

# 自噬基因 Beclin1 与膀胱癌关系的研究进展

梁天才,梁国标

(遵义医学院附属医院泌尿外科,贵州 遵义 563000)

**摘要:**近年来,自噬与癌症的关系是癌症研究领域的热点。自噬作为重要的生物学过程,几乎参与生理、病理的所有过程。自噬基因 Beclin1 作为非常重要的自噬调节物,是自噬必不可少的,也被认为是一种肿瘤抑制因子。研究表明自噬基因 Beclin1 作为一把“双刃剑”,在肿瘤的发生、发展、转移、预后及对抗耐药治疗中起着至关重要的作用。目前自噬基因 Beclin1 在膀胱癌发生、发展各个阶段的具体作用机制还不清楚,研究其与膀胱癌的关联,对于膀胱癌的治疗靶点选择、预后及耐药机制的明确均有重要的科学意义。

**关键词:**Beclin1;膀胱癌;靶向治疗;预后

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.004

## Research on autophagy-related gene Beclin1 and bladder cancer

LIANG Tiancai, LIANG Guobiao

(Urological Department, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**Abstract:** In recent years, much attention has been focused on autophagy and cancer. Autophagy is involved with almost all physiological and pathological processes. Autophagy-related gene Beclin1 which is essential for autophagy, and it is an very important autophagy modulator and also known as a tumor suppressor. Studies have shown that autophagy gene Beclin1 as a "double-edged sword" plays an important role in tumor occurrence, development, metastasis, prognosis and drug resistance. So far, the mechanism of Beclin1 related bladder cancer occurrence and development is much unknown. Therefore, the study of the relationship between Beclin1 and bladder cancer will be useful for seeking for new cancer therapeutic targets, assessing prognosis and reducing drug resistance.

**Key words:** Beclin1; Bladder cancer; Targeted therapy; Prognosis

膀胱癌是泌尿外科常见肿瘤之一,膀胱癌居我国男性泌尿生殖系恶性肿瘤发病率第1位,居恶性

肿瘤发病率第8位,且发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。男性膀胱癌的病死率在中国居泌尿系恶性肿瘤病死率第2位,在女性,居泌尿系恶性肿瘤病死率的第1位<sup>[2]</sup>。在过去的几十年里,膀胱癌的病死率几乎没有变化,肌层浸润性膀胱癌50%的5年生存率在20年内未发生过改变<sup>[3-4]</sup>。膀胱癌的治疗以手

作者简介:梁天才,男,硕士研究生

通信作者:梁国标,男,教授,硕士生导师,研究方向:泌尿系肿瘤、泌尿系结核、肾脏缺血再灌注损伤,E-mail:lgb1111@126.com

[10] CHOW WH, DONG LM, DEVESA SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2010, 7(5):245-257.

[11] LIU JH, TIAN SF, JU Y, et al. Apparent diffusion coefficient measurement by diffusion weighted magnetic resonance imaging is a useful tool in differentiating renal tumors[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):233.

[12] KNOEDLER M, FEIBUS AH, LANGE A, et al. Individualized physical 3-dimensional kidney tumor models constructed from 3-dimensional printers result in improved trainee anatomic understanding [J]. *Urology*, 2015, 85(6):1257-1261.

[13] ZHANG Y, GE HW, LI NC, et al. Evaluation of three-dimensional printing for laparoscopic partial nephrectomy of renal tumors: a preliminary report[J]. *World J Urol*, 2016, 34(4):533-537.

[14] 葛宏伟, 张戈, 李宁忱, 等. 3D打印技术在肾肿瘤手术规划中的应用研究初探[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(9):659-663.

[15] SILBERSTEIN JL, MADDOX MM, DORSEY P, et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: a pilot study[J]. *Urology*, 2014, 84(2):268-272.

[16] BERNHARD JC, ISOTANI S, MATSUGASUMI T, et al. Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education[J]. *World J Urol*, 2016, 34(3):337-345.

[17] NARTER F. 3D Printing: A Revolutionary Advance for the Field of Urology? [J]. *Technology Innovation Management Review*, 2014, 18(4):19-24.

[18] LIPSON H. New world of 3-D printing offers "completely new ways of thinking": Q&A with author, engineer, and 3-D printing expert Hod Lipson[J]. *IEEE Pulse*, 2013, 4(6):12-14.

[19] SOLIMAN Y, FEIBUS AH, BAUM N. 3D Printing and Its Urologic Applications[J]. *Rev Urol*, 2015, 17(1):20-24.

