

肿瘤病因探索

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002485

细胞周期蛋白 B1 在恶性肿瘤中的研究进展

冷远秀, 徐 林, 陈 芳, 罗 清

(遵义医科大学附属医院肿瘤科, 遵义 563000)

【摘要】细胞周期蛋白 B1(cyclin B1, CCNB1)在调节细胞周期的 G₂/M 期进展中起关键作用。越来越多的研究证实 CCNB1 在多种恶性肿瘤中表达,并参与肿瘤细胞的生长、分化、凋亡和转移。CCNB1 在不同类型的肿瘤中存在差异性表达,其表达的变化影响肿瘤的发展、治疗及预后。本文综合近年来国内外的研究,对 CCNB1 在肿瘤的研究进展作一综述。

【关键词】细胞周期蛋白 B1;肿瘤;G₂/M 期

【中图分类号】R73

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-12-05

Advances of cyclin B1 in malignant tumors

Leng Yuanxiu, Xu Lin, Chen Fang, Luo Qing

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

【Abstract】Cyclin B1(CCNB1) plays a key role in regulating the G₂/M phase of the cell cycle and studies gradually have shown that CCNB1 is expressed in many malignant tumors and participates in the growth, differentiation, apoptosis and metastasis of tumor cells. CCNB1 is differentially expressed in different types of tumors, and its expression changes affect the development, treatment and prognosis of tumors. In this paper, the research progress of CCNB1 in tumor at home and abroad was reviewed.

【Key words】cyclin B1; tumor; G₂/M phase

1 CCNB1 的结构、表达及功能

细胞周期蛋白 B1(cyclin B1, CCNB1)基因定位于人染色体 5q12, 长约 8.8 kb, 包含 9 个外显子和 8 个内含子, 可由 2 个不同的转录起始位点产生 2 个不同转录组, 分别是组成型表达蛋白和 G₂/M 期细胞周期调节蛋白^[1]。其编码产物细胞周期蛋白 B1 的分子质量为 62 kD, 含出核序列和入核序列, 2 种序列通过自身磷酸化的改变促进 CCNB1 穿梭于胞质和胞核间, 使 CCNB1 在整个细胞周期中始终处于一种动态平衡^[2]。

CCNB1 的含量和位置在整个细胞周期中呈周期性变

化, 主要在细胞质中合成和 S 期开始表达, G₁ 期表达量达到顶峰, 在细胞核膜破裂之前 CCNB1 被输入核内, 在 G₂/M 期达峰值, 然后迅速被泛素化降解。CCNB1 与细胞周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 结合并磷酸化 CDK1 Thr160/Thr161 形成异源二聚体 CCNB1/CDK1, 即细胞成熟促进因子(maturation promoting factor, MPF), 促进细胞从 G₂ 期进入 M 期, 启动细胞有丝分裂^[3]。CCNB1 在细胞中的功能随细胞周期变化, 间期集中在细胞质, 但可以穿梭到细胞核, 前期在细胞核中累积, 然后在前中期聚集染色质、纺锤体微管、中心体和染色质, 进入有丝分裂时, CCNB1-CDK1 被激活并促进早期事件, 比如染色体浓缩、细胞核膜包膜破坏和纺锤体极装配。CCNB1-CDK1 复合物的另一功能是分解核膜使得有丝分裂纺锤体进入染色体^[4]。

2 CCNB1 与恶性肿瘤

越来越多的研究表明 CCNB1 在多种肿瘤中异常表达, 如肺癌^[5]、乳腺癌^[6]、食管癌^[7]、结肠癌^[8]等肿瘤组织, 并参与各种癌症类型的细胞生长、分化、凋亡和转移, 有望作为肿瘤诊断和预后的分子标志物。现将其在不同恶性肿瘤类型中的表

作者介绍: 冷远秀, Email: 18089672447@163.com,

研究方向: 恶性肿瘤耐药及逆转的基础研究。

通信作者: 罗 清, Email: zlsysluoqing@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81260397, 81860469);

贵州省肿瘤学研究生工作站资助项目(编号: 黔教研合 GZZ 字[2016]06); 贵州省科技厅联合基金资助项目(黔科合 LH 号[2015]7485)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200507.1722.038.html>

(2020-05-08)

