



斑点型痘病毒蛋白对前列腺癌分层治疗的探讨*

曹心怡 夏婧怡 金晓锋**

(宁波大学医学院生物化学与分子生物学系, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 已经成为男性第二大常见癌症, 并且随着人口老龄化的不断发展, PCa 的发病率和死亡率也呈现上升的趋势, 其发生发展的机制也较为复杂。雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路的过度激活不仅促进去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistance PCa, CRPC) 的发生, 还对耐药性的产生起了关键作用。目前的治疗手段较为有限且伴随较多的不良反应, 因此随着精准靶向治疗的不断发展, 需要寻找新的治疗方案来提高疗效。已有大量研究证明, E3 泛素连接酶斑点型痘病毒蛋白 (speckle-type POZ protein, SPOP) 与 AR 存在密切的相互作用关系, 从而对 PCa 的发生发展起重要作用。因此本文将结合近年的研究论文, 阐述 SPOP 的基本结构与功能, 总结 SPOP 突变对 PCa 的影响, 并从 SPOP 出发探讨对 PCa 进行分层治疗的可能性。SPOP 发生突变后, 可显著影响 AR 信号相关的通路、DNA 损伤应答、免疫应答等的正常生理功能, 产生不同的病理状况; 而在 SPOP 野生型的状况下, 也会发生其他基因融合事件, 致应激反应蛋白失衡等病理状况, 进而诱导 PCa 的发生发展。因此, 在治疗早期对 PCa 患者进行基因检测, 根据分子分型确定不同的个性化分层治疗方案, 这可能对改善 PCa 的预后状况产生有利影响。

关键词 斑点型痘病毒蛋白, 雄激素受体, 前列腺癌, 突变, 分层治疗

中图分类号 Q7, R737.15

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0196

2020 年全球约有 1 930 万新发癌症病例和近 1 000 万癌症死亡病例。前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 已是男性的第二大常见癌症, 也是男性癌症死亡的第五大原因^[1]。随着中国人口老龄化的发展, PCa 的发病率和死亡率均呈现逐年上升的趋势^[2]。人们对 PCa 病因的了解相对较少, 已确定的危险因素仅限于年龄的增长、恶性肿瘤的家族史、基因突变和相关疾病等^[3]。目前 PCa 的治疗方法和诊断技术较为局限且存在不足之处 (如术后高发), 因此如何提高治疗效果, 及新靶点的探索都是现今的热点研究问题。

在正常人体中, 调控细胞正常生理活动的蛋白质需要及时表达并被准确地修饰, 从而维持相对稳定的蛋白质水平, 而当这些功能蛋白表达或修饰异常时, 细胞就有可能过度增殖或者不能正常凋亡进而引发癌变。在正常生理条件下, 这些蛋白质就需要通过泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 被有效地降解成多肽、氨基酸^[4]。

但是在病理条件下, 越来越多的研究发现, CUL3-RBX1 E3 泛素连接酶复合物 (CUL3-RBX1 E3 ubiquitin ligase complex, CRL3) 在多种肿瘤中发生突变, 其中, 斑点型痘病毒蛋白 (speckle-type POZ protein, SPOP), 是 CRL3 中的一种重要的接头蛋白^[5], 在 11% 的 PCa 中发生突变。大量的研究均证实, 野生型 SPOP 对 PCa 起重要的抑制作用, 而突变型 SPOP 则通过功能缺失 (loss of function) 或者显性负效应 (negative dominant function) 明显削弱其抑癌作用并促进肿瘤的形成 (包括 PCa)^[6]。因此, 本文将先介绍目前 PCa 的治疗方法, 从 SPOP 出发阐述其突变对 PCa 的影响, 并对 PCa 进行分层治疗的可能性进行讨论。

* 宁波市自然科学基金 (2021J065), 宁波大学省属高校基本科研项目 (SJLZ2022004) 和王宽诚基金资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609951, E-mail: jinxiaofeng@nbu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-28, 接受日期: 2022-07-11

1 PCa的治疗方法

PCa的分型主要分为局限性PCa、转移性PCa、去势抵抗性PCa三种,目前主要是通过评估PCa的发展进程来选择治疗方式,包括延迟治疗(主动监视/观察等待)、前列腺根治切除术、放射疗法(radiation therapy, RT)、化学疗法、其他研究疗法等^[7]。

其中化学疗法以雄激素阻断疗法(androgen deprivation therapy, ADT)为主,主要用于治疗晚期局限性PCa和转移性PCa,通过抑制睾丸分泌雄激素或在受体水平抑制雄激素的生理作用达到治疗目的^[8]。采用ADT,虽然能够在1~2年内缓解病症,但随着病程的进展,去势抵抗性前列腺癌(castration-resistance PCa, CRPC)将产生^[9]。在CRPC中,雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路的过度激活对耐药性的产生起了关键作用^[10-11]。已有大量研究报道,在细胞的正常生理活动中SPOP对多条信号通路产生影响,而在PCa中SPOP发生高频突变并对AR信号的激活起重要作用,因此,AR信号的上调也是SPOP突变型PCa的一个关键特征^[12-13]。且随着病程的发展,CRPC对抗雄激素治疗产生耐受也可能与AR信号通路密切相关^[14]。

近十年来,随着“精准医疗”这一通过基因诊断和靶向治疗进行个性化治疗的模式兴起,越来越多应用于肿瘤的临床治疗形成了个性化的诊疗方案。而经过不断地临床研究发现,PCa的发生是由多种基因组的改变所驱动的,原发性PCa中许多普遍的基因组改变直接或间接地影响AR信号通路^[15]。而在ADT之后还通过选择作用驱动AR基因的改变,包括AR基因的扩增、重排、突变和选择性剪接,均可能致使肿瘤细胞产生耐药性以及CRPC的发生^[16-17]。对大量原发性PCa的基因进行全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)还发现,在约2/3的PCa中存在不同的基因突变,而SPOP是外显子组中点突变最多的基因^[6, 18]。因此,探讨SPOP是否突变,及其上游相关分子、下游信号通路的差异表达对PCa进行分子分型,并根据不同的分型的信号通路特点选择分层治疗方案,意义深远。

