

# 细胞周期蛋白 D 与女性恶性肿瘤的关系

宋 硕<sup>1</sup>, 张 颖<sup>2</sup>, 陈国通<sup>1</sup>, 谭晓瑜<sup>1</sup>, 郑楚丽<sup>1</sup>

(1. 广东医科大学, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属医院, 广东 湛江 524000)

**摘要:**细胞周期蛋白是广泛存在于真核细胞,具有稳定保守结构的一类蛋白分子,通过与周期蛋白依赖性激酶(CDK)结合形成驱动复合物,参与整个细胞周期过程,其中细胞周期蛋白 D(CCND)是其中研究较多的一种蛋白,被认为是肿瘤表型和疾病进展的生物标记,已证实与乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌有密切关系。本文就细胞周期蛋白 D 的分类、功能及其与女性恶性肿瘤的关系作一综述,以期对女性恶性肿瘤的诊治提供参考依据。

**关键词:**细胞周期蛋白;乳腺癌;微小 RNA

**中图分类号:**R737

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.10.010

**文章编号:**1006-1959(2021)10-0036-03

## The Relationship Between Cyclin D and Female Malignant Tumors

SONG Shuo<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>, CHEN Guo-tong<sup>1</sup>, TAN Xiao-yu<sup>1</sup>, ZHENG Chu-li<sup>1</sup>

(1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China;

2. The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

**Abstract:** Cyclin is a type of protein molecule with a stable and conserved structure widely found in eukaryotic cells. It forms a driving complex by combining with cyclin-dependent kinase (CDK) and participates in the entire cell cycle process. Among them, Cyclin D (CCND) is one of the most studied proteins. It is considered to be a biomarker of tumor phenotype and disease progression. It has been proved to be closely related to breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, and endometrial cancer. This article reviews the classification and function of cyclin D and its relationship with female malignant tumors, hoping to provide a reference for the diagnosis and treatment of female malignant tumors.

**Key words:** Cyclin; Breast cancer; MicroRNA

细胞周期蛋白(Cyclins)是一个由 29 种蛋白质组成的大家族,分子量 35~90 kDa,主要分为 3 大类:Ⅰ组又称为 Cyclin B 组,它是由 Cyclin A、B、D、E、F、G、J、I 和 O 组成;Ⅱ组与 Cyclin Y 对应;Ⅲ组即 Cyclin C 组,由 Cyclin C、H、K、L 和 T 组成<sup>[1]</sup>。细胞周期蛋白的主要作用是参与细胞周期的调控,细胞的有丝分裂周期分为 4 个阶段,即有丝分裂(M)期、细胞 DNA 合成(S)期、M 和 S 期之间的第一间隙(G<sub>1</sub>)期和 S 和 M 期之间的第二间隙(G<sub>2</sub>)期。有丝分裂是重要的细胞生长机制之一,细胞周期蛋白 A、B、D 和 E 依靠其相关的细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK 1、2、4 和 6,通过磷酸化来调控细胞周期进程,参与各个细胞周期中蛋白的合成以及细胞周期蛋白依赖性激酶在特定细胞周期阶段的激活,协调 DNA 复制和细胞分裂,被证明与肿瘤的发生发展关系密切<sup>[2-5]</sup>。大量研究表明<sup>[6-9]</sup>,Cyclins 在口腔癌、胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中都有表达。此外,女性恶性肿瘤的发生、发展与 Cyclin D 的表达异常密切相关<sup>[10-13]</sup>。本文就 Cyclin D 的分类及功能、Cyclin D 与女性恶性肿瘤的关系作一综述,以期对女性恶性肿瘤诊断治疗提供参考。

