·综 述·

Bim 蛋白在抗肿瘤中的研究进展

李 楠[1]，马吉勇[2*]
（1. 南京医科大学第三临床医学院，江苏南京 211166；2. 南京医科大学附属南京医院呼吸科，江苏南京 210006）

摘要：B 细胞淋巴瘤 -2 细胞死亡相互作用调节子（B cell lymphoma-2 interacting mediator of cell death，Bim）是 B 细胞淋巴瘤（B cell lymphoma，Bcl）-2 家族中的重要组成部分，也是 Bcl-2 凋亡蛋白家族中仅有一个 BH3 同源结构域的蛋白。Bim 通过 BH3 结构域与 Bcl-2 中凋亡成员结合或直接活化促凋亡分子，诱导细胞凋亡。Bim 蛋白的低表达与多种肿瘤的发生发展、预后及抗肿瘤药物的耐药性等密切相关。调控 Bim 蛋白表达已成为当前研究热点。该文将对 Bim 蛋白在抗肿瘤中的研究进展作综述。

关键词：B 细胞淋巴瘤 -2 细胞死亡相互作用调节子蛋白；细胞凋亡；抗肿瘤
中图分类号：R73 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2024）05-0537-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.015

Research progress of Bim protein in antitumor

LI Nan[1]，MA Jiyong[2*]
（*1. The Third Clinical School of Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China;*
2. Department of Respiratory Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China）

Abstract: B-cell lymphoma-2 cell death interaction regulator（Bim）is an important component of the B-cell lymphoma（Bcl）-2 family, and is the only protein in the Bcl-2 apoptosis protein family with a BH3 homologous domain. Bim can induce apoptosis by binding to apoptotic members in Bcl-2 through BH3 domain or directly activating pro-apoptotic molecules. The low expression of Bim protein is closely related to the development, prognosis and anti-tumor drug resistance of various tumors. Regulation of Bim protein expression has become a research hotspot. This article reviewed the research progress of Bim protein in antitumor.

Key words: B-cell lymphoma-2 interacting mediator of cell death protein; apoptosis; antitumor

凋亡是机体程序性细胞死亡的主要形式，其在维持机体正常发育、组织稳态和免疫功能中发挥关键作用，其调节失衡会导致肿瘤、自身免疫性疾病、感染和退行性病变的发生[1]。细胞凋亡可通过作用于 B 细胞淋巴瘤（B cell lymphoma，Bcl）-2 蛋白家族的多种细胞内信号触发线粒体外膜的破裂、释放凋亡信号分子，从而启动细胞的凋亡过程[2—3]。

Bcl-2 家族中的所有蛋白至少含有 4 个保守的 α 螺旋基序中的 1 个，被称为 Bcl-2 同源结构域。根据其凋亡特性分为 3 类。一类抑制细胞凋亡，包含所有 4 个 BH 结构域，包括 Bcl-xL、Bcl-W、Bcl-B、髓细胞白血病 -1 和 A1。有两类促凋亡蛋白：包含 3 个 BH 结构域的蛋白［Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）、Bak 和 Bok］；仅含一个保守 BH3 结构域的蛋白［Bcl-2 细胞死亡相互

收稿日期：2023-12-25；修回日期：2024-02-13
作者简介：李楠，硕士研究生，研究方向：肺部疾病诊治。
通信作者：马吉勇，主任医师，研究方向：肺癌发生的分子机制。

作用调节子（Bcl-2 interacting mediator of cell death，Bim）、Bad、Bid、Bmf、Bik 和 Puma][4—5]。Bim 蛋白是 BH3 蛋白家族中的促凋亡蛋白成员之一，对抗凋亡蛋白相同的亲和力以及拮抗作用，被称为线粒体凋亡途径的效应器[6]。本文将对 Bim 蛋白的作用机制以及抗肿瘤作用作一综述。

1 Bim 蛋白作用机制

1.1 Bim 蛋白的功能

Bim 蛋白能与其他促凋亡蛋白（Bad、Bax）和抗凋亡蛋白（Bcl-2、Bcl-xL 和 Mcl-1）发挥协同作用，调节正常组织稳态所必需的细胞凋亡和存活。Bim 蛋白在机体多种组织中表达，包括脑、心脏、肾脏、肝脏、肺及卵巢等，在造血器官中最多，其在维持机体免疫调节、造血功能、神经系统发育以及机体稳态方面发挥重要功能[7]。除在细胞凋亡中发挥“中间效应器”的作用外，Herold 等[8]发现 Bim 蛋白的非凋亡作用，即参与未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR），从而影响原代 B 细胞内质网应激调节抗体的分泌。

