

肿瘤细胞抗 TRAIL 凋亡诱导的分子机制

郦萍 吴雪昌*

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310012)

摘要 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族的成员之一, 它能选择性诱导肿瘤细胞凋亡, 对大多数正常细胞无杀伤作用。研究表明, 某些恶性肿瘤抵抗 TRAIL 诱导的凋亡, 且 TRAIL 重复作用使一些 TRAIL 敏感的细胞产生获得性抗性, 这是 TRAIL 应用于肿瘤治疗的重大障碍。现对与 TRAIL 凋亡诱导通路直接相关的抗 TRAIL 机制及由 Akt 等途径介导的抗性分子机制进行综述。

关键词 TRAIL; 凋亡; 抗性机制; Akt 途径

恶性肿瘤是当前严重影响人类健康、威胁人类生命的重大疾病之一。据卫生部统计资料显示, 20 世纪 70 年代以来, 我国的癌症发病率一直呈上升趋势, 每年平均约有 150 万人新患肿瘤。常规的手术、放疗和化疗等方法进行肿瘤治疗易于复发, 每年死亡的肿瘤患者中有 83% 是死于肿瘤复发或转移, 为此人们期望发现新的治疗剂与方法。

肿瘤的凋亡疗法, 是近几年肿瘤治疗研究的热点之一。该方法通过诱导肿瘤细胞发生凋亡而达到肿瘤治疗目的, 有关该疗法的重要进展之一是肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)的发现。TRAIL 是肿瘤坏死因子(TNF)超家族的成员之一, 由 Wiley 等^[1]于 1995 年根据其胞外区域与 CD95L 和 TNF 的同源性从人 cDNA 文库中克隆获得。与其他 TNF 家族成员相比, TRAIL 抗肿瘤活性强, 对正常细胞几乎无毒性, 因此受到人们的广泛关注。但越来越多的研究表明, 多种肿瘤细胞对 TRAIL 凋亡诱导具有耐受性, 且 TRAIL 重复作用会导致某些敏感细胞对 TRAIL 产生获得性抗性^[2~5], 这无疑是 TRAIL 应用于各种肿瘤治疗的一个重大障碍。了解 TRAIL 抗性机制, 将为设计抗性克服策略提供理论依据, 并将有助于 TRAIL 更快应用于临床研究。

1 TRAIL 及其凋亡诱导信号途径

TRAIL 是包含 281 个氨基酸的 II 型跨膜蛋白, 位于细胞膜外的 C 末端(41~281 位氨基酸)保守性较强, 为 TRAIL 活性部位, 其中第 230 位半胱氨酸(C230)对于维持 TRAIL 的结构和生物活性具有重要

意义。体内蛋白酶能将 TRAIL 胞外区水解成游离的可溶性 TRAIL 单体, 3 个 TRAIL 单体通过 C230 螯合一个锌离子, 形成有活性的 TRAIL 三聚体。C230 突变, 则不能形成三聚体, TRAIL 与受体结合能力降低 200 倍, 凋亡诱导能力下降^[6]。

TRAIL 通过与细胞膜上的死亡受体结合而激活凋亡信号途径。死亡受体(death receptor, DR) 4 或 5 与 TRAIL 结合后, 形成配体-受体三聚复合物, 诱导死亡受体胞浆段死亡结构域(DD)与 Fas 相关蛋白的死亡结构域(FADD)C 端 DD 结合。FADD 以其 N 端死亡效应结构域(DED)与 procaspase-8 结合, 形成 DR4/DR5-FADD-procaspase-8 死亡诱导信号复合物(DISC), 促使其中 procaspase-8 自身催化成有活性的 caspase-8。Caspase-8 活化后, 通过两条信号途径传递凋亡信号。I 型细胞通过线粒体非依赖型途径, 即活化的 caspase-8 直接激活下游效应蛋白 caspase-3、caspase-6 或 caspase-7 而诱导凋亡。II 型细胞通过线粒体依赖型途径传递凋亡信号。活化的 caspase-8 催化 Bcl-2 家族蛋白 Bid 断裂形成截短的 Bid (tBid), tBid 定位于线粒体膜, 引起线粒体跨膜电位降低或破坏, 促使线粒体释放细胞色素 c (cyt c)和 Smac, cyt c、Apaf-1 和 dATP 共同促使 procaspase-9 自身催化形成有活性的 caspase-9, 进而活化效应蛋白, 最终导致细胞凋亡。途径如图 1 左侧所示。

