

haptoglobin as a potential diagnostic biomarker of acute pulmonary embolism [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018,29(3):275-281.

[39] HAN B,LI C,LI H,et al. Discovery of plasma biomarkers with data-independent acquisition mass spectrometry and antibody microarray for diagnosis and risk stratification of pulmonary embolism[J]. J Thromb Haemost, 2021,19(7):1738-1751.

[40] ZHANG J,ZOU L,LIU C,et al. Direct determination of coagulation factor iia and plasmin activities for monitoring of thrombotic state[J]. J Appl Lab Med,2020,5(6): 1265-1276.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.026 (收稿日期:2023-01-27 修回日期:2023-06-08)

前列腺癌相关基因的研究进展

冯天玺^{1,2},朱 赫²综述,杨晓剑^{2△}审校

1. 西安医学院研究生工作部,陕西西安 710021;2. 空军军医大学西京医院泌尿外科,陕西西安 710032

摘 要:作为常见的恶性肿瘤之一,近年来前列腺癌已成为全球范围内日益严重的男性健康问题,也是癌症相关死亡的主要原因。目前前列腺特异性抗原检测和前列腺癌磁共振成像检测在临床广泛开展,第二代前列腺癌相关基因筛查检测的应用也逐渐增多。前列腺癌相关肿瘤基因复杂多样,本文从乳腺癌易感基因 1/2 (BRCA1/2)、雄激素受体 (AR)、MYC 基因、磷酸酶与张力蛋白同源基因 (PTEN)、P53 肿瘤蛋白 (TP53) 基因和 WNT 通路基因等方面探讨其发生突变或缺失后,通过信号通路和调节相关蛋白的表达水平对前列腺癌的影响,以及其在前列腺癌中诊断、靶向治疗、耐药和预后等方面的重要作用。

关键词:前列腺癌; 基因; 耐药; 预后治疗
中图法分类号:R737.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)21-3214-07

Advances in prostate cancer related genes

FENG Tianxi^{1,2},ZHU He²,YANG Xiaojian^{2△}

1. Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China ;
2. Department of Urology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract:As one of the common malignant tumors, prostate cancer has become an increasingly serious men's health problem worldwide and a leading cause of cancer-related deaths in recent years. Prostate-specific antigen testing and magnetic resonance imaging for prostate cancer are now widely available in clinical practice, and the use of the second-generation prostate cancer-related genetic screening tests is gradually increasing. Prostate cancer-related oncogenes are complex and diverse, and this article explores the effects of mutation or deletion of breast cancer susceptibility genes 1/2 (BRCA1/2), androgen receptor (AR), MYC genes, phosphatase and tensin homologous genes (PTEN), P53 tumor protein (TP53) genes, and WNT pathway genes through signaling pathways and regulation of expression levels of related proteins on prostate cancer, as well as the important role in diagnosis, targeted therapy, drug resistance and prognosis in prostate cancer.

Key words: prostate cancer; genes; drug resistance; prognostic treatment

前列腺癌是全球男性泌尿系统常见的肿瘤之一,在全球男性癌症中病死率位居第二^[1]。有研究显示,在美国,男性前列腺癌的发病率占恶性肿瘤的 27.0%,病死率为 11.0%,仅次于肺癌^[2]。虽然中国前列腺癌的发病率低于欧美国家,但随着人口老龄化、饮食习惯的改变和诊断技术的提高,前列腺癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势。2020 全球癌症统计数据显示,中国前列腺癌的发病率和病死率分别占全球前列腺癌的 8.2%和 13.6%^[3]。2022 年中国癌

症中心估计新发前列腺癌患者 125 646 例,死亡 56 239 例^[2]。早期的前列腺癌通过根治性手术治疗术后 5 年生存率可以接近 100.0%,但由于前列腺癌早期没有明显症状,往往到晚期才能确诊。中国癌症中心通过前列腺癌临床回顾性研究发现国内前列腺癌患者治疗后 5 年生存率为 66.4%,与欧美国家 5 年生存率(98%)相比,有很大差距^[4]。因此,前列腺癌的早期诊断和治疗至关重要。

