

KIFC1 在多种肿瘤中表达情况的研究进展

白刻可 王彩霞

佳木斯大学第一附属医院病理科，黑龙江省佳木斯市，154002；

摘要：驱动蛋白家族成员 C1（KIFC1）是驱动蛋白-14 家族蛋白（Kinesin-14 family proteins）C 型驱动蛋白，被认为是负末端定向运动蛋白，通过水解三磷酸腺苷（ATP）、运输囊泡和沿着细胞器移动，在细胞内转运或细胞分裂中发挥重要作用。KIFC1 是在癌前病变和恶性病变中观察到的促进癌细胞存活的蛋白质。有研究表明其在各种癌细胞中的表达增加与肿瘤分期和恶性程度呈正相关。本篇综述主要讨论 KIFC1 在多种恶性肿瘤中的表达情况及研究进展。

关键词：KIFC1；胃癌；膀胱癌；肺癌；乳腺癌；胰腺癌

DOI:10.69979/3029-2808.24.10.008

驱动蛋白家族成员 C1（Kinesin family member C1，KIFC1）是驱动蛋白-14 家族蛋白（Kinesin-14 family proteins）的成员之一，在人类中仅发现了该家族的三个成员，KIFC1（HSET）、KIFC2 和 KIFC3。KIFC1 是一种非必需的驱动蛋白马达蛋白，在有丝分裂期间的微管转运、中心体聚集和纺锤体形成中起关键作用。微管是细胞骨架的基本组成部分，参与有丝分裂，并通过控制细胞增殖和迁移促进肿瘤发展。KIFC1 调节纺锤体长度并控制有丝分裂期间微管的交联和滑动，KIFC1 的消耗会导致细胞增殖减少和早期有丝分裂延迟。

中心体是靠近细胞核的无膜细胞器。它由两个垂直排列的中心粒组成，中心粒周围环绕着不同蛋白质的中心粒周围基质。中心体在细胞周期的合成期（S 期）进行复制，随后在有丝分裂期，它协助建立微管纺锤体以进行染色单体分离。中心体数量或结构的异常，称为中心体扩增（CA），可促进致癌^[29]。纺锤体多极性可导致低度非整倍性和染色体不稳定性，增加了肿瘤内的异质性和癌细胞的转移潜能。细胞周期检查点可以通过促进有丝分裂灾难来阻止含有额外中心体的癌细胞的增殖。然而，癌细胞可以通过将额外的中心体聚集成假双极纺锤体来克服有丝分裂灾难。由于这种现象仅发生在癌细胞中，因此可以将其作为潜在的癌症特异性治疗靶点。KIFC1 对于在具有正常数量中心体的细胞中是非必需的。但对于癌细胞存活是至关重要的，在癌细胞中，KIFC1 是多余中心体聚集的关键，导致假双极纺锤体的形成，有丝分裂纺锤体的形成是抗癌治疗的关键靶点，因为癌细胞与正常细胞相比具有显著更高的复制率^[30]。因此，KIFC1 是一种有吸引力的癌症特异性化疗靶点。KIFC1

被证明参与多种肿瘤的发生、发展过程。

1 KIFC1 在胃癌中的研究

胃癌（Gastric cancer，GC）是全球第五大最常诊断的癌症和第三大癌症相关死亡原因。近几十年来，已经报道了可能有助于胃癌发生的各种异常分子改变。基于这些改变，已经确定了用于 GC 诊断、预后和靶向治疗的新生物标志物。尽管治愈性治疗模式取得了许多进展，但 GC 的预后仍然很差，观察到的 5 年生存率低于 30%^[1]。球状集落形成是表征肿瘤干细胞的有效模型，有研究表明，在两个 GC 细胞系中，KIFC1 在球形体形成细胞中的表达比亲代细胞高 >2 倍。与阴性对照 siRNA 转染相比，KIFC1 siRNA 转染后，MKN-45 细胞的球的数量和大小均显著减少。结果表明 KIFC1 的敲除抑制了球体的形成，KIFC1 在 GC 中过表达^[2]。KIFC1 可能在癌症干细胞中扮演着重要角色。

