

# 翻译调控肿瘤蛋白的结构、功能以及在 肿瘤发展中的作用 \*

肖斌 阳正盟 肖鸣 陈昊 马强 \*\*

(南方医科大学检验与生物技术学院抗体工程研究所, 广州 510515)

**摘要** 翻译调控肿瘤蛋白(translational controlled tumor protein, TCTP), 又称 p23、组胺释放因子(histamine releasing factor, HRF)等, 是一类在动植物中具有高度保守性和同源性的蛋白, 主要介导细胞凋亡、细胞增殖与分化、细胞骨架重排、炎症反应等重要事件, 与肿瘤的发生发展进程密切相关. 针对 TCTP 的相关研究不仅有助于进一步了解各种肿瘤的生理病理周期, 同时也提示其在寻找治愈肿瘤的方法中有望成为新的靶点. 本文将对 TCTP 的结构、生物学功能以及在各种肿瘤中的作用进行综述.

**关键词** 翻译调控肿瘤蛋白, 结构, 细胞凋亡, 细胞周期, 肿瘤

**学科分类号** 180.37

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2016.0173

## 1 TCTP 的相关背景

### 1.1 研究历史

1998 年 Rupec 等<sup>[1]</sup>率先从人 13 号染色体分离出了翻译调控肿瘤蛋白(translational controlled tumor protein, TCTP)基因. TCTP 基因由 3 819 个脱氧核糖核苷酸组成, 包括 5 个外显子与 6 个内含子<sup>[2]</sup>. 关于 TCTP 的翻译调节机制, 目前主要的解释有以下几种: a. 起始因子 4E(eIF4E)的磷酸化水平有利于 TCTP mRNA 与多聚核糖体的结合, 促进 TCTP 的翻译<sup>[3]</sup>; b. 内质网  $\text{Ca}^{2+}$  的消耗导致 TCTP mRNA 水平上调, 而胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的上升可以促进 TCTP 的翻译进程<sup>[4]</sup>; c. TCTP 能够激活蛋白激酶 R (PKR), 活化的 PKR 又抑制 TCTP mRNA 的表达<sup>[5]</sup>.

### 1.2 TCTP 的蛋白结构

TCTP 基因转录后产生 2 种长度不同(843 bp 和 1 163 bp)的 mRNA, 两者的差异是由 2 个可变的聚腺苷酸化信号产生的 3' 端非翻译区长度的不同而导致<sup>[6]</sup>. TCTP mRNA 具有以下典型的特征: a. 5' 端非翻译区以 5' 端寡嘧啶链为起始; b. 5' 端非翻译区富含大量 CG, 约占序列 CG 总量的 80%, 提示该区域有高度复杂的二级结构; c. 5' 端非翻译

区有着丰富的 Au 区域和 AUUUA 组件, 且通常以无活性的 mRNA 复合物形式储存<sup>[7]</sup>. TCTP 基因编码分子质量为 23 ku 的亲水性蛋白, 分子质量大小在不同物种间略有差异; 蛋白质结构由 A、B、C、D 4 个  $\beta$  折叠片和 H1、H2、H3 3 个主要螺旋组成, 最主要的特点是四链的 A 片层对着三链的 B 片层的一个面及 H1 螺旋, H3 螺旋紧靠 A 片层的反面, 而 H2 螺旋紧靠形成发夹结构的 H3 螺旋. 弯曲的环和螺旋状的肽链结构是 TCTP 特有的结构域并且对其功能极为重要, 环和肽链中间含有高度的保守区. TCTP 与其他蛋白质家族的相关性尚不明确. 有研究表明, TCTP 与 Mss4 和 Dss4 属于同一个蛋白家族, 且 TCTP 可能具有 G 蛋白分子伴侣的特性<sup>[8]</sup>. 然而 TCTP 所特有的柔韧环状结构域以及螺旋结构域是 Mss4 所不具有的, 这些结构域的功能尚不清楚.

