

# 蛋白激酶CK2与人类恶性肿瘤

黄轶轩 周少华 薛洪省 综述 赵志龙 王林 审校

【中图分类号】R734.2

## Protein Kinase CK2 and Human Malignant Tumors

Yixuan HUANG, Shaohua ZHOU, Hongsheng XUE, Zhilong ZHAO, Lin WANG

Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, China

Corresponding author: Zhilong ZHAO, E-mail: zhilong509@126.com

恶性肿瘤严重威胁人类健康和生命，影响社会经济的发展。随着研究的深入，恶性肿瘤发生发展机制、生物学行为调控机理不断被揭示，新的药物靶点陆续被发现，如蛋白激酶CK2（casein kinase 2或II）。在肺癌、消化系统肿瘤、头颈部鳞状细胞癌、男性泌尿生殖系肿瘤、女性生殖系统肿瘤、恶性黑色素瘤、血液系统恶性肿瘤中，CK2的表达水平和活性明显增高，不仅与肿瘤细胞扩散能力、癌症预后相关，还反映其病理生理学特征<sup>[1-5]</sup>。近年CK2与恶性肿瘤的相关研究较多，针对CK2的肿瘤靶向治疗策略越发清晰，相关抑制剂大量涌现，本文就此综述如下。

### 1 CK2的结构与功能特点

CK2最早被称为酪蛋白激酶II，是一种信使非依赖性、丝/苏氨酸激酶，在真核细胞中普遍存在，进化过程高度保守。全酶呈四聚体，核心为调节亚基 $\beta$ 二聚体、结合催化亚基 $\alpha$ 和/或 $\alpha'$ 二聚体（即： $\alpha\alpha\beta\beta$ 、 $\alpha\alpha'\beta\beta$ 或 $\alpha'\alpha'\beta\beta$ ）。人类CK2催化亚基还有一个剪接异构体。同CK2 $\alpha$ 相比，CK2 $\alpha'$ 与CK2 $\beta$ 的亲合力低12倍，并不易被焓驱动。CK2 $\alpha$ /CK2 $\beta$ 连接的关键部位- $\beta$ 4/ $\beta$ 5环在CK2 $\alpha'$ 为开放构象，而CK2 $\alpha$ 仅在同CK2 $\beta$ 组装后开放。CK2 $\alpha'$ 的 $\beta$ 4/ $\beta$ 5环稳定开放有两个因素，N末端 $\beta$ 折叠被额外的 $\beta$ 链延长和色氨酸残基充填于 $\beta$ 4/ $\beta$ 5环和 $\alpha$ C螺旋之间的、保守的疏水凹槽。此外，CK2 $\alpha'$ 的域间铰链区为全功能构造，而非结合的CK2 $\alpha$ 常为非生产性铰链构造，并仅通过与CK2 $\beta$

结合才能被克服。在功能临界区域，CK2 $\alpha'$ 更加不依赖于CK2 $\beta$ 来获得完全的功能构象<sup>[6]</sup>。

某些时候， $\alpha/\alpha'$ 亚基可单独存在于细胞中发挥催化作用。针对胚胎发育的研究显示，缺少CK2 $\alpha$ 时尽管有CK2 $\alpha'$ 存在，仍会出现CK2酶活性明显下降；CK2 $\alpha$ -/-的胚胎会出现很多重大畸形，并死于妊娠中期。同时，CK2 $\beta$ 与CK2 $\alpha$ 一样对于正常胚胎发育也是必需的<sup>[7]</sup>；敲除CK2 $\alpha'$ 的基因可使动物精子细胞发生染色质缺陷而死亡<sup>[8]</sup>。在不同组织和肿瘤中CK2催化和调节亚基表达不平衡，每个亚基具备独立催化功能。利用活细胞成像进行定位研究<sup>[9]</sup>发现，CK2催化和调节亚基广泛共定位，同时具有独立的流动性。

CK2的一个重要特征是利用三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）或三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate, GTP）作为磷酸基团供体，具有众多磷酸化蛋白底物，达300余种，而且新发现的底物不断增加。这些底物涉及信号传导、基因复制、转录、加工和翻译，在细胞存活、生长、增殖、分化、凋亡和老化过程中发挥作用。因此，CK2被认为具有重要生命功能而处于细胞生长调控的中心地位<sup>[10,11]</sup>。其作用机制非常复杂，调控网络仍未完全明了。但是，已经明确的是选择性下调CK2的表达和活性可以阻止肿瘤细胞生长<sup>[12]</sup>。

### 2 CK2与恶性肿瘤的关系

**2.1 血液系统肿瘤** Kim等<sup>[5]</sup>发现在具有正常核型的急性髓细胞样白血病患者中CK2 $\alpha$ 是预后的独立影响因子。虽然CK2 $\alpha$ 表达与具体的病理生理学影响没有被评价，但作为不良的预后因素，CK2 $\alpha$ 的表达水平可用来评估成人患者

作者单位：116001 大连，大连大学附属中山医院胸外科（通讯作者：赵志龙，E-mail: zhilong509@126.com）

的预后风险、复发可能性，并可用来指导治疗。值得注意的是，CK2抑制剂，如芹菜素，可选择性诱导CK2 $\alpha$ 异常表达的白血病细胞出现凋亡，而不会影响正常造血干细胞。CK2抑制剂诱导白血病细胞凋亡的能力与细胞中CK2表达水平密切相关，CK2 $\alpha$ 表达水平越高，抑制剂的敏感性越高。

