

· 综述 ·

核糖体的生物合成在恶性肿瘤治疗中的研究进展

房龙^{1,2}, 李备¹, 王宝龙², 赵廷宝^{2*}

(1. 山东大学临床医学院, 山东济南 250012; 2. 山东大学附属山东省立第三医院脊柱脊髓外科, 山东济南 250000)

摘要: 核糖体的生物合成 (ribosome biogenesis, RiBi) 在细胞的生长、增殖过程中占有重要地位。随着研究的深入, RiBi 被认为与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 通过干预 RiBi 的各个环节能够对肿瘤细胞的生长产生抑制作用。目前已有多种参与 RiBi 过程的因子被证明具有成为恶性肿瘤治疗靶点的潜力, 此外还有 RNA Pol I 抑制剂的研发并投入试验, 这些有望为恶性肿瘤的治疗提供新的解决方案。

关键词: 核糖体的生物合成, 恶性肿瘤治疗, 靶点, 抑制剂

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 10-0911-04

The research progress on ribosome biogenesis in malignant tumor therapy // FANG Long^{1,2}, LI Bei¹, WANG Bao-long², ZHAO Ting-bao². 1. College of Clinical Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Department of Orthopaedics, The Third Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Ribosome biogenesis (RiBi) plays an important role in the growth and proliferation of cell. Currently, RiBi is considered a close relationship with malignant tumor, on other hand, interfering the process of RiBi will inhibit tumor cells, which in some respects have been convinced that could be potential therapy targets. In addition, some RNA Pol I inhibitors have been developed and tested clinically. The research of RiBi may provide new therapeutic approaches for malignant therapy.

Key words: ribosome biogenesis, malignant tumor therapy, target, inhibitors

核糖体 (ribosome) 于 20 世纪早期被 Claude^[1] 发现, 但在很长一段时间里科学家们并未将其与恶性肿瘤联系在一起。早在核糖体被发现之前的 19 世纪末期, 研究观察到恶性肿瘤细胞的核仁较正常细胞的大, 随后巨大的核仁被用于判断肿瘤细胞的恶性程度。随着分子生物学和组织化学技术的发展, 使人们对核糖体与肿瘤之间的关系有了进一步的认知, 肿瘤细胞内核仁的变化被认为与核仁内核糖体的生物合成 (ribosome biogenesis, RiBi) 有关, RiBi 对细胞增殖过程具有调节作用, 而控制肿瘤细胞增殖的各种因子和癌基因产物也会调节 RiBi^[2]。近年来, 诸多研究热衷于对 RiBi 这一过程进行干预, 从而达到抑制肿瘤细胞生长、侵袭的目的。本综述聚焦于近年来 RiBi 与肿瘤治疗之间的研究进展, 对其相关机制、潜在治疗靶点进行介绍。

1 RiBi 的机制

在细胞分裂间期的核仁内, 核糖体 RNA

(rRNA) 被翻译、加工、装配成核糖体亚基, 然后被运送出核仁用以组成成熟的核糖体^[3]。核仁中由特定 DNA 序列构成的区域被称作核仁组织区 (nucleolar organizer regions, NORs), 分布在所有人类近端着丝点染色体的短臂上。核仁主要由纤维中心 (fibrillar center, FC)、致密纤维组分 (dense fibrillar component, DFC)、颗粒组分 (granular component, GC) 三个区域构成^[4]。rDNA 与所有和 rDNA 转录相关的因子位于 FC, 在这里 rDNA 在 RNA 聚合酶 I (RNA polymerases I, RNA Pol I) 的作用下转录合成 47S rRNA 前体 (rRNA precursor 47S), RNA 聚合酶 III (RNA polymerases III, RNA Pol III) 合成的 5S rRNA 也会聚集在核仁中。在 47S rRNA 前体合成的过程当中, 拓扑异构酶 I (topoisomerase I, Top I)、上游结合因子 (upstream binding factor, UBF)、转录起始因子 RRN3、选择性因子 SL1 等转录因子起到了关键作用^[5], 新合成的 47S rRNA 则在 DFC 被加工。GC 中包含与核糖体蛋白 (ribosomal protein, RP) 装配在一

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.10

作者简介: 房龙, 主治医师, 博士生, 研究方向: 脊柱脊髓损伤及骨与软组织肿瘤治疗, (电话)15688839341, (电子信箱)fanglong840606@126.com