\* 广东省高等学校优秀青年教师培养计划(YQ2015037)和广东省自然科学基金 - 自由申请(2016A030313529)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 020-62789355, E-mail: mq@smu.edu.cn

收稿日期: 2016-05-22, 接受日期: 2017-01-16

## 2 TCTP 的生物学功能

### 2.1 抗细胞凋亡作用

细胞凋亡(apoptosis)是指为了维持细胞内环境稳定, 由基因控制的细胞自主有序的死亡. 在这个高度管制的生理调控过程中, 程序性死亡不足可能导致细胞在增殖过程中发生突变和失控, 甚至产生癌变. 研究证实 TCTP 是一个新的抗凋亡蛋白, 它通过以下方式发挥抗细胞凋亡作用:

**2.1.1 应激.** TCTP 的表达受到细胞外各种应激刺激的调节<sup>[9]</sup>. 当细胞受到胞外诱导凋亡信号(如缺氧、银或汞等重金属)刺激时, TCTP 的表达量升高, 从而减少胞外信号对细胞的压力, 抑制细胞凋亡<sup>[10]</sup>. TCTP 通过应激效应发挥抗细胞凋亡作用的机制有两种. a. TCTP 能抑制由热休克引起的细胞凋亡. 在热休克刺激下, TCTP 在多种细胞中高表达, 缓解应激压力, 保护细胞免于死亡. 在此过程中, TCTP 作为分子伴侣与各种变性的蛋白质结合, 促进其重新折叠, 同时与天然蛋白质相互作用避免其发生变性(如 GDP/GTP 自由形式的 Rab 蛋白)<sup>[11]</sup>. b. TCTP 与  $\text{Ca}^{2+}$  的相互拮抗作用. TCTP 能抑制由  $\text{Ca}^{2+}$  内流介导的细胞凋亡. 分泌的 TCTP 也能够影响胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的水平, 但这种调控作用不是胞外 TCTP 刺激多巴胺释放所必需的, 反之, 应激压力下的  $\text{Ca}^{2+}$  水平升高也能够使 TCTP 的二聚体解聚, 从而限制了 TCTP 的生物学功能<sup>[12]</sup>.

**2.1.2 与细胞凋亡调节因子相互作用.** TCTP 还可以与某些凋亡调控因子相互作用发挥抗凋亡效应. Liu 等<sup>[13]</sup>发现在小鼠肿瘤细胞中, 过度表达 TCTP 能够结合 Bcl-2 家族成员 Mcl-1, 并抑制其泛素化降解, 从而增强 Mcl-1 的稳定性. 晶体结构分析显示, TCTP 的 BH3 样结构域嵌入 Bcl-xL 的 BH3 结构域中, 两蛋白质的相互作用抑制了 Bcl-xL 的磷酸化, 从而发挥抗凋亡效应<sup>[14]</sup>. TCTP 还可以结合并调控促细胞增殖蛋白 Apaf-1, 这种相互作用赋予了 HeLa 细胞更强的化疗耐药活性, 提示 TCTP 可能是应对肿瘤耐药的一个潜在靶点<sup>[15]</sup>. p53 是重要的肿瘤抑制因子和促凋亡基因. TCTP 在 FBP-1 的调控下直接与 E3 泛素连接酶 MDM2 结合, 增强 p53 的泛素化降解, 从而阻止癌细胞凋亡<sup>[16]</sup>. 反之, TCTP 也是 p53 的下游直接调控因子, p53 能够抑制 TCTP 的转录活性, 进一步验证了 TCTP 与 P53 的相互抑制关系<sup>[17]</sup>.

