PDCD4在炎症和肿瘤中的作用和机制

贾玉峰, 陈晓彤, 张利宁*

山东大学基础医学院医学免疫学系, 济南 250012

* 联系人, E-mail: zhanglining@sdu.edu.cn

收稿日期: 2018-08-23; 接受日期: 2018-10-11; 网络版发表日期: 2018-11-13

摘要 程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4, *PDCD4*)是在研究细胞凋亡机制中克隆出来的新基因。后来发现*PDCD4*广泛表达于多种组织和器官,但是在多种肿瘤中表达缺失或低表达,恢复*PDCD4*表达可明显抑制肿瘤的生长或迁移侵袭,是一种新的抑癌基因。进一步研究发现*PDCD4*不仅发挥抑癌基因的作用,而且参与炎症疾病的发生和发展,它是一把“双刃剑”,在不同的疾病模型中表现出促进或抑制的作用,研究表明*PDCD4*敲除小鼠(*Mus musculus*)可以有效抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎、1型糖尿病、肥胖及动脉粥样硬化等慢性炎症疾病的发生,而*PDCD4*敲除后加重LPS(lipopolysaccharide)诱导的急性肝损伤和DSS(Dextran sulfate sodium salt)诱导的急性结肠炎。*PDCD4*的作用机制尚不完全清楚,目前认为*PDCD4*对下游靶基因的调控主要通过两种方式:翻译起始因子eIF4A依赖性和非依赖性的方式。eIF4A依赖性方式是指*PDCD4*通过与eIF4A直接相互作用抑制其解旋酶活性,进而抑制具有特定5'UTR结构mRNA的翻译;eIF4A非依赖方式是指*PDCD4*可以通过与其他蛋白质(如转录因子)结合,抑制其活性或干扰其磷酸化进而调控靶基因的转录及其下游一系列信号通路。本文对*PDCD4*的作用和机制进行综述,并对其成为肿瘤和多种疾病治疗的新靶点进行展望。

关键词 程序性细胞死亡4(*PDCD4*), 肿瘤, 自身免疫性疾病, 代谢性疾病, 翻译起始因子

程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4, *PDCD4*)是1995年日本学者Shibahara等人^[1]在研究细胞凋亡机制时,在诱导凋亡的鼠细胞中发现的具有MA-3功能域的新基因,命名为MA-3。后来在人、大鼠(*Rattus norvegicus*)及鸡(*Gallus gallus domesticus*)等多种哺乳动物中发现该基因的存在,将其统一命名为程序性细胞死亡因子4(*PDCD4*)。*PDCD4*是进化上高度保守的基因,广泛表达于多种组织和器官,但是在多种恶性肿瘤中表达缺失或低表达,恢复*PDCD4*表达可明显抑制肿瘤的生长或迁移侵袭,是一种新的抑癌

基因^[2~4]。我们和其他学者的研究发现*PDCD4*不仅发挥抑癌基因的作用,而且参与炎症疾病的发生和发展,它是一把“双刃剑”,在不同的疾病模型中表现出促进或抑制的作用。尽管*PDCD4*在研究细胞凋亡中被发现,但进一步研究发现它对凋亡的作用并不确定。目前认为*PDCD4*主要通过翻译起始因子eIF4A依赖^[5,6]和非依赖的方式调控下游靶基因的翻译或转录。

1 *PDCD4*的基因和蛋白结构

已知人的*PDCD4*基因定位于10q24,其基因结构

引用格式: 贾玉峰, 陈晓彤, 张利宁. *PDCD4*在炎症和肿瘤中的作用和机制. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1217~1228
Jia Y F, Chen X T, Zhang L N. Role of *PDCD4* in inflammation and tumors: a double-edged sword (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1217~1228, doi: 10.1360/N052018-00164

包含11个外显子. 其cDNA全长3.5 kb, 编码区大约1.4 kb, 编码469个氨基酸^[2]. PDCD4蛋白具有2个MA-3功能域(靠近N-端164~275的m-MA-3和靠近C端329~440的c-MA-3)^[6-8]、2个RNA结合功能域(RNA-binding domain, RBD)、两个核定位信号(nuclear localization signals, NLS)及C端的核输出信号(nuclear export signals, NES), 在ser67及ser457有两个磷酸化位点(图1A). PDCD4的MA-3功能域与翻译起始因子eIF4G的MA-3功能域有很高的同源性^[9](图1A), 晶体结构研究结果和功能研究显示, PDCD4与eIF4G一样均可结合翻译起始因子eIF4A, 不同的是eIF4G与eIF4A结合促进其解旋酶的活性, 促进具有特定5'UTR结构mRNA的翻译. 而PDCD4竞争性地与eIF4A结合后, 则抑制eIF4A

解旋酶的活性, 进而抑制蛋白质翻译的起始^[5,10](图1B和C). RBD具有结合某些基因mRNA的作用或在辅助MA-3功能域抑制蛋白质翻译中发挥作用. NLS和NES使PDCD4能够在细胞核和细胞浆间根据需要穿梭, 一般在正常细胞中PDCD4多位于细胞核, 但受到刺激或癌变时则从细胞核转运到细胞浆. ser67及ser457是PDCD4两个重要的磷酸化位点^[11,12], 可被AKT磷酸化^[13,14].

2 PDCD4的表达特点及调控机制

2.1 PDCD4的表达特点

用RNA印迹的方法分析正常小鼠(*Mus musculus*)

图1 PDCD4的功能域及对eIF4A功能的影响

A: PDCD4/eIF4G结构模式图; B: PDCD4抑制翻译起始模式图; C: PDCD4竞争性地与eIF4G结合eIF4A模式图

和人的PDCD4在各组织中的表达情况发现, PDCD4在肝脏、胸腺、肾脏、脾脏、肺、脑、卵巢、睾丸、心脏和骨骼肌等组织都有表达, 在胸腺、淋巴结与外周血单个核细胞中表达最高, 在心脏和骨骼肌中表达较低, 表明*PDCD4*基因的表达具有组织特异性. 在大多数正常组织细胞中PDCD4蛋白主要位于细胞核中, 但是当细胞生理环境发生变化时, 如营养缺失或细胞发生恶性增殖时, PDCD4可以通过核输出信号转移到细胞浆中发挥其调控作用. 在免疫系统中, IL-12可以上调NK细胞和T细胞中PDCD4的表达, 而IL-2和IL-15可以下调PDCD4的表达^[15].