microRNA（miRNAs）是一种小的非编码 RNA，与其下游 mRNA 的 3' -非翻译区（3' -UTR）序列结合，介导相应 mRNA 的降解或抑制其降解。大量研究表明，microRNAs 的异常表达与胃癌的发生发展有关。Cao FU 等人^[3]通过 Targetscan 数据库预测 KIFC1 作为 miR-635 的潜在下游靶点，通过 qRT-PCR 检测 miR-635 在正常胃组织和胃癌组织中的表达，证明 miR-635 在胃癌中低表达，并且 miR-635 表达失调与临床病理参数显著相关。此外，通过体外实验证明 miR-635 可以显著阻碍 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭。同时，KIFC1 的表达显著增高。此外，miR-635 对 KIFC1 具有负调控作用。miR-635 可靶向 KIFC1，抑制胃癌细胞的增殖，迁移和侵袭。总而

言之, 研究表明, miR-635 在胃癌中低表达, 并通过调控 KIFC1 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。以上几个方面均说明了 KIFC1 可以促进 GC 的增殖, 故研究 KIFC1 与 GC 临床病理学相关性的关系及其相关的通路可以为今后临床研究及治疗提供新的靶点。

2 KIFC1 在膀胱癌中的研究

膀胱癌 (Bladder cancer, BC) 是全球第 11 大最常诊断的癌症, BC 可分为非肌肉侵袭性 BC 和肌肉侵袭性 BC (MIBC) 两种。MIBC 最终会发生远处转移, 导致 5 年生存率 <50%^[4]。以顺铂为基础的化疗是根治性膀胱切除术后复发患者的标准一线治疗。然而, 由于顺铂耐药, 大多数患者几乎没有获益。因此, 明确肿瘤进展和顺铂耐药的分子生物学机制是 BC 研究的迫切需要。有研究发现, KIFC1 在 BC 中的发生发展起着关键作用, 在 BC 患者组织中, KIFC1 阳性与高 T 分期和淋巴结转移有关。Kaplan-Meier 分析显示, KIFC1 阳性病例预后差。通过机理研究表明, siRNA 沉默 KIFC1 可增加 BC 细胞对顺铂的敏感性。生存分析显示, KIFC1 阳性的 BC 患者接受以顺铂为基础的化疗后, 预后较差。KIFC1 阳性病例与 PD-L1 阳性病例相关, 在接受阿替唑单抗治疗的 BC 患者中, KIFC1 的高表达与良好的预后相关。在以顺铂为基础的化疗方案治疗的 BC 患者中, KIFC1 阳性患者预后不良^[5]。这些结果表明, KIFC1 可能是一种潜在的药物选择生物标志物和治疗靶点。有相关机制性的研究表明, KIFC1 通过 Akt/GSK 3 β 信号传导诱导上皮-间质转化 (EMT) 并增强 BC 的增殖、迁移和转移, BC 细胞在体外和体内均增殖、迁移和转移。KIFC1 通过促进 BC 的侵袭性而发挥重要的致癌作用。

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 是融合诱导细胞进入有丝分裂细胞周期的许多信号事件的蛋白质。CDK4/6 抑制剂 (PD) 已被证明具有治疗癌症的效力, 但仅与激素或靶向治疗联合使用。Kositz J 等人^[6]通过 qPCR 和免疫印迹证实了 PD 治疗后, KIFC1 和 MCM 6 下调。针对 KIFC1 和 MCM 6 两者的抑制剂与 PD 的组合导致细胞生长的协同抑制。通过机理研究表明, KIFC1 是对 PD 应答的下游靶标。总的来说, KIFC1 的过表达可能是癌细胞对 CDK4/6 抑制剂治疗的抵抗机制, 这些联合疗法应被视为治疗癌症的新策略。