### 2.2 TCTP 在信号通路中的作用

多项研究表明 TCTP 可以调控 PI3K-AKT-mTOR 信号通路(下文简称 mTOR 通路), 是 mTOR 通路的重要组成元件. 在对果蝇的 TCTP (dananfluer TCTP, dTCTP)的研究中发现, 敲除 dTCTP 后果蝇的眼睛、翅膀、背板等组织的体积均减小, 通过表型的比对发现, dTCTP 敲除组与 mTOR 通路突变组果蝇的表型相似. 此外, dTCTP 可作用于 dRheb 上游, 其对 mTOR 通路的激活方式与 Tsc1 相似<sup>[18]</sup>, 14-3-3 蛋白参与调控 TCTP 与 Rheb 的相互作用, 敲低 14-3-3 影响 TCTP 与 Rheb 的结合, 进而减缓果蝇的器官发育<sup>[19]</sup>. Bommer 等<sup>[20]</sup>发现, 用高浓度血清刺激结肠癌细胞 HeLa 和 HT29 可导致细胞内 TCTP 含量增加 5 倍以上, 原因是 mTOR 通路上游效应器 mTORC1、Akt、Tsc-2 和下游靶蛋白 eIF4E 和 4EBP1 的激活增强了 TCTP 的 mRNA 翻译调控进程. 另外, 高表达 TCTP 可激活 mTOR 通路, 引起上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 并促进细胞迁移和侵袭(cell migration and invasion)<sup>[21]</sup>. 深入了解 TCTP 在 mTOR 通路中的重要作用, 将有助于理解与 mTOR 的功能异常相关疾病的发生发展机制, 并且为基于 mTOR 通路的药物设计提供新的靶点.

### 2.3 TCTP 在细胞周期中的作用

TCTP 的同源类似物(p23)能够在 G1 期、S 期、G2 期与微管结合, 加速细胞周期进程<sup>[22]</sup>. 在有丝分裂中期, TCTP 结合到纺锤体上, 影响纺锤体运动并促进有丝分裂进程. Chfr 是一种细胞周期检验点蛋白, TCTP 与 Chfr 的相互作用发生在纺锤体上, 这种结合可影响整个细胞周期的稳定性以及有丝分裂后期微管的解聚; Chfr 从纺锤体上脱离后, 可再次结合 TCTP 而阻止细胞周期的起始<sup>[23]</sup>.

拟南芥 TCTP(*Arabidopsis thaliana* TCTP, At TCTP)是细胞周期进程中的正调控因子. 下调 At TCTP 的表达可造成 G1 期延迟并显著降低 G2/M 期的标志蛋白周期蛋白(cyclin) A1 和 cyclin B1 的表达, 从而减慢细胞有丝分裂进程<sup>[24]</sup>. 另外, 缺失 TCTP 基因的纯合子小鼠在胚胎期第 9 天, G1 期蛋白 cyclin D 和 cyclin E 的表达量明显降低, 而 G2/M 期标志蛋白 cyclin B1 不变, 说明 TCTP 在胚胎发育过程中通过直接或间接影响与 S 期进入有关蛋白的合成来调节细胞增殖<sup>[25]</sup>. 此外, TCTP 还通

过与纤丝状肌动蛋白、翻译延伸因子 eEF1A 及鸟嘌呤核苷酸交换因子 eIF1B  $\beta$  相互作用, 影响细

胞周期进程<sup>[26]</sup>. TCTP 的主要生物学功能如图所示 (图 1).