当前,筛查和诊断前列腺癌主要为血清前列腺特

△ 通信作者, E-mail: yangxiaojianxjh@163. com。

异性抗原(PSA)、MRI 融合超声引导下前列腺癌穿刺活检(MRI-TRUS)和直肠指检,但 PSA 仍是目前世界范围内前列腺癌早期诊断应用最广泛的筛查指标。但 PSA 并不具备前列腺组织性质的特异性,前列腺炎和尿路感染等也会导致 PSA 水平的升高,造成前列腺癌假阳性的情况。PSA 检测也存在争议。一项 50~69 岁男性的随机临床试验发现,与未进行 PSA 筛查相比,只进行单次 PSA 筛查患者在 10 年的中位随访期间前列腺癌的特异度、病死率并没有显著提升^[5]。所以 PSA 的灵敏度虽高,但特异度较低,易造成患者的过度诊疗,不但加重患者经济负担,浪费宝贵的医疗资源,还在一定程度上对患者造成心理伤害。寻找拥有灵敏度高,特异度高的检测方式对前列腺癌患者尤为重要。LEONGAMORNLEET 等^[6]发现,8.0%~12.0%的晚期前列腺癌患者可能携带一种特征明显的肿瘤抑制基因的种系突变。然而,与乳腺癌和结肠癌等其他恶性肿瘤相比,前列腺癌的遗传咨询和检测被采用的更慢,这是因为单基因突变的低频率及涉及多个单核苷酸多态性(SNPs)的复杂遗传模式。随着第二代测序(NGS)技术在癌症诊疗中的应用越来越广泛,以及测序成本的降低和速度的加快,对前列腺癌的个体化治疗、精准分类、肿瘤生物学的预测和预后评估等都让前列腺癌患者从中受益。本文主要对前列腺癌相关基因在诊疗、耐药、预后方面进行综述。

1 乳腺癌易感基因(BRCA)1/2

BRCA 基因是一种抑癌基因,BRCA1 和 BRCA2 分别位于染色体 17q21 和 13q12.3 上。BRCA 基因编码的蛋白通过同源重组修复双链 DNA,对维持细胞的基因稳定性起到了重要作用。突变后会导致 DNA 损伤修复机制缺陷从而造成细胞基因组的不稳定而引发癌症。在已知有乳腺癌和卵巢癌家族史且 BRCA1 和 BRCA2 突变发病率较高的家庭中,男性患前列腺癌的风险更高,BRCA1 和 BRCA2 胚系突变的携带者前列腺癌的发病风险分别增加了 3 倍和 7 倍^[7]。另外,BRCA1/2 突变与治疗前前列腺癌风险、侵袭性和患者病死率相关,主要表现为发病年龄更小、肿瘤分化较差、疾病进展更快、Gleason 评分更高、术后和放疗预后更差等^[8-9]。因此,BRCA1/2 基因突变在前列腺癌疾病中有着十分重要的地位,且 BRCA1/2 基因在男性常染色体上为显性遗传,近年来已成为前列腺癌研究的热点。

BRCA1/2 突变可以指导治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。DE BONO 等^[10]的一项Ⅲ期随机对照试验表明,多聚 ADP 核糖聚合酶(PRAP)抑制剂对 BRCA1/2 突变患者的疗效优于未突变患者,PRAP 抑制剂奥拉帕尼与标准治疗相比能显著延长 mCRPC 患者的总生存期,而在没有 BRCA 基因突变

患者中未观察到这种效应。美国食品药品监督管理局(FDA)批准了 PARP 抑制剂卢卡帕尼用于治疗携带突变 BRCA 基因的 mCRPC 患者,并获得了更好的疗效^[11]。通过基因检测筛选携带突变 BRCA 基因的患者可以尽早进行检测,并使用个体化的治疗方案和针对性的靶向药物来延长前列腺癌患者的生存率。

BRCA2 基因突变与紫杉烷类药物的耐药性也有关联。对于携带 BRCA 等 DNA 损伤修复基因有害突变的 mCRPC 患者,单用卢卡帕尼治疗的总有效率为 88.0%^[12]。虽然卢卡帕尼有望成为前列腺癌中首个生物标志物驱动的靶向治疗,但大多数 mCRPC 患者都会在病程的某些时间点继续接受基于紫杉烷类药物的化疗。NIENTIEDT 等^[13]研究表明,在部分高危前列腺癌患者中可以检测到 BRCA2 的突变且 BRCA2 突变的存在与大多数患者对多烯紫杉醇的疗效不佳相关。此外,继发性 BRCA1/2 突变导致的功能恢复被认为是 BRCA1/2 突变癌细胞对铂类化疗药物和 PARP 抑制剂获得耐药性的机制。以上研究不仅表明了 BRCA 基因在前列腺癌进展中的作用,也强调了对现行标准治疗的指导作用。

BRCA2 基因突变影响前列腺癌患者的预后,携带突变基因的患者早期更容易出现淋巴扩散和频繁的转移,从而导致预后不良,这是因为 BRCA2 蛋白可能通过抑制 PI3-kinase/AKT 和激活 MAPK/ERK 通路下调基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平,从而限制肿瘤细胞转移的可能。这表明尽早对 BRCA2 突变携带者家族的男性进行基因靶向检测是合理的,对存在此基因突变的高风险患者进一步的筛查对其预后至关重要。

2 雄激素受体(AR)

