

HSPA8 在恶性肿瘤组织中表达及意义的研究进展

张雪艳

(大理大学第五附属医院/保山市人民医院,云南 保山 678000)

【摘要】70kDa 热休克蛋白 8(HSPA8)是热休克蛋白 70 中的一员,HSPA8 高表达与多种致癌活性和信号通路密切相关,可促进肿瘤细胞的生长,往往预示肿瘤患者预后不良。本文对 HSPA8 在三阴性乳腺癌、结直肠癌和急性髓系白血病中的表达及意义进行综述,旨在挖掘 HSPA8 的临床价值,为寻找恶性肿瘤的潜在治疗靶点提供新思路。

【关键词】HSPA8;乳腺癌;结直肠癌;急性髓系白血病

【中图分类号】R73 **【文献标识码】**A **DOI:**10.11851/j.issn.1673-1557.2025.01.020

热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)与肿瘤细胞的增殖和转移有关,近年来在肿瘤研究领域备受瞩目。70kDa 热休克蛋白 8(heat shock 70kDa protein 8, HSPA8)作为高表达的 HSP70 中的一员,是一种合成表达的分子伴侣,在细胞应激反应中起着不可或缺的作用。HSPA8 在各种癌细胞中呈过表达状态,对癌细胞的发生发展起着重要作用。HSPA8 缺失会抑制细胞生长、诱导细胞凋亡和使细胞周期停滞。本文对 HSPA8 在三阴性乳腺癌、结直肠癌和急性髓系白血病中的表达及意义进行综述,旨在为挖掘 HSPA8 的临床价值,寻找恶性肿瘤的潜在治疗靶点提供新思路。

1 HSPA8 影响恶性肿瘤发生发展的潜在机制

目前,越来越多的证据支持免疫细胞浸润影响肿瘤发生发展,进而影响患者预后和免疫治疗的效果^[1]。流式细胞仪研究发现,在 MRL/Lpr 狼疮易感小鼠的脾脏中,HSPA8 在 B 细胞、T 细胞和特异性活化 T 细胞上的表达增加^[2]。HSPA8 与免疫细胞的浸润程度有关,其 mRNA 表达与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞的丰度具相关性。HSPA8 在 CD4⁺T 细胞呈递多肽抗原的不同关键步骤中发挥核心作用,可能参与调节 T 细胞和 B 细胞的激活^[3]。

HSPA8 的高表达与多种致癌活性和信号通路密切相关,如 PI3K-Akt、钙信号通路和 VEGF/VEGFR2-PI3K-AKT 等^[4]。HSPA8 作用于这些信号通路后,能够诱导内皮细胞的增殖与迁移过程,并通过抑制胱天蛋白酶-9 的表达来促进血管生成和肿瘤生长,同时减少癌细胞凋亡。PI3K 信号通路的改变与血管生成、肿瘤增殖过程以及对细胞凋亡的抑制作用有着紧密的关联。此外,肿瘤基因的激活突变(如 PIK3CA、Akt 和 mTOR 等)以及肿瘤抑制基因(如 INPP4B 和 PTEN 等)的失活突变也与癌症的进展、治疗药物的耐药性密切相关^[5]。

2 HSPA8 在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中的表达及意义

乳腺癌是常见危害妇女生命健康的癌症之一^[6]。2020 年,全球新增癌症患者约 1930 万例。其中,女性乳腺癌患者占 11.7%,首次超过肺癌的 11.4%,成为当年全球新增病例数量最多的癌症类型^[7]。TNBC 是乳腺癌的一种亚型,其雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2 均为阴性^[8]。因缺乏有效的临床治疗靶点,且内分泌治疗难以奏效, TNBC 成为当下极具治疗挑战性的恶性肿瘤,目前仅有化疗和放疗这两种较为有效的临床治疗手段,但复发风险很高。Ying 等^[9]研究发现, HSPA8 的表达与 TNBC 患者的淋巴结转移、T 分期及 N 分期密切相关, HSPA8 高表达预示 TNBC 患者的总生存期和无进展生存时间较短, HSPA8 高表达是 TNBC 患者预后不良的独立危险因素。应必成^[10]研究显示, HSPA8 在 TNBC 癌组织中的定位呈现于细胞质和细胞核之中,且 HSPA8 在 TNBC 癌组织中的表达水平高于其在非癌组织中的表达,其表达与组织学分级、美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期、淋巴结转移情况密切相关, TNBC 患者总生存时间缩短的独立危险因素是 HSPA8 高表达、AJCC 分期晚、出现淋巴结转移。该研究还显示, HSPA8 在 TNBC 患者中的高表达与较差的生存预期相关,即 HSPA8 高表达往往预示着患者的生存状况不太乐观。