达与功能研究进展综述如下。

2.1 CCNB1 与肺癌

相关研究证实 CCNB1 在非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)中的表达高于正常组织,并且与患者的分化程度、组织类型、性别、淋巴结转移、脉管侵犯有关,而与患者年龄、肿瘤直径、分期、有无远处转移无关;并且高表达的患者有较短的总生存率,这些结果表明 CCNB1 可用作诊断和预后生物标志物及治疗 NSCLC 的分子靶点^[9-10]。针对其作用机制,进一步研究发现 CCNB1 被小分子 nagilactone E 抑制其表达,其核定位后可以抑制细胞的增殖和诱导凋亡^[11]。Liu D 等^[12]的一项囊括 972 名晚期 NSCLC 患者的临床研究表明,在 CCNB1 的 4 种 tag SNPs 形态中,CCNB1 的 rs2069429 和 rs2069433 与晚期 NSCLC 患者的总生存率相关,rs2069433 和 rs350104 与铂类化疗的胃肠道毒性有关,表明 CCNB1 基因多态性可能有助于判断晚期 NSCLC 患者对铂类化疗的临床效率,有助于个性化治疗。

2.2 CCNB1 与乳腺癌

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤。近年来乳腺癌的发病率和死亡率持续升高,发病年龄趋于年轻化,严重影响妇女的身心健康。Li MX 等^[13]通过用生物信息学的方法筛选三阴性乳腺癌和正常组织之间的差异表达基因,与正常乳腺组织相比,CCNB1 在三阴性乳腺癌中过表达并且是患者的不利预后因素,表明 CCNB1 的过表达可能在人乳腺癌发生中起重要作用。Fang L 等^[14]在研究 p53 突变的乳腺癌中,体外实验研究示 circ-ccnb1 与 H2AX 和 Bclaf1 形成复合物,抑制乳腺癌细胞增殖,促进凋亡,表明突变型 p53 促进乳腺癌进展受到环状 RNA circ-ccnb1 抑制。Ding K 等^[15]研究发现在 ER+ 的乳腺癌中,CCNB1 的高表达与激素治疗失败和预后有关,提示在临床中或许可以通过测试 CCNB1 的 mRNA 表达水平对 ER+ 乳腺癌患者进行分层,并决定何时将激素与适当的治疗药物联合使用。Pandey JP 等^[16]在研究中发现正常血清中抗 CCNB1 IgG 抗体水平高于乳腺癌患者,表明 CCNB1 抗体在保护人们免于癌症方面发挥重要作用,提示 CCNB1 过表达可以作为乳腺癌免疫治疗的靶点。Li Y 等^[17]首次研究 CCNB1 的基因多态性与中国汉族女性乳腺癌的易感性时发现 rs2069429 与乳腺癌的易感性相关,rs164390 中的 TT 与 Her2 阴性肿瘤相关,CGGT 和 TAGT 的单倍型与 Her2 阳性肿瘤相关,而双倍型 TGGT/TGGT 与 Her2 阴性肿瘤相关。Sabbaghi M 等^[18]用 T-DM1 以脉冲方式处理 Her2 阳性乳腺癌细胞(HCC1954、HCC1419、SKBR3 和 BT474)以诱导抗性表型,检测 CCNB1 在亲代细胞和抗性细胞中表达,结果示 CCNB1 在抗性细胞中表达减少。进一步研究发现 CCNB1 表达的沉默增强亲本细胞系对 T-DM1 的抗性,同时升高抗性细胞中 CCNB1 表达的水平增强细胞对 T-DM1 的敏感,结果

表明 T-DM1 诱导的 CCNB1 缺陷介导 Her2 阳性乳腺癌细胞的获得性耐药。

2.3 CCNB1 与食管癌

食管癌是世界上第六大与癌症相关的死亡原因,中国中北部地区食管癌发病率最高,这些病例中有 90% 是鳞状细胞癌,预后极差。因此,早期诊断及治疗以降低食管癌死亡率是目前待解决的问题。