* 通信作者: 赵廷宝, (电话)13153032659, (电子信箱)daos68@163.com

起的 rRNA, 用以进一步组成 40S 的小亚基和 60S 的大亚基。40S 小亚基由 1 条 18S rRNA 和 33 种 RPs 组成, 而 60S 大亚基由 28S、5.8S 和 5S rRNA 各一条和 47 种 RPs 组成。60S 大亚基和 40S 小亚基从核仁的颗粒组分中迁移至细胞质内, 共同组成 80S 核糖体^[6]。

2 RiBi 与肿瘤发生

尽管越来越多的证据强调 RiBi 在恶性肿瘤细胞中的作用, 但其相关的分子机制在近几年才逐渐明了。肿瘤细胞中最常见的 RiBi 调控点之一就是 RNA Pol I 本身, 其参与了 47S rRNA 前体合成这一关键限速步骤^[5]。通常来讲, 高度活化的 rDNA 转录并不是由于核心 RNA Pol I 转录装置发生了功能获得性突变或扩增, 一方面是因为调节 RNA Pol I 转录激活或关键进程因子的上游信号通路发生了改变 (RAS/RAF/ERK、PI3K/AKT/mTOR 及 PTEN 等信号通路); 另一方面是一些特定的原癌基因或抑癌基因活性发生了变化 (myc、p53 等), 这些基因表达的蛋白能够与 rDNA 的启动子或转录装置直接作用^[7]。

原癌基因 myc 控制着 RiBi 的多个步骤。myc 直接调节多种 RPs、RNA 元件以及因子的表达, 并参与成熟核糖体亚基从核仁到细胞质的输送。这些因子的转录上调需要辅助因子募集、染色体结构重塑以及三种 RNA 聚合酶的参与。在 UBF 和 SL1 帮助下, myc 增强 RNA Pol I 对编码 5.8S、18S 和 28S rRNA 的 rDNA 的转录作用。myc 能够激活 5S rRNA 的转录和促进转运 RNA (transfer RNA, tRNA) 穿过 RNA Pol III。除此之外, myc 还能够通过促进 RNA Pol II 的转录来增加蛋白质合成以及激活聚合酶转录因子 III B (transcription factor for polymerase III B, TFIIB) 来增强 RNA Pol III 的转录^[8]。

p53 是最著名的抑癌基因, 当细胞暴露在各种应激条件下会激活 p53, 从而调节各种编码和非编码基因的转录, 进而产生细胞周期阻滞、凋亡、衰老、代谢改变、DNA 修复等结果^[9]。在这其中, RP-MDM2 (mouse double minute, MDM2) -p53 信号通路起重要作用。在正常条件下, 未成熟的 60S 核糖体蛋白 L5 (RPL5) -60S 核糖体蛋白 L11 (RPL11) -5S rRNA 前体复合物在核仁中被送入新合成的核糖体内。E3 泛素蛋白连接酶 MDM2 能够介导 p53 蛋白降解, 当各种因素使核仁产生应激状态时, RPL5-RPL11-5S rRNA 前体复合物便会减少参与 RiBi, 转而与 MDM2

结合阻止其降解 p53, 从而使 p53 稳定表达以此来阻止细胞恶性变和肿瘤进展^[10]。

3 RiBi 相关因子与潜在的治疗靶点

近年来关于 RiBi 在肿瘤中的作用研究为肿瘤的治疗提供了新的思路。RiBi 包括转录、rRNA 加工、RPs 的合成以及核糖体装配等步骤, 这些步骤都是潜在的治疗靶点, 参与这些过程的相关因子在各种恶性肿瘤中的作用机制也逐渐成为研究的热点。

PNO1 (partner of NOB1, PNO1) 是一种 RNA 结合蛋白, 在人体中主要与另一种 RNA 结合蛋白 NOB1 (NIN1 binding protein 1, NOB1) 形成复合体, 参与 18S pre-rRNA 的成熟过程^[11]。研究表明 PNO1 的表达在肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 组织当中明显高于癌旁组织, 其受到 miR-340-5p 的负性调节, 当 PNO1 的表达降低时能够抑制 Notch 信号通路从而减少 LUAD 细胞的增殖和转移^[12]。此外, EBF1 (Early B cell factor 1, EBF1) 也被证实能够负性调节 PNO1, PNO1 表达的减少降低了 18S rRNA、40S 和 60S 核糖体亚基以及 80S 核糖体的水平, 并主要通过 p21/p53 通路在结肠癌中发挥抑制肿瘤细胞生长、诱导细胞凋亡的作用^[13]。