1.2 Bim 蛋白的调控

Bim 转录可由神经生长因子（nerve growth factor，NGF）和叉头框 3A（forkhead box O 3A，FOXO3A）转录因子诱导，其本身被细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）1/2 及蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）通路抑制。在 PKB 通路中，直接在 3 个丝氨酸残基磷酸化 FOXO3A，从而将 FOXO3A 隔离在细胞质中，阻止其激活 Bim 的转录[9]。ERK1/2 通路在一定程度上也影响 Bim 的表达及功能[10—11]。微小（micro，mi）RNA 也可调控 Bim 蛋白的促凋亡功能，Labi 等[12]发现小鼠中广泛表达的 miRNA-17 ～ 92 簇可直接调控 Bim 蛋白凋亡作用。敲除 miRNA-17 ～ 92 簇会使小鼠产生致死性的发育性肺缺陷、骨骼异常及阻断 B 淋巴细胞生成。miRNA-29b 可通过加强 Bim 蛋白表达抑制前列腺肿瘤生长，并诱导细胞凋亡[13]。抑制 miRNA-148 可增加 Bim 表达和辅助 T 细胞 1 的凋亡。研究表明，在类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）患者的 T 细胞中，其 miRNA-148a 表达水平远高于健康人群，进一步证实过表达的 miRNA-148a 可减少 Bim 蛋白的产生从而抑制细胞凋亡[14]。miRNA-148a 还可通过下调 Bim，参与胶质母细胞瘤（glioblastoma）的细胞存活调控，较高水平的 miRNA-148a 表达是胶质母细胞瘤患者生存的危险指标[15]，miRNA-148a 的高表达可能与胶质母细胞瘤的恶性程度及患者预后相关。

2 Bim 蛋白在抗肿瘤中的作用

靶向药物治疗可使驱动癌基因相关靶点蛋白受到抑制，并导致 ERK1/2 和 PKB 途径的失活、Bim 蛋白表达增加及肿瘤细胞凋亡。如存在表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）表现出 ERK1/2 和 PKB 通路激活，Bim 蛋白表达受到抑制，而应用酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI）吉非替尼（gefitinib）会导致上述 2 种通路失活、Bim 蛋白表达恢复[16]。

2.1 Bim 和 NSCLC

EGFR 在 NSCLC 中广泛表达，在全球 NSCLC 患者中约有 20% 存在 *EGFR* 突变。经过 TKI 治疗后，不可避免地产生获得性耐药，限制患者对 TKI 的长期获益。EGFR-TKI 耐药的一个重要原因就是 *Bim* 基因缺失多态性。Ng 等[17]最初证实 *Bim* 缺失损害细胞凋亡能力，导致 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者对第 1 代 TKI 的耐药性。

第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼（osimertinib）已被广泛用于 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的一、二线治疗。Zhao 等[18]发现靶向 MEK5-ERK5 信号在克服奥希替尼获得性耐药中具有潜在价值。奥希替尼联合 ERK5 或 MEK5 抑制剂能发挥协同作用，显著增强 Bim 蛋白的表达，促进细胞凋亡的发生，有效降低耐奥希替尼细胞系存活率。同时，体内试验亦

证明联合治疗方案能够抑制奥希替尼耐药异位移植瘤的生长。Aurora B 激酶抑制剂亦可通过稳定 Bim 蛋白表达，增强奥希替尼诱导细胞凋亡的作用 [19]。机制上，Aurora B 激酶抑制剂通过减少 Ser87 磷酸化稳定 Bim 蛋白表达，并通过 FOXO1/3 反式激活 Puma，最终促进肿瘤细胞凋亡。

研究显示，*Bim* 缺失多态性还可作为判断 NSCLC 对 EGFR-TKI 治疗反应的预后生物标志物 [20]。一项关于 *Bim* 缺失多态性与奥希替尼治疗的 *EGFR* T790M 突变 NSCLC 患者的统计分析亦得到类似结果 [21]。

