



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.04

文章编号: 2095-1264(2023)06-0675-11

## BMI1 在肿瘤中的研究进展\*

张芝榕, 肖迪, 彭美\*

(湖南师范大学医学院 小分子靶向药物研究与创制湖南省重点实验室, 湖南长沙, 410013)

**摘要:** B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点 1(BMI1)作为多梳基因(PcG)家族的重要成员,参与调控细胞增殖与分化,与肿瘤的发生发展密切相关。作为原癌基因,BMI1在人类多种肿瘤中过表达,通过多种途径如促进肿瘤细胞增殖、维持肿瘤细胞干性、促进 DNA 损伤修复等来参与肿瘤的发生发展。本文总结了 BMI1 的分子结构与功能、上游调控机制及其与肿瘤细胞增殖、肿瘤免疫微环境、肿瘤细胞干性和 DNA 损伤修复的关系和引起的信号通路变化,并对 BMI1 在化疗耐药中的作用和 BMI1 小分子抑制剂的开发现状进行综述。

**关键词:** BMI1; 肿瘤; 增殖; 免疫; 干性; DNA 损伤修复

**中图分类号:** R730 **文献标识码:** A

## Research progress of BMI1 in cancer\*

ZHANG Zhirong, XIAO Di, PENG Mei\*

(Key Laboratory of Study and Discovery of Small Targeted Molecules of Hunan Province, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract:** BMI1 (B lymphoma Mo-MLV insertion region 1), an important member of the polycomb gene (PcG) family, plays crucial roles in regulating cell proliferation and differentiation and is related to the occurrence and development of tumors. As a proto-oncogene, BMI1 is overexpressed in various human cancers. It participates in tumor development through various pathways such as promoting tumor cell proliferation, maintaining tumor cell stemness, and promoting DNA damage repair. The review focused on the molecular structure and function of BMI1, upstream regulatory mechanisms, as well as the relationship between BMI1 and tumor cell proliferation, tumor immune microenvironment, tumor cell stemness and DNA damage repair, and the changes in signaling pathways caused by BMI1. In addition, the review also summarized the role of BMI1 in chemotherapy resistance, as well as current agents targeting BMI1.

**Keywords:** BMI1; Tumor; Proliferation; Immunity; Stemness; DNA damage repair

### 前言

多梳基因(polycomb group genes, PcG)家族是果蝇发育时维持同源异形基因稳定表达的重要因子,由多种与细胞周期和增殖有关的转录抑制子组成,是一类与发育相关的重要基因。PcG 蛋白通过形成两个多聚物抑制复合物(polycomb repressive complex, PRC),分别为 PRC1 和 PRC2,作用于生物

体的发育。B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点 1 (B lymphoma Mo-MLV insertion region 1, BMI1)是 PcG 家族的重要成员之一,于 1991 年在 Eμ-Myc 转基因小鼠中被发现,可作为莫洛尼病毒插入的常见位点,与原癌基因 c-Myc 协同作用诱发淋巴瘤<sup>[1-2]</sup>。BMI1 作为一种癌基因,在调节细胞增殖、分化、DNA 损伤以及维持细胞自我更新中发挥重要作用。最近的研究表明,BMI1 在膀胱癌、头颈肿瘤、子

\*基金项目:小分子靶向药物研究与创制湖南省重点实验室和湖南师范大学交叉团队项目(2023JC101)。

作者简介:张芝榕,女,硕士研究生,研究方向:肿瘤药理及小分子靶向药物创制。

\*通信作者:彭美,女,博士研究生,研究方向:肿瘤药理及小分子靶向药物创制。

子宫内膜癌等多种肿瘤中高表达,与许多蛋白如 INK4a、AKT、HOX 等相互联系,从而在肿瘤的发生发展中起到重要作用<sup>[3-5]</sup>。人们还发现,BMI1 受到多种方式的调控,分别为转录、转录后及翻译后水平的调控,并且 BMI1 受到调控后可对肿瘤的发生发展产生影响。因此,针对 BMI1 在肿瘤中的作用,本文总结了 BMI1 的分子结构与功能、上游调控机制及其与肿瘤细胞增殖、肿瘤免疫微环境、肿瘤细胞干性和 DNA 损伤修复的关系和引起的信号通路变化。由于 BMI1 是肿瘤治疗的一个重要靶点,本问特别关注了 BMI1 在肿瘤化疗耐药中的作用及其相关肿瘤临床治疗的研究现状,并总结了现有 BMI1 相关小分子抑制剂的研究进展,以期对肿瘤的治疗提供有效信息。

## 1 BMI1 的分子结构和功能

PRC1 的成员之一 PCGF 蛋白具有 6 个不同的亚

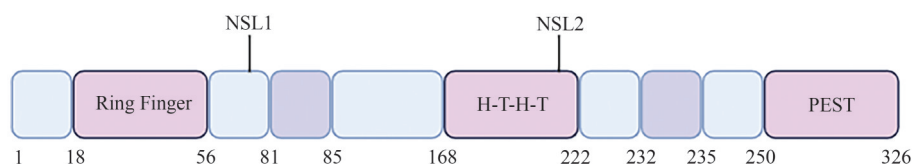


图 1 BMI1 的结构

Fig. 1 The structure of BMI1

BMI1 与其家族成员在结构上大致相似,但也存在差别,这些差别导致了它们识别的基因位点和蛋白位点不同,从而导致了功能上的差异。在功能上,PCGF 家族成员具有相似之处,其 N 末端无名指异二聚体充当泛素连接酶(E3)来修饰组蛋白 H2A。不同之处在于 PCGF2/MEL18 和 PCGF4/BMI1 的 E3 连接酶活性很低,而其他复合物的酶活性很高。PCGF2/4 中的 CBX 蛋白可通过其染色质域结合 H3K27me3 部分,从而促进 H2AK119 泛素化,但该蛋白不存在于其他亚复合物中。而 PCGF1 的募集取决于 KDM2B 亚基,它可以识别未甲基化的 CpG 岛,促进 H3K36 去甲基化。PCGF6 能够使 H3K4 去甲基化。PCGF2 与转录抑制相关,而 PCGF3 和 PCGF6 与主动转录的基因相关<sup>[6]</sup>。

## 2 BMI1 的上游调控机制

**2.1 转录水平调控** BMI1 的表达受到多种转录因子的正调控或负调控。Sall4、Twist1、HDAC、E2F-1、MYCN、ZEB1、FoxM1、c-Myc、c-Myb 和 N-Myc 通过

复合物,分别为 PCGF1(NSPC1)、PCGF2(MEL18)、PCGF3、PCGF4(BMI1)、PCGF5 和 PCGF6(MBLR)。其中 MEL18 和 BMI1 是与果蝇 PRC1 在结构上最为相似的复合物的一部分。人类 BMI1 基因由 10 个外显子和 9 个内含子组成,位于 10 号染色体的短臂 13 区(10p11.23)上。BMI1 蛋白大小为 37 kD,由 326 个氨基酸组成,具有高度保守的结构。BMI1 N 端是一个 RING 结构域,由锌指和 C3hC4 序列组成。BMI1 与 RING1A/RINGB 亚基结合形成一个功能性 E3 泛素连接酶<sup>[6]</sup>,参与肿瘤的发生发展。中央螺旋-转角-螺旋(helix-turn-helix, HTH)结构域位于 BMI1 蛋白的中心,通过与 DNA 结合介导 BMI1 的转录抑制作用。在羧基末端,位于 C 末端的 PEST 结构包含许多丝氨酸、谷氨酸、苏氨酸和脯氨酸残基<sup>[7]</sup>,这些残基与 BMI1 蛋白的细胞内转运相关,负责蛋白的快速降解。BMI1 的 2 个核定位信号为 NLS1 和 NLS2,其中 NLS2 是 BMI1 在细胞核内定位所必需的<sup>[8]</sup>(图 1)。