在慢性淋巴细胞白血病细胞的存活方面，CK2发挥重要功能，CK2抑制剂可介导蛋白激酶C失活，引起慢性淋巴细胞白血病细胞死亡，作用位点在磷脂酰肌醇3激酶的下游，与人10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物的活性增加相关<sup>[13]</sup>。针对多发骨髓瘤细胞的体外实验<sup>[14]</sup>证实，CK2抑制剂芹菜素具有抑制增殖和诱导凋亡的效果。

此外，在多发性骨髓瘤、急性成淋巴细胞性白血病、慢性骨髓增生性肿瘤等血液肿瘤发病机制中，CK2也发挥重要作用。在血细胞生成相关的信号通路中，CK2调节并加强生化级联反应，这对肿瘤生长、增殖、拮抗传统和新的细胞毒药物都必不可少<sup>[15]</sup>。

## 2.2 实体肿瘤

**2.2.1 男性泌尿生殖系肿瘤** Laramas等<sup>[16]</sup>发现CK2 $\alpha$ 核定位与前列腺癌的病理分级、临床分期、局部和淋巴侵袭相关，是前列腺癌的一项恶性指标。前列腺癌细胞中CK2含量明显增高。无论对雄激素敏感与否，CK2含量降低，可增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（TRAIL）诱导的细胞凋亡作用。CK2的短暂表达，即可使前列腺癌细胞逃脱TRAIL诱导的凋亡<sup>[17]</sup>。CK2活性增强除了可阻断TNF $\alpha$ 诱导的凋亡<sup>[18]</sup>，还可下调前列腺特异性同源框基因NKX3.1的表达，使前列腺上皮细胞向癌细胞转化。CK2抑制剂能增强NKX3.1的抑癌作用，诱导前列腺癌细胞凋亡，防止正常前列腺上皮细胞癌变<sup>[19]</sup>。

CK2抑制剂或小干扰RNA（siRNA）能够特异性抑制前列腺癌细胞，而对良性细胞没有作用<sup>[20]</sup>。Götz等<sup>[21]</sup>发现可穿透细胞的人蛋白激酶CK2选择性抑制剂能有效诱导前列腺癌细胞凋亡。Trembley等<sup>[22]</sup>证明了全身给予针对CK2 $\alpha$ 和 $\alpha'$ 亚基的反义寡核苷酸能使小鼠前列腺癌原位移植瘤缩小。

CK2 $\alpha$ 、环氧合酶2（cyclooxygenase-2, COX-2）以及磷酸化蛋白激酶B（Akt）在晚期、浸润性、或原位膀胱癌中存在高表达。同时，以COX-2依赖或不依赖方式，CK2 $\alpha$ -Akt/尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂（urokinase-type plasminogen activator, uPA）信号激活，进而促进膀胱上皮癌生长。再者，对于膀胱上皮癌治疗来说，不仅是

COX2，CK2 $\alpha$ 也可作为COX2抑制剂的靶点<sup>[23]</sup>。

**2.2.2 女性生殖系统肿瘤** 同正常子宫内膜组织相比，子宫内膜癌组织中CK2 $\beta$ 表达率和强度都明显升高，并同组织学类型、分级、分期、细胞增殖以及凋亡指数相关，还与cyclin D1、PTEN、AKT、 $\beta$ -连环蛋白（ $\beta$ -catenin）、FLIP（Flice-like inhibitory protein）等的表达相关。利用短发夹RNA（shRNA）下调CK2 $\beta$ ，促使癌细胞集落形成受阻，进一步证明了CK2 $\beta$ 同子宫内膜癌的增殖相关<sup>[24]</sup>。最新研究<sup>[25]</sup>发现，CK2抑制剂-醌茜素可阻止子宫内膜组织的血管萌生，并且作用呈剂量依存性。值得注意的是，CK2活性的下调，没有影响到 $\alpha$ 、 $\alpha'$ 和 $\beta$  3个亚基的表达，提示抑制CK2活性影响血管再生，可能成为子宫内膜病变治疗的新策略。

针对宫颈癌细胞的研究显示CK2介导细胞存活，涉及对六磷酸肌醇激酶-2（IP6K2）去稳定化。生理上CK2可磷酸化IP6K2中PEST序列的S347和S356氨基酸残基，这些残基正是泛素化的常见位点<sup>[26]</sup>。不同化学结构的CK2抑制剂的促凋亡作用，都可因为IP6K2的缺乏而明显下降。因此，针对CK2调控IP6K2的靶点进行阻滞，可能是有效的靶向治疗策略。

**2.2.3 乳腺癌** 利用高通量密度测量法和数字化组织芯片成像，对1,000例乳腺癌组织进行免疫组化染色，检测33个生物学标记物的临床相关性。结果显示CK2 $\alpha$ 是癌转移和预后的影响因子，其高表达预示着不良预后。因此CK2以及关键的下游因子可能是特异性治疗的潜在靶点<sup>[27]</sup>。

在炎性乳腺癌生成过程中，促血管生成因子以及促炎症细胞因子发挥重要作用。其中，白介素-6（IL-6）同癌细胞增殖和生存相关，并促进血管发生、炎症过程和转移。在炎性乳腺癌细胞和动物模型中，利用siRNAs以及小分子抑制剂CX-4945，通过下调CK2表达可抑制IL-6分泌，产生抗癌作用。1例炎性乳腺癌患者应用CX-4945后，其血浆中IL-6水平明显下降。因此，在IL-6相关癌症或其它疾病中CX-4945等CK2抑制剂可能具有治疗价值<sup>[28]</sup>。另据报道<sup>[29]</sup>口服CX4945可使癌细胞增殖周期停止，选择性诱导凋亡发生，从而抑制癌细胞增殖。对正常细胞则无此作用。此外，还可阻止血管生成信号传导，抑制血管内皮细胞生成。这些作用的发挥有赖于CK2表达的抑制。