HEATR1 (HEAT repeat-containing protein 1, HEATR1) 主要参与 18S rRNA 前体的加工, 其表达水平下调可极大程度抑制 RNA Pol I 介导的转录作用, 继而影响 RiBi^[14]。在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 当中的表达明显增高, 抑制的表达能够通过减少 RiBi 来激活 p53, 从而进一步依靠 p53-PUMA-BAX/BCL2 信号通路来诱导 NSCLC 细胞的凋亡^[15]。此外, 在胃癌细胞当中敲减 HEATR1 也会产生类似的抑制生长作用^[16]。然而有研究表明在原发性胰腺癌中的表达却是低水平, 并且与不良预后相关, 下调的 HEATR1 会通过上调 Nrf2 信号通路诱导胰腺癌细胞的增殖和对吉西他滨的抵抗^[17], 这证明了 HEATR1 除了影响 RiBi 相关过程之外, 也会通过其他的环节来影响肿瘤的进展。

RRS1 (ribosome biogenesis regulator 1, RRS1) 主要参与编码核蛋白的氨基酸以及促进 60S 核糖体亚基的成熟^[18, 19]。在乳腺癌组织中 RRS1 一般为高表达, 并与乳腺癌的转移和不良预后密切相关, 在乳腺癌细胞中敲减 RRS1 的水平能够通过 RPL5-RPL11-MDM2-p53 信号通路诱导乳腺癌细胞凋亡^[20]。另有研究发现 RRS1 作为 miR-598 的靶基因, 上调 miR-

598 的表达会诱导 RRS1 的表达下调,对胃癌细胞的增殖和迁移产生抑制作用^[21]。此外在肝细胞癌和乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中 RRS1 也被证实对癌细胞具有上述类似的作用^[22, 23],更进一步的研究证实 RRS1 的表达水平与 PTC 的发病年龄密切相关。

DDX 解旋酶(Dead-box RNA helicases)家族是一个高度保守的 RNA 结合蛋白家族,其家族成员主要参与 RNA 合成至降解的各个环节,并有诸多成员已被报道与恶性肿瘤的发生发展密切相关^[24]。DDX27 主要参与调控 RiBi 过程中 rRNA 的成熟^[25],近年来发现其参与结直肠癌的转移以及预后中,DDX27 能与核仁磷酸蛋白 1(nucleophosmin1, NPM1) 相互结合,从而进一步激活 NF- κ B 通路来促进癌细胞的生长和转移^[26];在乳腺癌中,DDX27 则被证实与乳腺癌细胞的干性并导致预后不良^[27]。DDX 解旋酶家族中的另一名成员 DDX21 能够在 ADP-核糖基化过程中促进 rDNA 转录,在对乳腺癌细胞使用 PARP 抑制剂后能够减少 DDX21 的核仁定位,并减弱其在 RiBi、蛋白质合成以及细胞增长过程中的发挥的作用^[28]。

从近期的研究可以看出,有多种参与 RiBi 过程的因子已被证实对恶性肿瘤的进展具有重要作用,这些因子具有成为新治疗靶点的潜质。然而目前研究主要集中在几类发病率比较高的肿瘤上,对于一些发病率较低、细胞来源不同的肿瘤仍鲜有报道,如在相关因子与肿瘤之间的关系有待进一步深入研究。

4 RiBi 抑制剂

针对 RiBi 的药物研究也取得了一定进展。先前已经证实多种传统化疗药物对 RiBi 过程具有抑制作用,如顺铂、奥沙利铂和多柔比星等能够抑制 rDNA 转录;喜树碱能够作用于 rRNA 早期加工;5-氟尿嘧啶和高三尖杉酯碱等则主要作用于 rRNA 晚期加工^[29]。此外有数种针对 RNA Pol I 的选择性抑制剂被研制并投入临床试验中,针对 Pol I 转录来抑制 RiBi 具有以下优点:(1) RNA Pol I 具有高度选择性,其只参与 47sRNA 的转录,这就可能避免药物会产生抑制其他转录酶所调节基因的副作用;(2)在大多数肿瘤细胞中 RiBi 都会失调,这就使得 RNA Pol I 抑制剂能够作用于多种恶性肿瘤;(3)在正常的体细胞中 RiBi 水平相对较低,从而令这些正常细胞不容易受到 RNA Pol I 抑制剂的影响,增加 RNA Pol I 抑制剂