与 BMI1 启动子结合来增加 BMI1 的表达并增强其活性<sup>[9]</sup>,MEL-18、Nanog 和 KLF4 则下调 BMI1 的表达并降低其活性<sup>[8]</sup>。Sall4 是一种调节胚胎腹部运动神经元发育的关键转录因子,Sall4 表达下调可导致 BMI1 表达显著下调,而 Sall4 过表达则可上调 BMI1 的表达<sup>[10]</sup>。Twist1 是上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)所需关键转录因子,在多种肿瘤中常表达上调,具有 EMT 特征的肿瘤细胞表现出进展、侵袭、转移能力增强,化疗耐药及肿瘤干细胞样等特性。Twist1 可直接促进 BMI1 的表达,其对 EMT 的协同作用则进一步促进干细胞增殖,增强肿瘤细胞的转移能力和化疗耐药性<sup>[11-13]</sup>。c-Myc 是 Myc 基因家族的重要成员,可使细胞无限增殖,促进细胞分裂,实现细胞永生。BMI1 启动子区包含一个功能性的 E-盒,c-Myc 通过该 E-盒激活 BMI1 的表达。在乳腺癌中,活化的 c-Myc-BMI1 轴对 SETDB1 介导的肿瘤发生至关重要;在胶质母细胞瘤中,c-Myc 的过度表达与 BMI1 呈正相关;更有趣的是,c-Myc 的表达也受到 BMI1 的调节<sup>[14-15]</sup>。此外,转录

调节因子 Sp1 已被证明可增强 BMI1 的表达,而阻止 Sp1 与 BMI1 启动子结合可抑制神经胶质瘤的生长<sup>[16]</sup>。有研究表明,用组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂治疗乳腺癌可导致 BMI1 表达降低,并发现 HDAC 抑制剂对 BMI1 表达的下调作用是由于 BMI1 基因转录下调所致;具体而言,HDAC 抑制剂处理后 HDAC 表达下调,从而导致 BMI1 的初级转录和启动子活性受到抑制<sup>[17]</sup>。研究者在神经母细胞瘤中发现 BMI1 启动子含有特定的 E2F 结合位点,该位点是 E2F-1 激活 BMI1 所需的;进一步染色质免疫沉淀实验显示,肿瘤细胞中 E2F-1-ER 的 4-OHT 与 BMI1 启动子相结合<sup>[18]</sup>。同样,在神经母细胞瘤中,MYCN 能与 BMI1 启动子直接结合,并且能够上调 BMI1 的转录水平;此外,MYCN 对 BMI1 转录水平的调节比 E2F 相关 BMI1 转录水平的调节具有更重要的作用<sup>[19]</sup>。锌指蛋白 KLF4 通过直接与 BMI1 启动子结合来抑制 BMI1 的表达,而 MEL-18 是一种 PcG 环指蛋白,可通过下调 BMI1 促进因子 c-Myc 来负调控 BMI1 表达<sup>[20-21]</sup>。

**2.2 转录后调控** 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由内源性基因编码的长度为 21~23 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,参与转录后基因表达的调节。越来越多的证据表明,miRNA 参与了机体重要的生物学过程,包括发育、分化、增殖、凋亡、侵袭和转移<sup>[22-23]</sup>。miRNA 的转录后调控是 BMI1 表达的另一种重要调控类型。BMI1 的 3'-非翻译区(untranslated region, UTR)的长度为 2 090 nt,miRNA 主要通过与 BMI1 3'-UTR 的 469~725 和 1 442~1 758 位置结合来调控 BMI1<sup>[3]</sup>。调控 BMI1 的几种 miRNA 主要包括 miR-128-3p、miR-135a、miR-139-5p、miR-34a、miR-320a、miR-183、miR-141、miR-16、miR-15a、miR-495、miR-194、miR-203、miR-200b、miR-30d、miR-221、miR-128a、miR-452、miR-429、miR-200c 和 miR-302 等<sup>[24-26]</sup>。例如,在结直肠癌中通过外泌体递送 miR-128-3p 能够调控 BMI1 的表达,增强结直肠癌的化疗敏感性<sup>[27]</sup>。肿瘤抑制因子 miR-135a 可通过抑制 BMI1 减少骨肉瘤的肺转移<sup>[28]</sup>。miR-429 可通过靶向 BMI1 抑制星形细胞瘤的增殖和侵袭<sup>[29]</sup>。

**2.3 翻译后调控** 蛋白质的翻译后修饰是蛋白质组学的重要组成部分,参与调控体内的各种生命活动。BMI1 的翻译后修饰是影响其蛋白质水平和功能的重要过程。BMI1 主要的翻译后修饰包括泛素

化、磷酸化和类泛素化。由 SPOP、CULLIN3 和 BTB 蛋白组成的 E3 泛素连接酶 CRL3 可以泛素化 BMI1<sup>[30]</sup>。 $\beta$ -Trcp、SCF E3 泛素连接酶的关键成分,也有研究报道其能降解 BMI1<sup>[31]</sup>。此外,p53/p21 可通过泛素/蛋白酶体的活性反向调节 BMI1 的表达<sup>[32]</sup>。据报道,BMI1 也可通过磷酸化被激活。具体而言,AKT 对 BMI1 的磷酸化可以通过控制 p16INK4a 和 p19ARF 的表达来抑制 HSCs 的自我更新并促进肿瘤的发生<sup>[33]</sup>。MAPKAP 激酶 3 (MAPKAP kinase 3, 3pK) 与核丝氨酸-苏氨酸激酶酪蛋白激酶 2 $\alpha$  可磷酸化 BMI1,参与控制细胞分化和增殖,并促进肿瘤的发生<sup>[34]</sup>。SUMO 是一种类似于泛素的小肽,通过修饰特定蛋白质来调节细胞过程,由于它还需要相应的 E1、E2 和 E3 泛素酶,因此被称为泛素样(ubiquitin-like, Ubl)蛋白。苏木酰化主要发生在细胞核中,参与 DNA 的复制和修复、染色质结构、转录调控、细胞周期、有丝分裂、信号转导等事件。DNA 损伤可诱导 BMI1 苏木酰化,但敲除 CBX4 能消除这种现象<sup>[35]</sup>。在前列腺癌 C4-2 细胞系中,BMI1 可直接与 OGT 相互作用,OGT 是人类中唯一已知的催化 O-GlcNAcylation 的酶;而 Ser255 是 BMI1 的 O-GlcNAcylation 位点,提示 OGT 介导了 Ser255 处的 O-GlcNAcylation,促进了 BMI1 蛋白的稳定性及其致癌活性<sup>[36]</sup>。有研究显示,Shh 通路在转录后水平参与 BMI1 的调节,Shh 途径的激活可导致甲状腺癌中 BMI、SOX2 表达增加,其中 BMI1 在转录水平上无变化,并且 siRNA 对 Shh 途径的抑制降低了甲状腺癌细胞系中 BMI1 的表达<sup>[37]</sup>。表 1 总结了 BMI1 的调控方式、调控分子及其功能。

### 3 BMI1 在肿瘤中的功能及其作用机制

**3.1 BMI1 促进肿瘤细胞的增殖** 过度增殖是肿瘤进展的一个典型特征,伴随着细胞周期相关蛋白的表达和活性改变。已有大量研究证实,BMI1 在多种肿瘤中高度表达,且 BMI1 高表达与肿瘤预后不良相关。BMI1 作为一种众所周知的表观遗传基因沉默子,可负向调节细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A) 的表达,从而抑制细胞衰老<sup>[38-40]</sup>。值得注意的是,CDKN2A 是一种重要的肿瘤抑制基因,能编码细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p16INK4a,以及通过选择性剪接产生不同转录物的肿瘤抑制蛋白 p14ARF/p19ARF。尽管 BMI1 无酶活性,但它可

