

杨慧婷, 叶旭, 师颖瑞. 醛酮还原酶 1B10 与肿瘤发展的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 454-457.

· 文献综述 ·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.03.038

醛酮还原酶 1B10 与肿瘤发展的研究进展

杨慧婷¹, 叶旭², 师颖瑞²

(1. 南华大学衡阳医学院 湖南省肿瘤医院协助培养基地, 湖南省衡阳市 421001; 2. 湖南省肿瘤医院, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 醛酮还原酶 1B10; 基因调控; 肿瘤标志物; AKR1B10 抑制剂

[摘要] 醛酮还原酶 1B10 (AKR1B10) 是醛酮还原酶 (AKR) 超家族的成员之一, 参与了多种肿瘤的发生及发展, 是一种新型的肿瘤标志物。近年来, 关于 AKR1B10 抑制剂的研究也越来越多, 并有望成为新型的抗癌药物。本文主要就 AKR1B10 的结构及功能、促进不同肿瘤发生发展的机制、作为血清肿瘤标志物的应用、耐药性及其抑制剂的应用等方面进行综述。

[中图分类号] R73

[文献标识码] A

Advances in AKR1B10 with tumor progression

YANG Huiting¹, YE Xu², SHI Yingrui²

(1. Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan 410013, China)

[KEY WORDS] AKR1B10; gene regulation; tumor markers; AKR1B10 inhibitor

[ABSTRACT] Aldo-keto reductase 1B10 (AKR1B10), a member of the superfamily of aldo-keto reductase (AKR), is involved in the occurrence and development of a variety of tumors and is a novel tumor marker. There are more and more studies on AKR1B10 inhibitors and they are expected to become new anticancer drugs. The structure and functions of AKR1B10, the mechanisms promoted in different tumor development, the application of AKR1B10 as a serum tumor marker, drug resistance and its inhibitors were reviewed.

肝癌细胞中分离并鉴定的醛酮还原酶 1B10 (aldo-keto reductase 1B10, AKR1B10) 是醛酮还原酶 1B (aldo-keto reductase 1B, AKR1B) 亚家族的重要成员之一。AKR1B10 一般表达于胃、小肠、结肠等正常消化道上皮组织, 在其余正常组织中不表达或低表达。研究发现, 在肝癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤组织中, AKR1B10 可出现过表达, 相反, 当胃肠道发生癌变时, AKR1B10 表达下调^[1]。AKR1B10 参与肿瘤发生发展的机制与羧基代谢、细胞解毒、调节视黄酸和脂肪酸、基因调控等相关, 并且 AKR1B10 通过溶酶体介导的途径分泌到体内, 有望成为潜在的血清肿瘤标志物。AKR1B10 与细胞耐药也密切相关, 特异性 AKR1B10 抑制剂可能是一种理想的肿瘤治疗方式。

1 AKR1B10 的结构与功能

1.1 AKR1B10 的结构

AKR1B10 属于醛酮还原酶 (aldo-keto reductase, AKR) 超家族成员, 由 316 个氨基酸组成, 其基因位于染色体 7q33 上^[2]。AKR1B10 蛋白折叠成 (α/β)₈ 桶状结构, (α/β)₈ 桶状结构是 AKR 的典型结构, 包括辅酶结合位点、催化位点及 C 端游离的环状结构, 其中位点边缘可变残基的变化能改变酶的拓扑结构, 进而导致作用底物的不同, 除此之外, 环状结构的变化也决定成员的底物特异性。

1.2 AKR1B10 与羧基代谢

AKR1B10 通过催化还原醛酮类羧基化合物, 减少亲电子羧基化合物对蛋白质及 DNA 的损伤, 从而保护细胞^[3]。许多抗癌药物及其代谢产物中含有羧基, 因此 AKR1B10 可以降低这类药物的毒性作

[收稿日期] 2021-09-12

[修回日期] 2022-02-26

[基金项目] 国家科技重大专项 (民口) 课题 (2020ZX09201-019)