在人乳腺癌、结肠癌以及人胚肾细胞中，利用SC-791选择性抑制COX-2，或利用2-二甲氨基-4,5,6,7-四溴-1H-苯并咪唑（DMAT）抑制CK2，都可下调COX-2表达以及细胞生存力。另一方面，CK2 $\alpha$ 异常表达可以通过

Wnt/ $\beta$ -catenin途径的活化来促进COX-2上调。无论过表达CK2 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin或COX-2, 还是介质中添加前列腺素E<sub>2</sub>, 都可有效克服DMAT或显性失活CK2 $\alpha$ 引起的细胞生存抑制。因此, 在癌症发生中, CK2通过上调COX-2表达和前列腺素E<sub>2</sub>产生而发挥作用<sup>[30]</sup>。

**2.2.4 头颈部肿瘤** 头颈部鳞癌是世界第7常见癌, 在过去的40年, 其生存未有明显改善, 因此需要新的治疗靶点。研究<sup>[31]</sup>表明正常喉粘膜、喉癌前病变、喉癌组织中, CK2表达水平呈递增趋势。CK2 siRNA在体外<sup>[32]</sup>、体内<sup>[33]</sup>均可抑制喉癌细胞生长。胚胎形态发生的主要调节因子Twist是上皮-间质细胞转化以及癌症转移的主要调节因子。IL-6可增加Twist表达。血清IL-6水平和癌组织Twist表达, 与头颈部鳞癌不良预后相关。CK2可磷酸化Twist残基S18、S20, 阻止其降解, 从而提高了细胞存活力<sup>[34]</sup>。CK2还可调节核转录因子(NF)- $\kappa$ B活化、P53/p63以及下游基因的表达。无论体内还是体外下调人头颈部鳞癌中的CK2即可产生抗癌作用, 并增加顺铂敏感性<sup>[35]</sup>。因此, CK2可能是头颈部鳞癌的治疗靶点。

**2.2.5 神经胶质瘤** 多形性胶质母细胞瘤细胞中存在高水平的CK2, 可以抵抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导的凋亡。CK2抑制剂-DRB或芹菜素, 可下调胶质瘤细胞的生存力, 阻止TNF $\alpha$ 介导的NF- $\kappa$ B活化, 增加细胞敏感性。更重要的是, CK2抑制剂可激活野生型p53, 而不是突变型p53。p53功能激活涉及增强的转录活性和DNA结合能力, 以及同细胞周期进展和凋亡相关的p53靶基因表达的增强。再者, CK2抑制剂可降低端粒酶活性, 以p53依赖方式促使老化的发生。CK2抑制剂还可降低鼠双微基因2(MDM2)-p53的结合以及p53泛素化, 从而提高p53水平, 同时抑制组蛋白去乙酰化酶1(SIRT1)的活性<sup>[36]</sup>。

**2.2.6 消化系统肿瘤** 胃癌是常见的恶性肿瘤。对104例胃癌和癌旁正常胃组织进行免疫组化染色显示, 细胞核CK2 $\beta$ 高表达与癌浸润深度明显相关; CK2 $\beta$ 高表达患者的预后明显不良。多因素分析显示细胞核CK2 $\beta$ 高表达和分期是胃癌预后的独立影响因素(P值分别为0.003, 6、0.000, 5)。因此, CK2 $\beta$ 高表达可被看作是胃癌不良预后的标记物<sup>[37]</sup>。

同结直肠腺瘤相比, 结直肠癌细胞核中CK2 $\alpha$ 表达明显增强。利用siRNA或抑制剂-布洛芬, 抑制CK2 $\alpha$ 活性, 可阻止癌细胞增殖, 使其停滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 诱导细胞老化, p53/p21表达增加。同时, 敲除CK2 $\alpha$ 后细胞运动和侵袭能力下降。下调CK2 $\alpha$ 可激活 $\beta$ -catenin, 降低波形蛋白和转录因子snail和smad2/3的表达, 并增加E-钙粘蛋白

表达, 提示CK2 $\alpha$ 调节癌细胞上皮-间质转化过程。研究<sup>[38]</sup>认为CK2 $\alpha$ 在结直肠癌的发生发展过程中发挥重要作用, 抑制CK2 $\alpha$ 可能是人结直肠癌治疗的新策略。

同样, 利用免疫组化、实时定量PCR、Western印迹方法, 检测245例结直肠癌组织中CK2 $\alpha$ 的表达。结果显示, 胞核中CK2 $\alpha$ 高表达与癌浸润深度、淋巴结受累、分期、分化程度、以及嗜神经侵袭明显相关; CK2 $\alpha$ 高表达患者预后明显不良。多因素分析证实CK2 $\alpha$ 是结直肠癌预后的独立影响因素。利用siRNA下调CK2 $\alpha$ 可抑制癌细胞生长<sup>[39]</sup>。提示CK2 $\alpha$ 不仅可能是结直肠癌预后的标记物, 还可能是药物治疗靶点。CK2特异性抑制剂-四溴-2-苯并三唑可增强放射线诱导的癌细胞死亡<sup>[40]</sup>。