TRAIL 与受体结合后, 除激活上述凋亡诱导信

收稿日期: 2005-07-25 接受日期: 2005-11-25

国家自然科学基金资助项目(No.30100115)

* 通讯作者。Tel: 0571-88805551, E-mail: mgf@zju.edu.cn

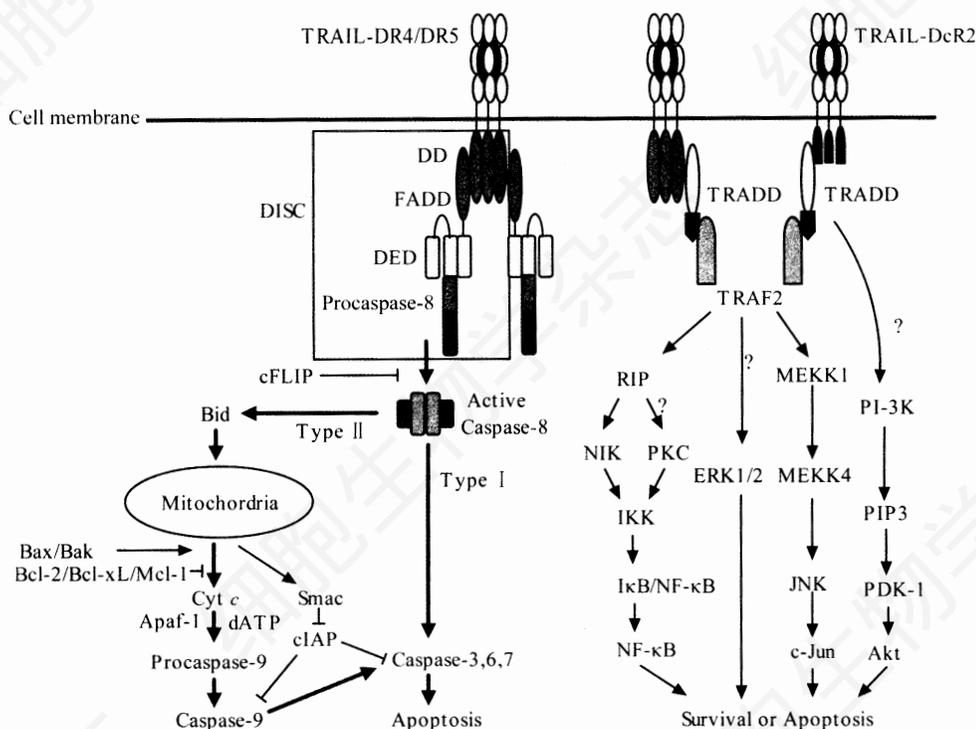


Fig.1 Signaling pathways induced by TRAIL

号途径外, 还能激活 Akt 途径、核因子 κ B(NF- κ B)、蛋白激酶 C(PKC)、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK) 家族成员等, 这些被活化的途径或因子能调节 TRAIL 的凋亡诱导活性^[3,7,8]。

2 TRAIL 凋亡信号途径直接相关的 TRAIL 抗性机制

2.1 TRAIL 受体

到目前为止已发现 5 种 TRAIL 受体(表 1)^[9]。两种死亡受体: DR4 和 DR5; 两种诱骗受体(decoy receptor): DcR1 和 DcR2; 一种可溶性受体: OPG (osteoprotegerin)。DR4 和 DR5 与 TRAIL 特异性结合后, 可通过胞浆 DD 激发并传递凋亡信号。DcR1 和 DcR2 的胞外区包含与 DR4、DR5 高度同源的半

胱氨酸丰富区(CRD), 能够与 TRAIL 结合, 但是 DcR1 无胞内区, DcR2 的胞内 DD 不完整, 因此, DcR1 和 DcR2 与 TRAIL 结合后都不转导凋亡信号。OPG, 是一种与骨自稳机制有关的 TNF 受体分泌型同系物, 也起诱骗作用。

2.1.1 死亡受体 TRAIL 死亡受体 DR4 和 DR5 定位于染色体 8p21-22, 该片段在肿瘤细胞中经常发生等位缺失。Dechant 等^[10]对骨肉瘤细胞研究发现其 DR4 的 CRD 区域 422 位核苷酸发生 G → A 突变, 626 位核苷酸发生 C → G 突变, 683 位核苷酸发生 G → A 突变, DD 区 1322 位核苷酸发生 A → G 的突变。CRD 区域突变可能使 DR4 不能结合 TRAIL, DD 区突变则导致 TRAIL 不能与下游接头蛋白 FADD 结合, 从而使细胞对 TRAIL 不敏感。此前, 不少

