专家约稿

热休克70-kDa蛋白A6(HSPA6)的研究进展

沈诗怡，宋炳辉，傅俊江
西南医科大学基础研究中心 表观遗传与肿瘤四川省高校重点实验室(泸州 646000)

【摘 要】热休克蛋白A6(heat shock 70-kDa protein 6，HSPA6)属于HSP70家族，在哺乳动物谱系中部分保守的可诱导的70-kD蛋白。*HSPA6*基因位于人类染色体1q23.3上，包含两个重要结构领域：N末端的核苷酸结合域(NBD)和C末端的底物结合域(SBD)。目前研究发现HSPA6对肿瘤的发生、发展既有抑制作用，也有促进作用，在非肿瘤疾病的罹患中也扮演着多种重要角色。HSPA6已日渐成为研究的热点，但其作用机制仍未明确。本文对HSPA6蛋白的结构、表达、功能及其在肿瘤中的研究进展、可能的作用机制及未来展望作一概述。

【关键词】热休克70-kDa蛋白A6 结构域 肿瘤 抗肿瘤活性 机制
【中图分类号】R363.1 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.007

Research advances in heat shock 70-kDa protein 6 (HSPA6)

SHEN Shi-yi，SONG Bing-hui，FU Jun-jiang
Key Laboratory of Epigenetics and Oncology，Research Center for Preclinical Medicine，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

【**Abstract**】Heat shock 70-kDa protein 6 (HSPA6) belongs to the HSP70 family and is a partially conserved inducible 70-kD protein in mammals. The *HSPA6* gene locates in the human chromosome 1q23.3 and contains two important structural domains: the N-terminal nucleotide-binding domain (NBD) and the C-terminal substrate-binding domain (SBD). At present, studies have found that HSPA6 both inhibits and promotes the development and progression of tumors; meanwhile, it also plays a variety of important roles in the pathogenesis of non-tumor diseases. HSPA6 is becoming a hot spot of research, but its mechanism of action is still unclear. This article reviews the structure, expression, and function of HSPA6 protein, the research advances in the role of HSPA6 protein in tumor, and its possible mechanism of action and prospect.

【**Key words**】HSPA6 Domain Tumor Antitumor activity Mechanism

热休克70 -kDa蛋白A6(heat shock 70-kDa protein 6，HSPA6)(OMIM：140555)是HSP70家族中的一员，最早由Leung等[1]于1990年首次鉴定。HSP70家族包括：HSPA1A、HSPA1B、HSPA1L、HSPA2、HSPA5、HSPA6、HSPA7、HSPA8、HSPA9、HSPA12、HSPA13、HSPA14[2-7]。*HSPA6*基因位于人类染色体1q23.3上，全长1 929个核苷酸，编码643个氨基酸。HSPA6蛋白的分子量为70 kDa，其表达分布主要定位于细胞质、细胞外外泌体[8]。HSPA6在绒顶柽柳猴、猪、牛和人中发现了同源基因，而在啮齿动物中则无。

目前研究发现HSPA6对肿瘤的发生、发展既有

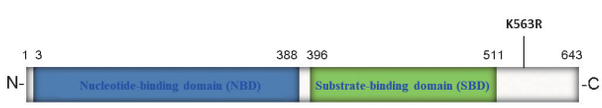
基金项目：国家自然科学基金 (82073263，31701087，81672887)
第一作者简介：沈诗怡，硕士生。
通信作者：傅俊江，教授，博士，硕导。E-mail：fujunjiang@hotmail.com

直接或间接的抑制作用,也有促进作用,在非肿瘤疾病的罹患中也扮演着多种重要角色。总的来说,现阶段HSPA6已日渐成为研究的热点,但其作用机制仍未明确。本文对HSPA6蛋白的结构、功能、研究现状、可能的作用机制及未来展望作一概述。

1 HSPA6蛋白结构、生理功能及其表达

1.1 HSPA6蛋白质的结构

HSPA6蛋白质含2个重要结构域,即结合和水解ATP的44 kDa的N端核苷酸结合域(nucleotide binding domain,NBD)(也称为ATP酶结构域)、具有蛋白酶敏感位点的中间域和结合延伸多肽的28 kDa的C端底物结合域(substrate-binding domain,SBD)(也称为肽结合域)(图1)。除HSPA12含有不同的NBD外,其他HSP70家族成员中的NBD都是高度保守的,它由围绕ATP结合袋的四个子域(IA、IB、IIA、IIB)组成[9]。SBD又可细分为N端的β-折叠(SBDβ)和C端的辅助底物结合的盖子结构α-螺旋亚结构域(SBDα)[10]。



注:HSPA6蛋白的氨基酸第3-388位点为NBD结构域;氨基酸第396-511为SBD结构域;第563位点为K→R突变位点。K代表赖氨酸,R代表精氨酸

图1 HSPA6的结构

NBD和SBD这两个结构域是变构耦合的,因此当ATP与NBD结合时,SBD与其伴侣蛋白的结合相对较弱;而当ADP与NBD结合时,构象变化增强了SBD对伴侣蛋白的亲和力[8]。