[作者简介] 杨慧婷, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为肿瘤放射治疗学, E-mail 为 1163431427@qq.com。通信作者师颖瑞, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为肿瘤放射治疗学, E-mail 为 shiyingrui@hnszlyy.com。

用;另一方面,柔红霉素等蒽环类药物,其羧基被还原后生成的二级醇具有心脏毒性,导致临床治疗受阻,并降低柔红霉素的抗癌效果。

1.3 AKR1B10 与视黄醛

AKR1B10 有较强的视黄醛还原酶活性,特别是对于全反式视黄醛,其动力学参数与 AKR1B1 相比,K_{cat} 高出近 50 ~ 100 倍,这种酶活性的差异可能与底物结合位点残基 Cys125 相关。视黄醛氧化生成视黄酸^[4],视黄酸是抑制细胞异常增生及促进细胞分化的重要因子,因此 AKR1B10 通过代谢视黄醛间接调控细胞分化。

1.4 AKR1B10 与乙酰辅酶 A 羧化酶 α

AKR1B10 与乙酰辅酶 A 羧化酶 α (acetyl-CoA carboxylase alpha, ACC α) 结合,上调 ACC α 含量。ACC α 是长链脂肪酸合成的关键酶,长链脂肪酸是参与构成细胞膜合成的成分之一,同时也是脂质第二信使的前体,在细胞增殖分化中发挥了关键作用^[5]。AKR1B10 通过调节 ACC α ,促进细胞增殖。

2 AKR1B10 促进不同肿瘤发生发展的机制

2.1 胃癌

人体内亲电羧基化合物主要是在胃肠道摄入和(或)代谢形成,其来源有外源性的水、食物及内源性的人体自身糖脂代谢物。AKR1B10 是保护胃肠道上皮细胞免受蛋白质及 DNA 损伤的关键。当 AKR1B10 表达下调,胃肠道上皮细胞不能快速进行羧基代谢与解毒,从而诱发胃肠道肿瘤的发生、促进肿瘤进展。

2.2 结直肠癌

AKR1B10 在结肠癌中下调能抑制肿瘤生长,其原因可能与羧基增加、细胞氧化应激及线粒体损伤有关,同时 AKR1B10 下调能增强细胞对醛醇类化合物的易感性,导致肿瘤细胞肿胀死亡^[6]。Zinovieva 等^[7]认为其原因可能与野生型 p53 促进 AKR1B10 转录,而 p53 突变可导致 AKR1B10 转录抑制相关,从而表达下调。Li 等^[8]学者发现,在结直肠癌中,AKR1B10 低表达能上调自噬从而促进肿瘤发展。

2.3 肝癌

AKR1B10 在肝癌中异常表达。早、中期肝癌细胞中,AKR1B10 表达显著增加,而晚期表达无明显增加。AKR1B10 的表达与肝癌细胞的分化程度相关,分化良好及分化中等的肝癌细胞与低分化肝癌细胞相比,AKR1B10 表达含量明显增高,这可能与低分化肿瘤细胞的压力因素影响转录后 AKR1B10

蛋白的表达相关^[9]。

研究发现,AKR1B10 基因敲除导致细胞周期停滞、细胞增殖受阻,表明 AKR1B10 可能通过促进肝癌细胞生长达到致瘤效应^[10]。AKR1B10 与肝癌细胞中白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IL-1 receptor associated kinase 1, IRAK1) 的表达密切相关,IRAK1 参与索拉非尼的耐药、肿瘤启动细胞标志物的表达等多种活动,IRAK1 基因敲除可致转录激活蛋白 AP-1 (activator protein-1, AP-1) 活性剂量下调,因此在肝癌细胞中 IRAK 可能通过 AP-1 间接促进 AKR1B10 表达上调^[11]。