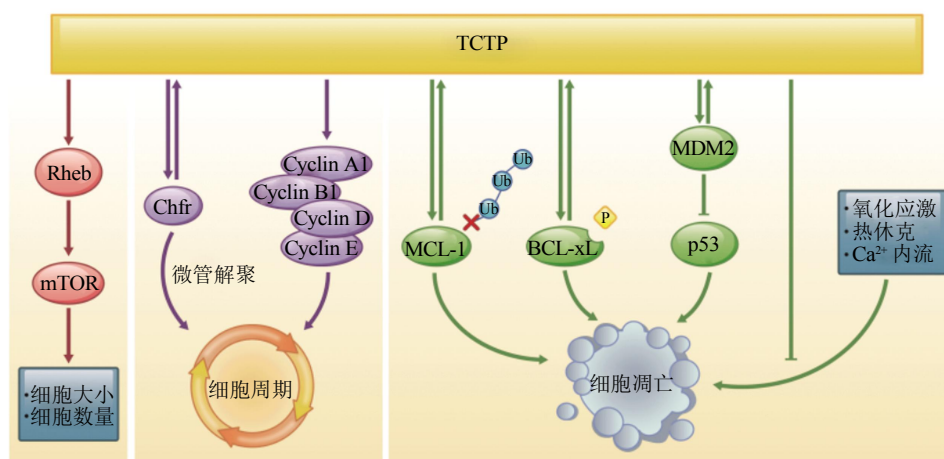


Fig. 1 The main biological functions of TCTP

图 1 TCTP 的主要生物学功能

### 3 TCTP 在肿瘤发生发展中的作用

TCTP 与多种恶性肿瘤的发生发展关系极为密切, 其通过调控细胞在不同阶段的生长增殖状态进而诱导不同类型的肿瘤发生<sup>[26]</sup>. 随着近年来研究手段的进步, 人们对不同类型肿瘤中 TCTP 的作用机制有了更多的了解. 下面对 TCTP 在各种肿瘤发展及预后中的作用机制进行阐述.

#### 3.1 TCTP 与脑胶质瘤的关系

脑胶质瘤是一种预后不良的恶性肿瘤, 近年来发病率呈现上升趋势<sup>[27]</sup>. Gu 等<sup>[27]</sup>通过免疫组化、免疫印迹法及实时定量 PCR 等方法研究了 TCTP 在脑胶质瘤病程中的表达. 研究结果显示, 在分级较高的胶质瘤组织中, TCTP 通过与 TCF-4 结合, 增强  $\beta$  联蛋白( $\beta$ -catenin)与 TCF4 的亲和力, 从而提高 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导通路效率, 使得其他原癌基因的表达有显著性的升高. Kaplan-meier 生存分析显示, 胶质瘤组织中 TCTP 的表达量越高, 患者的生存期就越低, 这提示在脑胶质瘤的诊断治疗中, TCTP 是一个新的靶点和评估患者预后的重要指征. 此外, TCTP 还介导 p53 的泛素化降解, 抑制胶质瘤细胞凋亡, 从而促进肿瘤灶的形成. 在

神经胶质瘤细胞中敲除 TCTP 可以激活活化的 caspase-3 并延长 G0/G1 细胞周期, 从而抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭能力<sup>[28]</sup>.

#### 3.2 TCTP 与前列腺癌的关系

前列腺癌是西方发达国家最为常见的非上皮性恶性肿瘤之一<sup>[29]</sup>. 研究表明, TCTP 的表达水平与前列腺癌的病理分级、淋巴结转移及术前的前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 均呈正相关, 提示 TCTP 参与了前列腺癌的发生发展进程<sup>[30]</sup>. 分泌的 TCTP 能够促进前列腺癌细胞集落的形成, 进而诱导肿瘤的发生. 最新的研究显示, TCTP 与热休克蛋白 27(Hsp27)相互作用, 显著增强 Hsp27 对化疗药物 OGX-427 的敏感性, 降低其对正常细胞的毒性. 目前该药已进入二期临床实验阶段<sup>[31]</sup>.

#### 3.3 TCTP 蛋白与人类卵巢上皮癌(EOC)的关系

Chen 等<sup>[32]</sup>使用蛋白质印迹技术对 8 个 EOC 样本中 TCTP 的表达量进行了检测, 结合 119 例 EOC 福尔马林固定石蜡包埋切片的免疫组化研究, 结果表明 TCTP 在癌组织中的表达量高于邻近正常组织. 免疫组化显示, TCTP 表达与肿瘤病理分级、瘤块大小、FIGO 分期等因素显著相关, 而 Kaplan-Meier 分析则指出, 高含量的 TCTP 表达与