1.2 HSPA6的生理功能

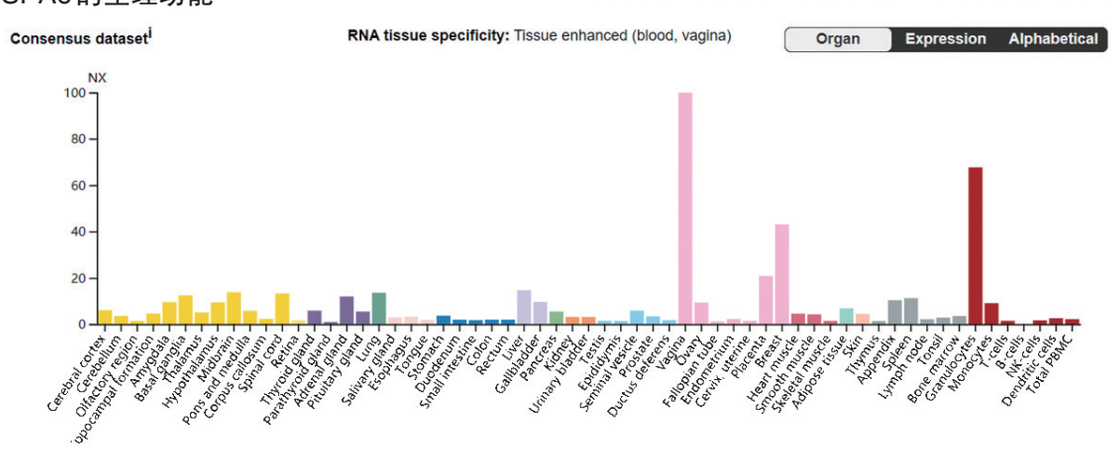
通过ATP结合、ATP水解和ADP释放,HSPA6经历了三磷酸腺苷水解和核苷酸交换,完成底物结合和释放的循环,进而使HSPA6实现一系列生理功能:保护蛋白质组免受压力、折叠和运输新合成的多肽、激活错误折叠蛋白质的蛋白质分解,以及形成和解离蛋白质复合物等。HSPA6在蛋白质质量控制系统中起着关键作用,可确保蛋白质的正确折叠、将错误折叠的蛋白质重新折叠,同时还控制蛋白质随后的降解[8]。

1.3 HSPA6蛋白的甲基化修饰

HSPA6存在翻译后甲基化修饰,其第563位点的赖氨酸(K)残基,在体内、体外都能被重组人甲基转移酶样蛋白21A(METTL21A)催化形成三甲基化修饰。这种催化反应是受到ATP的刺激来完成的。Magnus等[11]发现热休克蛋白的三甲基化修饰具有功能性的结果,它可以改变分子伴侣与某些疾病相关蛋白的亲和力。例如,HSPA8的三甲基化修饰就改变了分子伴侣对帕金森病相关蛋白-突触核蛋白的单体和纤维形式的亲和力[11]。当HSPA6第563位点发生K→R(精氨酸)突变时,会导致其完全丧失在体外被METTL21A催化形成甲基化修饰的能力,但其可能产生的病理变化尚不清楚。

1.4 HSPA6的基因表达

HSPA6属于严格诱导型HSP70家族成员中的一种,与HSP70-1高度同源,且在大多数细胞中具有低或不可检测的表达水平[1]。综合Human Protein Atlas(HPA)数据库、Genotype-Tissue Expression(GTEx)数据库和Function Annotation Of The Mammalian Genome(FANTOM5)数据库数据的合集,我们发现*HSPA6*的mRNA表达水平在不同人类正常组织、细胞中高低不同。在阴道组织中表达最高,然后

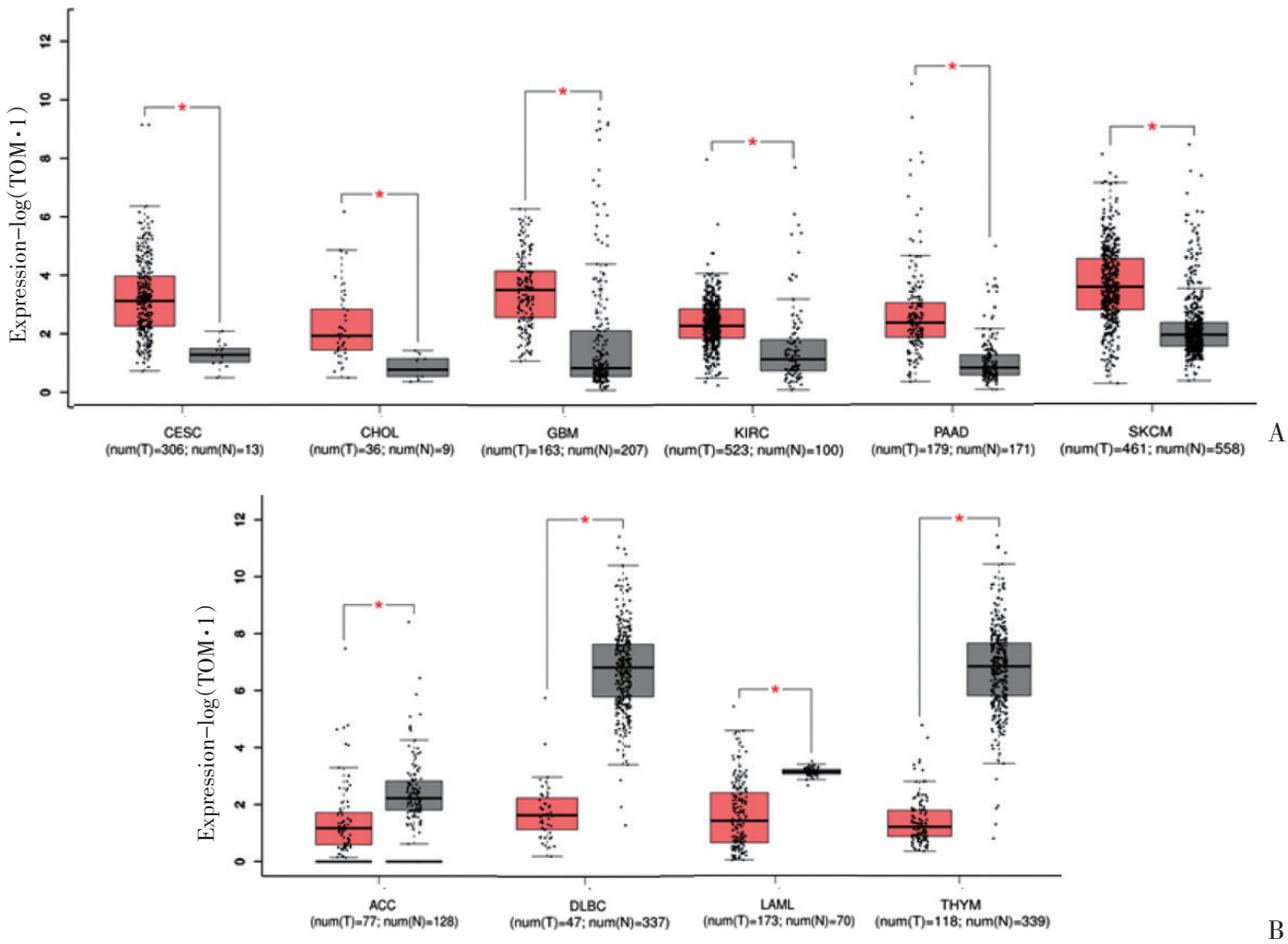


注:同一颜色代表同一类型的组织,它是由具有共同功能特征的各组织组成。这些表达数据来源于HPA、GTEx和FANTOM5数据库(https://www.proteinatlas.org/ENSG00000173110-HSPA6/tissue)