2 SPOP的结构

SPOP是CUL3-RBX1家族中的一种E3泛素连

接酶接头蛋白,可以特异性识别底物,并通过其N端的MATH结构域与底物蛋白结合,其C端的BTB结构域可以与CUL3结合形成复合体^[19-20](图1a)。SPOP还可通过BTB进行二聚化形成同源二聚体,并与两个CUL3蛋白结合暴露两个不对称排列的MATH结构域,产生最佳的泛素化活性^[18]。可被MATH结构域识别并结合的SPOP底物通常具备特异的SBC基序(SPOP-binding consensus motif, SBC motif),而二聚体构型的SPOP还提高了与包含多个SBC基序的底物特异性结合效率^[21]。此外,SPOP除了能通过BTB结构域进行二聚化,还能通过BACK结构域在二聚基础上进行寡聚化^[22]。BTB结构域介导的二聚化解离程度较低,而BACK结构域介导的寡聚化具有高度动态和可解离的特性,因此寡聚化的SPOP具有较高的E3泛素连接酶活性,提高了与底物的结合效率^[21]。

CUL3-RBX1-SPOP复合物的完全激活依赖于SPOP可正常二聚化/寡聚化的能力,当SPOP发生突变时,发生在各个结构域的突变均会影响SPOP的正常生理功能,从而使SPOP的二聚化/寡聚化发生异常,与底物结合的能力下降,产生泛素化和降解的功能缺失及显性负效应(图1b)。

3 SPOP在PCa中的相关底物

多年来,一些SPOP底物蛋白及其在前列腺肿瘤发生发展中的作用已经被揭示,其中包括AR、三基序蛋白24(tripartite motif 24 protein, TRIM24)、类固醇受体辅助活化因子3(steroid receptor coactivator 3, SRC-3)、ETS相关基因蛋白质(ETS-associated gene, ERG)、溴结构域和额外末端结构域蛋白(bromodomain and extraterminal domain proteins, BET proteins)、DNA损伤诱导转录因子3(DNA damage inducible transcript 3, DDIT3)、DEK原癌基因(DEK proto-oncogene, DEK)、Death结构域相关蛋白质(death domain associated protein, DAXX)、细胞分裂周期蛋白20(cell division cycle 20, CDC20)、NANOG(Nanog homeobox)和细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因(cellular-myelocytomatosis viral oncogene, C-MYC)等底物^[12, 19, 23-32](表1)。PCa相关的SPOP突变体缺乏结合底物和促进底物降解的能力,导致PCa细胞增殖和侵袭增加,均提示了SPOP突变会促进PCa的发生和发展。

Table 1 SPOP target proteins and the affected processes/pathways

表1 SPOP的靶蛋白及其影响的过程/通路

	SPOP的靶蛋白	影响的过程和通路	文献
AR信号通路相关	AR	AR信号	[14, 33]
	TRIM24	AR信号, 进展至CRPC	[30]
	SRC-3	AR信号, PI3K/mTOR信号, ER信号	[12, 31, 34]
非AR依赖的细胞增殖相关信号通路	BET蛋白	AKT/mTOR信号	[32, 35]
	DDIT3	内质网应激诱导的细胞凋亡	[23]
	DEK		[24]
	DAXX	细胞凋亡, 细胞外基质降解, 血管生成	[19, 36]
	CDC20	细胞周期	[26]
	NANOG	AMPK/BRAF信号	[27-28]
	C-MYC	上皮-间充质转化	[29, 37]

3.1 AR信号通路相关

多篇研究证实, SPOP突变上调了多个AR信号通路的激活物, AR信号上调已经成为SPOP突变型PCa的一个关键特征^[6, 12]。目前普遍认为, PCa是AR信号驱动产生的, PCa的发病和进展均依赖于AR信号的上调, 当AR在与雄激素类固醇激素结合后, 二聚化并易位到细胞核中, 激活一个致癌转录程序, 促进肿瘤细胞的增殖和存活^[38-39]。在癌症发展过程中, AR信号还会激活ETS转录因子(E26 transformation specific, ETS)的转录, 进而促进肿瘤的发生。已有研究报道了SPOP可与AR相互作用, 并通过泛素化降解AR来稳定其蛋白质水平, 抑制AR介导的基因转录和PCa细胞的生长^[14]。而PCa相关的SPOP突变体则不能与AR结合, 也不能促进AR的泛素化和降解, 这提示了AR信号通路在PCa抗雄激素治疗的耐药性中起了重要作用^[14]。还有研究表明, 在CRPC中, AR可能在低雄激素水平的条件下, 通过增强核内的转录活性来维持AR信号^[40]。该过程中有多种机制的作用, 包括肾上腺和前列腺癌细胞本身生成雄激素、雄激素非依赖性的AR激活、AR基因的片段扩增或过表达、AR配体结合域的功能获得性突变等, 均会使AR信号通路激活从而调节CRPC的生长^[10-11, 41]。

值得注意的是, SPOP除了直接调控AR外, 还可以通过降解其他底物间接调节AR的蛋白质水平。例如, TRIM24是AR的相互作用因子, 也是SPOP的降解型底物, 在SPOP突变驱动的PCa中, TRIM24易出现异常堆积, 且该蛋白质在低雄激素条件下也可增强AR信号并促进细胞增殖^[30]。同时, TRIM24的溴结构域可以识别乙酰化的染色

质, 进而协同调控转录活性^[30]。已有研究证实, TRIM24蛋白质的表达在原发性PCa和CRPC中均增加, 且在CRPC中, TRIM24与AR相关的共激活基因均显著上调, 因此TRIM24的蛋白质水平和AR/TRIM24基因特征都可以用于疾病复发的预测^[30, 42]。这些数据为通过靶向TRIM24对SPOP突变型PCa和CRPC的患者进行治疗提供了理论依据。

