达程度明显相关。此外, Zohny 等<sup>[18]</sup>的研究入组了 92 例乳腺癌患者和 34 例良性乳腺肿物患者, 通过 ELISA 法来测定患者细胞裂解液中 Survivin 的水平, 结果发现有骨转移组 Survivin 的表达明显高于无骨转移组, 并且 Survivin 高表达与患者的肿瘤分期、细胞恶性程度以及淋巴结受侵情况相关。因此, 现在大多数学者认为, Survivin 有望成为乳腺癌患者早期诊断的指标, 甚至是乳腺癌患者骨转移的早期诊断指标<sup>[18]</sup>。

除了与乳腺癌的诊断有关外, Survivin 的表达情况与乳腺癌患者的预后也关系密切。有学者研究了乳腺癌患者癌细胞质中 Survivin 的表达与胞核 Survivin 表达的比例, 并建立了预后分析的模型<sup>[19]</sup>。他们发现胞核 Survivin 的表达水平是乳腺癌患者总生存时间最重要的影响因素。单因素回归分析发现: 胞质与胞核 Survivin 的比例 > 5 时, 乳腺癌患者能获得较好的总生存时间; 胞质与胞核 Survivin 的比例与患者的雌激素受体阳性率和 HER-2 阴性率明显正相关; 胞质与胞核 Survivin 比例越高, 患者的雌激素受体阳性率就越高, HER-2 阴性的可能性就越大, 就更有可能获得较好的预后。伦增军等<sup>[20]</sup>也发现 Survivin 的表达与乳腺癌患者组织学分级、临床分期和淋巴结转移数目相关, Survivin 是判断乳腺癌生物学行为和预后的重要预测指标。此外, Survivin 的表达还能预测患者的治疗效果, 他们发现, 胞质与胞核 Survivin 表达比例较高的激素受体阳性乳腺癌患者, 在接受他莫昔芬治疗时能获得比较满意的疗效。还有学者研究了 Survivin 表达预测乳腺癌患者新辅助化疗疗效的价值<sup>[21]</sup>。他们的实验入组了 45 例女性患者, 均接受了标准的紫杉类(或)蒽环类为基础的化疗, 中位年龄为 49 岁, 其中 3 例患者获得了病理完全缓解。在病理完全缓解组, 患者原发灶针吸标本中 Survivin 的表达程度明显高于非病理完全缓解组。近来的研究发现, 对于乳腺癌患者, Survivin 的表达水平可以成为他莫昔芬治疗和新辅助化疗疗效的良好预测指标<sup>[22]</sup>。此外, 近年来研究颇热的 21 基因联合检测技术 Oncotype DX 21 被学者普遍认为有望成为乳腺癌独立预后因素并能有效地预测化疗及他莫昔芬疗效。其中, Oncotype DX 21 选择的 16 个癌症相关基因均包含了 Survivin, 因而从另一个方面肯定了 Survivin 对乳腺癌患者预后的判断价值<sup>[22]</sup>。

在治疗方面, 乳腺癌的治疗除手术外, 还包括化疗、放射治疗、内分泌治疗等的综合治疗。新近的研究发现, Survivin 的表达与乳腺癌的化疗耐药、内分泌治疗耐药、甚至是放射治疗抵抗均有关<sup>[17]</sup>。Lu 等<sup>[23]</sup>在研究多种乳腺癌细胞系时发现, HER-2 过表达的细胞与 HER-2 低表达的细胞相比, Survivin 的表达明显升高。Survivin 的表达能明显抑制紫杉类药物引起的凋亡, 从而在乳腺癌对紫杉类药物的耐药中发挥了重要作用<sup>[23]</sup>, 但其具体机制仍不十分清楚。也有学者研究了人乳腺癌细胞 Survivin 的表达与放射治疗抵抗的关系。