Huang T 等^[19]利用免疫组化检测了 100 例食管鳞癌组织和 41 例正常组织中 CCNB1 的表达水平,发现 CCNB1 在癌组织中过表达并且与病理分级有关,而与年龄、性别、肿瘤大小和淋巴结转移无关。进一步体内外实验发现 CCNB1 的异位表达能促进细胞增殖,增强细胞侵袭和迁移能力并导致细胞通过毛细血管内皮外渗的能力增加,同时发现 CCNB1 能通过促进上皮-间充质转变促进转移。相反,沉默 CCNB1 可以抑制食管癌细胞的增殖、侵袭和转移。此外 Kaplan-Meier 生存分析显示 CCNB1 高表达的患者有较低的存活率,表明 CCNB1 的表达与人食管鳞状细胞癌患者的肿瘤恶性程度和预后有关。Ou Y 等^[20]体外研究示 CCNB1 在食管鳞状细胞癌中的高表达能够降低顺铂和紫杉醇对细胞凋亡的诱导。相反,用 siRNA 抑制内源性 CCNB1 的表达能增加顺铂和紫杉醇对细胞凋亡的诱导。针对其机制,进一步的研究示 CCNB1 通过 PTEN/Akt 途径介导顺铂或紫杉醇对食管鳞状细胞癌凋亡的诱导^[21]。因此,CCNB1 可能成为治疗食管鳞状细胞癌特定和有效方法的作用靶点。Zhou SL 等^[22]用酶联免疫吸附试验检测来自不同食管病变的 567 份血清样本肿瘤相关抗原的自身抗体,结果表明在诊断食管鳞状细胞癌过程中,针对 CCNB1 肿瘤抗原的自身抗体的敏感性和特异性分别达 64% 和 94%,表明针对 CCNB1 自身抗体的检测可以区分正常个体和食管癌前病变患者。

2.4 CCNB1 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上第三大常见癌症,也是不同人群的重要公共卫生问题。结直肠癌的发展和进展涉及几种遗传和环境风险因素,包括染色体异常、表观遗传改变和不健康的生活方式。

Fang Y 等^[23]利用 qRT-PCR 检测 150 例 CRC 标本中 CCNB1 的表达,证实 CCNB1 在 CRC 组织中的表达高于癌旁组织,并且 CCNB1 的表达与淋巴结转移、TNM 分期、远处转移有关,而与年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤位置和分化无关。此外, Kaplan-Meier 分析显示 CCNB1 表达水平低的患者存活率明显低于 CCNB1 表达水平较高的患者,证明 CCNB1 的低表达是提示预后较差的指标。进一步研究发现沉默 CCNB1 表达可以促进细胞的分化,还可以通过调节 E-钙黏蛋白的表达促进肿瘤细胞迁移和侵袭。Wang Y 等^[24]发现在 CRC 细胞株中抑制 CCNB1 的表达能抑制肿瘤细胞的增殖,并能通

过调节细胞周期相关分子 CDK1/CDC25C 促使细胞周期发生 G₂/M 期阻滞,还发现抑制 CCNB1 可能通过激活 p53-野生型 HCT116 细胞中的 p53/Bax 通路促使肿瘤细胞发生早期凋亡;然而抑制 CCNB1 表达可抑制 p53-突变 HCT116 细胞增殖,阻断细胞周期进程,诱导细胞凋亡。这些结果表明 CCNB1 在 CRC 细胞中发挥致癌作用,并且可能在开发针对 CRC 的新型治疗方法中起关键作用。Liu S 等^[25]研究发现在 CRC 中 CCNB1 通过降低 Sox2ot 的表达抑制细胞迁移和侵袭,降低间充质蛋白 N-钙黏蛋白的表达,同时增加细胞上皮蛋白 E-钙黏蛋白的表达。

2.5 CCNB1 与其他肿瘤

有研究报道 CCNB1 在胰腺癌^[26]、肝癌^[27]、甲状腺癌^[28]、膀胱癌^[29-30]、下咽鳞状细胞癌^[31]和外阴癌^[32]等肿瘤中高表达,并且与肿瘤的临床病理特征有相关性,可作为诊断和预后的标志物及潜在治疗靶点。CCNB1 促进肿瘤发生及发展的作用机制在不同肿瘤中功能不同。在垂体腺瘤中,Zhao P 等^[33]发现 CCNB1 主要参与 p53 信号通路影响细胞增殖和凋亡,促进肿瘤的发生。在胰腺癌中,沉默 CCNB1 的表达通过 p53 信号通路可减少细胞增殖、增加凋亡及阻滞细胞周期于 G₂/M 期^[3]。在肝细胞癌中研究发现抑制 CCNB1 的表达后,肝癌细胞系的增殖能力明显降低,细胞迁移能力和侵袭能力及成瘤能力受到显著抑制,肝癌细胞系的凋亡率明显升高^[34]。Chai N 等^[35]进一步研究发现敲除肝癌细胞 SMMC7721 和 HepG2 中的 CCNB1 表达,MTT 测定显示 CCNB1 的敲低能显著抑制 2 种 HCC 细胞系的增殖和肿瘤细胞的克隆形成能力。Kim SK 等^[36]分析了 102 名非肌肉浸润性膀胱癌患者的基因组谱以确定其与疾病复发相关的特征,结果示 CCNB1 可能通过 FOXM1-CCNB1 信号传导影响疾病的复发,还可用于识别具有高复发风险的非肌肉浸润性膀胱癌患者对内分泌治疗的反应。在临床中,化疗耐药是导致治疗失败的主要原因。Wei S 等^[37]利用生物信息学分析可能导致卵巢癌对卡铂耐药的作用机制发现 CCNB1 可能在某些途径(如 p53 信号传导途径、细胞周期和丝裂原活化蛋白激酶信号传导途径)参与卵巢癌对卡铂的耐药。Chong T 等^[38]分析对紫杉醇耐药卵巢癌细胞和亲本细胞之间 CCNB1 的基因表达水平,结果示 CCNB1 在耐药细胞系显著上调,具有统计学意义。