此外, SPOP以酪蛋白激酶Iε(casein kinase Iε, CKIε)磷酸化依赖的方式促进SRC-3的泛素化与降解, 从而阻断了SRC-3诱导的致癌信号通路^[31, 43]。值得注意的是, SRC-3也是AR的重要共激活因子, 可以直接与AR相互作用, 刺激AR功能的转录活性, 形成复合物后还可增强AR结合位点上染色质结构的开放, 形成招募靶向基因的转录机制^[44]。SRC-3在SPOP突变型PCa中的降解失调导致其过表达, 明显促进了AR的转录活性^[34]。除此以外, SPOP突变型PCa中过表达的SRC-3也可通过影响磷脂酰肌醇3激酶/哺乳动物雷帕霉素蛋白(phosphoinositide 3-kinase / mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR)信号通路促进PCa的进展^[12]。在正常情况下, AR信号和PI3K信号通常相互交互; 而SPOP发生突变时, 不仅通过激活AR和PI3K信号导致致癌信号增加, 而且解除这两种通路之间的正常交互, 从而进一步促进PCa的进程^[12, 34]。

3.2 SPOP与非AR依赖的细胞增殖相关信号通路

ERG是一种转录因子, 参与细胞增殖、迁移和侵袭等多种细胞功能^[45]。已有研究者发现, ERG的泛素化和降解也通过SPOP进行调控。先通过酪蛋白激酶Iδ(casein kinase Iδ, CKIδ)磷酸化

ERG的多个丝氨酸残基, 该修饰增强了与SPOP的相互作用, 随后促进ERG的泛素化降解, 进而抑制ERG介导的细胞迁移和侵袭, 防止PCa的发生^[46-47]。当SPOP发生突变时, 其泛素化和降解ERG的能力缺失, 导致了ERG的异常升高, 同时激活AR信号并增强细胞的迁移和侵袭能力, 促进了PCa的发生和发展^[48]。除此以外, 在大约50%的PCa中, *ERG*与跨膜丝氨酸蛋白酶2基因(transmembrane protease serine 2 gene, *TMPRSS2*)发生融合, 并通过相关的转录和翻译后机制促进ERG的致癌激活^[47, 49]。*ERG*基因的基因重排往往会导致截断的ERG蛋白表达, 但SPOP仅与野生型ERG蛋白相互作用, ERG的截短突变体则不能被SPOP介导的泛素化降解, 因此TMPRSS2-ERG融合的蛋白质不被SPOP降解, 导致ERG过表达, 并通过促进细胞迁移与侵袭的方式, 导致PCa的发生和发展^[6]。*TMPRSS2*是一种雄激素诱导基因, 与*ERG*发生融合时常会诱导产生异常雄激素表达水平^[45]。值得注意的是, 在PCa的分子水平, SPOP突变与TMPRSS2-ERG融合还存在互斥性, 虽然这两者均导致*ERG*在mRNA和蛋白质水平上的表达增加, 但TMPRSS2-ERG融合的癌细胞通常表达较低水平的AR信号^[48, 50], 为进一步的分层治疗提供了理论依据。SPOP突变导致ERG蛋白的表达增加, 从而促进PCa的进展; TMPRSS2-ERG融合蛋白, 不能被野生型SPOP识别, 导致ERG高表达导致PCa发生发展。二者尽管作用相似但分子途径不同。

BET蛋白由BRD2、BRD3、BRD4和BRDT组成, 它们都通过增加几种不同致癌蛋白质的表达或增强AR和ERG等转录因子的活性来驱动肿瘤的发生^[51]。同样, SPOP也可以通过特异性识别来结合BET蛋白并诱导BET被泛素化降解, 当SPOP在PCa中发生突变时, SPOP与BET的结合和降解常发生异常, 导致BET蛋白大量堆积^[32]。由于BET大量积聚, SPOP突变型PCa易对BET抑制剂产生高度耐药性^[32, 52]。除此以外, 还有一项研究报道, 在SPOP突变型PCa中, BRD4的过度表达也常使AKT/mTORC1通路被过度激活^[32]。

DDIT3、DEK、DAXX、CDC20、NANOG、C-MYC等蛋白质均被证实为SPOP的底物。SPOP可以特异性地与这些底物结合并促进其进行泛素化和降解, 而PCa相关的突变型SPOP因功能缺失导致细胞内各种相关底物异常堆积, 导致细胞凋亡缺

陷或者迁徙与侵袭能力增加, 从而促进PCa的发生和发展^[19, 26, 29, 36, 53-54]。

3.3 SPOP与DNA损伤应答

DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)和DNA复制的失调往往会导致基因组不稳定性, 这是包括PCa在内的多种癌症的重要驱动因素^[55]。为了应对由此产生的遗传毒性, 细胞必须及时进行DNA损伤修复, 如果损伤太严重, 则诱导程序性细胞死亡。野生型SPOP可以通过促进DNA损伤修复和复制因子的mRNA表达, 防止基因组不稳定性的产生^[56]。而突变型SPOP则下调同源DNA修复基因的表达, 从而影响DNA双链断裂(double-strand breaks, DSBs)的修复, 驱动PCa的发生^[57-58]。DSBs可以通过非同源端连接(nonhomologous end joining, NHEJ)和同源重组(homologous recombination, HR)这两条主要途径进行修复, 与NHEJ相比, HR不易出错的特性更有利于保持基因组的完整性^[59]。

已有研究证实, p53结合蛋白1(p53-binding protein 1, 53BP1)是一种重要的DDR蛋白, 53BP1与染色质结合时会激活NHEJ, 并抑制HR对DSBs的修复作用, 在DNA复制过程中, SPOP可以从染色质中分离53BP1, 进而促进HR修复^[60]。而PCa来源的SPOP突变体则阻断了SPOP与53BP1的相互作用, 激活NHEJ从而导致基因组不稳定性的产生, 并且进一步促进PCa发展^[60]。

同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[61-62]。在DNA损伤时, SPOP通过与HIPK2相互作用并诱导非降解型泛素化, 刺激DDR的发生, 进一步维持基因组的稳定性^[63-64]。PCa相关的SPOP突变会破坏信号级联, 使HIPK2泛素化失调致基因组不稳定性, 进而驱动癌症的发生^[63]。

