



真核翻译起始因子5A在上皮-间质转化中的 调控机制*

彭灿明^{1,2)} 王娟萍^{1,2)} 刘 森^{1,2)**}

⁽¹⁾ 湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 工业发酵省部共建协同创新中心, 武汉 430068;

⁽²⁾ 湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 发酵工程教育部重点实验室, 武汉 430068)

摘要 真核翻译起始因子5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A) 是真核生物中唯一已知含有羟腐胺赖氨酸 (hypusine) 修饰的蛋白质。经修饰的eIF5A才具有生物学活性, 并广泛参与蛋白质翻译、mRNA降解、细胞自噬等细胞内多种生命活动。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞通过高度调控的程序转化为间质表型细胞的过程, 在胚胎发育、组织再生及创伤愈合中发挥关键作用。根据其生物学功能, EMT可分为I、II、III三种类型, 其中III型EMT是恶性肿瘤细胞侵袭和转移的核心机制。eIF5A可以调节EMT相关信号通路的活性, 从而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移。已知eIF5A调控EMT过程的信号通路包括经典Smad信号通路和非经典通路Rho/Rac1、Twist、STAT3、MAT1等。本文综述了eIF5A调控EMT的研究进展, 着重探讨了eIF5A调控EMT, 影响肿瘤细胞侵袭和迁移的分子机制, 以期研究肿瘤转移机制和药物发现提供参考。

关键词 真核翻译起始因子5A, 上皮-间质转化, 蛋白质翻译后修饰

中图分类号 Q291, R34

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0524

CSTR: 12369.14.pibb.20240524

真核翻译起始因子5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A) 是目前已知真核细胞中唯一含有羟腐胺赖氨酸 (hypusine) 修饰的蛋白质。eIF5A^{Hyp} 修饰由脱氧羟腐胺赖氨酸合酶 (deoxyhypusine synthase, DHPS) 以及脱氧羟腐胺赖氨酸羟化酶 (deoxyhypusine hydroxylase, DOHH) 两种酶催化完成, DHPS裂解亚精胺将丁胺基团转移至eIF5A前体上, DOHH进一步羟化丁胺基团形成成熟的羟腐胺赖氨酸修饰^[1]。研究表明, eIF5A在乳腺癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、黑色素瘤和结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 等多种恶性肿瘤中存在过表达现象^[2-7], 并与癌细胞的侵袭和转移密切相关。eIF5A的亚型之一eIF5A2已被鉴定为一种癌基因, 是一种新型肿瘤标志物^[8-10]。研究显示, eIF5A可通过调控上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程, 促进多种癌症的进展^[5, 11-12]。

EMT分为三种类型, 其中第三类EMT机制指上皮细胞特性向间质细胞特性转变的过程^[13-14]。

在该过程中, 细胞失去极性, 上皮细胞间的黏附作用显著减少, 细胞获得更强的迁移和侵袭能力、降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的能力以及抗凋亡活性。研究表明, eIF5A在EMT的调控过程中发挥重要作用, 深入探讨其影响肿瘤发展的机制, 有助于开发抑制肿瘤细胞EMT的新型治疗策略, 为肿瘤治疗提供新的参考。

1 eIF5A的激活与功能

eIF5A是一种分子质量约为16.8 ku的酸性蛋白质, 由157个氨基酸组成, 广泛存在于真核生物中。eIF5A具有两个亚型, eIF5A1和eIF5A2, 两者的氨基酸序列同源性高达94%, 在不同真核生物

* 国家自然科学基金 (31971150), 湖北省自然科学基金创新群体项目 (2024AFA014), 湖北省杰出青年基金 (2019CFA069) 和工业发酵省部共建协同创新中心开放基金资助。

** 通讯联系人。

Tel: 027-59590100, E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

收稿日期: 2024-12-23, 接收日期: 2025-04-07

间高度保守^[15-16]。eIF5A1在所有细胞和组织中普遍表达,而eIF5A2则主要分布于睾丸、大脑及癌细胞中。

eIF5A的激活依赖于DHPS及DOHH的催化反应完成^[15](图1)。eIF5A的激活完全反应被认为分为以下5个步骤:a.亚精胺依赖于NAD⁺发生脱氢反应,生成与酶结合的NADH;b.亚精胺脱氢后裂解,裂解后产生的丁胺基团转移到DHPS活性位点中,形成DHPS-丁胺中间体(EI),并释放1,3-二氨基丙烷;c.丁胺基团从DHPS-丁胺中间体转移至eIF5A前体第50位赖氨酸残基的ε-氨基上,生成eIF5A-丁胺中间体;d.步骤I生成的酶结合NADH将eIF5A中间体还原为脱氧羟腐胺赖氨酸;e.DOHH催化脱氧羟腐胺赖氨酸的C2处羟化,生成羟腐胺赖氨酸,从而完成eIF5A的激活。然而,在缺乏eIF5A前体的情况下,DHPS仍然可以催化NAD⁺生成与DHPS-丁胺中间体结合的NADH。此外,通过还原反应,在DHPS第329位赖氨酸残基上鉴定出放射性标记的脱氧羟腐胺赖氨酸,进一步证明该残基在DHPS催化亚精胺的反应中的关键催化作用^[1]。

eIF5A能够调控多种重要生命活动,例如蛋白质合成^[17]、细胞自噬^[18-20]和核质运输^[16, 21]等,早期研究认为,eIF5A参与蛋白质翻译的起始阶段,其功能与指导甲硫基嘌呤霉素的合成有关^[22-23],然而在酵母中的研究表明,eIF5A的缺失仅导致总体蛋白质的合成速率下降,这表明其并不直接参与翻译的起始阶段。此外,eIF5A还参与含有脯氨酸序列的多肽链延伸过程^[24-26],脯氨酸的吡咯烷环在肽基转移中心的定位受到空间结构限制,从而降低肽键形成效率,导致核糖体停滞^[27-28]。eIF5A通过与核糖体的E位点结合,其羟腐胺赖氨酸修饰结构与核糖体P位点的tRNA CCA末端相互作用,促进脯氨酸-脯氨酸键的形成,从而缓解核糖体在翻译脯氨酸时的停滞^[29-31]。值得注意的是,癌细胞的增殖以及多种促进EMT机制的细胞因子或激酶的合成对脯氨酸和聚脯氨酸具有显著的需求^[32-33]。eIF5A促进含聚脯氨酸序列蛋白翻译的特有功能,可能是癌细胞快速增殖和生长的重要因素,这一机制为理解肿瘤发生和发展提供了重要线索。

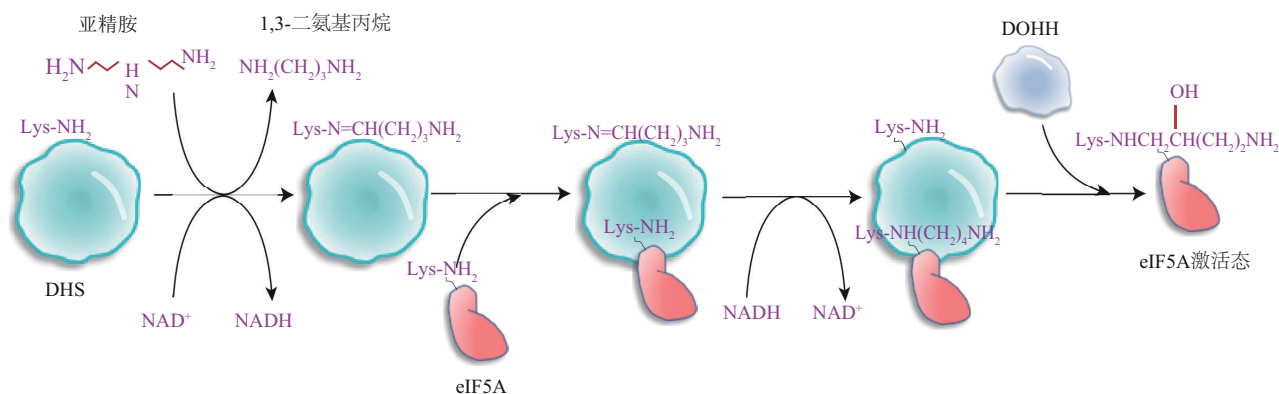


Fig. 1 Eukaryotic translation initiation factor 5A hypusine modification pathway

图1 真核翻译起始因子5A羟腐胺赖氨酸修饰途径

DHS以亚精胺为底物,以NAD⁺为辅因子,将Sperdmine裂解为1,3-二氨基丙烷和丁胺,丁胺部分与DHS第329位的赖氨酸结合,在eIF5A进入活性口袋后,DHS将丁胺转移至eIF5A第50位赖氨酸上,生成eIF5A-丁胺的中间体,随后该中间体被DOHH催化,以完成eIF5A的修饰。

2 EMT

EMT是上皮表型细胞通过特定程序转变为具有间质表型细胞的生物学过程,在细胞生长发育和组织稳态中发挥重要作用。EMT分为3种不同类型,在机体的不同阶段呈现特异性模式。I型EMT主要与胚胎发育和器官发生密切相关,是胚胎发育

过程中生成间充质细胞的必要过程,参与细胞多样性和组织复杂性的形成。II型EMT则与组织再生、伤口愈合及器官纤维化密切相关,常见于创伤修复及病理性纤维化的进程^[34]。III型EMT主要参与肿瘤细胞或癌细胞的增殖、侵袭及转移。在III型EMT过程中,上皮细胞失去极性和上皮特性,细胞间的连接能力减弱,同时细胞骨架重组和形态改

变, 获得更强的迁移和侵袭能力, 最终促进肿瘤细胞的形成和扩散^[13, 35-36]。

III型EMT在肿瘤细胞和癌细胞的增殖与侵袭中发挥关键作用(图2), 其进程受到多种信号通路的精细调控, 其中, 最经典的机制是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 诱导的EMT途径。TGF- β 诱导的EMT主要通过两类信号通路实现调控, 即Smad依赖性通路和非Smad依赖性通路^[37-41]。