患者预后情况呈显著正相关。这提示 TCTP 是 EOC 临床治疗与评估预后情况的潜在的新关注点。

### 3.4 TCTP 与乳腺癌关系

TCTP 也是乳腺癌病程发展中的关键信号蛋白。研究表明, 双氧青蒿素(DHA)能够结合并促进 TCTP 的泛素-蛋白酶体降解进程, 中和 TCTP 的抗细胞凋亡效应, 从而明显抑制乳腺癌肿瘤灶的形成<sup>[33-34]</sup>。在人乳腺癌细胞 MCF7 和 BT-474 中, 后者磷酸化 TCTP 的表达水平更低。由于 BT474 细胞主要来源于原发性浸润型导管癌, 而 MCF7 来自于转移性浸润性导管癌, 由此推测磷酸化 TCTP 可能增强了乳腺癌的侵袭和转移能力, 抑制磷酸化 TCTP 的活性还可以提高乳腺癌细胞对抗癌药物曲妥珠单抗的敏感性, 这也为今后的乳腺癌临床治疗提供了新的思路<sup>[35]</sup>。组胺类药物作为新的 TCTP 抑制剂, 能够有效地延缓细胞周期、抑制乳腺癌细胞生长<sup>[36]</sup>。Lucibello 等<sup>[35]</sup>通过对 85 例乳腺癌组织样本中 TCTP 的含量进行检测, 结果显示 TCTP 表达水平与肿瘤的病理分级呈显著正相关, 提示通过检测相关组织中的 TCTP 表达水平可为临床治疗提供参考依据, 并评估预后。

### 3.5 TCTP 与肝癌的关系

肝癌是目前世界上第三大致死性癌症。Wu 等<sup>[37]</sup>通过 RT-PCR 等手段检测了 37 例肝癌病人肝组织中 TCTP 蛋白的表达情况, 结果显示在癌组织中 TCTP 的 mRNA 水平明显高于邻近正常组织。此外, TCTP 的 mRNA 转录活性在肝局部切除后的肝细胞增殖分化时期明显上调<sup>[37]</sup>, 提示 TCTP 还能控制正常的肝细胞增殖分化, 可能的解释为 TCTP 为  $\text{Ca}^{2+}$  结合型蛋白, 在肝细胞的 G1、S、G2 以及 M 期开始阶段通过与微管结合而促进细胞的增殖分化, 而 TCTP 基因的异常表达或许是产生肝癌的原因之一<sup>[38]</sup>。Park 等<sup>[39]</sup>首次利用 TCTP 等蛋白质标记物对早期肝癌进行诊断, 并对相应的检测方法申请了专利。Chuang 等<sup>[40]</sup>的研究表明, 熊果酸(UA)介导的促肝癌细胞凋亡效应可以受到 Mcl-1、Bcl-xL 和 Bcl-2 等 TCTP 相互作用蛋白的调控, UA 抑制了 TCTP 及相关抗凋亡蛋白的表达, 最终诱导肝癌细胞 SK-He-1 的凋亡。

### 3.6 TCTP 与肺癌的关系

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一。靶向治疗肺癌的关键是发现其生物标记物。Liu 等<sup>[41]</sup>探讨了双氢青蒿素(DHA)对 A549 肺癌细胞模型中 TCTP 的表

达程度产生的影响, 发现 DHA 能够下调 TCTP 在 A549 细胞中的表达, 有效抑制 A549 细胞的增殖能力。因此, 研究者认为 TCTP 可以作为治疗非小细胞型肺癌的一个潜在靶点。

### 3.7 TCTP 与骨肉瘤的关系

骨肉瘤(OS)是一种好发于青少年的恶性骨肿瘤。一直以来, 该病发生发展的分子机制仍不明确。Shen 等<sup>[18]</sup>通过 qRT-PCR 技术分析了 15 例 OS 组织中 TCTP 的表达水平。结果显示, 肿瘤组织中 TCTP 的 mRNA 水平相对于周围正常组织升高了大约 4 倍。此外, 研究者在 Saos2、u2、Mg63 和 SF86 4 种人 OS 细胞中检测 TCTP 的表达水平, TCTP mRNA 水平在各 OS 细胞系中均高表达。这提示 TCTP 在 OS 的病理进程中扮演了重要的角色, 为深入研究 OS 的分子机制和信号转导系统奠定了基础。