表 1 BMI1 的上游调控机制  
 Tab. 1 The Upstream regulatory mechanisms of BMI1

调控方式	调控分子	功能	参考文献
转录水平	Sall4	促进 BMI1 转录	[10]
	Twist1	促进 BMI1 转录	[11-13]
	c-Myc	通过与 E-盒结合促进 BMI1 转录	[14-15]
	Sp1	促进 BMI1 转录	[16]
	HDAC	促进 BMI1 转录	[17]
	E2F-1	促进 BMI1 转录	[18]
	MYCN	促进 BMI1 转录	[19]
	KLF4	抑制 BMI1 转录	[20]
	MEL-18	通过下调 c-Myc 抑制 BMI1 转录	[21]
	转录后水平	miR-128-3p	负调节 BMI1 表达
miR-135a		抑制 BMI1	[28]
miR-429		抑制 BMI1	[29]
翻译后水平	CRL3	泛素化 BMI1, 促进其降解	[30]
	$\beta$ -Trep	泛素化 BMI1, 促进其降解	[31]
	p53/p21	通过泛素/蛋白酶体活性反向调节 BMI1	[32]
	AKT	磷酸化 BMI1	[33]
	3pK	磷酸化 BMI1	[34]
	CBX4	苏木酰化 BMI1	[35]
	OGT	糖基化修饰 BMI1	[36]
	Shh	增强 BMI1 表达	[37]

通过 p16INK4a 和 p14ARF/p19ARF 促进 RING1b 的酶活性并调节细胞增殖和分化。具体而言,当 BMI1 缺乏时,p16INK4a 表达上调,CDK4/6 与 Cyclin D 的结合被阻止,导致 Rb 磷酸化,磷酸化的 Rb 与 E2F 转录因子结合,抑制 E2F 转录因子介导的转录,使细胞周期停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期<sup>[41-42]</sup>。同时,p14ARF/p19ARF 能与 E3 泛素连接酶 MDM2 结合以阻止 p53 的泛素化和降解,导致细胞凋亡<sup>[43]</sup>。USP22 是一种癌基因,在人类结直肠癌细胞中可通过 BMI1 介导的 INK4a/ARF 信号通路积极有效地参与细胞周期调控<sup>[44]</sup>,并且在胆囊癌、宫颈癌、肺癌、食管癌细胞中也发现了类似现象<sup>[45-48]</sup>。BMI1 还可以激活卵巢癌细胞中的 PI3K/mTOR/4EBP1 信号通路,进而调节细胞的增殖<sup>[49]</sup>。BMI1 通过直接结合于 PTEN 基因的启动子区抑制其表达,进一步激活 PI3K/AKT 通路,进而增强上皮细胞的增殖和侵袭能力<sup>[50]</sup>。

**3.2 BMI1 调控肿瘤免疫微环境** 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)可影响肿瘤生长、转移和对治疗的反应。TME 介导的免疫抑制通常会损害对机体有益的反应<sup>[51]</sup>。BMI1 过表达可影响 TME。多发性骨髓瘤相关巨噬细胞(multiple myeloma-associated macrophage, MM-M $\Phi$ )具有促骨髓瘤功能,其数量与患者生存呈负相关。BMI1 在多种 MM-M $\Phi$ s 中过表达并调节其促骨髓瘤功能,而 BMI1 抑制剂不仅能靶向多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM),还能消除 MM-M $\Phi$ s。在 MM 微环境中,MM-M $\Phi$ s 中的 Hh 信号转导被衍生的 Shh 激活;进一步体内分析表明,相对于野生型 MM-M $\Phi$ s, BMI1-KO 小鼠的 MM 细胞表现出增殖减少和血管生成因子的抑制。此外, BMI1-KO MM-M $\Phi$ s 失去了保护 MM 细胞免受化疗诱导死亡的能力。因此,相对于野生型 MM-M $\Phi$ s, BMI1-KO MM-M $\Phi$ s 失去了促骨髓瘤效应。综上, BMI1 介导了 MM-M $\Phi$ s 的促骨髓瘤功能<sup>[52]</sup>。此外,还有研究报道肿瘤相关巨噬细胞可上调 BMI1,促进胃肠道肿瘤的进展<sup>[53]</sup>。

抑制 BMI1 可诱导肿瘤细胞的内在免疫应答。BMI1 高表达与指示免疫反应弱的因素有关,例如 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数减少<sup>[54]</sup>。从机制上讲,抑制 BMI1 可刺激 IRF3 介导的转录和消除抑制性 H2A 泛素化,从而诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞募集趋化因子。研究表明,在头颈肿瘤中, BMI1+ 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)可选择性获得共刺激分子 CD80 的高表达,以抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活性,从而逃避免疫及化疗药物的杀伤;而 BMI1 被抑制后, DNA 损伤的特异性标志物 pH2AX 表达水平在头颈肿瘤中显著升高,同时诱导了与 CD8<sup>+</sup> T 细胞募集相关的趋化因子(MIG、IP-10、ITAC 和 CCL5)的转录,促使其向肿瘤病灶区域募集,进而杀伤肿瘤细胞<sup>[55-57]</sup>。

NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)家族成员可诱导先天性免疫应答<sup>[58]</sup>。NLRC5 通过调节主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)I 类基因的表达在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用<sup>[59]</sup>。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系 MHC 的表达产物,是构成移植排斥反应的重要抗原物质。NLRC5 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞中过表达,提高了 HLA I 类的表达水平,增加了 T 细胞活性和 IL-2 的产生,降低了 PD-1/PD-L1 的水平。泛素化和免疫沉淀实验证实, BMI1 与 NLRC5 结合可诱导

泛素化和蛋白质降解。下调 NSCLC 细胞中的 BMI1 可升高 NLRC5 和 HLA I 类水平,从而促进共培养系统中的 T 细胞活化,并降低 PD-1/PD-L1 水平。然而,细胞中 BMI1 过表达可导致相反的趋势。总体来说,BMI1 诱导 NLRC5 泛素化和蛋白质降解,并抑制 HLA I 类表达,这可能有助于 NSCLC 的免疫逃逸<sup>[60]</sup>。

记忆 T 细胞的维持是建立免疫记忆的核心,尽管其具体分子机制尚未明确。在 BMI1 缺失的情况下,记忆性 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞 Th1/Th2 的数量显著减少,研究者在体内、外均观察到 BMI1(-/-)记忆性 Th2 细胞凋亡增加。在受 BMI1 调节的各种促凋亡基因中, Noxa 在 BMI1(-/-)效应 Th1/Th2 细胞中表达上调,删除 Noxa 可恢复记忆性 Th2 细胞的生成,但删除 Ink4a 和 Arf 则不行。BMI1 与 Noxa 基因座的直接结合伴随着组蛋白 H3-K27 的甲基化,其他 PcG 基因产物和 Dnmt1 对 Noxa 基因的招募程度亦依赖于 BMI1 的表达, Noxa 基因的 DNA CpG 甲基化也需要 BMI1 的参与。此外,在缺乏 BMI1 的情况下,记忆性 Th2 依赖性气道炎症可大大减轻。因此, BMI1 可通过直接抑制 Noxa 基因控制记忆性 CD4<sup>+</sup> Th1/Th2 细胞的存活和功能<sup>[61]</sup>。