## 1 细胞周期蛋白 D 的分类及功能

Cyclin D 主要包括 Cyclin D1、Cyclin D2 和 Cyclin D3,分别位于 11q13、12q13 和 6q21,这 3 种细胞周期蛋白通常单独或联合表达,具有底物特异性<sup>[14]</sup>。一些细胞外信号,如生长因子受体激活和整合素衍生的粘附信号,通过影响 Cyclin D 的转录、翻译和降解,从而将有丝分裂、分化与细胞周期联系在一起<sup>[15]</sup>。在这些细胞外信号的刺激下,Cyclin D 与 CDK 形成活化激酶复合物,使肿瘤抑制蛋白 pRB 磷酸化并失活,导致转录因子 E2F 释放和上调,靶向调控 cdk2、cdc25、CCNA 和 CCNE 表达,促使细胞周期从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,从而促进肿瘤细胞生长<sup>[16]</sup>。

Jirawatnotai S 等<sup>[17]</sup>研究通过双免疫亲和纯化和质谱鉴定了 132 个与 Cyclin D1 相互作用的蛋白,并采用分子功能富集分析证明 Cyclin D1 参与了 DNA 损伤途径。在 DNA 损伤条件下,BRCA2 与 Cyclin D1 相互作用,将 Cyclin D1 募集到 DNA 损伤部位,从而影响乳腺癌、卵巢癌等发病机制。此外,Cyclin D1 还可以通过调节血管生成因子及肿瘤相关的巨噬细胞,从而影响肿瘤生长<sup>[18]</sup>。研究表明<sup>[19]</sup>,肿瘤相关的巨噬细胞是肿瘤组织中最丰富的免疫细胞群,可增强肿瘤的恶性进展以及转移能力。而 Cyclin D2 是通过调控巨噬免疫细胞群中的 CD5<sup>+</sup> B 细胞增殖,从而对肿瘤的生长转移产生影响<sup>[20]</sup>。Cyclin D3 则是 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)主要表达的细胞周期蛋白类型,在该疾病中 Cyclin D1、Cyclin D2 的表达水平较低<sup>[21]</sup>。有研究发现<sup>[22]</sup>,

基金项目:广东省自然科学基金项目(编号:2017A030313559)

作者简介:宋硕(1995.8-),女,河南商丘人,硕士研究生,主要从事妇产科肿瘤的研究

通讯作者:张颖(1966.7-),女,辽宁凤城人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事妇产科肿瘤的研究

Cyclin D1 和 Cyclin D2 具有高度同源性, 可通过参与调节多种转录因子的表达, 从而抑制细胞生长, 促进肿瘤细胞的分裂增殖。与 Cyclin D1 和 Cyclin D2 不同的是, Cyclin D3 还可与一些蛋白质、核受体等相互作用。

## 2 细胞周期蛋白 D 与女性恶性肿瘤的关系

**2.1 乳腺癌** 乳腺癌是目前女性发病率最高的恶性肿瘤, 据统计<sup>[22]</sup>, 2019 年乳腺癌占有女性新发癌症诊断的 30%。研究表明<sup>[23]</sup>, Cyclin D 位于乳腺癌 1 (BRCA1)/ER $\alpha$  结合位点, 可以与雌激素受体相互作用, 激活并增强雌激素受体介导的转录, 调节乳腺上皮细胞的增殖, 与乳腺癌的发生、发展关系密切。任晓东等<sup>[10]</sup>研究发现, Cyclin D 调控乳腺癌细胞的侵袭/转移, 乳腺癌组织中 Cyclin D 蛋白的表达显著高于正常乳腺组织, 并且 Cyclin D 蛋白的表达与乳腺癌腋窝淋巴结转移相关。江咏梅等<sup>[24]</sup>研究发现, Cyclin D 与乳腺癌易感基因 1 (BRCA1) 联合检测诊断乳腺癌, 可有效提高对乳腺癌诊断的灵敏度。Pestell TG 等<sup>[25]</sup>研究表明, 在浸润性乳腺癌患者的基质成纤维细胞中, 当 Cyclin D 的丰度增加大于 30 倍时, 能增强癌症相关成纤维细胞 (CAF) 的表型, 并诱导许多生长因子和趋化因子, 促进乳腺癌上皮细胞增殖并减少乳腺癌上皮细胞凋亡, 增加了乳腺癌巨噬细胞的募集和肿瘤周围血管生成, 与乳腺癌预后不良结局相关。除了对肿瘤恶性行为的影响, Cyclin D 在乳腺癌耐药机制中也发挥着一定作用, 研究发现<sup>[26]</sup>, Cyclin D 的过度表达与患者对他莫昔芬等雌激素类药物的耐药性有关, 这表明针对降低 Cyclin D 水平展开靶向治疗可能会对降低乳腺癌治疗耐药性有一定效果。