## 4 总 结

肿瘤的发生和发展是一个复杂的问题, 是外界致癌因子和内在基因改变等多因素的作用结果。随着对 TCTP 的结构、生物学功能和分子作用机制认识的不断深入, 人们越来越意识到 TCTP 作用方式的多效性、复杂性和重要性。作者一直致力于胞外和胞内 TCTP 在结肠癌转移中的作用及分子机制研究, 目前已发现 TCTP 无论在胞内或分泌到胞外均能增强结肠癌的侵袭和转移能力<sup>[42-43]</sup>, 而 TCTP 促进肿瘤转移的作用靶点及其分子调控网络仍然不清楚, 有待于广大科研工作者的深入研究。另外, TCTP 在多种肿瘤中广泛表达提示 TCTP 是一种潜在的、具有研究价值的恶性肿瘤诊断靶标, 而特异性的 TCTP 抑制剂或中和抗体也为相关肿瘤的治疗提供了新的思路。对 TCTP 异常表达引起疾病的分子机制的进一步研究, 将对相关疾病的治疗具有重要的指导意义。

## 参 考 文 献

- [1] Rupec R A, Poujol D, Kaltschmidt C, *et al.* Isolation of a hypoxia-induced cDNA with homology to the mammalian growth-related protein p23. *Oncology Research*, 1998, **10**(2): 69
- [2] Makrides S, Chitpatima S T, Bandyopadhyay R, *et al.*, Nucleotide sequence of a major messenger RNA for a 21 kilodalton polypeptide that is under translational control in mouse tumor cells. *Nucleic Acids Res*, 1988, **16**(5): 2350
- [3] Bommer U A, Iadevaia V, Chen J, *et al.* Growth-factor dependent