3 KIFC1 在肺癌中的研究

肺癌 (Lung cancer, LC) 是影响人类健康的常见恶性肿瘤, 近年来在中国和世界范围内其发病率和死亡率迅速上升。从这些发病率来看, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占所有肺癌病例的 85%, 而肺腺癌 (LUAD) 占肺癌发病率的 40% 以上^[7]。目前, 尽管免疫治疗和手术干预取得了实质性进展, 但 LUAD 的预后很差。因此, 迫切需要确定新的预后因素和免疫相关的治疗靶点。已经有研究表明, 与正常肺组织相比, KIFC1 在肺癌组织中的 mRNA 和蛋白质水平均显著提高。KIFC1 的表达与性别、病理分期、TMN 分期显著相关。生存分析显示, KIFC1 表达增高与肺癌患者的总生存期、首次进展生存期和进展后生存期差相关。KIFC1 的上调与细胞周期和 TP53 信号通路的富集有关。此外, KIFC1 的过度表达与肺癌组织中 TP53 基因突变呈正相关。体外实验结果表明, KIFC1 抑制剂能显著抑制肺癌细胞的增殖和侵袭^[8]。总之, KIFC1 是一种不良预后生物标志物, 高 KIFC1 水平的患者可能从靶向治疗中获益。转化生长因子 β (TGF- β) 作为主要能够诱导上皮间质转化 (EMT) 的重要信号传导途径, 在各种癌症的进展中发挥多种作用。许多研究表明, TGF- β /SMAD 信号的激活与非小细胞肺癌的扩张、转移和对化疗的敏感性相关。有相关机制性的研究表明, KIFC1 通过诱导 EMT 和 TGF- β /SmadD 信号促进 NSCLC 的进展, 提示 KIFC1 可能通过调节 TGF- β /SMAD 信号而促进肿瘤的增殖和转移^[9]。为 NSCLC 的治疗提供了一个潜在的治疗靶点。

癌细胞的一个重要特征是 DNA 甲基化状态的变化, 这是表观遗传机制之一。众所周知, DNA 低甲基化与癌症分期相关, 并且全基因组 DNA 甲基化 (低甲基化) 随着原发性病变向转移性癌症的进展而减少。有研究发现, 在高非甲基化患者中 KIFC1 基因表达的增加是显著的, 这表明基因表达的增加可能是由于非甲基化。根据 KIFC1 基因甲基化与表达状态的相关性, 该基因表达增加的原因之一可能是由于非甲基化^[10]。因此, KIFC1 可以作为 LC 患者的致癌基因, KIFC1 基因的甲基化可能是一个潜在的生物标志物, 用于确定 LC 中鳞状细胞癌的亚型。

4 KIFC1 在乳腺癌中的研究

三阴性乳腺癌 (TNBC) 是一种乳腺癌 (Breast cancer, BC) 亚型, 其特征在于缺乏三种标志性受体: 雌激素受体 (ER)、孕酮受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2)。

TNBC 发生在约 10–20% 的确诊 BC 患者人群中,与其他 BC 亚型相比更具侵袭性^[11]。ELK1 是 ETS 结构域的三元复合因子 (TCF) 亚家族的成员,通过 ETS 结构域增强 ELK1 与 DNA 的结合活性,从而连接到靶基因启动子以调节下游蛋白质表达和活性。2023 年 Yang BL 等人^[12]研究发现,ELK1 和 KIFC1 在 BC 中的上调,并发现 ELK1 可结合 KIFC1 启动子以促进 KIFC1 转录。ELK1/KIFC1 轴通过增加谷胱甘肽 (GSH) 合成而降低细胞中活性氧 (ROS) 水平,从而促进 BC 细胞增殖。因此,ELK1/KIFC1 可能是 BC 治疗的潜在靶点。