图2 HSPA6在人体各组织中mRNA表达情况

依次为粒细胞、乳腺、胚胎等(图2)。由图2可见,HSPA6在女性部分器官组织中表达均较高,这一表达特点可能具有特殊意义,例如HSPA6是否与女性体内激素作用相关,这一猜测有待进一步研究证实。

进一步通过GEPIA2数据库(http://gepia2.cancer-pku.cn/#analysis)分析31个不同类型肿瘤及其癌旁组织,发现在6种不同类型癌组织中,HSPA6的表达比其相应的癌旁组织显著降低($P < 0.01$)(图3A),而在另外4种不同类型癌组织中HSPA6的表达比其相应癌旁组织显著增高($P < 0.01$)(图3B),提示HSPA6可能具有双重作用,即抗肿瘤作用和促癌作用(原癌作用)[12]。



注:A. HSPA6在癌组织中显著上调;B. HSPA6在癌组织中显著下调。红色代表癌组织,灰色代表癌旁组织。这些数据来源于GEPIA2数据库(http://gepia2.cancer-pku.cn/#analysis)

图3 HSPA6在不同类型的癌组织及相应的癌旁组织的表达情况

2 HSPA6的抗肿瘤作用

肿瘤患者的治疗是一个艰难而漫长的过程,尤其是化学治疗方案,治疗周期长,患者耐受度差,单一用药效果普遍比联合用药效果差,且容易出现耐药现象。如果在原有化疗药物的基础上联合用药,产生协同效应,缩短治疗周期,患者将会有很大的受益。近期关于HSPA6的研究表明,药物处理肿瘤细胞后HSPA6表达升高,并验证了其抗肿瘤作用[13-14]。

大蒜提取物(garlic extract,GE)具有抗肿瘤作用,GE处理通过G2/M期细胞周期阻滞显著抑制人膀胱癌EJ细胞的增殖,并通过抑制基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9,MMP-9)表达进而降低AP-1、Sp-1和NF-κB基序的结合活性来阻碍EJ细胞的迁移和侵袭[13,15-16]。Seung等[13]基于微阵列数据集,发现*HSPA6*是GE发挥抑制作用时最明显上调的基因。过表达HSPA6使GE对EJ细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用明显增强。在EJ细胞中,通过增强诱导G2/M期介导的ATM-CHK2-Cdc25C-p21WAF1-Cdc2级联反应,磷酸化MAPK和AKT信号,以及抑制转录因子相关的MMP-9调节进一步验证了HS-

PA6的增强作用。该研究表明HSPA6增强了GE介导的对EJ细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用,为恶性肿瘤的治疗提供了新的途径[13]。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)在实体瘤的治疗中基本无效,而Duncan等[14]研究发现一类新的蛋白质二硫键异构酶(PDI)抑制剂,可显著协同增强HDACi在胶质母细胞瘤和胰腺癌临床前模型中的抗肿瘤活性。RNA-seq筛选与基因沉默研究相结合,确定转录激活因子3(activating transcription factor 3,ATF3)是这种抗肿瘤协同作用的驱动因素。由于ATF3启动子区域侧翼的关键组蛋白赖氨酸残基(H3K27-ac、H3K18-ac)乙酰化增加,ATF3被PDI和HDACi联合处理高度诱导。而HSP40/HSP70家族基因*DNAJB1*和*HSPA6*被发现是关键的ATF3依赖性基因,ATF3诱导热休克蛋白家族成员的转录,在PDI和HDACi抑制后引发抗肿瘤反应。这表明HSPA6有介导抗肿瘤的作用。

Yang等[17]通过比较依维莫司单药治疗或联合一种血管破坏剂BNC105P治疗转移性肾细胞癌(mRCC),发现HSPA6与临床效益(clinical benefit,CB)密切相关,其基因表达可能为患者选择合适的治疗方法提供理论依据。

最新研究发现,在宫颈癌细胞HeLa中过表达HSPA6能抑制其生长、迁移及侵袭的作用;在三阴性乳腺癌BT549细胞中,敲减HSPA6则促进了肿瘤的生长、迁移及侵袭[18]。有趣的是,天然小分子化合物百里醌能够诱导HSPA6的表达,从而达到其抑制肿瘤的作用[18]。而百里醌作为黑种草籽中的有效成分,已有大量研究证明其具有抗肿瘤作用[18-25]。

3 HSPA6的表达上调促进肿瘤发生、发展

上述多个实验研究结果显示,*HSPA6*就是一个潜在的抑制肿瘤的靶基因。但也有研究表明,HSPA6对肿瘤有促进作用,它在肿瘤发生、发展、预后等方面也扮演重要角色,即原癌作用。

与肿瘤周围组织相比,胃癌组织中Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子10样蛋白(ARHGEF10L)的表达增加。具有ARHGEF10L过表达的人胃癌细胞SGC7901细胞显示出细胞增殖、迁移和管状结构形成能力增加;同时GTP-RhoA(GTP-Ras homolog gene family member A,GTP-Ras同源基因家族成员A),ROCK1(Rho-associated coiled-coil kinase-1,Rho相关卷曲螺旋激酶-1)和磷酸化Ezrin / Radixin / Moesin的表达增加[26-28]。ARHGEF10L过表达下调E-钙粘蛋白的表达,上调N-钙粘蛋白和Slug的表达,表明转染细胞中发生上皮-间充质细胞转化(EMT)的激活。RNA-seq分析检测到过表达ARHGEF10L的SGC7901细胞中HSPA6的表达增加。即ARHGEF10L的表达可通过促进RhoA-ROCK1-磷酸化-ERM信号传导,诱导EMT并增加HSPA6表达来刺激胃癌发生[29]。