- expression of the translationally controlled tumour protein TCTP is regulated through the PI3-K/Akt/mTORC1 signalling pathway. *Cell Signal*, 2015, **27**(8): 1557–1568
- [4] Seo J, Maeng J, Kim H J. Translationally controlled tumor protein stimulates dopamine release from PC12 cells *via* Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A(2) pathways. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(10): 1774
- [5] Bommer U A, Heng C, Perrin A, *et al.* Roles of the translationally controlled tumour protein (TCTP) and the double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR, in cellular stress responses. *Oncogene*, 2010, **29**(5): 763–773
- [6] Bommer U A, Borovjagin A V, Greagg M A. The mRNA of the translationally controlled tumor protein P23/TCTP is a highly structured RNA, which activates the dsRNA dependent protein kinase PKR. *RNA*, 2002, **8**(4): 478–496
- [7] Thaw P, Nicola J, Baxter, *et al.* Structure of TCTP reveals unexpected relationship with guanine nucleotide-free chaperones. *Nat Struct Biol*, 2001, **8**(8): 701–704
- [8] Gnanasekar M, Dakshinamoorthy G, Ramaswamy K. Translationally controlled tumor protein is a novel heat shock protein with chaperone-like activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **386**(2): 333–337
- [9] Lucibello M, Gambacurta A, Zonfrillo M, *et al.* TCTP is a critical survival factor that protects cancer cells from oxidative stress-induced cell-death. *Exp Cell Res*. 2011, **317**(17): 2479–2489
- [10] Hong C S, Ho W, Zhang C, *et al.* LB100, a small molecule inhibitor of PP2A with potent chemo- and radio-sensitizing potential. *Cancer Biol Ther*, 2015, **16**(6): 821–833
- [11] Ren C, Chen T, Jiang X, *et al.* The first characterization of gene structure and biological function for echinoderm translationally controlled tumor protein (TCTP). *Fish Shellfish Immunol*, 2014, **41**(2): 137–146
- [12] Lucas A T, Fu X, Liu J, *et al.* Ligand binding reveals a role for heme in translationally-controlled tumor protein dimerization. *PLoS One*, 2014, **9**(11): e112823
- [13] Liu H, Hsien Wei Peng, Yi Sheng Cheng, *et al.* Stabilization and enhancement of the antiapoptotic activity of mcl-1 by TCTP. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(8): 3117–3126
- [14] Thebault S, Agez M, Chi X, *et al.* TCTP contains a BH3-like domain, which instead of inhibiting, activates Bcl-xL. *Sci Rep*, 2016, **6**: 19725
- [15] Jung J, Kim H Y, Maeng J, *et al.* Interaction of translationally controlled tumor protein with Apaf-1 is involved in the development of chemoresistance in HeLa cells. *BMC Cancer*, 2014, **14**: 165
- [16] Dixit U, Liu Z, Pandey A K, *et al.* Fuse binding protein antagonizes the transcription activity of tumor suppressor protein p53. *BMC Cancer*, 2014, **14**: 925
- [17] Amson R, Pece S, Lespagnol A, *et al.* Reciprocal repression between P53 and TCTP. *Nat Med*, 2011, **18**(1): 91–99
- [18] Shen J, Qu C, Chu H, *et al.* siRNA targeting TCTP suppresses osteosarcoma cell growth and induces apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Biotechnology & Applied Biochemistry*, 2014, **63**(1): 5–14
- [19] Le T P, Vuong L T, Kim A R, *et al.* 14-3-3 proteins regulate Tctp-Rheb interaction for organ growth in *Drosophila*. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11501
- [20] Bommer U A, Valentina Ladevaia, Jiezhong Chen, *et al.* Growth-factor dependent expression of the translationally controlled tumour protein TCTP is regulated through the PI3-K/Akt/mTORC1 signalling pathway. *Cell Signal*, 2015, **27**(8): 1557–1568
- [21] Bae S Y, Kim H J, Lee K J, *et al.* Translationally controlled tumor protein induces epithelial to mesenchymal transition and promotes cell migration, invasion and metastasis. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8061
- [22] Atsaves V, Lekakis L, Drakos E, *et al.* The oncogenic JUNB/CD30 axis contributes to cell cycle deregulation in ALK<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2014, **167**(4): 514–523
- [23] Burgess A, Labbe J C, Vigneron S, *et al.* Chfr interacts and colocalizes with TCTP to the mitotic spindle. *Oncogene*, 2008, **27**(42): 5554–5566
- [24] Brioudes F, Thierry M, Chambrier P, *et al.* Translationally controlled tumor protein is a conserved mitotic growth integrator in animals and plants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107** (37): 16384–16389
- [25] Chen S H, Wu P S, Chou C H, *et al.* A knockout mouse approach reveals that TCTP functions as an essential factor for cell proliferation and survival in a tissue- or cell type-specific manner. *Mol Biol Cell*, 2007, **18**(7): 2525–2532
- [26] Acunzo J, Baylot, So A, *et al.* TCTP as therapeutic target in cancers. *Cancer Treat Rev*, 2014, **40**(6): 760–769
- [27] Gu X, Yao L, Ma G, *et al.* TCTP promotes glioma cell proliferation *in vitro* and *in vivo* via enhanced beta-catenin/TCF-4 transcription. *Neuro Oncol*, 2014, **16**(2): 217–227
- [28] Jin H, Zhang X, Su J, *et al.* RNA interferencemediated knockdown of translationally controlled tumor protein induces apoptosis, and inhibits growth and invasion in glioma cells. *Mol Med Rep*, 2015, **12**(5): 6617–6625
- [29] Tosoian J J, Gorin M A, Ross A E, *et al.* Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*, 2016
- [30] Rocca B J, Ginori A, Barone A, *et al.* Translationally controlled tumor protein in prostatic adenocarcinoma: correlation with tumor grading and treatment-related changes. *Biomed Res Int*, 2015, **2015**: 985950
- [31] Katsogiannou M, Andrieu C, Baylot V, *et al.* The functional landscape of Hsp27 reveals new cellular processes such as DNA repair and alternative splicing and proposes novel anticancer targets. *Mol Cell Proteomics*, 2014, **13**(12): 3585–3601
- [32] Chen C, Deng Y, Hua M, *et al.* Expression and clinical role of TCTP in epithelial ovarian cancer. *J Mol Histol*, 2015, **46** (2):