染色质域解旋酶DNA结合蛋白1(chromodomain helicase DNA-binding protein 1, CHD1)是一种染色质重塑因子, 具有调节染色质的组装和转录的功能^[65]。在正常情况下, CHD1和SPOP协同保护细胞免受DNA损伤的影响^[55]。而在PCa中, SPOP突变常常与CHD1缺失同时发生, 此时CHD1缺失和SPOP突变则协同诱导DDR的异常^[55]。除此以外, CHD1的缺失还能通过稳定53BP1, 激活NHEJ并抑制HR, 从而影响对DSBs的修复^[66]。

3.4 SPOP与免疫应答

现在的研究已经认识到,随着肿瘤的进展,肿瘤细胞表面的表位常常发生改变,从而导致肿瘤细胞发生免疫逃逸,并对免疫细胞产生的抗肿瘤相关免疫应答产生抑制作用,进一步加速肿瘤细胞的增殖^[67-68]。程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death 1, PD-1)通路是免疫应答中一条重要的信号通路,包括PD-1及其配体,程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和PD-L2, PD-1/PD-L1也是炎症反应中的免疫检查点^[69]。随着研究的深入,该通路也已被证实是一种肿瘤免疫耐受的重要机制,肿瘤细胞可以通过阻断免疫细胞的效应功能和降低T细胞的杀伤能力来抑制抗肿瘤相关的免疫应答^[70]。SPOP可通过促进蛋白酶体介导的PD-L1降解,并以细胞周期蛋白激酶4/6(cyclin dependent kinase4/6, CDK4/6)依赖的方式进一步调节PD-L1水平^[71]。因此,SPOP突变的PCa细胞通常有较高水平的PD-L1蛋白表达,并明显增强了PCa的免疫逃逸^[13]。

4 分层治疗的可能性

已有大量分子机制研究证实了SPOP突变与AR信号和前列腺癌之间的关联性,SPOP突变体破坏了AR、共激活因子SRC-3和乙酰化组蛋白尾部相互作用因子TRIM24和BRD4的降解,从而导致AR信号明显上调。与此同时,也有越来越多的临床研究证实,相同治疗方式对SPOP突变型的PCa患者与SPOP野生型的PCa患者疗效各异,而对PCa患者进一步分层治疗的探讨意义重大(图1c)。

4.1 SPOP突变型

4.1.1 AR信号通路上调

大多SPOP突变型PCa对AR信号的变化敏感,因此当SPOP突变型PCa中的AR信号发生明显上调时,可以从此处出发选择治疗方法,主要可从下调AR的mRNA水平和降解AR蛋白质这两方面着手^[72]。在早期转移和未治疗的情况下,大多SPOP突变型PCa患者对AR抑制剂有高度敏感性,因此仍可采用ADT或联合AR抑制剂进行治疗^[73]。同时,SPOP突变型转移性PCa也对ADT的反应良好^[74-76]。当然,近年来还出现了ADT之外的雄激素靶向的治疗药物,该种药物可靶向抑制雄激素信号通路,导致雄激素失活继而起到抑制PCa进展的作用^[77]。因为雄激素会显著降低SPOP与AR相互

作用和泛素化的能力,而抗雄激素如安扎鲁胺和阿帕鲁胺,可与细胞质中的AR结合,通过破坏雄激素和AR之间的相互作用,从而阻止AR易位到细胞核^[78]。恩扎鲁胺等雄激素受体抑制剂也可通过与DNA结合位点的共激活因子相互作用,从而防止AR进一步转录^[79]。还有研究报道,SPOP突变型PCa患者对阿比特龙等雄激素合成抑制剂的疗效也较好^[80]。

4.1.2 其他底物蛋白质的调控异常

随着研究的不断深入,使用蛋白质溶解-靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTACs)对调控异常的蛋白质进行降解也是一种治疗选择,PROTACs可以利用细胞内的UPS选择性地降解靶蛋白^[81]。PROTACs利用小分子抑制剂,将目标蛋白质招募到其他信号通路的泛素连接酶复合物中,可在SPOP发生突变的情况下降解SPOP的底物蛋白,使其表达水平恢复正常^[81-82]。已有一项研究证实,SPOP突变型PCa患者的著名抑癌蛋白p53通常为功能正常的野生型,因此可考虑将原癌基因MDM2(MDM2 proto-oncogene, p53的E3泛素连接酶接头)改造为特异性降解SPOP底物的E3泛素连接酶^[83-84]。具体策略为,MDM2与PROTACs协同作用于SPOP的底物,促进其降解SPOP的底物(避免因SPOP突变导致蛋白质异常堆积),并且MDM2的消耗则增加野生型p53的蛋白质水平,又有利于发挥p53的抑癌功能,形成“一箭双雕”抑制PCa的作用^[85](图1d)。

除此以外,因为TRIM24依赖其溴结构域与乙酰化染色质相互作用,并在低雄激素水平下与AR相互作用,维持AR信号的激活,这对CRPC的细胞增殖产生驱动作用^[30]。所以可以通过靶向TRIM24的这两种功能对CRPC进行治疗。已有一种新的靶向溴域的溴域抑制剂被开发于癌症治疗,这种小分子可以靶向抑制乙酰赖氨酸与溴域之间的相互作用^[86]。与此同时,还有一种由乙酰赖氨酸模拟物苯并咪唑酮组成的工具化合物,可以作为TRIM24和BRPF的双重溴域抑制剂^[87]。这些研究均提示了未来可对特异性靶向TRIM24与染色质结合进行研究,从而寻求新的CRPC的治疗方法。

目前,已有研究者设计出基于PROTACs的AR共激活因子的靶向降解剂,它比抗雄激素对PCa的促凋亡和抗增殖能力更强,这也可能成为治疗AR信号过度激活的CRPC患者的一种可行选择^[88-89]。

4.1.3 DNA损伤应答失调

已有研究证明了野生型 SPOP 通过与共济失调毛细血管扩张症突变 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 相互作用来修复电离辐射 (ionizing irradiation, IR) 诱导产生的 DNA 损伤, 而 SPOP 发生突变会通过未知的机制下调同源 DNA 修复基因, 导致 DDR 的功能缺失并提高细胞对 IR 的敏感性^[90-91]。同时, 现有的研究已经证实了 SPOP 突变以及 CHD1 缺失时, PCa 细胞对 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶抑制剂 (poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi) 和铂类化疗具有敏感性, 也明显提高了 PCa 细胞对放疗的敏感性^[91-93]。