非洲裔美国人 (AA) 女性患 TNBC 的可能性是欧洲血统女性的两倍。此外,患有 TNBC 的 AA 女性比他们的欧洲美国人 (EA) 同行呈现出更具侵略性的疾病过程。有相关机制性的研究表明,KIFC1 敲除 (KO) 显著抑制 AA TNBC 细胞的增殖、迁移和侵袭,但不抑制 EA TNBC 细胞。RNA 测序分析显示,与 EA 的 TNBC 细胞系相比,AA 的 TNBC 细胞系中 KIFC1 KO 后参与细胞迁移、侵袭和转移的基因显著下调^[13]。总的来说,KIFC1 在 AA 患者中驱动 TNBC 进展和转移的作用比 EA 患者更强,并且 KIFC1 可能是患有 TNBC 的 AA 患者的关键治疗靶点。

5 KIFC1 在胰腺癌中的研究

胰腺导管腺癌 (Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是胰腺中最常见、最具侵袭性的恶性肿瘤,诊断时可切除 PDAC 的患者比例仅为 10–20%。尽管最近在阐明 PDAC 肿瘤生物学和开发新的治疗方法方面取得了进展,但其平均 5 年生存率仅为 11%^[14]。因此,有必要为 PDAC 的治疗策略寻找新的分子靶标。Akira Ishikawa 等人^[15]研究发现,KIFC1 的高表达与肿瘤大小和不良的总生存率显著相关。单因素和多因素分析显示,KIFC1 的表达是影响 PDAC 预后的因素。至于肿瘤干细胞标志物,KIFC1 表达倾向于与 CD44 显著共表达。转染 KIFC1 小干扰 RNA (siRNA) 的 PDAC 细胞的生长和球形集落形成均显著低于阴性对照 siRNA 转染的细胞。因此,KIFC1 是 PDAC 的独立预后因子,可能是 PDAC 治疗的新靶点。

DEAD/H box RNA 解旋酶 DDX 6 (rck/p54) 含有一个 Asp-Glu-Ala-Asp 氨基酸保守基序,在调节 RNA 二级和三级结构中起着关键作用。DDX 6 过表达可促进 PC 细胞增殖和细胞周期转换,抑制细胞凋亡,加速肿瘤形成,而 DDX 6 敲低则相反。DDX 6 对 PC 有积极的影响。

有相关机制性的研究表明,DDX 6 正调控 KIFC1 的表达。KIFC1 过表达增强 DDX 6 敲低的 PC 细胞的增殖能力,并抑制其凋亡。相比之下,DDX 6 过表达逆转了 KIFC1 沉默对肿瘤增殖的抑制作用。这表明 DDX 6 介导的致癌作用可能是通过上调 KIFC1 表达来实现的。在 PC 细胞中也观察到 KIFC1 对细胞周期的积极影响,并且 KIFC1 过表达增加了细胞增殖。DDX 6 作为上游因子调节下游因子 KIFC1 的表达。它形成 DDX 6/KIFC1 轴,有助于 PC 细胞的细胞分裂,进而促进胰腺肿瘤的生长^[15]。总之,KIFC1 在多种肿瘤疾病的发生、发展过程中发挥作用,且已经成为许多肿瘤的潜在靶点。并且,在敲除肿瘤中的 KIFC1 基因之后,肿瘤的增殖活性、表达情况均显著下降,为胰腺导管腺癌的诊断和治疗提供了创新的候选靶点。