- 145–156. PMID:25564355
- [33] Crespo-Ortiz M P, Wei M Q. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol*, 2012, **2012**: 247597
- [34] O'Neill P M, Barton V E, Ward S A. The molecular mechanism of action of artemisinin—the debate continues. *Molecules*, 2010, **15**(3): 1705–1721
- [35] Lucibello M, Adanti S, Antelmi E, *et al.* Phospho-TCTP as a therapeutic target of *Dihydroartemisinin* for aggressive breast cancer cells. *Oncotarget*, 2015, **6**(7): 5275–5291
- [36] Seo E J, Efferth T. Interaction of antihistaminic drugs with human translationally controlled tumor protein (TCTP) as novel approach for differentiation therapy. *Oncotarget*, 2016, **7**(13): 16818–16839
- [37] Wu D, Guo Z, Min W, *et al.* Upregulation of TCTP expression in human skin squamous cell carcinoma increases tumor cell viability through anti-apoptotic action of the protein. *Exp Ther Med*, 2012, **3** (3): 437–442
- [38] Batisti C, Maria R Ambrosio, Bruno J, *et al.* Translationally controlled tumour protein (TCTP) is present in human cornea and increases in herpetic keratitis. *Diagn Pathol*, 2012, **7**: 90
- [39] Park J Y, Hong S J, Kim J, *et al.* Proteinic marker for early diagnosis of liver cancer. United States Patent 8937165.2015-01-02
- [40] Chuang W L, Lin P Y, Lin H C, *et al.* The Apoptotic effect of ursolic acid on Sk-hep-1 cells is regulated by the PI3K/Akt, p38 and JNK MAPK signaling pathways. *Molecules*, 2016, **21**(4): 460
- [41] Liu L K, Wu H F, Guo X J, *et al.* Targeted efficacy of dihydroartemisinin for translationally controlled protein expression in a lung cancer model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014, **15** (6): 2511–2515. PMID:24761856
- [42] Xiao B, Chen D, Luo S, *et al.* Extracellular translationally controlled tumor protein promotes colorectal cancer invasion and metastasis through Cdc42/JNK/MMP9 signaling. *Oncotarget*, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.10315
- [43] Ma Q, Geng Y, Xu W, *et al.* The role of translationally controlled tumor protein in tumor growth and metastasis of colon adenocarcinoma cells. *J Proteome Res*, 2010, **9**(1): 40–49

## The Structure and Biological Functions of Translationally Controlled Tumor Protein and Its Role in Tumor Progression\*

XIAO Bin, YANG Zheng-Meng, XIAO Ming, CHEN Hao, MA Qiang\*\*

(Institute of Antibody Engineering, School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**Abstract** Translationally controlled tumor protein (TCTP), also known as p23 and histamine releasing factor (HRF), is highly conserved and homologous among plants and animals. It plays a crucial role in cell apoptosis, cell proliferation and differentiation, cytoskeleton rearrangement, inflammation, and other important biological events. TCTP also correlates with tumor progression. Research on TCTP will not only contribute to a more comprehensive knowledge of physiology and pathology cycle of many tumors, but also discover a novel therapeutic target for removing tumors. In this paper, the structure, biological features and the role of TCTP in various tumors are reviewed.

**Key words** TCTP, structure, apoptosis, cell cycle, tumor

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2016.0173

---

\* This work was supported by grants from The Excellent Young Teachers Training Program of Guangdong Province (YQ2015037) and The Natural Science Foundation of Guangdong Province (2016A030313529).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-20-62789355, E-mail: mq@smu.edu.cn

Received: May 22, 2016 Accepted: January 16, 2017