AR 是睾酮和二氢睾酮的类固醇受体转录因子,位于染色体 Xq11-12 上,由 4 个主要结构域组成:N 端转录激活区(NTD)、DNA 结合区(DBD)、铰链区和配体结合区(LBD)。AR 是重要的细胞调控因子,可以通过调节位于雄激素反应元件下游的多功能基因的表达,包括分泌蛋白(KLK3, KLK2)、融合基因(TMPRSS2-ERG)、生长因子[胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R),APP]、转录因子(NKX3.1,FOXP1)、细胞周期调控因子[泛素结合酶 2C(UBE2C),TACC2]等来影响细胞的生长和增殖。AR 在前列腺癌,尤其是去势抵抗性前列腺癌(CRPC)中起到关键作用。前列腺癌在临床上多采用激素治疗法,即雄激素剥夺治疗(ADT)。多数患者起初对 ADT 治疗反应灵敏,但治疗 18~24 个月后会逐渐进展为 CRPC^[14],主要包括以下几个方面:(1)雄激素受体点突变。在 CRPC 患者中发现了 15.0%~30.0%的 AR 基因点突变,最常见的是 LBD,其次是 NTD。如 F876L 点突变改变了 LBD 结构域,并导致了对恩杂鲁胺的耐药;T878A 或 L702H 点突变在阿比特龙耐药的 CRPC 患

者中被发现。血浆 DNA 中可以检测到这些突变,而突变点的检测有助于 CRPC 患者选择合适的治疗药物。(2)雄激素受体扩增。30.0%~50.0%的 CRPC 患者存在 AR 基因扩增,从而导致 AR 过表达。这种基因扩增在未接受 ADT 的患者中几乎不存在,而在接受 ADT 的患者中,AR 扩增能在低雄激素水平下尽可能与配体结合,使前列腺癌细胞在 ADT 下继续生长和增殖,从而进展为 CRPC。AR 的扩增常在对恩杂鲁胺和阿比特龙耐药的患者中出现,且对恩杂鲁胺耐药更加常见。(3)雄激素受体剪接体变异。AR 剪接体变异在 CRPC 患者中较常见,它们以配体结构域的缺失为主要特征,在没有雄激素的情况下保留了与 DNA 结合的能力,从而显示出活性。AR 剪接体有多种变异形式,如 AR-V1、AR-V3、AR-V7、ARv567es 等,其中 AR-V7 是当前研究最热的变异体之一。AR-V7 具有完整的 DBD 和 NTD 区域和一个特殊的 C 端,但缺乏 LBD 区域,即缺失了 LBD 区域对核定位序列(NLS)的抑制,AR-V7 在没有雄激素结合的情况下能够完成核转移,并招募辅因子完成下游基因的转录激活,AR 信号通路被 AR-V7 异常激活,这也是 CRPC 发生的一个潜在机制^[15]。有研究表明,AR-V7 在预测相关患者的预后方面较有前景,可对紫杉烷类药物和雄激素受体靶向药物的治疗反应进行预测,且与 AR-V7 阴性患者相比,AR-V7 阳性患者在接受恩杂鲁胺和阿比特龙后 PSA 临床或影像学无进展生存期更短,同时总体生存率也更短^[16]。这为 AR-V7 成为前列腺癌生物标志物提供了有力的证据。

虽然第二代 AR 拮抗剂已成为 CRPC 患者的主要治疗方案,但其临效果受到潜在不良反应的限制,特别是耐药性。多项研究表明,在接受第二代 AR 拮抗剂治疗的患者中,有 30.0%~60.0%的患者最终死亡^[17-18],其中主要原因为部分患者对该治疗产生耐药性。这可能与前列腺癌中 AR 的异质性和其他酶的改变有关,如 3 β 羟基固醇脱氢酶 1(3 β HSD1)基因突变,这些都是 AR 拮抗剂在前列腺癌治疗中面临的挑战。更加深入地了解基因导致的耐药机制才会使研发针对 CRPC 的新一代疗法成为可能。

3 MYC 家族

MYC 是一种原癌基因,首次在 Burkitt 淋巴瘤中发现,MYC 基因主要包括 C-MYC、N-MYC、L-MYC 基因,其编码的蛋白是人类癌症中最常失调的驱动蛋白之一。C-MYC 基因位于染色体 8q24 上,在细胞增殖、代谢、分化和迁徙中发挥显著作用。据报道,10%~15%的基因受 C-MYC 基因转录因子的调控^[19]。细胞凋亡、死亡和细胞黏附是 C-MYC 基因信号通路密切调控的生理过程。C-MYC 基因信号具有肿瘤促进作用,能够显著增加肿瘤的增殖和转移。通过使用 C-MYC 转基因小鼠模型,高表达的 C-MYC 基因驱动

