

DDIT3在恶性肿瘤中的研究进展

谢文婕, 徐隽孜, 万岱宁, 司佳静, 戴文清, 郭肖肖*

南京医科大学康达学院基础医学系, 江苏 连云港

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

DDIT3 (DNA Damage-inducible transcript 3), 也称为CHOP (C/EBP Homologous Protein)是一种属于CCAAT/增强子结合蛋白家族的转录因子。DDIT3是肿瘤细胞中响应内质网应激和DNA损伤的关键分子。近年来, DDIT3在恶性肿瘤中的研究取得了显著进展, 其在多种肿瘤的发生发展中扮演着重要角色。本综述旨在总结DDIT3在恶性肿瘤中的研究进展, 探讨DDIT3的异常表达与多肿瘤恶性进展的相关性, 以及作为潜在治疗靶点的可能性, 为针对肿瘤的深入研究和治疗提供理论依据。

关键词

DDIT3, 恶性肿瘤, 研究进展

Research Progress of DDIT3 in Malignant Tumors

Wenjie Xie, Junzi Xu, Daining Wan, Jiajing Si, Wenqing Dai, Xiaoxiao Guo*

Department of Basic Medical Sciences, Kangda College, Nanjing Medical University, Lianyungang Jiangsu

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

DNA Damage-inducible transcript 3 (DDIT3), also known as C/EBP Homologous Protein (CHOP), is a transcription factor belonging to the CCAAT/enhancer-binding protein family. It plays a pivotal role in the cellular stress response pathways, responding to endoplasmic reticulum stress and DNA damage in tumor cells. Recent years have seen significant progress in the study of DDIT3 in malignant tumors, where it plays an important role in the occurrence and development of various cancers. This review aims to summarize the research progress of DDIT3 in malignant tumors, explore the correlation between the abnormal expression of DDIT3 and the malignant progression of

*通讯作者。

文章引用: 谢文婕, 徐隽孜, 万岱宁, 司佳静, 戴文清, 郭肖肖. DDIT3 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 211-215. DOI: 10.12677/acm.2025.154921

multiple tumors, and discuss its potential as a therapeutic target, providing a theoretical basis for in-depth research and treatment of cancer.

Keywords

DDIT3, Malignant Tumors, Research Progress

Copyright © 2025 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. 前言

全球范围内, 2020 年约有 1930 万新发癌症病例(排除非黑色素瘤皮肤癌后为 1810 万)和近 1000 万癌症死亡病例(排除非黑色素瘤皮肤癌后为 990 万), 其中新发病例中肺癌病例约为 11.4%, 乳腺癌为 11.7%, 结直肠癌为 10.0%, 乳腺癌已超过肺癌, 成为发病率最高的癌症[1], 颅脑肿瘤中, 胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤类型。根据一项研究, 所有成年人(>20 岁)的胶质瘤的年龄标准化发病率为每 10 万人 5.82 例[2], 而脑肿瘤的总发病率为每 10 万人年 10.82 例[3], 因此, 肿瘤相关研究的突破性进展迫在眉睫。

2. DDIT3 的分子结构及生物学作用

DDIT3 基因定位于人类染色体 12q13.3, 又称生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 153 (growth arrest and DNA damage inducible protein 153, GADD153)或 CHOP, DDIT3 属于 CCAAT /增强子结合蛋白(C/EBP)转录因子家族。编码的蛋白质参与响应内质网应激的增殖控制, DDIT3 由 N 端转录激活(N-terminal transcription activation)与 C 端碱性 - 亮氨酸拉链(C-terminal basic-leucine zipper, bZIP)结构域两个功能结构域构成。N 端结构域是 DDIT3 蛋白酶体降解所必需的, 其中丰富的丝氨酸/苏氨酸基序(97-100)可以被斑点型 POZ 蛋白(SPOP)识别, 通过泛素 - 蛋白酶体途径触发 DDIT3 降解, 同时 bZIP 结构域为异源二聚体的形成提供了条件[4] [5]。DDIT3 作为主要的显性负抑制剂, 其碱性区域含有脯氨酸和甘氨酸残基, 这些碱性残基会抑制蛋白质与 DNA 的结合活性, 增加形成异源二聚体来阻断其他 C/EBP 蛋白的活性。然而, DDIT3 也可以作为异源二聚体结合 DNA, 诱导下游靶基因的转录[5]。