高表达的磷脂酶D可防止细胞周期停滞和凋亡发生。在人结直肠癌细胞中其亚型-磷脂酶D2通过泛素依赖方式加速CK2 $\beta$ 降解, 并影响CK2的活性; 这一调节作用依赖于磷脂酶D2的C末端域, 而不是其催化活性<sup>[41]</sup>。

由于缺乏有效治疗手段, 胰腺癌5年生存率为3%, 中位生存期不足6个月, 现有靶向药物治疗胰腺癌无论是单药还是联合用药均无明显效果。Giroux等<sup>[42]</sup>对人类着丝粒进行系统筛查, 寻找影响胰腺细胞生存的激酶, 确定了56个激酶可能是胰腺癌治疗靶点。在临床前期的体内外研究中, 联合抑制激酶PAK7、MAP3K7和CK2, 具有诱导癌细胞凋亡的累积效果, 并对胰腺癌细胞具有特异性。

利用siRNA下调CK2 $\alpha$ 或 $\alpha'$ , 联合应用吉西他滨, 可导致胰腺癌细胞发生凋亡和坏死性死亡。下调细胞内CK2 $\alpha$ , 有丝分裂原激活蛋白激酶4/应激活蛋白激酶磷酸化并活化; 而CK2 $\alpha'$ 下调主要对PI3K/Akt途径发挥作用。CK2 $\alpha'$ 下调可对吉西他滨诱导细胞死亡施加更大影响<sup>[43]</sup>。CK2小分子抑制剂CX-4945可有效抑制人胰腺癌小鼠移植瘤的生长<sup>[29]</sup>。这些都说明CK2有望成为胰腺癌新的治疗靶点。

高表达的拓扑异构酶II $\alpha$ 同肝癌进展和化疗抵抗相关, 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可使肝癌细胞中拓扑异构酶II $\alpha$ 发生选择性降解, 可能是肝癌治疗的新策略。Chen等<sup>[44]</sup>发现, 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂促进乙酰化组蛋白H3同CK2 $\alpha$ 基因启动子结合, 使CK2 $\alpha$ 转录活化, 从而增加其表达。CK2 $\alpha$ 磷酸化拓扑异构酶II $\alpha$ , 使其同信号小体亚基5结合, 从而使拓扑异构酶II $\alpha$ 发生泛素依赖的降解, CK2 $\alpha$ 在这一过程中发挥着启动激酶的作用。

**2.2.7 非小细胞肺癌** 同正常肺组织相比, 非小细胞肺癌中CK2表达和活性明显增高, mRNA表达水平与激酶活性



基本平行。此外，癌组织中CK2 $\alpha$ 表达高，而癌旁正常组织中CK2 $\alpha'$ 表达更高；同腺癌相比，鳞癌中CK2 $\beta$ 表达明显增高<sup>[45]</sup>。另有学者<sup>[46]</sup>证实，CK $\alpha$ 是肺鳞癌预后的独立影响因子，提示CK2 $\alpha$ 或 $\beta$ 可能是理想的非小细胞肺癌生物学标志物。相比于腺癌，现有靶向药物对鳞癌缺乏疗效；通过抑制CK2可能为鳞癌靶向治疗打开一扇窗。

肿瘤抑制因子-早幼粒细胞白血病蛋白 (promyelocytic leukemia, PML) 调控生长抑制、诱导凋亡、细胞老化，在实体和血液肿瘤中常发生缺失，并同肿瘤进展相关。同非小细胞肺癌相比，小细胞肺癌细胞核中，PML缺失更明显，其缺失发生于基因转录后<sup>[47,48]</sup>。另外，在肺癌组织中，PML缺失同p53、P16INK4A<sup>[49]</sup>的表达相关。Scaglioni等<sup>[50]</sup>发现非小细胞肺癌中PML同CK2 $\alpha$ 的表达成反比；通过磷酸化PML的Ser517，CK2促使泛素-蛋白酶体降解PML，从而导致其肿瘤抑制活性丧失。因此，小细胞肺癌中PML下调，可能是CK2 $\alpha$ 介导的降解所致。值得注意的是，CK2 $\alpha$ 活性下调70%，PML表达即可增高2倍，并在体内抑制癌细胞生长，此作用有赖于PML活性的恢复；同时还发现CK-2 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基在肺癌中表达增高，并同PML低表达相关。因此，对于CK2活性异常增高和PML蛋白丢失肿瘤尤其是小细胞肺癌，特异性CK2抑制剂可能具有疗效。Hung等<sup>[51]</sup>发现，CK2 $\alpha$ 无内含子基因在非小细胞肺癌中出现扩增，其特异性siRNA可明显增加肺癌中PML蛋白水平，因此可能是原癌基因。

CIGB-300是一种促凋亡肽药物，能阻止CK2的磷酸化作用，体内都具有抗肿瘤活性。CIGB-300与NSCLC细胞短时间孵育 (45 min)，利用蛋白组学方法确定了137种蛋白的表达下降2倍以上。CIGB-300引发表达水平改变的蛋白涉及核糖体生物合成、细胞生长增殖、凋亡、转移和药物抵抗，提示CIGB-300具有抗癌药物的潜质<sup>[52]</sup>。Lin等<sup>[53]</sup>发现针对非小细胞肺癌CK2抑制剂具有放射增敏潜能。

### 3 蛋白激酶CK2的抑制剂

按照作用原理，CK2抑制剂可分为4类<sup>[54]</sup>：①磷酸受体底物类似物，通过与磷酸受体底物竞争性结合CK2，而抑制其活性；②磷酸供体底物类似物，分为ATP和GTP竞争性抑制剂两类，前者研究较多，GTP竞争性抑制剂如酪氨酸磷酸化抑制剂AG114、AG213、AG1109、AG1478等对CK2亦有较强抑制作用；③破坏活化环与N-末端区段相互作用的化合物；④能阻断与 $\beta$ 亚基结合的