2.1 经典信号通路

在TGF- β -Smad信号通路中, I型TGF- β 受体(T β RI)能够激活Smad家族蛋白, 但无法直接与TGF- β 结合, II型TGF- β 受体(T β RII)可以直接与TGF- β 结合, 但自身无法激活Smad家族蛋白。只有当T β RI和T β RII在细胞膜上共同表达并形成复合体时, 胞外信号才能被有效传递至胞内^[42]。当TGF- β 与T β RII结合后, T β RII招募并磷酸化T β RI, 随后T β RI进一步激活下游效应分子Smad2和Smad3。被磷酸化的Smad2和Smad3与Smad4结合形成Smad复合物, 并转运至细胞核内与特定转录因子协同作用, 调控或抑制靶基因的表达^[43]。此外, Smad复合物还能再在细胞内诱导特定miRNA的表达^[44-45], 这些miRNA可促进间充质细胞标志性蛋白质的表达, 同时抑制上皮细胞标志性蛋白质的表达, 从而驱动EMT过程的发生^[46]。

2.2 非经典信号通路

2.2.1 生长因子

TGF- β 可通过激活多种非Smad信号通路分子, 诱导EMT机制的进展。例如, TGF- β 受体可以诱导肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 催化AKT丝氨酸激酶1 (AKT serine kinase 1, AKT1) 的K63型形成多聚泛素化修饰, 并通过激活促分裂原活化的蛋白质激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK) 进一步激活C-Jun氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路, 从而促进EMT的发生^[47]。除TGF- β 外, 其他生长因子也可以诱导EMT过程, 例如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)^[48]、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)^[49]、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)^[50]、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)^[51]。这

些生长因子通过各自独特的分子机制诱发EMT。

2.2.2 miRNAs家族

miRNAs能够协同调控E钙黏蛋白 (E-cadherin) 转录抑制因子Smad相互作用蛋白1 (Smad interacting protein 1, SIP1) 和锌指E盒结合同源框蛋白1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1) 的表达。当这些miRNAs的表达下调时, SIP1和ZEB1的水平上调, 从而抑制E-cadherin的表达, 促进EMT的发生。此外, 这些miRNAs还可以通过调控SIP1和ZEB1的表达逆转EMT过程, 使细胞由间质表型恢复为上皮表型^[52]。

2.2.3 转录因子

多种转录因子, 如Twist家族bHLH转录因子1 (Twist family BHLH transcription factor 1, Twist)、Snail家族转录抑制因子2 (Snail family transcriptional repressor 2, Slug)、核因子 (nuclear factor, NF)- κ B、免疫球蛋白增强子结合因子E12/E47、SIP1、ZEB1和Snail等, 均可诱导EMT的发生。在肿瘤微环境中, 通过低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的积累来激活Twist。Twist是一种高度保守的转录因子, 能够与E-box序列结合, 下调上皮标志物E钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达, 同时上调间质标志物波形蛋白 (Vimentin) 的表达, 从而促进EMT的进程^[53-54]; NF- κ B也在EMT过程中发挥重要作用, 可上调ZEB1的表达。ZEB1是一种关键的转录抑制因子, 能够抑制多种细胞黏附分子和上皮分化相关基因的表达, 包括E钙黏蛋白, 从而推动EMT的发生^[53, 55]。此外, 炎症因子如癌细胞分泌的白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 可通过转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 调控Snail的表达。Snail能够与E-box序列结合, 抑制钙黏蛋白及细胞连接蛋白等上皮标志基因的表达, 从而增强肿瘤细胞的侵袭性和迁移能力, 进一步推动EMT的发生^[53, 56]。

2.2.4 Wnt/ β 联蛋白 (β -catenin)

Wnt是一类分泌型糖蛋白, 进化上高度保守。 β -catenin是一种多功能蛋白质, 广泛参与细胞内信号转导和细胞间黏附的调控。当Wnt/ β -catenin信号通路的负调控因子基因发生突变或功能异常时, 可能导致信号通路过度激活, 从而引发肿瘤的发生和发展。在这种异常情况下, β 联蛋白在细胞质中异常积聚, 并转移至细胞核内与特定转录因子 (如TCF/LEF) 结合形成复合物, 该复合物可激活下游

基因异常表达, 导致上皮细胞黏附性降低, 增强细胞迁移和侵袭能力, 诱导EMT的发生并推动癌症的进展^[57-59]。

2.2.5 PEAK1

伪足富集的非典型酪氨酸激酶1 (pseudopodium-enriched atypical kinase 1, PEAK1) 是一种与肌动蛋白细胞骨架相关的非典型酪氨酸激酶, 被认为是实体上皮癌进展和转移的重要调控因子, 能够促进多种肿瘤和癌细胞的侵袭、转移及增殖^[60]。在纤维连接蛋白存在的条件下, PEAK1可促使TGF-β信号从经典的Smad2/3通路切换至非经

典的Src和MAPK信号通路, 成为TGF-β诱导乳腺癌肿瘤进展和转移的重要分子调节因子^[2, 61]。在整合素β3 (integrin β3, ITGB3) 存在的情况下, PEAK1能够与Src结合, 并促进Src激酶在包含ITGB3、II型TGF-β受体和生长因子受体结合蛋白2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2) 的复合物上的募集, 从而增强非经典TGF-β信号诱导的EMT过程。通过PEAK1的调控, 这一机制加速了癌细胞的迁移和侵袭性表型的生成, 进一步推动肿瘤的恶性进展^[62]。

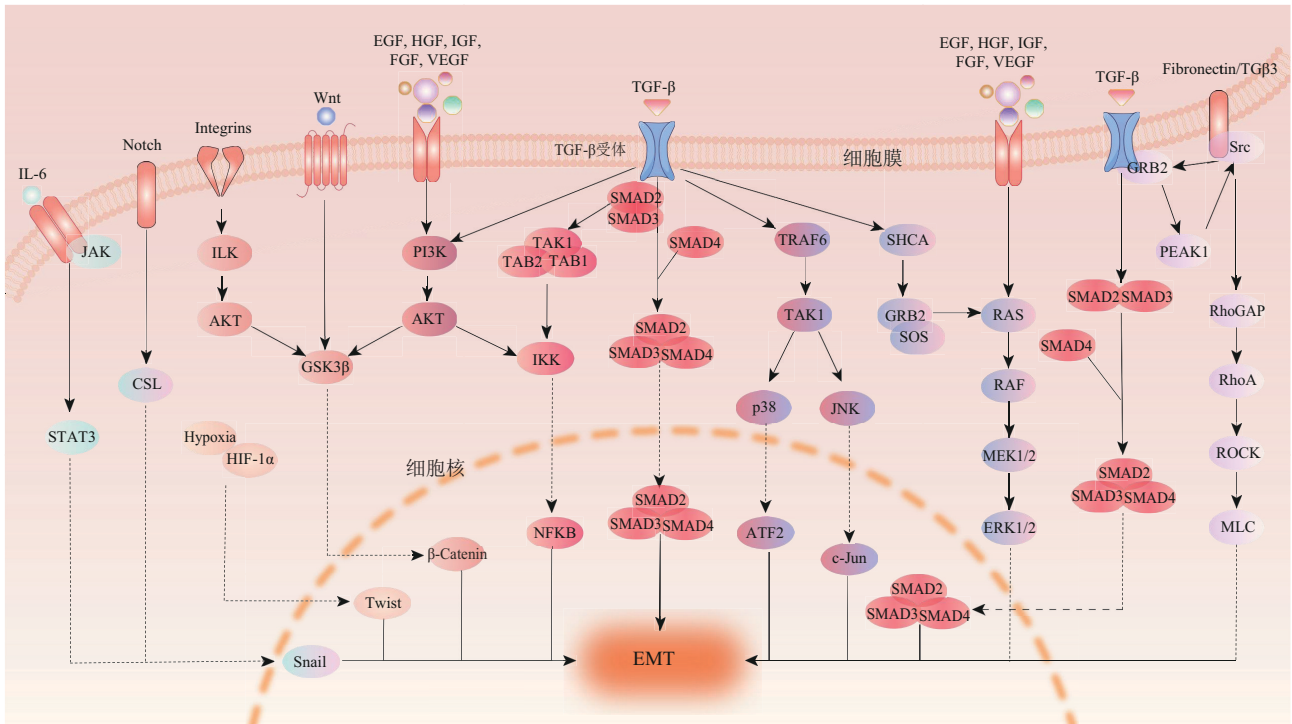


Fig. 2 EMT pathway

图2 EMT机制通路

EMT机制受TGF-β-SMAD信号通路、生长因子、miRNAs家族、转录因子、Wnt/β-catenin、PEAK1等多种信号通路调控。TGF-β: 转化生长因子β (transforming growth factor-beta); EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor); IGF: 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor); HGF: 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor); VEGF: 血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor); PEAK1: 伪足富集非典型激酶1 (pseudopodium-enriched atypical kinase 1); Integrin: 整合素; Wnt: 一类分泌型信号蛋白家族 (Wingless-type MMTV integration site family); TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6); GSK3β: 糖原合成酶激酶3β (glycogen synthase kinase 3 beta); ROCK: Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase); AKT1: AKT丝氨酸激酶1 (AKT serine kinase 1); RAF: 快速加速纤维肉瘤激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma kinase); ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); ILK: 整合素连接激酶 (integrin-linked kinase); JAK: Janus激酶 (Janus kinase); IKK: IκB激酶 (IκB kinase); β-catenin: β联蛋白 (beta-catenin); MAPKK: 促分裂原活化的蛋白质激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase); JNK: c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); Twist: Twist家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子 (Twist family BHLH transcription factor); ATF2: 激活转录因子2 (activating transcription factor 2); Slug: Snail家族转录抑制因子2 (Snail family transcriptional repressor 2); Snail: Snail家族转录抑制因子1 (Snail family transcriptional repressor 1); ZEB1: 锌指E盒结合同源框蛋白1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1); SIP1: Smad相互作用蛋白1 (Smad interacting protein 1); NF-κB: 核因子-κB (nuclear factor Kappa B); STAT3: 信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3); MEK1/2: 促分裂原活化的蛋白质激酶激酶1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase 1/2); RhoA: Ras同源家族成员A (Ras homolog family member A); MLC: 肌球蛋白轻链 (myosin light chain)。