2.2 PDCD4表达的调控机制

(1) *PDCD4*转录水平的表达调控. 已有的研究显示*PDCD4*表达受某些转录因子的负调控或甲基化表观遗传学调控. 序列对比发现在*PDCD4*的启动子区存在逆转录病毒原癌基因*v-myb*的结合位点, 体内外实验研究表明*v-Myb*可负向调控PDCD4表达, 其机制是通过抑制*PDCD4*启动子的活性进而抑制*PDCD4*基因的表达^[16-18]. 我们在神经胶质细胞瘤中发现*PDCD4* 5' CpG存在甲基化现象, 神经胶质细胞系U251和U87加入甲基转移酶抑制剂阻断甲基化作用, 可以恢复*PDCD4*基因的表达, 进而抑制细胞增殖以及细胞集落形成^[19].

(2) *PDCD4*转录后的表达调控. 微小RNA(microRNA, miRNA)是基因转录后修饰调控的一种重要方式, miRNA通过与靶基因mRNA的3'UTR区完全或部分互补结合, 导致靶基因mRNA降解或转录后翻译抑制, 从而调控靶基因的表达. 目前miRNA对PDCD4研究最多的是miR-21. miR-21是在肺癌、胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、恶性胶质瘤等多种恶性实体瘤中筛查出的唯一普遍上调的miRNA, 上调的miR-21具有促进肿瘤发生的作用. 积累的证据证明在多种肿瘤上调的miR-21主要通过抑制PDCD4的表达发挥其促进肿瘤发生的作用, PDCD4是调控细胞程序性死亡的重要因子. 目前研究认为PDCD4主要通过抑制细胞内蛋白的合成进而促进细胞的程序性死亡, 同时也有研究表明PDCD4在调控细胞周期进程中同样发挥重要作用, 但是具体的作用机制并不清楚. 研究表明miR-21可以特异地结合到PDCD4 mRNA的3'UTR区促进PDCD4 mRNA的降解, 降低PDCD4的表达, PDCD4表达降低

或缺失影响细胞的正常凋亡程序, 促进肿瘤细胞的增殖与迁移. 最新的研究表明miR-21通过抑制PDCD4表达促进头颈部鳞状细胞癌细胞的增殖; 肺癌细胞系A549来源外泌体中的miR-21通过靶向PDCD4促进破骨细胞的生成^[20-25]. 除了在肿瘤细胞, Sheedy等人^[26]在巨噬细胞中也发现miR-21对PDCD4的调控, 他们发现LPS与TLR4结合后可通过MYD88依赖的通路上调miRNA-21表达, 进而负向调控PDCD4. miR-21调控PDCD4的主要机制是在PDCD4的3'UTR区含有一个保守的miR-21作用位点, miR-21通过结合PDCD4的3'UTR进而抑制其表达. 除了miR-21对PDCD4表达的调控外, miR-16^[27], miR-127^[28], miR-23b^[29], miR-532-5P^[30], miR-150^[31-33]和miR-499^[34-38]也可以通过靶向PDCD4进而下调其表达.

(3) PDCD4蛋白的磷酸化修饰及降解. 序列预测显示PDCD4上有两个假定的AKT磷酸化位点: Ser67和Ser457. Cmarik等人^[39-43]在研究PDCD4的磷酸化修饰与细胞增殖和基因调控的过程中, 通过体内外实验证实AKT可以特异地磷酸化PDCD4的Ser67和Ser457, 导致PDCD4的核转位, 并且通过荧光素酶报告基因实验发现磷酸化后的PDCD4可以明显降低其对AP-1的抑制作用. Pause等人^[13,14]报道mTOR可以通过下游的S6K1磷酸化PDCD4的ser67位点, 磷酸化的PDCD4在泛素连接酶SCF^{BTRCP}的介导下进行泛素化修饰, 泛素化的PDCD4最终通过蛋白酶体途径降解, 降低其表达水平(图2).

3 PDCD4对靶基因的调控机制

PDCD4对靶基因的调控主要包含两条通路: eIF4A依赖通路和eIF4A非依赖通路. 目前认为PDCD4对下游靶基因调控的主要方式为蛋白与蛋白的直接相互作用, PDCD4通过其两个MA-3结构域与eIF4A直接相互作用抑制其解旋酶活性, 调控一系列eIF4A依赖性靶基因的表达, 即eIF4A依赖的通路. 在eIF4A非依赖信号通路中, PDCD4通过与转录因子或其他蛋白质直接结合, 抑制转录因子的活性或干扰蛋白质的磷酸化进而调控下游信号通路而发挥作用(图3).

3.1 PDCD4通过eIF4A介导对靶基因的调控

PDCD4发挥促凋亡和抗肿瘤作用主要通过eIF4A

图2 PDCD4的磷酸化修饰及降解

依赖的方式完成。PDCD4通过其两个MA-3结构域竞争性地与eIF4G结合, RNA解旋酶eIF4A抑制翻译起始复合物eIF4F的形成, 进而抑制蛋白翻译的起始和蛋白的表达。现在已经发现PDCD4通过eIF4A依赖途径可以调控多种基因的表达^[44~49]。Wedeken等人^[44]发现PDCD4与eIF4A结合到p53 mRNA的5'UTR区形成一个稳定的茎-环结构进而抑制p53的表达; Eto等人^[45]研

究显示PDCD4可通过eIF4A途径抑制凋亡相关基因pro-caspase3的表达; 我们发现PDCD4通过eIF4A依赖的方式抑制自噬相关基因ATG5的翻译, 抑制ATG12-ATG5复合体的形成, 从而抑制肿瘤细胞和巨噬细胞自噬的发生^[46,47]。我们在研究高脂诱导的肥胖症模型中发现, PDCD4通过eIF4A依赖的方式抑制脂质代谢的主调节基因肝X受体- α (liver X receptor- α , LXR- α)的表达, 促进肥胖所导致慢性炎症以及胰岛素抵抗^[48]。最近Wang等人^[49]的研究证明, 在结肠癌模型中PDCD4通过eIF4A途径下调应激活化蛋白激酶相互作用蛋白-1(stress-activated-protein kinase interacting protein-1, Sin1)的表达, 抑制mTORC2的活化影响癌细胞的侵袭(图3)。