Table 1 Structure and function of TRAIL receptors^[9]

Receptors	TRAIL-R1	TRAIL-R2	TRAIL-R3	TRAIL-R4	TRAIL-R5
Other names	DR4/TRICK1	DR5/TRICK2/KILLER	DcR1/TRID/LIT	DcR2/TRUNDD	OPG/OCIF
Function	Death receptor	Death receptor	Decoy receptor	Decoy receptor	Decoy receptor
Death domain	Yes	Yes	No	Yes (but 1/3)	No
Maps of chromosome	8p21-22	8p21-22	8p21-22	8p21-22	8q23-24
Binding affinity	High	High	High	High	Low
NF- κ B activation	Yes	Yes	No	Yes	
CRDs	3	3	3	3	4

研究者分别在 TRAIL 抗性的人卵巢癌细胞系 SKOV3、膀胱癌细胞系 J82、肺癌、头颈鳞状细胞癌、胃腺癌等肿瘤细胞的 DR4 中也检测到有上述位点的突变^[11,12]。Lee 等^[13]在 104 例 NSCLC 中发现有 10.6% 的肿瘤 DR5 的 DD 发生基因突变。Pai 等^[14]发现头颈鳞状细胞癌细胞 DR5 的 DD 区发生 2 bp 插入突变，提前引入终止密码子，形成截短的 DR5，从而失去凋亡信号传递能力。

死亡受体 C 末端尾部结构对凋亡信号的传递非常重要。过去认为，死亡受体与 FADD 的结合需要衔接分子来介导，Thomas 等^[15]提出 FADD 可直接结合死亡受体，见图 2A。他们认为，死亡受体 C 末端尾部是 DR 与 FADD 结合所必需的，去除 C 末端尾部(DR4 的 14 个氨基酸，DR5 的 12 个氨基酸)的死亡受体会失去与 FADD 结合的能力而无法传递凋亡信号。

细胞表面 DR4 和 DR5 的表达量与 TRAIL 抗性相关。Jin 等^[2]用不同剂量 TRAIL 作用于结肠癌细胞系 SW480 筛选到 TRAIL 耐受株，耐受株的 DR4 mRNA 总量与原始株相比无显著差异，但细胞表面 DR4 表达缺失，化学药物衣霉素能通过提高细胞表

面 DR4 水平而恢复其 TRAIL 敏感性。

2.1.2 诱骗受体 大量证据显示，TRAIL 受体 DcR1、DcR2、OPG 过表达有助于细胞逃逸 TRAIL 诱导的凋亡，那么，它们如何介导 TRAIL 抗性呢？目前有 4 种假设^[16]：(1)竞争理论，即诱骗受体与死亡受体竞争结合 TRAIL (图 2B)。根据这一理论，诱骗受体和 TRAIL 的亲和能力与 TRAIL 抗性密切相关，亲和能力越强抗性越强。在正常生理温度(37℃)下，TRAIL 受体 DR5、DR4、DcR1、DcR2 与 TRAIL 亲和能力较强，而 OPG 与 TRAIL 结合能力较弱，因此这一理论不能解释 OPG 的诱骗活性。(2)DcR 和 DR 形成混合受体三聚体，无法结合下游 FADD (图 2C)。(3)DcR2 激活 NF-κB，通过 NF-κB 传递凋亡抗性(图 2D)。(4)依赖前配体结合区(PLAD)形成混和三聚体阻断凋亡信号。过去报道，Fas 和 TNFR1 的 PLAD 是一个由 3 个半胱氨酸组成的 CRD，在无配体作用时，Fas 和 TNFR1 的胞外区域能依赖 PLAD 而寡聚化。TRAIL 受体除负责与配体结合的 2 个 CRD 外，还有一个只包含一个半胱氨酸的结构 CRD1，假定该 CRD1 结构为 PLAD。诱骗受体与死亡受体胞外区域依赖 PLAD 结合形成混