前列腺上皮内瘤变相侵袭性腺癌,类似于人类前列腺癌。这表明 C-MYC 基因是前列腺癌早期发生和维持的一个关键因素。而位于染色体 2p24 上的 N-MYC 基因过表达会介导 CRPC 向神经内分泌分化的前列腺癌转化^[20]。已有文献表明,前列腺癌细胞中 MYC 基因蛋白及其 mRNA 明显过表达,这与疾病侵袭和生长增加有关^[21]。侵袭性前列腺癌中 MYC 基因过表达与常见的基因改变有关,特别是 TMPRSS2-ERG 融合基因,在 60.0%的前列腺癌患者中可见。MYC 基因 8q24 区域的染色体扩增在前列腺癌中也经常出现。

N-MYC 基因可以与 ALK 基因相互协同合作导致神经内分泌前列腺癌(NEPC)的发生。通过激活 ALK F1174 和 N-MYC 协同可以将正常前列腺上皮细胞转化为具有神经内分泌分化的前列腺癌^[20]。而 AKT 信号通路可与 C-MYC 基因相互作用,从而促进前列腺癌的发展,FOXP3 与 TSC1 通过协同转录翻译调节 C-MYC 基因的表达和蛋白质的稳定,使前列腺癌上皮内瘤变向前列腺癌。此外,B 淋巴细胞和浆细胞分泌的免疫球蛋白(IgG)上调与肿瘤分级和细胞生长有关。IgG1 重链(IGHG1)在前列腺癌中过表达,IGHG1 通过诱导 MEK/ERK 轴上调 C-MYC 基因的表达,而下调 IGHG1 可刺激前列腺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞^[22]。PIM1 作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,参与调节细胞增殖、周期进展和细胞凋亡与死亡。作为原癌基因,PIM1 可增强 C-MYC 基因的稳定,介导 RPS7 的转录激活,从而促进前列腺癌的生长和进展^[23]。PIM1 也可通过作用加帽蛋白磷酸化促进前列腺癌的转移^[24]。黑色素瘤相关抗原 C2(MAGE-C2)能通过诱导 C-MYC 基因信号通路促进前列腺癌的转移和增殖。通过沉默 MAGE-C2 或 C-MYC 基因可破坏前列腺癌的进程^[25]。因此,前列腺癌细胞的增殖和迁徙是具有挑战性的研究,识别参与这些机制的信号网络可以为有限的前列腺癌治疗提供新的见解和思路。

由于 C-MYC 基因的侵袭性,前列腺癌细胞能够实现治疗的抵抗,尤其是化疗。LEI 等^[26]的一项研究表明,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平在 CRPC 细胞表达中上调,从而促进 C-MYC 基因的表达,增加癌细胞生长,导致对紫杉醇耐药,沉默 HMGB1 可以降低 C-MYC 基因的表达从而恢复前列腺癌细胞对药物的敏感性,此外,赖氨酸特异性去甲基化酶(LSD1 或 KDM1A)在前列腺癌细胞中上调,并与前列腺癌患者的不良预后有关;LSD1 增强 C-MYC 基因表达介导前列腺癌细胞对多西他赛化疗的耐药性。而使用抗肿瘤药物 HCI-2509 可降低 C-MYC 基因的表达并通过下调 LSD1 水平诱导 G0/G1 期阻滞。以上研究表明 C-MYC 基因过表达显著增强了前列腺癌细胞

的生长侵袭能力,且 C-MYC 基因为前列腺癌耐药的发展提供了条件。

C-MYC 基因信号是一个重要的药物靶点,在前列腺癌中被尝试。萝卜硫素(SFN)及其类似物能够在蛋白水平上降低 C-MYC 基因的表达,从而抑制前列腺癌细胞的糖酵解,削弱其癌症干细胞(CSC)特性。MUKHOPADHYAY 等^[27]研究表明,C-MYC 基因在前列腺癌中的稳定性和过表达可通过蛋白磷酸酶 2A(PP2A)介导,大环肽作为抗肿瘤药物可通过降低 PP2A 的表达水平来降低 C-MYC 基因蛋白的稳定性而导致 G2 周期阻滞,降低前列腺癌细胞的增殖能力。这说明在临床过程中引入此类疗法有助于改善前列腺癌患者的预后。但值得注意的是,由于药理化合物的生物利用率较低,会限制其在体内和临床上靶向 C-MYC 基因信号的有效性。

4 磷酸酶与张力蛋白同源基因(PTEN)