术治疗、放疗及化疗等综合治疗为主,但其5年生生存率仍未得到改善,膀胱癌总的预后仍不理想。确定新的治疗方法和改善目前的治疗方法可能有助于改善膀胱癌病人的预后。自噬是广泛存在于真核细胞的一种溶酶体依赖性蛋白降解过程,其作用是降解、清除受损或衰老细胞,回收再利用长寿命蛋白和细胞等大分子,维持细胞内稳态。近年来,人们发现自噬与肿瘤的发生、发展密切相关。自噬过程中存在许多关键的自噬调节基因(Atg),其中Beclin1是酵母自噬基因Atg6的同系物,在自噬的起始中起着关键作用。自噬基因Beclin1对肿瘤发挥双重调节作用,一方面Beclin1作为一个已知的与自噬相关的肿瘤抑制基因,具有诱导自噬、凋亡及抑制肿瘤发生、发展等方面的功能,与多种恶性肿瘤的发生、发展、预后及抗肿瘤治疗相关。另一方面,Beclin1还可以促进肿瘤细胞的生长和生存。现就自噬基因Beclin1的发现及其结构,其发挥抑癌的作用机制,对肿瘤的促进作用及在不同肿瘤中的表达和意义,尤其与膀胱癌关系的研究进展进行综述。

## 1 自噬基因 Beclin1 的发现与结构

Beclin1是酵母Atg6/Vps30的同源基因,是首个被鉴定的介导哺乳动物自噬的基因。1998年Li<sup>ang</sup>等<sup>[5]</sup>在大鼠辛德毕斯病毒脑炎模型中将编码一种分子量为60 kDa的蛋白质的基因命名为Beclin1。1999年Aita等<sup>[6]</sup>发现编码该蛋白基因在人基因上的位点,并成功克隆了Beclin1基因。Beclin1基因位于人染色体17q21,具有12个外显子,长度由61~794 bp大小不等,编码具有450个氨基酸序列的蛋白质,其完整的cDNA序列可编码2 098 bp的录序列,5' UTR 120 bp,编码区为1 353 bp,3' UTR 625 bp。由3个结构域组成,BH3结构域位于N端,是与抗凋亡家族成员Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w等结合,破坏肿瘤的抗凋亡能力。中间为卷曲螺旋结构域(CCD),与紫外线辐射抵抗的相关蛋白(UVRAG)结合,促进自噬膜的形成并抑制肿瘤的发展。C端为进化保守结构域(ECD),与Vps34结合启动自噬而抑制肿瘤<sup>[7-10]</sup>。

## 2 自噬基因 Beclin1 的抑癌机制

**2.1 诱导肿瘤细胞自噬性死亡** 自噬性细胞死亡也称II型程序性细胞死亡,是细胞过度自噬所致,自噬性细胞死亡已被提出是作为在不存在细胞凋亡信号传导途径的细胞死亡的新机制。自噬基因Beclin1与其配体结合调节自噬,诱导肿瘤细胞自噬性死亡。多种肿瘤因存在Beclin1等自噬基因的缺陷,肿瘤能够逃避自噬性死亡。Degenhardt等<sup>[11]</sup>构

建了Beclin1 +/-(Beclin1半合子敲出)的小鼠永生生化肾上皮细胞(iBMK),在肿瘤发生发展过程中对凋亡缺陷和自噬的研究发现,Beclin1 +/+ iBMK细胞肿瘤形成的潜伏期延长,与Beclin1 +/+细胞相比,Beclin1等位基因缺失加速肿瘤的生长,肿瘤组织学分析显示Beclin1 +/ -比Beclin1 +/+的肿瘤表现出更大的坏死率,从而表明Beclin1从自噬细胞死亡的模式来影响肿瘤的生长。肖芹等<sup>[12]</sup>的研究表明前列腺癌组织中Beclin1基因缺失,翻译转录的Beclin1蛋白量下降,诱导细胞自噬的能力下降,肿瘤细胞通过逃避自噬性死亡而不断增值。Wang等<sup>[13]</sup>在姜黄素与黄连素协同治疗乳腺癌的研究中发现,姜黄素与黄连素联合治疗明显上调了c-Jun氨基末端激酶(JNK)和Beclin1的磷酸化,下调了Bcl-2的磷酸化。结果表明其是通过诱导凋亡和自噬性细胞死亡发挥的作用。还表明姜黄素与黄连素在乳腺癌协同化疗中JNK/Bcl-2/Beclin1通路是自噬性死亡的关键通路。