6 小结

KIFC1 参与多种肿瘤的发生、发展过程。KIFC1 在多种肿瘤中高表达提示该因子可能参与肿瘤的形成及进展,其过表达严重影响恶性肿瘤的发展进程。经过仔细比较,KIFC1 可能是一个有前途的化疗靶点。一方面,KIFC1 抑制剂的副作用理论上是可以避免的。KIFC1 在正常细胞中具有的功能,包括促进精子发生、囊泡运输和无核小体纺锤体形成,似乎是至关重要的。但是 KIFC1 的存在仅限于某些细胞类型:生殖细胞和成纤维细胞,并且 KIFC1 在大多数不会进行无中心体细胞分裂的体细胞中仍然是多余的。另一方面,KIFC1 在癌细胞有丝分裂过程中的重要性以及其在正常体细胞的一般生物过程中的可分配性揭示了其作为化疗靶点的巨大潜力。通过确保一定水平的额外中心体和遗传不稳定性,KIFC1 还有助于增强肿瘤的恶性程度。此外,KIFC1 还具有主动延迟细胞分裂后期的能力,扰乱 Mad 1、Mad 2 之间的平衡,提高 Aurora-B 激酶的活性,为完成中心体聚集争取足够的时间。通过保护生存素免于泛素化,KIFC1 为肿瘤恶性提供辅助帮助。KIFC1 在癌细胞中的这些功能证明了其在癌细胞存活和恶性过程中的重要性和不可或缺性。故深入研究 KIFC1 与其相关恶性肿瘤之间的作用机制和表达情况,并深入研究其参与的细胞信号转导通路,为多种癌症的诊断和治疗提供了新的靶点及研究方向。

参考文献

- [1] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of Gastric Cancer[J/OL]. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2020, 18(3): 534-542.
- [2] OUE N, MUKAI S, IMAI T, et.al. Induction of KIFC1 expression in gastric cancer spheroids[J/OL]. Oncology Reports, 2016, 36(1): 349-355.
- [3] CAO F Y, ZHENG Y B, YANG C, et.al. miR-635 targets KIFC1 to inhibit the progression of gastric cancer[J/OL]. Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research, 2020, 68(8): 1357-1363.
- [4] WITJES J A, BRUINS H M, CATHOMAS R, et.al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines[J/OL]. European Urology, 2021, 79(1): 82-104.
- [5] SEKINO Y, PHAM Q T, KOBATAKE K, et.al. KIFC1 Is Associated with Basal Type, Cisplatin Resistance, PD-L1 Expression and Poor Prognosis in Bladder Cancer[J/OL]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(21): 4837.
- [6] KOSITZA J, NGUYEN J, HONG T, et.al. Identification of the KIF and MCM protein families as novel targets for combination therapy with CDK4/6 inhibitors in bladder cancer[J/OL]. Urologic Oncology, 2023, 41(5): 253.e11-253.e20.
- [7] SHI J, HUA X, ZHU B, et.al. Somatic Genomics and Clinical Features of Lung Adenocarcinoma: A Retrospective Study[J/OL]. PLoS medicine, 2016, 13(12): e1002162.
- [8] LI X, WANG S, RUAN P, et.al. High expression of KIFC1 is a poor prognostic biomarker and correlates with TP53 mutation in lung cancer[J/OL]. Medicine, 2024, 103(10): e37286.
- [9] LIU Y, YE W, MIAO X, et.al. KIFC1 aggravates non-small-cell lung cancer cell proliferation and metastasis via provoking TGF- β /SMAD signal[J/OL]. Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France), 2023, 69(14): 293-299.
- [10] CELIK B, PASIN O, SEN S, et.al. DNA methylation of KIFC1 gene in determination of histological diagnosis, prognosis and metastasis of lung cancer[J/OL]. Pathology, Research and Practice, 2023, 249: 154742.
- [11] KUMAR P, AGGARWAL R. An overview of triple-negative breast cancer[J/OL]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2016, 293(2): 247-269.
- [12] YANG B, WANG H, XIAO J, et.al. ELK1/KIFC1 axis promotes breast cancer cell proliferation by regulating glutathione metabolism[J/OL]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2023, 49(8): 2175-2184.
- [13] GARLAPATI C, JOSHI S, YANG C, et.al. A novel role for KIFC1-MYH9 interaction in triple-negative breast cancer aggressiveness and racial disparity[J/OL]. Cell communication and signaling: CCS, 2024, 22(1): 312.
- [14] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et.al. Cancer statistics, 2023[J/OL]. CA: a cancer journal for clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [15] ISHIKAWA A, FUJII H, FUKUI T, et.al. Expression of kinesin family member C1 in pancreatic ductal adenocarcinoma affects tumor progression and stemness[J/OL]. Pathology, Research and Practice, 2023, 241: 154277.