

Hsp90 α 在癌症中的发展与治疗的研究进展

常思远¹, 王晓燕², 熊涛³, 史光军^{4*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市市立医院国际门诊, 山东 青岛

³山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

⁴青岛市市立医院东院肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月18日

摘要

Hsp90 (Heat Shock Protein 90)是一种在细胞应激条件下诱导表达的分子伴侣蛋白, 在发现其可以作为癌症的诊断手段及治疗靶点后, 其研究迎来了井喷式的发展。已有研究表明, Hsp90 α 不仅与肿瘤细胞的生存、增殖和迁移有关, 还参与了肿瘤微环境的调控, 其高表达与多种癌症类型的不良预后显著相关。近期的研究表明, p53也与Hsp90 α 拥有复杂而密切的联系, 二者之间的交互作用对肿瘤的发生发展有十分重要的作用。在本综述中, 我们将探讨Hsp90 α 在癌症发生和治疗中的作用, 关注其与p53这一关键肿瘤抑制蛋白的相互作用。

关键词

Hsp90 α , 癌症, 癌症治疗, 肿瘤代谢, p53, 诊断

Research Progress on the Role of Hsp90 α in Cancer Development and Treatment

Siyuan Chang¹, Xiaoyan Wang², Tao Xiong³, Guangjun Shi^{4*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²International Clinic, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³Medical College, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

⁴Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 18th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 常思远, 王晓燕, 熊涛, 史光军. Hsp90 α 在癌症中的发展与治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 746-755. DOI: 10.12677/acm.2024.1472076

Abstract

Hsp90 (Heat Shock Protein 90) is a molecular chaperone induced under cellular stress conditions. Since its discovery as a diagnostic tool and therapeutic target for cancer, research on Hsp90 has experienced explosive growth. Studies have shown that Hsp90 α is not only involved in the survival, proliferation, and migration of tumor cells but also in the regulation of the tumor microenvironment. Furthermore, its high expression is significantly associated with poor prognosis in various types of cancer. Recent research indicates that p53 also has a complex and close relationship with Hsp90 α , and their interactions play a crucial role in tumorigenesis. In this review, we will explore the role of Hsp90 α in cancer development and treatment, focusing on its interactions with p53, a key tumor suppressor protein.

Keywords

Hsp90 α , Cancer, Cancer Treatment, Tumor Metabolism, p53, Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Hsp90 (Heat Shock Protein 90)是一种在细胞应激条件下诱导表达的分子伴侣蛋白,在发现其可以作为癌症的诊断手段及治疗靶点后,其研究迎来了井喷式的发展。Hsp90 主要包括两种同工型: Hsp90 α 和 Hsp90 β , 分别由 Hsp90AA1 和 Hsp90AB1 基因编码。这两种同工型虽然具有高度的同源性,但在功能上却有所不同,二者在不同器官的表达也存在差异。Hsp90 α 在炎症、蛋白质毒性和其他应激条件下被诱导表达,其在细胞外也具有相当重要的作用,而 Hsp90 β 则为持续性表达。这两种同工型与多种信号通路有关,包括 c-Myc、Akt 和 Wnt/ β -catenin 等[1] [2]。自其发现以来,研究工作者们就在不断探索 Hsp90 在癌症中的作用,现在 Hsp90 已经成为癌症治疗的一个重要靶点[3]。已有研究表明, Hsp90 α 不仅与肿瘤细胞的生存、增殖和迁移有关,还参与了肿瘤微环境的调控,其高表达与多种癌症类型的不良预后显著相关[4] [5]。针对过度表达 Hsp90 α 恶性肿瘤的研究,已成为癌症治疗研究的一个重要方向[6]。近期的研究表明, p53 也与 Hsp90 α 拥有复杂而密切的联系,二者之间的交互作用对肿瘤的发生发展有十分重要的作用[7]。在本综述中,我们将探讨 Hsp90 α 在癌症发生和治疗中的作用,关注其与 p53 等关键肿瘤抑制蛋白的相互作用,通过分析 Hsp90 α 的生物学特性、其在癌症中的功能以及作为治疗靶点的前景,我们希望为癌症治疗提供新的视角和策略。

2. Hsp90 α 的分子结构及生物学功能

2.1. Hsp90 α 的分子结构

HSP(热休克蛋白)是由意大利科学家 Ferruccio Ritossa 在一次偶然的实验中发现,他无意间将果蝇置于较高温度下并发现其染色体出现了特征性的“膨胀”现象。Ferruccio Ritossa 认为,这种“膨胀”现象是由于热应激后特定蛋白质的基因激活和表达增加所致,因此他将这类蛋白命名为“热休克蛋白”(HSPs)。HSPs 的发现揭示了热休克反应(也称为细胞应激反应),这是一种几乎所有生物体内都能见到的生理过程,

包括通过增加 HSP 表达来改变基因表达模式。自 HSPs 发现以来,其家族随着研究的深入规模也在不断扩大,根据分子量可将其分为 70 kDa 的 Hsp70 家族和 90 kDa 的 Hsp90 家族[8]。