从对猕猴桃根提取物(actinidia chinensis planch root extract,acRoots)敏感和不太敏感的肺癌细胞株的转录谱中筛选acRoots相关的炎症靶基因,再进一步筛选、鉴定和验证,并选择热休克蛋白HSPA6作为炎症靶点,结果发现HSPA6在对acRoots治疗敏感的肺癌细胞中明显高表达。为了进一步评估HSPA6在细胞对acRoots反应中的决定性作用,该研究在acRoots治疗72 h后动态测量了敲减*HSPA6*基因后对肺癌细胞的增殖影响。敲除*HSPA6*基因后,敏感细胞和较不敏感细胞对acRoots的细胞敏感性和增殖能力都增加。其主要机制是HSPA6和以HSPA6为主的分子网络相互作用,可以改变肺癌细胞对药物的敏感性。HSPA6被定义为调节细胞敏感性的关键因素,可能是通过与HSPA家族成员,HSP家族成员和其他家族之间的相互作用来实现的。同时,由于acRoots对p53-细胞系敏感,acRoots处理的HSPA6上调可能与p53或其相关途径有相互作用。因此,*HSPA6*基因有可能成为肺癌的联合药物治疗靶点[30]。

细胞内热休克蛋白(HSP)浓度的增加与人肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的发生和发展密切相关,是HCC进展和恶化的有用标志[31-34]。HSPA6表达上调也与乙型肝炎病毒(HBV)相关的早期肝细胞癌预后不良有关[35]。Yang等[35]用来自Gene Expression Omnibus的GSE14520微阵列表达谱比较了肿瘤和非肿瘤组织之间的各HSP基因表达情况,并将其与HCC患者的预后结果相关联。他们通过分析220名HBV相关的HCC患者的样本和25个HSP基因,发现大多数HSPs在肿瘤组织中的表达高于非肿瘤组织,而HSPA6在非肿瘤组织中上调。以患者任何原因的死亡和肝癌复发为终点,收集处理数据、进行统计学分析,发现肝癌巴塞罗那分期(barcelona clinic liver cancer,BCLC)高评分、晚期肝硬化以及HSPA12A和HSP90B1的过表达可能与HCC的存活率差有关;而HSPA4、HSPA5和HSPA6的高水平可

能与HCC的早期复发有关。

HSP90在多种肿瘤组织中过表达[36]，格尔德霉素（geldanamycin）是一种小分子，可抑制HSP90家族蛋白的功能[37]，格尔德霉素衍生物17-AAG作为HSP90抑制剂是潜在的抗肿瘤药物[38]。然而肿瘤细胞似乎可以通过上调其他热休克蛋白的表达来逃避HSP90抑制剂的细胞毒性，尤其是HSP70家族[39-40]。实验表明17-AGG可以在多种肿瘤细胞系中诱导HSPA6的表达，甚至在部分细胞中呈现对17-AGG作用时间和计量的依赖性。然而，也有一些细胞系不引起“HSPA6反应”，这表明细胞系依赖性因子可能参与HSP90下游HSPA6的转录调控。研究还发现，在HSPA6启动子中存在正调控元件和负调控元件，HSPA6的热休克诱导是由热休克元件（HSE）介导的[41]。HSP90抑制、蛋白酶体抑制和热休克可能通过不同的机制介导HSPA6的诱导，其中只有HSP90下游的信号具有高度的细胞类型特异性。可能通过启动子元件C/EBP或ZFX参与HSP90下游的HSPA6诱导[42]。由此，HSPA6有望作为HSP90抑制的敏感标记物。

食管癌（esophageal carcinoma，EC）是一种严重的恶性肿瘤，无论是在死亡率还是预后方面，免疫相关基因（IRGs）都是其发展的关键因素。Guo等[43]分析了TCGA数据库中的182个EC样本，通过多变量Cox回归分析，发现了*HSPA6*、*CACYBP*、*DKK1*、*EGF*、*FGF19*、*GAST*、*OSM*、*ANGPTL3*和*NR2F2*共9个最佳免疫相关的预后基因，且均为高危基因。并构建了一个基于IRGs的EC预后模型，可以准确预测EC患者的预后。在TCGA数据库的182个肿瘤样本和GETx数据库中匹配的286个正常样本之间验证了这些预后基因，发现*HSPA6*、*CACYBP*、*DKK1*、*GAST*、*OSM*在EC组织中上调。同样，Wang等[44]也构建了一个由六个免疫基因*HSPA6*、*S100A12*、*FABP3*、*DKK1*、*OSM*和*NR2F2*组成的模型，Chen等[45]构建了一个由*HSPA6*、*S100A12*、*NOS2*、*DKK1*、*OSM*、*AR*和*OXTR*组成的7个基因模型，均可作为预测EC患者预后的新生物标志物。以上研究一致得出：HSPA6在EC组织中表达升高，可为EC提供新的免疫治疗靶点。

手霉素A（manumycin A，MA）是一种耐受性良好的天然抗生素，在各种临床的体外和体内模型中显示出多效抗癌作用。抗癌药物本身可能作为应激源来诱导细胞适应机制，从而使其细胞毒性最小化。热休克蛋白作为细胞保护因子可以抵消各种应激刺激的有害作用。Sojka等[46]研究了MA的抗癌作用是否可以被属于HSP70家族的热休克蛋白相关机制所抵消，结果发现MA引起了细胞类型特异性的HSPAs水平的改变，变化包括应激诱导的HSPA6上调。

