

## · 综 述 ·

## PIM 与消化系统肿瘤

孙 标综述,李向阳校审

【摘要】 莫洛尼鼠白血病病毒前病毒整合基因(Proviral integration of moloney murine leukemia virus, PIM)是编码丝/苏氨酸激酶的一类原癌基因,其功能的上调与一些恶性肿瘤的发生、发展密切相关。现对 PIM 在消化系统肿瘤诊断、治疗、预后中的作用综述如下。

【关键词】 莫洛尼鼠白血病病毒前病毒整合基因;肿瘤;细胞凋亡;细胞周期

【中图分类号】 R735 【文献标志码】 A 【文章编号】 1672-271X(2012)04-0345-03

莫洛尼鼠白血病病毒前病毒整合基因(Proviral integration of moloney murine leukemia virus, PIM)是一类编码丝/苏氨酸蛋白激酶的原癌基因,最早是在研究莫罗尼小鼠(moloney murine)的白血病病毒基因过程中被发现的<sup>[1]</sup>,由 PIM-1、PIM-2、PIM-3 组成<sup>[2]</sup>,各成员在序列上、结构上具有高度的同源性、保守性,功能上也极具相似性。PIM 基因表达的丝/苏氨酸激酶(即 PIM 激酶)通过磷酸化特异性的底物在细胞增殖、凋亡过程中发挥着重要的作用,其功能的上调或异常表达可导致多种恶性肿瘤的发生。

## 1 PIM 家族的结构和生物学特性

人类的 PIM-1 定位于 17 号染色体及 6 号染色体的短臂 p21.1 ~ p21.31 上,含 6 个外显子和 5 个内含子,可表达分子量为 34 kDa 和 44 kDa 的两种蛋白质激酶<sup>[3]</sup>,高表达于造血系统细胞中;PIM-2 定位于人类染色体 Xp11.23,含 6 个外显子,可表达分子量为 34 kDa、37 kDa 和 40 kDa 的三类蛋白质激酶<sup>[4]</sup>,高表达于脑组织、淋巴细胞中;PIM-3 基因定位于染色体 22q13,全长 35.6 kb,表达分子量为 34 kDa 的蛋白质激酶<sup>[4]</sup>,高表达于肾脏、脑组织、乳腺组织中。PIM 基因的主要生物作用是依靠其表达的 PIM 激酶发挥的,其具体作用机制在于:(1)参与细胞周期调控:①PIM 激酶可以直接结合并磷酸化 cdc25A,促进细胞周期由 G1 期向 S 期转化<sup>[5]</sup>;②通过磷酸化灭活细胞周期调控基因 P21CIP1/WAF1,从而解除 P21 对细胞 G1 期的滞留作用<sup>[6]</sup>;③通过灭活 C 相关激酶 1(C-associated kinase 1, C-TAK1)、活化并增加 cdc25C 的作用,进而加速细胞由 G2 期

进入 M 期<sup>[7]</sup>;④激活转录活化因子蛋白 3(signal transducers and activators of transcription, STAT3)介导的信号转导通路,促使细胞由 G1 期向 S 期转化<sup>[7]</sup>。(2)参与细胞凋亡调控:①PIM 激酶能磷酸化促凋亡的 BAD 蛋白(BclxL/Bcl2 Associated Death, BAD)上的第 112 位丝氨酸使其失活,从而抑制 BAD 蛋白介导的细胞凋亡<sup>[8]</sup>;②能与 P53 等竞争酪氨酸磷酸酶等,从而抑制由 P53 等介导的细胞凋亡<sup>[9]</sup>;③通过调节抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族(B-cell lymphoma proteins, BCL2)的抗凋亡功能,抑制细胞凋亡的线粒体通路<sup>[10]</sup>。

## 2 PIM 与食管癌

Liu 等<sup>[11]</sup>采用逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)、免疫组化等方法测定了食管鳞癌组织及正常组织样本中的 PIM-1 的表达情况后,发现 PIM-1 在癌组织中呈高表达,在癌旁组织中表达量极少,甚至无表达,其表达水平与肿瘤的组织学分期、临床分期、淋巴结转移等密切相关,提示 PIM-1 可以作为判断食管癌预后的指标之一。Li 等<sup>[12]</sup>以 siRNA 干扰 PIM-1 在食管癌细胞株 EC9706 中的表达后发现,随着 PIM-1 的表达减少,癌细胞的凋亡增快、增殖减慢。提示 PIM-1 可能在食管癌的进展中起了相当重要的作用,抑制其表达或许可以作为食管癌分子靶向治疗的新思路。最近寇炜等<sup>[13]</sup>学者应用免疫组化法对 50 例食管癌标本进行 PIM-3 的基因产物测定,并将其与患者生存期进行 Kaplan-Meier 单因素和 Cox 多因素回归分析后提出:PIM-3 表达是影响患者预后的重要因素,PIM-3 在癌组织中的高表达提示食管癌患者预后不良,是独立危险因素之一。