**2.2 卵巢癌** 卵巢癌处于妇科肿瘤病死率首位, 5 年存活率低于 45%。因卵巢位于盆腔深处, 早期症状不明显, 大多数卵巢癌患者直至中晚期才被发现, 这是造成卵巢癌高病死率的主要原因<sup>[27]</sup>。因此, 寻找高灵敏度的检测方法对卵巢癌患者进行早期筛查, 针对靶点治疗展开探索对降低卵巢癌患者的病死率具有重要意义。张志磊等<sup>[11]</sup>研究表明, Cyclin D 蛋白的高表达与卵巢癌的病理分级、临床分期及肿瘤细胞的转移有关, 可以用来预测卵巢癌患者的预后情况。近年来有研究发现 Cyclin D 通过被微小 RNA 靶向调控从而影响卵巢癌的发生发展, 如微小 RNA145 通过靶向调控 Cyclin D 影响卵巢癌细胞的迁移和侵袭<sup>[28]</sup>; 抑制 HOTAIR 可上调微小 RNA206 的表达, 从而抑制卵巢癌中 Cyclin D 和 Cyclin D 的表达<sup>[29]</sup>; 微小 RNA16 对 Cyclin D 的靶向调控作用则与卵巢癌治疗中顺铂的耐药性有关<sup>[30,31]</sup>, 因此, 卵巢癌中的 Cyclin D 高表达为解决卵巢癌复发和耐药的问题提供了新的治疗思路。

**2.3 宫颈癌** 宫颈癌的病死率居女性生殖系统恶性肿瘤的第 2 位, 与人乳头瘤病毒 (HPV) 感染、多个性伴侣、吸烟、性生活过早、分娩次数过多、性传播疾病等有关。Cyclin D 在细胞从 G1 转变到 S 相的过程中起重要作用, 而 HPV 的持续感染能够使 Cyclin D 的表达增加, 进而加速细胞周期的进程并参与宫颈上皮内瘤变的疾病进展。邹冬玲等<sup>[12]</sup>研究发现, 微小 RNA29 通过靶向调控 Cyclin D 参与宫颈癌的发生发展, 与正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变组织相比, 宫颈鳞状细胞癌组织中的 Cyclin D 表达水平上调, 且 Cyclin D 表达水平与宫颈鳞癌的病理分级有关, 因此 Cyclin D 在判断宫颈癌的分级及预后评估中具有重要的临床意义。此外, 王宁等<sup>[32]</sup>及梁少强等<sup>[33]</sup>研究发现, Cyclin D 基因位点多态性与汉族女性对宫颈癌前病变 CIN3 的易感性及高危型人乳头状瘤病毒高危型 (HR-HPV) 相关宫颈癌患者放疗敏感性 & 复发或转移风险相关, 推测 Cyclin D 可能是宫颈癌放疗疗效及复发或转移的预测指标。

**2.4 子宫内膜癌** 子宫内膜癌病因目前尚不清楚, 通常分为雌激素依赖型和非雌激素依赖型, 后者预后差。雌激素依赖型子宫内膜癌的患者较年轻, 常伴有肥胖、高血压、糖尿病、不孕或不育及绝经延迟、长期服用单一雌激素药物史等。早期治疗方式以手术切除为主, 辅以放化疗。与其他女性生殖系统恶性肿瘤的治疗不同的是, 孕激素对子宫内膜癌的治疗有一定效果, 常用于晚期或复发子宫内膜癌, 其机制可能是孕激素与子宫内膜癌细胞孕激素受体结合形成复合物进入细胞核, 延缓 DNA 和 RNA 复制, 抑制癌细胞增长。目前关于 Cyclin D 与子宫内膜癌的研究较少, 严蓉蓉<sup>[13]</sup>采用免疫组化法来检测 Cyclin D1 在子宫内膜癌和正常子宫内膜的表达情况, 结果发现 Cyclin D1 在子宫内膜癌中高表达, 其主要存在于细胞核, 部分存在于细胞质, 并认为 Cyclin D1 的过表达与子宫内膜癌患者的年龄、绝经与否、组织学类型、病理分级、淋巴转移等无显著相关, 与临床分期呈正相关。胡观丽等<sup>[34]</sup>研究显示, Cyclin D1 在低分化和肌层浸润深度  $\geq 1/2$  的子宫内膜癌组织中具有较高的阳性表达率, Cyclin D1 在子宫内膜癌中可能促进癌症的形成及进展。因此, 针对细胞内 Cyclin D1 的表达情况开展对子宫内膜癌患者的早期筛查和动态监测, 对监测子宫内膜癌的进展、判断恶性程度和评估患者预后具有一定的临床意义。