Hsp90 α 的分子结构主要由三个区域组成,它们分别是 N 端结构域、中段结构域和 C 端结构域。N 端的结构域含有与 ATP 结合的位点,这对于蛋白质的 ATP 依赖性伴侣的活性至关重要。中段的结构域可以参与多种底物蛋白和共伴侣蛋白的相互作用,这些相互作用可影响 Hsp90 α 的底物特异性和调控功能。C 端的结构域则包含一个特定的 MEEVD 序列,这个序列是共伴侣蛋白结合的关键部位,对于蛋白质复合体的组装至关重要[8]。在 Hsp90 α 的分子结构中,不同区域通过柔性连接区相连,使得蛋白质能根据细胞内的条件及需求进行动态的构象变化。这些构象变化让 Hsp90 α 能够有效地识别和处理底物蛋白,使其在细胞内的多种生物学过程中发挥作用。而在肿瘤细胞中,Hsp90 α 的活性升高,有助于促进肿瘤细胞的生存和增殖。因此,Hsp90 α 不仅在维持细胞内稳态和响应细胞应激中发挥着重要作用,同时在多种疾病的发生发展中也扮演着重要角色,是现代医学研究的一个重要靶点[9]。

2.2. Hsp90 α 的生物学功能

HSP90 家族是一组在生物体内发挥重要作用的高度保守的分子伴侣蛋白。这些蛋白质在蛋白质的折叠、稳定和信号转导等过程中扮演关键角色。在人类中,HSP90 家族主要包括两种同工型:它们分别是 Hsp90 α 和 Hsp90 β 。尽管它们在氨基酸序列上具有高度的同源性,但在表达模式、调控机制和生物学功能上存在明显的差异[10]。Hsp90 α 主要是在细胞应激条件下表达增加的应激诱导型蛋白,在细胞应激条件下,Hsp90 α 通过与特定的信号分子相互作用,发挥其保护功能。例如,Hsp90 α 被认为是热休克诱导的 caspase-2 活化的关键负调节因子,这种调节作用的具体分子机制可能涉及到 Hsp90 α 与 caspase-2 之间的直接或间接相互作用,这提示 Hsp90 α 在抗凋亡过程中的重要性[2] [11]。相比之下,HSP90 β 则是一种在多种生理条件下持续表达的同工型,其主要作用体现在对细胞信号传导网络的调节中,协助蛋白质正确折叠和稳定多种蛋白质,从而保证细胞内信号传导的有效性和精确性。这两种同工型的功能差异决定了它们在细胞内承担着不同的生理功能。Hsp90 α 在细胞内与多种蛋白质相互作用,影响多个生物学过程,包括对载肽的 MHC1 复合体在精子细胞中的成熟、hERG 离子通道成熟过程中的处理以及对 KCNQ4 通道的生物生成和内皮一氧化氮合酶(eNOS)活性的调控[9]。此外,Hsp90 α 还参与分泌型外泌体的释放,促进伤口愈合和炎症反应[12] [13]。在癌症中,这些功能可被癌细胞利用,从而促进其侵袭和转移。而 HSP90 β 则更多地参与维持细胞内的基础稳态[13]。这些功能表明 Hsp90 α 在细胞内部的信号传导网络中起着重要的调节作用,通过与不同的分子相互作用来维持细胞内稳态和应对各种细胞应激反应。

3. Hsp90 α 在癌症治疗中的潜力

热休克蛋白(HSPs)是一种在真核生物中普遍表达且高度保守的分子伴侣家族。其通过协助新合成多肽链(称为客体蛋白)的构象成熟和变性蛋白的再折叠来调节蛋白质稳态。其中,90kDa 的 Hsp90 家族是最丰富的 HSP 之一,它们在应激细胞(包括癌症)中高度上调。作为分子伴侣,Hsp90 负责 300 多种客体蛋白底物的构象成熟,其中许多是致癌转化、生长和转移的关键调节因子[14]。Hsp90 作为癌症靶点被广泛追捧,为此,有 18 种相关 Hsp90 抑制剂(Hsp90i)相继开发,但这些抑制剂在进行临床试验的过程中遇到了有害的副作用和毒性反应,这导致它们的临床评估均不理想[15]。导致这些 Hsp90i 效果不理想的原因可能是因为它们对所有四种 Hsp90 亚型的泛抑制造成的,这四种 Hsp90 亚型包括胞质亚型 Hsp90 α (诱导型)和 Hsp90 β (组成型表达);内质网驻留葡萄糖调节蛋白 94 (Grp94);和线粒体亚型,肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (Trap1)。所有四种亚型的泛抑制导致整个 Hsp90 依赖性底物群的非特异性降解,并最终导致其效果不理想[13] [16]。除了 Hsp90i 对 Hsp90 亚型的泛抑制,热休克反应(HSR)诱导的耐药性也是 Hsp90i

的临床应用的一大阻碍[17]。尽管困难重重,仍有很多 Hsp90i 在各种疾病(癌症)的治疗中的到应用并取得较好的疗效[18] [19],新的 Hsp90 α 亚型的选择性抑制剂的研究也已经取得进展[16]。尽管 Hsp90 α 的抑制在临床上显示出潜在的抗癌活性,但在药物开发和治疗策略中仍面临许多挑战。这些挑战包含药物的副作用、药物耐受性的产生以及需要针对特定癌症亚型或病理特征所定制的治疗策略。特别是对于如三阴性乳腺癌这样的侵袭性癌症,开发有效的 Hsp90i 依旧十分富有吸引力[19]。