3 eIF5A对EMT的调节

癌症的发生受多种因素影响。目前,靶向致癌蛋白的药物开发被认为是有效的抗癌策略之一,其中eIF5A被认为是一个重要的候选靶点^[21, 63-64]。eIF5A通过调控EMT程序的进展,可进一步调节癌细胞的增殖和侵袭能力(图3,表1)。

3.1 eIF5A通过经典信号通路对EMT机制的调节

3.1.1 eIF5A-TGF- β /Smad-EMT的调节

间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)是一种具有高度侵袭性且对标准疗法耐药的人类恶性肿瘤,目前尚无有效的治疗策略^[65]。Hao等^[66]研究表明,eIF5A2在ATC细胞中存在过表达现象。靶向抑制eIF5A2的表达可显著抑制SW1736细胞中Smad2/3的磷酸化水平,并诱导SW1736细胞在体外和体内发生细胞死亡。相反,eIF5A2的异位表达能够显著上调磷酸化Smad3的蛋白质表达,并促进8505C细胞在体外和体内的增殖。使用TGF- β 通路特异性抑制剂SB431542或通过Smad3特异性siRNA敲低Smad3的表达,抑制Smad2/3的激活,可降低eIF5A2过表达情况时8505C细胞的增殖活性。

Subbaiah等^[67]在心肌成纤维(cardiac fibroblast, CF)细胞的研究中发现,环吡酮(CPX)通过抑制DOHH活性进而抑制eIF5A的活化,显著消除了TGF- β 诱导的CF细胞增殖情况,显著减缓了心脏纤维化进程,并改善了心脏功能。

3.1.2 KRas-eIF5A-PEAK1-EMT的调节

在胰腺癌的研究中发现,eIF5A蛋白发生过表达现象,KRas在转录水平上调节eIF5A表达,当使用N1-胍基-1,7-二氨基庚烷(N1-guanyl-1,7-diaminoheptane, GC7)或敲低eIF5A时,胰腺癌细胞的增殖受到显著影响。此外,作为一种非受体酪氨酸激酶,PEAK1蛋白含有大量的聚脯氨酸基序,当在胰腺癌细胞中敲低eIF5A时,PEAK1的蛋白质水平以及Src活性显著降低。PEAK1通过与Src结合,促进Src激酶在整合素 β 3、II型TGF- β 受体和Grb2组成的复合物上的募集,从而增强非经典TGF- β 信号通路诱导的EMT机制^[6, 68-69]。

3.2 eIF5A通过非经典信号通路对EMT机制的调节

3.2.1 eIF5A-Twist-EMT的调节

目前,用于治疗口腔鳞状细胞癌等恶性肿瘤的主要药物为多柔比星,当多柔比星与新型分子靶向

药物联合应用时,可增强口腔鳞状癌的化疗效果,比如eIF5A的羟腐胺赖氨酸抑制剂GC7。研究表明,多柔比星处理的Cal27、HN30、Tca8113细胞中E钙黏蛋白的表达显著降低,波形蛋白的表达提高,多柔比星在治疗口腔鳞状细胞癌的同时也诱导了EMT机制的发生。当使用GC7与多柔比星联用处理Twist siRNA转染的OSCC细胞时,GC7逆转了由多柔比星所引起的EMT机制,这进一步证实了GC7可通过抑制eIF5A的活化进而调控EMT机制^[12]。

eIF5A通过Twist通路调控EMT的机制同样存在于膀胱癌细胞中。研究发现,多柔比星上调膀胱癌细胞中Twist-1和eIF5A2蛋白的表达,诱导膀胱癌细胞的EMT进程。加入GC7后,eIF5A2的活性被显著抑制,且Twist-1表达水平的下调。这表明,eIF5A2在膀胱癌细胞中通过调节Twist-1水平促进了膀胱癌细胞中的EMT发生。当敲低eIF5A2或使用GC7抑制其活性时,膀胱癌细胞中的EMT过程被逆转,诱导EMT向间充质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)转变,从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭特性^[70]。

3.2.2 miR-eIF5A-EMT的调节

研究表明,miR-33a-5p的过表达能够减弱多柔比星诱导的EMT,并抑制eIF5A的表达。当加入GC7或上调miR-33a-5p的表达水平时,eIF5A的表达显著降低,从而抑制三阴性乳腺癌细胞对多柔比星的敏感性,并逆转其诱导的EMT^[71]。Tian等^[72]发现,eIF5A2的3'非翻译区(3'-UTR)能够与miR-30b结合,推测miR-30b可能通过下调eIF5A2的表达,降低间质标志物(波形蛋白、N-钙黏蛋白)的水平,从而抑制EMT进程。在胃癌中,miR-599通过结合eIF5A2的3'-UTR抑制其表达,从而抑制EMT的发生^[73]。此外,Deng等^[74]研究表明,eIF5A2是miR-203在结肠癌细胞中的直接功能性下游靶点。miR-203通过结合eIF5A2的3'-UTR,在mRNA和蛋白质水平下调其表达,并通过抑制Wnt/ β -catenin通路抑制EMT的进程。Wang等^[75]研究进一步证实,miR-145-3p通过靶向抑制eIF5A,阻断TGF- β /Smad通路的激活,抑制EMT,阻止肾癌细胞的侵袭与转移^[76]。同时,Yang等^[77]通过双荧光素酶报告基因实验在膀胱癌细胞中验证了miR-15a-5p与eIF5A2之间的相互作用,发现miR-15a-5p抑制了膀胱癌细胞中eIF5A2的表达,从而显著抑制多柔比星或缺氧诱导的

EMT。Xu 等^[78]通过生物信息学分析确定, eIF5A2 是抑癌 miRNA miR-9 的下游靶标。上调 miR-9 后, eIF5A2 的表达降低, 同时上皮标志物 E-cadherin 的表达上调, 而间充质标志物 Vimentin 的表达下调, 从而抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的侵袭与转移。这表明, miR-9 可能通过调控 eIF5A2 来调节 NSCLC 中的 EMT 进程, 为 NSCLC 的治疗提供了潜在靶点。

3.2.3 eIF5A-RhoA/Rac1-EMT的调节

在肿瘤侵袭和转移过程中, RhoA 和 Rac1 活性的改变可引发肌动蛋白细胞骨架的重组, 导致细胞间连接的破坏, 进而增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[79]。研究表明, Rho GTPase 的活性由其 GTP 结合形式的相对量决定, 并受到 RhoGAP、RhoGEF 和 RhoGDI 的精细调控^[80]。此外, 在肝癌细胞中, eIF5A 的过表达显著激活了 RhoA 和 Rac1, 促进应激纤维和板足的形成, 使肝癌细胞获得更强的运动能力。这一作用直接推动了肝癌细胞和胰腺癌细胞的侵袭和转移过程, 为肝癌及胰腺癌的恶性进展提供了重要分子依据^[81-82]。

3.2.4 eIF5A-ROS-EMT的调节

过量的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 在氧化应激条件下可导致细胞癌变, 并与肿瘤的侵袭和转移密切相关。ROS 能够通过直接氧化关键的细胞蛋白质, 促进癌细胞的增殖与迁移^[83-85]。在肝癌细胞中, 敲低 *eIF5A2* 基因或加入 GC7, 可显著下调 ROS 相关基因 (如 *SOD1*、*SOD3* 和 *eNOS3*) 的表达, 降低细胞内 ROS 水平。这一调控作用有效抑制了肝癌细胞的侵袭和转移能力, 同时逆转了 EMT 过程。这表明, eIF5A2 通过调控 ROS 代谢在肝癌细胞的恶性进展中起关键作用, 成为潜在的治疗靶点^[86]。

3.2.5 eIF5A-MTA1-EMT的调节

转移相关蛋白 1 (metastasis-associated protein 1, MTA1) 是肿瘤转移相关基因家族的重要成员, 与多种肿瘤的侵袭和转移密切相关^[87-90]。在胃癌中研究表明, eIF5A2 的表达水平与 MTA1 呈正相关。敲低 eIF5A2 可以通过下调 Cyclin D1 和 Cyclin D3 的表达, 显著抑制 MKN28 细胞的增殖, 同时通过抑制 MTA1、细胞的髓细胞增生癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, C-MYC) 和 EMT 过程, 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[91]。

此外, Zhu 等^[92]研究发现, eIF5A2 通过招募两种组蛋白乙酰转移酶 (GCN5 和 TIP60), 增强

C-MYC 与 *MTA1* 基因启动子的结合能力, 从而上调 MTA1 的表达。这一机制促进了结直肠癌细胞侵袭性表型的发展, 为 eIF5A2-MTA1 轴在肿瘤转移中的作用提供了重要分子依据。

3.2.6 PI3K/ILK/PKB-eIF5A-EMT的调节

在黑色素瘤细胞中, eIF5A2 是磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/整合素连接激酶 (integrin-linked kinase, ILK)/Akt 信号通路的下游效应分子, PI3K/ILK/Akt 通路在癌症中的作用十分重要, 与癌细胞增殖、存活、迁移、侵袭和耐药性等方面密切相关^[93-96]。研究表明, PI3K 能够通过提高 eIF5A2 的活性 (而非改变其表达水平), 促进 EMT 的发生, 该过程表现为间质标志物 (如波形蛋白、纤维连接蛋白和 Smad) 的显著上调, 以及上皮标志物 (如 E-钙黏蛋白) 的下调, 从而增强黑色素瘤细胞的侵袭和迁移能力^[97]。