3.2 PDCD4与转录因子相互作用抑制转录因子的功能

Shiota等人^[50]在研究PDCD4抑制肿瘤细胞生长机制中发现, PDCD4可以与转录因子Twist1的DNA结合中心直接作用抑制其DNA结合能力, 下调Twist1靶蛋白Y盒结合蛋白1(Y-box binding protein-1, YB-1)的表达。Hwang等人^[51]在研究恶性胶质瘤与PDCD4的关系时, 通过荧光素酶报告基因发现过表达PDCD4可以明显抑制NF- κ B的转录活性, 但是PDCD4的过表达并不影响NF- κ B上游分子IKK α 和IKK β 激酶的活性, 也不影响IkB α 的降解, 其主要机制为PDCD4与NF- κ B的p65亚单位直接相互作用来抑制NF- κ B的活性。Yang等人

图3 PDCD4对下游靶基因调控模式和已发现的靶基因

RT101细胞系发现PDCD4过表达可以抑制AP-1的活性并且有浓度梯度的依赖性, 研究显示PDCD4通过与亚基c-Jun和c-Fos结合间接抑制AP-1的转录活性. Bitomsky等人^[52]的进一步研究表明PDCD4通过与c-Jun直接结合封闭了c-Jun的磷酸化位点, 并且阻止了c-Jun对协同激活物p300的招募作用, 进而抑制AP-1的活性(图3).

3.3 PDCD4与靶蛋白相互作用影响其功能

Kumar等人^[53]发现PDCD4可通过其N端结构域与骨架蛋白DAXX的中部直接结合, 干扰DAXX与蛋白激酶Hspk2相互作用并促进DAXX的降解; Fehler等人^[54]在研究PDCD4在蛋白翻译起始对5'UTR的调控中发现, 多聚(A)-结合蛋白(poly(A)-binding protein, PABP)是一个新的与PDCD4直接相互作用的靶蛋白, 在人和果蝇(*Drosophila melanogaster*)中都证实了二者存在相互结合, 并且进一步研究发现PDCD4的突变体不能与PABP-核糖体复合物结合, 否则会失去抑制c-myc翻译的能力. PDCD4与PABP的结合为PDCD4调控蛋白质的翻译提供了新的机制(图3).

4 PDCD4在疾病中的作用

PDCD4广泛表达于多种组织和器官中, 在多种肿瘤中表达缺失或低表达, 恢复PDCD4的表达可明显抑制肿瘤的生长或迁移侵袭, 是一种新型的抑癌基因. 我们和其他学者的进一步研究发现PDCD4不仅发挥抑癌基因的作用, 而且参与炎症性疾病的发生和发展, 是一把“双刃剑”, 在不同的模型中表现出促进或抑制的作用. 例如, 与野生型C57/BL6相比, PDCD4敲除后小

鼠可以有效抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎、1型糖尿病、肥胖及动脉粥样硬化等慢性炎症性疾病的发生, 说明内源性PDCD4表达上调发挥促进疾病发展的作用. 但某些急性炎症模型中PDCD4发挥保护作用, 如PDCD4敲除加重LPS诱导的小鼠急性肝损伤和DSS诱导的急性结肠炎(图4).

4.1 PDCD4与肿瘤

(1) PDCD4作为一种新的抑癌基因, 具有抗肿瘤作用. 积累证据表明PDCD4是一种新的抑癌基因. 在许多临床病例^[3,55-61]的分析过程中发现PDCD4在多种肿瘤表达下调或缺失, 并且PDCD4的表达水平与患者的预后呈明显的正相关关系. 例如, 在肺癌患者中, 肿瘤中高表达PDCD4的患者生存率较高^[55]. 在肝细胞肝癌患者中, PDCD4表达降低则意味着生存率的降低^[56]. PDCD4在甲状腺乳头状癌中低表达并且PDCD4的表达水平与肿瘤的分化程度相关. 在涎腺样囊性癌中, PDCD4的低表达促进了肿瘤的迁移、侵袭和转移^[57]. 而在乳腺癌患者中, 可以发现PDCD4的低表达与淋巴结转移密切相关, 并且PDCD4低表达的患者预后不良^[58,59,60]. 我们在卵巢癌和脑胶质细胞瘤中发现, PDCD4的低表达与病人的不良预后有关^[61,62]. 体外多种细胞学实验和动物体内实验^[49,63-67]证明PDCD4表达可以抑制多种肿瘤例如非小细胞肺癌、卵巢癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌及脑胶质细胞瘤等^[63]的生长、侵袭、迁移并可增强某些化疗药物的敏感性. 在非小细胞肺癌细胞系A549细胞中, PDCD4高表达能够抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力. 在卵巢癌细胞系SKOV3, 3AO和CAOV3中, PDCD4能明显抑制肿瘤细胞的细胞周期、促进肿瘤细胞的凋亡、抑制刺细胞的

图4 PDCD4在疾病中的作用(网络版彩图)

增殖. 上调*PDCD4*的表达水平之后, 卵巢癌细胞的集落形成能力降低, 小鼠成瘤的能力也相应减弱, 证明*PDCD4*能够抑制卵巢癌细胞的恶性表型并增强其对铂类化疗药物的敏感性^[64,67]. 在肝细胞肝癌细胞系PLC/PRF/5和HepG2细胞中, *PDCD4*的表达水平能够影响肝癌细胞对于IFN- α /5-氟尿嘧啶联合疗法的敏感性, *PDCD4*在肝癌细胞中表达水平的降低能够使IFN- α /5-氟尿嘧啶介导的细胞凋亡作用减弱. 在乳腺癌细胞MDA-MB-231细胞中, *PDCD4*的表达水平与肿瘤细胞的细胞周期、存活以及迁移具有密切的相关性, *PDCD4*表达水平的降低能够明显地促进MDA-MB-231细胞的增殖和迁移^[65]. 在脑胶质细胞瘤细胞系U251和U87, *PDCD4*的表达明显抑制肿瘤细胞的生长^[19]. 在结肠癌中, *PDCD4*可明显抑制结肠癌的侵袭能力^[49,67].