4.1.4 PD-L1 过表达

PD-1/PD-L1 抗体已被证实在其他多种肿瘤中具有免疫治疗的作用^[94]。还有研究提出可以通过免疫途径治疗 SPOP 突变型的 PCa, 因此抗 PD-1/PD-L1 治疗是一种很有前途的免疫治疗方法, 主要通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 增强机体抗肿瘤的免疫力并引起持久的临床效应^[95]。有研究得出, CDK4/CDK6 抑制剂可提高 PD-L1 蛋白质水平, 并增强对 PD-1 抑制剂的敏感性^[71, 96]。因此, 通过调节 CDK4/6 的活性对 PD-L1 的蛋白质水平进行调控, 理论上可行。虽然 PCa 在传统意义上是一种“冷”肿瘤, 在很大程度上可能对免疫治疗反应不佳, 但已有的一些新发现均提示未来值得进一步研究与抗 PD-1/PD-L1 相关的治疗方法。除此以外, 还有研究证实, PD-1 抑制剂可以通过恢复肿瘤细胞对抗雄激素治疗的敏感性, 改善免疫治疗 PCa 的预后状况^[97]。因此, 将免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 与 ADT 等进行联合应用可能对 CRPC 产生较为良好的治疗效果。最后, 提高免疫反应性的肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 新辅助治疗技术的发展, 可能增加 CRPC 患者对 ICI 和免疫治疗的敏感性, 进一步改善预后状况^[94]。

4.2 SPOP 野生型

4.2.1 TMPRSS2-ERG 融合型

如前文所述的, SPOP 突变和 TMPRSS2-ERG 融合在前列腺癌基因组中存在互斥性^[50]。同时,

SPOP 突变型和 TMPRSS2-ERG 融合型的 PCa 细胞也需要不同水平的 AR 信号激活才能获得最佳生长条件^[48]。TMPRSS2-ERG 基因融合型的 PCa 患者可能对抑制 AR 信号相关的治疗方法敏感性较低。而 TMPRSS2 易受雄激素刺激, 进而在基因融合情况下导致 N 端截断的 ERG 蛋白质表达增加^[33]。因此可通过调节雄激素水平对 TMPRSS2-ERG 融合型 PCa 进行治疗。由于 TMPRSS2-ERG 融合蛋白对 SPOP 介导的泛素化降解具有抵抗作用, 导致 ERG 异常堆积并通过促进肿瘤细胞的迁移和侵袭加速 PCa 的发展^[25]。因此, 克服 TMPRSS2-ERG 融合蛋白对 SPOP 介导的泛素化降解的抗性也是治疗 TMPRSS2-ERG 融合型 PCa 的可行策略之一^[25]。与此同时, 因为 PROTACs 与底物主要通过瞬时和可逆关联即可诱导靶蛋白降解, 所以 PROTACs 具备有效降解突变靶蛋白的能力^[98]。因此, 对 PROTACs 应用于 TMPRSS2-ERG 融合型 PCa 的治疗进行深入研究, 可能可以成为一种新的治疗方式。除此以外, 还有研究证明了拓扑异构酶抑制剂依托泊苷可以通过构象改变激活 CKI δ 依赖性的 TMPRSS2-ERG 融合蛋白磷酸化, 恢复 ERG 与 SPOP 的相互作用并促进 ERG 被泛素化降解, 最终达到治疗 TMPRSS2-ERG 融合型 PCa 的目的^[47]。

4.2.2 G3BP1 高表达型

近来又有研究发现, 在 SPOP 野生型和突变型的 PCa 中均有应激反应蛋白 GTP 酶激活蛋白 SH3 结构域结合蛋白 1 (GTPase activating protein SH3 domain binding protein 1, G3BP1) 的蛋白质水平升高现象, 表明 PCa 相关 G3BP1 过表达与 SPOP 突变状态无关^[99]。G3BP1 是 SPOP 的上游蛋白质, 可竞争性抑制 SPOP 的泛素化功能, 进而导致 AR 信号通路的上调和 PCa 的发生^[99]。此外, G3BP1 还与 AR 存在相互作用, AR 可以直接上调 G3BP1 的转录, 并以正向反馈的方式进一步放大 AR 信号通路导致稳态被破坏, 促进细胞的迁移、侵袭和肿瘤发生^[100]。AR 信号通路的上调不仅通过增强 G3BP1 的表达维持了 AR 信号的前馈扩增, 还使 G3BP1 高表达型 PCa 对 AR 靶向药物敏感, 因此这些高表达 G3BP1 的 PCa 患者可通过恩杂鲁胺等 AR 抑制剂进行治疗, 可能带来良好的预后^[99]。