同时，HSPA6也可通过细胞凋亡抑制、靶向肿瘤微环境等机制，与磁流体热疗（magnetic fluid hyperthermia，MFH）组合产生协同作用，并且可能成为增强MFH在卵巢癌治疗结果中的靶标，被鉴定为卵巢癌的潜在治疗靶点[47]。

新型蛋白酶体抑制剂伊沙佐米（ixazomib）抑制人结直肠癌SW620细胞的增殖。它通过靶向*HSPA6*、*APCDD1*、*TP53*和*JUN*等差异基因的表达，并影响细胞凋亡和细胞周期通路等信号通路发挥抗癌作用[48]。

4 HSPA6在肿瘤以外的其它疾病中的作用

HSPA6在除肿瘤以外的临床多学科研究中，也逐渐被探索出其新的作用。HSPA6是肠道病毒A71（EV-A71）生命周期的正调节剂。HSPA6仅在内部核糖体进入位点（IRES）介导的翻译中必需，它通过细胞蛋白而不是病毒蛋白促进EV-A71的IRES活性。*HSPA6*的敲低还导致由柯萨奇病毒A16、埃可病毒9、脑心肌炎病毒或丙型肝炎病毒的IRES驱动的荧光素酶活性降低，该研究结果显示，HSPA6可能有助于病毒IRES活动通常所需的细胞蛋白的功能[49]。

心血管疾病常与血管壁内皮细胞损伤有关。内皮损伤的结果是平滑肌细胞（SMC）从中层迁移到动脉壁内膜层，并在此开始增殖。这刺激了平滑肌细胞的生长，导致血管腔的不利狭窄，纤维化，最终导致再狭窄。一氧化氮（NO）对抑制SMC的迁移和增殖至关重要，而NO主要来源于血管内皮细胞[50-51]。在内皮细胞中，内皮型一氧化氮合酶（eNOS）又是产生NO最活跃的酶，其缺乏与某些血管疾病有关。它可通过上调细胞周期调节因子p27、p21[52-53]和肿瘤抑制基因*p53*[54]来诱导细胞周期停滞。通过微阵列分析检测eNOS腺病毒（Ad-eNOS）转导的人冠状动脉平滑肌细胞（HCASMC）的基因表达谱，与空腺病毒组相比，发现*HSPA1A*、*HSPA1B*和*HSPA6*的转录分别增加了2、1.7和14倍。进一步蛋白质免疫印迹实验显示Ad-eNOS诱导HSPA6蛋白表达。构建携带*HS-*

*PA6*基因的腺病毒(Ad-HSPA6),转染至HCASMCs中,在血清刺激后3 d和6 d抑制SMC增殖,且与Ad-eNOS对SMC生长的抑制作用平行。从而证实HSPA6过表达可抑制SMC增殖,推动了靶向HSPs用于血管修复领域的研究进展。结合放射学和病理学特征,HSPA6可用于鉴别诊断回肠结肠的克罗恩病与小肠白塞氏病[55]。*HSPA6*也是在中枢神经系统的动静脉畸形(AVM)疾病中检测到的表达水平显著改变的基因,其表达增加提示与神经元、浸润细胞和血管细胞的死亡,该病的严重程度密切相关[56]。

Liu等[57]收集了20名活动性免疫性血小板减少症(ITP)患者和20名健康对照者的骨髓样本,发现了两组之间的差异表达蛋白。平行反应监测(parallel reaction monitoring,PRM)分析证实与正常对照组相比,凋亡相关蛋白显著减少,其中HSPA8、HSPA6、ITGB3、YWHAH和PRDX6不同程度地下调。KEGG富集分析表明凋亡相关蛋白与PI3K-Akt信号通路密切相关。综上所述,HSPA6的显著减少可以通过PI3K-Akt信号通路调节ITP中的细胞凋亡。

HSPA6可由香烟烟雾强烈、短暂诱导,它是溃疡性结肠炎易感因子。香烟烟雾诱导的HSPA6可与稳定的抗凋亡蛋白Bcl-XL相互作用,从而提供上皮保护,防止结肠炎引起的肠道损伤(过度凋亡)[58]。

当神经退行性疾病中的某些蛋白质发生错误折叠和聚集时,热休克蛋白参与了由此引发细胞损害的修复和保护。其中HSPA6和HSPA1A有助于保护分化的人类神经元细胞免受细胞应激的损害[59]。

多发性硬化(MS)是一种慢性自身免疫性中枢神经系统脱髓鞘疾病,其病因尚不完全清楚。Chiricosta等[60]通过计算机研究评估健康受试者和MS患者之间六个大脑区域(胼胝体、海马、内囊、视交叉、额叶和顶叶皮层)的转录修饰,以识别代表疾病的基因。结果发现编码HSP70s的*HSPA1A*、*HSPA1B*、*HSPA7*、*HSPA6*、*HSPH1*和*HSPA4L*基因在健康个体和MS患者之间的胼胝体、海马、内囊、视交叉和额叶或顶叶皮质中显著上调。因此,在自身免疫性疾病中,包括MS、HSP70s可能具有有害作用,导致针对髓鞘自身抗原的免疫系统反应的恶化和促进。

滋养层细胞在人胎盘低氧环境中的存活需要MMP介导的重组人肝素结合性表皮生长因子(recombinant human proheparin-binding EGF-like growth factor,HBEGF)脱落和下游信号传导。而HSPA6具有调节MMP2生物合成的作用,是HBEGF在低氧下脱落所必需的,有助于滋养细胞在怀孕前三个月在低氧浓度下存活,并且对于成功的妊娠结局至关重要[61]。

与健康牙周膜组织相比,肉芽肿中HSP基因的表达显著增加($P < 0.001$)。HSPA6在肉芽肿和LPS处理的巨噬细胞中的表达水平明显升高,且在活动病灶中更高表达。因此,HSPA6参与根尖周病变的发展,并可能解释了不同的临床结果[62]。

健康个体和心肌梗死(MI)患者的血液中发现了几个差异表达的miRNA和基因,其中*HSPA6*在MI患者血液中表达水平升高,其表达水平对MI有很大的诊断价值。因此,*HSPA6*可作为MI早期诊断的生物标志物,以及监测MI早期恢复的生物标志物[63]。