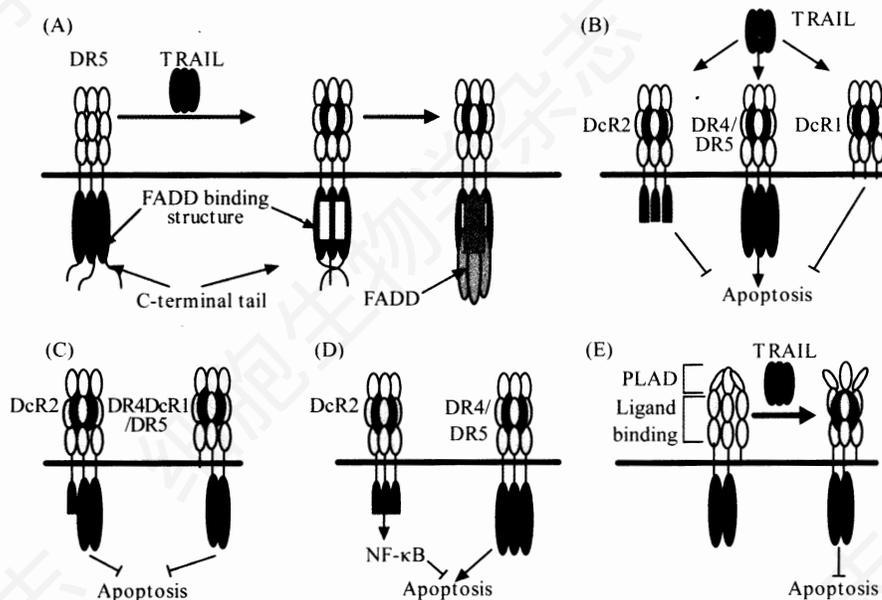


Fig.2 Molecular mechanisms of resistance to TRAIL mediated by TRAIL receptor^[15,16]

A: The C-terminal tail of DR5 regulates the recruitment of FADD. When ligand is not bound, DR5 is held in a trimeric complex through interactions between the cytoplasmic domain of each receptor. In this state, the FADD binding surface on DR5 is not accessible to FADD. Binding of ligand to a DR5 trimer results in a conformational change in the trimer exposing the FADD binding surface. The change is facilitated by the C-terminal tail and allows FADD to bind; B: Traditional competition theory; C: Formation of mixed receptor complexes of both decoys and death receptors that can block the apoptotic signal; D: NF-κB activation by DcR2 can drive anti-apoptotic signals; E: Formation of mixed complexes by virtue of a PLAD will block subsequent TRAIL signaling.

和三聚体,与 TRAIL 结合后不传递凋亡信号。这一抑制机制可以解释低 TRAIL 亲和性受体的诱骗活性。此外, DcR2 还可以通过其胞内 1/3 死亡区域干扰 DR4 和 DR5 与胞内接头蛋白的结合。

2.2 Caspase-8

Caspase-8 是 TRAIL 凋亡诱导途径的必需分子,多种肿瘤的 TRAIL 抗性是由 caspase-8 功能障碍引起的。Platzbecker 等^[4]用 TRAIL 或 TRAIL 和干扰素 γ 共同作用于范康尼氏贫血症 C 缺陷型造血细胞,均未使细胞发生凋亡,原因是 procaspase-8 不裂解,没有形成活化的 caspase-8。另有报道, caspase-8 启动子区域甲基化导致 caspase-8 基因沉默也是肿瘤细胞产生 TRAIL 抗性的原因,去甲基化试剂 5-氮-2'-脱氧胞苷通过恢复 caspase-8 表达使细胞对 TRAIL 敏感^[5]。

细胞 FADD 类白介素 1β 转化酶抑制蛋白(cFLIP)是 caspase-8 的拮抗剂,它包含与 caspase-8 同源的 DED 结构,因此可以与 caspase-8 竞争结合上游的 FADD,但 cFLIP 无 caspase-8 的酶裂解活性,不能活化下游的信号分子,使凋亡信号传递中断^[7,17]。cFLIP 存在短 cFLIP (cFLIPS)、长 cFLIP (cFLIPL)等多种剪接形式,过去认为, cFLIP 具有促凋亡和抗凋亡双重功能,但之后的研究表明 cFLIP 的促凋亡功能只在瞬间转染系统中发生。最近,不少研究者提出新的 cFLIP 凋亡抑制机制。Jin 等^[17]通过噬菌体展示组合肽文库筛选发现 cFLIPL 的 p12 亚基与 DR5 死亡结构域同源。他们发现,在 TRAIL 作用前, cFLIPL 的 p12 亚基就预先结合 DR5 死亡结构域,形成 cFLIPL-DR5 复合物,当细胞受 TRAIL 刺激后, cFLIPL-DR5 复合物迅速裂解,同时促进细胞内 FADD 和 caspase-8 水平显著提高,释放出来的 DR5 结合 FADD 形成 DISC。cFLIPL 裂解成 cFLIPp43,随着 cFLIPL 水平的降低, cFLIPp43 和 cFLIPS 水平提高,它们仍与 caspase-8 竞争结合 FADD,抑制凋亡。因此, FADD、caspase-8 和 cFLIPL 的相对水平决定细胞存亡。而 Wachter 等^[7]对角化细胞的研究表明 cFLIPL 通过干扰 caspase-8 整个蛋白质加工过程来介导细胞的 TRAIL 抗性。