化合物，CK2催化核心同其它人类蛋白激酶具有很高的同源性，其ATP结合位点可作为多数小分子抑制剂的靶点，这些化合物类似于腺嘌呤，通过疏水性相互作用以及氢键结合等复杂网络靶向ATP结合袋。因此，最初甄选的CK2抑制剂是ATP竞争性抑制剂。

**3.1 ATP竞争性抑制剂** 包括卤代化合物-四溴苯并咪唑衍生物、浓聚多酚衍生物、吡啶啉类化合物等，为数众多。在低微摩尔级即可产生效果，并有较高特异性。有些或许因脱靶至其它存在相似ATP结合位点的ATP结合蛋白而表现不同的生理意义<sup>[55,56]</sup>。吡啶卡巴唑和benzopyridindole衍生物-新的ATP竞争性抑制剂，显示了抗人恶性胶质瘤小鼠移植瘤的活性<sup>[57]</sup>。

研究发现CX-4945具有广谱抗癌的结构特点<sup>[58]</sup>。与EGFR酪氨酸激酶抑制剂erlotinib联合使用，在体内外具有协同抗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 作用<sup>[59]</sup>。CX-4945有效抑制CK2活性的同时，可增加吉西他滨和铂类化疗药物的疗效，有望成为化疗增敏剂<sup>[60]</sup>。它还是第一个进入临床试验的口服型CK2生物相容性小分子抑制剂，从而使靶向治疗癌症进入一个全新阶段。

小分子CK2抑制剂-苏木因，具有细胞穿透性和有效的肿瘤细胞抑制作用<sup>[61]</sup>。天然化合物-试卤灵是CK2高效抑制剂，并具有高选择性。在52个激酶中只有CK2被其抑制，并可明显抑制肿瘤细胞生长<sup>[62]</sup>。

**3.2 非ATP竞争性抑制剂** 由于CK2存在嗜酸性底物特异性，利用多肽同CK2底物的酸性磷酸受体结合，从而阻断CK2催化性磷酸化，继而诞生了第二代抑制剂<sup>[54,63]</sup>。在人体试验<sup>[64]</sup>中初步证实对宫颈癌具有治疗效果以及安全性。有别于前两种方式，一种独特类型的无机化合物-多金属氧酸盐被确认同CK2 $\alpha$ 外部位点结合，强效抑制CK2的催化活性<sup>[65]</sup>。

CK2 $\alpha$ 亚基铰链/ $\alpha$ D区、p-环、 $\beta$ 4 $\beta$ 5环具有异常灵活性，这些构造可变区域之间并无相关性。人类酶铰链/ $\alpha$ D区构造可变性在所有蛋白酶中是独一无二的，这一特点可被用来开发更具选择性的ATP竞争性抑制剂。确定配体结合第二位点的独特模式，也能为针对 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基间相互作用的、非ATP竞争性抑制剂的设计提供线索<sup>[66]</sup>。

选择性CK2抑制剂-TF具有细胞穿透性，通过诱导凋亡表现出明显的抗癌活性<sup>[21]</sup>。白藜芦醇-蛋白酪氨酸激酶抑制剂，可抑制人乳腺癌细胞增殖，其有效IC<sub>50</sub>值为30  $\mu$ mol/L-45  $\mu$ mol/L。该作用有赖于对p38MAPK/CK2信号通路的启动，抑制雌激素受体 $\alpha$  mRNA和蛋白表达。对

于抗他莫昔芬的乳腺癌细胞来说这种效果更加持久。因此,白藜芦醇有望成为激素抵抗乳腺癌的辅助药物<sup>[67]</sup>。

近年来,随着免疫学和分子生物学发展,CK2单克隆抗体和反义核酸已受到重视,并可制备高度特异性的单克隆抗体和特异性载体,导向目的细胞,提高药物疗效,减少毒性;通过反义核酸技术有效调节CK2基因表达,同时也显示了对肿瘤的治疗作用<sup>[22,39,50]</sup>。

#### 4 展望

在细胞生长过程中CK2的功能复杂又重要。不需要完全抑制CK2,仅部分降低其活性就可抑制癌基因作用<sup>[50,68]</sup>。现有研究<sup>[69]</sup>从不同方面揭示,CK2具有艾滋病、肿瘤等疾病药物治疗靶标的潜能,其特异性抑制剂的研究越来越多。有学者<sup>[12]</sup>认为CK2是治疗肿瘤的多目标靶点。恶性肿瘤生物学特性存在差异,分子调控机制不尽相同。因此,明确不同肿瘤的独特信号传导通路,开展有针对性的药物研发势在必行,这也符合基于分子水平的个体化肿瘤治疗原则。