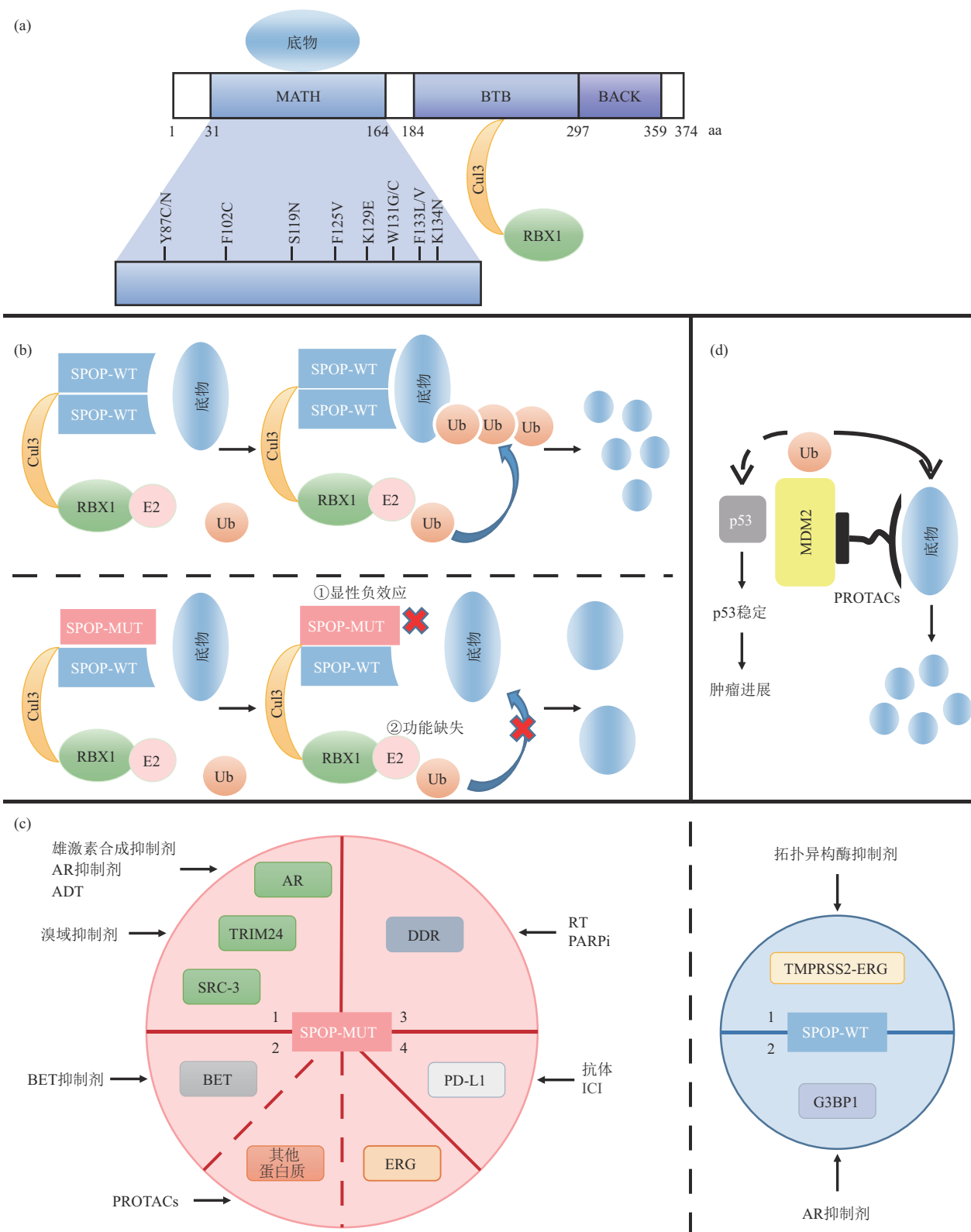


Fig. 1 The diagrammatic sketch of the structure, function, mutations of SPOP and the stratified treatment of PCa

图1 SPOP的结构、功能、突变及PCa的分层治疗示意图

(a) SPOP的结构域及其在PCa中的突变位点；(b) SPOP-WT/MUT与底物的相互作用及泛素化降解功能；(c) SPOP突变型PCa与SPOP野生型PCa的分层治疗方案；(d) PROTACs用于降解SPOP的底物的模式图。WT，野生型；MUT，突变型。

5 总结与展望

PCa的发生发展与SPOP的突变及AR信号的上调密切相关。

首先, 在正常生理情况下野生型SPOP对PCa起重要的抑制作用, 而在PCa的病理情况下, 突变型SPOP则因为功能缺失或者显性负效应导致的底物降解异常, 不仅削弱其原有的抑癌作用而且促进肿瘤细胞的增殖促使癌症发生。因此, 通过基因测序识别原发性转移性PCa的克隆来源, 从最初的诊断开始确定真正的病程和最佳的治疗模式, 对不同表型的PCa患者实行个性化的分层治疗, 这可能对改善PCa的治疗预后产生重要作用^[101]。

其次, SPOP突变导致的AR蛋白及其共激活因子的降解失调, 均使AR信号通路过度激活进一步诱导并加速PCa的发生发展, 因此对AR信号通路进行直接调控的药物仍是PCa治疗中应用最广泛的药物。而临床统计显示, 约有60%的CRPC患者对此类药物具有耐药性, 因此, 如何对AR信号进行有效调控, 仍是克服CRPC耐药的重要难点之一^[89]。

最后, SPOP突变还会导致DDR失调, 而肿瘤细胞对IR、PARP抑制剂和铂类化疗等的敏感性提高, 所以采用相关药物对PCa进行治疗可能取得良好的预后效果。在免疫应答方面, SPOP突变易使PD-L1失调进而导致PCa的免疫逃逸, 此时可通过ICI和ATR抑制剂进行治疗。现有的治疗方式仍存在不足之处, 因此仍需要进行探索研究以求进一步发展。

通过调研还发现子宫内膜癌中SPOP的突变状况与PCa极为相似, 在15.47%的子宫内膜癌中存在SPOP突变, 大多集中在MATH结构域, 且雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 与AR的结构域和激活方式也具有相似性, 都可被SPOP泛素化降解调控^[102-103]。子宫内膜癌与PCa之间的不同之处在于, PCa中SPOP突变体的功能丢失破坏了SPOP对BETs的降解平衡, 导致BETs异常堆积, 促进了PCa对BET抑制剂的耐药性产生, 而在子宫内膜癌中, SPOP突变却增强了SPOP与底物的结合能力, 导致BET加速降解, 因此BET蛋白水平的降低使癌细胞对BET抑制剂敏感^[103]。以上的研究结果均提示子宫内膜癌的治疗也具有分层治疗的可能性。