2.3 线粒体

II 型细胞依赖线粒体传递凋亡信号, cyt c 的释放是线粒体途径的重要步骤。最近, Liang 等^[18]提出线粒体中 cyt c 分两个阶段释放的新观点:定位于线粒体的 tBid 促使 cyt c 首次少量快速释放, cyt

c 激活 caspase-9 和 caspases-3,活化的 caspases-3 则能促使 Bid 裂解形成 tBid,新形成的 tBid 激活 caspase-8 并再次定位于线粒体促使 cyt c 大量释放。利用这一观点可以解释 Velthuis 等^[19]报道的线粒体膜电位(MMP)消失滞后引起的结肠癌细胞系 CC531s-m2 的 TRAIL 抗性,即 CC531s-m2 细胞 MMP 消失滞后导致 caspase-9 和 caspase-3 的活化水平降低,影响 Bid 裂解,抑制 caspase-8 的再活化及 cyt c 的再释放,从而导致凋亡信号削弱。

2.4 Bcl-2 家族蛋白

Bcl-2 家族包括促凋亡蛋白(Bax、Bok、Bak)、抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1)和促凋亡亚蛋白(Bad、Bid、Bim 等),它们的相对水平决定 II 型细胞是否应答凋亡诱导物的刺激。Bcl-xL/Bcl-2 等过表达或 Bax/Bak 等缺失都可能导致肿瘤细胞产生 TRAIL 抗性。大量证据证实了这一观点: Bcl-xL 低水平表达的 Colo357 细胞系对 TRAIL 敏感,当用逆转录病毒提高 Bcl-xL 表达水平后,产生 TRAIL 抗性; Bcl-2 过表达的成神经细胞瘤、神经胶质瘤、乳腺癌等细胞系抗 TRAIL 诱导的凋亡。TRAIL 能诱导 Bax^{-/-}或 Bak^{-/-}及野生型小鼠胚胎纤维原细胞释放细胞色素 c 并诱导凋亡,但不能诱导 Bax^{-/-}和 Bak^{-/-}双剔除细胞凋亡,表明 Bax 和 Bak 中任一个基因就能传递胚胎纤维原细胞的凋亡信号^[3]。而在人类结肠癌细胞系 HCT116 中, Bax 和 Bak 任一基因缺失都会导致 TRAIL 抗性^[3]。最近报道, Jurkat T 细胞的 TRAIL 活性受 Mcl-1 调节,全长 Mcl-1 介导 Jurkat T 细胞的 TRAIL 抗性。进一步研究发现, caspase-3 促使 Mcl-1 裂解, N 末端裂解产物发挥凋亡抑制作用,而其 C 末端能结合 tBid、Bak、电压依赖的阴离子通道蛋白而促进凋亡^[20]。过去已有报道, caspases 能使 Bcl-2 或 Bcl-xL 转变为 Bax 样蛋白而起凋亡促进作用。关于 caspases 如何干扰 Bcl-2 家族蛋白的活性有待进一步研究。

2.5 凋亡抑制蛋白家族(IAP)

IAP 家族成员包括 XIAP、存活素(survivin)、IAP1、IAP2 等,均含 1 个或 3 个杆状病毒 IAP 重复子(BIR), BIR 结构域直接结合到 caspases 的活性部位,抑制 caspases 的激活,起凋亡抑制作用。促凋亡蛋白 Smac 和 Omi/HtrA2 是细胞线粒体途径活化后与 cyt c 一同释放到胞浆中的线粒体蛋白,能与 IAPs 的 BIR 结构域结合,解除 IAPs 对 caspases 的抑制, Omi/HtrA2 还能通过蛋白质水解活性降解

IAP, 促进凋亡^[21]。

3 TRAIL激活的其他途径介导的TRAIL抗性

3.1 NF-κB

TRAIL 结合受体后, 经 TRADD、TNF 受体相关因子 2 (TRAF2)、受体感应蛋白(RIP)激活 NF-κB 诱导激酶(NIK)激活 NF-κB, 被 TRAIL 激活的 PKC 也能激活 NF-κB (图 1)。NF-κB 由 RelA、c-Rel 等 5 个亚基组成, 目前认为 NF-κB 具有促凋亡和抗凋亡双重功能。它究竟起什么作用取决于 RelA 和 c-Rel 亚基的相对水平。RelA 过表达时, NF-κB 抑制 caspase-8、DR4 和 DR5 的表达, 促进 IAP1 和 IAP2 表达, 抑制凋亡。c-Rel 过表达则促进 DR4、DR5 表达, 抑制 TRAF1、TRAF2、cFLIP、Bcl-XL、IAP1 和 IAP2 的表达, 促进凋亡^[22]。