DDIT3 作为一种细胞应激转录因子, 它在多种细胞应激条件下发挥着关键作用, 包括内质网应激、DNA 损伤、基因毒性作用、营养剥夺和缺氧等[6]。在内质网应激反应中, DDIT3 通过上调凋亡基因如 DR5、TRB3、BIM 和 PUMA 的表达来诱导细胞凋亡。内质网应激诱导剂可以通过 TNFRSF10A 和 TNFRSF10B 介导细胞凋亡, 而 DDIT3 可以作为转录因子通过调控 TNFRSF10B 的转录进而上调 TNFRSF10B 的表达[7]。在谷氨酰胺饥饿的应激条件下, DDIT3 通过 GCN2-ATF4 轴被转录上调, 进而负调控 TIGAR 促进糖酵解, 同时通过进入线粒体降解电子传递链蛋白 COQ9 及 COX4, 抑制线粒体氧化磷酸化, 减少活性氧(ROS)的产生, 帮助肿瘤细胞适应谷氨酰胺缺失的环境[8]。DDIT3 通过直接上调转录因子 CEBP β 的表达, 导致肿瘤干细胞标志蛋白 SOX2、NANOG、OCT4 和 CD133 在胃癌干细胞中高表达, 从而促进肿瘤细胞干性[9]。DDIT3 参与肿瘤细胞自噬和凋亡, 它通过调控肿瘤细胞的自噬和凋亡影响细胞命运[7]。在肿瘤微环境中的作用, DDIT3 调控细胞自噬和凋亡, 以及影响肿瘤细胞的代谢途径[6]。

3. DDIT3 与乳腺癌

乳腺癌是全球女性中诊断最常见的癌症, 也是导致女性癌症死亡的主要原因, 三阴性乳腺癌(Triple-

negative breast cancer, TNBC)的临床预后较差。在控制细胞凋亡中, DDIT3 通常可促进细胞凋亡, 有研究证明肿瘤抑制因子备解素(complement factor properdin, CFP), 能够促进 DDIT3 的表达来诱导乳腺癌细胞的凋亡, 从而抑制乳腺癌细胞的生长[10]。Ilamycins 是从深海来源的链霉菌中分离出的具有抗结核活性的天然产物, 研究发现, Ilamycin-E 能够降低细胞活力, 抑制 G1/S 细胞周期进程, 并促进 TNBC 细胞系 HCC1937 和 MDA-MB-468 中的凋亡, Ilamycin E 通过激活内质网应激, 增加 CHOP 的表达, 并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达来促进凋亡。CHOP 的耗竭或 Bcl2 的过表达显著挽救了 Ilamycin E 诱导的凋亡。Ilamycin E 介导促细胞凋亡蛋白(如: Bad、PUMA、NOXA、Bax 等)表达, 诱导线粒体依赖性凋亡, 进而抑制三阴性乳腺癌细胞发展[11]。内质网应激可能导致错误折叠蛋白的积累, 从而激活未折叠蛋白反应, DDIT3 通过抑制细胞周期进程和促进参与凋亡途径的分子来应对慢性内质网应激[12]。