3 小 结

癌症的诊断和治疗一直都是各位专家的研究热点。近年来,CCNB1 基因成为研究热点,大量研究发现 CCNB1 在不同类型的恶性肿瘤中存在差异性表达,并能影响恶性肿瘤的凋亡、增殖、侵袭和转移。随着 CCNB1 在肿瘤患者研究中的深入,其有望成为诊断和预后的新的潜在临床生物标志物,未来

也可能开发更多的靶向治疗药物。目前对 CCNB1 在恶性肿瘤的作用机制研究尚处于初级阶段,其在各种恶性肿瘤中可能存在不同的作用机制。通过对 CCNB1 的研究,可能为肿瘤的治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Tang JX, Li J, Cheng JM, et al. Requirement for CCNB1 in mouse spermatogenesis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3142.
- [2] Shi Y, Guo S, Wang Y, et al. Lamprey prohibitin2 arrest G₂/M phase transition of HeLa cells through down-regulating expression and phosphorylation level of cell cycle proteins[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3932.
- [3] Zhang H, Zhang X, Li X, et al. Effect of CCNB1 silencing on cell cycle, senescence, and apoptosis through the p53 signaling pathway in pancreatic cancer[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1): 619-631.
- [4] 刘志鲁. CCNB1 反馈上下游激活通路诱导肺腺癌炎性 DNA 损伤和病毒整合及衰老机制[D]. 北京: 北京邮电大学, 2017.
- [5] 金 鹏, 冯 虎, 刘倩倩, 等. 早期非小细胞肺癌复发风险相关基因的生物信息学分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(1): 35-40.
- [6] Phan NN, Wang CY, Li KL, et al. Distinct expression of CDCA3, CDCA5, and CDCA8 leads to shorter relapse free survival in breast cancer patient[J]. Oncotarget, 2018, 9(6): 6977-6992.
- [7] Fu S, Jin L, Gong T, et al. Effect of sinomenine hydrochloride on radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(4): 1601-1608.
- [8] Wei LJ, Li JA, Bai DM, et al. miR-223-RhoB signaling pathway regulates the proliferation and apoptosis of colon adenocarcinoma[J]. Chem Biol Interact, 2018, 289: 9-14.
- [9] Cooper WA, Kohonen-Corish MR, McCaughan B, et al. Expression and prognostic significance of cyclin B1 and cyclin A in non-small cell lung cancer[J]. Histopathology, 2009, 55(1): 28-36.
- [10] Huang R, Gao L. Identification of potential diagnostic and prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer based on microarray data[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 6436-6442.
- [11] Zhang LL, Feng ZL, Su MX, et al. Downregulation of cyclin B1 mediates nagilactone E-induced G₂ phase cell cycle arrest in non-small cell lung cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 830: 17-25.
- [12] Liu D, Xu W, Ding X, et al. Polymorphisms of CCNB1 associated with the clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients[J]. J Cancer, 2017, 8(18): 3785-3794.
- [13] Li MX, Jin LT, Wang TJ, et al. Identification of potential core genes in triple negative breast cancer using bioinformatics analysis[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 4105-4112.
- [14] Fang L, Du WW, Lyu J, et al. Enhanced breast cancer progression by mutant p53 is inhibited by the circular RNA circ-ccnb1[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(12): 2195-2208.