**2.2 诱导肿瘤细胞凋亡** 细胞凋亡的作用是消除衰老细胞和保持生物体动态平衡。研究表明,各种类型的细胞的应激,包括氧化应激,内质网(ER)应激和DNA的损伤,可以触发细胞凋亡<sup>[14]</sup>。Li等<sup>[15]</sup>在人卵巢癌细胞SKOV3的研究中表明,S1作为一种新型的BH3类似物,通过抑制Bcl-2可诱导Bax蛋白的过度表达,引起半胱氨酸蛋白酶caspase的激活,进而诱导Beclin1基因的释放进而引起自噬。细胞凋亡蛋白caspases和自噬蛋白Beclin1基因之间的相互作用通过靶向Bcl-2的小分子化合物增强肿瘤细胞对凋亡的敏感性。Furuya等<sup>[16]</sup>在胃癌中的研究表明,Beclin1作为一个促凋亡分子,Beclin1的促凋亡功能是通过抑制抗凋亡因子Bcl-2和Bcl-XL的抗凋亡功能,从而增强半胱氨酸蛋白酶caspase-9活性,通过增强caspase-9的活性来增加顺铂(CDDP)诱导肿瘤的细胞凋亡,同时也证明了Beclin1增强了阿霉素诱导的细胞凋亡。Abedin等<sup>[17]</sup>在乳腺癌MCF-7细胞中利用促DNA损伤药物喜树碱(CPT)协同siRNA沉默Beclin1的表达,相比于正常人MCF-7细胞中使用喜树碱(CPT),发现细胞凋亡小体数量明显增加。有研究表明,Beclin1可能通过激活caspase-9增强了其他抗癌药物诱导细胞凋亡,包括甲氨蝶呤、白桦脂酸、环磷酰胺等<sup>[18]</sup>。另一项研究表明,在Beclin1裂解后,Beclin1-C-末端(Beclin1-C)可以通过从胞质转运到线粒体获得一种新的促凋亡功能,在白介素3缺失时诱导细胞凋亡<sup>[19]</sup>。有研究者认为,Beclin1诱导肿瘤细胞凋亡的

机制可能是因为 Beclin1 上调去泛素化酶 USP2、USP10 和 USP13 的去泛素化活性,增加了抑癌基因 P53 的生物活性<sup>[20]</sup>。上述研究证明 Beclin1 通过诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤的发生、发展。

**2.3 抑制肿瘤细胞增殖** 肿瘤细胞因其癌细胞的无限增殖,细胞周期短,而致肿瘤生长较快,Beclin1 通过抑制肿瘤细胞周期相关蛋白的表达,进而抑制肿瘤细胞的增殖。Koneri 等<sup>[21]</sup>在直肠癌细胞株的研究中,通过对细胞周期不同时段转染 Beclin1 和未转染 Beclin1 的细胞比例以及细胞周期相关基因进行测定,结果为 Beclin1 基因转染组细胞 G1 期细胞比例显著高于模拟转染组细胞。Beclin1 转染组细胞百分率在 G1 期显著增加,在 G2-M 显著降低。但模拟转染组细胞与 Beclin1 转染组细胞比例在亚 G1 期没有明显差别。细胞周期蛋白 E 和磷酸化的视网膜母细胞瘤蛋白 pRb 的表达水平降低,转染低表达的 Beclin1 基因的结肠癌细株细胞生长受到抑制。发现在直肠癌细胞中 Beclin1 的过度表达抑制了细胞的生长,其机制为 Beclin1 转染细胞周期蛋白 E 的低表达抑制了 pRb 的磷酸化,导致从 E2F/DP 的异源二聚体释放 pRb 减少,导致 S 期相关基因的表达水平降低,导致细胞周期滞留在 G1 后期。因此,Beclin1 基因在肿瘤的增殖中起着重要作用。同样,相关的文献表明 Beclin1 杂合子的破坏促进了肿瘤的发生发展,而过度表达抑制肿瘤的发生<sup>[5]</sup>。

**2.4 抑制肿瘤血管生成** 血管的生成,涉及肿瘤细胞增殖,迁移和血管成熟的多个过程,是肿瘤进展所必须的,Beclin1 通过抑制肿瘤血管生成阻止肿瘤的进展。有研究报道,内源性抗血管发生分子,例如内皮抑素和血管抑素,通过调节 Beclin1 和  $\beta$  连环蛋白水平诱导内皮细胞自噬<sup>[22-23]</sup>。De 等<sup>[24]</sup>在小鼠卵巢癌移植瘤的研究中表明,醋栗萃取物(AE)的治疗使 Beclin1 的表达明显增加,激活了自噬,同时被证明显著减少血管相关蛋白低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  和内皮细胞特异性抗原 CD31 的表达,小鼠卵巢癌移植瘤内微血管密度显著降低。Lee 等<sup>[25]</sup>通过建立 Beclin1 +/ - 小鼠与野生型原代小鼠黑色素瘤模型体内体外缺氧调节下的分析,实验观察到 Beclin1 +/ - 小鼠缺氧时显示增加了血管内皮素,同时 Beclin1 +/ - 血管细胞还显示在体内外增强了增殖、迁移和形成,增强了细胞的内皮应激反应,增强了 Beclin1 +/ - 内皮细胞低氧诱导因子(HIF-2 $\alpha$ )蛋白的表达和稳定性。因此,Beclin1 的缺失通过上调 HIF-2 $\alpha$  和增加红细胞生成素来参与肿瘤细胞的增殖、迁移和血管生成。其证明了 Bec-