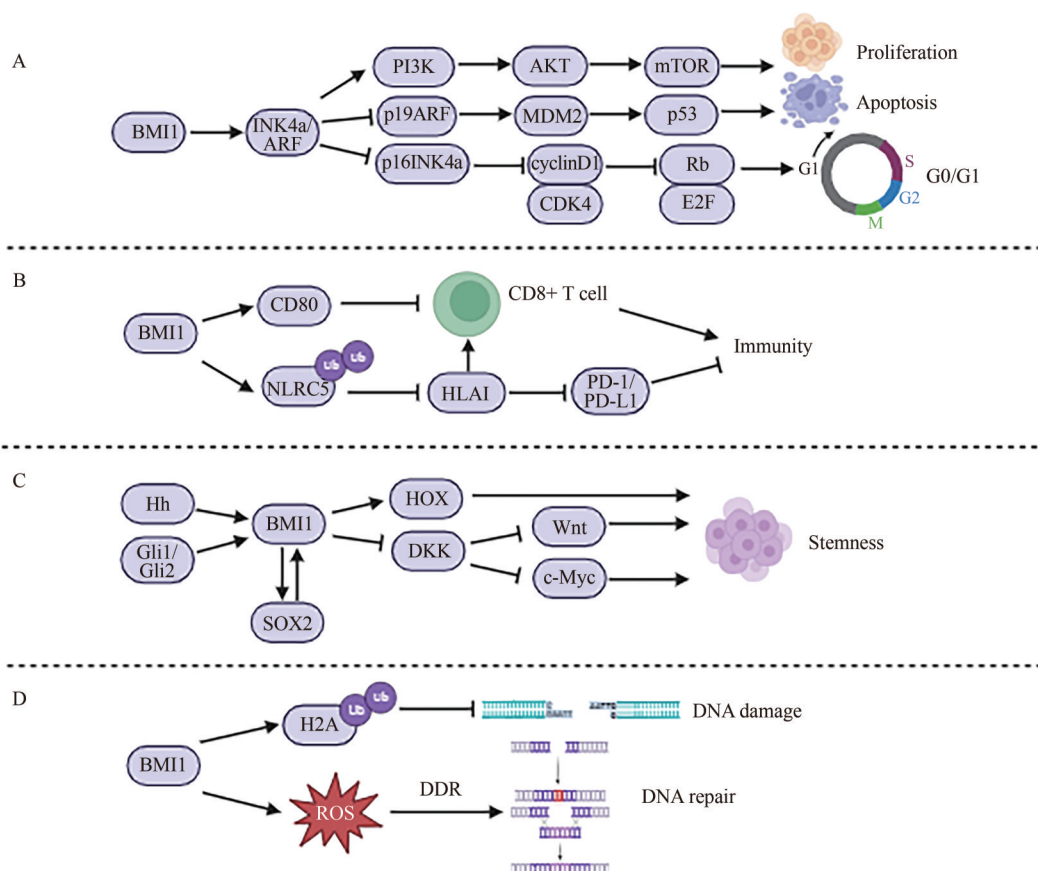
**3.3 BMI1 促进 CSC 干性** CSCs 生长缓慢,在实体瘤中具有自我更新的能力,与肿瘤的发生、发展、耐药性和复发等有关<sup>[53]</sup>。越来越多的证据表明, BMI1 在肿瘤干细胞自我更新和分化中发挥关键作用<sup>[62-63]</sup>。在原发肿瘤中, BMI1 阳性 CSCs 的自我更新和分化能力增强,并可介导头颈鳞癌 CSCs 的侵袭性生长和颈淋巴结转移<sup>[56]</sup>。肿瘤细胞可通过 OCT4 诱导分化抑制因子 1 (inhibitor of DNA binding 1, ID1) 和 NF- $\kappa$ B 协同触发 BMI1 和 CD44 mRNA 高表达,促进头颈部 CSCs 的生成<sup>[64]</sup>。Prince 等<sup>[65]</sup>经免疫组织化学分析发现, CD44<sup>+</sup> 的头颈肿瘤 CSCs 中核 BMI1 呈高表达,并以膜高表达 CD44 与核高表达 BMI1 基因的特点分布排列在肿瘤微域中。在乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cell, BCSC) 中, BMI1 是 miR-200、miR-128 家族的靶点, BMI1 还受到某些信号通路的调节,如 Hedgehog、Wnt 通路。Hedgehog 信号通路通过上调 BMI1 促进 BCSCs 的自我更新。在 BCSCs 中激活 Hh 信号可促进其自我更新和上调 BMI1 的表达。在小鼠模型中, Hh 通路的两个下游转录因子 Gli1、Gli2 表达上调可导致 BMI1 表达增加<sup>[66]</sup>。此外, BMI1 可以通过抑制 DKK 来激活

Wnt 信号通路,而 DKK1 的抑制可导致 c-Myc 的上调,进一步促进 BMI1 的转录自激活<sup>[67]</sup>。BMI1 还可协同 HOX、PTEN 和 WWOX 等调节 p16 的表达。HOX 蛋白参与正常细胞和恶性干细胞的自我更新,当 BMI1 与 HOX 基因启动子结合时, BMI1 在 H2A-K119 泛素化中的作用与小鼠胚胎成纤维细胞中的 HOX 基因沉默有关,而敲除 BMI1 可导致这些基因被抑制,提示 HOX 基因是 BMI1 介导的转录调控的直接靶标,并揭示了 BMI1 在祖细胞关键发育过程调控中的重要性<sup>[68]</sup>。敲低 BMI1 还可抑制干细胞标志物 (SOX2、KLF4 和 MRP-1) 的表达,从而抑制宫颈癌细胞增殖<sup>[69]</sup>。SOX2 是与 Wnt 信号协同维持干细胞多能性和干性的关键转录因子。SOX2 失活可导致体内成骨细胞中的 BMI1 强烈下调,而 SOX2 过表达则可导致 BMI1 上调,组成型 BMI1 表达可挽救 SOX2 失活导致的细胞衰老<sup>[70]</sup>。BMI1 的高表达介导了化疗耐药性和肿瘤细胞转移,而抑制 BMI1 能恢复干细胞功能,使肿瘤细胞对化疗重新敏感。BMI1 促进细胞干性的调控机制还有待进一步揭示,其在肿瘤促进中的作用亦有待探索,期待今后能为抗肿瘤治疗提供新的策略。

**3.4 BMI1 促进肿瘤细胞 DNA 损伤修复** BMI1 在小鼠睾丸组织和精原细胞中呈高表达,沉默 BMI1 可抑制精原干细胞的增殖和 DNA 合成,并提高  $\gamma$ -H2AX 水平,促进 DNA 损伤<sup>[71]</sup>。而肿瘤的一个基本的特征就是基因组不稳定,这与 DNA 损伤的积累有关。PcG 蛋白则在 DNA 损伤信号转导和修复中发挥重要作用。PRC1 和 PRC2 的成员可被招募到 DNA 损伤位点,并介导 DNA 双链断裂修复<sup>[72]</sup>。BMI1 在 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 的调控中发挥着重要作用<sup>[73-74]</sup>。细胞中缺乏 BMI1 可导致线粒体功能障碍,同时 DDR 途径会随着活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的增加而启动<sup>[75]</sup>。BMI1 可通过表观遗传机制加强受损 DNA 的修复,从而降低电离辐射 (ionizing radiation, IR) 的基因毒性效应<sup>[76]</sup>。BMI1 可通过 BMI1/RIN1b E3 泛素连接酶促进组蛋白 H2A 和  $\gamma$ H2AX 泛素化,通过刺激同源重组和非同源末端连接修复双链 DNA 的断裂<sup>[77-78]</sup>。此外,敲除 BMI1 可进一步加剧顺铂诱导的 Chk2、H2AX 磷酸化<sup>[79]</sup> (图 2)。

## 4 BMI1 在化疗耐药中的作用

化疗耐药是肿瘤治疗失败的主要原因,有研究



注:(A) BMI1 促进肿瘤细胞增殖;(B) BMI1 抑制肿瘤细胞免疫活性;(C) BMI1 增强肿瘤细胞干性;(D) BMI1 促进肿瘤细胞 DNA 损伤修复。

Note: (A) BMI1 promotes the proliferation of tumor cells; (B) BMI1 inhibits the immune activity of tumor cells; (C) BMI1 enhances the stemness of tumor cells; (D) BMI1 promotes DNA damage and repair of tumor cells.