4. DDIT3 与肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 居高不下的发病率和死亡率使其成为医学攻克的难题, 非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的组织学亚型, 约占所有肺癌病例的 80% [13]。DDIT3 与非小细胞肺癌分期高、生存期短相关, 研究发现, 天然化合物 α -Hederin 能够使早期生长反应 1 (early growth response 1, EGR1)核易位并直接抑制 miR-96-5p, 促进了 DDIT3/ ATF3 介导的铁死亡, 从而逆转 NSCLC 的顺铂耐药[14]。circRNA_103762 在 NSCLC 中表达上调, 并在 NSCLC 中作为癌基因发挥作用, circRNA_103762 通过抑制 CHOP 在 NSCLC 细胞中的表达而增强耐药性[15]。脂运载蛋白 2 (Lipocalin2)是一种新发现的 DDIT3 靶基因, 介导了内质网应激, 诱导肺腺癌细胞凋亡[16]。敲减 DDIT3 降低了肺癌细胞中脂运载蛋白 2 的表达, 沉默脂运载蛋白 2 使得被抑制的肺癌细胞得以恢复, 进一步揭示了 DDIT3 与肺癌的密切关系。另有研究发现, 敲低 ATF4 和 DDIT3 可消除欧苈菊(Parthenolide, PTL)诱导的细胞凋亡, 提示 PTL 通过激活内质网应激途径诱导 NSCLC 细胞凋亡[17]。化疗药物洛铂可以通过 PERK/eIF2/ATF4/CHOP 的信号通路抑制肺癌 A549 细胞增殖、迁移以及侵袭, 促进肺癌细胞凋亡, 为常规药物疗法提供新的理论基础[18]。

5. DDIT3 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见的恶性肿瘤之一, 位于全球常见恶性肿瘤的第 3 位, 居肿瘤相关死亡率的第 4 位, 严重威胁国人的生命健康与安全[19]。因此, 提高结直肠癌的疗效, 改善其预后, 是结直肠癌研究领域亟待解决的问题。DDIT3 介导的细胞凋亡的机制在结直肠癌也发挥了一定作用, DDIT3 已被证明在结直肠癌中触发凋亡性细胞死亡[20]。在关于相同遗传背景结直肠腺瘤-癌组织序列 DDIT3 表达与细胞增殖/凋亡比率的研究中, 发现相同遗传背景下结直肠腺瘤-癌组织序列中 DDIT3 蛋白和结直肠细胞增殖/凋亡比例逐渐升高[21], 进一步揭示了 DDIT3 与结直肠癌细胞凋亡调控密切相关。现有研究表明, 相关药物如牛樟芝可以通过介导 CHOP/TRB3/Akt/mTOR 通路诱导结直肠癌细胞自噬性死亡[22]。在结直肠癌的抗癌分子机制中, DDIT3 及其下游相关靶点基因表达的上调可以促进结直肠癌细胞凋亡, 进一步表现出了 DDIT3 在结直肠癌研究中的重要性。

6. DDIT3 与胶质瘤

脑胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤, 其中胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是恶性程度最高的脑肿瘤, 肿瘤细胞向邻近脑组织浸润性生长, 导致疾病的复发率和死亡率仍不乐观[23]。由于该疾病的发病机制尚不清楚, 故临床尚无根治胶质瘤的有效办法。相关研究表明, 异硫氰酸苄酯(BITC)对 GBM 细胞生物学活动具有显著的影响, 能够引起 GBM 细胞的形态变化、降低细胞活力并诱导细胞凋亡, BITC 可能对 GBM 细胞的 DNA 造成了严重的损伤, 从而影响了 GBM 细胞的生长和凋亡过程[24]。在相关中药与肿瘤

的相关关系的研究中, DDIT3 在其中发挥举足轻重的角色, 有研究发现天然的卡瓦查尔酮 FlavokawainB (FKB) 可以诱导人类胶质母细胞瘤细胞系的自噬和衰老, FKB 通过激活 GBM 细胞中的 ATF4-DDIT3 的 ER 应激信号传导途径诱导自噬, 同时 FKB 诱导的保护性自噬可以帮助 GBM 细胞保持在衰老状态使细胞有效存活来逃避凋亡。由此, FKB 是通过胶质母细胞瘤(GBM)细胞中的 ATF4-DDIT3-TRIB3-AKT-MTOR-RPS6KB1 轴诱导保护性自噬[25]。