除此之外, 已有的研究显示, *PDCD4*在炎症肿瘤微环境中表达下调, 炎症性刺激能够使人前列腺癌细胞系DU145、人结肠腺癌细胞系RKO以及人乳腺癌细胞系MCF7和T47D细胞等多种肿瘤细胞中*PDCD4*的表达明显下降, 提示*PDCD4*在炎症相关肿瘤中亦存在一定的作用^[3]. 最近, 我们在致癌剂AOM和DSS诱导小鼠结肠炎相关结肠癌模型中发现, *PDCD4*的缺失可以明显促进小鼠结肠炎相关结肠癌的发生和发展, 说明内源性*PDCD4*具有抑制炎症相关肿瘤的作用; 在机制上, 发现*PDCD4*可以通过调控IL-6/STAT3信号通路从而在小鼠结肠炎相关结肠癌的发生发展过程中发挥保护性作用^[68].

(2) *PDCD4*抗肿瘤的机制. 目前, *PDCD4*作为一种抑癌基因得到了广泛的认可, 然而其发挥抑癌作用的机制却众说纷纭. *PDCD4*发现于发生凋亡的细胞^[1], 因此对凋亡的调节一直都是研究的热点, 我们和其他学者都发现*PDCD4*促进多种肿瘤细胞发生凋亡, 如肝癌、乳腺癌、卵巢癌等. 然而, 近年有日本学者发现在宫颈癌细胞系中, *PDCD4*能抑制细胞的凋亡, 因为*PDCD4*能够抑制pro-caspase3的翻译及蛋白表达, 从而抑制了凋亡^[45]. 此外, 有文献报道*PDCD4*在不同肿瘤细胞系如在卵巢癌和肝癌中能够通过抑制细胞周期发挥抑癌作用^[69], 然而在结肠癌中*PDCD4*却对细胞周期无作用. 总之, 这些研究说明*PDCD4*对凋亡、细胞周期的作用取决于细胞系特异性^[70], 不足以解释其不同肿瘤细胞系中普遍存在的抑癌作用. 我们的研究发

现*PDCD4*在多种肿瘤细胞和免疫细胞中均有抑制自噬发生的作用, 且抑制肿瘤细胞生长取决于其对自噬的抑制作用. 从机制上, *PDCD4*通过抑制自噬的关键蛋白-自噬相关蛋白ATG5翻译, 抑制ATG12-ATG5复合体的形成, 进而抑制自噬, *PDCD4*对ATG5的抑制作用主要通过其MA-3功能域, 通过eIF4A依赖的方式发挥作用. *PDCD4*对肿瘤细胞自噬的普遍抑制作用, 更好地解释了*PDCD4*对肿瘤的广泛抑制作用(图5).

4.2 PDCD4与炎性相关疾病

*PDCD4*在肿瘤中的作用研究较多, 而在炎症性疾病中的作用研究相对较少, 最近的研究表明, *PDCD4*在不同炎症性疾病模型中表现出促进疾病发展或抑制疾病产生两种相反的作用.

(1) *PDCD4*表达促进炎症性疾病的发生. 现有的研究表明, *PDCD4*在1型糖尿病^[71]、实验性变态反应性脑脊髓炎^[72]、内毒素血症^[26]、抗原诱导的肺炎模

图5 PDCD4通过抑制ATG5抑制自噬和肿瘤的生长

型^[73]、肥胖相关炎症^[48]和动脉粥样硬化^[74-76]等炎症性疾病中具有促炎的作用。*PDCD4*基因的缺失能够抑制小鼠胰岛β细胞的死亡,从而抑制1型糖尿病的发生。在野生型小鼠和*PDCD4*基因缺失的小鼠中诱导实验性变态反应性脑脊髓炎模型中发现,野生型小鼠的死亡率为24%,而*PDCD4*基因缺失的小鼠死亡率只有14%,在两种小鼠的脊髓中,*PDCD4*基因的缺失能够显著降低炎症程度。在内毒素血症的模型中,*PDCD4*基因缺失的小鼠的死亡率也明显低于野生型小鼠^[26]。在模拟哮喘的抗原诱导的肺炎模型中,大鼠*PDCD4*的表达明显上升,而通过特异性小干扰RNA使*PDCD4*的表达降低之后,大鼠的气道重塑情况得到了明显的改善^[73]。我们的研究表明*PDCD4*也参与代谢性疾病,在高脂诱导的小鼠肥胖模型中,*PDCD4*基因缺失的小鼠抵抗高脂诱导的肥胖、改善胰岛素抵抗、降低肥胖诱导的脂肪组织的炎症。在作用机制上,*PDCD4*通过抑制调节脂质稳态关键的转录因子-肝脏X受体(LXR)-α表达,进而影响下游相关基因的表达,促进炎症和干扰脂质的代谢^[48]。在高脂诱导的动脉粥样硬化模型中,我们发现*PDCD4*敲除的小鼠抵抗动脉粥样硬化斑块的形成,其机制是*PDCD4*通过抑制巨噬细胞IL-10的产生和抑制巨噬细胞的脂自噬发挥作用,*PDCD4*敲除后,其抑制作用解除,一方面导致IL-10水平升高,抗炎作用增强;另一方面巨噬细胞脂自噬活化,促进脂自噬介导的脂滴降解,抑制泡沫巨噬细胞的形成,抑制动脉粥样硬化斑块局部的炎症,减少斑块的形成^[74,75]。