PTEN 位于染色体 10q23 上,是一种肿瘤抑制基因,也是人类前列腺癌中最常发生突变/缺失的基因之一。PTEN 的缺失常见于侵袭性、难治性的前列腺癌患者。由于研究方法的不同,PETN 在前列腺癌患者中的丢失频率也有所不同。有研究表明,PTEN 在 15.0%~20.0% 的原发性前列腺癌中缺失,而在 CRPC 及 mCRPC 中,PTEN 缺失频率更高,达 40.0%~60.0%^[28-29]。

作为磷脂酰肌醇 3-激酶/AKT/西罗莫司哺乳动物靶点(PI3K/AKT/mTOR)通路的负性调控因子,在控制细胞增殖、生长、存活和新陈代谢等一系列重要细胞生命过程中起着关键作用。PTEN 可编码一种磷酸酶,使 PI3K 产生 PIP3 去磷酸化生成 PIP2,对抗 PI3K 信号激活,阻止 PDK1 激活 AKT 从而防止肿瘤的发生。PTEN 的缺失会导致 PIP3 水平调控的缺乏,从而促进该通路过度激活导致细胞转化和肿瘤的发生。PTEN 缺失导致功能丧失被广泛认为是前列腺肿瘤形成和进展的驱动因素,表明 PTEN 在前列腺上皮中起抑制肿瘤的作用。PTEN 的缺失与体内其他基因协同,包括肿瘤抑制因子如 P53, RB, P27 或 STAT3 的缺失和致癌突变如 KRasG12D, BRafV600E 或 Pik3caH1047R,导致去势治疗后疾病进展加速、转移,甚至进展为 CRPC。

由于 PTEN 缺失在前列腺癌中较常见,它通过致癌的 PI3K-AKT-mTOR 信号转导,基因组不稳定性增加、DNA 损伤修复受损、肿瘤微环境的亲肿瘤重编和免疫抑制而导致肿瘤生长和治疗耐药。PTEN 的缺失可下调 AR 活性,并促进对阿比特龙的耐药性。对于 PTEN 的缺失,目前正在探索的治疗方法包括抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路、恢复 PTEN 功能或靶向 PTEN 调节染色体稳定性。虽然对 PTEN 缺失的前列腺癌仍是一个临床挑战,但 PTEN 缺失检测具

有巨大潜力。作为原发性前列腺癌常见的肿瘤抑制因子,PTEN 是为数不多的与该疾病患者预后不良相关的肿瘤标志物之一。诊断患者 PTEN 的状态可以确定疾病进展风险,从而改善预后^[29]。

5 P53 肿瘤蛋白(TP53)基因

肿瘤抑制基因 TP53 基因编码一个含有 393 个氨基酸的蛋白,位于染色体 17p13.1 上。大约 50.0% 的人类癌症与 TP53 基因失活突变相关,大多数突变在中央 DNA 结构域被检测,从而使 P53 作为转录因子的功能丧失。错义突变、移码缺失和移码插入约占 70.0%^[30]。TP53 基因通过激活转录基因可以对细胞产生应激反应并且调控靶基因的表达,诱导细胞周期阻滞、衰老、凋亡和 DNA 损伤修复。MATEO 等^[31]在一项研究中分析了 175 例 mCRPC 患者的原发性前列腺癌标本,发现 TP53 基因的突变和纯合子的缺失是最常见的变异,可在 25.0% 的原发性肿瘤中发现,同时对相同患者从未治疗的原发性前列腺肿瘤进展至 mCRPC 的标本中发现,除 AR 通路改变外,TP53 基因的改变也有所增加,TP53 失活是前列腺癌进展中的晚期表现,mCRPC 患者具有较高的 TP53 基因突变率。但也有研究表明,TP53 基因也可以在原发性前列腺癌,尤其是转移性未经去势的前列腺癌(mCNPc)中有相对较高的突变率^[32-33]。

TP53 在多数细胞中呈低表达水平,它的 E3 泛素连接酶 MDM2 和其异源二聚体 MDM4 可通过泛素化 P53 从而驱动 P53 蛋白酶体降解,以确保在没有应激情况下 P53 蛋白的低表达水平。由于在前列腺癌中的高频失活率,许多研究使用基因治疗通过抑制 MDM2 或 MDM4 相互作用来提升 P53 水平,有研究发现通过利用 CRISPR/Cas9 基因疗法成功修复了 PC-3 细胞中 TP53 414delC 基因突变,并通过这种修复抑制了 PC-3 细胞的增殖,促使其凋亡^[34-35]。但 TP53 基因难以靶向,将其作为前列腺癌治疗的靶点仍停留在体外细胞实验。但这为后续的研究提供新的方向和思路。