3.2.7 eIF5A-STAT3-EMT的调节

在膀胱癌细胞中, eIF5A2 通过稳定 STAT3 并促进其核内转位, 在细胞核中积累的高水平 STAT3 蛋白可在 *TGF-β* 启动子区域富集, 从而增强 *TGF-β* 的转录活性, 上调 *TGF-β1* 的表达并诱导 EMT^[98]。

此外, Fang 等^[99]研究表明, 在口腔鳞状细胞癌中, 单独使用顺铂会显著上调 STAT3 和 *C-MYC* 的表达, 而顺铂与 GC7 联合使用则能够降低 STAT3 和 *C-MYC* 的表达水平。这提示, eIF5A2 可能通过调控 STAT3/*C-MYC* 信号通路来增强口腔鳞状细胞癌中 EMT 的发生, 为其侵袭和转移提供了分子机制支持。

3.2.8 SHH/Gli1-eIF5A-EMT的调节

Xu 等^[100]在胰腺癌研究中发现, 胶质瘤相关癌基因同源物 1 (glioma-associated oncogene homolog 1, Gli1) 和音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 的激活与胰腺癌细胞的增殖、侵袭以及 EMT 密切相关。Gli1 通过促进胰腺癌细胞中特定转录因子的表达, 上调 eIF5A2 的转录活性, 导致间质标志物波形蛋白显著上调, 而 E-钙黏蛋白显著下调。

此外, 由于 SHH 诱导的靶基因产物在癌症干细胞的迁移、自我更新和存活中发挥重要作用, 研究表明, 胰腺癌细胞的 EMT、增殖、侵袭和转移均受到 SHH-Gli1 信号通路的调控。因此, SHH 可能主要通过 Gli1 上调 eIF5A2 的表达, 从而促进胰腺癌的进展。这为 SHH-Gli1-eIF5A2 轴在胰腺癌发生发展中的作用提供了新的分子机制依据^[100-101]。

3.2.9 AR-eIF5A-DHT-EMT的调节

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是一种核受体超家族成员, 作为雄激素激活的转录因子, 在前列腺癌, 乳腺癌的发生与发展中具有重要作用^[102-105]。Zheng等^[106]研究表明, 在前列腺癌细胞中, AR可正向调控雄激素依赖性细胞中eIF5A2的表达, 同时增强二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 诱导的EMT, 最终推动前列腺癌细胞的侵袭和转移。这表明, AR-eIF5A2轴可能在前列腺癌的恶性进展中发挥关键作用。

3.2.10 eIF5A2-MMP-2-EMT的调节

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是金属蛋白酶家族的重要成员, 能够特异性降解IV型胶原, 在维持正常组织稳态中发挥关键作用^[107]。Wang等^[108]研究发现, 在肝癌细胞中, eIF5A2可以通过激活磷酸化的JNK和p38

MAPK信号通路介导MMP-2的活性。此外, eIF5A2可能通过MMP-2的活性或者诱导EMT来增强恶性黑色素瘤的侵袭和转移能力, 从而增强肿瘤的血管生成能力及侵袭性^[109], 这一发现进一步揭示了eIF5A2在肿瘤进展中的重要分子机制。

3.2.11 eIF5A-HIF-1 α /CBP/p300-EMT的调节

HIF-1通过与转录共激活因子CBP/p300的相互作用, 激活与血管生成、肿瘤细胞存活、侵袭和转移等相关的靶基因表达, 从而促进肿瘤的恶性进展^[110-111]。Li等^[112]的研究进一步表明, 在食管鳞状细胞癌中, eIF5A2能够结合HIF-1 α 启动子的特定区域, 增强其转录活性, 从而诱导EMT的发生, 最终促进肿瘤细胞的增殖和转移, 这一机制揭示了eIF5A2在食管鳞状细胞癌侵袭性进展中的重要作用, 并为其潜在治疗靶点提供了分子依据。

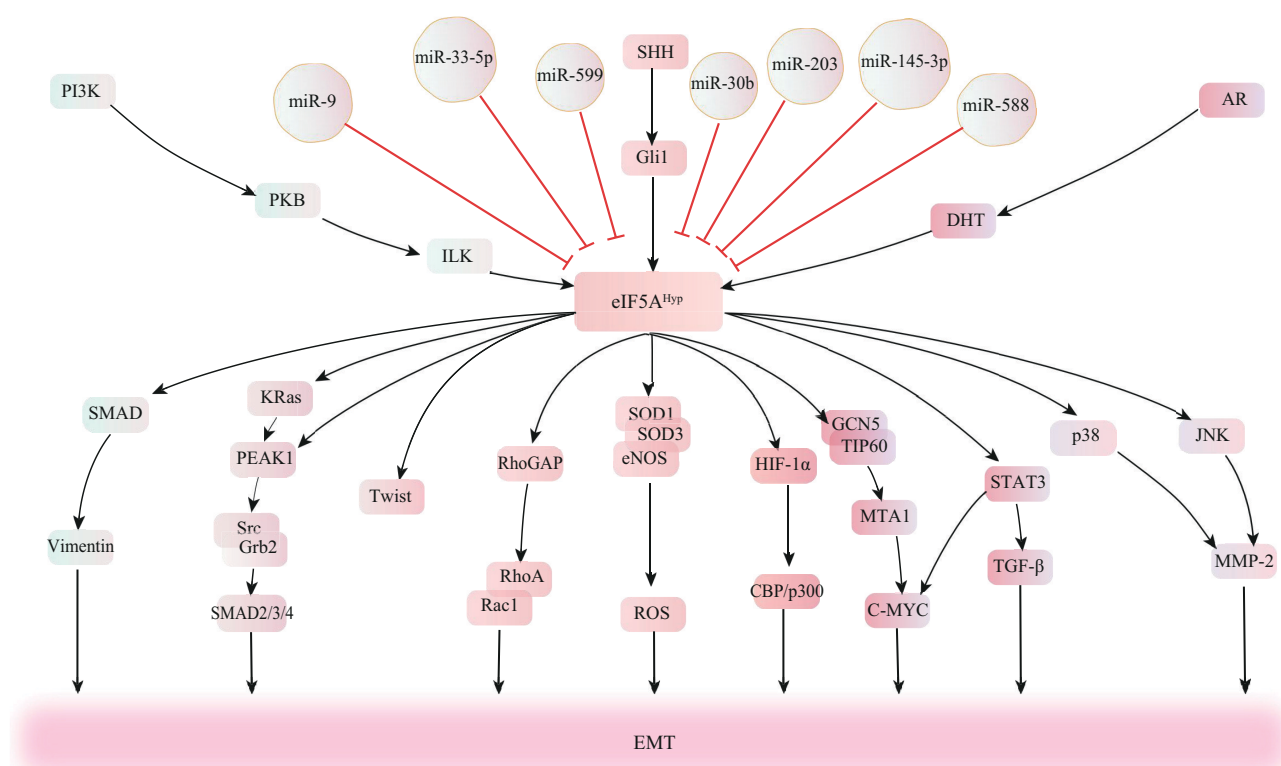


Fig.3 eIF5A is involved in regulating EMT mechanism

图3 eIF5A参与调控EMT机制

——|: 通路抑制作用; ———>: 通路正向调控作用。eIF5A调控EMT机制分为通路抑制作用和通路正向调控作用。Vimentin: 波形蛋白; KRas: Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源蛋白 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog); Src: 原癌基因非受体酪氨酸激酶 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src); Grb2: 生长因子受体结合蛋白2 (growth factor receptor-bound protein 2); RhoA: Ras同源家族成员A (Ras homolog family member A); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); eNOS: 内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase); SOD: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); HIF-1 α : 低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α); GCN5: 一种组蛋白乙酰转移酶 (general control non-repressible 5); TIP60: Tat相互作用蛋白60 (Tat-interactive protein 60); CBP: CREB结合蛋白 (CREB-binding protein); p300: E1A结合蛋白p300 (E1A-binding protein p300); MMP-2: 基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase-2); PI3K: 磷酸肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase); PKB: 蛋白激酶B (protein kinase B); SHH: 音猬因子 (sonic hedgehog); Gli1: 胶质瘤相关癌基因同源物1 (glioma-associated oncogene homolog 1); AR: 雄激素受体 (androgen receptor); DHT: 二氢睾酮 (dihydrotestosterone)。

Table 1 The role of eIF5A modification in the regulation of EMT related facotrs in disease

表1 eIF5A修饰对于疾病中EMT相关因子的调节作用

促进EMT (增强细胞增殖及侵袭)	抑制EMT (抑制细胞增殖及侵袭)
PEAK1/Src/MAPK (乳腺癌、胰腺癌) ^[2, 68] , Twist (口腔鳞状癌、膀胱癌) ^[12, 70] , RhoA/Rac1 (肝癌) ^[81] , ROS (肝癌) ^[86] , HIF-1 α /CBP/p300 (食管腺癌) ^[112] , MTA1 (胃癌、结直肠癌) ^[91-92] , PI3K/ILK/PKB (黑色素瘤) ^[97] , STAT3 (膀胱癌、口腔鳞状癌) ^[98-99] , SHH/Gli1 (膀胱癌) ^[100] , AR (前列腺癌) ^[102] , MMP-2 (肝癌、黑色素瘤) ^[108]	miR-145-3p (胃小管上皮癌) ^[75] , miR-203 (结直肠癌) ^[74] , miR-30b (胃癌) ^[72] , miR-588 (肾癌) ^[76] , miR-15a-5p (膀胱癌) ^[77] , miR-9 (非小细胞肺癌) ^[78] , miR-33a-5p (三阴性乳腺癌) ^[71] , miR-599 (胃癌) ^[73]

3.3 抑制eIF5A活化干预EMT的研究

DHPS 和 DOHH 是介导 eIF5A^{Hyp} 修饰过程的关键酶。eIF5A 分为两个亚型: eIF5A1 和 eIF5A2, 其功能活性均依赖于 DHPS 和 DOHH 催化生成的羟腐胺赖氨酸修饰。