(2) *PDCD4*表达抑制炎症性疾病的发生。我们发现*PDCD4*在脂多糖/D-半乳糖苷诱导的急性肝损伤和DSS诱导的小鼠结肠炎模型中则可以起到一种保护作用。在脂多糖/D-半乳糖苷诱导的急性肝损伤模型中,*PDCD4*基因缺失的小鼠肝损伤更为严重,明显地促进了肝细胞的凋亡和坏死,在血清和肝组织中提高了IL-6, MCP-1, TNF-α, IL-1β等多种促炎性细胞因子的表达水平^[76]。在DSS诱导的急性结肠炎模型中,我们发现同样的现象。*PDCD4*^{-/-}小鼠和野生型小鼠相比结肠炎的程度明显加重,体重下降比野生型小鼠更为明显,和野生型小鼠相比,*PDCD4*^{-/-}小鼠表现出了更为严重的血便,疾病指数也明显高于野生型小鼠。通过苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE染色法),*PDCD4*^{-/-}小鼠和野生型小鼠相比,在肠道局部表现出了更严重的炎症病理改变,如炎性细胞浸润、肠道上

皮损伤、局部水肿等。*PDCD4*^{-/-}小鼠的炎症积分明显高于野生型小鼠,证明*PDCD4*的缺失可以显著加重小鼠急性结肠炎。从机制上我们发现,*PDCD4*敲除小鼠的肠道培养上清和LPS刺激的巨噬细胞分泌更多的促炎性细胞因子IL-6和TNF-α,特别是IL-6升高更明显^[68]。我们注意到,上述两种急性炎症的发生都与LPS的刺激有关,在作用机制上均与促炎性细胞因子的升高有关。有研究显示LPS具有下调*PDCD4*表达的作用,结合我们的上述结果提示:内源性*PDCD4*可能通过抑制炎性细胞因子的表达,发挥抗炎的作用,但LPS可通过下调*PDCD4*的表达,解除*PDCD4*对炎性细胞因子的抑制作用,促进炎症的发生,但确切的机制有待进一步研究。

(3) *PDCD4*参与炎症性疾病的机制。目前关于*PDCD4*在炎症疾病的作用机制尚不清楚。*PDCD4*广泛表达于免疫细胞和组织器官细胞,故*PDCD4*对疾病的影响可能来自两方面:一是*PDCD4*缺失对组织细胞功能本身的影响,如*PDCD4*基因的缺失能够抑制小鼠胰岛β细胞的死亡,从而抑制1型糖尿病的发生;另一方面是*PDCD4*对免疫细胞的影响,我们和其他学者已有的研究显示*PDCD4*对巨噬细胞功能的调控可能发挥更大的作用。如在高脂诱导的动脉粥样硬化模型中,我们发现*PDCD4*主要通过调控巨噬细胞IL-10和巨噬细胞脂自噬发挥作用^[74,75]。在高脂诱导的肥胖模型中,*PDCD4*主要是通过调控巨噬细胞极化和脂质代谢发挥作用^[48]。在LPS诱导急性肝损伤模型和DSS诱导的急性结肠炎模型中,*PDCD4*主要通过调节巨噬细胞的功能发挥作用^[68,76]。另有报道^[77],IFN-α可通过p70 S6激酶(S6K)使*PDCD4* 67位的色氨酸(Ser67)发生磷酸化,进而通过泛素化连接酶β-TRCP使*PDCD4*发生降解;而*PDCD4*的降解可反过来又通过促进I型干扰素刺激蛋白ISG15, p21, SLFN5的表达,进而调控I型干扰素的应答。关于*PDCD4*在炎症疾病发挥促炎或抑炎相反作用机制尚不清楚。推测可能与*PDCD4*在不同疾病模型中所调控的靶基因不同有关;也可能与不同细胞的*PDCD4*剪接体存在形式有关。*PDCD4*存在三种剪接体,经过氨基酸序列对比发现,三种剪接体的差别主要表现在*PDCD4* N端氨基酸的缺失。剪接体1为*PDCD4*全长形式,由469个氨基酸组成;剪接体2由458个氨基酸组成, N端3~13号氨基酸的缺失;剪接体3含有454个氨基酸, N端15~28号氨基酸缺失,其中包括第

25号氨基酸磷酸化位点。这种磷酸位点的缺失可能影响*PDCD4*的功能,使*PDCD4*不同剪接体调控的靶基因有所不同,故在不同的疾病模型中表现出促进和抑制两种相反作用,但将来要通过实验进一步证明。

5 展望

*PDCD4*抗肿瘤作用已得到广泛证明, *PDCD4*在多种肿瘤中表达缺失或低表达,恢复其表达可有效抑制肿瘤的生长、迁移或转移,并可以增强化疗药物的敏感性,故可能成为肿瘤治疗的新靶点。通过*PDCD4*进行基因治疗或制备能穿过细胞的重组*PDCD4*蛋白将成为*PDCD4*为靶点治疗肿瘤的方向。与野生型C57/BL6相比, *PDCD4*敲除小鼠可以有效抵抗自身免疫性疾病和代谢相关疾病的发生,故以*PDCD4*为靶点设计小干扰RNA药物或根据*PDCD4*与靶基因相互作用的机制设计拮抗性肽类药物,将为药物的研发提供新的思路。除了已研究的这些疾病, *PDCD4*在其他疾病,如中枢神经系统疾病、肝脏疾病中的作用如何,均有待

进一步研究。

目前关于*PDCD4*在不同疾病中的作用机制仍不完全清楚,关于*PDCD4*与炎性疾病的关系,主要来自于系统性敲除的小鼠模型,该模型不能有效区分同疾病模型中是组织细胞中*PDCD4*表达水平对疾病的影响更大,还是免疫细胞*PDCD4*表达水平对疾病的影响更大,以及具体哪种免疫细胞发挥重要的作用。将来条件性敲除小鼠的建立将对解决这些问题提供新的手段。关于*PDCD4*作用的分子机制所知有限,尽管晶体结构已经揭示*PDCD4*和eIF4A结合抑制后者调控基因的表达,但目前为止,已明确*PDCD4*依赖eIF4A调控的靶基因不多,在疾病中的作用更需要进一步探索。另外, *PDCD4*不仅可以结合eIF4A,还可结合其他蛋白,这些蛋白还有哪些?有哪些特点?均需要进一步阐明。

*PDCD4*是进化保守的看家基因,在免疫细胞和组织细胞中广泛表达,又是为数不多的蛋白质翻译抑制分子,对维持机体平衡可能发挥重要作用,目前尚未得到广泛重视,我们相信在将来可能会发现*PDCD4*意想不到的重要功能。