3.2 MAPK 途径

MAPK 是一组将胞外刺激信号向胞内级联传递的蛋白质, 包括 ERK、JNK、p38 MAPK 等。TRAIL 通过激活三酶级联反应: MKKK (MAPK kinase)→MKK (MAPK kinase)→MAPK, 激活 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK (图 1)。有报道表明, 活化的 ERK1/2 具有抗凋亡效应, JNK 和 p38 MAPK 的激活则能促进凋亡, 但它们并不是 TRAIL 凋亡诱导所必需的^[3]。JNK 作为 c-Jun 等转录因子的激活剂, 能启动细胞自身 TRAIL 的表达, 而放大 TRAIL 诱

导的细胞凋亡效应。

3.3 Akt 途径

Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 生长因子等的刺激可激活 Akt。当细胞受 TRAIL 刺激后, TRADD 以未知机制活化磷脂酰肌醇-3-激酶(PI-3K), 活化的 PI-3K 磷酸化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2), 生成磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)。PIP3 可与 Akt 结合, 使 Akt 连接到质膜并发生构象改变, 在 PIP3 依赖性激酶(PDK-1)磷酸化作用下 Akt 被激活(图 1)。Kim 等^[8]发现人前列腺癌细胞的 TRAIL 抗性与受体水平、抗凋亡蛋白 cFLIP、IAPs、Bcl-2 的水平无关, 而 PI-3K 和 Akt 去磷酸化试剂氨氯吡嗪能恢复细胞的 TRAIL 敏感性, Puduvalli 等^[23]也报道 Akt 特异性抑制剂 SH-6 处理的神经胶质瘤细胞对 TRAIL 敏感, 证明这些肿瘤细胞的 TRAIL 抗性由 Akt 途径介导。

Akt 通过多种独立机制介导凋亡抗性, 见图 3。具体机制如下^[24]: (1) 磷酸化并抑制凋亡途径重要因子 Bad、Bax、caspase-9 的活化, 阻断凋亡。(2) 磷酸化转录因子, 调控凋亡相关基因的转录。①直接磷酸化 forkhead 家族转录因子 FOXO1、FOXO3、FOXO4。在 Akt 没有激活时, forkhead 蛋白主要定位于细胞核内, 促进 Fas-L、TRAIL、TRADD 和 Bim 等凋亡相关基因转录。Akt 激活后, FOXO 从核内移出并与 14-3-3 蛋白结合而大量堆积在胞质区, 失去其调节凋亡相关基因转录的功能。②磷酸