相关研究显示, WA 醉茄素 A (WithaferinA, WA) 可以导致癌细胞的细胞周期停滞在 G2/M 期, 可通过 ATF4-ATF3-CHOP 轴诱导的内质网应激(ERstress)促使 GBM 细胞凋亡和 G2/M 停滞[26]。随着对中药抗肿瘤的深入研究, 中药抗癌越来越受医药界重视。近年来对肿瘤本质的逐渐阐明加速了抗肿瘤新药的开发, 出现了多种抗神经胶质瘤药物, 为抗神经胶质瘤中药的研发及临床使用提供依据。

7. 总结

综上, DDIT3 通过启动凋亡和阻止增殖来作为抑制肿瘤进展的哨兵。然而, 其异常激活可以通过培养肿瘤生存、血管生成和转移来促进肿瘤发生。因此 DDIT3 在肿瘤研究中起到的双重作用成为有趣的研究目标。DDIT3 可以调控多个层面且功能各异的基因, 其参与的内质网应激对肿瘤细胞自噬和凋亡有重要影响, 因此阐明 DDIT3 在多种肿瘤中起到的作用及其机制, 为完善肿瘤的靶向治疗方向作出相应贡献。

致 谢

感谢江苏省大学生创新创业训练计划项目资助。诚挚地感谢通讯作者郭肖肖老师对于论文写作提供的指导与帮助, 同时也对给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者, 表示感谢。

基金项目

该项目由江苏省大学生创新创业训练计划项目资助, 项目编号 202213980020Y。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Sadetzki, S., Zach, L., Chetrit, A., Nass, D., Hoffmann, C., Ram, Z., *et al.* (2008) Epidemiology of Gliomas in Israel: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*, **31**, 264-269. <https://doi.org/10.1159/000165366>
- [3] de Robles, P., Fiest, K.M., Frolkis, A.D., Pringsheim, T., Atta, C., St. Germaine-Smith, C., *et al.* (2014) The Worldwide Incidence and Prevalence of Primary Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuro-Oncology*, **17**, 776-783. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou283>
- [4] Yang, Y.A., Liu, L.A., Naik, I., Braunstein, Z., Zhong, J.X. and Ren, B. (2017) Transcription Factor C/EBP Homologous Protein in Health and Diseases. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01612>
- [5] Jauhainen, A., Thomsen, C., Strömbom, L., Grundevik, P., Andersson, C., Danielsson, A., *et al.* (2012) Distinct Cytoplasmic and Nuclear Functions of the Stress Induced Protein DDIT3/CHOP/GADD153. *PLOS ONE*, **7**, e33208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033208>
- [6] 黄国庆, 曹涤非, 薛佳莹. DDIT3 对肿瘤的影响及其相关药物研究进展[J]. 生物技术, 2022, 32(4): 521-527.
- [7] 李天亮. 内质网应激相关基因 DDIT3 调控肿瘤细胞自噬与凋亡的分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2014.
- [8] 李明月. 谷氨酰胺饥饿条件下 DDIT3 调控糖酵解和线粒体呼吸的机制研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
- [9] Lin, H., Liu, S.F., Gao, W.D. and Liu, H.Y. (2020) DDIT3 Modulates Cancer Stemness in Gastric Cancer by Directly Regulating CEBP β . *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **72**, 807-815. <https://doi.org/10.1111/jphp.13243>
- [10] Block, I., Müller, C., Sdogati, D., Pedersen, H., List, M., Jaskot, A.M., *et al.* (2019) CFP Suppresses Breast Cancer Cell