表1 HSPA6在肿瘤或其他疾病的作用及病理生理机制

肿瘤或疾病	作用机制
膀胱癌	HSPA6在EJ细胞中通过增强G2/M期介导的ATM-CHK2-Cdc25C-p21WAF1-Cdc2级联的诱导MAPK和AKT信号的磷酸化以及抑制转录因子相关的MMP-9调节来作用于大蒜提取物,增强其介导的对EJ细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。
胶质母细胞瘤和胰腺癌	*HSPA6*是关键的ATF3依赖性基因,ATF3诱导热休克蛋白家族成员的转录,在蛋白质二硫键异构酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂抑制后引发抗肿瘤反应。
胃癌	鸟嘌呤核苷酸交换因子10样蛋白的表达可通过促进RhoA-ROCK1-磷酸化-ERM信号传导,诱导EMT并增加HSPA6表达来刺激胃癌发生。
肺癌	HSPA6被定义为调节细胞敏感性的关键因素,可能是通过与HSPA家族成员,HSP家族成员和其他家族之间的相互作用来实现的;由于猕猴桃根提取物对p53-细胞系敏感,这表明猕猴桃根提取物处理的HSPA6上调可能与p53或其相关途径有相互作用。
肝癌	HSPA6表达上调也与乙型肝炎病毒相关的早期肝细胞癌预后不良有关。
肠道病毒A71	HSPA6在内部核糖体进入位点(IRES)介导的翻译中必需,它通过细胞蛋白促进肠道病毒A71的IRES活性。
心血管疾病	HSPA6过表达可抑制SMC增殖。
原发免疫性血小板减少症	HSPA6的显著减少可以通过PI3K-Akt信号通路调节原发免疫性血小板减少症中的凋亡。
溃疡性结肠炎	HSPA6可与稳定的抗凋亡Bcl-XL相互作用,从而提供上皮保护,防止结肠炎引起的肠道损伤。
多发性硬化	HSPA6表达显著上调,导致针对髓鞘自身抗原的免疫系统反应的恶化和促进。

此外，HSPA6可作为类风湿关节炎潜在的诊断生物标志物，可以帮助预测甲氨蝶呤的治疗功效[64]。HSPA6也是人脑胶质瘤的预后标志物[65-66]。

HSPA6在肿瘤及其他疾病的作用及病理生理机制总结，见表1。

5 展望

近年来热休克蛋白在各种疾病中的研究日渐增多，HSPA6作为HSP70中的一个家族成员，正备受关注。在肿瘤领域中，目前对HSPA6的研究较少，实验数据不足，且实验结果并不全表现为HSPA6对肿瘤的抑制作用。它具有双向性，既存在直接或间接抑制肿瘤的作用，某些条件下又是肿瘤发生、发展的一个危险因素。什么情况下可以发挥其抑癌作用，哪种条件下又会导致其对肿瘤生长的刺激作用，目前还不得而知。而且，HSPA6的信号通路、作用机制尚不明确。面对这种情况，还需要更多的探索来充分认识和了解HSPA6，明确其分子靶向作用，为未来肿瘤及其他疾病的临床诊治、预后提供指导。

参 考 文 献

[1] Leung TK, Rajendran MY, Monfries C, *et al*. The human heat-shock protein family. Expression of a novel heat-inducible HSP70 (HSP70B′) and isolation of its cDNA and genomic DNA[J]. Biochem J, 1990, 267(1): 125-132.

[2] Vos MJ, Hageman J, Carra S, *et al*. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families[J]. Biochemistry, 2008, 47(27): 7001-7011.

[3] Tian GY, Hu C, Yun Y, *et al*. Dual roles of HSP70 chaperone HSPA1 in quality control of nascent and newly synthesized proteins[J]. EMBO J, 2021, 40(13): e106183.

[4] Sojka DR, Gogler-Pigłowska A, Klarzyńska K, *et al*. HSPA2 chaperone contributes to the maintenance of epithelial phenotype of human bronchial epithelial cells but has non-essential role in supporting malignant features of non-small cell lung carcinoma, MCF7, and HeLa cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): 2749.

[5] Kim HJ, Kim SY, Kim DH, *et al*. Crosstalk between HSPA5 arginylation and sequential ubiquitination leads to AKT degradation through autophagy flux[J]. Autophagy, 2021, 17(4): 961-979.

[6] Eichelberger EJ, Alves CRR, Zhang R, *et al*. Increased systemic HSP70B levels in spinal muscular atrophy infants[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(7): 1495-1501.

[7] He YD, Xu RN, Zhai B, *et al*. Hspa13 promotes plasma cell production and antibody secretion[J]. Front Immunol, 2020, 11: 913.

[8] Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand?[J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21(3): 379-404.

[9] Flaherty KM, DeLuca-Flaherty C, McKay DB. Three-dimensional structure of the ATPase fragment of a 70K heat-shock cognate protein[J]. Nature, 1990, 346(6285): 623-628.

[10] Zhu X, Zhao X, Burkholder WF, *et al*. Structural analysis of substrate binding by the molecular chaperone DnaK[J]. Science, 1996, 272(5268): 1606-1614.

[11] Jakobsson ME, Moen A, Bousset L, *et al*. Identification and characterization of a novel human methyltransferase modulating Hsp70 protein function through lysine methylation[J]. J Biol Chem, 2013, 288(39): 27752-27763.

[12] Fu JW, Wei CL, He JY, *et al*. Evaluation and characterization of HSPA5 (GRP78) expression profiles in normal individuals and cancer patients with COVID-19[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(3): 897-910.

[13] Shin SS, Song JH, Hwang B, *et al*. HSPA6 augments garlic extract-induced inhibition of proliferation, migration, and invasion of bladder cancer EJ cells; Implication for cell cycle dysregulation, signaling pathway alteration, and transcription factor-associated MMP-9 regulation[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171860.