4. Hsp90 α 与 p53 的相互作用

4.1. HSP90 在维持 p53 结构完整性

Hagn F 等人发现,在真核生物中,Hsp90 是一种必需的二聚体分子伴侣,对于特定底物的激活和成熟至关重要,这些底物包括类固醇激素受体、酪氨酸激酶和转录因子。Hagn F 等人使用荧光偏振(FP)、等温滴定量热量计(ITC)和解析性超速离心(AUC)来确定 Hsp90 片段与全长 p53 或其 DBD 之间的结合亲和力。他们发现全长 p53 和 Hsp90 之间的亲和力是亚微摩尔级别的(0.4 μ M)。然而,当使用 p53-DBD 替代全长蛋白时,亲和力仅下降了 5 倍(2 μ M)。研究中还发现 Hsp90 的 C 末端域是其与 p53-DBD 的强相互作用位点(Kd 约 2 μ M),而中间域对 p53-DBD 的结合较弱(约 70 μ M),同时为了解 Hsp90-MD 和 Hsp90-CTD 中确定的结合残基对 p53 稳定性的功能重要性,Hagn F 等人还进行了热聚集测定。研究使用了 p53-DBD 和全长野生型 Hsp90,以及 E412K 或 E415K 变异体或 Δ 30 删除变异体(缺少 680~709 残基)。野生型 Hsp90 有效地抑制了 p53-DBD 的热诱导聚集。研究表明,人类 p53 的 DNA 结合域(DBD)与酵母 Hsp90 的多个域相互作用。p53 在其天然状态以电荷依赖的方式与 Hsp90 的 C 末端域结合,但也弱弱地与中间域和 N 末端域的结合位点相关联。Hsp90 的几个域之间的精细互动为有效的 p53 伴侣作用提供了所需的相互作用,他们的研究表明 Hsp90 在维持 p53 结构完整性和功能活性中扮演着十分关键作用[7] [20] [21]

4.2. Hsp90 维持野生型 p53 的稳定

Hsp90 也可在生理和高温下调节野生型 p53 的活性,Lin Müller 等人的研究表明 Hsp90 不仅与突变型 p53 相互作用,而且对野生型 p53 尤其在应激条件下有重要影响。Hsp90 与野生型 p53 的结合似乎比与突变型蛋白的结合更为短暂。Hsp90 对于维持野生型 p53 在生理温度和热休克温度下的稳定性和 DNA 结合能力至关重要。Hsp90 与 p53 的 DNA 结合域以及 Hsp90 的中间和羧基末端域之间存在亲和力。这种相互作用对于在生理温度下稳定 p53 和防止其不可逆的热失活至关重要。Hsp90 通过可逆的相互作用维持 p53 的折叠活性状态,从而引入了一个额外的调节层次。高温下 HSP90 的作用:在高温下,Hsp90 能够补偿 p53 的 DNA 结合活性的不可逆损失。如果在高温下存在 Hsp90,p53 的折叠构象将得到保护,其对 p21 DNA 的结合活性得以保持。其他伴侣蛋白,如 Hsp70、Hdj1、Hsp27 和 GroE 系统,无法补偿这种活性损失。Hsp90 与 p53 之间的结合是可逆的,且 p53 在与 Hsp90 结合期间与其活性 DNA 结合形态处于平衡状态。此外,研究显示 Hsp90 在这些温度下抑制了全长蛋白的聚集,防止聚集似乎是保护 p53 折叠的类似天然构象的后果。这种相互作用也会影响 p53 的 DNA 结合和转录活性[22]。

4.3. 突变的 p53 促进 Hsp90 α 的表达

在 Zhang 等人的文章中提及,有研究表明,mutp53 通过 RCP 介导的 Hsp90 α 分泌,驱动细胞的侵袭性和癌症转移。RCP 是一种关键的适配蛋白,用于将胞浆中的 Hsp90 α 转移到内体中,进行囊泡运输和随后的外泌体介导的分泌。研究确定了 TP53 突变与癌细胞中 Hsp90 α 的表达水平关联,尤其在人类乳腺、肺和胰腺细胞系中。在这一过程中 RCP 被识别为 mutp53 诱导的 Hsp90 α 分泌过程中的关键效应因子。通过重引入 rHsp90 α ,可以恢复因 RCP 缺失导致的侵袭性受损。尽管 mutp53 对癌症分泌组的全球影响尚未

完全阐明,但了解 mutp53 与侵袭性肿瘤微环境之间的关系对于开发高效的抗癌治疗策略和识别肿瘤生物标志物变得越发重要。该研究证实了 mutp53/RCP 轴提升 eHsp90 α (外泌 Hsp90 α),以促进细胞迁移、侵袭和癌症转移。RCP 作为胞浆 Hsp90 α 与 Rab11A+循环内体之间的适配器,促进后续的外泌体介导的分泌。尽管目前还没有适合临床测试的药物,但研究支持针对 Hsp90 α 分泌的调节途径可能提供附加策略来阻断 eHsp90 α 在恶性肿瘤中的功能。此外,与抑制 RCP 转录的野生型 p53 (WTp53)相反, mutp53 R273H 上调了与 eHsp90 α 相关的 RCP 的蛋白质和 mRNA 表达。WTp53 和 mutp53 在调节 RCP 表达方面的潜在机制也需要进一步研究[23]。

这些研究揭示了 Hsp90 α 和 p53 (无论是野生型还是突变型)在癌症中的复杂相互作用。Hsp90 影响 p53 的构象和活性,这些研究也让我们明白 Hsp90 在调控 p53 功能中的重要性。此外,突变型 p53 通过特定的途径如 RCP 介导的 Hsp90 α 分泌,影响癌细胞的侵袭性和转移能力,这为癌症治疗提供了新的潜在策略。