图 2 BMI1 在肿瘤中的功能及作用机制

Fig. 2 The function and mechanism of BMI1 in tumors

显示,BMI1 能够促进多种化疗药物的耐药性<sup>[74]</sup>。例如,沉默 BMI1 可增强喜树碱诱导的 DNA 双链断裂、促进喜树碱诱导的细胞凋亡;相反,上调 BMI1 表达可显著减少喜树碱诱导的细胞凋亡<sup>[80]</sup>。BMI1 还能促进雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌中三苯氧胺的耐药性<sup>[81]</sup>。直接抑制 BMI1 可抑制头颈肿瘤干细胞的自我更新,并增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性<sup>[82]</sup>。同样,BMI1 也可激活 PI3K/AKT 通路和 NF- $\kappa$ B 通路,促进细胞生长,并增强细胞对顺铂治疗的耐药性<sup>[83]</sup>。并且人们发现,在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中,紫杉醇(paclitaxel, PTX)抗性细胞系比正常肿瘤细胞产生更多的 BMI1 mRNA<sup>[84]</sup>。BMI1 通过与 MDR1 相互作用乙酰化组蛋白 H2A 和 H3,最终导致对 PTX 和其他药物的获得性交叉耐药<sup>[85]</sup>。此外,Survivin 低表达被认为是化疗成功的因素之一,而 BMI1 可

通过调控 Survivin 促进 B 细胞淋巴瘤细胞的耐药性<sup>[86]</sup>。因此,靶向 BMI1 可用于减轻化疗的获得性耐药。

## 5 BMI1 相关肿瘤治疗药物

BMI1 被证实在多种肿瘤中发挥重要作用,有望成为新的肿瘤治疗靶标。尽管目前已有大量研究正在积极研发靶向 BMI1 的抑制剂,但截至目前均未能获批用于临床,BMI1 小分子抑制剂的开发面临着巨大机遇与挑战。

目前常见的 BMI1 抑制剂有 PTC-209、PTC-028 和 PTC-596 等。其中 PTC-209 是第一个被发现的 BMI1 抑制剂,是通过 GEMS 高通量筛选出的一种低分子量化合物。既往研究显示,PTC-209 可降低 BMI1 蛋白表达水平,并在结直肠癌和卵巢癌中导致原发性肿瘤细胞损伤<sup>[87-88]</sup>。PTC-209 也在其他肿瘤

如头颈部鳞状细胞癌<sup>[89]</sup>、前列腺癌<sup>[90]</sup>、骨髓瘤<sup>[91]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[92]</sup>和宫颈癌<sup>[93]</sup>中发挥抗肿瘤作用。PTC-028 可通过过度磷酸化降低 BMI1 功能诱导上皮性卵巢癌细胞凋亡,且不影响正常上皮性卵巢细胞,目前已用于卵巢癌的临床治疗中<sup>[94]</sup>。同样,PTC-596 被鉴定为一种新的 BMI1 抑制剂,能下调 Bcl2 家族凋亡调节因子 Mcl-1,并诱导急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)祖细胞中 p53 非依赖性线粒体凋亡<sup>[95]</sup>。PTC-596 与紫杉醇联合治疗胰腺癌的疗效明显优于紫杉醇单药治疗<sup>[96]</sup>。目前,PTC-596 已进入 I 期临床试验,用于治疗套细胞淋巴瘤、MM、多形性胶质母细胞瘤、弥漫性固有桥脑胶质瘤和平滑肌肉瘤等<sup>[55, 97-99]</sup>。QW24 是一种针对 BMI1 的小分子抑制剂,可降低 BMI1 蛋白的稳定性,通过自噬-溶酶体途径下调 BMI1 表达,并能抑制小鼠异种移植瘤的生长和肝转移,延长小鼠生存期,但不影响肿瘤细胞中 BMI1 mRNA 的表达<sup>[100]</sup>。此外,RU-A1 也是一种 BMI1 抑制剂,可抑制肝癌细胞生长,比 PTC-209 具有更有效的肿瘤抑制作用,但目前还未运用到肝癌的临床治疗中<sup>[101]</sup>。

除此之外,HDAC 抑制剂可下调乳腺癌细胞系中 BMI1 的表达,导致组蛋白 H2A 赖氨酸 119 泛素化和 H2K27 三甲基化,从而抑制乳腺癌细胞增殖<sup>[17]</sup>。白藜芦醇(resveratrol, RV)是一种具有肿瘤抑制特性的营养保健品,可抑制卵巢癌中 BMI1 的表达,阻止溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)诱导的 EMT,恢复自噬,并阻碍卵巢癌细胞的迁移<sup>[102]</sup>。托珠单抗(tocilizumab)可靶向 IL-6R,抑制 BMI1 和顺铂耐药的头颈肿瘤细胞异种移植瘤的生长<sup>[82]</sup>。BRM270 是 7 种植物的配方提取物,能诱导 miR-270 过表达,降低 BMI1 在 A549 细胞系中的表达<sup>[103]</sup>。白桦酸(betulinic acid, BA)是一种从树皮中分离的五环三萜类化合物,可抑制 BMI1 表达,并诱导膀胱癌细胞的自噬依赖性细胞凋亡<sup>[104]</sup>。在唾液腺黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma, MEC)中,MI-773(一种 MDM2 与 p53 结合的小分子抑制剂)能介导 BMI1 以及其他干细胞转录因子的表达,从而降低体内 CSCs 的比例<sup>[105]</sup>。表 2 总结了 BMI1 相关肿瘤治疗药物的名称、肿瘤类型以及作用机制。

表 2 BMI1 靶向肿瘤药物及其作用机制

Tab. 2 Targeted agents for BMI1 and their mechanisms

BMI1 抑制剂	肿瘤类型	作用机制	参考文献
PTC-209	结直肠癌、卵巢癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、骨髓瘤、胶质母细胞瘤、宫颈癌	降低 BMI1 蛋白表达水平	[87-93]
PTC-028	卵巢癌	过度磷酸化降低 BMI1 功能	[94]
PTC-596	胰腺癌 套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、弥漫性固有桥脑胶质瘤、平滑肌肉瘤	下调 Mcl-1 表达,诱导 p53 非依赖性线粒体凋亡	[55] [95-99]
QW24	结直肠癌	降低 BMI1 蛋白稳定性,通过自噬-溶酶体途径下调 BMI1 表达	[100]
RU-A1	肝癌	下调 BMI1 蛋白表达	[101]
HDAC 抑制剂	乳腺癌	下调 BMI1 表达	[17]
白藜芦醇	卵巢癌	抑制 BMI1 表达	[102]
托珠单抗	头颈肿瘤	靶向 IL-6R,抑制 BMI1 表达	[82]
BRM270	肺癌	诱导 miR-270 过表达,降低 BMI1 表达水平	[103]
白桦酸	膀胱癌	抑制 BMI1 表达	[104]
MI-773	唾液腺黏液表皮样癌	抑制 BMI1 表达	[105]

## 6 总结和展望

BMI1 作为 PcG 家族重要成员之一,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。目前的研究证实 BMI1 在转录水平受到许多转录因子的调节,包括 Sp1、

Twist1、c-Myc、c-Myb 和 N-Myc 等。mRNA 翻译受到许多靶向 BMI1 3'-UTR 的 miRNA 的调节,导致 BMI1 降解或翻译抑制。BMI1 蛋白的翻译后修饰主要包括磷酸化、泛素化和苏木酰化等。BMI1 是一个致癌基因,在调控肿瘤细胞增殖、肿瘤免疫微环境、