作者简介:孙 标(1985-),男,安徽合肥人,硕士研究生,从事肿瘤学肿瘤外科方向研究

作者单位:233200 江苏淮安,解放军 82 医院

### 3 PIM 与胃癌

胃癌是我国常见的恶性消化道肿瘤之一,其死亡率占我国恶性肿瘤第一位<sup>[14]</sup>。Warnecke-Eberz 等<sup>[15]</sup>检测 117 例胃癌组织中 PIM-1 表达水平后发现:PIM-1 的过度表达与胃癌的淋巴结转移和存活紧密相关,提示 PIM-1 在判断胃癌预后方面可能具有重要作用。Zheng 等<sup>[16]</sup>研究了 PIM-3 在 285 例原发性胃癌、37 例胃转移癌及正常胃组织中的表达,发现在胃癌的发生、外侵、淋巴结转移过程中都伴有 PIM-3 的高表达。提示 PIM-3 在胃癌发生、发展、转移等过程中也发挥了重要的作用。胡志方等<sup>[17]</sup>也证实 PIM-3 的高表达与胃癌的淋巴结转移、静脉血行转移等密切相关。

### 4 PIM 与肝癌

李波等<sup>[18]</sup>发现肝细胞癌组织以及正常肝组织均存在 PIM-2 表达,但癌组织表达水平显著高于正常组织。Ren 等<sup>[19]</sup>发现 PIM-2 可以诱导小鼠发生肝癌,其机制可能与 PIM-2 可以激活凋亡抑制因子 API-5,从而抑制肝细胞凋亡有关;另外转录因子 NF- $\kappa$ B 在这个过程中也起到重要作用<sup>[20]</sup>。Gong<sup>[21]</sup>等认为 PIM-2 还可以通过调节 4E-BP1 和 Bad 的下游分子参与诱导肝癌的发生。PIM-3 与肝癌关系亦受到较多的关注。Wu 等<sup>[22]</sup>在小鼠肝细胞和肝癌细胞内选择性地表达 PIM-3 后,发现 PIM-3 不能单独引发肝癌,必须致癌物质(如二乙基亚硝胺等)的协同作用,同时, PIM-3 具有抑制癌细胞凋亡的作用。Fujii 等<sup>[23]</sup>在 HBV 诱导的肝癌小鼠模型中发现 PIM-3 只表达于肝脏肿瘤细胞中,通过 iRNA 干扰技术抑制 PIM-3 的作用后,肿瘤细胞的增殖速度明显下降,凋亡明显活跃。邓欢等<sup>[24]</sup>也提示 PIM-3 具有抑制肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡的作用。Sass 等<sup>[25]</sup>研究发现 PIM-3 抑制剂 DMAT 可以显著降低肝癌细胞的增殖、促进肝癌细胞凋亡,提示 PIM-3 有可能成为治疗肝癌新靶点。

### 5 PIM 与胰腺癌

Reiser-Erkan 等<sup>[26]</sup>采用 RT-PCR、免疫荧光和免疫组化等技术,分析评估了人类正常胰腺组织、慢性胰腺炎组织、胰腺导管腺癌组织和其他胰腺肿瘤组织的 PIM-1 表达水平,发现 PIM-1 在胰腺癌的组织中呈高表达,在非癌组织(包括正常组织及炎症组织等)中低表达,缺氧亦可以诱导 PIM-1 的表达,且发现无表达或低表达的胰腺癌的病例预后较差,提