5. Hsp90 α 在癌症中的研究进展

5.1. Hsp90 α 在恶性肿瘤中的诊断、预后和免疫治疗价值

在 Yuan Z 等人的研究中,他们发现恶性肿瘤组中的 Hsp90 α 水平显著高于健康对照组的血清中。其中泛癌症分析显示,33 种肿瘤中的 27 种高表达 Hsp90AA1,但在个别癌症(如肾脏恶性肿瘤)中表达较低。血浆 Hsp90 α 水平与恶性肿瘤的分期正相关,但 Hsp90AA1 与大多数肿瘤的分期之间没有显著差异。在 Cox 回归分析中显示,Hsp90AA1 表达在 32 种癌症中仅与 6 种癌症的总生存率(OS)显著相关,这 6 种癌症包括肝细胞癌(LIHC)、肾透明细胞癌(KIRC)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)、肺腺癌(LUAD)、乳腺癌(BRCA)和间皮瘤(MESO)。该研究表明,血清中的 Hsp90 α 在恶性肿瘤患者中普遍升高,这在独立诊断和联合诊断中具有积极意义,但是 Hsp90AA1 基因在大多数肿瘤中的表达水平与血清水平不完全一致,甚至在某些肿瘤中下调。血浆水平可以作为某些肿瘤的不良预后生物标志物,但不能用作所有肿瘤的不良预后生物标志物[4] [24]。

5.2. Hsp90 α 在肺癌中的相关研究

Chen S 等人的研究探索了血浆中 Hsp90 α 水平在诊断时作为晚期肺癌患者(接受 PD-1/PD-L1 抑制剂和化疗治疗)的预后指标的作用,其研究中共纳入了 137 名接受 PD-1/PD-L1 抑制剂和化疗的晚期肺癌患者。其结果表明,血浆 Hsp90 α 水平可作为接受 PD-1/PD-L1 抑制剂和化疗的晚期肺癌患者的独立预后标志物。但该研究也存在一些局限性,如样本来源于单一机构,并未分析 Hsp90 α 值的动态变化等。因此,需要进一步的大规模前瞻性临床试验和基础研究来阐明 Hsp90 α 水平与晚期肺癌患者治疗预后之间的关系[25]。Li X 等人的文章探讨了血浆中热休克蛋白 90 α (Hsp90 α)水平在肺癌治疗中的潜在预测价值。研究测量了患者治疗前后的 Hsp90 α 水平,并评估了这些水平与治疗结果的关系。研究结果显示,患者在治疗前 Hsp90 α 水平较高的情况下,总体反应率(ORR)更好(44.1% vs. 30.6%),而疾病控制率(DCR)在 Hsp90 α 水平升高和正常的患者之间没有差异(81% vs. 78.5%)。治疗前 Hsp90 α 水平较高的患者中位无进展生存期(PFS)为 6.9 个月,而正常水平患者为 9 个月。相应的中位总生存期(OS)分别为 12 个月和 14.1 个月。在治疗后,Hsp90 α 水平升高的患者中 ORR (20% vs. 47.1%)和 DCR (67.3% vs. 90.9%)均较低,PFS 和 OS 也在两组间存在显著差异。这项研究揭示了 Hsp90 α 水平的动态变化在监测系统性治疗反应和预测肺癌患者生存中的作用[26]。Yuan Z 等人的研究探讨了热休克蛋白 90 α (Hsp90 α)在肺癌(LC)患者中的表达及其在 LC 诊断中的临床价值,在这项研究中共纳入了 335 名患者,其中 175 名被筛查为 LC,160 名为健康对照组(HC)。结果发现,Hsp90 α 在 LC 的分类、分期和转移中具有重要的诊断价值。并且作为潜在的肿瘤

生物标志物, Hsp90 α 在 LC 的早期筛查、诊断、治疗和预后评估中也具有重要的临床意义。将 Hsp90 α 与其他肿瘤生物标志物(如 CEA、NSE、CYFRA21-1 和 ProGRP)结合使用,可以有效提高 LC 的早期诊断率[27]。Shi Y 等人的研究也印证了前文所述关于血浆 Hsp90 α 蛋白水平可作为肺癌的诊断生物标志物的结论,并且表明,血浆 Hsp90 α 蛋白水平可以预测肺癌患者对化疗的反应[28]。

5.3. Hsp90 α 在胰腺癌中的相关研究

胰腺癌是一种高度恶性和不可治愈的疾病,以其侵袭性强和死亡率高而闻名。胰腺癌的最常见类型是胰腺导管腺癌(PDAC),预后不良,死亡率高。当前治疗胰腺癌的主要方法包括手术、化疗、放疗、靶向治疗和联合治疗方案。然而,尽管努力改善预后,胰腺癌的5年生存率仍然非常低。随着近期对 Hsp90 家族研究的深入,以 Hsp90 家族为靶点对胰腺癌的治疗让这一现状迎来了转机。