2.4 肺癌

Fukumoto 等^[12]在肺癌组织、癌前病变组织和吸烟者支气管上皮细胞中发现 AKR1B10 蛋白过表达,并且 AKR1B10 的表达水平与肿瘤细胞分化程度呈负相关。相关研究认为 AKR1B10 可能诱导肺癌发生^[13]。在癌前病变组织中,AKR1B10 通过下调维甲酸,进一步促进细胞癌变。长期吸烟者戒烟后,部分 AKR 基因表达下调甚至可降至正常水平,这些表明烟草中的相关化合物如多环芳香烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) 可诱导组织细胞异常表达 AKR1B10,当烟草烟雾等因素消除后,AKR1B10 可不被诱导产生^[13]。

研究发现,当肺癌细胞系中 AKR1B10 表达沉默,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少,促凋亡蛋白 Bax 表达轻度增加,Bax/Bcl-2 比值增高,从而促进细胞色素 C 释放,激活线粒体凋亡通路,导致细胞凋亡^[14]。最近研究进一步阐明了 AKR1B10 沉默在细胞周期、细胞增殖、细胞黏附和迁移的抑制作用,实验表明在肺癌细胞系中,AKR1B10 基因沉默通过抑制细胞周期相关蛋白,导致细胞周期在 G0/G1 期阻滞,同时 AKR1B10 基因沉默使得细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 表达下调,抑制了 EKR/MAPKs 信号通路在肿瘤细胞增殖、分化、迁移及血管生成过程中的作用^[15-16]。

2.5 乳腺癌

Ma 等^[17]发现 AKR1B10 在乳腺细胞癌中过表达,ACC α 表达上调,脂肪酸合成增加。脂肪酸合成增加满足了肿瘤细胞快速分裂的需求,同时脂肪酸过度积累会导致肿瘤细胞膜磷脂成分的改变,从而影响信号转导通路、基因表达、细胞迁移等一系列细胞活动^[17]。在乳腺癌细胞中,AKR1B10 也能通

过调节脂质代谢,进而激活 RAF/MEK/ERK 等信号通路,促进肿瘤细胞增殖^[18]。当 siRNA 干扰介导 AKR1B10, ACC α 蛋白表达下调,脂肪酸合成受到抑制时,细胞周期阻滞,线粒体功能受损,反应性氧化物质和细胞脂质过氧化物增加,最终导致肿瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤生长。同时,脂质过氧化物在氧化应激下产生的亲电性醛酮羧基化合物造成 DNA 损伤也是造成细胞凋亡的重要因素^[19]。

2.6 其他肿瘤

AKR1B10 在其他恶性肿瘤中也有过表达现象,如 AKR1B10 在甲状腺乳头状癌组织中过表达,且与淋巴结转移有关,有望作为评估转移的肿瘤标志物^[20]。鼻咽癌组织中 AKR1B10 蛋白表达水平与 EB 病毒相关,AKR1B10 在糜烂性食管炎、Barrett's 食管及食管癌的组织中表达水平升高,其机制可能与 AKR1B10 调节视黄酸相关。其他肿瘤如宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌、胰腺癌等均发现 AKR1B10 表达上调,其促进肿瘤的发生发展机制需要更多的研究探索。

3 AKR1B10 作为血清肿瘤标记物的应用

AKR1B10 蛋白通过溶酶体介导的途径分泌到胞外,酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 可以检测人体血清中 AKR1B10 的表达水平。研究发现,将肝癌患者、肝硬化患者、慢性乙型肝炎患者、自身免疫性肝炎患者及药物性肝损患者的血清甲胎蛋白 (alpha-fetal protein, AFP) 和 AKR1B10 进行比较分析,肝癌患者组中,AFP 和 AKR1B10 的水平均明显高于其他对照组,对于肝癌及早期肝癌的患者,AKR1B10 的准确性和特异性也不差于 AFP^[21]。血清 AKR1B10 和 AFP 两者联合检测,有助于提高肝癌的临床诊断率,对于高危人群的筛查及早期诊断有重要的意义。同时,研究发现,乳腺癌患者血清中 AKR1B10 水平明显升高,并且指出 AKR1B10 的表达可能与肿瘤转移及复发相关,推测 AKR1B10 可能是一种新的血清肿瘤学标志物^[22]。