研究表明, 针对 eIF5A 的羟腐胺赖氨酸修饰途径开发抑制剂能够有效抑制癌症中 EMT 的发生。例如, 在肝细胞癌的体外模型中, DHPS 抑制剂 GC7 能够通过调控 HIF-1 α 介导的信号通路逆转 EMT, 并增强肝癌细胞对多柔比星的药物敏感性^[113]。在口腔鳞状细胞癌模型中, GC7 与顺铂联合应用可显著下调 STAT3 和 C-MYC 的表达, 从而抑制 EMT 进程^[12]。此外, 在肺癌、乳腺癌和膀胱癌的研究中^[2, 98, 114], GC7 同样显示出抑制 EMT 的能力, 并进一步阻碍这些肿瘤细胞的增殖与迁移。

DHPS/DOHH/eIF5A 所催化的羟腐胺赖氨酸通路已被证实参与多种癌症的发生, 也参与非癌症疾病如糖代谢疾病、衰老、神经相关疾病的调控, 因此, 靶向 DHPS/DOHH/eIF5A 开发抑制剂便有望抑制 eIF5A 的激活, 进而为癌症治疗提供新的新的策略以及参考。

当前, 在 eIF5A 修饰调控 EMT 机制的研究中, GC7 是最为广泛研究的抑制剂。近年来, 针对 eIF5A 修饰开发的抑制剂逐渐成为研究热点, 尤其是 DHS 抑制剂的研发备受关注。然而, 由于开发时间较短, 目前尚不清楚除 GC7 外, 其他抑制剂是否同样适用于 eIF5A 调控 EMT 的研究。这也为未来的研究提供了一个潜在的方向。

4 总结与展望

eIF5A 是一种在不同真核生物间高度保守的蛋白质, 其羟腐胺赖氨酸修饰由 DHPS 和 DOHH 两个酶催化完成, 修饰后的 eIF5A 参与调控细胞自噬^[18-20]、核质运输^[16, 21]、蛋白质合成^[24, 26]等多种重要生命活动。研究表明, eIF5A 在乳腺癌^[2]、胰腺癌^[68]、口腔鳞状癌^[12]、膀胱癌^[70]、胃癌^[91]、CRC^[92]等多种肿瘤组织及癌细胞中呈现高表达状况, 其亚型 eIF5A2 已被明确为具有致癌活性的潜在分子标志物。III 型 EMT 是肿瘤细胞增殖与转移的重要机制, 而 eIF5A2 通过多种信号通路调控 EMT。例如, 在间变性甲状腺癌细胞中, eIF5A2 能够调节 TGF- β 信号通路, 并上调磷酸化 Smad3 的表达水平, 从而促进 EMT 的发生^[66]。在乳腺癌和胰腺癌中, KRas 通过上调 eIF5A 的表达, 进一步促进 PEAK1 的表达, 从而增强 TGF- β 信号通路介导的 EMT 过程^[2, 68]。在肝癌细胞中, eIF5A 通过激活 RhoA 和 Rac1 信号通路, 促进应激纤维和板足的形成, 从而引发细胞骨架的重排, 并通过在转录水平上上调 ROS 相关基因的表达, 进一步诱导 EMT 的发生^[81, 86]。此外, eIF5A2 通过激活 JNK 和 p38 MAPK 信号通路, 增强 MMP-2 的活性, 同时在转录水平上上调 MMP-2 的表达, 从而加速 EMT 的进程^[108]。在口腔鳞状细胞癌和膀胱癌中, eIF5A2 能够稳定 Twist 和 STAT3 进入细胞核, 并增强 TGF- β 的转录活性, 从而诱导 EMT 过程^[12, 70, 98-99]。在膀胱癌中, eIF5A 还通过 SHH/Gli1

信号通路参与 EMT 的调控^[100]。在其他肿瘤中, eIF5A 和 eIF5A2 分别通过不同的信号轴调控 EMT。例如, 在食管腺癌中, eIF5A 通过 HIF-1 α /CBP/p300 信号轴影响 EMT 的发生^[112], 在胃癌和 CRC 中, eIF5A 通过上调 MTA1 的表达促进 EMT 过程^[91-92], 而在黑色素瘤细胞中, PI3K/ILK/PKB 信号通路调控 eIF5A 的活性, 从而间接影响 EMT 机制的发生^[97], 在前列腺癌中, AR 正向调控 eIF5A2 的表达, 并通过提高 DHT 的活性, 进一步促进 EMT 的发生^[102]。此外, 研究还发现, miRNAs 家族通过结合 eIF5A2 的 3'-UTR 序列, 可下调其表达, 从而抑制 EMT 过程^[71-78]。

DHPS 和 DOHH 是催化 eIF5A 激活的两个重要的酶, 其功能通过对 eIF5A 进行羟腐胺赖氨酸修饰实现。羟腐胺赖氨酸修饰是 eIF5A 活性必需的过程, 未修饰的 eIF5A 即使表达水平较高也无法发挥生理功能。目前研究该通路常用的相关药物主要为二氟甲基鸟氨酸 (2- (difluoromethyl) ornithine, DFMO) 和亚精胺类似物 GC7。研究表明, 针对 eIF5A 的羟腐胺赖氨酸修饰途径所研发的抑制剂已展现出肿瘤细胞抗增殖的潜力, 例如, 靶向鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 的 DFMO, 可以抑制亚精胺的合成, 已经被批准用于非洲锥虫病和儿童神经母细胞瘤^[115-117]。DHPS 抑制剂 GC7 在体外的肿瘤模型的研究中也调节了 CRC、胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 等癌症中的癌症相关基因的表达, 显著抑制癌细胞增殖^[118-119]。此外, GC7 与多柔比星联合应用也表现出协同作用, 不仅能够有效逆转口腔鳞状细胞癌的 EMT 进程, 还增强了癌细胞对多柔比星的药物敏感性。然而, 由于 GC7 和亚精胺的结构相似性, GC7 的特异性和生物利用度使其本身不适合临床实验, 在细胞内, 除 DHPS 外仍有其他蛋白质识别并于 GC7 发生作用, 如神经型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS)。

目前, 直接作用于 eIF5A^{Hyp} 或 eIF5A 的抑制剂尚未被开发。然而近年来随着 DHPS 及 DOHH 催化 eIF5A 激活的机制逐渐明晰, 且 DHPS 作为唯一具有羟腐胺赖氨酸化的蛋白质, 在整个信号传递过程中可能比 eIF5A 更为关键, 因此, DHPS 和 DOHH 成为抗肿瘤药物研发的重要靶点。自 2020 年以来, 研究者通过深入分析 DHPS 蛋白结构及其活性位点, 对该酶的作用机制有了更全面的理解。

这一进展使得研发人员针对 DHPS 抑制剂的开发思路由底物类似物抑制剂 (如 GC7、CNI-1493、DHPSI-15 等) 向变构抑制剂 (11g、26d、8m、GL-1 等) 转变, 变构抑制剂通过结合 DHPS 的非催化活性位点, 改变其空间构象, 从而更高效地抑制 DHPS 活性^[4, 120-122]。在体外实验中, 变构抑制剂不仅显著抑制了 DHPS 的酶活性, 还显著降低了癌细胞的增殖和迁移能力, 展现出良好的抗肿瘤潜力。

靶向药是癌症治疗的研究热点, 其通过阻断致癌基因或蛋白质表达, 精准抑制癌细胞生长, 对正常细胞影响小, 副作用较传统化疗药物显著降低。对于身体机能较差的癌症患者, 靶向药单用或与化疗药物联用是首选治疗方案。共价抑制剂 (targeted covalent inhibitors, TCIs) 通过与靶标蛋白形成共价键, 不可逆地抑制其活性, 持续发挥药效直至靶标蛋白重新合成, 较非共价抑制剂更具优势。目前针对 DHPS 的非共价抑制剂 (如 GC7、CNI-1493 等) 可能存在特异性低的问题, 而新型变构抑制剂的治疗潜力尚未明确。因此, 临床上十分缺乏可以靶向 DHPS 进行癌症治疗的共价药物。

综上所述, eIF5A 是具有重要研究价值的潜在治疗靶点。基于其羟腐胺赖氨酸修饰调控 EMT 的机制开发新型抑制剂, 有望为多种恶性肿瘤的治疗提供新策略。本文综述了 eIF5A 在 EMT 调控中的分子机制及其靶向抑制剂的研究进展, 旨在推动与疾病相关治疗手段的优化与创新, 为未来临床实践及肿瘤治疗提供参考。

参 考 文 献

- [1] Park M H, Mandal A, Mandal S, *et al.* A new non-radioactive deoxyhypusine synthase assay adaptable to high throughput screening. *Amino Acids*, 2017, **49**(11): 1793-1804
- [2] Güth R, Adamian Y, Geller C, *et al.* DHPS-dependent hypusination of eIF5A1/2 is necessary for TGF β /fibronectin-induced breast cancer metastasis and associates with prognostically unfavorable genomic alterations in TP53. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **519**(4): 838-845
- [3] Coni S, Bordone R, Ivy D M, *et al.* Combined inhibition of polyamine metabolism and eIF5A hypusination suppresses colorectal cancer growth through a converging effect on MYC translation. *Cancer Lett*, 2023, **559**: 216120
- [4] Guo J S, Ma J, Zhao X H, *et al.* DHPS-mediated hypusination regulates METTL3 self-m6A-methylation modification to promote melanoma proliferation and the development of novel inhibitors. *Adv Sci*, 2024, **11**(33): 2402450