Daunys S 等人的研究探讨了 Hsp90 抑制剂(ICPD47 和 ICPD62)与常用抗癌药物(如 gemcitabine、5-fluorouracil、doxorubicin)在胰腺癌细胞株 MIA PaCa-2 和 PANC-1 中的协同效应。文章指出,作为最具侵袭性和致命性的癌症类型之一,现有针对胰腺癌的治疗措施效果均不理想,且胰腺癌对现有化疗药物的抗药性日益增加。由于 Hsp90 在癌症组织中的表达水平较高,抑制 Hsp90 可以克服信号和药物抗性的问题。结合化疗的协同化疗常用于癌症治疗,不同药物的组合可以增加治疗效果,降低剂量和毒性。Hsp90 抑制剂 ICPD47 和 ICPD62 在 MIA PaCa-2 细胞中表现出强效的协同抗癌活性,而且 Hsp90 抑制剂与抗癌药物的联合使用也可以使胰腺癌细胞生存性降低。这些组合在体外细胞培养模型中表现出相交以往更强抗癌潜力,特别是在与 gemcitabine 和 5-FU 结合使用时,这种效应得到增强。此外,这些化合物组合在 3D 胰腺癌细胞球体模型中也显示出抗癌效果,其中 ICPD47 与 5-FU 的组合对 MIA PaCa-2 球体生长的抑制作用最强,而 ICPD47 与 gemcitabine 的组合对 PANC-1 球体生长的抑制作用更为显著。Daunys S 等人的研究还发现,温和的热疗(hyperthermia)可以增强 ICPD47 在胰腺癌细胞中的效果。这表明 Hsp90 抑制剂结合温和热疗可能是一种有趣且有效的癌症治疗方法,尽管需要更深入的研究来验证这一点,但也为胰腺癌的治疗提供了新的思路及策略[29]。Xue N 等人研究了胰腺癌(PC)中分泌型热休克蛋白 90 α (Hsp90 α) 的作用及其潜在机制。他们注意到胰腺癌患者对目前的化疗方案表现出严重的抵抗性,并在手术后发展为局部复发和/或远处转移,这限制了治疗效果。Hsp90 α 除了在细胞内发挥作用,还表达在细胞表面,并由许多类型的癌症(包括结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌和胶质母细胞瘤)持续分泌,这时被称为胞外 Hsp90 α (eHsp90 α),促进细胞迁移和侵袭,而且 eHsp90 α 在正常组织的生理条件下不出现。因此,有针对性地选择 eHsp90 α 可能在肿瘤细胞中更为有效,同时毒性也较当前针对细胞内 Hsp90 α 的抑制剂低。他们的研究发现,在多种胰腺癌细胞中,分泌型 Hsp90 α 蛋白的含量存在差异,侵袭性较高的 Capan-2 细胞分泌 Hsp90 α 的水平高于侵袭性较低的 PL45 细胞。分泌型 Hsp90 α 能促进胰腺癌细胞的迁移和侵袭,并可通过中和抗 Hsp90 α 抗体被抑制。此外,分泌型 Hsp90 α 还促进了 PL45 细胞的上皮-间充质转换(EMT),包括 vimentin 和 Snail 表达的增加, E-cadherin 表达的减少,以及细胞形态向间充质型的转变。这些现象在 Capan-2 细胞中可通过抗 Hsp90 α 抗体逆转。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1)在胰腺腺癌中的高水平与患者存活率的恶化相关。研究指出, LRP1 是 eHsp90 α 的受体,通过激活 AKT 途径在转移中起到刺激作用。此外, LRP1 的沉默增强了 Capan-2 细胞对 gemcitabine 和 doxorubicin 的化疗敏感性。研究表明,阻断分泌型 Hsp90 α 是胰腺癌中转移和化疗耐药性的一个重要方面。Xue N 等人的研究还发现,分泌型 Hsp90 α 通过 LRP1 信号传导调控胰腺癌细胞的 EMT。先前的研究报告显示, LRP1 的高表达与肿瘤细胞的迁移、侵袭及不良预后有关。通过分析 TCGA 数据集,研究人员发现 LRP1 的增加表达显著与胰腺癌患者的存活率降低相关。研究人员使用针对性 shRNA 有效地敲除了 Capan-2 细胞中 LRP1 的 mRNA 和蛋白水平。LRP1 的沉默显著降低了 Snail 和 vimentin 的蛋白表达,略微增加了 E-cadherin,同时降低了 Capan-2

细胞的侵袭能力。此外,分泌型 Hsp90 α 在胰腺癌细胞中刺激了 AKT 和 ERK 的激活,但通过遗传沉默 LRP1 以减弱 eHsp90 α 信号传导时,AKT 的磷酸化水平降低,而磷酸化 ERK 的水平不受影响。研究结果提示 eHsp90 α 通过 LRP1 诱导的转移主要依赖于 AKT 途径。Xue N 等人还发现,即使在 LRP1 敲除的 Capan-2 细胞中,rHsp90 α 蛋白的处理仍然降低了上皮标记(E-cadherin)基因的表达并增加了间充质标记(Snail 和 vimentin)基因的表达,表明除了 LRP1-AKT 依赖途径外,其他相互作用蛋白介导的信号可能也参与了分泌型 Hsp90 α 诱导的 EMT。这一机制仍需进一步探索[30]。