尽管 *Bim* 缺失多态性的患者在使用 EGFR-TKI 后无进展生存期仍较短并可能出现 EGFR-TKI 获得性耐药，这为肿瘤治疗提供新的思路。Tanimoto 等 [22] 发现，组蛋白脱乙酰酶抑制剂伏立诺他（vorinostat）与奥希替尼联合使用对于 *Bim* 缺失多态性的 *EGFR* 突变肺癌（lung cancer）患者至关重要。在 *EGFR* 突变的 NSCLC 细胞系中，具有 *Bim* 缺失多态性的细胞可抵抗奥希替尼的促细胞凋亡作用，而联合使用则能克服该抗性。在异种移植模型中，联合使用可有效减少 *Bim* 缺失多态性纯合子的 *EGFR* 突变 NSCLC 细胞，该发现为联合治疗 *EGFR* 突变和 *Bim* 缺失多态性的肺癌提供新依据。

李玉倩 [23] 研究发现，无论体外和体内，天然来源 BH3 拟化合物 AD23 联合伏立诺他对人小细胞肺癌（small cell lung cancer）H82 细胞均具有良好的抑制作用，可诱导 H82 细胞凋亡、自噬。其机制是 AD23 协同伏立诺他提高组蛋白 H3K9ac 及 H3K27ac 的乙酰化水平，促进 Bim 及 Bid 的表达，从而影响肿瘤细胞凋亡。

2.2 Bim 和血液系肿瘤

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种浆细胞恶性增殖性疾病，也是第 2 大血液系统恶性肿瘤。硼替佐米（bortezomib）作为全球首个合成蛋白酶体抑制剂，是治疗 MM 的新型靶标蛋白药物。接受硼替佐米治疗的 MM 患者常表现高 Bim 蛋白水平，这与硼替佐米诱导的凋亡相关 [24]。若反复暴露于硼替佐米则会导致 Bim 显著下调和自身耐药性。通过将组蛋白去乙酰化酶抑制剂与从抗凋亡蛋白中释放 Bim 的 BH3 模拟物 ABT-737 结合，可克服硼替佐米的耐药性 [24]。该研究中，单用蛋白酶体抑制剂不仅无法缓解肿瘤进展，而该 BH3 模拟物的出现给靶向治疗带来新的可能。

尽管随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和生物靶向治疗的应用，MM 的预后已获较大改善，但最终仍会复发。因此，需要新的药物及联合疗法来改善复发或难治性 MM 患者预后。维奈托克（venetoclax）是目前全球唯一获批上市的 Bcl-2 选择性抑制剂，已被广泛应用于一些血液系统恶性肿瘤，包括慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）、急性髓系白血病（acute myeloid leukaemia，AML）和套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）[25—26]。而维奈托克可诱导 MM 细胞凋亡，尤其是携带 t(11;14) 突变的 MM 细胞 [28]，其作用机制是维奈托克通过置换 Bim 蛋白来诱导骨髓瘤细胞凋亡，导致半胱天冬酶依赖性细胞死亡。长链非编码（long non-coding，lnc）RNA 也可通过影响 Bim 蛋白表达从而调控肿瘤的发生、发展。Cai 等 [11] 在 AML 小鼠模型中观察到，lncRNA Morrbid 的缺失，可诱导成熟与未成熟的骨髓细胞中 Bim 蛋白表达及肿瘤细胞凋亡增加，从而减少组织中细胞浸润，延长 AML 小鼠生存期。

2.3 Bim 和其他肿瘤

Bim 蛋白不仅在上述两类疾病中得到广泛应用，在其他肿瘤治疗中，同样扮演着重要角色。如在黑色素瘤（melanoma）的治疗中，RAF 激酶抑制剂 encorafenib 能显著上调 Bim 蛋白表达水平，联合使用 BH3 模拟物，可进一步加强 Bim 蛋白诱导的细胞凋亡 [28]，为黑色素瘤患者提供潜在治疗途径。

值得注意的是，Bim 蛋白不仅是黑色素瘤治疗

的靶点，同时也被认为是其晚期进展的独立预测因子[29]。通过检测患者组织中 Bim 蛋白表达水平，能够更准确地预测疾病的发展和患者的预后，为个体化的治疗方案提供更有力的支持。