- [5] Ofek P, Yeini E, Arad G, *et al.* Deoxyhypusine hydroxylase: a novel therapeutic target differentially expressed in short-term vs long-term survivors of glioblastoma. *Int J Cancer*, 2023, **153**(3): 654-668
- [6] Strnadel J, Choi S, Fujimura K, *et al.* eIF5A-PEAK1 signaling regulates YAP1/TAZ protein expression and pancreatic cancer cell growth. *Cancer Res*, 2017, **77**(8): 1997-2007
- [7] 段兵兵, 王方珂, 周远飞. 亚精胺对 EIF5A 的 hypusine 修饰的生理病理功能研究进展. *生命科学*, 2023, **35**(5): 601-608
Duan B B, Wang F K, Zhou Y F. *Chin Bull Life Sci*, 2023, **35**(5): 601-608
- [8] Yang Z, Yuan H, He H, *et al.* Unlocking the role of EIF5A: a potential diagnostic marker regulating the cell cycle and showing negative correlation with immune infiltration in lung adenocarcinoma. *Int Immunopharmacol*, 2024, **126**: 111227
- [9] Knight J R P, Garland G, Pöyry T, *et al.* Control of translation elongation in health and disease. *Dis Model Mech*, 2020, **13**(3): dmm043208
- [10] Ning L, Wang L, Zhang H, *et al.* Eukaryotic translation initiation factor 5A in the pathogenesis of cancers. *Oncol Lett*, 2020, **20**(4): 81
- [11] Zeng J, Ye Z, Shi S, *et al.* Targeted inhibition of eIF5A^{hpu} suppresses tumor growth and polarization of M2-like tumor-associated macrophages in oral cancer. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(8): 579
- [12] Fang L, Gao L, Xie L, *et al.* Eukaryotic translation initiation factor 5A-2 involves in doxorubicin-induced epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma cells. *J Cancer*, 2018, **9**(19): 3479-3488
- [13] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(14): 11386
- [14] Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annu Rev Pathol*, 2018, **13**: 395-412
- [15] Wolff E C, Kang K R, Kim Y S, *et al.* Posttranslational synthesis of hypusine: evolutionary progression and specificity of the hypusine modification. *Amino Acids*, 2007, **33**(2): 341-350
- [16] Dever T E, Gutierrez E, Shin B S. The hypusine-containing translation factor eIF5A. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2014, **49**(5): 413-425
- [17] Guo K, Zhou J. Insights into eukaryotic translation initiation factor 5A: its role and mechanisms in protein synthesis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, **1871**(8): 119849
- [18] Lubas M, Harder L M, Kumsta C, *et al.* eIF5A is required for autophagy by mediating ATG3 translation. *EMBO Rep*, 2018, **19**(6): e46072
- [19] Zhang H, Simon A K. Polyamines reverse immune senescence via the translational control of autophagy. *Autophagy*, 2020, **16**(1): 181-182
- [20] Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, *et al.* Polyamines control eIF5A hypusination, TFEB translation, and autophagy to reverse B cell senescence. *Mol Cell*, 2019, **76**(1): 110-125.e9
- [21] Tauc M, Cougnon M, Carcy R, *et al.* The eukaryotic initiation factor 5A (eIF5A1), the molecule, mechanisms and recent insights into the pathophysiological roles. *Cell Biosci*, 2021, **11**(1): 219
- [22] Kemper W M, Berry K W, Merrick W C. Purification and properties of rabbit reticulocyte protein synthesis initiation factors M2Balpha and M2Bbeta. *J Biol Chem*, 1976, **251**(18): 5551-5557
- [23] 李佳, 王钦林, 梁爱华. 真核翻译起始因子 5A 在蛋白质合成中的功能与机制. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, **37**(2): 161-168
Li J, Wang R L, Liang A H. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2021, **37**(2): 161-168
- [24] Meneguello L, Barbosa N M, Pereira K D, *et al.* The polyproline-motif of S6K2: eIF5A translational dependence and importance for protein-protein interactions. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(4): 6015-6025
- [25] Kang H A, Hershey J W. Effect of initiation factor eIF-5A depletion on protein synthesis and proliferation of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*, 1994, **269**(6): 3934-3940
- [26] Pelechano V, Alepuz P. eIF5A facilitates translation termination globally and promotes the elongation of many non polyproline-specific tripeptide sequences. *Nucleic Acids Res*, 2017, **45**(12): 7326-7338
- [27] Brischigliaro M, Krüger A, Moran J C, *et al.* The human mitochondrial translation factor TACO1 alleviates mitoribosome stalling at polyproline stretches. *Nucleic Acids Res*, 2024, **52**(16): 9710-9726
- [28] Mudryi V, Peske F, Rodnina M. Translation factor accelerating peptide bond formation on the ribosome: EF-P and eIF5A as entropic catalysts and a potential drug targets. *BBA Adv*, 2023, **3**: 100074
- [29] Xu B, Liu L, Song G. Functions and regulation of translation elongation factors. *Front Mol Biosci*, 2021, **8**: 816398
- [30] Abe T, Nagai R, Shimazaki S, *et al.* *In vitro* yeast reconstituted translation system reveals function of eIF5A for synthesis of long polypeptide. *J Biochem*, 2020, **167**(5): 451-462
- [31] Park M H, Wolff E C. Hypusine, a polyamine-derived amino acid critical for eukaryotic translation. *J Biol Chem*, 2018, **293**(48): 18710-18718
- [32] Geng P, Qin W, Xu G. Proline metabolism in cancer. *Amino Acids*, 2021, **53**(12): 1769-1777
- [33] Ferreira A G K, Biasibetti-Brendler H, Sidegum D S V, *et al.* Effect of proline on cell death, cell cycle, and oxidative stress in C6 glioma cell line. *Neurotox Res*, 2021, **39**(2): 327-334
- [34] Marconi G D, Fonticoli L, Rajan T S, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis. *Cells*, 2021, **10**(7): 1587
- [35] Dongre A, Weinberg R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, **20**(2): 69-84
- [36] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) 2021. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(10): 5848
- [37] Lee J H, Massagué J. TGF- β in developmental and fibrogenic

- EMTs. *Semin Cancer Biol*, 2022, **86**: 136-145
- [38] Aashaq S, Batool A, Mir S A, *et al.* TGF- β signaling: a recap of SMAD-independent and SMAD-dependent pathways. *J Cell Physiol*, 2022, **237**(1): 59-85
- [39] Pallasch F B, Schumacher U. Angiotensin inhibition, TGF- β and EMT in cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, **12**(10): E2785
- [40] Chen Z, Gao H, Dong Z, *et al.* NRP1 regulates radiation-induced EMT via TGF- β /Smad signaling in lung adenocarcinoma cells. *Int J Radiat Biol*, 2020, **96**(10): 1281-1295
- [41] Xin X, Cheng X, Zeng F, *et al.* The role of TGF- β /SMAD signaling in hepatocellular carcinoma: from mechanism to therapy and prognosis. *Int J Biol Sci*, 2024, **20**(4): 1436-1451
- [42] Wang L, Wang H L, Liu T T, *et al.* TGF-beta as a master regulator of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15): 7881
- [43] 王一帆, 郭建波, 邵宝仪, 等. TGF- β 1/SMAD在糖尿病肾病中的作用机制与研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2023, **54**(6): 1065-1073
- Wang Y F, Guo J B, Shao B Y, *et al.* *Journal of Sichuan University Medical science edition*, 2023, **54**(6): 1065-1073 F
- [44] Pisklova M, Osmak G, Favorova O. Regulation of SMAD signaling pathway by miRNAs associated with myocardial fibrosis: *in silico* analysis of target gene networks. *Biochem Mosc*, 2022, **87**(8): 832-838
- [45] Garcia J, Delany A M. microRNAs regulating TGF β and BMP signaling in the osteoblast lineage. *Bone*, 2021, **143**: 115791
- [46] Kang Y, Bai M, Deng L, *et al.* MiRNA-21 regulates bronchial epithelial cell proliferation by activating Tgf β 1/smad signaling pathway and its correlation with asthma severity in children. *Iran J Public Health*, 2021, **50**(10): 1973-1982
- [47] Pua L J W, Mai C W, Chung F F, *et al.* Functional roles of JNK and p38 MAPK signaling in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1108
- [48] Park S, Park D, Han S, *et al.* LY6K depletion modulates TGF- β and EGF signaling. *Cancer Med*, 2023, **12**(11): 12593-12607
- [49] Bach L A. 40 YEARS OF IGF1: IGF-binding proteins. *J Mol Endocrinol*, 2018, **61**(1): T11-T28
- [50] Wei J J, Tang L, Chen L L, *et al.* Mesenchymal stem cells attenuates TGF- β 1-induced EMT by increasing HGF expression in HK-2 cells. *Iran J Public Health*, 2021, **50**(5): 908-918
- [51] Kong D, Zhou H, Neelakantan D, *et al.* VEGF-C mediates tumor growth and metastasis through promoting EMT-epithelial breast cancer cell crosstalk. *Oncogene*, 2021, **40**(5): 964-979
- [52] Safae S, Fardi M, Hemmat N, *et al.* Silencing ZEB2 induces apoptosis and reduces viability in glioblastoma cell lines. *Molecules*, 2021, **26**(4): 901
- [53] Saitoh M. Transcriptional regulation of EMT transcription factors in cancer. *Semin Cancer Biol*, 2023, **97**: 21-29
- [54] Yu X, He T, Tong Z, *et al.* Molecular mechanisms of TWIST1-regulated transcription in EMT and cancer metastasis. *EMBO Rep*, 2023, **24**(11): e56902
- [55] Wu H T, Zhong H T, Li G W, *et al.* Oncogenic functions of the EMT-related transcription factor ZEB1 in breast cancer. *J Transl Med*, 2020, **18**(1): 51
- [56] Sadrkhanloo M, Entezari M, Orouei S, *et al.* STAT3-EMT axis in tumors: modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response. *Pharmacol Res*, 2022, **182**: 106311
- [57] Liu J, Xiao Q, Xiao J, *et al.* Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 3
- [58] Xue W, Yang L, Chen C, *et al.* Wnt/ β -catenin-driven EMT regulation in human cancers. *Cell Mol Life Sci*, 2024, **81**(1): 79
- [59] 周远飞. SIRT1 调控 Wnt 信号通路影响间充质干细胞成脂定向的机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2014
- Zhou Y F. Mechanism of SIRT1 Regulating Wnt Signaling Pathway and Influencing Adipogenic Orientation of Mesenchymal Stem Cells[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2014
- [60] Wang X, Zheng Y, Wang Y. PEAK1 promotes invasion and metastasis and confers drug resistance in breast cancer. *Clin Exp Med*, 2022, **22**(3): 393-402
- [61] Agajanian M, Runa F, Kelber J A. Identification of a PEAK1/ZEB1 signaling axis during TGF β /fibronectin-induced EMT in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **465**(3): 606-612
- [62] Kelber J A, Reno T, Kaushal S, *et al.* KRas induces a Src/PEAK1/ErbB2 kinase amplification loop that drives metastatic growth and therapy resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2012, **72**(10): 2554-2564
- [63] Sfakianos A P, Raven R M, Willis A E. The pleiotropic roles of eIF5A in cellular life and its therapeutic potential in cancer. *Biochem Soc Trans*, 2022, **50**(6): 1885-1895
- [64] Wu B, Liu S. Structural insights into the mechanisms underlying polyaminopathies. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(12): 6340
- [65] Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers (Basel)*, 2022, **14**(4): 1061
- [66] Hao F, Zhu Q, Lu L, *et al.* EIF5A2 is highly expressed in anaplastic thyroid carcinoma and is associated with tumor growth by modulating TGF- signals. *Oncol Res*, 2020, **28**(4): 345-355
- [67] Subbaiah K C V, Wu J, Tang W H W, *et al.* Ciclopirox inhibition of eIF5A hypusination attenuates fibroblast activation and cardiac fibrosis. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, **10**(2): 52
- [68] Fujimura K, Wright T, Strnadl J, *et al.* A hypusine-eIF5A-PEAK1 switch regulates the pathogenesis of pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2014, **74**(22): 6671-6681
- [69] Fujimura K, Wang H, Watson F, *et al.* KRAS oncoprotein expression is regulated by a self-governing eIF5A-PEAK1 feed-forward regulatory loop. *Cancer Res*, 2018, **78**(6): 1444-1456
- [70] Yang J, Yu H, Shen M, *et al.* N1-guanyl-1, 7-diaminoheptane sensitizes bladder cancer cells to doxorubicin by preventing epithelial-mesenchymal transition through inhibition of eukaryotic translation initiation factor 5A2 activation. *Cancer Sci*, 2014, **105**(2): 219-227
- [71] Guan X, Gu S, Yuan M, *et al.* microRNA-33a-5p overexpression sensitizes triple-negative breast cancer to doxorubicin by