5.4. Hsp90 α 在肝癌中的相关研究

肝癌是全球第三大致死肿瘤,每年新诊断的病例超过 700,000 例。其一年生存率约为 47%,而五年生存率仅为 10%。肝癌的发病率和死亡率在全球范围内都有显著差异,特别是在亚洲和非洲地区较高。最近的研究表明,Hsp90 α 在肝癌的诊断与治疗中扮演着重要的角色,Wei W 等人指出,目前广泛使用的肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)虽具有高特异性但缺乏灵敏度,组织活检又是一种有创操作,可能增加人为转移的风险,血浆 Hsp90 α 在多种癌症患者体内高表达,血浆 Hsp90 α 水平是否可作为一种经济且简单的方法用于肝细胞癌的初步诊断。他们的研究表明,血浆 Hsp90 α 水平与年龄、BCLC(巴塞罗那临床肝癌)分期、AFP 水平、肿瘤大小、肿瘤数量、门静脉肿瘤血栓(PVTT)、肝外转移(EHM)和 Child-Pugh 分类等临床特征相关。此外,血浆 Hsp90 α 水平随着 BCLC 分期的进展而上升。(ROC)曲线分析显示,与 AFP 相比,Hsp90 α 和 AFP 的组合显著提高了对肝细胞癌患者的诊断效能(AUC 0.943,灵敏度 85.89%,特异性 98.26%)。然而,在早期肝细胞癌患者中(肿瘤大小小于 2 cm 或处于 BCLC-A 阶段),血浆 Hsp90 α 的诊断效能有限[31]。Han Y 等人研究评估了血浆中热休克蛋白 90 α (Hsp90 α)水平与肝癌患者临床病理特征之间的相关性,并比较 Hsp90 α 、AFP、CEA 和 CA199 在肝细胞癌(HCC)诊断中的效能。他们的研究共纳入了 200 个个体,包括 140 名肝癌或良性肝病患者的和 60 名健康人。研究发现,血浆 Hsp90 α 在肝癌诊断中展示出比 AFP 更高的诊断性能。血浆 Hsp90 α 水平在肝癌组、良性肿瘤组和健康对照组之间有显著差异。肝癌患者的血浆 Hsp90 α 水平显著高于良性肿瘤患者和健康对照组。此外,血浆 Hsp90 α 水平与诸如基础肝病史、肝炎活动期、Child-Pugh 评分、肝内病灶大小和肝外转移等临床病理特征呈显著正相关。与单独检测相比,Hsp90 α 与 AFP 的组合是辅助诊断 HCC 的最佳策略,敏感性为 95.7%,特异性为 97.5%,AUC 为 0.990。肿瘤组织切除术后,血浆中 Hsp90 α 水平较术前显著下降,研究表明,血浆 Hsp90 α 可作为诊断肝癌的生物标志物,并且可以作为预测肝癌患者预后的指标[32]。Liu L 等人的研究探讨了 Hsp90 抑制剂 STA9090 对肝细胞癌(HCC)的治疗效果,特别是结合热疗(hyperthermia)治疗的潜在效果。他们的研究显示,Hsp90 α 、Hsp90 β 和 DNA-PKcs(DNA 依赖的蛋白激酶催化亚基)在 HCC 患者中的表达水平较高,并且与较差的总体生存率相关联。Hsp90 是一种保守的分子伴侣,能够维持癌细胞中的癌蛋白稳定性和稳态。DNA-PKcs 在非同源末端连接(NHEJ)途径中修复 DNA 双链断裂(DSBs)中发挥关键作用。STA9090 能够降低 Hsp90 α 在细胞核中的定位和 Hsp90 α 与转录因子 SP1 的相互作用,进而降低 SP1 水平和 Hsp90 α /SP1 在 PRKDC (DNA-PKcs 基因名)启动子区域的结合。这表明 STA9090 通过降低 DNA-PKcs 蛋白稳定性和 PRKDC mRNA 水平,抑制 HCC 细胞中 DNA 损伤的修复。在得到这些结果之后,Liu L 等人又进行了动物实验验证这些结果,在实验动物模型中,STA9090 与热疗结合治疗能够有效延缓肿瘤生长,并显著降低 DNA-PKcs 水平。研究推测这种结合治疗的效果可能与降低 DNA 损伤修复蛋白 DNA-PKcs 的水平有关。Hsp90 抑制剂 STA9090 抑制了热应激诱导的 DNA-PKcs 增加以及随后的 DSB 修复。这表明 Hsp90 抑制可能通过 DNA-PKcs 介导的 NHEJ 途径阻断 DSB 的修复,Liu L 等人的研究提供了将 STA9090 与热疗结合作为一种有前景的治疗策略的证据,并且可能有助于克服单独使用 Hsp90 抑制剂或热疗在临床试验中的不足[33]。

5.5. Hsp90 α 在乳腺癌中的相关研究

乳腺癌是一种常见的恶性疾病，对于乳腺癌患者，其死亡的主要原因是远处转移，而不是原发肿瘤。大量的临床病理学观察证明，乳腺癌会优先利用淋巴管作为其扩散的初始管道，这种播散性肿瘤细胞的扩散会聚到局部淋巴结，其作为通过循环系统进一步远处转移的潜在储库，转移性乳腺癌患者的总生存率低于5%。然而，早期乳腺癌是有可能治愈的。因此，迫切需要早期发现和发现新的治疗靶点，以降低乳腺癌的转移率和死亡率。Hou Q 等人的研究发现，Hsp90 α 作为乳腺癌的新型生物标志物，特别是在早期乳腺癌检测中十分有效。Hsp90 α 能够准确区分乳腺癌患者和健康人群或患有高风险乳腺疾病的人群。在两种独立的乳腺癌原位小鼠模型(MCF-7/GFP 和 MDA-MB-231/GFP 细胞株)的实验中显示，重组 Hsp90 α 蛋白或 Hsp90 α 中和抗体对肿瘤生长和重量无显著影响，但能显著影响哨兵淋巴结转移和原发肿瘤淋巴管密度。在体外实验中，研究发现外源性重组 Hsp90 α 蛋白显著促进人类淋巴管内皮细胞(LEC)的迁移和管腔形成，而不影响其增殖。此外，MDA-MB-231 细胞的培养基显著增强 LEC 的这些能力，而 Hsp90 α 中和抗体可阻碍这一作用。关于其促进淋巴管生成的机制，Hou Q 等人认为这归功于 eHsp90 α 通过 LRP1-AKT 通路介导淋巴管生成。研究同时发现，CXCL8 在其中也起到了重要的作用，CXCL8 在最近的研究中被证明是淋巴管生成的强促进剂[34]，实验中发现其通过激活 AKT 信号通路被 eHsp90 α 上调，并在 eHsp90 α 诱导的淋巴管生成过程中发挥作用[35]。