另外，在 c-Met 阳性的胃癌（gastric cancer）患者中，克唑替尼（crizotinib）也表现出一定治疗潜力。研究显示，克唑替尼能够通过上调 Bim 蛋白表达水平以诱导胃癌细胞的凋亡[30]。这为 c-Met 阳性胃癌患者的治疗提供新思路、新方法。*Bim* 基因的表达还与乙型病毒性肝炎（viral hepatitis type B，HBV）相关性肝癌（liver cancer）患者的预后密切相关，可作为 HBV 相关肝癌患者的病情诊断及预后评估辅助工具[31]。一项研究结果显示，Bim 蛋白表达水平与晚期肾母细胞瘤（nephroblastoma）患儿的预后可能呈负相关[32]。

综上，Bim 蛋白在肿瘤治疗中的应用不仅局限于特定类型的肿瘤，而是涉及多个系统。通过了解 Bim 蛋白在不同肿瘤中的作用机制，可以更全面地理解并研发 Bim 蛋白相关治疗药物，制定相应的治疗策略，为不同肿瘤患者提供更为个体化、有效的治疗方案。

3 结语

随着 Bim 蛋白在抗肿瘤领域相关研究的不断探索，以及其在不同肿瘤中作用机制的深入了解，未来有望制定更精准的治疗策略，提高患者生存率和生活质量，必将推动个体化医疗的持续发展。首先，进一步挖掘 Bim 蛋白在肿瘤中的作用机制至关重要。除作为治疗靶点和预测因子外，深入研究 Bim 蛋白在不同肿瘤、不同发展阶段的表达差异，有助于揭示其在疾病进展中扮演的具体角色，有益于个性化治疗方案的制定。其次，探索 Bim 蛋白与免疫治疗的联合，可能是未来研究的方向。Bim 蛋白的作用不仅局限于肿瘤细胞的凋亡调控，还可能影响免疫细胞的活性。因此，结合 Bim 蛋白调控所产生的免疫反应和免疫治疗的机制，可能会在未来带来更为全面、有效的治疗手段，从而改善患者的治疗结局。总之，Bim 蛋白在抗肿瘤治疗领域的相关研究前景广阔。通过不断深入的探索，有望为患者提供更加个体化、精准的治疗选择，推动肿瘤治疗领域迈向新的里程碑。

参考文献：

[1] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of Bcl-2 family proteins[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 175-193.

[2] Cui Z, Feng R, Liu Z, *et al*. Receptor activator of nuclear factor(Nf)-κb ligand promotes T helper 17 cell differentiation through Fas[J]. Immunol Invest, 2022, 51(5): 1385-1397.

[3] Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death[J]. Science, 2004, 305(5684): 626-629.

[4] Ladokhin AS. Regulation of apoptosis by the Bcl-2 family of proteins: field on a brink[J]. Cells, 2020, 9(9): 2121.

[5] Hafezi S, Rahmani M. Targeting Bcl-2 in cancer: advances, challenges, and perspectives[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(6): 1292.

[6] Huang K, O'neill KL, Li J, *et al*. BH3-only proteins target Bcl-xL/Mcl-1, not BAX/BAK, to initiate apoptosis[J]. Cell Res, 2019, 29(11): 942-952.

[7] Sionov RV, Vlahopoulos SA, Granot Z. Regulation of Bim in health and disease[J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 23058-23134.

[8] Herold MJ, O'reilly LA, Lin A, *et al*. Evidence against upstream regulation of the unfolded protein response(UPR) by pro-apoptotic Bim and PUMA[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(7): e1354.

[9] Trotman LC, Alimonti A, Scaglioni PP, *et al*. Identification of a tumour suppressor network opposing nuclear Akt function[J]. Nature, 2006, 441(7092): 523-527.

[10] Heckmeier PJ, Ruf J, Janković BG, *et al*. Mcl-1 promiscuity and the structural resilience of its binding partners[J]. J Chem Phys, 2023, 158(9): 095101.

[11] Cai Z, Aguilera F, Ramdas B, *et al*. Targeting Bim via a lncRNA morrbid regulates the survival of preleukemic and leukemic cells[J]. Cell Rep, 2020, 31(12): 107816.