- inhibiting eIF5A2 and epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett*, 2019, **18**(6): 5986-5994
- [72] Tian S B, Yu J C, Liu Y Q, *et al.* miR-30b suppresses tumor migration and invasion by targeting EIF5A2 in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**(31): 9337-9347
- [73] Wang X, Jin Y, Zhang H, *et al.* microRNA-599 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition *via* targeting EIF5A2 in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*, 2018, **97**: 473-480
- [74] Deng B, Wang B, Fang J, *et al.* miRNA-203 suppresses cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer *via* targeting of EIF5A2. *Sci Rep*, 2016, **6**: 28301
- [75] Wang Z, Zhang B, Chen Z, *et al.* The long noncoding RNA myocardial infarction-associated transcript modulates the epithelial-mesenchymal transition in renal interstitial fibrosis. *Life Sci*, 2020, **241**: 117187
- [76] Zhou X, Xu M, Guo Y, *et al.* microRNA-588 regulates invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition *via* targeting EIF5A2 pathway in gastric cancer. *Cancer Manag Res*, 2018, **10**: 5187-5197
- [77] Yang J, Xiang H, Cheng M, *et al.* microRNA-15a-5p suppresses hypoxia-induced tumor growth and chemoresistance in bladder cancer by binding to eIF5A2. *Neoplasia*, 2024, **71**(1): 60-69
- [78] Xu G, Shao G, Pan Q, *et al.* microRNA-9 regulates non-small cell lung cancer cell invasion and migration by targeting eukaryotic translation initiation factor 5A2. *Am J Transl Res*, 2017, **9**(2): 478-488
- [79] Yadav S, Kashaninejad N, Nguyen N T. RhoA and Rac1 in liver cancer cells: induction of overexpression using mechanical stimulation. *Micromachines (Basel)*, 2020, **11**(8): E729
- [80] Salloum G, Jaafar L, El-Sibai M. Rho A and Rac1: antagonists moving forward. *Tissue Cell*, 2020, **65**: 101364
- [81] Tang D J, Dong S S, Ma N F, *et al.* Overexpression of eukaryotic initiation factor 5A2 enhances cell motility and promotes tumor metastasis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, **51**(4): 1255-1263
- [82] Fujimura K, Choi S, Wyse M, *et al.* Eukaryotic translation initiation factor 5A (EIF5A) regulates pancreatic cancer metastasis by modulating RhoA and rho-associated kinase (ROCK) protein expression levels. *J Biol Chem*, 2015, **290**(50): 29907-29919
- [83] Glorieux C, Liu S, Trachootham D, *et al.* Targeting ROS in cancer: rationale and strategies. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, **23**(8): 583-606
- [84] Cheung E C, Vousden K H. The role of ROS in tumour development and progression. *Nat Rev Cancer*, 2022, **22**(5): 280-297
- [85] Sahoo B M, Banik B K, Borah P, *et al.* Reactive oxygen species (ROS): key components in cancer therapies. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, **22**(2): 215-222
- [86] Liu R R, Lv Y S, Tang Y X, *et al.* Eukaryotic translation initiation factor 5A2 regulates the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells *via* pathways involving reactive oxygen species. *Oncotarget*, 2016, **7**(17): 24348-24360
- [87] Ma J, Li C, Qian H, *et al.* MTA1: a vital modulator in prostate cancer. *Curr Protein Pept Sci*, 2022, **23**(7): 456-464
- [88] Yin X, Teng X, Ma T, *et al.* RUNX2 recruits the NuRD (MTA1)/CRL4B complex to promote breast cancer progression and bone metastasis. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(11): 2203-2217
- [89] Wang W, Ma M, Li L, *et al.* MTA1-TJP1 interaction and its involvement in non-small cell lung cancer metastasis. *Transl Oncol*, 2022, **25**: 101500
- [90] Guo N, Zhang J. Interleukin-17 promotes the development of ovarian cancer through upregulation of MTA1 expression. *Am J Cancer Res*, 2022, **12**(12): 5646-5656
- [91] Meng Q B, Kang W M, Yu J C, *et al.* Overexpression of eukaryotic translation initiation factor 5A2 (EIF5A2) correlates with cell aggressiveness and poor survival in gastric cancer. *PLoS One*, 2015, **10**(3): e0119229
- [92] Zhu W, Cai M Y, Tong Z T, *et al.* Overexpression of EIF5A2 promotes colorectal carcinoma cell aggressiveness by upregulating MTA1 through C-myc to induce epithelial-mesenchymal transition. *Gut*, 2012, **61**(4): 562-575
- [93] Chu Z, Zheng Y, Shen Q, *et al.* Neutrophil extracellular traps with low concentrations induce proliferation and migration of human fibroblasts *via* activating CCDC25/ILK/PI3K/AKT pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, **738**: 150954
- [94] Qian Y, Zhong X, Flynn D C, *et al.* ILK mediates actin filament rearrangements and cell migration and invasion through PI3K/Akt/Rac1 signaling. *Oncogene*, 2005, **24**(19): 3154-3165
- [95] Li G, Li Y Y, Sun J E, *et al.* ILK-PI3K/AKT pathway participates in cutaneous wound contraction by regulating fibroblast migration and differentiation to myofibroblast. *Lab Invest*, 2016, **96**(7): 741-751
- [96] Xu W, Yang Z, Lu N. A new role for the PI3K/Akt signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition. *Cell Adhes Migr*, 2015, **9**(4): 317-324
- [97] Khosravi S, Wong R P, Ardekani G S, *et al.* Role of EIF5A2, a downstream target of Akt, in promoting melanoma cell invasion. *Br J Cancer*, 2014, **110**(2): 399-408
- [98] Wei J H, Cao J Z, Zhang D, *et al.* EIF5A2 predicts outcome in localised invasive bladder cancer and promotes bladder cancer cell aggressiveness *in vitro* and *in vivo*. *Br J Cancer*, 2014, **110**(7): 1767-1777
- [99] Fang L, Gao L, Xie L, *et al.* GC7 enhances cisplatin sensitivity *via* STAT3 signaling pathway inhibition and eIF5A2 inactivation in mesenchymal phenotype oral cancer cells. *Oncol Rep*, 2018, **39**(3): 1283-1291
- [100] Xu X, Zhou Y, Xie C, *et al.* Genome-wide screening reveals an EMT molecular network mediated by sonic hedgehog-Gli1 signaling in pancreatic cancer cells. *PLoS One*, 2012, **7**(8): e43119
- [101] Wang Z, Jiang J, Qin T, *et al.* EIF5A regulates proliferation and chemoresistance in pancreatic cancer through the sHH signalling pathway. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(4): 2678-2688
- [102] Brady N J, Bagadion A M, Singh R, *et al.* Temporal evolution of cellular heterogeneity during the progression to advanced AR-