lin1 通过抑制血管生成在调节肿瘤的发生中起着至关重要的作用。

**2.5 维持染色体的稳定性并降低肿瘤额外突变的频率** 自噬基因 Beclin1 通过调节自噬,可限制 DNA 损伤、避免基因突变、维持基因组的完整性,进而抑制肿瘤的形成。Mathew 等<sup>[26]</sup>通过比较 Beclin1 +/+ 和 Beclin1 +/- 幼鼠永生化肾上皮细胞 Beclin1 基因缺失的研究,表明不能通过自噬维持代谢,与增加 DNA 损伤,基因扩增,非整倍体有关,而这种基因组不稳定性可能与促进肿瘤发生有关。Degenhardt 等<sup>[11]</sup>在 iBMK 细胞 Beclin1 等位基因的缺失导致自噬的缺陷的研究中,均证明等位基因 Beclin1 的缺失增强了凋亡缺陷细胞对代谢应激的敏感性。自噬抑制 DNA 损伤,从而导致基因扩增的可能,基因扩增是癌基因激活和耐化疗的主要机制,结果导致 DNA 双链断裂<sup>[27]</sup>。自噬缺陷细胞中控制有丝分裂或中心体功能的关键细胞蛋白的损坏是染色体不稳定的一个原因。此外,清除受损线粒体的不足导致过量活性氧物质的产生,通过自噬缺陷促进 DNA 损伤和肿瘤发生是另一个可能的机制<sup>[28]</sup>。研究还表明,肿瘤相关炎症反应可能促进肿瘤血管生成及肿瘤细胞的增殖,Beclin1 通过抑制肿瘤坏死及局部炎症反应来抑制肿瘤的进展<sup>[29]</sup>。

### 3 自噬基因 Beclin1 促进肿瘤的发生、发展

目前 Beclin1 的具体作用仍无统一定论,其作用既能抑制肿瘤的发生、发展,又能在某些实体瘤中促进肿瘤发生、发展。Niu 等<sup>[30]</sup>研究发现在肝癌组织中 Beclin1 的表达明显高于正常肝组织,表明 Beclin1 对肝癌的发展起着积极的促进作用。在肾透明细胞癌的研究中观察到失活的希佩尔-林道(VHL)基因在缺氧条件下与 Beclin1 结合,导致缺氧诱导转录因子功能的增强,通过拮抗应激而激活自噬促进肿瘤细胞的存活<sup>[31]</sup>。相关研究还表明 Beclin1 在直肠癌和胃癌细胞与正常组织相比表达是增高的,大约 84% 的胃癌被证明 Beclin1 表达水平增高<sup>[32]</sup>。其可能的机制是 Beclin1 通过诱导自噬的发生,一方面,降解胞内蛋白质及细胞器,为肿瘤细胞的生长提供必要的营养及能量<sup>[33]</sup>。另一方面,肿瘤细胞的死亡可引起适度的炎症,有利于新生血管扩张进入肿瘤组织,为肿瘤的生长提供营养支持<sup>[34]</sup>。Beclin1 在肿瘤形成过程中的双重作用,可能与肿瘤发生过程中不同时期有关。Beclin1 虽然在胃癌中高表达,但事实上,Beclin1 是胃癌临床预后后的独立因素,特别在第 III 期和第 IV 期,进展型胃癌趋向于下调 Beclin1 水平<sup>[35]</sup>。

#### 4 自噬基因 Beclin1 在不同肿瘤中的表达及意义

Beclin1 在不同组织类型癌症中的表达不同,在卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌中均发现 Beclin1 基因缺失,敲除或沉默小鼠 Beclin1 基因,肿瘤发生率增高<sup>[36]</sup>。相关研究表明 Beclin1 在胶质母细胞瘤、卵巢癌、食管癌、肝癌、肺鳞状细胞癌和腺癌是低表达的<sup>[8,10]</sup>。有研究表明,Beclin1 在乳腺癌中表达下调可能与自身表观遗传学改变有关,包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 调控及组蛋白修饰等<sup>[37]</sup>。Qiu 等<sup>[38]</sup>报道 Beclin1 高表达对肝细胞癌的预后具有显著的意义。Han 等<sup>[39]</sup>对 Beclin1 表达与结直肠癌的转移及预后进行了 Meta 分析,表明了 Beclin1 的表达与肿瘤转移和预后不良相关。Ahn 等<sup>[40]</sup>研究发现,Beclin1 在胃癌和结肠癌中高表达,而在正常胃及结肠黏膜上皮细胞的 Beclin1 呈低表达。Wu 等<sup>[41]</sup>的研究显示 Beclin1 的活化增强化疗的敏感性及可能是预测原发性十二指肠腺癌向有利方向演变的提示因子之一。范大为等<sup>[42-43]</sup>研究发现肾癌组织中 Beclin1 蛋白及 mRNA 表达水平均低于正常肾组织及癌旁肾组织。Beclin1 的表达水平与肿瘤分期、分级及淋巴结转移明显相关,Beclin1 低表达的肾癌病人复发率、进展率高,生存率低。经多因素 Cox 回归分析还发现,Beclin1 基因是肾癌术后复发、转移及生存的独立危险因素。徐凌凡等<sup>[44]</sup>研究也发现,Beclin1 在前列腺癌组织中的表达下调,并与前列腺癌的 Gleason 分级及淋巴结转移、骨转移有关,提示当 Beclin1 表达下调时前列腺癌的恶性程度更高,更易发生侵袭及转移。表明 Beclin1 可作为前列腺癌早期发现,治疗并指示预后的指标。同样相关研究表明,Beclin1 已被确定为一个可靠的生物标志物来检测脑、肝、胃、结直肠癌、鼻咽癌和 NK/T 细胞淋巴瘤的预后<sup>[36,45]</sup>。