[14] Duncan RM, Reyes L, Moats K, *et al*. ATF3 coordinates antitumor synergy between epigenetic drugs and protein disulfide isomerase inhibitors[J]. Cancer Res, 2020, 80(16): 3279-3291.

[15] Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, *et al*. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B[J]. FEBS Lett, 1998, 435(1): 29-34.

[16] Lee SJ, Cho SC, Lee EJ, *et al*. Interleukin-20 promotes migration of bladder cancer cells through extracellular signal-regulated kinase (ERK)-mediated MMP-9 protein expression leading to nuclear factor (NF-κ B) activation by inducing the up-regulation of p21(WAF1) protein expression[J]. J Biol Chem, 2013, 288(8): 5539-5552.

[17] Yang ES, Nassar AH, Adib E, *et al*. Gene expression signature correlates with outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus alone or with a vascular disrupting agent[J]. Mol Cancer Ther, 2021.

[18] Shen SY, Wei CL, Fu JJ. RNA-Sequencing reveals heat shock 70-kDa protein 6 (HSPA6) as a novel thymoquinone-upregulated gene that inhibits growth, migration, and invasion of triple-negative breast cancer cells[J]. Front Oncol, 2021, 11: 667995.

[19]Khan MA, Tania M, Fu JJ. Epigenetic role of thymoquinone: impact on cellular mechanism and cancer therapeutics[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(12): 2315-2322.

[20] Khan MA, Tania M, Wei CL, *et al*. Thymoquinone inhibits cancer metastasis by downregulating TWIST1 ex-

pression to reduce epithelial to mesenchymal transition[J]. Oncotarget, 2015, 6(23): 19580-19591.

[21] Kabil N, Bayraktar R, Kahraman N, *et al*. Thymoquinone Inhibits Cell Proliferation, Migration, and Invasion by Regulating the Elongation Factor 2 Kinase (eEF-2K) Signaling Axis in Triple-Negative Breast Cancer[J]. Breast Cancer Res Treat,2018,171(3):593-605.

[22] 李俊, 傅俊江. 百里醌抗肿瘤活性及其机制研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(4): 378-382.

[23] Ali MY, Akter Z, Mei ZQ, *et al*. Thymoquinone in autoimmune diseases: therapeutic potential and molecular mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111157.

[24] Asaduzzaman Khan M, Tania M, Fu SY, *et al*. Thymoquinone, as an anticancer molecule: from basic research to clinical investigation[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51907-51919.

[25] Li J, Khan MA, Wei CL, *et al*. Thymoquinone inhibits the migration and invasive characteristics of cervical cancer cells SiHa and CaSki *in vitro* by targeting epithelial to mesenchymal transition associated transcription factors twist1 and zeb1[J]. Molecules, 2017, 22(12): 2105.

[26] Matsui T, Maeda M, Doi Y, *et al*. Rho-kinase phosphorylates COOH-terminal threonines of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins and regulates their head-to-tail association[J]. J Cell Biol, 1998, 140(3): 647-657.

[27] Sahai E, Marshall CJ. RHO GTPases and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(2): 133-142.

[28] Xu XT, Song QB, Yao Y, *et al*. Inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway promotes the apoptosis of gastric cancer cells[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59 (120): 2523-2526.

[29] Wang DW, Tang JY, Zhang GQ, *et al*. ARHGEF10L expression regulates cell proliferation and migration in gastric tumorigenesis[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2020, 84 (7): 1362-1372.

[30] Wang LY, Hou JY, Wang JX, *et al*. Regulatory roles of HSPA6 in actinidia chinensis planch. root extract (acRoots)-inhibited lung cancer proliferation[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(2): e46.

[31] Yao DF, Dong ZZ, Yao M. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(3): 241-247.

[32] Lim SO, Park SG, Yoo JH, *et al*. Expression of heat shock proteins (HSP27, HSP60, HSP70, HSP90, GRP78, GRP94) in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14): 2072-2079.

[33] Cui NZ, Xu YP, Cao ZH, *et al*. Effects of heat stress on the level of heat shock protein 70 on the surface of hepatocellular carcinoma Hep G2 cells: implications for the treatment of tumors[J]. Tumour Biol, 2013, 34(2): 743-748.

[34] Cawthorn TR, Moreno JC, Dharsee M, *et al*. Proteomic analyses reveal high expression of decorin and endoplasmin (HSP90B1) are associated with breast cancer metastasis and decreased survival[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30992.

[35] Yang ZG, Zhuang LP, Szatmary P, *et al*. Upregulation of heat shock proteins (HSPA12A, HSP90B1, HSPA4, HSPA5 and HSPA6) in tumour tissues is associated with poor outcomes from HBV-related early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(3): 256-263.

[36] Trepel J, Mollapour M, Giaccone G, *et al*. Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(8): 537-549.

[37] Stebbins CE, Russo AA, Schneider C, *et al*. Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent[J]. Cell, 1997, 89 (2): 239-250.

[38] Modi S, Stopeck A, Linden H, *et al*. HSP90 inhibition is effective in breast cancer: a phase II trial of tanespimycin (17-AAG) plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(15): 5132-5139.

[39] Bagatell R, Paine-Murrieta GD, Taylor CW, *et al*. Induction of a heat shock factor 1-dependent stress response alters the cytotoxic activity of hsp90-binding agents[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(8): 3312-3318.

[40] Ma L, Sato F, Sato R, *et al*. Dual targeting of heat shock proteins 90 and 70 promotes cell death and enhances the anticancer effect of chemotherapeutic agents in bladder cancer[J]. Oncol Rep, 2014, 31(6): 2482-2492.

[41] Ramirez VP, Stamatis M, Shmukler A, *et al*. Basal and stress-inducible expression of HSPA6 in human keratinocytes is regulated by negative and positive promoter regions[J]. Cell Stress Chaperones, 2015, 20(1): 95-107.

[42] Kuballa P, Baumann AL, Mayer K, *et al*. Induction of heat shock protein HSPA6 (HSP70B′) upon HSP90 inhibition in cancer cell lines[J]. FEBS Lett, 2015, 589(13): 1450-1458.