目前 TP53 基因失活在 ADT 反应中尚未被详细研究。到目前为止,TP53 基因突变对一线抗激素治疗的反应似乎没有负面影响^[31]。DE LAERE 等^[36]研究发现 TP53 基因的失活与使用阿比特龙或恩杂鲁胺治疗的前列腺癌患者无进展生存期和总生存期显著缩短相关,其中双等位基因 TP53 基因失活的患者无进展生存期最低,此外,低水平表达的 TP53 通常与 Gleason 评分较高、预后较差有关。有研究认为 TP53 用于预测 mCRPC 发生的准确率优于其他 AR 标志物^[37]。因此,TP53 作为前列腺癌预测标志物的临床应用值得更进一步的研究。

6 WNT 信号通路

WNT 信号转导途径有 3 种主要的信号转导途

径,在生理上负责许多功能,包括细胞生长、器官形成、干细胞更新、细胞周期的进展和生存。有研究显示,WNT 通路激活与 Gleason 评分高、PSA 水平高、早发性前列腺癌(诊断年龄 <50 岁)和根治性前列腺癌切除术后复发风险较高相关^[38-39]。有 10.0%~20.0%的 mCRPC 患者存在调控 WNT 信号通路基因的体细胞突变,包括 CTNNB1 和 RSPO2 的激活突变,或 APC、RNF43 和 ZNRF3 的失活突变。原癌基因 β -Catenin(CTNNB1)是典型 WNT 信号转导的关键媒介,调控 WNT 靶基因的转录,并与其他信号转导通路(如 AR、MAPK、PI3K)和钙黏蛋白 E(E-Cadherin)相互作用协调细胞发育再生和肿瘤生长过程中细胞黏附与增殖。在前列腺癌中,原发性和转移性都存在激活 β -Catenin 的突变,且转移性病例中更为普遍。其热点突变包括外显子 3(D32Y/A/H/V/G/G34E/S37A/C/P/Y/T41A 和 S45F/C/P)和外显子 7(K335D)的磷酸化位点。磷酸化位点的致病性是通过阻止 CK1 α /gsk3 β 介导的磷酸化来稳定 β -Catenin,从而降低 β -TrCP 结合亲和力和 β -Catenin 降解。

前列腺癌治疗的耐药性与 WNT/ β -Catenin 信号相关,并可能赋予前列腺癌细胞在 ADT 期间的选择性优势。尽管 β -Catenin 基因的激活突变仅发生在 5.0%的初级前列腺癌中,但 WNT/ β -Catenin 通路的突变发生在约 18.0%的 CRPC 患者中^[40]。ZHANG 等^[41]从激素治疗恩杂鲁胺敏感和耐药的前列腺癌患者中收集的基因数据表明,WNT/ β -Catenin 信号通路在恩杂鲁胺耐药肿瘤中是最活跃的。在另一项对于 101 名 mCRPC 患者进行的研究中,WNT/ β -Catenin 信号通路被确定为恩杂鲁胺耐药前列腺癌中富集的顶级通路,基因组 DNA 测序分析显示 CTNNB1 存在错义突变,这与恩杂鲁胺的耐药显著相关^[32]。WANG 等^[33]研究发现,WNT 信号通路中的基因(包括 CTNNB1)在原发性阿比特龙与泼尼松耐药患者中发生突变更频繁。诱导 ABC 转运蛋白表达增强是肿瘤耐药的主要机制。化疗药物顺铂可诱导典型 WNT7b 的表达,导致 ABCB1 和 ABCG2 转运蛋白上调而产生耐药^[42]。上述研究表明 WNT/ β -Catenin 信号通路为前列腺癌细胞存活和对肿瘤治疗产生耐药提供了机制。

鉴于前列腺癌中观察到高频率致癌 WNT 信号改变,该通路为前列腺癌治疗和干预提供了一个很有新引力的目标。一种新型 β -Catenin 拟态小分子抑制剂(CWP232291)目前正处于一期临床试验。CWP232291 可引起内质网应激,引发细胞凋亡,最终导致 β -Catenin 降解^[43]。PAK 等^[44]研究发现 CWP232291 治疗 3 种转移性前列腺癌细胞株(PC-3、DU-145 和 LNCaP)可增加 WNT 信号的负调控因子 AXIN2 的表达,还通过降低 β -Catenin 基因活性和 WNT 靶基因

(如 MYC)的表达成功抑制了 WNT 信号转导,同时,CWP232291 在 LNCaP 和 VCaP 细胞中显著降低 AR 剪接体变异的表达,并在 4 个原发性 CRPC 患者样本中观察到抗肿瘤活性,包括多西他赛耐药样本。此外,小分子抑制剂 ICG001 与转录共激活因子 CBP 结合,引起 WNT 靶基因的转录抑制。在对 22Rv1 恩杂鲁胺耐药 CRPC 异种移植模型中,与单药治疗相比,ICG001 与恩杂鲁胺联合治疗可协同降低肿瘤体积^[41]。上述结果表明 ICG001 能够克服恩杂鲁胺耐药,显示了 WNT 信号通路靶向治疗 CRPC 的有效性。