- negative prostate cancer. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3372
- [103] Rahim B, O'Regan R. AR signaling in breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2017, **9**(3): E21
- [104] Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, *et al.* Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications. *Cells*, 2020, **9**(12): E2653
- [105] Dai C, Dehm S M, Sharifi N. Targeting the androgen signaling axis in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(26): 4267-4278
- [106] Zheng Y, Li P, Huang H, *et al.* Androgen receptor regulates eIF5A2 expression and promotes prostate cancer metastasis *via* EMT. *Cell Death Discov*, 2021, **7**(1): 373
- [107] Bassiouni W, Ali M A M, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J*, 2021, **288**(24): 7162-7182
- [108] Wang F W, Cai M Y, Mai S J, *et al.* Ablation of EIF5A2 induces tumor vasculature remodeling and improves tumor response to chemotherapy *via* regulation of matrix metalloproteinase 2 expression. *Oncotarget*, 2014, **5**(16): 6716-6733
- [109] Khosravi S, Martinka M, Zhou Y, *et al.* Prognostic significance of the expression of nuclear eukaryotic translation initiation factor 5A2 in human melanoma. *Oncol Lett*, 2016, **12**(5): 3089-3100
- [110] Rani S, Roy S, Singh M, *et al.* Regulation of transactivation at C-TAD domain of HIF-1 α by factor-inhibiting HIF-1 α (FIH-1): a potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 2407223
- [111] Gao M, Yang J, Liu S, *et al.* Intrinsically disordered transactivation domains bind to TAZ1 domain of CBP *via* diverse mechanisms. *Biophys J*, 2019, **117**(7): 1301-1310
- [112] Li Y, Fu L, Li J B, *et al.* Increased expression of *EIF5A2* *via* hypoxia or gene amplification, contributes to metastasis and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*, 2014, **146**(7): 1701-1713.e9
- [113] Zhou Q Y, Tu C Y, Shao C X, *et al.* GC7 blocks epithelial-mesenchymal transition and reverses hypoxia-induced chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma cells. *Am J Transl Res*, 2017, **9**(5): 2608-2617
- [114] Xiong H, Ye J, Luo Q, *et al.* Exosomal EIF5A derived from Lewis lung carcinoma induced adipocyte wasting in cancer cachexia. *Cell Signal*, 2023, **112**: 110901
- [115] Sholler G L S, Ferguson W, Bergendahl G, *et al.* Maintenance DFMO increases survival in high risk neuroblastoma. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 14445
- [116] Jiang J, Yu Y. Eflornithine for treatment of high-risk neuroblastoma. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, **45**(6): 577-578
- [117] Gandra D, Mulama D H, Foureau D M, *et al.* DFMO inhibition of neuroblastoma tumorigenesis. *Cancer Med*, 2024, **13**(9): e7207
- [118] Coni S, Serrao S M, Yurtsever Z N, *et al.* Blockade of EIF5A hypusination limits colorectal cancer growth by inhibiting MYC elongation. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(12): 1045
- [119] Yao M, Hong Y, Liu Y, *et al.* N1-guanyl-1, 7-diaminoheptane enhances the sensitivity of pancreatic ductal adenocarcinoma cells to gemcitabine *via* the inhibition of eukaryotic translation initiation factor 5A2. *Exp Ther Med*, 2017, **14**(3): 2101-2107
- [120] Tanaka Y, Kurasawa O, Yokota A, *et al.* New series of potent allosteric inhibitors of deoxyhypusine synthase. *ACS Med Chem Lett*, 2020, **11**(8): 1645-1652
- [121] Tanaka Y, Kurasawa O, Yokota A, *et al.* Discovery of novel allosteric inhibitors of deoxyhypusine synthase. *J Med Chem*, 2020, **63**(6): 3215-3226
- [122] Liu K L, Li X Y, Wang D P, *et al.* Novel allosteric inhibitors of deoxyhypusine synthase against malignant melanoma: design, synthesis, and biological evaluation. *J Med Chem*, 2021, **64**(18): 13356-13372

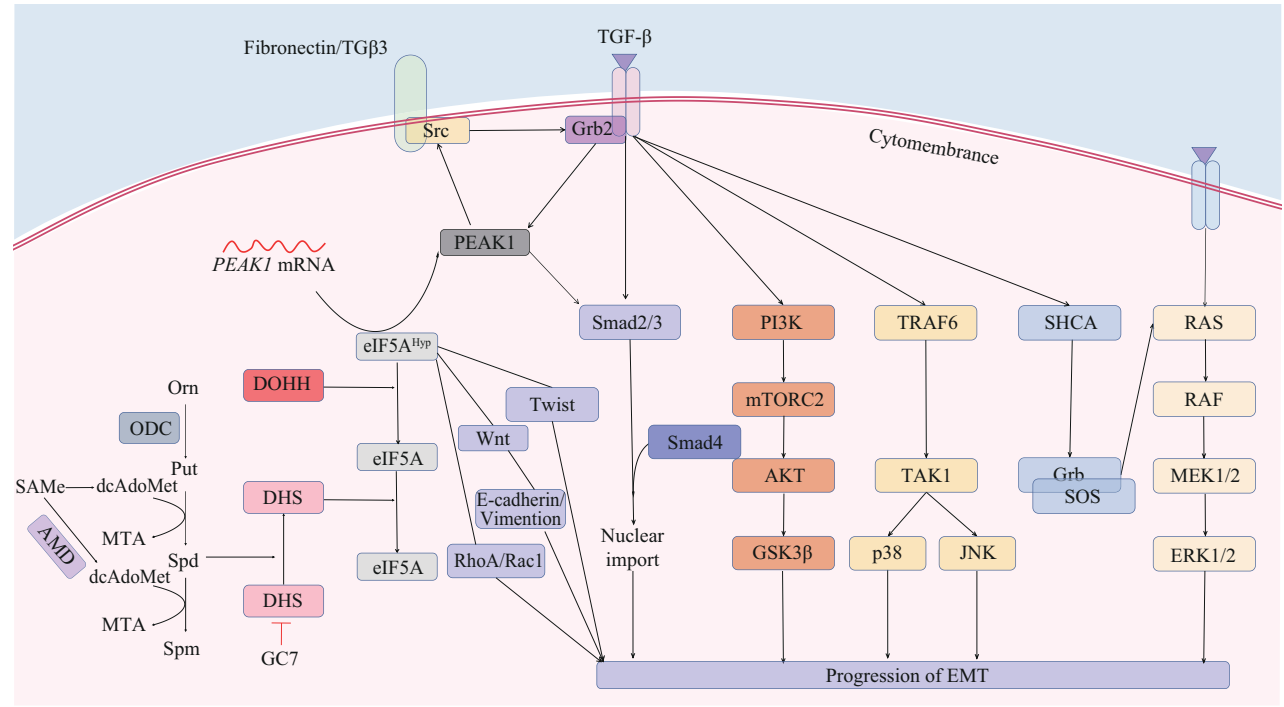
Regulation Mechanism of Eukaryotic Translation Initiation Factor 5A in Epithelial-mesenchymal Transition *

PENG Can-Ming^{1,2)}, WANG Juan-Ping^{1,2)}, LIU Sen^{1,2)**}

⁽¹⁾Cooperative Innovation Center of Industrial Fermentation (Ministry of Education & Hubei Province), School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

²⁾Key Laboratory of Fermentation Engineering (Ministry of Education), School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Graphical abstract



Abstract Eukaryotic translation initiation factor 5A (eIF5A) is the only known protein in eukaryotes that contains a hydroxyputrescine lysine modification. Only the modified form of eIF5A is biologically active and is widely involved in protein translation, mRNA degradation, autophagy, and other intracellular processes. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process in which epithelial cells transform into mesenchymal phenotype cells through a highly regulated program. It plays a key role in embryonic development, tissue

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31971150), Innovative Group Project of Hubei Natural Science Foundation (2024AFA014), Hubei Outstanding Youth Fund (2019CFA069), and Opening Fund of Collaborative Innovation Center for Industrial Fermentation (Ministry of Education & Hubei Province).

** Corresponding author.

Tel: 86-27-59590100, E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

Received: December 23, 2024 Accepted: April 7, 2025

regeneration, and wound healing. Based on its biological functions, EMT can be classified into three types: I, II, and III. Type III EMT is the core mechanism underlying malignant tumor cell invasion and metastasis. This EMT mechanism involves the canonical pathway induced by transforming growth factor- β (TGF- β) and is regulated by various growth factors (TRAF6, EGF, IGF, HGF, VEGF), transcription factors (Twist, Slug, NF- κ B, E12/E47, SIP1, ZEB1, *etc.*), and signaling pathways such as Wnt/ β -catenin and PEAK1. eIF5A can influence tumor cell proliferation, invasion, and metastasis by regulating EMT-related signaling pathways. The known signaling pathways through which eIF5A regulates EMT include the canonical Smad signaling pathway and non-canonical pathways such as Rho/Rac1, Twist, STAT3, and MAT1. Additionally, certain miRNA family members, such as miR-30b, miR-599, and miR-203, can bind to the 3'-UTR of eIF5A2, inhibiting its expression and subsequently suppressing the EMT process in cancer cells, including gastric cancer and colorectal cancer. GC7, an inhibitor targeting the key enzyme DHPS involved in eIF5A modification, has been shown to reverse the EMT mechanism in oral squamous cell carcinoma, lung cancer, and breast cancer by regulating cytokine-mediated signaling pathways, including HIF-1 α , STAT3/c-MYC, and Twist. However, to date, no inhibitors directly targeting eIF5A have been developed. In recent years, the mechanism of eIF5A activation catalyzed by DHPS and DOHH has become increasingly clear. As the only protein involved in lysine deoxyhydroxymethylation, DHPS may play a more critical role than eIF5A in the overall signal transduction process. Through in-depth analysis of the DHPS protein structure and its active site, researchers have shifted their approach to DHPS inhibitor development from substrate analog inhibitors (such as GC7, CNI-1493, DHSI-15, *etc.*) to allosteric inhibitors (11g, 26d, 8m, GL-1, *etc.*). GC7 is not suitable for clinical trials due to its lack of specificity and low bioavailability, and the therapeutic potential of novel allosteric inhibitors has yet to be clarified. Therefore, there is a significant gap in the development of covalent drugs targeting DHPS for cancer treatment in clinical settings. This paper reviews the research progress on eIF5A in regulating EMT, focusing on the molecular mechanisms by which eIF5A influences tumor cell invasion and migration. It also discusses the characteristics and current limitations of inhibitors targeting the hypusine pathway, aiming to provide insights for studying tumor metastasis mechanisms and drug discovery.

Key words eukaryotic translation initiation factor 5A, EMT, protein's post-translation modification

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0524

CSTR: 12369.14.pibb.20240524