综上所述, 肿瘤的遗传异质性导致肿瘤发生发

展机制复杂多变, 即使同一个基因在不同肿瘤中的功能可能迥异, 突变导致的功能异常也不同。如何利用好现如今大量的基因组测序数据, 为PCa的分层治疗, 最终实现个性化治疗还任重道远, 需要更多的基础研究来不断突破。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249
- [2] Culp M, Soerjomataram I, Efstathiou J, *et al.* Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*, 2020, **77**(1): 38-52
- [3] Zhou C, Check D, Lortet-Tieulent J, *et al.* Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*, 2016, **138**(6): 1388-1400
- [4] Coux O, Tanaka K, Goldberg A. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. *Annu Rev Biochem*, 1996, **65**(1): 801-847
- [5] Jin X, Shi Q, Li Q, *et al.* CRL3-SPOP ubiquitin ligase complex suppresses the growth of diffuse large B-cell lymphoma by negatively regulating the MyD88/NF-kappaB signaling. *Leukemia*, 2020, **34**(5): 1305-1314
- [6] Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, *et al.* The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*, 2015, **163**(4): 1011-1025
- [7] Santis D, Gillessen S, Grummet J, *et al.* EAU-EANM-ESTRO ESUR ISUP SIOG guidelines on prostate cancer 2021. *Eur Urol*, 2021, **79**(2): 1-212
- [8] Massie C E, Lynch A, Ramos-Montoya A, *et al.* The androgen receptor fuels prostate cancer by regulating central metabolism and biosynthesis. *EMBO J*, 2011, **30**(13): 2719-2733
- [9] Komura K, Sweeney C J, Inamoto T, *et al.* Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol*, 2018, **25**(3): 220-231
- [10] Chi K N, Agarwal N, Bjartell A, *et al.* Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*, 2019, **381**(1): 13-24
- [11] Hu J, Wang G, Sun T. Dissecting the roles of the androgen receptor in prostate cancer from molecular perspectives. *Tumour Biol*, 2017, **39**(5): 1010428317692259
- [12] Blattner M, Liu D, Robinson B D, *et al.* SPOP mutation drives prostate tumorigenesis *in vivo* through coordinate regulation of PI3K/mTOR and AR signaling. *Cancer Cell*, 2017, **31**(3): 436-451
- [13] Bernasocchi T, Theurillat J P. SPOP-mutant prostate cancer: translating fundamental biology into patient care. *Cancer Lett*, 2022, **529**(3): 11-18
- [14] An J, Wang C, Deng Y, *et al.* Destruction of full-length androgen receptor by wild-type SPOP, but not prostate-cancer-associated mutants. *Cell Rep*, 2014, **6**(4): 657-669
- [15] Jillson L K, Yette G A, Laajala T D, *et al.* Androgen receptor signaling in prostate cancer genomic subtypes. *Cancers (Basel)*,

- 2021, **13**(13): 3272
- [16] Zong Y, Goldstein A S. Adaptation or selection-mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2013, **10**(2): 90-98
- [17] Claessens F, Helsen C, Prekovic S, *et al.* Emerging mechanisms of enzalutamide resistance in prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2014, **11**(12): 712-716
- [18] Zhuang M, Calabrese M, Liu J, *et al.* Structures of SPOP-substrate complexes: insights into molecular architectures of BTB-Cul3 ubiquitin ligases. *Mol Cell*, 2009, **36**(1): 39-50
- [19] Kwon J E, La M, Oh K H, *et al.* BTB Domain-containing Speckle-type POZ Protein (SPOP) serves as an adaptor of Daxx for ubiquitination by Cul3-based ubiquitin ligase. *J Biol Chem*, 2006, **281**(18): 12664-12672
- [20] Errington W J, Khan M Q, Bueler S A, *et al.* Adaptor protein self-assembly drives the control of a Cullin-RING ubiquitin ligase. *Structure*, 2012, **20**(7): 1141-1153
- [21] Pierce W K, Grace C R, Lee J, *et al.* Multiple weak linear motifs enhance recruitment and processivity in SPOP-mediated substrate ubiquitination. *J Mol Biol*, 2016, **428**(6): 1256-1271
- [22] Marzahn M R, Marada S, Lee J, *et al.* Higher-order oligomerization promotes localization of SPOP to liquid nuclear speckles. *EMBO J*, 2016, **35**(12): 1254-1275
- [23] Zhang P, Gao K, Tang Y, *et al.* Destruction of DDIT3/CHOP protein by wild-type SPOP but not prostate cancer-associated mutants. *Hum Mutat*, 2014, **35**(9): 1142-1151
- [24] Theurillat J P P, Udeshi N D, Errington W J, *et al.* Ubiquitylome analysis identifies dysregulation of effector substrates in SPOP-mutant prostate cancer. *Science*, 2014, **346**(6205): 85-89
- [25] An J, Ren S, Murphy Stephen J, *et al.* Truncated ERG oncoproteins from TMPRSS2-ERG fusions are resistant to SPOP-mediated proteasome degradation. *Mol Cell*, 2015, **59**(6): 904-916
- [26] Wu F, Dai X, Gan W, *et al.* Prostate cancer-associated mutation in SPOP impairs its ability to target Cdc20 for poly-ubiquitination and degradation. *Cancer Lett*, 2017, **385**(1): 207-214
- [27] Zhang J, Chen M, Zhu Y, *et al.* SPOP promotes Nanog destruction to suppress stem cell traits and prostate cancer progression. *Dev Cell*, 2019, **48**(3): 329-344
- [28] Wang X, Jin J, Wan F, *et al.* AMPK promotes SPOP-Mediated NANOG degradation to regulate prostate cancer cell stemness. *Dev Cell*, 2019, **48**(3): 345-360
- [29] Geng C, Kaochar S, Li M, *et al.* SPOP regulates prostate epithelial cell proliferation and promotes ubiquitination and turnover of c-MYC oncoprotein. *Oncogene*, 2017, **36**(33): 4767-4777
- [30] Groner A, Cato L, De Tribolet-Hardy J, *et al.* TRIM24 Is an oncogenic transcriptional activator in prostate cancer. *Cancer Cell*, 2016, **29**(6): 846-858
- [31] Li C, Ao J, Fu J, *et al.* Tumor-suppressor role for the SPOP ubiquitin ligase in signal-dependent proteolysis of the oncogenic co-activator SRC-3/AIB1. *Oncogene*, 2011, **30**(42): 4350-4364
- [32] Zhang P, Wang D, Zhao Y, *et al.* Intrinsic BET inhibitor resistance in SPOP-mutated prostate cancer is mediated by BET protein stabilization and AKT-mTORC1 activation. *Nat Med*, 2017, **23**(9): 1055-1062
- [33] Geng C, Rajapakshe K, Shah S S, *et al.* Androgen receptor is the key transcriptional mediator of the tumor suppressor SPOP in prostate cancer. *Cancer Res*, 2014, **74**(19): 5631-5643
- [34] Geng C, He B, Xu L, *et al.* Prostate cancer-associated mutations in speckle-type POZ protein (SPOP) regulate steroid receptor coactivator 3 protein turnover. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2013, **110**(17): 6997-7002
- [35] Janouskova H, El Tekle G, Bellini E, *et al.* Opposing effects of cancer-type-specific SPOP mutants on BET protein degradation and sensitivity to BET inhibitors. *Nat Med*, 2017, **23**(9): 1046-1054
- [36] Sakaue T, Sakakibara I, Uesugi T, *et al.* The CUL3-SPOP-DAXX axis is a novel regulator of VEGFR2 expression in vascular endothelial cells. *Sci Rep*, 2017, **7**(2): 42845
- [37] Luo L, Tang H, Ling L, *et al.* LINC01638 lncRNA activates MTDH-Twist1 signaling by preventing SPOP-mediated c-Myc degradation in triple-negative breast cancer. *Oncogene*, 2018, **37**(47): 6166-6179
- [38] Nadal M, Prekovic S, Gallastegui N, *et al.* Structure of the homodimeric androgen receptor ligand-binding domain. *Nat Commun*, 2017, **8**(2): 1-14
- [39] Formaggio N, Rubin M A, Theurillat J P. Loss and revival of androgen receptor signaling in advanced prostate cancer. *Oncogene*, 2021, **40**(7): 1205-1216
- [40] Li J, Fu X, Cao S, *et al.* Membrane-associated androgen receptor (AR) potentiates its transcriptional activities by activating heat shock protein 27 (HSP27). *J Biol Chem*, 2018, **293**(33): 12719-12729
- [41] Jamroze A, Chatta G, Tang D G. Androgen receptor (AR) heterogeneity in prostate cancer and therapy resistance. *Cancer Lett*, 2021, **518**: 1-9
- [42] Fong K W, Zhao J C, Song B, *et al.* TRIM28 protects TRIM24 from SPOP-mediated degradation and promotes prostate cancer progression. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 5007
- [43] Ferry C, Gaouar S, Fischer B, *et al.* Cullin 3 mediates SRC-3 ubiquitination and degradation to control the retinoic acid response. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2011, **108**(51): 20603-20608
- [44] Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review. *World J Mens Health*, 2019, **37**(3): 288-295
- [45] Duan S, Pagano M. SPOP mutations or ERG rearrangements result in enhanced levels of ERG to promote cell invasion in prostate cancer. *Mol Cell*, 2015, **59**(6): 883-884
- [46] Taà L. SPOP and FOXA1 mutations are associated with PSA recurrence in ERG wt tumors, and SPOP downregulation with ERG-rearranged prostate cancer. *Prostate*, 2019, **79**(10): 1156-1165
- [47] Gan W, Dai X, Lunardi A, *et al.* SPOP promotes ubiquitination and degradation of the ERG oncoprotein to suppress prostate cancer progression. *Mol Cell*, 2015, **59**(6): 917-930
- [48] Bernasocchi T, Tekle G E, Bolis M, *et al.* Dual functions of SPOP