对肿瘤细胞的选择性^[30]。

CX-5461 是具有代表性的小分子 RNA Pol I 选择性抑制剂,主要抑制 rRNA 的合成以及诱导细胞的衰老和自噬^[31]。目前 CX-5461 已经通过针对血液肿瘤的 I 期临床试验,结果证实 CX-5461 能够在患者体内安全生效^[32]。另外有研究致力于将 CX-5461 与其他抑制剂或放射治疗联合应用治疗不同肿瘤,从新的角度发掘 RiBi 抑制剂的治疗潜力^[33-36]。

综上所述,RiBi 对细胞生长、增殖来说是不可或缺的,同时也是其重要的限速环节。在过去的数十年中,随着对肿瘤和核糖体之间关系的研究加深,原癌基因 myc 和抑癌基因 p53 及其相关信号通路被证明在 RiBi 中起重要的调控作用。RiBi 贯穿于肿瘤的发生和发展过程中,以 RiBi 为靶点寻求肿瘤的治疗策略成为新的热点,一方面数种参与 RiBi 过程的因子已经被证实与多种恶性肿瘤细胞增殖和侵袭能力密切相关;另一方面,无限增殖的肿瘤需要依赖高水平的 RiBi,而对于 RiBi 来说, RNA Pol I 介导的转录作用是这其中关键的一环,尽管在传统的化疗药物中部分药物能够起到抑制 RNA Pol I 的作用,但它们的发挥受限于其较低的选择性和较高的药物毒性,针对此类问题,选择性 RNA Pol I 抑制剂被研发并投入到临床试验中。此外,将选择性 RNA Pol I 抑制剂与其他抗癌药物合用所产生的效果有待进一步研究,多学科的共同协作有望为肿瘤的治疗开辟新的道路。

参考文献

- [1] Claude A. The constitution of protoplasm [J]. Science (New York, N.Y.), 1943, 97 (2525): 451-456.
- [2] Derenzini M, Montanaro L, Trerè D. Ribosome biogenesis and cancer [J]. Acta Histochemica, 2017, 119 (3): 190-197.
- [3] Roche B, Arcangioli B, Martienssen R. New roles for Dicer in the nucleolus and its relevance to cancer [J]. Cell cycle (Georgetown, Tex.), 2017, 16 (18): 1643-1653.
- [4] Bersaglieri C, Santoro R. Genome organization in and around the nucleolus [J]. Cells, 2019, 8 (6): 579.
- [5] Carotenuto P, Pecoraro A, Palma G, et al. Therapeutic approaches targeting nucleolus in cancer [J]. Cells, 2019, 8 (9): 1090.
- [6] Penzo M, Montanaro L, Trerè D, et al. The ribosome biogenesis-cancer connection [J]. Cells, 2019, 8 (1): 55.
- [7] Hein N, Hannan K, George A, et al. The nucleolus: an emerging target for cancer therapy [J]. TrendsMolecular Med, 2013, 19 (11): 643-654.
- [8] Van Riggelen J, Yetil A, Felsher D. MYC as a regulator of ribosome biogenesis and protein synthesis [J]. NatRev Cancer, 2010, 10 (4): 301-309.
- [9] Bursac S, Brdovcak M, Donati G, et al. Activation of the tumor sup-

- pressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1842 (6) : 817-830.
- [10] Pelletier J, Thomas G, Volarevic S. Ribosome biogenesis in cancer: new players and therapeutic avenues [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18 (1) : 51-63.
- [11] Raelijaona F, Thore S, Fribourg S. Domain definition and interaction mapping for the endonuclease complex hNob1/hPno1 [J]. *RNA Biol*, 2018, 15 (9) : 1174-1180.
- [12] Liu D, Lin L, Wang Y, et al. PNO1, which is negatively regulated by miR-340-5p, promotes lung adenocarcinoma progression through Notch signaling pathway [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9 (5) : 58.
- [13] Shen A, Chen Y, Liu L, et al. EBF1-mediated upregulation of ribosome assembly factor PNO1 contributes to cancer progression by negatively regulating the p53 signaling pathway [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (9) : 2257-2270.
- [14] Bursac S, Jurada D, Volarevic S. New insights into HEATR1 functions [J]. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 2018, 17 (2) : 143-144.
- [15] He S, Ma X, Ye Y, et al. HEATR1 modulates cell survival in non-small cell lung cancer via activation of the p53/PUMA signaling pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 4001-4011.
- [16] Zhao J, Zhu Y, Fu Q, et al. HEATR1 promotes proliferation in gastric cancer in vitro and in vivo [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2020, 52 (9) : 1030-1039.
- [17] Zhou Y, Wang K, Zhou Y, et al. HEATR1 deficiency promotes pancreatic cancer proliferation and gemcitabine resistance by up-regulating Nrf2 signaling [J]. *Redox Biol*, 2020, 29: 101390.
- [18] Tsuno A, Miyoshi K, Tsujii R, et al. RRS1, a conserved essential gene, encodes a novel regulatory protein required for ribosome biogenesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Molecular Cellular Biol*, 2000, 20 (6) : 2066-2074.
- [19] Asano N, Kato K, Nakamura A, et al. Structural and functional analysis of the Rpf2-Rrs1 complex in ribosome biogenesis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (9) : 4746-4757.
- [20] Song J, Ma Z, Hua Y, et al. Functional role of RRS1 in breast cancer cell proliferation [J]. *J Cellular Molecular Med*, 2018, 22 (12) : 6304-6313.
- [21] Ma Y, Yan F, Wei W, et al. MicroRNA-598 inhibits the growth and maintenance of gastric cancer stem-like cells by down-regulating RRS1 [J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 2019, 18 (20) : 2757-2769.
- [22] Cao P, Yang A, Li P, et al. RRS1 Genomic gain of promotes hepatocellular carcinoma through reducing the RPL11-MDM2-p53 signaling [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (35) : 1-17.
- [23] Chen F, Jin Y, Feng L, et al. RRS1 gene expression involved in the progression of papillary thyroid carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 20.
- [24] Ali M. The DEAD-box protein family of RNA helicases: sentinels for a myriad of cellular functions with emerging roles in tumorigenesis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26 (5) : 795-825.
- [25] Bennett A, O'donohue M, Gundry S, et al. RNA helicase, DDX27 regulates skeletal muscle growth and regeneration by modulation of translational processes [J]. *PLoS Genetics*, 2018, 14 (3) : e1007226.
- [26] Tang J, Chen H, Wong C, et al. DEAD-box helicase 27 promotes colorectal cancer growth and metastasis and predicts poor survival in CRC patients [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (22) : 3006-3021.
- [27] Li S, Ma J, Zheng A, et al. DEAD-box helicase 27 enhances stem cell-like properties with poor prognosis in breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2021, 19 (1) : 334.
- [28] Kim D, Camacho C, Nagari A, et al. Activation of PARP-1 by snoRNAs Controls Ribosome Biogenesis and Cell Growth via the RNA Helicase DDX21 [J]. *Molecular Cell*, 2019, 75 (6) : 1270-1285.
- [29] Burger K, Mühl B, Harasim T, et al. Chemotherapeutic drugs inhibit ribosome biogenesis at various levels [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (16) : 12416-12425.
- [30] Ferreira R, Schneekloth J, Panov K, et al. Targeting the RNA polymerase I transcription for cancer therapy comes of age [J]. *Cells*, 2020, 9 (2) : 266.
- [31] Drygin D, Lin A, Bliesath J, et al. Targeting RNA polymerase I with an oral small molecule CX-5461 inhibits ribosomal RNA synthesis and solid tumor growth [J]. *Cancer research*, 2011, 71 (4) : 1418-1430.
- [32] Khot A, Brajanovski N, Cameron D, et al. First-in-human RNA polymerase I transcription inhibitor CX-5461 in patients with advanced hematologic cancers: results of a phase I dose-escalation study [J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9 (8) : 1036-1049.
- [33] Sanij E, Hannan K, Xuan J, et al. CX-5461 activates the DNA damage response and demonstrates therapeutic efficacy in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 2641.
- [34] Ismael M, Webb R, Ajaz M, et al. The targeting of RNA polymerase I transcription using CX-5461 in combination with radiation enhances tumour cell killing effects in human solid cancers [J]. *Cancers*, 2019, 11 (10) : 1429.
- [35] Shi S, Luo H, Wang L, et al. Combined inhibition of RNA polymerase I and mTORC1/2 synergize to combat oral squamous cell carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 10906.
- [36] Yan S, Xuan J, Brajanovski N, et al. The RNA polymerase I transcription inhibitor CX-5461 cooperates with topoisomerase I inhibition by enhancing the DNA damage response in homologous recombination-proficient high-grade serous ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124 (3) : 616-627.

(收稿:2021-06-22 修回:2021-10-13)

(同行评议专家:秦宏敏)

(本文编辑:宁桦)