- [15] Ding K, Li W, Zou Z, et al. CCNB1 is a prognostic biomarker for ER+ breast cancer[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 83(3):359–364.
- [16] Pandey JP, Kistner-Griffin E, Nambodiri AM, et al. Higher levels of antibodies to the tumour-associated antigen cyclin B1 in cancer-free individuals than in patients with breast cancer[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(1):75–78.
- [17] Li Y, Chen YL, Xie YT, et al. Association study of germline variants in CCNB1 and CDK1 with breast cancer susceptibility, progression, and survival among Chinese Han women[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84489.
- [18] Sabbaghi M, Gil-Gómez G, Guardia C, et al. Defective cyclin B1 induction in trastuzumab-emtansine (T-DM1) acquired resistance in Her2-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22):7006–7019.
- [19] Huang T, Chen S, Han H, et al. Expression of Hsp90 α and cyclin B1 were related to prognosis of esophageal squamous cell carcinoma and keratin pearl formation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4):1544–1552.
- [20] Ou Y, Ma L, Ma L, et al. Overexpression of cyclin B1 antagonizes chemotherapeutic-induced apoptosis through PTEN/Akt pathway in human esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(1):45–55.
- [21] Zhu X, Li Z, Li T, et al. Osthole inhibits the PI3K/Akt signaling pathway via activation of PTEN and induces cell cycle arrest and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:502–509.
- [22] Zhou SL, Yue WB, Fan ZM, et al. Autoantibody detection to tumour-associated antigens of P53, IMP1, P16, cyclin B1, P62, C-myc, Survivin, and Koc for the screening of high-risk subjects and early detection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(8):790–797.
- [23] Fang Y, Liang X, Jiang W, et al. Cyclin B1 suppresses colorectal cancer invasion and metastasis by regulating E-cadherin[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126875.
- [24] Wang Y, Yang L, Zhang J, et al. Radiosensitization by irinotecan is attributed to G₂/M phase arrest, followed by enhanced apoptosis, probably through the ATM/Chk/CDC25C/CDC2 pathway in p53-mutant colorectal cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(4):1667–1680.
- [25] Liu S, Xu B, Yan D. Enhanced expression of long non-coding RNA Sox2ot promoted cell proliferation and motility in colorectal cancer[J]. *Minerva Med*, 2016, 107(5):279–286.
- [26] Zhou L, Li J, Zhao YP, et al. The prognostic value of cyclin B1 in pancreatic cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9):107.
- [27] 卢晓旭, 曹 骥, 朱伶群, 等. 跨种属肝癌组织细胞周期蛋白 B1 表达意义研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(20):1549–1552.
- [28] Nar A, Ozen O, Tutuncu NB, et al. Cyclin A and cyclin B1 overexpression in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):294–300.
- [29] Goussia AC, Papoudou-Bai A, Charchanti A, et al. Alterations of p53 and Rb pathways are associated with high proliferation in bladder urothelial carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(7):3985–3988.
- [30] Zhang Z, Zhang G, Gao Z, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed genes associated with PLK1 in bladder cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):861.
- [31] Li W, Dong Q, Li L, et al. Prognostic significance of claudin-1 and cyclin B1 protein expression in patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5):2995–3002.
- [32] Wang Z, Slipicevic A, Førsund M, et al. Expression of CDK1 (Tyr15), pCDK1 (Thr161), Cyclin B1 (total) and pCyclin B1 (Ser126) in vulvar squamous cell carcinoma and their relations with clinicopathological features and prognosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0121398.
- [33] Zhao P, Zhang P, Hu W, et al. Upregulation of cyclin B1 plays potential roles in the invasiveness of pituitary adenomas[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 43:267–273.
- [34] 谷军生. miR-144 靶向细胞周期蛋白 B1 抑制肝癌增殖、迁移和侵袭的初步研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [35] Chai N, Xie HH, Yin JP, et al. FOXM1 promotes proliferation in human hepatocellular carcinoma cells by transcriptional activation of CCNB1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(4):924–929.
- [36] Kim SK, Roh YG, Park K, et al. Expression signature defined by FOXM1-CCNB1 activation predicts disease recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12):3233–3243.
- [37] Wei S, Liu J, Shi Y, et al. Exploration of the sequential gene changes in epithelial ovarian cancer induced by carboplatin via microarray analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3155–3160.
- [38] Chong T, Sarac A, Yao CQ, et al. Dereglulation of the spindle assembly checkpoint is associated with paclitaxel resistance in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1):27.

(责任编辑:唐秋姗)