CSCs 干性维持以及 DNA 损伤修复中发挥重要作用,但 BMI1 的上游调节因子和下游效应物还有部分未知,还需要更深入的研究证实。由于 BMI1 能促进多种肿瘤化疗药物的耐药性,研发靶向 BMI1 的药物对于临床意义重大。目前靶向 BMI1 的小分子抑制剂正在开发中,部分已进入临床试验阶段。未来研究者将更全面、深入地探讨 BMI1 作为多种肿瘤治疗靶点在不同生物学功能中的作用及机制,为进一步研发靶向 BMI1 的新药奠定基础。

### 参考文献

- [1] O'REILLY M S, BOEHM T, SHING Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. *Cell*, 1997, 88(2): 277–285. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81848-6.
- [2] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182–1186. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108.
- [3] XU J, LI L, SHI P F, et al. The crucial roles of bmi-1 in cancer: implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8231. DOI: 10.3390/ijms23158231.
- [4] ZHAO Y T, YANG W L, ZHENG K F, et al. The role of BMI1 in endometrial cancer and other cancers [J]. *Gene*, 2023, 856: 147129. DOI: 10.1016/j.gene.2022.147129.
- [5] HERZOG A E, SOMAYAJI R, NÖR J E. Bmi-1: a master regulator of head and neck cancer stemness [J]. *Front Oral Health*, 2023, 4: 1080255. DOI: 10.3389/froh.2023.1080255.
- [6] GRAY F, CHO H J, SHUKLA S, et al. BMI1 regulates PRC1 architecture and activity through homo- and hetero-oligomerization [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13343. DOI: 10.1038/ncomms13343.
- [7] ALKEMA M J, WIEGANT J, RAAP A K, et al. Characterization and chromosomal localization of the human proto-oncogene BMI-1 [J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(10): 1597–1603. DOI: 10.1093/hmg/2.10.1597.
- [8] SAHASRABUDDHE A A. BMI1: a biomarker of hematologic malignancies [J]. *Biomark Cancer*, 2016, 8: 65–75. DOI: 10.4137/BIC.S33376.
- [9] WALDRON T, DE DOMINICI M, SOLIERA A R, et al. C-Myb and its target Bmi1 are required for p190BCR/ABL leukemogenesis in mouse and human cells [J]. *Leukemia*, 2012, 26(4): 644–653. DOI: 10.1038/leu.2011.264.
- [10] YANG J C, CHAI L, LIU F, et al. Bmi-1 is a target gene for SALL4 in hematopoietic and leukemic cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(25): 10494–10499. DOI: 10.1073/pnas.0704001104.
- [11] PAN G T, LIU Y H, SHANG L R, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 199–217. DOI: 10.1002/cac2.12138.
- [12] YANG M H, HSU D S S, WANG H W, et al. Bmi1 is essential in Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10): 982–992. DOI: 10.1038/ncb2099.
- [13] REN H, DU P Z, GE Z Y, et al. TWIST1 and BMI1 in cancer metastasis and chemoresistance [J]. *J Cancer*, 2016, 7(9): 1074–1080. DOI: 10.7150/jca.14031.
- [14] CENCI T, MARTINI M, MONTANO N, et al. Prognostic relevance of c-Myc and BMI1 expression in patients with glioblastoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 390–396. DOI: 10.1309/AJCPRXHNJQLO09QA.
- [15] XIAO J F, SUN Q Y, DING L W, et al. The c-MYC-BMI1 axis is essential for SETDB1-mediated breast tumorigenesis [J]. *J Pathol*, 2018, 246(1): 89–102. DOI: 10.1002/path.5126.
- [16] TSAI Y T, WU C C, KO C Y, et al. Correlation between the expression of cancer stem cell marker BMI1 and glioma prognosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 550: 113–119. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.140.
- [17] BOMMI P V, DIMRI M, SAHASRABUDDHE A A, et al. The polycomb group protein BMI1 is a transcriptional target of HDAC inhibitors [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(13): 2663–2673. DOI: 10.4161/cc.9.13.12147.
- [18] NOWAK K, KERL K, FEHR D, et al. BMI1 is a target gene of E2F-1 and is strongly expressed in primary neuroblastomas [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(6): 1745–1754. DOI: 10.1093/nar/gkl119.
- [19] OCHIAI H, TAKENOBU H, NAKAGAWA A, et al. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bbeta and TSLC1 in neuroblastoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29(18): 2681–2690. DOI: 10.1038/onc.2010.22.
- [20] GUO W J, DATTA S, BAND V, et al. Mel-18, a polycomb group protein, regulates cell proliferation and senescence via transcriptional repression of Bmi-1 and c-Myc oncoproteins [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(2): 536–546. DOI: 10.1091/mbc.e06-05-0447.
- [21] ZHANG X W, SHENG Y P, LI Q, et al. BMI1 and Mel-18 oppositely regulate carcinogenesis and progression of gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 40. DOI: 10.1186/1476-4598-9-40.
- [22] BHASKARAN M, MOHAN M. microRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease [J]. *Vet Pathol*, 2014, 51(4): 759–774. DOI: 10.1177/0300985813502820.
- [23] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451–5465. DOI: 10.1002/jcp.27486.
- [24] AMBROS V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350–355. DOI: 10.1038/nature02871.
- [25] GODLEWSKI J, NOWICKI M O, BRONISZ A, et al. Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9125–9130. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2629.
- [26] BHATTACHARYYA J, MIHARA K, YASUNAGA S, et al. BMI-1 expression is enhanced through transcriptional and posttranscriptional regulation during the progression of chronic myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(4): 333–340. DOI: 10.1007/s00277-008-0603-8.
- [27] LIU T, ZHANG X, DU L T, et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 43. DOI: 10.1186/s12943-019-0981-7.