- Growth by TES-Mediated Upregulation of the Transcription Factor DDIT3. *Oncogene*, **38**, 4560-4573. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0739-0>
- [11] Zhou, W.H., Fang, H., Wu, Q.J., Wang, X.Y., Liu, R., Li, F.B., *et al.* (2019) Ilamycin E, a Natural Product of Marine Actinomycete, Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Partially through ER Stress-CHOP-Bcl-2. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 1723-1732. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35284>
 - [12] Cubillos-Ruiz, J.R., Bettigole, S.E. and Glimcher, L.H. (2017) Tumorigenic and Immunosuppressive Effects of Endoplasmic Reticulum Stress in Cancer. *Cell*, **168**, 692-706. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.004>
 - [13] Lam, K. and Mok, T.S. (2010) Targeted Therapy: An Evolving World of Lung Cancer. *Respirology*, **16**, 13-21. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01821.x>
 - [14] Han, S.G., Yang, X., Zhuang, J., Zhou, Q., Wang, J.J., Ru, L.X., *et al.* (2024) A-Hederin Promotes Ferroptosis and Reverses Cisplatin Chemoresistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Aging*, **16**, 1298-1317. <https://doi.org/10.18632/aging.205408>
 - [15] Xiao, G.H., Huang, W.Q., Zhan, Y.Z., Li, J. and Tong, W.C. (2020) CircRNA_103762 Promotes Multidrug Resistance in NSCLC by Targeting DNA Damage Inducible Transcript 3 (CHOP). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23252. <https://doi.org/10.1002/jcla.23252>
 - [16] Hsin, I.-L., Hsiao, Y.-C., Wu, M.-F., Jan, M.-S., Tang, S.-C., Lin, Y.-W., *et al.* (2012) Lipocalin 2, a New GADD153 Target Gene, as an Apoptosis Inducer of Endoplasmic Reticulum Stress in Lung Cancer Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **263**, 330-337. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.07.005>
 - [17] Zhao, X.F., Liu, X.G. and Su, L. (2014) Parthenolide Induces Apoptosis via TNFRSF10B and PMAIP1 Pathways in Human Lung Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **33**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-3>
 - [18] 童凯, 罗红兰. 洛铂通过 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路调节肺癌细胞 A549 的作用机制[J]. 世界临床药物, 2023, 44(8): 805-812.
 - [19] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
 - [20] Yamaguchi, H. and Wang, H. (2004) CHOP Is Involved in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis by Enhancing DR5 Expression in Human Carcinoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 45495-45502. <https://doi.org/10.1074/jbc.m406933200>
 - [21] 李伊倩, 陈俊榕, 李初俊, 等. 相同遗传背景结直肠腺瘤-癌组织序列 CHOP 表达与细胞增殖/凋亡比率的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(6): 1004-1009.
 - [22] Tsai, D., Chung, C. and Lee, K. (2018) Antrodia Cinnamomea Induces Autophagic Cell Death via the CHOP/TRB3/Akt/mTOR Pathway in Colorectal Cancer Cells. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17424. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35780-y>
 - [23] Hoelzinger, D.B., Demuth, T. and Berens, M.E. (2007) Autocrine Factors That Sustain Glioma Invasion and Paracrine Biology in the Brain Microenvironment. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **99**, 1583-1593. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm187>
 - [24] Tang, N.-Y., Chueh, F.-S., Yu, C.-C., Liao, C.-L., Lin, J.-J., Hsia, T.-C., *et al.* (2016) Benzyl Isothiocyanate Alters the Gene Expression with Cell Cycle Regulation and Cell Death in Human Brain Glioblastoma GBM 8401 Cells. *Oncology Reports*, **35**, 2089-2096. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4577>
 - [25] Wang, J.W., Qi, Q.C., Zhou, W.J., Feng, Z.H., Huang, B., Chen, A.J., *et al.* (2018) Inhibition of Glioma Growth by Flavokawain B Is Mediated through Endoplasmic Reticulum Stress Induced Autophagy. *Autophagy*, **14**, 2007-2022. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1501133>
 - [26] Tang, Q., Ren, L.W., Liu, J.Y., Li, W., Zheng, X.J., Wang, J.H., *et al.* (2019) Withaferin A Triggers G2/M Arrest and Intrinsic Apoptosis in Glioblastoma Cells via ATF4-ATF3-CHOP Axis. *Cell Proliferation*, **53**, e12706. <https://doi.org/10.1111/cpr.12706>