肿瘤的生长和存活常伴随着分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)的高活性,而高活性的 CMA 对维持糖酵解的增强状态,以满足快速增殖的生物能源需求至关重要。在低氧环境、长期饥饿状态、氧化应激或 DNA 损伤等不利条件下,伴侣蛋白 Hsc70 可以与不同的辅酶结合,从而诱导自噬并保护肿

瘤细胞免于细胞死亡。TNBC 具有侵袭速度快、易早期复发和转移的特点。有研究发现, TNBC 具有更高的自噬水平^[11], 提示自噬与肿瘤细胞侵袭性有关, 并可能增强其在转移过程中对细胞压力的耐受能力。HSPA8 作为伴侣蛋白, 能够识别并结合需要被降解的底物蛋白, 是 CMA 通路的关键调控因子。因此, HSPA8 可能通过调节 CMA 通路来影响 TNBC 患者的预后。

在 TNBC 癌组织中, HSPA8 的高表达还可能与 CD4⁺T 细胞的浸润增加有关。癌症细胞中的 HSPA8 能与肿瘤特异性抗原肽结合, 促进宿主免疫系统对其进行识别。HSPA8 还能通过诱导抗原呈递细胞成熟来促进 Th 细胞转化为 Th1 细胞, 从而直接激活 $\gamma\delta$ T 细胞和 NK 细胞。NK 细胞是一种具有细胞毒性的淋巴细胞, 是先天免疫系统的重要组成部分, 它在增强 TNBC 抗肿瘤免疫中的作用已被广泛研究。有研究发现, 在 75 例接受一线治疗的 TNBC 患者中, 其基线循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 的数量与外周血 NK 细胞呈正相关^[12]。基线 CTC 与外周血 NK 细胞计数相结合可以更准确地评估 TNBC 住院患者的无进展生存率。NK 细胞还是抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 的主要效应细胞, 能有效杀死肿瘤靶细胞, 在抗体治疗中发挥重要作用。体内外研究表明, 组织因子靶向抗体样嵌合受原抗体阳性 NK 细胞对 TNBC 癌细胞具有直接杀伤作用^[13]。阿维单抗是一种人类免疫球蛋白抗 PD-L1 单克隆抗体, 可触发针对一组 TNBC 癌细胞的 ADCC, 并增强 NK 细胞介导的细胞毒性。因此, HSPA8 或许能通过激活 NK 细胞而直接杀死 TNBC 癌细胞。

然而, 目前 HSPA8 在乳腺癌中作用的评估仅基于数据库和一些实验, 这些实验尚未在人体内得到证实, 仍需要进一步的探索。尽管 HSPA8 的表达及意义已在临床标本中得到验证, 且结果与公共数据集的结果相似, 但由于病理数据的微小差异和 TNBC 患者的数量较少, 可能导致一些偏差。目前, HSPA8 参与细胞周期调节和免疫浸润过程的分子机制和信号通路尚不清楚, 还需要深入研究。

3 HSPA8 在结直肠癌中的表达及意义

据世界卫生组织统计, 结直肠癌是 2021 年全球范围内致死率位居第二的癌症^[14]。早期结直肠癌患者对手术和化疗有良好的反应, 但晚期结直肠癌患者则缺乏有效的临床干预, 5 年生存率低于 14%^[15]。约 12% 的转移性结直肠癌患者会发生 BRAF V600E 突变, 该突变可导致标准化疗失败, 使患者总生存期缩短至 11 个月左右, 是结直肠癌患者重要的预后生物标志

物^[16]。尽管 BRAF V600E 特异性抑制剂 (如达拉菲尼和康奈非尼) 在黑色素瘤中显示出高达 80% 的应答率, 但在结直肠癌中的应答率仅为 5%, 且其潜在的分子机制尚不清楚^[17]。BRAF V600E 突变患者对靶向药物的低应答率可能归因于下游 MAPK 级联的内在旁路激活, 包括 EGFR-CRAF-MEK 通路。另外, 其他致癌途径 (如 PI3K-Akt 途径) 的外源性激活也可能导致对药物无应答。BRAF 和 MEK 抑制剂联合使用, BRAF、EGFR 和 MEK 抑制剂联合使用, BRAF 和 PI3K 抑制剂联合使用, BRAF、PI3K 和 EGFR 抑制剂联合使用的有效率分别为 12%、21%、23% 和 32%^[18]。这些研究进展令人鼓舞, 促使人们探索导致 BRAF V600E 突变的结直肠癌患者预后不良的其他分子机制。