## 3 总结

乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等女性恶性肿瘤危害全球女性健康, 影响女性生活质量。由于癌症的发生发展涉及多个抑癌基因及癌基因和多条信号转导通路, 是一个非常复杂的过程, 尽管对女性恶性肿瘤开展了很多研究, 但女性恶性肿瘤的发病

率和病死率仍较高。因此,寻找新的有效的女性恶性肿瘤的靶向治疗点十分必要。Cyclin D 的过度表达与女性恶性肿瘤的发生、发展关系密切,但由于细胞周期调控机制复杂,Cyclin D 与女性恶性肿瘤的关系还需要进一步深入研究,以期更好地为临床治疗提供参考。

#### 参考文献:

- [1]Malumbres M.Cyclin-dependent kinases[J].Genome Biology, 2014,15(122):1-10.
- [2]Musgrove EA,Caldon CE,Barracough J,et al.Cyclin D as a therapeutic target in cancer [J].Nature Reviews Cancer,2011,11(8):558-572.
- [3]Ramos-García P,Bravo M,González-Ruiz L,et al.Significance of cytoplasmic cyclin D1 expression in oral oncogenesis[J].Oral Diseases,2018,24(1-2):98-102.
- [4]高琳琳,宋光.CCND1 基因多态性与胃癌易感性的关系[J].医学研究杂志,2019(1):126-130.
- [5]李丽娜.miR-134 通过介导 CCND1 表达下调抑制食管癌细胞增殖[J].中国老年学杂志,2019,39(21):5356-5358.
- [6]罗雅婷,饶琰,雷阳.胃癌组织中 CD44v6 和 CyclinD1 蛋白的表达特点及意义[J].中国现代普通外科进展,2019(7):563-565.
- [7]黄川锋.miR-326 对非小细胞肺癌增殖、侵袭和凋亡的影响及其调控 CCND1 信号通路的研究[D].武汉大学,2018.
- [8]王秋爽,王琦,孙华文,等.microRNA-138 通过靶向作用于 CCND1 抑制结肠癌细胞增殖 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020,19(7):733-737.
- [9]王增辉,张效通,朴池源,等.miR-147a 通过抑制 CCND1 和 CDK4 的表达对膀胱癌细胞周期和增殖的影响[J].现代肿瘤医学,2020,28(4):525-530.
- [10]任晓东,牛清华.CCND1、MDM2 在乳腺癌中的表达及其对于淋巴结转移和预后的意义 [J]. 中国医疗前沿,2012,7(3): 18-20.
- [11]张志磊,鲁强,马德花,等.FISH 技术检测卵巢上皮性肿瘤组织 CCND1 表达及临床意义[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(22):1789-1792.
- [12]邹冬玲,王冬,周琦.微 RNA-29b 通过调控 cyclin D2 表达参与宫颈癌发生的机制研究[J].肿瘤,2014,34(12):1090-1096.
- [13]严蓉蓉.Pin1 与 CyclinD1 在子宫内膜癌中的表达及意义 [D].泰山医学院,2016.
- [14]Rebecca L,Siegel M,Kimberly D,et al.Cancer Statistics, 2019 [J].CA:A Cancer Journal for Clinicians,2019,69(1):7-34.
- [15]Roskoski R.Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs [J].Pharmacological Research,2016(107):249-275.
- [16]Gao X,Leone GW,Wang H.Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer[J].Adv Cancer Res,2020(148):147-169.
- [17]Jirawatnotai S,Hu Y,Michowski W,et al.A function for cyclin D1 in DNA repair uncovered by protein interactome analyses in human cancers[J].Nature,2011,474(7350):230-234.
- [18]Holnthoner W,Pillinger M,Groger M,et al.Fibroblast Growth Factor-2 Induces Lef/Tcf-dependent Transcription in Human Endothelial Cells [J].Journal of Biological Chemistry, 2002,277(48):45847-45853.