#### 5 Beclin1 与膀胱癌的关系

**5.1 表达情况及预后** Beclin1 在膀胱癌组织中呈低表达,与其恶性生物学行为及病人预后相关。Amantini 等<sup>[46]</sup>在膀胱癌细胞中敲出了 Beclin1 基因,与对照组膀胱癌细胞 (siGLO) 相比在敲出 Beclin1 基因 (siBeclin1) 中 Beclin1 蛋白表达明显降低。同时发现膀胱癌中 Beclin1 的表达在蛋白和 mRNA 水平较癌旁正常组织显著下降,敲出 Beclin1,还证明消除了辣椒素诱导的自噬,明显降低膀胱癌细胞的生长。这一发现通过免疫组化法进一步证实,表明 Beclin1 参与膀胱癌的进展。Liu 等<sup>[47]</sup>研究分析了 127 例膀胱癌病人,Beclin1 蛋白的表达在 G1 期和 G2 期膀胱癌降低了 49%, G3 期膀胱癌降低了

71.8%。在肌层浸润性膀胱癌 Beclin1 蛋白的表达降低了 69.5%,在非肌层浸润性膀胱癌 Beclin1 蛋白的表达降低了 51.1%。李飞等<sup>[48]</sup>研究发现 Beclin1 基因在膀胱正常上皮组织中的表达显著高于膀胱癌组织,且膀胱癌组织中 Beclin1 的表达与病理分级、TNM 分期、生长方式及淋巴结转移具有一定的关系。肿瘤病理分化程度越低,Beclin1 蛋白表达水平越低,Beclin1 表达水平是影响病人预后的一个非常关键的因素。为了证明 Beclin1 是作为独立因素来影响病人的预后,采用 COX 因素回归分析加以证实。温英武等<sup>[49]</sup>研究发现 Beclin1 表达下调可能在膀胱癌的形成过程中起关键作用,是癌变早期事件,Beclin1 阳性表达与病理分级、复发、淋巴结转移有关。采用 COX 回归多因素分析表明 Beclin1 表达是与病人 5 年生存率相关的独立预后因素之一,Beclin1 蛋白表达程度越低,病人术后 5 年生存率越低,提示 Beclin1 可作为膀胱癌预后的指标。

**5.2 治疗靶点及化疗耐药治疗** 对于肿瘤的大多数治疗,如化疗和放疗,是通过介导细胞的凋亡及程序性死亡,癌细胞可以通过干预这些途径对最初的治疗产生耐药,浸润性肿瘤以此导致极差的临床预后,靶向非凋亡或程序性死亡可能对此有帮助,自噬基因 Beclin1 将可能是一条通路。随着分子生物学的发展,靶向治疗已成为肿瘤的主要治疗方法之一,Beclin1 已经多次被报道作为靶点应用于治疗,被称为管家基因其作用是启动或抑制细胞自噬。大量研究证实自噬激活后暴露于抗癌药物,Beclin1 能抑制肿瘤导致癌细胞死亡<sup>[50]</sup>。在相关药物治疗膀胱癌的研究中,张川等<sup>[51]</sup>的研究发现,大环内酯类免疫抑制剂、自噬促进剂雷帕霉素通过诱导自噬使膀胱癌 T24 细胞株细胞周期停滞在 G0/G1 期,同时促进膀胱癌 T24 细胞株细胞的凋亡,使其促血管生长因子 VEGF mRNA 明显下调。推测可能是雷帕霉素减少了 pRb 蛋白的磷酸化,增强了周期素依赖激活酶 CDK 抑制因子与细胞周期素 cyclinE 的结合,以及诱导降低 cyclinD 的水平,从而抑制肿瘤从 G1 期到 S 期的过渡。VEGF 的减少和下调可能抑制了缺氧诱导因子有关。杨轩等<sup>[52]</sup>的研究发现,非细胞周期性细胞化疗药物顺铂可以引起膀胱癌细胞 T24 发生自噬,表明顺铂在治疗膀胱癌中起到促进细胞死亡的作用,而在喉癌中,顺铂引起的细胞凋亡与 Beclin1 相关<sup>[53]</sup>。Li 等<sup>[54]</sup>研究发现大株红景天提取物可通过抑制 mTOR 途径来抑制膀胱肿瘤的生长。高玉仁等<sup>[55]</sup>研究发现桉木醇能够激活膀胱肿瘤细胞的自噬,从而诱导细胞凋亡,其