HSPA8 已被公认为自身免疫性疾病的动脉粥样硬化靶点。有研究表明, 蛋白质降解主要依赖泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统来实现, 该过程对于维持细胞稳态极为关键, 其失调与肿瘤的发生发展密切相关^[19]。HSPA8 作为 CMA 的关键调节因子, 在多种癌症类型中表达上调, 故而被认为是一种预测性生物标志物。Li 等^[17] 研究提示, HSPA8 的表达上调是 BRAF V600E 突变的结直肠癌患者预后不良的潜在原因, 它激活了 Wnt/ β 通过 caveolin-1 (CAV1) 依赖性机制的连环蛋白信号通路。CAV1 可以通过在细胞质中捕获 β -连环蛋白, 阻止其进入细胞核。HSPA8 通过 KIFSN 基序与 CAV1 相互作用, 促进 CAV1 的 CMA 依赖性降解, 从而释放 β -连环蛋白进入细胞核并激活 Wnt 通路。此外, HSPA8 的小分子抑制剂 VER155008 使 BRAF V600E 突变的结直肠癌细胞对 BRAF 抑制剂敏感。

BRAF V600E 突变是转移性结直肠癌患者非常重要的预后生物标志物, 但即使在 BRAF 靶向治疗后, 患者的预后也可能不佳^[20]。最近的研究表明, 几种促生存途径 (如 PI3K 途径、自噬和代谢相关途径) 可能导致机体对 BRAF 靶向治疗的低反应。Li 等^[17] 通过基因集富集分析方法分析了一个数据集 (GSE98314), 该数据集包含使用或不使用 BRAF V600 抑制剂达拉菲尼治疗的肿瘤细胞中的差异基因表达, 这表明自噬体基因集 (111 个基因) 可能在 BRAF 靶向治疗的反应中发挥关键作用。随后, 在 TCGA 数据库中检测与 BRAF 共表达的基因, 并鉴定出 71 个重叠基因^[21]。根据 CHIP-qPCR 测定, 这些转录因子的表达水平没有明显改变, 而 BRAF V600E 增加了与 c-Myc 和 HSPA8 启动子的结合率。此外, 当过度表达 c-Myc 时, HSPA8 的表达水平上调, HSPA8 和 c-Myc 的表达呈正相关, 表明 c-Myc 可能是 BRAF V600E 细胞中 HSPA8 表达上调的原因。为了进一步评估 HSPA8 在结直肠癌发生发展中的作用, 该研究评估了 25 个结直肠癌患者组织中 HSPA8 的蛋白水

平,经免疫组织化学分析显示,与邻近的正常组织相比,HSPA8在结直肠癌组织中的表达增加。TCGA数据库和GSE20916数据集的分析也一致观察到结直肠癌患者HSPA8 mRNA表达的增加^[21]。HSPA8的表达在肿瘤组织中显著提高,这与结直肠癌患者的不良预后高度相关。HSPA8蛋白水平与几种结直肠癌细胞系的迁移能力呈正相关,包括HCT116、HT29、SW480、SW48、SW620、RKO和LOVO,其中RKO和HT29的基因型即为BRAF V600E,只不过RKO表达较高的HSPA8水平,而HT29则表达较低的HSPA8水平。

4 HSPA8在急性髓系白血病中的表达及意义

急性髓系白血病是一种常见的骨髓瘤,其临床结果高度异质。大多数急性髓系白血病患者核型正常,其中一些患者化疗巩固效果较好,但仍有部分预后不良,老年、无能力接受强化化疗以及复发的急性髓系白血病患者的治疗仍然是一个挑战。因此,寻找新的急性髓系白血病患者生物标志物,以对预后系统进行分层是近年来的热点之一。因不存在染色体异常,细胞遗传学正常急性髓系白血病(cytogenetically normal AML, CN-AML)为生物标记识别提供了一个理想的平台。