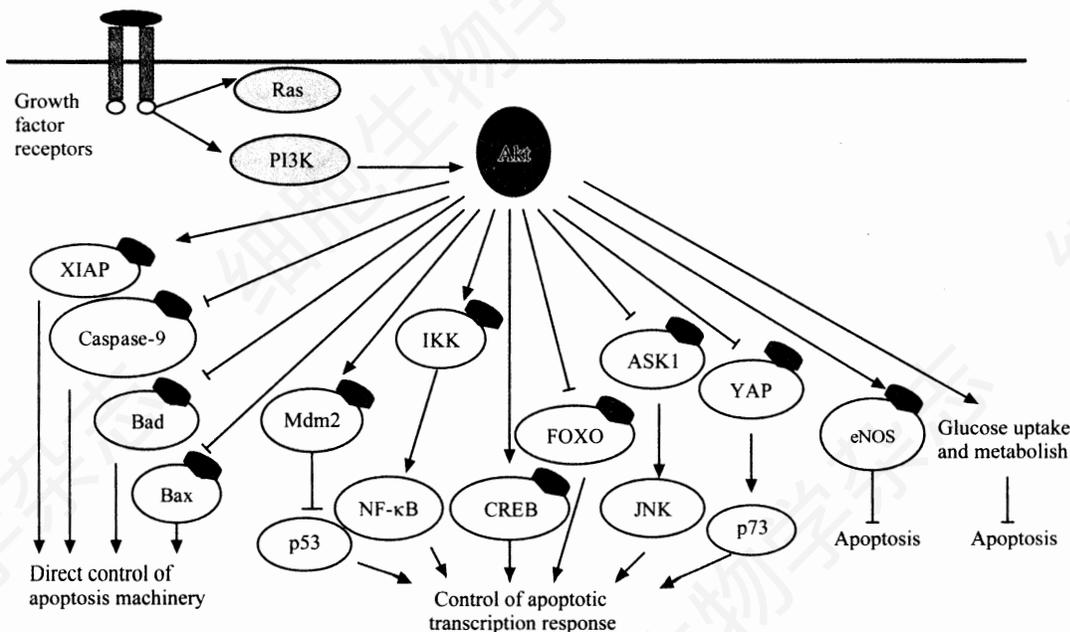


Fig.3 Molecular mechanisms of resistance to TRAIL mediated by Akt pathway^[24,25]

化并活化 NF- κ B 抑制性蛋白激酶(IKK), 从而激活 NF- κ B。静息状态下, NF- κ B 与其抑制蛋白(I κ B)结合于胞浆中, NF- κ B 的激活主要通过降解 I κ B 来实现。活化的 IKK 可磷酸化 I κ B, 加速 I κ B 降解, 使 NF- κ B 转位至胞核内, 促使抗凋亡基因 IAP1, IAP2 的转录。③磷酸化环磷腺苷反应元件连接蛋白(CREB), 促进 Bcl-2 和 Mcl-1 等抗凋亡基因的转录。④磷酸化 Yes 结合蛋白(YAP), 抑制 p73 介导的促凋亡基因的转录。⑤磷酸化 Mdm-2, 抑制 p53 介导的 DR5、Bax 的转录。⑥磷酸化凋亡信号调节激酶 1 (ASK1), 抑制 ASK1 转导应激信号给 JNK 和 p38 MAPK, 阻断 JNK 介导的 Bim、Bmf、Bid 的转录。(3)磷酸化并活化内皮一氧化氮合酶(eNOS)。有报道表明, 高水平表达的 Akt 能活化 eNOS, eNOS 则能介导前列腺细胞系 LNCaP 的 TRAIL 抗性^[25]。(4)激活己糖激酶, 使线粒体处于稳定状态, 阻断线粒体依赖型途径。

3.4 PKC

PKC 被 TRAIL 激活后, 通过活化 NF- κ B 调节 TRAIL 凋亡诱导活性(图 1)。然而, 最近 Okhrimenko 等^[26]对神经胶质瘤细胞研究发现, PKC δ 通过不同机制阻断 TRAIL 活性。TRAIL 磷酸化神经胶质瘤细胞 PKC δ 155 位酪氨酸而活化 PKC δ , 活化的 PKC δ 通过阻断细 cyt c 的释放而起凋亡抑制作用。他们还发现, PKC δ 155 位酪氨酸的磷酸化是 AKT 活化所必需的。

4 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)与 TRAIL 抗性

HSP 能帮助细胞抵抗由环境因素、生理因素及化学药物产生的胁迫而存活。HSP 通过抑制 caspases 的激活, 阻断 Smac、cyt c 释放及 Bid 等促凋亡蛋白的活化, 调节 JNK、NF- κ B、Akt 途径来实现其细胞保护功能。研究发现, HSP70 能结合 DR4 和 DR5, 干扰 DISC 形成和活化, 并上调 Bcl-xL 的表达, 使人急性白血病细胞系 HL-60 对 TRAIL 不敏感^[27]。小分子 HSP α B 晶体蛋白则能直接与 caspase-3 结合, 通过抑制 caspase-3 自体活化而阻断凋亡信号的传递^[28]。