抑癌作用可能还与细胞周期、DNA 损伤等有关。仇炜等<sup>[56]</sup>研究发现,姜黄素可显著抑制膀胱癌 T24 细胞的增殖并通过激活细胞自噬促进肿瘤细胞凋亡,还可增强顺铂的抗肿瘤效果。

最近的一项研究发现,高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 在膀胱尿路上皮细胞癌细胞系中表达上调。敲出 HMGB1 抑制细胞生长,迁移,并诱导细胞凋亡。内源性 HMGB1 通过直接与自噬蛋白 Beclin1 相互作用调节自噬,保证 HMGB1 在自噬中的作用,且敲出 HMGB1 降低了自噬基因 Beclin1 的表达水平。此外,敲出 HMGB1 的膀胱尿路上皮细胞癌细胞对抗癌药物顺铂更敏感。该研究表明了 HMGB1 与 Beclin1 及其关系及其在膀胱癌的发生、发展的作用,可能对恶性肿瘤的治疗提供新的靶点<sup>[57]</sup>。Ojha 等<sup>[58]</sup>通过建立顺铂耐药病人来源的原代培养细胞/抗性细胞系来评价自噬介导的对化耐药机制的研究,表明自噬可以帮助减少氧化应激水平使线粒体免受损伤,自噬抑制后增加的氧化应激可能导致大量的线粒体损伤和线粒体外膜透化作用,从而导致细胞色素 C 的释放和细胞死亡。自噬介导的细胞保护与耐药和多能性基因的上调有关,通过沉默 Beclin1 基因降低这些基因的表达来抑制自噬,增加线粒体依赖的 caspase 介导的凋亡。该研究还发现促炎性细胞因子的高表达和较高的自噬基础水平与膀胱肿瘤的浸润性呈正相关。膀胱癌细胞可能通过自噬调节肿瘤细胞免疫来保证癌症进展中细胞的存活。表明侵袭性肿瘤细胞的连续增殖可能是因自噬控制免疫系统以逃避生长因子信号,并使用免疫逃逸机制,自噬的抑制可能使耐药的癌细胞的再致敏。虽然肿瘤细胞耐药的机制已经阐明,但如何应对耐药及提高抗癌疗效仍有待研究,而自噬已经被证明在各种化疗耐药中起着关键作用<sup>[59]</sup>,因此,Beclin1 基因在膀胱癌耐药中的具体机制有待进一步研究。

## 6 展望

自自噬基因 Beclin1 发现以来,其与膀胱癌关系的研究越来越多,证明其在膀胱癌中起着抑癌作用,但其机制仍然不明。虽然在过去的几十年,膀胱癌的治疗及预后相对停滞不前,但随着分子生物学、基因蛋白组学的深入发展,Beclin1 在膀胱癌的发生、发展、转移及预后中的作用得到越来越多的认识,甚至可能在膀胱癌耐药治疗的机制中起着关键作用,相信随着 Beclin1 在膀胱癌中的深入研究和探索,将理论结合临床实践,会为膀胱癌生物靶向治疗及药物研发提供新的思路,Beclin1 可能增加膀胱