参考文献

- 1 Shibahara K, Asano M, Ishida Y, et al. Isolation of a novel mouse gene MA-3 that is induced upon programmed cell death. *Gene*, 1995, 166: 297–301
- 2 Soejima H, Miyoshi O, Yoshinaga H, et al. Assignment of the programmed cell death 4 gene (*PDCD4*) to human chromosome band 10q24 by *in situ* hybridization. *Cytogenet Genome Res*, 1999, 87: 113–114
- 3 Chen Y, Knösel T, Kristiansen G, et al. Loss of *PDCD4* expression in human lung cancer correlates with tumour progression and prognosis. *J Pathol*, 2003, 200: 640–646
- 4 Lankat-Buttgereit B, Göke R. Programmed cell death protein 4 (*PDCD4*): a novel target for antineoplastic therapy? *Biol Cell*, 2003, 95: 515–519
- 5 Yang H S, Jansen A P, Komar A A, et al. The transformation suppressor *PDCD4* is a novel eukaryotic translation initiation factor 4A binding protein that inhibits translation. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 26–37
- 6 Yang H S, Cho M H, Zakowicz H, et al. A novel function of the MA-3 domains in transformation and translation suppressor *PDCD4* is essential for its binding to eukaryotic translation initiation factor 4A. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 3894–3906
- 7 Waters L C, Oka O, Muskett F W, et al. Resonance assignment and secondary structure of the middle MA-3 domain and complete tandem MA-3 region of the tumour suppressor protein *PDCD4*. *Biomol NMR Assign*, 2010, 4: 49–53
- 8 Waters L C, Strong S L, Ferlemann E, et al. Structure of the tandem MA-3 region of *PDCD4* protein and characterization of its interactions with eIF4A and eIF4G. *J Biol Chem*, 2011, 286: 17270–17280
- 9 Waters L C, Böhm M, Veverka V, et al. NMR assignment and secondary structure determination of the C-terminal MA-3 domain of the tumour suppressor protein *PDCD4*. *J Biomol NMR*, 2006, 36: 18
- 10 Chang J H, Cho Y H, Sohn S Y, et al. Crystal structure of the eIF4A-*PDCD4* complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3148–3153
- 11 Palamarchuk A, Efanov A, Maximov V, et al. Akt phosphorylates and regulates *PDCD4* tumor suppressor protein. *Cancer Res*, 2005, 65: 11282–11286
- 12 Woodard J, Sassano A, Hay N, et al. Statin-dependent suppression of the Akt/mammalian target of rapamycin signaling cascade and programmed

- cell death 4 up-regulation in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 4640–4649
- 13 Dorrello N V, Peschiaroli A, Guardavaccaro D, et al. S6K1- and β TRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science*, 2006, 314: 467–471
 - 14 Sonenberg N, Pause A. Signal transduction: protein synthesis and oncogenesis meet again. *Science*, 2006, 314: 428–429
 - 15 Azzoni L, Zatsepina O, Abebe B, et al. Differential transcriptional regulation of CD161 and a novel gene, 197/15a, by IL-2, IL-15, and IL-12 in NK and T cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950), 1998, 161: 3493–500
 - 16 Schlichter U, Burk O, Wörpenberg S, et al. The chicken *PDCD4* gene is regulated by v-Myb. *Oncogene*, 2001, 20: 231–239
 - 17 Appl H, Klempnauer K H. Targeted disruption of c-myc in the chicken pre B-cell line DT40. *Oncogene*, 2002, 21: 3076–3081
 - 18 Dhar A, Young M R, Colburn N H. The role of AP-1, NF-kappaB and ROS/NOS in skin carcinogenesis: the JB6 model is predictive. *Mol Cell Biochem*, 2002, 234/235: 185–193
 - 19 Gao F, Wang X, Zhu F, et al. *PDCD4* gene silencing in gliomas is associated with 5'CpG island methylation and unfavourable prognosis. *J Cell Mol Med*, 2009, 13: 4257–4267
 - 20 Lu Z, Liu M, Stribinskis V, et al. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. *Oncogene*, 2008, 27: 4373–4379
 - 21 Asangani I A, Rasheed S A K, Nikolova D A, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor PDCD4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2008, 27: 2128–2136
 - 22 Selaru F M, Olaru A V, Kan T, et al. MicroRNA-21 is overexpressed in human cholangiocarcinoma and regulates programmed cell death 4 and tissue inhibitor of metalloproteinase 3. *Hepatology*, 2009, 49: 1595–1601
 - 23 Talotta F, Cimmino A, Matarazzo M R, et al. An autoregulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation. *Oncogene*, 2009, 28: 73–84
 - 24 Wickramasinghe N S, Manavalan T T, Dougherty S M, et al. Estradiol downregulates miR-21 expression and increases miR-21 target gene expression in MCF-7 breast cancer cells. *Nucl Acids Res*, 2009, 37: 2584–2595
 - 25 Xu Z, Liu X, Wang H, et al. Lung adenocarcinoma cell-derived exosomal miR-21 facilitates osteoclastogenesis. *Gene*, 2018, 666: 116–122
 - 26 Sheedy F J, Palsson-McDermott E, Hennessy E J, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat Immunol*, 2010, 11: 141–147
 - 27 Liang X, Xu Z, Yuan M, et al. MicroRNA-16 suppresses the activation of inflammatory macrophages in atherosclerosis by targeting PDCD4. *Int J Mol Med*, 2016, 37: 967–975
 - 28 Zhang Z, Wan F, Zhuang Q, et al. Suppression of miR-127 protects PC-12 cells from LPS-induced inflammatory injury by downregulation of PDCD4. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1154–1162
 - 29 Yang Z, Tang Y, Zhao Q, et al. Down-regulation of microRNA-23b aggravates LPS-induced inflammatory injury in chondrogenic ATDC5 cells by targeting PDCD4. *Iran J Basic Medical Sci*, 2018, 21: 529–535
 - 30 Ma J, Zhang J, Wang Y, et al. MiR-532-5p alleviates hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis by targeting PDCD4. *Gene*, 2018, 675: 36–43
 - 31 Lei Y, Hu X, Li B, et al. MiR-150 modulates cisplatin chemosensitivity and invasiveness of muscle-invasive bladder cancer cells via targeting PDCD4 *in vitro*. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1850–1857
 - 32 Wan J, Yang J, Huang Y, et al. MicroRNA-150 inhibitors enhance cell apoptosis of melanoma by targeting PDCD4. *Oncol Lett*, 2017, 15: 1475–1482
 - 33 Zhang Z, Wang J, Li J, et al. MicroRNA-150 promotes cell proliferation, migration, and invasion of cervical cancer through targeting PDCD4. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 511–517
 - 34 Liu X, Zhang Z, Sun L, et al. MicroRNA-499-5p promotes cellular invasion and tumor metastasis in colorectal cancer by targeting FOXO4 and PDCD4. *Carcinogenesis*, 2011, 32: 1798–1805
 - 35 Wang J, Jia Z, Zhang C, et al. miR-499 protects cardiomyocytes from H₂ O₂-induced apoptosis via its effects on *PDCD4* and *Pacs2*. *RNA Biol*, 2014, 11: 339–350
 - 36 Jia Z, Wang J, Shi Q, et al. SOX6 and PDCD4 enhance cardiomyocyte apoptosis through LPS-induced miR-499 inhibition. *Apoptosis*, 2016, 21: 174–183
 - 37 Li Y, Lu J, Bao X, et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury *via* anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget*, 2016, 7: 35607–35617