#### 参 考 文 献

- Pinna LA. Protein kinase CK2: a challenge to canons. *Cell Sci*, 2002, 115(20): 3873-3878.
- Ilhol O, Cochet C. Protein kinase CK2 and cancer: further clues are accumulating. *Bull Cancer*, 2002, 89(3): 261-265.
- Litchfield DW. Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *Biochem J*, 2003, 369(Pt1): 1-15.
- Faust RA, Niehans G, Gapany M, *et al.* Subcellular immunolocalization of protein kinase CK2 in normal and carcinoma cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 1999, 31(9): 941-949.
- Kim JS, Eom JI, Cheong JW, *et al.* Protein kinase CK2 $\alpha$  as an unfavorable prognostic marker and novel therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(3): 1019-1028.
- Bischoff N, Olsen B, Raaf J, *et al.* Structure of the human protein kinase CK2 catalytic subunit CK2 $\alpha'$  and interaction thermodynamics with the regulatory subunit CK2 $\beta$ . *J Mol Biol*, 2011, 407(1): 1-12.
- Lou DY, Dominguez I, Toselli P, *et al.* The alpha catalytic subunit of protein kinase CK2 is required for mouse embryonic development. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(1): 131-139.
- Escalier D, Silvius D, Xu X. Spermatogenesis of mice lacking CK2 $\alpha'$ : failure of germ cell survival and characteristic modifications of the spermatid nucleus. *Mol Reprod Dev*, 2003, 66(2): 190-201.
- Bibby AC, Litchfield DW. The multiple personalities of the regulatory subunit of protein kinase CK2: CK2 dependent and CK2 independent roles reveal a secret identity for CK2 $\beta$ . *Int J Biol Sci*, 2005, 1(2): 67-79.
- Trembley JH, Wang G, Unger G, *et al.* Protein kinase CK2 in health and disease: CK2: a key player in cancer biology. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(11-12): 1858-1867.
- Hagan CR, Regan TM, Dressing GE, *et al.* ck2-dependent phosphorylation of progesterone receptors (PR) on Ser81 regulates PR-B isoform-specific target gene expression in breast cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(12): 2439-2452.
- Zhu D, Hensel J, Hilgraf R, *et al.* Inhibition of protein kinase CK2 expression and activity blocks tumor cell growth. *Mol Cell Biochem*, 2010, 333(1-2): 159-167.
- Martins LR, Lúcio P, Silva MC, *et al.* Targeting CK2 overexpression and hyperactivation as a novel therapeutic tool in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2010, 116(15): 2724-2731.
- Zhao M, Ma J, Zhu HY, *et al.* Apigenin inhibits proliferation and induces apoptosis in human multiple myeloma cells through targeting the trinity of CK2, Cdc37 and Hsp90. *Mol Cancer*, 2011, 10: 104.
- Piazza F, Manni S, Ruzzene M, *et al.* Protein kinase CK2 in hematologic malignancies: reliance on a pivotal cell survival regulator by oncogenic signaling pathways. *Leukemia*. 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
- Laramas M, Pasquier D, Filhol O, *et al.* Nuclear localization of protein kinase CK2 catalytic subunit (CK2 $\alpha$ ) is associated with poor prognostic factors in human prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2007, 43(5): 928-934.
- Wang G, Ahmad KA, Ahmed K. Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 2242-2249.
- Wang G, Ahmad KA, Harris NH, *et al.* Impact of protein kinase CK2 on inhibitor of apoptosis proteins in prostate cancer cells. *Mol Cell Biochem*, 2008, 316(1-2): 91-97.
- Li X, Guan B, Maghami S, *et al.* NKX3.1 is regulated by protein kinase CK2 in prostate tumor cells. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8): 3008-3017.
- Trembley JH, Unger GM, Korman VL, *et al.* Nanoencapsulated anti-CK2 small molecule drug or siRNA specifically targets malignant cancer but not benign cells. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 48-58.
- Götz C, Gratz A, Kucklaender U, *et al.* TF-A novel cell-permeable and selective inhibitor of human protein kinase CK2 induces apoptosis in the prostate cancer cell line LNCaP. *Biochim Biophys Acta*, 2012 Feb 24. [Epub ahead of print]
- Trembley JH, Unger GM, Tobolt DK, *et al.* Systemic administration of antisense oligonucleotides simultaneously targeting CK2 $\alpha$  and  $\alpha'$  subunits reduces orthotopic xenograft prostate tumors in mice. *Mol Cell Biochem*, 2011, 356(1-2): 21-35.
- Shimada K, Anai S, Marco DA, *et al.* Cyclooxygenase 2-dependent and independent activation of Akt through casein kinase 2 $\alpha$  contributes to human bladder cancer cell survival. *BMC Urol*, 2011, 11: 8.
- Pallares J, Llobet D, Santacana M, *et al.* CK2 $\beta$  is expressed in endometrial carcinoma and has a role in apoptosis resistance and cell proliferation. *Am J Pathol*, 2009, 174(1): 287-296.
- Feng D, Welker S, Körbel C, *et al.* Protein kinase CK2 is a regulator of angiogenesis in endometriotic lesions. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 243-252.