- [28] CHEN M K, ZHOU J H, WANG P, et al. BMI1 activates P-glycoprotein via transcription repression of *miR-3682-3p* and enhances chemoresistance of bladder cancer cell [J]. *Aging*, 2021, 13(14): 18310–18330. DOI: 10.18632/aging.203277.
- [29] PENG G, LIAO Y W, SHEN C F. miRNA-429 inhibits astrocytoma proliferation and invasion by targeting BMI1 [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(2): 369–376. DOI: 10.1007/s12253-016-0113-2.
- [30] HERNÁNDEZ-MUÑOZ I, LUND A H, VAN DER STOOP P, et al. Stable X chromosome inactivation involves the PRC1 Polycomb complex and requires histone MACROH2A1 and the CULLIN3/SPOP ubiquitin E3 ligase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(21): 7635–7640. DOI: 10.1073/pnas.0408918102.
- [31] SAHASRABUDDHE A A, DIMRI M, BOMMI P V, et al.  $\beta$ TrCP regulates BMI1 protein turnover via ubiquitination and degradation [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(8): 1322–1330. DOI: 10.4161/cc.10.8.15372.
- [32] ZHANG Z C, OH M, SASAKI J I, et al. Inverse and reciprocal regulation of p53/p21 and Bmi-1 modulates vasculogenic differentiation of dental pulp stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 644. DOI: 10.1038/s41419-021-03925-z.
- [33] LIU Y, LIU F, YU H, et al. Akt phosphorylates the transcriptional repressor *bmi1* to block its effects on the tumor-suppressing *ink4a-arf* locus [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(247): ra77. DOI: 10.1126/scisignal.2003199.
- [34] VONCKEN J W, NIESEN H, NEUFELD B, et al. MAPKAP kinase 3pK phosphorylates and regulates chromatin association of the polycomb group protein Bmi1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(7): 5178–5187. DOI: 10.1074/jbc.M407155200.
- [35] ISMAIL I H, GAGNÉ J P, CARON M C, et al. CBX4-mediated SUMO modification regulates BMI1 recruitment at sites of DNA damage [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(12): 5497–5510. DOI: 10.1093/nar/gks222.
- [36] LI Y, WANG L, LIU J, et al. O-GlcNAcylation modulates Bmi-1 protein stability and potential oncogenic function in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(45): 6293–6305. DOI: 10.1038/onc.2017.223.
- [37] LU Y R, ZHU Y W, DENG S H, et al. Targeting the sonic hedgehog pathway to suppress the expression of the cancer stem cell (CSC)-related transcription factors and CSC-driven thyroid tumor growth [J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 418. DOI: 10.3390/cancers13030418.
- [38] DIMRI G P, MARTINEZ J L, JACOBS J J L, et al. The Bmi-1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4736–4745.
- [39] PARK I K, MORRISON S J, CLARKE M F. Bmi1, stem cells, and senescence regulation [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(2): 175–179. DOI: 10.1172/JCI20800.
- [40] NIU T, ZHANG W W, XIAO W. microRNA regulation of cancer stem cells in the pathogenesis of breast cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 31. DOI: 10.1186/s12935-020-01716-8.
- [41] LAPAK K M, BURD C E. The molecular balancing act of p16 (INK4a) in cancer and aging [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(2): 167–183. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0350.
- [42] BASSIOUNI M, DOS SANTOS A, AVCI H X, et al. Bmi1 loss in the organ of corti results in p16ink4a upregulation and reduced cell proliferation of otic progenitors *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164579. DOI: 10.1371/journal.pone.0164579.
- [43] VENEZIANO L, BARRA V, LENTINI L, et al. p14(ARF) prevents proliferation of aneuploid cells by inducing p53-dependent apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(2): 336–344. DOI: 10.1002/jcp.24976.
- [44] LIU Y L, JIANG S X, YANG Y M, et al. USP22 acts as an oncogene by the activation of BMI-1-mediated INK4a/ARF pathway and Akt pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62(1): 229–235. DOI: 10.1007/s12013-011-9287-0.
- [45] JIAO K, JIANG W J, ZHAO C Y, et al. Bmi-1 in gallbladder carcinoma: Clinicopathology and mechanism of regulation of human gallbladder carcinoma proliferation [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1365–1371. DOI: 10.3892/ol.2019.10408.
- [46] CHEN F H, LI Y R, WANG L, et al. Knockdown of BMI-1 causes cell-cycle arrest and derepresses p16<sup>INK4a</sup>, HOXA9 and HOXC13 mRNA expression in HeLa cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4): 1201–1209. DOI: 10.1007/s12032-010-9634-9.
- [47] WANG J F, LIU Y, LIU W J, et al. Expression of Bmi-1 gene in esophageal carcinoma cell EC9706 and its effect on cell cycle, apoptosis and migration [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(7): 689–696. DOI: 10.5732/cjc.009.10707.
- [48] HU C P, ZHANG Q, TANG Q, et al. CBX4 promotes the proliferation and metastasis via regulating BMI-1 in lung cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 618–631. DOI: 10.1111/jcmm.14771.
- [49] KIM B R, KWON Y, RHO S B. BMI-1 interacts with sMEK1 and inactivates sMEK1-induced apoptotic cell death [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 579–586. DOI: 10.3892/or.2016.5262.
- [50] XIONG D, YE Y L, FU Y J, et al. Bmi-1 expression modulates non-small cell lung cancer progression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(5): 756–763. DOI: 10.1080/15384047.2015.1026472.
- [51] BILOTTA M T, ANTIGNANI A, FITZGERALD D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954992. DOI: 10.3389/fimmu.2022.954992.
- [52] ZHANG D F, HUANG J C, WANG F F, et al. BMI1 regulates multiple myeloma-associated macrophages' s pro-myeloma functions [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 495. DOI: 10.1038/s41419-021-03748-y.
- [53] SUGIHARA H, ISHIMOTO T, WATANABE M, et al. Identification of miR-30e\* regulation of Bmi1 expression mediated by tumor-associated macrophages in gastrointestinal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81839. DOI: 10.1371/journal.pone.0081839.
- [54] CHUNG Y, MIN K W, KIM D H, et al. High BMI1 expression with low CD8+ and CD4+ T cell activity could promote breast cancer cell survival: a machine learning approach [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 739. DOI: 10.3390/jpm11080739.
- [55] JIA L F, ZHANG W C, WANG C Y. BMI1 inhibition eliminates residual cancer stem cells after PD1 blockade and activates antitumor immunity to prevent metastasis and relapse [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(2): 238–253.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.022.
- [56] CHEN D M, WU M S, LI Y, et al. Targeting BMI1<sup>+</sup> cancer stem cells overcomes chemoresistance and inhibits metastases in squamous cell carcinoma [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(5):

- 621–634.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2017.02.003.
- [57] MIAO Y X, YANG H, LEVORSE J, et al. Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1172–1186.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.025.
- [58] TONG Y Z, CUI J, LI Q T, et al. Enhanced TLR-induced NF- $\kappa$ B signaling and type I interferon responses in NLR5 deficient mice [J]. *Cell Res*, 2012, 22(5): 822–835. DOI: 10.1038/cr.2012.53.
- [59] YOSHIHAMA S, ROSZIK J, DOWNS I, et al. NLR5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(21): 5999–6004. DOI: 10.1073/pnas.1602069113.
- [60] LU Z H, TU G J, FU S L, et al. BMI1 induces ubiquitination and protein degradation of Nod-like receptor family CARD domain containing 5 and suppresses human leukocyte antigen class I expression to induce immune escape in non-small cell lung cancer [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(12): 1190–1202. DOI: 10.1002/kjm2.12602.
- [61] YAMASHITA M, KUWAHARA M, SUZUKI A, et al. Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the Noxa gene [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(5): 1109–1120. DOI: 10.1084/jem.20072000.
- [62] JIANG L L, LI J, SONG L B. Bmi-1, stem cells and cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, 41(7): 527–534. DOI: 10.1093/abbs/gmp040.
- [63] RAAPHORST F M. Self-renewal of hematopoietic and leukemic stem cells: a central role for the Polycomb-group gene Bmi-1 [J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(10): 522–524. DOI: 10.1016/s1471-4906(03)00241-2.
- [64] LIN S C, MEI W F, LAI H C, et al. Cigarette smoking promotes keratinocyte malignancy via generation of cancer stem-like cells [J]. *J Cancer*, 2021, 12(4): 1085–1093. DOI: 10.7150/jca.50746.
- [65] PRINCE M E, SIVANANDAN R, KACZOROWSKI A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 973–978. DOI: 10.1073/pnas.0610117104.
- [66] LIU S L, DONTU G, MANTLE I D, et al. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(12): 6063–6071. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0054.
- [67] CHO J H, DIMRI M, DIMRI G P. A positive feedback loop regulates the expression of polycomb group protein BMI1 via WNT signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(5): 3406–3418. DOI: 10.1074/jbc.M112.422931.
- [68] CAO R, TSUKADA Y I, ZHANG Y. Role of Bmi-1 and Ring1A in H2A ubiquitylation and Hox gene silencing [J]. *Mol Cell*, 2005, 20(6): 845–854. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.12.002.
- [69] DONG P X, KANEUCHI M, WATARI H, et al. microRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1 [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 99. DOI: 10.1186/1476-4598-10-99.
- [70] SEO E, BASU-ROY U, ZAVADIL J, et al. Distinct functions of Sox2 control self-renewal and differentiation in the osteoblast lineage [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(22): 4593–4608. DOI: 10.1128/MCB.05798-11.
- [71] PENG M, WU J T, WANG W F, et al. Alpha-tocopherol enhances spermatogonial stem cell proliferation and restores mouse spermatogenesis by up-regulating BMI1 [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1141964. DOI: 10.3389/fnut.2023.1141964.
- [72] FITIEH A, LOCKE A J, MOTAMEDI M, et al. The role of polycomb group protein BMI1 in DNA repair and genomic stability [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2976. DOI: 10.3390/ijms22062976.
- [73] CHAGRAOUI J, HÉBERT J, GIRARD S, et al. An anticlastogenic function for the polycomb group gene Bmi1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(13): 5284–5289. DOI: 10.1073/pnas.1014263108.
- [74] GIENI R S, ISMAIL I H, CAMPBELL S, et al. Polycomb group proteins in the DNA damage response: a link between radiation resistance and stemness [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(6): 883–894. DOI: 10.4161/cc.10.6.14907.
- [75] LIU J, CAO L, CHEN J C, et al. Bmi1 regulates mitochondrial function and the DNA damage response pathway [J]. *Nature*, 2009, 459(7245): 387–392. DOI: 10.1038/nature08040.
- [76] DONG Q H, OH J E, CHEN W, et al. Radioprotective effects of bmi-1 involve epigenetic silencing of oxidase genes and enhanced DNA repair in normal human keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(6): 1216–1225. DOI: 10.1038/jid.2011.11.
- [77] LIN X Z, OJO D, WEI F X, et al. A novel aspect of tumorigenesis-BMI1 functions in regulating DNA damage response [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 3396–3415. DOI: 10.3390/biom5043396.
- [78] ISMAIL I H, ANDRIN C, MCDONALD D, et al. BMI1-mediated histone ubiquitylation promotes DNA double-strand break repair [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(1): 45–60. DOI: 10.1083/jcb.201003034.
- [79] WANG E F, BHATTACHARYYA S, SZABOLCS A, et al. Enhancing chemotherapy response with Bmi-1 silencing in ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17918. DOI: 10.1371/journal.pone.0017918.
- [80] 董思聪, 井如男, 裴昊, 等. Bmi-1 基因表达对 THP-1 细胞化疗敏感性的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(2): 363–368. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.02.009.
- [81] OJO D, LIN X Z, WU Y, et al. Polycomb complex protein BMI1 confers resistance to tamoxifen in estrogen receptor positive breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 426: 4–13. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.048.
- [82] HERZOG A E, WARNER K A, ZHANG Z C, et al. The IL-6R and Bmi-1 axis controls self-renewal and chemoresistance of head and neck cancer stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 988. DOI: 10.1038/s41419-021-04268-5.
- [83] JIANG M Y, HE G Q, LI J H, et al. Hypoxic exposure activates the B cell-specific Moloney murine leukaemia virus integration site 1/PI3K/Akt axis and promotes EMT in leukaemia stem cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2): 98. DOI: 10.3892/ol.2020.12359.
- [84] KOH H, PARK H, CHANDIMALI N, et al. microRNA-128 suppresses paclitaxel-resistant lung cancer by inhibiting MUC1-C and BMI-1 in cancer stem cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 110540–110551. DOI: 10.18632/oncotarget.22818.
- [85] BANERJEE MUSTAFI S, CHAKRABORTY P K, NAZ S, et al. MDR1 mediated chemoresistance: BMI1 and TIP60 in ac-