- 38 Zhang X, Gee H, Rose B, et al. Regulation of the tumour suppressor PDCD4 by miR-499 and miR-21 in oropharyngeal cancers. *BMC Cancer*, 2016, 16: 86
- 39 Hsu T C, Young M R, Cmarik J, et al. Activator protein 1 (AP-1)- and nuclear factor κ B (NF- κ B)-dependent transcriptional events in carcinogenesis. *Free Radical Biol Med*, 2000, 28: 1338–1348
- 40 Yang H S, Jansen A P, Nair R, et al. A novel transformation suppressor, PDCD4, inhibits AP-1 transactivation but not NF- κ B or ODC transactivation. *Oncogene*, 2001, 20: 669–676
- 41 Zhang Z, Zha Y, Hu W, et al. The autoregulatory feedback loop of microRNA-21/programmed cell death protein 4/activation protein-1 (MiR-21/PDCD4/AP-1) as a driving force for hepatic fibrosis development. *J Biol Chem*, 2013, 288: 37082–37093
- 42 Young M R, Yang H S, Colburn N H. Promising molecular targets for cancer prevention: AP-1, NF- κ B and PDCD4. *Trends Mol Med*, 2003, 9: 36–41
- 43 Yang H S, Knies J L, Stark C, et al. PDCD4 suppresses tumor phenotype in JB6 cells by inhibiting AP-1 transactivation. *Oncogene*, 2003, 22: 3712–3720
- 44 Wedeken L, Singh P, Klempnauer K H. Tumor suppressor protein PDCD4 inhibits translation of p53 mRNA. *J Biol Chem*, 2011, 286: 42855–42862
- 45 Eto K, Goto S, Nakashima W, et al. Loss of programmed cell death 4 induces apoptosis by promoting the translation of procaspase-3 mRNA. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 573–581
- 46 Song X, Zhang X, Wang X, et al. Tumor suppressor gene PDCD4 negatively regulates autophagy by inhibiting the expression of autophagy-related gene ATG5. *Autophagy*, 2013, 9: 743–755
- 47 Wang L, Ye N, Lian X, Peng F, Zhang H, Gong H. MiR-208a-3p aggravates autophagy through the PDCD4-ATG5 pathway in Ang II-induced H9c2 cardiomyoblasts. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 1–8
- 48 Wang Q, Dong Z, Liu X, Song X, Song Q, Shang Q, et al. Programmed cell death-4 deficiency prevents diet-induced obesity, adipose tissue inflammation, and insulin resistance. *Diabetes*, 2013, 62: 4132–4143
- 49 Wang Q, Zhu J, Wang Y W, et al. Tumor suppressor PDCD4 attenuates Sin1 translation to inhibit invasion in colon carcinoma. *Oncogene*, 2017, 36: 6225–6234
- 50 Shiota M, Izumi H, Tanimoto A, et al. Programmed cell death protein 4 down-regulates Y-box binding protein-1 expression via a direct interaction with Twist1 to suppress cancer cell growth. *Cancer Res*, 2009, 69: 3148–3156
- 51 Hwang S K, Baker A R, Young M R, et al. Tumor suppressor PDCD4 inhibits NF- κ B-dependent transcription in human glioblastoma cells by direct interaction with p65. *Carcinogenesis*, 2014, 35: 1469–1480
- 52 Bitomsky N, Böhm M, Klempnauer K H. Transformation suppressor protein PDCD4 interferes with JNK-mediated phosphorylation of c-Jun and recruitment of the coactivator p300 by c-Jun. *Oncogene*, 2004, 23: 7484–7493
- 53 Kumar N, Wethkamp N, Waters L C, et al. Tumor suppressor protein PDCD4 interacts with Daxx and modulates the stability of Daxx and the Hipk2-dependent phosphorylation of p53 at serine 46. *Oncogenesis*, 2013, 2: e37
- 54 Fehler O, Singh P, Haas A, et al. An evolutionarily conserved interaction of tumor suppressor protein PDCD4 with the poly(A)-binding protein contributes to translation suppression by PDCD4. *Nucl Acids Res*, 2014, 42: 11107–11118
- 55 Xu H, Dephoure N, Sun H, et al. Proteomic profiling of paclitaxel treated cells identifies a novel mechanism of drug resistance mediated by PDCD4. *J Proteome Res*, 2015, 14: 2480–2491
- 56 Ding X, Cheng X, Gong M, et al. Hypermethylation and expression silencing of *PDCD4* gene in hepatocellular carcinoma. *Medicine*, 2016, 95: e2729
- 57 Jiang L H, Ge M H, Hou X X, et al. MiR-21 regulates tumor progression through the miR-21-PDCD4-Stat3 pathway in human salivary adenoid cystic carcinoma. *Lab Invest*, 2015, 95: 1398–1408
- 58 Venturutti L, Romero L V, Urtreger A J, et al. Stat3 regulates ErbB-2 expression and co-opts ErbB-2 nuclear function to induce miR-21 expression, PDCD4 downregulation and breast cancer metastasis. *Oncogene*, 2016, 35: 2208–2222
- 59 Chen Z, Yuan Y C, Wang Y, et al. Down-regulation of programmed cell death 4 (PDCD4) is associated with aromatase inhibitor resistance and a poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152: 29–39
- 60 Meric-Bernstam F, Chen H, Akcakanat A, et al. Aberrations in translational regulation are associated with poor prognosis in hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2012, 14: R138