- 26 Chakraborty A, Werner JK Jr, Koldobskiy MA, *et al.* Casein kinase-2 mediates cell survival through phosphorylation and degradation of inositol hexakisphosphate kinase-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6): 2205-2209.
- 27 Giusiano S, Cochet C, Filhol O, *et al.* Protein kinase CK2 $\alpha$  subunit overexpression correlates with metastatic risk in breast carcinomas: quantitative immunohistochemistry in tissue microarrays. *Eur J Cancer*, 2011, 47(5): 792-801.
- 28 Drygin D, Ho CB, Omori M, *et al.* Protein kinase CK2 modulates IL-6 expression in inflammatory breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(1): 163-167.
- 29 Siddiqui-Jain A, Drygin D, Streiner N, *et al.* CX-4945, an orally bioavailable selective inhibitor of protein kinase CK2, inhibits prosurvival and angiogenic signaling and exhibits antitumor efficacy. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10288-10298.
- 30 Yefi R, Ponce DP, Niechi I, *et al.* Protein kinase CK2 promotes cancer cell viability via up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and enhanced prostaglandin E2 production. *J Cell Biochem*, 2011, 112(11): 3167-3175.
- 31 Wu L, Liu BH. The expressions and significance of CK2 in normal laryngeal mucosa, Laryngeal precancerosis and laryngeal squamous cell carcinoma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2007, 21(18): 825-830. [吴蕾, 刘建华. 蛋白激酶CK2在喉正常组织及喉癌前病变和喉癌中的表达及意义. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 21(18): 825-830.]
- 32 Wang JT, Gong SS, Liu YP, *et al.* Inhibitory effects of small interfering RNA specific to protein kinase CK2 $\alpha$  on the growth of laryngeal carcinoma cells. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2006, 41(8): 617-621. [王建亭, 龚树生, 刘英鹏, 等. 蛋白激酶CK2 $\alpha$ 特异性小干扰RNA对喉癌细胞生长的抑制作用. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(8): 617-621.]
- 33 Wang JT, Gong SS, Liu YP. Inhibitory effects of siRNA expression plasmid specific to protein kinase CK2 $\alpha$  on human laryngeal carcinoma xenograft in nude mice. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2009, 23(6): 267-270. [王建亭, 龚树生, 刘英鹏. 蛋白激酶CK2 $\alpha$ 特异性siRNA对人喉癌裸鼠移植瘤的抑制作用. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(6): 267-270.]
- 34 Su YW, Xie TX, Sano D, *et al.* IL-6 stabilizes Twist and enhances tumor cell motility in head and neck cancer cells through activation of casein kinase 2. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19412.
- 35 Brown MS, Diallo OT, Hu M, *et al.* CK2 modulation of NF- $\kappa$ B, TP53, and the malignant phenotype in head and neck cancer by anti-CK2 oligonucleotides *in vitro* or *in vivo* via sub-50-nm nanocapsules. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8): 2295-2307.
- 36 Dixit D, Sharma V, Ghosh S, *et al.* Inhibition of Casein kinase-2 induces p53-dependent cell cycle arrest and sensitizes glioblastoma cells to tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ )-induced apoptosis through SIRT1 inhibition. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e271.
- 37 Lin KY, Fang CL, Chen Y, *et al.* Overexpression of nuclear protein kinase CK2 Beta subunit and prognosis in human gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1695-1702.
- 38 Zou J, Luo H, Zeng Q, *et al.* Protein kinase CK2 $\alpha$  is overexpressed in colorectal cancer and modulates cell proliferation and invasion via regulating EMT-related genes. *J Transl Med*, 2011, 9: 97.
- 39 Lin KY, Tai C, Hsu JC, *et al.* Overexpression of nuclear protein kinase CK2  $\alpha$  catalytic subunit (CK2 $\alpha$ ) as a poor prognosticator in human colorectal cancer. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17193.
- 40 Zwicker F, Ebert M, Huber PE, *et al.* A specific inhibitor of protein kinase CK2 delays gamma-H2Ax foci removal and reduces clonogenic survival of irradiated mammalian cells. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 15.
- 41 Lee YH, Uhm JS, Yoon SH, *et al.* The C-terminal domain of PLD2 participates in degradation of protein kinase CKII  $\beta$  subunit in human colorectal carcinoma cells. *BMB Rep*, 2011, 44(9): 572-577.
- 42 Giroux V, Dagorn JC, Iovanna JL. A review of kinases implicated in pancreatic cancer. *Pancreatology*, 2009, 9(6): 738-754.
- 43 Kreutzer JN, Ruzzene M, Guerra B. Enhancing chemosensitivity to gemcitabine via RNA interference targeting the catalytic subunits of protein kinase CK2 in human pancreatic cancer cells. *BMC Cancer*, 2010, 10: 440.
- 44 Chen MC, Chen CH, Chuang HC, *et al.* Novel mechanism by which histone deacetylase inhibitors facilitate topoisomerase II $\alpha$  degradation in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2011, 53(1): 148-159.
- 45 Ruan J, Liu XG. Expression of protein kinase CK2 subunits in non-small-cell lung cancer tissues and its significance. *Zhong Liu*, 2008, 28(12): 1090-1094. [阮杰, 刘新光. 非小细胞肺癌组织中蛋白激酶CK2的表达及其意义. *肿瘤*, 2008, 28(12): 1090-1094.]
- 46 O-charoenrat P, Rusch V, Talbot SG, *et al.* Casein kinase II alpha subunit and C1-inhibitor are independent predictors of outcome in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(17): 5792-5803.
- 47 Zhao ZL, Huang QY, Xu S, *et al.* Expression and clinical significance of promyelocytic leukaemia protein in lung carcinomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86(47): 3362-3366. [赵志龙, 黄青远, 许顺, 等. 早幼粒细胞白血病蛋白在肺癌中的表达及其临床意义. *中华医学杂志*, 2006, 86(47): 3362-3366.]
- 48 Zhao ZL, Zong ZH, Li JX, *et al.* PML expression in lung carcinomas: analysis by RT-PCR in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2008, 11(4): 563-566. [赵志龙, 宗志红, 李建新, 等. 从石蜡包埋肺癌组织提取RNA检测PML基因转录的研究. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(4): 563-566.]
- 49 Zhao ZL, Huang QY, Zhao HR, *et al.* Expression and clinical significance of PML, P53 and P16INK4A in lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2007, 10(3): 176-183. [赵志龙, 黄青远, 赵惠儒, 等. PML、P53和P16INK4A在肺癌的表达以及与临床预后的关系. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(3): 176-183.]
- 50 Scaglioni PP, Yung TM, Cai LF, *et al.* A CK2-dependent mechanism for degradation of the PML tumor suppressor. *Cell*, 2006, 126(2): 269-283.
- 51 Hung MS, Lin YC, Mao JH, *et al.* Functional polymorphism of the CK2 $\alpha$  intronless gene plays oncogenic roles in lung cancer. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11418.
- 52 Rodriguez-Ulloa A, Ramos Y, Gil J, *et al.* Proteomic profile regulated by the anticancer peptide CIGB-300 in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. *J*



Proteome Res, 2010, 9(10): 5473-5483.