降低HSPA8的表达有利于抑制癌细胞的增殖,且HSPA8可作为癌细胞生存能力与自噬的调节剂发挥作用。HSPA8可增强BCL2L11/BIM mRNA的稳定性,可在BAG4、STUB1、HIP、HSP40等蛋白的帮助下调节造血细胞总数,还可促进BCR/ABL诱导的慢性粒细胞白血病细胞的存活。Li等^[22]研究发现,HSPA8在急性髓系白血病队列中的表达水平高于健康队列,在多个急性髓系白血病数据集中,HSPA8的高表达与较差的临床结果有关。通过单变量和多变量COX分析,HSPA8的高表达与更短的总生存期相关,并且是CN-AML患者生存的独立预后因素。AUC-ROC生存模型分析进一步表明,HSPA8表达是预测CN-AML和老年急性髓系白血病患者1年和3年生存率的一个有价值的变量。这些发现强调了HSPA8在急性髓系白血病发病机制中的潜在作用。此外,细胞遗传学异常急性髓系白血病患者HSPA8表达水平较高,提示HSPA8的高表达可能与细胞遗传学异常急性髓系白血病患者不良反应有关。Li等^[22]进一步分析了HSPA8表达对其他急性髓系白血病患者亚组生存的预测作用,结果发现,HSPA8不能预测有核型异常的急性髓系白血病患者存活率,但在HSPA8表达水平较高的患者中,FLT3突变的发生率更高。另有研究显示,HSPA8/HSC70与HSP90结合可形成HSP90/HSC70蛋白复合物,能显著提高其ATP酶的活性^[23];同时,FLT3蛋白和HSP90可以包含在多蛋白复合体中。上述两项研

究强调了FLT3和HSPA8的潜在关系。有研究提示,组成型PI3K活性与60%的急性髓系白血病患者总生存期和无病生存期缩短有关^[24],异常启动的PI3K-Akt信号通路因激活上游癌基因(FLT3-ITD、KIT、NRAS等)而与不良预后相关。

通过分析CN-AML患者中miRNA-mRNA调控网络发现,差异表达最为显著的miRNA分别为hsa-miR-1269a、hsa-miR-508-3p以及hsa-miR-203a。这些miRNA于各类恶性肿瘤中均呈现出异常表达态势,且在肿瘤发生的病理机制进程中发挥着重要作用^[25]。然而hsa-miR-1269a和hsa-miR-203a不存在于miRNA-mRNA网络中,鉴于其与HSPA8表达之间可能存在未知的调节机制或间接调节作用,后续仍需开展更多的研究工作,以便证实它们之间的相关性。在HSPA8高表达组中,肿瘤抑制剂如KLF12、PRKG1、TRPS1、NOTCH1和RORA可下调HSPA8的表达^[26]。TRPS1被hsa-miR-374c-5p和hsa-miR-218-5p预测为靶向作用对象,其能够抑制GATA转录,进而可延长急性髓系白血病患者总生存期。hsa-miR-30a-5p的预测靶点NOTCH1在HSPA8高表达组中表达下调,并且NOTCH1的过表达可能抑制体内急性髓系白血病细胞的生长。hsa-miR-153-5p还可以下调RORA的表达,而RORA表达的增加与急性髓系白血病总体生存率的提高有关^[27]。上述研究结果共同揭示了miRNA与HSPA8高表达相关转录因子之间,以及与急性髓系白血病中HSPA8致癌相关的复杂网络之间可能存在的关系。HSPA8在急性髓系白血病中呈高表达状态,且HSPA8高表达是CN-AML患者预后不良的潜在危险因素。HSPA8的高表达和癌症相关基因组的改变存在关联,其中涉及癌基因的上调以及肿瘤抑制剂的下调等。与HSPA8在急性髓系白血病发病中发挥的作用相比,相关研究却显示,HSPA8与慢性髓系白血病的发病进展无关^[28],未来的研究将进一步探讨急性髓系白血病细胞的异常功能及其发病机制。

5 小结与展望

HSPA8在TNBC、结直肠癌和急性髓系白血病中呈高表达状态,HSPA8的高表达会对肿瘤细胞的生长起到促进作用,并往往预示着不良预后。然而,目前较多的研究仍以网络药理学分析为主,临床研究样本量较少,需要更多的基础及临床研究进一步揭示HSPA8对恶性肿瘤的影响机制,为恶性肿瘤的精准靶点治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] MILANI A, BASIRNEJAD M, BOLHASSANI A. Heat-shock