癌目前的治疗方法,改善预后及开发新的治疗方法,对减轻人类膀胱癌的负担有着积极且深远的意义。

## 参考文献

- [1] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展,2013,11(1):89-95.
- [2] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国膀胱癌死亡现状及流行趋势分析[J]. 现代泌尿外科杂志,2013,18(3):228-232.
- [3] SAGALOWSKY AI. Words of Wisdom: re: a systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol,2013,63(3):579-580.
- [4] PORTER MP, KERRIGAN MC, DONATO BM, et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer[J]. Urol Oncol,2011,29(3):252-258.
- [5] LIANG XH, KLEEMAN LK, JIANG HH, et al. Protection against fatal sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein[J]. J Virol,1998,72(11):8586-8596.
- [6] AITA VM, LIANG XH, MURTY VV, et al. Cloning and Genomic Organization of Beclin 1, a Candidate Tumor Suppressor Gene on Chromosome 17q21[J]. Genomics,1999,59(1):59-65.
- [7] DECUYPERE JP, PARYS JB, BULTYNCK G. Regulation of the Autophagic Bcl-2/Beclin 1 Interaction[J]. Cells,2012,1(4):284-312.
- [8] FU LL, CHENG Y, LIU B. Beclin-1: autophagic regulator and therapeutic target in cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol,2013,45(5):921-924.
- [9] KANG R, ZEH HJ, LOTZE MT, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis[J]. Cell Death Differ,2011,18(4):571-580.
- [10] TONON E, LISIAK N, SAWICKA P, et al. Beclin-1 and its role as a target for anticancer therapy[J]. J Physiol Pharmacol,2014,65(4):459-467.
- [11] DEGENHARDT K, MATHEW R, BEAUDOIN B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis[J]. Cancer Cell,2006,10(1):51-64.
- [12] 肖芹,顾学文,田秀春,等. 前列腺腺癌中 Beclin-1 和 Bcl-2 的表达及意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(19):8684-8687.
- [13] WANG K, ZHANG C, BAO J, et al. Synergistic chemopreventive effects of curcumin and berberine on human breast cancer cells through induction of apoptosis and autophagic cell death[J]. Sci Rep,2016,6:26064.
- [14] FULDA S, GORMAN AM, HORI O, et al. Cellular stress responses: cell survival and cell death[J]. Int J Cell Biol,2010,2010:214074.
- [15] LI X, SU J, XIA M, et al. Caspase-mediated cleavage of Beclin1 inhibits autophagy and promotes apoptosis induced by S1 in human ovarian cancer SKOV3 cells[J]. Apoptosis,2016,21(2):225-238.
- [16] FURUYA D, TSUJI N, YAGIHASHI A, et al. Beclin 1 augmented cis-diamminedichloroplatinum induced apoptosis via enhancing caspase-9 activity[J]. Exp Cell Res,2005,307(1):26-40.
- [17] ABEDIN MJ, WANG D, MCDONNELL MA, et al. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage[J]. Cell Death Differ,2007,14(3):500-510.
- [18] WAXMAN DJ, SCHWARTZ PS. Harnessing apoptosis for improved anticancer gene therapy[J]. Cancer Res,2003,63(24):8563-8572.
- [19] WIRAWAN E, VANDE WALLE L, KERSESE K, et al. Caspase-mediated cleavage of Beclin-1 inactivates Beclin-1-induced autophagy