4 AKR1B10 与耐药性及其抑制剂的应用

4.1 AKR1B10 与化学耐药

研究发现,转染 AKR1B10 的癌细胞可对阿霉素、丝裂霉素、顺铂等化学药物产生耐药性,这可能与 AKR1B10 代谢某些含有羰基的抗肿瘤药物,保

护癌细胞免受药物的损害,从而影响化疗耐药性有关,AKR1B10 也有可能通过抑制药物的氧化应激反应从而诱导细胞耐药^[23]。有实验表明,体外 AKR1B10 基因敲除后,细胞凋亡增加、集落形成减少、集落大小减小,细胞对阿霉素的反应增强,因此推测抑制 AKR1B10 可能会增加化疗药的抗癌效果^[24]。

4.2 AKR1B10 抑制剂

AKR1B10 抑制剂分为内源性物质、醛糖还原酶抑制剂 (aldose reductase inhibitors, ARIs)、天然衍生物和化学合成物四大类^[25]。类固醇激素、胆汁酸及其代谢物是内源性 AKR 抑制剂,对 AKR1B10 还原酶的活性具有抑制作用,其中异石胆酸是具有高选择性的 AKR1B10 抑制剂。目前已知的 ARIs,如托瑞司他在临床应用中出现了许多不良反应,这可能是醛糖还原酶抑制剂与其他酶交叉抑制有关。天然衍生物主要包括植物多酚、五环三萜类、杂蒽酮衍生物、咖啡酸苯乙酯衍生物等。AKR1B10 的结构决定了底物的特异性、类固醇激素以及胆汁酸的抑制作用,这些特点被应用于合成 AKR1B10 抑制剂。在化学合成抑制剂中,类固醇类抑制剂具有明显的抑制效果^[26]。

5 展望

AKR1B10 在不同肿瘤中表达不同,如在胃肠道等消化道肿瘤中表达下调,而在肺癌、肝癌、乳腺癌等其他实体肿瘤中过表达,这可能与胃肠道是体内醛酮类羧基化合物消化吸收的主要器官,以及与 AKR1B10 的羧基解毒功能相关。同时,肿瘤具有异质性,因此不同肿瘤间 AKR1B10 的致病机制也不完全相同。AKR1B10 在同一肿瘤,如肝癌在早中期过度表达,晚期表达下降,说明 AKR1B10 在同一类型肿瘤的不同时期,表达也具有差异性。

AKR1B10 对尼古丁衍生的致癌物具有解毒作用,可列入候选的烟草烟雾暴露和反应基因,因此,通过检测吸烟人群中 AKR1B10 的表达含量也许能预判肿瘤的发生。下调癌细胞中 AKR1B10 的表达,可以减少癌细胞对含醛基类药物的耐药性,因此 AKR1B10 受体可作为肿瘤治疗靶点,研发高选择性 AKR1B10 抑制剂在未来能给癌症患者带来巨大福音。

[参考文献]