示 PIM-1 在胰腺癌的发展及预后中具有重要作用。最近 Xu 等<sup>[27]</sup>研究了 PIM-1 在人类胰腺导管癌细胞增殖方式转变中的作用,发现 PIM-1 激酶受到 k-ras 基因的调节,其表达程度可作为一个潜在的突变基因 k-ras 的活性分子标记物,间接起到诱发胰腺癌的作用。PIM-3 在胰腺上皮癌的发生发展中也发挥着重要作用。Li 等<sup>[28]</sup>发现胰腺癌患者 PIM-3 在胰腺上皮表达丰富,而在健康人群中胰腺小岛及非小岛上皮中未检测到 PIM-3 阳性细胞。Popivanova 等<sup>[29]</sup>报道 PIM-3 可直接磷酸化 BAD 凋亡基因使之失活,抑制凋亡因子 BCL-X(L)的表达,从而使胰腺癌细胞凋亡减少,促进肿瘤体积增大或肿瘤的进展。董赞等<sup>[30]</sup>采用免疫组化法分析了 88 例胰腺导管腺癌病理切片后提出, PIM-3 在正常胰腺组织中不表达, PIM-3 表达阳性的胰腺癌患者生存率明显低于阴性患者, PIM-3 与胰腺癌的 TNM 分期及淋巴转移亦密切相关。最近 Wang 等<sup>[31]</sup>学者发现应用 PIM-1、PIM-3 等的抑制剂 T26(一种菲衍生物)可以有效地抑制体外培养的胰腺癌细胞的生长,为治疗胰腺癌提供了新的思路。

### 6 PIM 与结、直肠癌

Popivanova 等<sup>[29]</sup>报道在高分化的结肠癌细胞中, PIM-3 阳性的细胞约占到 63.2%, 中分化癌细胞阳性率约 56.1%, 在低分化癌中不表达 PIM-3, 在腺瘤中阳性率约 87.5%, 提示 PIM-3 可能主要参与高分化、中分化结肠腺癌及腺瘤的发生机制。Li 等<sup>[32]</sup>发现在抑制 PIM-3 表达的体外试验中, 结肠癌细胞增殖的受到了抑制。简捷等<sup>[33]</sup>用免疫组化、RT-PCR 法分析了直肠腺癌及癌旁组织的 PIM-3 含量, 发现 PIM-3 在直肠腺癌组织和癌旁组织中都有表达, 但是癌旁组织的表达要低于癌组织; PIM-3 激酶只在直肠腺癌组织中表达, 而在癌旁组织中不表达; PIM-3 蛋白的表达与年龄、性别、肿瘤大小、浸润深度无关, 但是与肿瘤分化程度、淋巴结的转移、肝脏转移密切相关。提示 PIM-3 可能与直肠癌的预后等有着密切的关系, 抑制其表达可能为一种新型的治疗方法。

综上所述, PIM 在消化道肿瘤的预防、早期诊断、预后判断方面的应用已有了一定的研究, 并取得了一定的成果。最近不少学者都在研究 PIM 的抑制剂在肿瘤治疗方面的作用, PIM 在恶性肿瘤特别是消化道肿瘤方面将有更广阔的应用前景。