- and enhances apoptosis by promoting the release of proapoptotic factors from mitochondria[J]. *Cell Death Dis*,2010,1:e18.
- [20] LIU J, XIA H, KIM M, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13[J]. *Cell*,2011,147(1):223-234.
- [21] KONERI K, GOI T, HIRONO Y, et al. Beclin 1 gene inhibits tumor growth in colon cancer cell lines[J]. *Anticancer Res*,2007,27(3B):1453-1457.
- [22] NGUYEN TM, SUBRAMANIAN IV, KELEKAR A, et al. Kringle 5 of human plasminogen, an angiogenesis inhibitor, induces both autophagy and apoptotic death in endothelial cells[J]. *Blood*,2007,109(11):4793-4802.
- [23] NGUYEN TM, SUBRAMANIAN IV, XIAO X, et al. Endostatin induces autophagy in endothelial cells by modulating Beclin 1 and beta-catenin levels[J]. *J Cell Mol Med*,2009,13(9B):3687-3698.
- [24] DE A, DE A, PAPASIAN C, et al. Emblica officinalis extract induces autophagy and inhibits human ovarian cancer cell proliferation, angiogenesis, growth of mouse xenograft tumors [J]. *PLoS One*,2013,8(8):e72748.
- [25] LEE SJ, KIM HP, JIN Y, et al. Beclin 1 deficiency is associated with increased hypoxia-induced angiogenesis [J]. *Autophagy*,2011,7(8):829-839.
- [26] MATHEW R, KONGARA S, BEAUDOIN B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability[J]. *Genes Dev*,2007,21(11):1367-1381.
- [27] LITTLE KC, CHARTRAND P. Genomic DNA is captured and amplified during double-strand break (DSB) repair in human cells [J]. *Oncogene*,2004,23(23):4166-4172.
- [28] JIN S. Autophagy, mitochondrial quality control, and oncogenesis [J]. *Autophagy*,2006,2(2):80-84.
- [29] 袁文华,宋云霄. 自噬相关基因 Beclin1 与肿瘤[J]. *中国医药指南*,2014,12(5):47-48.
- [30] NIU TK, CHENG Y, REN X, et al. Interaction of Beclin 1 with survivin regulates sensitivity of human glioma cells to TRAIL-induced apoptosis [J]. *FEBS Letters*,2010,584(16):3519-3524.
- [31] NISHIKAWA M, MIYAKE H, LIU B, et al. Expression pattern of autophagy-related markers in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma: association with disease recurrence following radical nephrectomy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2015,141(9):1585-1591.
- [32] GENG QR, XU DZ, HE LJ, et al. Beclin-1 expression is a significant predictor of survival in patients with lymph node-positive gastric cancer[J]. *PLoS One*,2012,7(9):e45968.
- [33] WHITE E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*,2012,12(6):401-410.
- [34] 杨晨,李萍,梁廷明. 细胞自噬与肿瘤的关系研究进展[J]. *生命科学*,2015,27(2):151-160.
- [35] ZHOU WH, TANG F, XU J, et al. Low expression of Beclin 1, associated with high Bcl-xL, predicts a malignant phenotype and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Autophagy*,2012,8(3):389-400.
- [36] 潘耀柱,王璇. 自噬与肿瘤[J]. *肿瘤防治研究*,2011,38(9):1082-1085.
- [37] LI Z, CHEN B, WU Y, et al. Genetic and epigenetic silencing of the beclin 1 gene in sporadic breast tumors [J]. *BMC Cancer*,2010,10:98.
- [38] QIU DM, WANG GL, CHEN L, et al. The expression of beclin-1, an autophagic gene, in hepatocellular carcinoma associated with clinical pathological and prognostic significance[J]. *BMC Cancer*,2014,14:327.
- [39] HAN Y, XUE XF, SHEN HG, et al. Prognostic significance of Beclin-1 expression in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2014,15(11):4583-4587.
- [40] AHN CH, JEONG EG, LEE JW, et al. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers [J]. *APMIS*,2007,115(12):1344-1349.
- [41] WU XY, CHEN J, CAO QH, et al. Beclin 1 activation enhances chemosensitivity and predicts a favorable outcome for primary duodenal adenocarcinoma[J]. *Tumour Biol*,2013,34(2):713-722.
- [42] 范大为,刘凯,袁成刚,等. Beclin-1 在肾癌组织中的表达及其临床意义[J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*,2015,9(2):96-100.
- [43] 范大为,刘凯,袁成刚,等. Beclin-1 与 EZH2 在肾透明细胞癌中的表达及其意义[J]. *新医学*,2016,47(5):329-334.
- [44] 徐凌凡,梁朝朝,郜胜,等. 自噬基因 Beclin-1 在前列腺癌组织中的表达及意义[J]. *安徽医科大学学报*,2014,49(12):1799-1802.
- [45] HUANG JJ, LI HR, HUANG Y, et al. Beclin 1 expression: a predictor of prognosis in patients with extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Autophagy*,2010,6(6):777-783.
- [46] AMANTINI C, MORELLI MB, NABISSI M, et al. Capsaicin triggers autophagic cell survival which drives epithelial mesenchymal transition and chemoresistance in bladder cancer cells in an Hedgehog-dependent manner [J]. *Oncotarget*,2016,7(31):50180-50194.
- [47] LIU GH, ZHONG Q, YE YL, et al. Expression of beclin 1 in bladder cancer and its clinical significance [J]. *Int J Biol Markers*,2013,28(1):56-62.
- [48] 李飞. 自噬基因 Beclin 1 在膀胱癌发生和发展过程中作用与临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*,2014,13(16):1339-1342.
- [49] 温英武,陈文轩,李连印. 自噬基因 Beclin1 与膀胱癌发生发展及其预后相关性分析[J]. *实用预防医学*,2011,18(8):1544-1546.
- [50] DALBY K, TEKEDERELI I, LOPEZ-BERESTEIN G, et al. Targeting the pro-death and pro-survival functions of autophagy as novel therapeutic strategies in cancer [J]. *Autophagy*,2010,6(3):322-329.
- [51] 张川,祝青国,赵亚坤,等. 雷帕霉素抑制膀胱癌细胞生长及转移的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*,2012,20(3):454-458.
- [52] 杨轩,袁栋栋,姜学军,等. 顺铂通过诱导膀胱癌细胞自噬促进细胞凋亡[J]. *北京大学学报(医学版)*,2013,45(2):221-226.
- [53] KANG R, WANG ZH, WANG BQ, et al. Inhibition of autophagy-potentiated chemosensitivity to cisplatin in laryngeal cancer Hep-2 cells [J]. *Am J Otolaryngol*,2012,33(6):678-684.
- [54] LI H, JIN X, ZHANG Z, et al. Inhibition of autophagy enhances apoptosis induced by the PI3K/AKT/mTOR inhibitor NVP-BE225 in renal cell carcinoma cells [J]. *Cell Biochem Funct*,2013,31(5):427-433.
- [55] 高玉仁,张德福,王梁,等. 栓木醇激活膀胱癌 J82 细胞自噬诱导细胞凋亡[J]. *中国癌症杂志*,2015,25(5):365-370.
- [56] 仇炜,沈永青,倪晓辰. 姜黄素激活人膀胱癌 T24 细胞自噬诱导细胞凋亡[J]. *河北医药*,2015,37(20):3054-3057.
- [57] LIAO H, XIAO Y, HU Y, et al. Suppression of Cellular Proliferation and Invasion by HMGB1 Knockdown in Bladder Urothelial Carcinoma Cells [J]. *Oncol Res*,2014,22(5/6):235-245.
- [58] OJHA R, SINGH SK, BHATTACHARYYA S. JAK-mediated autophagy regulates stemness and cell survival in cisplatin resistant bladder cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1860(11 Pt A):2484-2497.
- [59] ISHAQ M, KHAN MA, SHARMA K, et al. Gambogic acid induced oxidative stress dependent caspase activation regulates both apoptosis and autophagy by targeting various key molecules (NF- $\kappa$ B, Beclin-1, p62 and NBR1) in human bladder cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta*,2014,1840(12):3374-3384.