7 小 结

在前列腺癌细胞的进展和转移中,涉及细胞生长和代谢能力的增强,细胞迁移和运动能力的增强,同时癌细胞转移过程中的黏附、运动、蛋白水解、血管生成等都涉及癌细胞自身和微环境之间的相互作用和信号传导调节,这些都通过一系列基因改变进行调控,它们在不同患者中表达的区别决定着患者肿瘤细胞的发展潜能。表明通过单一的基因突变或缺失难以解释前列腺癌的发生、发展机制,而前列腺癌是多因素、多环节相互影响作用的结果。前列腺癌相关基因控制着一系列复杂而有序的过程,其导致临床表现及转归也不尽相同。近年来随着前列腺癌基因层面的研究越来越深入,人们正努力寻找更灵敏、更有效判断肿瘤发生、发展、有关耐药和预后的肿瘤标志物,用于临床指导治疗方案的选择,为前列腺癌的治疗奠定坚实的基础。但目前对前列腺癌的精确治疗仍是难点和挑战,现阶段仅有少数患者可通过基因检测找出致病的基因和匹配的治疗药物。所以发展更先进的基因测序技术、开展早期的基因筛查检测,为新药物治疗位点的发现和早期的诊断干预提供可能。

综上所述,前列腺癌相关基因是目前研究领域的热点,它可以为临床诊断提供分子标志,为相关耐药研究提供线索,为患者的预后评估提供客观指征,为精准治疗提供靶点,让更多前列腺癌患者受益。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [4] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17

- population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [5] MARTIN R M, DONOVAN J L, TURNER E L, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the cap randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 883-895.
- [6] LEONGAMORNLEET D, SAUNDERS E, DADAEV T, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(6): 1663-1672.
- [7] NYBERG T, FROST D, BARROWDALE D, et al. Prostate cancer risk by BRCA2 genomic regions [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(4): 494-497.
- [8] CARTER H B, HELFAND B, MAMAWALA M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(5): 743-749.
- [9] OH M, ALKHUSHAYM N, FALLATAH S, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis [J]. *Prostate*, 2019, 79(8): 880-895.
- [10] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2091-2102.
- [11] ANSCHER M S, CHANG E, GAO X, et al. FDA approval summary: rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA-mutated metastatic castrate-resistant prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2021, 26(2): 139-146.
- [12] MATEO J, CARREIRA S, SANDHU S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(18): 1697-1708.
- [13] NIENTIEDT C, HELLER M, ENDRIS V, et al. Mutations in BRCA2 and taxane resistance in prostate cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4574.
- [14] MERSEBURGER A S, ALCARAZ A, VON KLOT C A. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 7263-7274.
- [15] FLETCHER C. AR-v7 liquid biopsy for treatment stratification in prostate cancer: how close are we [J]. *Curr Opin Urol*, 2017, 27(5): 500-509.
- [16] ANTONARAKIS E S, LU C, LUBER B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(5): 582-591.
- [17] SMITH M R, SAAD F, CHOWDHURY S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [18] DAVIS I D, MARTIN A J, STOCKLER M R, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2): 121-131.
- [19] HABIB S, ARIATTI M, SINGH M. Anti-c-myc RNAi-based onconanotherapeutics [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12): 612.
- [20] UNNO K, CHALMERS Z R, PAMARTHY S, et al. Activated ALK cooperates with N-Myc via Wnt/ β -Catenin signaling to induce neuroendocrine prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2157-2170.
- [21] TANG D E, DAI Y, HE J X, et al. Targeting the KDM4B-AR-c-Myc axis promotes sensitivity to androgen receptor-targeted therapy in advanced prostate cancer[J]. *J Pathol*, 2020, 252(2): 101-113.
- [22] CHU J, LI Y, DENG Z, et al. IGHG1 Regulates prostate cancer growth via the MEK/ERK/c-Myc pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7201562.
- [23] ZHANG C, QIE Y, YANG T, et al. Kinase PIM1 promotes prostate cancer cell growth via c-Myc-RPS7-driven ribosomal stress[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(1): 52-60.
- [24] SANTIO N M, VAINIO V, HOIKKALA T, et al. PIM1 accelerates prostate cancer cell motility by phosphorylating actin capping proteins [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 121.
- [25] QIU J, YANG B. MAGE-C2/CT10 promotes growth and metastasis through upregulating c-Myc expression in prostate cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 1-10.
- [26] LEI X, HU X, ZHANG T, et al. HMGB1 release promotes paclitaxel resistance in castration-resistant prostate cancer cells via activating c-Myc expression[J]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109631.
- [27] MUKHOPADHYAY A, HANOLD L E, PURAYIL T H, et al. Macrocyclic peptides decrease c-Myc protein levels and reduce prostate cancer cell growth[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(8): 571-583.
- [28] LOTAN T L, HEUMANN A, RICO S D, et al. PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65566-65576.
- [29] JAMASPISHVILI T, BERMAN D M, ROSS A E, et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(4): 222-234.
- [30] DONEHOWER L A, SOUSSI T, KORKUT A, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(5): 1370-1384.
- [31] MATEO J, SEED G, BERTAN C, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1743-1751.
- [32] CHEN W S, AGGARWAL R, ZHANG L, et al. Genomic drivers of poor prognosis and enzalutamide resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 562-571.
- [33] WANG L, DEHM S M, HILLMAN D W, et al. A prospective genome-wide study of prostate cancer metastases