5 小结

肿瘤细胞通过多种机制抵抗 TRAIL 诱导的凋亡, 这对 TRAIL 应用于肿瘤治疗提出了挑战。许

多科研人员纷纷致力于克服 TRAIL 抗性的研究, 发现某些化学药物或射线具有抑制抗凋亡机制的作用, 它们与 TRAIL 共同作用可以恢复细胞的 TRAIL 敏感性。如卡马拉素通过下调 XIAP 和存活素的水平使抗 TRAIL 的神经胶质瘤对 TRAIL 敏感^[29]; 阿霉素通过抑制横纹肌肉瘤诱骗受体 DcR1 和 DcR2 的表达促进细胞凋亡^[30]; 格尔德霉素和 PS-341 则通过阻断 NF- κ B 的活化、抑制 Akt 途径、下调 Bcl-xL、Bcl-2、cIAP1 表达来恢复胰腺癌细胞的 TRAIL 敏感性^[31]; TRAIL 抗性的间皮瘤在 UV 辐射下促使 cFLIP 表达下调, 促进凋亡^[32]; UVB 辐射下的抗 TRAIL 黑色素瘤细胞也通过下调 cFLIP 使细胞对 TRAIL 敏感^[33]。然而, 上述化学药物或射线在促进 TRAIL 抗性肿瘤细胞凋亡的同时, 也可能导致正常细胞凋亡。针对这一问题, 研究人员发现人端粒酶逆转录酶(hTERT)基因启动子对肿瘤细胞具有特异性, 可在转录水平调控目的基因的表达以确保仅杀伤肿瘤细胞而不伤害正常细胞^[34]。利用 hTERT 启动子转录 TRAIL 基因, 并使其在肿瘤细胞内特异性表达, 有望解决肿瘤基因治疗中的靶向性问题。hTERT-TRAIL 与化学药物或射线联合作用将是不错的肿瘤治疗策略。相信随着研究的不断深入, TRAIL 终将成为肿瘤治疗良药。

参考文献 (References)

- [1] Wiley SR *et al.* *Immunity*, 1995, **3**: 673
- [2] Jin Z *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 35829
- [3] Zhang L *et al.* *Cancer Gene Ther*, 2005, **12**: 228
- [4] Platzbecker U *et al.* *Exp Hematol*, 2004, **32**: 815
- [5] Poulaki V *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, **46**: 358
- [6] Trabzuni D *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **350**: 505
- [7] Wachter T *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 52824
- [8] Kim KM *et al.* *Oncogene*, 2005, **24**: 355
- [9] Kim Y *et al.* *Mol Cells*, 2003, **15**: 283
- [10] Dechant MJ *et al.* *Int J Cancer*, 2004, **109**: 661
- [11] Kim K *et al.* *Clin Cancer Res*, 2000, **6**: 335
- [12] Ozoren N *et al.* *Int J Oncol*, 2000, **16**: 917
- [13] Lee SH *et al.* *Cancer Res*, 1999, **59**: 5683
- [14] Pai SI *et al.* *Cancer Res*, 1998, **58**: 3513
- [15] Thomas LR *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 52479
- [16] Kimberley FC *et al.* *Cell Res*, 2004, **14**: 359
- [17] Jin TG *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 55594
- [18] Liang Y *et al.* *Cell Signal*, 2005, **17**: 243
- [19] Velthuis JH *et al.* *Biochem Pharmacol*, 2005, **69**: 463
- [20] Weng C *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 10491
- [21] Srinivasula SM *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 31469
- [22] Chen X *et al.* *Cancer Res*, 2003, **63**: 1059
- [23] Pudevalli VK *et al.* *Apoptosis*, 2005, **10**: 233
- [24] Downward J. *Semin Cell Dev Biol*, 2004, **15**: 177

- [25] Tong X *et al.* *Cancer Lett*, 2004, **210**: 63
[26] Okhrimenko H *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 23643
[27] Guo F *et al.* *Blood*, 2005, **105**: 1246
[28] Kamradt MC *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 11059
[29] Kim EH *et al.* *Oncogene*, 2005, **24**: 838
[30] Komdeur R *et al.* *Int J Oncol*, 2004, **25**: 677
[31] Bai J *et al.* *Cancer Res*, 2005, **65**: 2344
[32] Rippon MR *et al.* *Oncogene*, 2004, **23**: 7753
[33] Zeise E *et al.* *J Invest Dermatol*, 2004, **123**: 746
[34] Jacob D *et al.* *Cancer Gene Ther*, 2005, **12**: 109

Molecular Mechanisms of Resistance to TRAIL-induced Apoptosis in Tumor

Ping Li, Xue-Chang Wu*

(College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

Abstract Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is one of several members of the TNF gene super-family that selectively induces apoptosis of tumor cells, but not normal cells. However, several recent researches show that numbers of malignant tumors cells are resistant to apoptosis induced by TRAIL, and repeated application of TRAIL protein to some cancer cells that were originally sensitive to TRAIL-induced apoptosis results in acquired resistance. This review summarized the resistant mechanisms targeted the apoptosis pathway induced by TRAIL, and the molecular mechanisms of resistance mediated by other TRAIL activated pathway, such as Akt pathway.

Key words TRAIL; apoptosis; resistant mechanism; Akt pathway

Received: July 25, 2005 Accepted: November 25, 2005

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30100115)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88805551, 86-571-88273602, E-mail: mgf@zju.edu.cn