[43] Guo X, Wang YJ, Zhang H, *et al*. Identification of the prognostic value of immune-related genes in esophageal cancer[J]. Front Genet, 2020, 11: 989.

[44] Wang L, Wei Q, Zhang M, *et al*. Identification of the prognostic value of immune gene signature and infiltrating immune cells for esophageal cancer patients[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 87: 106795.

[45] Chen HT, Luo J, Guo JC. Construction and validation of a 7-immune gene model for prognostic assessment of esophageal carcinoma[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e927392.

[46] Sojka DR, Hasterok S, Vydra N, *et al*. Inhibition of the heat shock protein a (HSPA) family potentiates the anticancer effects of manumycin a[J]. Cells, 2021, 10(6): 1418.

[47] Court KA, Hatakeyama H, Wu SY, *et al*. HSP70 inhibition synergistically enhances the effects of magnetic fluid

hyperthermia in ovarian cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(5): 966−976.

[48] Fan QW, Liu BR. Identification of the anticancer effects of a novel proteasome inhibitor, ixazomib, on colorectal cancer using a combined method of microarray and bioinformatics analysis[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3591−3606.

[49] Su YS, Hwang LH, Chen CJ. Heat shock protein a6, a novel HSP70, is induced during enterovirus a71 infection to facilitate internal ribosomal entry Site−Mediated translation[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 664955.

[50] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. Circulation, 2004, 109(23 Suppl 1): III27−III32.

[51] Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, *et al*. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Cardiovasc Res, 1999, 43(3): 580−594.

[52] Sato J, Nair K, Hiddinga J, *et al*. eNOS gene transfer to vascular smooth muscle cells inhibits cell proliferation via upregulation of p27 and p21 and not apoptosis[J]. Cardiovasc Res, 2000, 47(4): 697−706.

[53] Wedgwood S, Black SM. Molecular mechanisms of nitric oxide−induced growth arrest and apoptosis in fetal pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Nitric Oxide, 2003, 9 (4): 201−210.

[54] D´Souza FM, Sparks RL, Chen HY, *et al*. Mechanism of eNOS gene transfer inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284 (1): C191−C199.

[55] Feng R, Chao K, Chen SL, *et al*. Heat shock protein family A member 6 combined with clinical characteristics for the differential diagnosis of intestinal Behçet´s disease[J]. J Dig Dis, 2018, 19(6): 350−358.

[56] Takagi Y, Aoki T, Takahashi JC, *et al*. Differential gene expression in relation to the clinical characteristics of human brain arteriovenous malformations[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014, 54(3): 163−175.

[57] Liu SY, Yuan D, Sun RJ, *et al*. Significant reductions in apoptosis−related proteins (HSPA6, HSPA8, ITGB3, YWHAH, and PRDX6) are involved in immune thrombocytopenia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(4): 905−914.

[58] Regeling A, Imhann F, Volders HH, *et al*. HSPA6 is an ulcerative colitis susceptibility factor that is induced by cigarette smoke and protects intestinal epithelial cells by stabilizing anti−apoptotic Bcl−XL[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(4): 788−796.

[59] Deane CAS, Brown IR. Knockdown of heat shock proteins HSPA6 (Hsp70B´) and HSPA1A (Hsp70−1) sensitizes differentiated human neuronal cells to cellular stress[J]. Neurochem Res, 2018, 43(2): 340−350.

[60] Chiricosta L, Gugliandolo A, Bramanti P, *et al*. Could the heat shock proteins 70 family members exacerbate the immune response in multiple sclerosis? An in silico study[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6): 615.

[61] Jain CV, Jessmon P, Barrak CT, *et al*. Trophoblast survival signaling during human placentation requires HSP70 activation of MMP2−mediated HBEGF shedding[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(10): 1772−1783.

[62] Goodman SC, Letra A, Dorn S, *et al*. Expression of heat shock proteins in periapical granulomas[J]. J Endod, 2014, 40(6): 830−836.

[63] Wu K, Zhao Q, Li ZM, *et al*. Bioinformatic screening for key miRNAs and genes associated with myocardial infarction[J]. FEBS Open Bio, 2018, 8(6): 897−913.

[64] Shervington L, Darekar A, Shaikh M, *et al*. Identifying reliable diagnostic/predictive biomarkers for rheumatoid arthritis[J]. Biomark Insights, 2018, 13: 1177271918801005.

[65] Sun H, Zou HY, Cai XY, *et al*. Network analyses of the differential expression of heat shock proteins in glioma[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(7): 1228−1242.

[66] Wang HJ, Gao Y, Chen L, *et al*. RAB34 was a progression− and prognosis−associated biomarker in gliomas[J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1573−1578.

（2021−06−16 收稿）

专 家 简 介



傅俊江，西南医科大学特聘教授（3级教授），研士研究生导师、澳门科技大学和泰国清迈大学兼职博士研究生导师，享受国务院政府特殊津贴专家。中南大学湘雅医学院硕士和博士、美国贝勒医学院博士后；曾在中南大学医学遗传学国家重点实验室、湘雅医学院人类生殖与干细胞工程研究所（中信湘雅生殖与遗传专科医院）和人类干细胞国家工程研究中心从事遗传医学的科研、教学和临床应用工作。2010年从海外引进至西南医科大学，任病理及病理生理学教授、医学基础研究中心主任。建立了“表观遗传与肿瘤”四川省高校重点实验室和医学重点实验室以及“DNA法医物证”实验室，其中法医物证实验室获得国家级CNAS认证认可。主持国家自然科学基金课题4项，参与国家“863”、“973”等课题多项；发表论文100余篇（SCI影响因子总计约400，其中第1/通讯作者近300）；获得国家授权发明专利12项；主编著作教材3部；国内外多个杂志的编委；中国抗癌协会肿瘤标志专委会委员；参与的研究成果获国家和省级成果奖各1项。具省司法厅颁发的司法鉴定人执业证资质；将所掌握的现代专业知识、核心技术/专利应用于临床、遗传医学和司法鉴定实践。