- proteins in diagnosis and treatment: an overview of different biochemical and immunological functions [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(3): 215-239.
- [2] PAGE N, GROS F, SCHALL N, et al. HSC70 blockade by the therapeutic peptide P140 affects autophagic processes and endogenous MHC II presentation in murine lupus [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70(5): 837-843.
- [3] AUGER I, ESCOLA J M, GORVEL J P, et al. HLA-DR4 and HLA-DR10 motifs that carry susceptibility to rheumatoid arthritis bind 70-kD heat shock proteins [J]. *Nature Medicine*, 1996, 2(3): 306-310.
- [4] 韦珏伶, 向骁, 赵凌云, 等. HSP90AA1/HSPA8 在合并抑郁情绪的肝癌患者中的表达及临床意义 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(5): 387-394.
- [5] DOMCHEK S M, POSTEL-VINAY S, IM S A, et al. Phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): updated results in patients with germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic breast cancer (MBC) [J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(5): 477.
- [6] ZHANG Y Y, CHEN H Y, MO H N, et al. Single-cell analyses reveal key immune cell subsets associated with response to PD-L1 blockade in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(12): 1578-1593. e8.
- [7] COPELAND R L, KANAAN Y. New targets in triple-negative breast cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2021, 21(12): 744.
- [8] SATO K, PADGAONKAR A A, BAKER S J, et al. Simultaneous CK2/TNIK/DYRK1 inhibition by 108600 suppresses triple negative breast cancer stem cells and chemotherapy-resistant disease [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 4671.
- [9] YING B C, XU W T, NIE Y, et al. HSPA8 is a new biomarker of triple negative breast cancer related to prognosis and immune infiltration [J]. *Disease Markers*, 2022(2022): 8446857.
- [10] 应必成. HSPA8 在三阴性乳腺癌中的表达及其与预后的关系 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [11] COCCO S, PIEZZO M, CALABRESE A, et al. Biomarkers in triple-negative breast cancer: state-of-the-art and future perspectives [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(13): 4579.
- [12] LIU X R, RAN R, SHAO B, et al. Combined peripheral natural killer cell and circulating tumor cell enumeration enhance prognostic efficiency in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2018, 30(3): 315-326.
- [13] HU Z W. Tissue factor as a new target for CAR-NK cell immunotherapy of triple-negative breast cancer [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 2815.
- [14] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [15] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. *Cancer Statistics, 2021* [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [16] GROTHEY A, FAKIH M, TABERNERO J. Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 959-967.
- [17] LI B W, HUI M, QIN S Y, et al. HSPA8 activates Wnt/ β -catenin signaling to facilitate BRAF V600E colorectal cancer progression by CMA-mediated CAV1 degradation [J]. *Advanced Science (Weinh)*, 2024, 11(3): e2306535.
- [18] SCHELLENS J H M, GEEL R V, BENDELL J C, et al. Abstract CT136: Final biomarker analysis of the phase I study of the selective BRAF V600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab with or without the α -specific PI3K inhibitor alpelisib (BYL719) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer [J]. *Cancer Research*, 2015, 75(S15): CT136.
- [19] KHOSLA R, HEMATI H, RASTOGI A, et al. miR-26b-5p helps in EpCAM⁺ cancer stem cells maintenance via HSC71/HSPA8 and augments malignant features in HCC [J]. *Liver International*, 2019, 39(9): 1692-1703.
- [20] VASAIKAR S, HUANG C, WANG X J, et al. Proteogenomic analysis of human colon cancer reveals new therapeutic opportunities [J]. *Cell*, 2019, 177(4): 1035-1049.
- [21] KHAN A, FORNES O, STIGLIANI A, et al. JASPAR 2018: update of the open-access database of transcription factor binding profiles and its web framework [J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(D1): D260-D266.
- [22] LI J, GE Z. High HSPA8 expression predicts adverse outcomes of acute myeloid leukemia [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 475.
- [23] WOO J A, LIU T, ZHAO X Y, et al. Enhanced tau pathology via RanBP9 and Hsp90/Hsc70 chaperone complexes [J]. *Human Molecular Genetics*, 2017, 26(20): 3973-3988.
- [24] HERSCHBEIN L, LIESVELD J L. Dueling for dual inhibition: Means to enhance effectiveness of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in AML [J]. *Blood Reviews*, 2018, 32(3): 235-248.
- [25] ZHAO L J, WANG W, XU L, et al. Integrative network biology analysis identifies miR-508-3p as the determinant for the mesenchymal identity and a strong prognostic biomarker of ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2305-2319.
- [26] CHEN J Q, BAO Y, LITTON J, et al. Expression and relevance of TRPS-1: a new GATA transcription factor in breast cancer [J]. *Horm Cancer*, 2011, 2(2): 132-143.
- [27] SNIDER C A, FUNG K, GOULD F, et al. RORA is a potential prognostic biomarker and therapeutic target for patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 134(S1): 2696.
- [28] 李琳, 何志凯, 夏云金, 等. PARP1、HSP70 和 HSPA8 基因在甲磺酸伊马替尼治疗的慢性髓系白血病患者中的表达及意义 [J]. *湖北医药学院学报*, 2021, 40(2): 118-123.

(收稿日期: 2024-03-27)