Papanikolaou 等<sup>[24]</sup>发现,乳腺癌细胞中 HER-2 过表达能通过转录因子 NF- $\kappa$ B 和 c-myc 激活下游的靶基因 Survivin 从而抑制细胞因放射治疗诱导的凋亡,因此,Survivin 过表达的细胞表现出了明显的放射治疗抵抗作用。有趣的是,甚至还有研究者发现,Survivin 过表达能降低他莫昔芬对激素受体阳性细胞的凋亡诱导作用,推测 Survivin 可能是引起他莫昔芬内分泌治疗耐药的重要因子<sup>[25]</sup>。

正是基于 Survivin 过表达与乳腺癌发生以及化疗和内分泌治疗耐药方面的相关性,最近许多学者开始研究针对 Survivin 基因的靶向治疗方法。有学者研究了 Survivin 表达的特异性抑制物 YM155 在裸鼠乳腺癌移植瘤的作用,发现 3~7 d 的 YM155 持续灌注能发挥明显的抗肿瘤活性,并且乳腺癌移植瘤的缩小与瘤内 Survivin 水平的降低明显相关<sup>[26]</sup>。也有学者观察到,运用针对 Survivin 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 能明显使 Survivin 在人乳腺癌细胞系中表达沉默,同时能激活 caspase 3 和 caspase 7,增加乳腺癌细胞系对长春新碱以及阿霉素的反应从而逆转这两种药物的化疗耐药<sup>[27]</sup>。此外, Carrasco 等<sup>[28]</sup>在研究针对 Survivin 的反义核苷酸时发现其能特异性地抑制乳腺癌细胞系中 Survivin 的表达,并且针对 Survivin 的反义核苷酸与放化疗联合的方法能增加乳腺癌细胞系对后者敏感性。可见,针对 Survivin 的靶向治疗或者联合放化疗、内分泌治疗已经在细胞水平和动物研究水平取得了令人振奋的结果,特异性的 Survivin 基因沉默疗法有望成为肿瘤治疗上的一个重大的突破。

## 5 结语

肿瘤的发生、发展与凋亡密切相关。作为新近发现的凋亡抑制因子, Survivin 参与了包括乳腺癌等许多恶性肿瘤的发生。Survivin 通过对细胞增殖和凋亡的影响而参与到乳腺癌的发生和发展过程中,并有望成为判断乳腺癌生物学行为和患者预后的重要预测指标。在治疗方面, Survivin 的表达水平对紫杉类药物化疗耐药以及激素受体阳性患者他莫昔芬内分泌治疗效果都有着明显的影响。值得注意的是,针对 Survivin 的反义核苷酸以及 siRNA 等基因治疗方法已经在肿瘤治疗方面取得了令人振奋的成果,使将来针对 Survivin 的基因治疗应用于临床成为了可能。并且, Survivin 的研究也为新一代抗癌药物的研发提供了理论基础。当然,目前对于 Survivin 的许多生物学功能及其在肿瘤发生、发展中的具体作用机制仍不十分清楚,有待进一步的研究。

【关键词】 生存素; 乳腺肿瘤; 凋亡

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

## 参考文献

- [1] Liu BB, Wang WH. Survivin and pancreatic cancer[J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(3): 164-168.