[12] Labi V, Peng S, Klironomos F, *et al*. Context-specific regulation of cell survival by a miRNA-controlled Bim

rheostat[J]. Genes Dev, 2019, 33(23-24): 1673-1687.

[13] Sur S, Steele R, Shi X, *et al*. miRNA-29b inhibits prostate tumor growth and induces apoptosis by increasing Bim expression[J]. Cells, 2019, 8(11): 1455.

[14] Haftmann C, Stittrich AB, Zimmermann J, *et al*. miR-148a is upregulated by Twist1 and T-bet and promotes Th1-cell survival by regulating the proapoptotic gene *Bim*[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(4): 1192-1205.

[15] Kim J, Zhang Y, Skalski M, *et al*. microRNA-148a is a prognostic oncomiR that targets MIG6 and Bim to regulate EGFR and apoptosis in glioblastoma[J]. Cancer Res, 2014, 74(5): 1541-1553.

[16] Sentana-Lledo D, Academia E, Viray H, *et al*. *EGFR* exon 20 insertion mutations and ERBB2 mutations in lung cancer: a narrative review on approved targeted therapies from oral kinase inhibitors to antibody-drug conjugates[J]. Transl Lung Cancer Res, 2023, 12(7): 1590-1610.

[17] Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, *et al*. A common Bim deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer[J]. Nat Med, 2012, 18(4): 521-528.

[18] Zhao W, Yu D, Chen Z, *et al*. Inhibition of MEK5/ERK5 signaling overcomes acquired resistance to the third generation EGFR inhibitor, osimertinib, via enhancing Bim-dependent apoptosis[J]. Cancer Lett, 2021, 519: 141-149.

[19] Tanaka K, Yu HA, Yang S, *et al*. Targeting Aurora B kinase prevents and overcomes resistance to EGFR inhibitors in lung cancer by enhancing Bim- and Puma-mediated apoptosis[J]. Cancer cell, 2021, 39(9): 1245-1261.

[20] Nie W, Tao X, Wei H, *et al*. The BIM deletion polymorphism is a prognostic biomarker of EGFR-TKIs response in NSCLC: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25696-25700.

[21] Li X, Zhang D, Li B, *et al*. Clinical implications of germline Bcl2L11 deletion polymorphism in pretreated advanced NSCLC patients with osimertinib therapy[J]. Lung Cancer, 2021, 151: 39-43.

[22] Tanimoto A, Takeuchi S, Arai S, *et al*. Histone deacetylase 3 inhibition overcomes deletion polymorphism-mediated osimertinib resistance in *EGFR*-mutant lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(12): 3139-3149.

[23] 李玉倩. AD23协同组蛋白去乙酰化酶抑制剂抑制小细胞肺癌的作用及机制[D]. 石河子: 石河子大学, 2023.

[24] Bhattacharya S, Piya S, Ma H, *et al*. Targeting unc51-like autophagy activating kinase 1(ULK1) overcomes adaptive drug resistance in acute myelogenous leukemia[J]. Mol Cancer Res, 2023, 21(6): 548-563.

[25] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, *et al*. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629.

[26] Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, *et al*. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial[J]. Blood, 2021, 137(7): 877-887.

[27] Punnoose EA, Leverson JD, Peale F, *et al*. Expression Profile of Bcl-2, Bcl-xL, and Mcl-1 predicts pharmacological response to the Bcl-2 selective antagonist venetoclax in multiple myeloma models[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(5): 1132-1144.

[28] Hartman ML, Gajos-Michniewicz A, Talaj JA, *et al*. BH3 mimetics potentiate pro-apoptotic activity of encorafenib in BRAF melanoma cells[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 122-136.

[29] Gambichler T, Rooms I, Scholl L, *et al*. BH3-only protein Bim predicts advanced stage of cutaneous melanoma[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(11): 1926-1929.

[30] Okamoto W, Okamoto I, Arao T, *et al*. Antitumor action of the MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib(PF-02341066) in gastric cancer positive for MET amplification[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(7): 1557-1564.

[31] 张洪宇, 王伟, 张咏梅, 等. *Bim*基因多态性与HBV相关性肝癌预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(1): 26-30.

[32] 李艳丽, 金建光, 周亚丽, 等. Bim和Otc4蛋白的表达对中晚期肾母细胞瘤患儿预后的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(1): 53-56.

(编辑：沈佳婕)