reveals association of wnt pathway activation and increased cell cycle proliferation with primary resistance to abiraterone acetate-prednisone[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (2):352-360.

[34] NIENTIEDT C, ENDRIS V, JENZER M, et al. High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer-results from a prospective pilot study using a 37 gene panel[J]. Urol Oncol, 2020, 38(7):637.

[35] BATIR M B, ŞAHİN E, ÇAM F S. Evaluation of the CRISPR/Cas9 directed mutant TP53 gene repairing effect in human prostate cancer cell line PC-3[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(6):6471-6484.

[36] DE LAERE B, OEYEN S, MAYRHOFFER M, et al. TP53 outperforms other androgen receptor biomarkers to predict abiraterone or enzalutamide outcome in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(6):1766-1773.

[37] SUN J, ZHANG K, CAI Z, et al. Identification of critical pathways and hub genes in TP53 mutation prostate cancer by bioinformatics analysis[J]. Biomark Med, 2019, 13 (10):831-840.

[38] PATEL R, BRZEZINSKA E A, REPISCAK P, et al. Activation of β -catenin cooperates with loss of pten to drive AR-independent castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2020, 80(3):576-590.

[39] ISAACSSON V P, FU W, WANG H, et al. Wnt-pathway activating mutations are associated with resistance to first-line abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2020, 77(1):14-21.

[40] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1):165.

[41] ZHANG Z, CHENG L, LI J, et al. Inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway overcomes resistance to enzalutamide in castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(12):3147-3162.

[42] VESEL M, RAPP J, FELLER D, et al. ABCB1 and ABCG2 drug transporters are differentially expressed in non-small cell lung cancers (NSCLC) and expression is modified by cisplatin treatment via altered Wnt signaling[J]. Respir Res, 2017, 18(1):52.

[43] LEE J H, FADERL S, PAGEL J M, et al. Phase 1 study of CWP232291 in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. Blood Adv, 2020, 4(9):2032-2043.

[44] PAK S, PARK S, KIM Y, et al. The small molecule WNT/ β -catenin inhibitor CWP232291 blocks the growth of castration-resistant prostate cancer by activating the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):342.

(收稿日期:2023-01-22 修回日期:2023-06-18)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.027

去整合素-金属蛋白质酶 12 在妇产科相关疾病中的研究进展

夏晨年¹综述,黄 婷¹,丁晓海¹,康 烨¹,崔 英^{2△}审校

1. 江西中医药大学研究生院,江西南昌 330004;2. 江西省妇幼保健院中医科,江西南昌 330008

摘 要:去整合素-金属蛋白酶(ADAM)是一种膜结合或分泌蛋白,其家族成员分布广、功能多,影响人体的一系列生理病理过程并参与众多疾病的调节。去整合素-金属蛋白酶 12(ADAM12)作为该家族的成员之一,通过对细胞黏附、转移、侵袭、蛋白质水解、信号传递等生物学活动的影响来调节细胞表型。ADAM12 在多种肿瘤、炎症、正常妊娠中等都有明显过表达,但在不良妊娠中这种过表达受到抑制甚至低于正常水平,如复发性流产和子宫内膜异位症等。低表达的 ADAM12 和妊娠的不良结局密切相关,先兆子痫和 21-三体综合征的母体血清中 ADAM12 也呈低表达,提示 ADAM12 有筛查疾病的潜力。该综述通过回顾 ADAM12 的结构和功能,阐述了 ADAM12 在妇产科相关疾病中的研究进展。

关键词:去整合素-金属蛋白酶 12; 乳腺癌; 复发性流产; 标志物

中图法分类号:R714.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)21-3220-04

Research progress of a disintegrin and metalloprotease 12 in related disease of obstetrics and gynecology

XIA Chennian¹, HUANG Ting¹, DING Xiaohai¹, KANG Ye¹, CUI Ying^{2△}

1. Graduate School, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang, Jiangxi 330008, China

△ 通信作者, E-mail: cuiying388@126. com.