- [2] Kelly RJ, Lopez Chavez A, Citrin D, et al. Impacting tumor cell-fate by targeting the inhibitor of apoptosis protein survivin [J]. *Molecular Cancer*, 2011, 10(1):35.
- [3] Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled promises and open questions [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(6):1133-1139.
- [4] Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA. Differential expression of survivin and its splice variants, survivin-DeltaEx 3 and survivin-2B, in bladder cancer [J]. *Cancer Detect Prev*, 2009, 32(4):308-313.
- [5] Athanassiadou AM, Patsouris E, Tsipis A, et al. The significance of survivin and Nectin-4 expression in the prognosis of breast carcinoma [J]. *Folia Histochem Cytobio*, 2011, 49(1):26-33.
- [6] Ruchaud S, Carmena M, Earnshaw WC. The chromosomal passenger complex: one for all and all for one [J]. *Cell*, 2007, 131(2):230-231.
- [7] Lladser A, Sanhueza C, Kiessling R, et al. Is survivin the potential achilles' heel of cancer? [J]. *Adv Cancer Res*, 2011, 111(4):1-37.
- [8] Marusawa H, Matsuzawa S, Welsh K, et al. HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression [J]. *EMBO J*, 2003, 22(11):2729-2740.
- [9] Dohi T, Okada K, Xia F, et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33):34 087-34 090.
- [10] Suzuki A, Ito T, Kawano H, et al. Survivin initiates procaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with Cdk4 to resist Fas-mediated cell death [J]. *Oncogene*, 2000, 19(10):1346-1353.
- [11] Altieri DC. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(1):61-70.
- [12] Lechler P, Renkawitz T, Campean V, et al. The antiapoptotic gene survivin is highly expressed in human chondrosarcoma and promotes drug resistance in chondrosarcoma cells *in vitro* [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1):120.
- [13] Pavlidou A, Dalamaga M, Kroupis C, et al. Survivin isoforms and clinicopathological characteristics in colorectal adenocarcinomas using real-time qPCR [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12):1614-1621.
- [14] 惠燕, 黄利鸣, 叶红. Survivin 在人宫颈癌前病变和宫颈浸润癌组织中的定量分析及其临床价值的评估[J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 35(1):39-42.
- [15] Sohn WJ, Lee JW, Park DG. Change in expression of survivin caused by using oxaliplatin in HCT116 Colon Cancer Cells [J]. *J Korean Soc Coloproctol*, 2010, 26(4):246-253.
- [16] Adamkov M, Halasova E, Kajo K, et al. Survivin: a promising biomarker in breast carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2010, 57(6):572-577.
- [17] Jha K, Shukla M, Pandey M. Survivin expression and targeting in breast cancer[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(2):125-131.
- [18] Zohny SF, El-Shinawi M. Significance of survivin and Bcl-2 homologous antagonist/killer mRNA in detection of bone metastasis in patients with breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(S1):S108-S114.
- [19] Rexhepaj E, Jirstrom K, O'Connor DP, et al. Validation of cytoplasmic-to-nuclear ratio of survivin as an indicator of improved prognosis in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(5):639.
- [20] 伦增军, 黄勇, 王静, 等. 乳腺癌组织中 Survivin 和增殖细胞核抗原的表达及其临床意义[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(3):301-308.
- [21] Petrarca CR, Brunetto AT, Duval V, et al. Survivin as a predictive biomarker of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage II and stage III breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(2):129-134.
- [22] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27):2817-2826.
- [23] Lu J, Tan M, Huang WC, et al. Mitotic deregulation by survivin in ErbB2-overexpressing breast cancer cells contributes to taxol resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4):1326-1334.
- [24] Papanikolaou V, Iliopoulos D, Dimou I, et al. Survivin regulation by HER2 through NF- $\kappa$ B and c-myc in irradiated breast cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(7):1542-1550.
- [25] Moriai R, Tsuji N, Moriai M, et al. Survivin plays as a resistant factor against tamoxifen-induced apoptosis in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2):261-271.
- [26] Nakahara T, Kita A, Yamanaka K, et al. Broad spectrum and potent antitumor activities of YM155, a novel small-

molecule survivin suppressant, in a wide variety of human cancer cell lines and xenograft models[J]. Cancer Sci, 2011, 102(3):614-621.

- [27] Trabulo S, Cardoso AM, Santos-Ferreira T, et al. Survivin silencing as a promising strategy to enhance the sensitivity of cancer cells to chemotherapeutic agents[J]. Mol Pharm, 2012, 21(2):125-131.
- [28] Carrasco RA, Stamm NB, Marcusson E, et al. Antisense inhibition of survivin expression as a cancer therapeutic[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(2):221-232.

(收稿日期:2011-07-25)

(本文编辑:罗承丽)

徐亮,熊秋云. Survivin 在乳腺癌中作用的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012, 6(4):429-435.