53 Lin YC, Hung MS, Lin CK, *et al.* CK2 inhibitors enhance the radiosensitivity of human non-small cell lung cancer cells through inhibition of stat3 activation. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(3): 381-388.

54 Prudent R, Cochet C. New protein kinase CK2 inhibitors: jumping out of the catalytic box. *Chem Biol*, 2009, 16(2): 112-120.

55 Duncan JS, Gyenis L, Lenehan J, *et al.* An unbiased evaluation of CK2 inhibitors by chemoproteomics: characterization of inhibitor effects on CK2 and identification of novel inhibitor targets. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(6): 1077-1088.

56 Knight ZA, Shokat KM. Features of selective kinase inhibitors. *Chem Biol*, 2005, 12(6): 621-637.

57 Prudent R, Moucadel V, Nguyen CH, *et al.* Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyridoindole derivatives that inhibit protein kinase CK2. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9865-9874.

58 Ferguson AD, Sheth PR, Basso AD, *et al.* Structural basis of CX-4945 binding to human protein kinase CK2. *FEBS Lett*, 2011, 585(1): 104-110.

59 Bliesath J, Huser N, Omori M, *et al.* Combined inhibition of EGFR and CK2 augments the attenuation of PI3K-Akt-mTOR signaling and the killing of cancer cells. *Cancer Lett*, 2012 Mar 2. [Epub ahead of print]

60 Siddiqui-Jain A, Bliesath J, Macalino D, *et al.* CK2 inhibitor CX-4945 suppresses DNA repair response triggered by DNA-targeted anticancer drugs and augments efficacy: mechanistic rationale for drug combination therapy. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4): 994-1005.

61 Hung MS, Xu Z, Lin YC, *et al.* Identification of hematein as a novel inhibitor of protein kinase CK2 from a natural product library. *BMC Cancer*, 2009, 9: 135.

62 Sandholt IS, Olsen BB, Guerra B, *et al.* Resorufin: a lead for a new protein kinase CK2 inhibitor. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(4): 238-248.

63 Perea SE, Reyes O, Baladron I, *et al.* CIGB-300, a novel proapoptotic peptide that impairs the CK2 phosphorylation and exhibits anticancer properties both *in vitro* and *in vivo*. *Mol Cell Biochem*, 2008, 316(1-2): 163-167.

64 Perera Y, Farina HG, Gil J, *et al.* Anticancer peptide CIGB-300 binds to nucleophosmin/B23, impairs its CK2-mediated phosphorylation, and leads to apoptosis through its nucleolar disassembly activity. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5): 1189-1196.

65 Prudent R, Moucadel V, Laudet B, *et al.* Identification of polyoxometalates as nanomolar noncompetitive inhibitors of protein kinase CK2. *Chem Biol*, 2008, 15(7): 683-692.

66 Papinutto E, Ranchio A, Lolli G, *et al.* Structural and functional analysis of the flexible regions of the catalytic  $\alpha$ -subunit of protein kinase CK2. *J Struct Biol*, 2012, 177(2): 382-391.

67 De Amicis F, Giordano F, Vivacqua A, *et al.* Resveratrol, through NF-Y/p53/Sin3/HDAC1 complex phosphorylation, inhibits estrogen receptor alpha gene expression via p38MAPK/CK2 signaling in human breast cancer cells. *FASEB J*, 2011, 25(10): 3695-3707.

68 Perera Y, Farina HG, Hernández I, *et al.* Systemic administration of a peptide that impairs the protein kinase (CK2) phosphorylation reduces solid tumor growth in mice. *Int J Cancer*, 2008, 122(1): 57-62.

69 Hanif IM, Pervaiz S. Repressing the activity of protein kinase CK2 releases the brakes on mitochondria-mediated apoptosis in cancer cells. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(6): 902-908.

(收稿: 2012-04-18 修回: 2012-05-08)  
(本文编辑 孙丹)

• 消息 •

第七届中国肿瘤学术大会期刊分会场会议议题

时间: 2012年9月8日(星期六) 上午8:30-12:00

地点: 北京国家会议中心207会议室

题目	主讲人	职位	所属机构
成功发表英文论文的作者策略	胡昌杰	高级经理	Wiley-Blackwell
如何选择合适的期刊投稿	初晓英	出版服务总监	查尔斯沃思(北京)信息服务有限公司
学术出版的伦理道德——以临床医学期刊为例	胡滨	博士	Springer
Journals from a foreign scientist-中国期刊为何需了解国际读者作者和同行评审?	Warren Raye	博士	Springer & Edanz Co.
作者、审稿人、编辑——一位期刊总编的不同角色体验与经验分享	Gopala Kovvali	教授	荷兰威科集团(Wolters Kluwer) Journal of Carcinogenesis主编
数学思维与临床肿瘤学SCI论文写作	汪道远	主任	广州呼研所胸部疾病杂志