### 【参考文献】

- [1] Mochizuki T, Kitanaka C, Noguchi K, et al. PIM-1 kinase stimu-

- lates c-Myc-mediated death signaling upstream of caspase-3 (CPP32)-like protease activation[J]. *Oncogene*, 1997, 15(12): 1471-1480.
- [2] Manning G, Whyte DB, Martinez R, et al. The protein kinase complement of the human genome[J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1912-1934.
- [3] Bachmann M, Möröy T. The serine/threonine kinase PIM-1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(4): 726-730.
- [4] Mukaida N, Wang YY, Li YY. Roles of PIM-3, a novel survival kinase in tumorigenesis[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(8): 1437-1442.
- [5] Mochizuki T, Kitanaka C, Noguchi K, et al. Physical and functional interactions between PIM-1 kinase and Cdc25A phosphatase. Implications for the PIM-1-mediated activation of the c-Myc signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(26): 18659-18666.
- [6] Wang Z, Bhattacharya N, Mixter PF, et al. Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by PIM-1 kinase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1593(1): 45-55.
- [7] Bachmann M, Hennemann H, Xing PX, et al. The oncogenic serine/threonine kinase PIM-1 phosphorylates and inhibits the activity of Cdc25C-associated kinase 1 (C-TAK1): a novel role for PIM-1 at the G2/M cell cycle checkpoint[J]. 2004, 279(46): 48319-48328.
- [8] Aho TL, Sandholm J, Peltola KJ, et al. PIM-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site[J]. *FEBS Lett*, 2004, 571(1-3): 43-49.
- [9] Xie Y, Xu K, Linn DE, et al. The 44-kDa PIM-1 kinase phosphorylates BCRP/ABCG2 and thereby promotes its multimerization and drug-resistant activity in human prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6): 3349-3356.
- [10] Lilly M, Sandholm J, Cooper JJ. The PIM-1 serine kinase prolongs survival and inhibits apoptosis-related mitochondrial dysfunction in part through a bcl-2-dependent pathway[J]. *Oncogene*, 1999, 18(27): 4022-4031.
- [11] Liu HT, Wang N, Wang X, et al. Overexpression of PIM-1 is associated with poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(6): 683-688.
- [12] Li S, Xi Y, Zhang H, et al. A pivotal role for PIM-1 kinase in esophageal squamous cell carcinoma involving cell apoptosis induced by reducing Akt phosphorylation[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(4): 997-1004.
- [13] 寇 炜, 赵 晋, 吴 静, 等. 原癌基因 PIM-3 蛋白表达与食管癌术后生存的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(14): 2647-2648.
- [14] 李玉华, 邸允安. 青年人胃癌 52 例临床分析[J]. *东南国防医药*, 2007, 9(2): 124-125.
- [15] Warnecke-Eberz U, Bollschweiler E, Drebbler U, et al. Prognostic impact of protein overexpression of the proto-oncogene PIM-1 in gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4451-4455.
- [16] Zheng HC, Tsuneyama K, Takahashi H, et al. Aberrant PIM-3 expression is involved in gastric adenoma-adenocarcinoma sequence and cancer progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(4): 481-488.
- [17] 胡志方, 黄 缘, 钟 琼, 等. PIM-3 异常表达在胃癌中的意义[J]. *世界华人杂志*, 2008, 16(31): 3515-3518
- [18] 李 波, 叶 田, 李德华, 等. 正常肝组织和肝癌组织中 PIM-2 基因的表达[J]. *中华肝病杂志*, 2008, 16(12): 950-951.
- [19] Ren K, Duan W, Shi Y, et al. Ectopic over-expression of oncogene PIM-2 induce malignant transformation of nontumorous human liver cell line L02[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(7): 1017-1023.
- [20] Ren K, Zhang W, Shi Y, et al. PIM-2 activates API-5 to inhibit the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through NF-kappaB pathway[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(2): 229-237.
- [21] Gong J, Wang J, Ren Ket al. Serine/threonine kinase PIM-2 promotes liver tumorigenesis induction through mediating survival and preventing apoptosis of liver cell[J]. *J Surg Res*, 2009, 153(1): 17-22.
- [22] Wu Y, Wang YY, Nakamoto Y, et al. Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the PIM-3 transgene selectively in the liver[J]. *Oncogene*, 2010, 29(15): 2228-2237.
- [23] Fujii C, Nakamoto Y, Lu P, et al. Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines[J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(2): 209-218.
- [24] 邓 欢, 刘亮明, 张吉翔, 等. 原癌基因 PIM-3 的克隆及其对肝癌细胞凋亡的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(23): 2288-2293.
- [25] Sass G, Klinger N, Sirma H, et al. Inhibition of experimental HCC growth in mice by use of the kinase inhibitor DMAT[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(2): 433-442.
- [26] Reiser-Erkan C, Erkan M, Pan Z, et al. Hypoxia-inducible proto-oncogene PIM-1 is a prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(9): 1352-1359.
- [27] Xu D, Allsop SA, Witherspoon SM, et al. The oncogenic kinase PIM-1 is modulated by K-Ras signaling and mediates transformed growth and radioresistance in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4): 488-495.
- [28] Li YY, Popivanova BK, Nagai Y, et al. PIM-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6741-6747.
- [29] Popivanova BK, Li YY, Zheng H, et al. Proto-oncogene, PIM-3 with serine/threonine kinase activity is aberrantly expressed in human colon cancer cells and can prevent Bad-mediated apoptosis[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(3): 321-328.
- [30] 董 赞, 冯一中, 李 峰. 应用组织芯片研究 PIM-3、p-STAT3 在胰腺癌中的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(3): 291-295.
- [31] Wang YY, Taniguchi T, Baba T, et al. Identification of a phenanthrene derivative as a potent anticancer drug with Pim kinase inhibitory activity[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(1): 107-115.
- [32] Li YY, Wang YY, Taniguchi T, et al. Identification of steomonamide synthetic intermediates as a novel potent anticancer drug with an apoptosis-inducing ability[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(2): 474-484.
- [33] 简 捷, 胡志方, 黄 缘, 等. 直肠癌癌中原癌基因 Pim-3 及其蛋白表达的研究[J]. *中华消化杂志*, 2009, 29(4): 279-281.

(收稿日期:2012-03-09;修回日期:2012-05-15)

(本文编辑:张仲书)