[1] ENDO S, MATSUNAGA T, NISHINAKA T. The role of AKR1B10 in

- physiology and pathophysiology[J]. *Metabolites*, 2021, 11(6): 332.
- [2] GIMÉNEZ-DEJOZ J, WEBER S, FERNÁNDEZ-PARDO Á, et al. Engineering aldo-keto reductase 1B10 to mimic the distinct 1B15 topology and specificity towards inhibitors and substrates, including retinoids and steroids [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 307: 186-194.
- [3] ZU X, YAN R, PAN J, et al. Aldo-keto reductase 1B10 protects human colon cells from DNA damage induced by electrophilic carbonyl compounds[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 118-129.
- [4] BELYAEVA O V, ADAMS M K, POPOV K M, et al. Generation of retinaldehyde for retinoic acid biosynthesis [J]. *Biomolecules*, 2019, 10(1): 5.
- [5] VAN W A, KOUNDOUROS N, IRAVANI M, et al. Metabolic adaptability in metastatic breast cancer by AKR1B10-dependent balancing of glycolysis and fatty acid oxidation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2698.
- [6] YAN R, ZU X, MA J, et al. Aldo-keto reductase family 1 B10 gene silencing results in growth inhibition of colorectal cancer cells: Implication for cancer intervention [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(10): 2301-2306.
- [7] ZINOVIEVA O L, GRINEVA E N, KRASNOV G S, et al. Treatment of cancer cells with chemotherapeutic drugs results in profound changes in expression of genes encoding aldehyde-metabolizing enzymes[J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4256-4263.
- [8] LI W, LIU C, HUANG Z, et al. AKR1B10 negatively regulates autophagy through reducing GAPDH upon glucose starvation in colon cancer[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(8): jcs255273.
- [9] LIU T, JAN Y J, KO B S, et al. Correction: regulation of aldo-keto-reductase family 1 B10 by 14-3-3 ϵ and their prognostic impact of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(79): 35026.
- [10] WANG J, ZHOU Y, FEI X, et al. Biostatistics mining associated method identifies AKR1B10 enhancing hepatocellular carcinoma cell growth and degenerated by miR-383-5p[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11094.
- [11] CHENG B Y, LAU E Y, LEUNG H W, et al. IRAK1 augments cancer stemness and drug resistance via the AP-1/AKR1B10 signaling cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2332-2342.
- [12] FUKUMOTO S, YAMAUCHI N, MORIGUCHI H, et al. Overexpression of the aldo-keto reductase family protein AKR1B10 is highly correlated with smokers'non-small cell lung carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1776-1785.
- [13] CUBILLOS-ANGULO J M, FUKUTANI E R, CRUZ L, et al. Systems biology analysis of publicly available transcriptomic data reveals a critical link between AKR1B10 gene expression, smoking and occurrence of lung cancer[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0222552.
- [14] ZHOU Z, ZHAO Y, GU L, et al. Inhibiting proliferation and migration of lung cancer using small interfering RNA targeting on aldo-keto reductase family 1 member B10 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2153-2160.
- [15] NISHINAKA T, MIURA T, SAKOU M, et al. Down-regulation of aldo-keto reductase AKR1B10 gene expression by a phorbol ester via the ERK/c-Jun signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234: 274-281.
- [16] KENT L N, LEONE G. The broken cycle: E2F dysfunction in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 326-338.
- [17] MA J, YAN R, ZU X, et al. Aldo-keto reductase family 1 B10 affects fatty acid synthesis by regulating the stability of acetyl-CoA carboxylase- α in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6): 3418-3423.
- [18] LI J, GUO Y, DUAN L, et al. AKR1B10 promotes breast cancer cell migration and invasion via activation of ERK signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33694-33703.
- [19] SWINNEN J V, BRUSSELMANS K, VERHOEVEN G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006, 9(4): 358-365.
- [20] BANERJEE S. Aldo keto reductases AKR1B1 and AKR1B10 in cancer: molecular mechanisms and signaling networks [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1347: 65-68.
- [21] YE X, LI C, ZU X, et al. A Large-scale multicenter study validates aldo-keto reductase family 1 member B10 as a prevalent serum marker for detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2489-2501.
- [22] REDDY K A, KUMAR P, SRINIVASULU M, et al. Overexpression and enhanced specific activity of aldoketo reductases (AKR1B1 & AKR1B10) in human breast cancers [J]. *Breast*, 2017, 31: 137-143.
- [23] MARTIN H J, MASER E. Role of human aldo-keto-reductase AKR1B10 in the protection against toxic aldehydes[J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 178(1/3): 145-150.
- [24] MATSUNAGA T, KAWABATA S, YANAGIHARA Y, et al. Pathophysiological roles of autophagy and aldo-keto reductases in development of doxorubicin resistance in gastrointestinal cancer cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 314: 108839.
- [25] HUANG L, HE R, LUO W, et al. Aldo-Keto reductase family 1 member B10 inhibitors: potential drugs for cancer treatment[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11(2): 184-196.
- [26] ENDO S, MATSUNAGA T, MAMIYA H, et al. Kinetic studies of AKR1B10, human aldose reductase-like protein; endogenous substrates and inhibition by steroids [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 487(1): 1-9.

(此文编辑 蒋湘莲)