6. 结论

Hsp90 α 自被发现以来，研究者们就不断探索其在人体中的作用，在发现其可以作为癌症的诊断手段及治疗靶点后，其研究迎来了井喷式的发展，然而在这些研究中，Hsp90 α 与 p53 二者在癌症中的关系及作用机制却少有人研究，二者之间的作用关系可能为未来癌症的治疗及诊断预后提供新的研究方向，在 Hsp90 α 和 p53 的癌症治疗研究中，仍然存在一些未解决的关键问题。尤其是关于 Hsp90 α 抑制剂的具体作用机制、长期疗效以及副作用管理，都需要进一步的研究和深入探讨。未来的研究应集中于深入理解 Hsp90 α 和 p53 在癌症中的相互作用机制，以及如何利用这些机制来优化和提高癌症治疗策略的效果。此外，发现和开发更有效、更具针对性的 Hsp90 α 抑制剂，以及探索其与其他抗癌疗法的联合治疗可能性，将是重要的研究方向。在开发针对 Hsp90 α 的治疗药物的过程中，减轻副作用、提高治疗特异性和避免耐药性的产生等都是需要面对的重大挑战。在这一领域中，识别和验证新的生物标志物，以及发展个体化治疗策略将是关键。尽管存在挑战，但 Hsp90 α 和 p53 作为癌症治疗的靶点，仍然是一个充满希望的研究领域。未来的研究可能会揭示新的治疗突破口，为癌症患者提供更有效的治疗选择。持续研究 Hsp90 α 和 p53 的重要性不容忽视，它们在癌症的发生和发展中起着核心作用。进一步理解这些分子的互作和差异性可能为癌症治疗带来革命性的新策略。对 Hsp90 α 和 p53 的细致研究，不仅对理解癌症的分子机制至关重要，同时也对未来的癌症治疗方法提供新的可能。

参考文献

- [1] Albakova, Z., Mangasarova, Y., Albakov, A. and Gorenkova, L. (2022) HSP70 and HSP90 in Cancer: Cytosolic, Endoplasmic Reticulum and Mitochondrial Chaperones of Tumorigenesis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 829520. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.829520>
- [2] Bhatia, S., Diedrich, D., Frieg, B., Ahlert, H., Stein, S., et al. (2018). Targeting HSP90 Dimerization via the C Terminus Is Effective in Imatinib-Resistant CML and Lacks the Heat Shock Response. *Blood*, **132**, 307-320. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-810986>
- [3] Li, Z.N. and Luo, Y. (2023) HSP90 Inhibitors and Cancer: Prospects for Use in Targeted Therapies (Review). *Oncology Reports*, **49**, Article No. 6. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8443>
- [4] Birbo, B., Madu, E.E., Madu, C.O., Jain, A. and Lu, Y. (2021) Role of Hsp90 in Cancer. *International Journal of Mo-*

- lecular Sciences*, **22**, Article 10317. <https://doi.org/10.3390/ijms221910317>
- [5] Bouchier-Hayes, L., Oberst, A., McStay, G.P., Connell, S., Tait, S.W.G., Dillon, C.P., Flanagan, J.M., Beere, H.M. and Green, D.R. (2009) Characterization of Cytoplasmic Caspase-2 Activation by Induced Proximity. *Molecular Cell*, **35**, 830-840. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.07.023>
- [6] Chang, C., Tang, X., Woodley, D.T., Chen, M. and Li, W. (2023) The Distinct Assignments for Hsp90 α and Hsp90 β : More Than Skin Deep. *Cells*, **12**, Article 277. <https://doi.org/10.3390/cells12020277>
- [7] Chen, S., Yu, Q. and Zhou, S. (2021) Plasmatic Levels of HSP90 α at Diagnosis: A Novel Prognostic Indicator of Clinical Outcome in Advanced Lung Cancer Patients Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 765115. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.765115>
- [8] Chiosis, G., Digwal, C.S., Trepel, J.B. and Neckers, L. (2023) Structural and Functional Complexity of HSP90 in Cellular Homeostasis and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 797-815. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00640-9>
- [9] Daunys, S., Matulis, D. and Petrikaitė, V. (2019) Synergistic Activity of Hsp90 Inhibitors and Anticancer Agents in Pancreatic Cancer Cell Cultures. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16177. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52652-1>
- [10] Hagn, F., Lagleder, S., Retzlaff, M., Rohrberg, J., Demmer, O., Richter, K., Buchner, J. and Kessler, H. (2010) Structural Analysis of the Interaction Between Hsp90 and the Tumor Suppressor Protein P53. *Nature Structural and Molecular Biology*, **18**, 1086-1093. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2114>
- [11] Han, Y., Zhang, Y., Cui, L., Li, Z., Feng, H., Zhang, Y., Sun, D. and Ren, L. (2021) Plasma Heat Shock Protein 90 α as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: In Patients with Different Clinicopathologic Characteristics. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 228. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02269-4>
- [12] Li, W., Sahu, D. and Tsen, F. (2012) Secreted Heat Shock Protein-90 (Hsp90) in Wound Healing and Cancer. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, **1823**, 730-741. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.09.009>
- [13] Hoter, A., El-Sabban, M.E. and Naim, H.Y. (2018) The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2560. <https://doi.org/10.3390/ijms19092560>
- [14] Hou, Q., Chen, S., An, Q., Li, B., Fu, Y. and Luo, Y. (2021) Extracellular Hsp90 α Promotes Tumor Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7747. <https://doi.org/10.3390/ijms22147747>
- [15] Jhaveri, K., Taldone, T., Modi, S. and Chiosis, G. (2012) Advances in the Clinical Development of Heat Shock Protein 90 (Hsp90) Inhibitors in Cancers. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, **1823**, 742-755. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.10.008>
- [16] Kim, J.Y., Cho, T.M., Park, J.M., Park, S., Park, M., et al. (2022). A Novel HSP90 Inhibitor SL-145 Suppresses Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Without Triggering the Heat Shock Response. *Oncogene*, **41**, 3289-3297. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02269-y>
- [17] Li, X., Tong, X., Liu, B., Li, Z., Ding, J., Li, J., Zheng, M., Tian, Y., Yan, S., Huang, M. and Ge, J. (2021) Potential Predictive Value of Plasma Heat Shock Protein 90 α in Lung Cancer. *Journal of International Medical Research*, **49**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/03000605211064393>
- [18] Liang, X.Q., Li, K-Z., Li, Z., Xie, M.-Z., Tang, Y.-P., et al. (2021). Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Heat Shock Protein 90 α in Gastric Cancer. *International Immunopharmacology*, **90**, Article 107145. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107145>
- [19] Liu, L., Deng, Y., Zheng, Z., Deng, Z., Zhang, J., Li, J., Liang, M., Zhou, X., Tan, W., Yang, H., Neckers, L. M., Zou, F. and Chen, X. (2021) Hsp90 Inhibitor STA9090 Sensitizes Hepatocellular Carcinoma to Hyperthermia-Induced DNA Damage by Suppressing DNA-PKcs Protein Stability and MRNA Transcription. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 1880-1892. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0215>
- [20] Mishra, S.J., Khandelwal, A., Banerjee, M., Balch, M., Peng, S., Davis, R.E., Merfeld, T., Munthali, V., Deng, J., Matts, R.L. and Blagg, B.S.J. (2021) Selective Inhibition of the Hsp90 α Isoform. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 10547-10551. <https://doi.org/10.1002/anie.202015422>
- [21] Boysen, M., Kityk, R. and Mayer, M.P. (2019) Hsp70- and Hsp90-Mediated Regulation of the Conformation of P53 DNA Binding Domain and P53 Cancer Variants. *Molecular Cell*, **74**, 831-843.E4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.03.032>
- [22] Müller, L., Schaupp, A., Walerych, D., Wegele, H. and Buchner, J. (2004) Hsp90 Regulates the Activity of Wild Type P53 under Physiological and Elevated Temperatures. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 48846-48854. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407687200>
- [23] Nakanishi, M., Morita, Y., Hata, K. and Muragaki, Y. (2016) Acidic Microenvironments Induce Lymphangiogenesis and IL-8 Production via TRPV1 Activation in Human Lymphatic Endothelial Cells. *Experimental Cell Research*, **345**,