- [19]Sawa-Wejksza K,Kandefer-Szerszen M.Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy[J].Arch Immunol Ther Exp(Warsz),2018,66(2):97-111.
- [20]Solvason N,Wu WW,Parry D,et al.Cyclin D2 is essential for BCR-mediated proliferation and CD5 B cell development [J]. International Immunology,2000,12(5):631-638.
- [21]Wang H,Nicolay BN,Chick JM,et al.The metabolic function of cyclin D3-CDK6 kinase in cancer cell survival[J].Nature,2017,546(7658):426-430.
- [22]赵文文,朱婧颖,韩颖颖.CCND 基因家族成员分子进化分析[J].医学分子生物学杂志,2014,11(3):144-149.
- [23]Casimiro MC,Wang C,Li Z,et al.Cyclin D1 Determines Estrogen Signaling in the Mammary Gland In Vivo [J].Molecular Endocrinology,2013,27(9):1415-1428.
- [24]江咏梅,孙昌瑞,邓君.联合检测乳腺癌易感基因 1 与 Ccnd1 mRNA 在乳腺癌诊断中的应用研究[J].实用医院临床杂志,2014,11(6):67-69.
- [25]Pestell TG,Jiao X,Kumar M,et al.Stromal cyclin D1 promotes heterotypic immune signaling and breast cancer growth[J].Oncotarget,2017,8(47):81754-81775.
- [26]Musgrove EA,Caldon CE,Barracough J,et al.Cyclin D as a therapeutic target in cancer [J].Nature Reviews Cancer,2011,11(8):558-572.
- [27]Webb PM,Jordan SJ.Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J].Best Practice&Research Clinical Obstetrics&Gynaecology, 2017(41):3-14.
- [28]王静,张帆,吴琳娜,等.miR-145 调控 CCND2 蛋白影响卵巢癌细胞的迁移和侵袭[J].医学分子生物学杂志,2019,16(2): 115-119,125.
- [29]Chang L,Guo R,Yuan Z,et al.LncRNA HOTAIR Regulates CCND1 and CCND2 Expression by Sponging miR-206 in Ovarian Cancer [J].Cellular Physiology and Biochemistry, 2018,49(4):1289-1303.
- [30]姚如永,于沙沙,崔竹梅,等.微小 RNA-16 参与上皮性卵巢癌细胞周期调控的实验研究 [J]. 现代妇产科进展,2013,22(10):840-842.
- [31]Noel EE,Yeste-Velasco M,Mao X,et al.The Association of CCND1 Overexpression and Cisplatin Resistance in Testicular Germ Cell Tumors and Other Cancers[J].The American Journal of Pathology,2010,176(6):2607-2615.
- [32]王宁,王诗卓,肖倩,等.CCND1 基因多态性与宫颈 HPV 感染及 CIN3 发病风险的关系研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2012,22(29):61-65.
- [33]梁少强,张宁,黄荣,等.CCND1 基因 G870A 位点多态性对高危型 HPV 相关宫颈癌放疗敏感性的影响[J].中南大学学报(医学版),2015,40(11):1205-1209.
- [34]胡观丽,张晶波,董洁,等.雌激素受体  $\alpha$ 、 $\beta$  及细胞周期蛋白 D1、癌基因蛋白 P21 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J].安徽医药,2019,23(9):1769-1773.

收稿日期:2020-10-28;修回日期:2020-11-30

编辑/杜帆