- tion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(8): 983–993. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2016.06.002.
- [86] BHATTACHARYYA J, MIHARA K, OHTSUBO M, et al. Overexpression of BMI-1 correlates with drug resistance in B-cell lymphoma cells through the stabilization of survivin expression [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(1): 34–41. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02121.x.
- [87] KRESO A, VAN GALEN P, PEDLEY N M, et al. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 29–36. DOI: 10.1038/nm.3418.
- [88] DEY A, MUSTAFI S B, SAHA S, et al. Inhibition of BMI1 induces autophagy-mediated necroptosis [J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 659–670. DOI: 10.1080/15548627.2016.1147670.
- [89] WANG Q, LI Z W, WU Y P, et al. Pharmacological inhibition of Bmi1 by PTC-209 impaired tumor growth in head neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 107. DOI: 10.1186/s12935-017-0481-z.
- [90] YOO Y A, VATAPALLI R, LYSY B, et al. The role of castration-resistant Bmi1+Sox2+ cells in driving recurrence in prostate cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(3): 311–321. DOI: 10.1093/jnci/djy142.
- [91] ALZRIGAT M, PÁRRAGA A A, MAJUMDER M M, et al. The polycomb group protein BMI-1 inhibitor PTC-209 is a potent anti-myeloma agent alone or in combination with epigenetic inhibitors targeting EZH2 and the BET bromodomains [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103731–103743. DOI: 10.18632/oncotarget.21909.
- [92] KONG Y, AI C B, DONG F, et al. Targeting of BMI-1 with PTC-209 inhibits glioblastoma development [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(10): 1199–1211. DOI: 10.1080/15384101.2018.1469872.
- [93] LI J N, VANGUNDY Z, POI M. PTC209, a specific inhibitor of BMI1, promotes cell cycle arrest and apoptosis in cervical cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(1): 133–141. DOI: 10.21873/anticancer.13934.
- [94] DEY A, XIONG X H, CRIM A, et al. Evaluating the mechanism and therapeutic potential of PTC-028, a novel inhibitor of BMI-1 function in ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(1): 39–49. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0574.
- [95] NISHIDA Y, MAEDA A, KIM M J, et al. The novel BMI-1 inhibitor PTC596 downregulates MCL-1 and induces p53-independent mitochondrial apoptosis in acute myeloid leukemia progenitor cells [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(2): e527. DOI: 10.1038/bcj.2017.8.
- [96] EBERLE-SINGH J A, SAGALOVSKIY I, MAURER H C, et al. Effective delivery of a microtubule polymerization inhibitor synergizes with standard regimens in models of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5548–5560. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3281.
- [97] 赵宝霞, 刘思琪, 董思聪, 等. Bmi-1 介导的 K562/ADR 细胞多药耐药机制[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(3): 758–766. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.03.008.
- [98] JERNIGAN F, BRANSTROM A, BAIRD J D, et al. Preclinical and early clinical development of PTC596, a novel small-molecule tubulin-binding agent [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(10): 1846–1857. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0774.
- [99] SHAPIRO G I, O'MARA E, LASKIN O L, et al. Pharmacokinetics and safety of PTC596, a novel tubulin-binding agent, in subjects with advanced solid tumors [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(8): 940–949. DOI: 10.1002/cpdd.904.
- [100] WANG J H, XING Y J, WANG Y Y, et al. A novel BMI-1 inhibitor QW24 for the treatment of stem-like colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 422. DOI: 10.1186/s13046-019-1392-8.
- [101] BARTUCCI M, HUSSEIN M S, HUSELID E, et al. Synthesis and characterization of novel BMI1 inhibitors targeting cellular self-renewal in hepatocellular carcinoma [J]. *Targ Oncol*, 2017, 12(4): 449–462. DOI: 10.1007/s11523-017-0501-x.
- [102] FERRARESI A, ESPOSITO A, GIRONE C, et al. Resveratrol contrasts LPA-induced ovarian cancer cell migration and platinum resistance by rescuing hedgehog-mediated autophagy [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3213. DOI: 10.3390/cells10113213.
- [103] GU Y H, SHEN Y C, OU-YANG Y, et al. Combined BRM270 and endostatin inhibit relapse of NSCLC while suppressing lung cancer stem cell proliferation induced by endostatin [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 565–573. DOI: 10.1016/j.omto.2021.05.011.
- [104] ZHANG Y, HE N, ZHOU X J, et al. Betulinic acid induces autophagy-dependent apoptosis via Bmi-1/ROS/AMPK-mTOR-ULK1 axis in human bladder cancer cells [J]. *Aging*, 2021, 13(17): 21251–21267. DOI: 10.18632/aging.203441.
- [105] ANDREWS A, WARNER K, RODRIGUEZ-RAMIREZ C, et al. Ablation of cancer stem cells by therapeutic inhibition of the MDM2-p53 interaction in mucoepidermoid carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1588–1600. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2730.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 张芝榕, 肖迪, 彭美. BMI1 在肿瘤中的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 675–685. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.04.

Cite this article as: ZHANG Zhirong, XIAO Di, PENG Mei. Research progress of BMI1 in cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 675–685. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.04.