- 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.06.006>
- [24] Neckers, L. and Workman, P. (2012) Hsp90 Molecular Chaperone Inhibitors: Are We There Yet? *Clinical Cancer Research*, **18**, 64-76. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1000>
- [25] Park, H.K., Yoon, N.G., Lee, J.E., Hu, S., Yoon, S., Kim, S.Y., Hong, J.H., Nam, D., Chae, Y.C., Park, J.B. and Kang, B.H. (2020) Unleashing the Full Potential of Hsp90 Inhibitors as Cancer Therapeutics through Simultaneous Inactivation of Hsp90, Grp94, and TRAP1. *Experimental and Molecular Medicine*, **52**, 79-91. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0360-x>
- [26] Shi, Y., Liu, X., Lou, J., Han, X., Zhang, L., Wang, Q., Li, B., Dong, M. and Zhang, Y. (2014) Plasma Levels of Heat Shock Protein 90 Alpha Associated with Lung Cancer Development and Treatment Responses. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6016-6022.
- [27] Somogyvári, M., Khatatneh, S. and Sóti, C. (2022) Hsp90: From Cellular to Organismal Proteostasis. *Cells*, **11**, Article 2479. <https://doi.org/10.3390/cells11162479>
- [28] Taipale, M., Jarosz, D.F. and Lindquist, S. (2010) HSP90 at the Hub of Protein Homeostasis: Emerging Mechanistic Insights. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 515-528. <https://doi.org/10.1038/nrm2918>
- [29] Vogt, M., Dienstbier, N., Schliehe-Diecks, J., Scharov, K., Tu, J.W., *et al.* (2023) Co-Targeting HSP90 Alpha and CDK7 Overcomes Resistance Against HSP90 Inhibitors in BCR-ABL1+ Leukemia Cells. *Cell Death and Disease*, **14**, Article No. 799. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06337-3>
- [30] Wei, W., Liu, M., Ning, S., Wei, J., Zhong, J., Li, J., Cai, Z. and Zhang, L. (2020) Diagnostic Value of Plasma HSP90 α Levels for Detection of Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6489-0>
- [31] Xue, N., Du, T., Lai, F., Jin, J., Ji, M. and Chen, X. (2022) Secreted HSP90 α -LRP1 Signaling Promotes Tumor Metastasis and Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5532. <https://doi.org/10.3390/ijms23105532>
- [32] Yuan, Z., Wang, L. and Chen, C. (2022) Analysis of the Prognostic, Diagnostic and Immunological Role of HSP90 α in Malignant Tumors. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 963719. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.963719>
- [33] Yuan, Z., Wang, L., Hong, S., Shi, C. and Yuan, B. (2022) Diagnostic Value of HSP90 α and Related Markers in Lung Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24462. <https://doi.org/10.1002/jcla.24462>
- [34] Zhang, S., Wang, C., Ma, B., Xu, M., Xu, S., Liu, J., Tian, Y., Fu, Y. and Luo, Y. (2020) Mutant P53 Drives Cancer Metastasis via RCP-Mediated Hsp90 α Secretion. *Cell Reports*, **32**, Article 107879. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107879>
- [35] Zuehlke, A.D., Beebe, K., Neckers, L. and Prince, T. (2015) Regulation and Function of the Human HSP90AA1 Gene. *Gene*, **570**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.018>