- 61 Gao F, Zhang P, Zhou C, et al. Frequent loss of PDCD4 expression in human glioma: possible role in the tumorigenesis of glioma. *Oncol Rep*, 2007, 17: 123–128
- 62 Wang X, Wei Z, Gao F, et al. Expression and prognostic significance of PDCD4 in human epithelial ovarian carcinoma. *Anticancer Res*, 2008, 28: 2991–2996
- 63 Zhen Y, Li D, Li W, et al. Reduced PDCD4 expression promotes cell growth through PI3K/Akt signaling in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*, 2016, 23: 61–68
- 64 Wei Z T, Zhang X, Wang X Y, et al. PDCD4 inhibits the malignant phenotype of ovarian cancer cells. *Cancer Sci*, 2009, 100: 1408–1413
- 65 Cuesta R, Holz M K. RSK-mediated down-regulation of PDCD4 is required for proliferation, survival, and migration in a model of triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 27567
- 66 Wang Q, Sun Z, Yang H S. Downregulation of tumor suppressor PDCD4 promotes invasion and activates both β -catenin/Tcf and AP-1-dependent transcription in colon carcinoma cells. *Oncogene*, 2008, 27: 1527–1535
- 67 Zhang X, Wang X, Song X, et al. Programmed cell death 4 enhances chemosensitivity of ovarian cancer cells by activating death receptor pathway *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci*, 2010, 101: 2163–2170
- 68 Wang L, Zhao M, Guo C, et al. PDCD4 deficiency aggravated colitis and colitis-associated colorectal cancer via promoting IL-6/STAT3 pathway in mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: 1107–1118
- 69 Göke R, Barth P, Schmidt A, et al. Programmed cell death protein 4 suppresses CDK1/cdc2 via induction of p21^{Waf1/Cip1}. *Am J Physiol-Cell Physiol*, 2004, 287: C1541–C1546
- 70 Lankat-Buttgereit B, Lenschen B, Schmidt H, et al. The action of PDCD4 may be cell type specific: evidence that reduction of dUTPase levels might contribute to its tumor suppressor activity in Bon-1 cells. *Apoptosis*, 2008, 13: 157–164
- 71 Ruan Q, Wang T, Kameswaran V, et al. The microRNA-21-PDCD4 axis prevents type 1 diabetes by blocking pancreatic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 12030–12035
- 72 Hilliard A, Hilliard B, Zheng S J, et al. Translational regulation of autoimmune inflammation and lymphoma genesis by programmed cell death 4. *J Immunol*, 2006, 177: 8095–8102
- 73 Zhong B, Yang X, Sun Q, et al. PDCD4 modulates markers of macrophage alternative activation and airway remodeling in antigen-induced pulmonary inflammation. *J Leukocyte Biol*, 2014, 96: 1065–1075
- 74 Jiang Y, Gao Q, Wang L, et al. Deficiency of programmed cell death 4 results in increased IL-10 expression by macrophages and thereby attenuates atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Cellular & molecular immunology*, 2016, 13: 524–534
- 75 Wang L, Jiang Y, Song X, et al. PDCD4 deficiency enhances macrophage lipophagy and attenuates foam cell formation and atherosclerosis in mice. *Cell Death Disease*, 2016, 7: e2055
- 76 Wang X, Zhang L, Wei Z, et al. The inhibitory action of PDCD4 in lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury. *Lab Invest*, 2013, 93: 291–302
- 77 Kroczyńska B, Sharma B, Eklund E A, et al. Regulatory effects of programmed cell death 4 (PDCD4) protein in interferon (IFN)-stimulated gene expression and generation of type I IFN responses. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 2809–2822

Role of PDCD4 in inflammation and tumors: a double-edged sword

JIA YuFeng, CHEN XiaoTong & ZHANG LiNing

Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Programmed cell death 4 (*PDCD4*) is a novel gene obtained during the study of apoptotic mechanisms. It is widely expressed in various tissues and organs of healthy individuals. Its expression is lost or reduced in various tumors, and forced expression can markedly inhibit tumor growth or migration and invasion; therefore, *PDCD4* has been regarded as a new tumor suppressor gene. Increasing research has suggested that *PDCD4* not only plays an antitumor role but also is involved in inflammatory disease, thereby acting as a double-edged sword by promoting or inhibiting disease development in different models. *PDCD4* knockout mice exhibit resistance to the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, diabetes, obesity, and atherosclerosis. However, deficiency of *PDCD4* aggravates LPS-induced acute liver injury and DSS-induced acute colitis. The mechanism underlying *PDCD4*'s mode of action remains unclear. Increasing evidence has suggested that *PDCD4* regulates downstream target genes via both translation initiation factor eIF4A-dependent and independent mechanisms. In the eIF4A-dependent mechanism, *PDCD4* inhibits the helicase activity of eIF4A by directly binding to eIF4A, thereby inhibiting mRNA translation with a specific 5'UTR structure. In the eIF4A-independent mechanism, *PDCD4* can either bind to other proteins, such as transcription factors, thereby preventing their activation or interfere with protein phosphorylation, thereby regulating downstream signaling pathways. In this review, we will summarize the roles and mechanisms of *PDCD4* and its prospects as a new target for the treatment of tumors and various diseases.

PDCD4, tumor, autoimmune diseases, metabolic diseases, translation initiation factor

doi: [10.1360/N052018-00164](https://doi.org/10.1360/N052018-00164)