- and ERG dictate androgen therapy responses in prostate cancer. *Nat Commun*, 2020, **12**(1): 734
- [49] Carver B S, Tran J, Gopalan A, *et al.* Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet*, 2009, **41**(5): 619-624
- [50] Barbieri C, Baca S, Lawrence M, *et al.* Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet*, 2012, **44**(6): 685-689
- [51] Yan Y, Ma J, Wang D, *et al.* The novel BET-CBP/p300 dual inhibitor NEO2734 is active in SPOP mutant and wild-type prostate cancer. *EMBO Mol Med*, 2019, **11**(11): e10659
- [52] Dai X, Wang Z, Wei W. SPOP-mediated degradation of BRD4 dictates cellular sensitivity to BET inhibitors. *Cell Cycle*, 2017, **16**(24): 2326-2329
- [53] Schwarze S R, Lin E W, Christian P A, *et al.* Intracellular death platform steps-in: targeting prostate tumors *via* endoplasmic reticulum (ER) apoptosis. *Prostate*, 2010, **68**(15): 1615-1623
- [54] Coquenlorge S, Yin W, Yung T, *et al.* GLI2 modulated by SUFU and SPOP induces intestinal stem cell niche signals in development and tumorigenesis. *Cell Rep*, 2019, **27**(10): 3006-3018
- [55] Zhu Y, Wen J, Huang G, *et al.* CHD1 and SPOP synergistically protect prostate epithelial cells from DNA damage. *Prostate*, 2021, **81**(1): 81-88
- [56] Hjorth-Jensen K, Maya-Mendoza A, Dalgaard N, *et al.* SPOP promotes transcriptional expression of DNA repair and replication factors to prevent replication stress and genomic instability. *Nucleic Acids Res*, 2018, **46**(18): 9484-9495
- [57] Xiao M, Fried J S, Ma J, *et al.* A disease-relevant mutation of SPOP highlights functional significance of ATM-mediated DNA damage response. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 17
- [58] Yu C, Hu K, Nguyen D, *et al.* From genomics to functions: preclinical mouse models for understanding oncogenic pathways in prostate cancer. *Am J Cancer Res*, 2019, **9**(10): 2079-2102
- [59] Hustedt N, Durocher D. The control of DNA repair by the cell cycle. *Nat Cell Biol*, 2016, **19**(1): 1-9
- [60] Wang D, Ma J, Botuyan M V, *et al.* ATM-phosphorylated SPOP contributes to 53BP1 exclusion from chromatin during DNA replication. *Sci Adv*, 2021, **7**(25): eabd9208
- [61] Blaquier J A, Verheyen E M. Homeodomain-interacting protein kinases: diverse and complex roles in development and disease. *Curr Top Dev Biol*, 2017, **123**(11): 73-103
- [62] Hofmann T G, Glas C, Bitomsky N. HIPK2: a tumour suppressor that controls DNA damage-induced cell fate and cytokinesis. *Bioessays*, 2013, **35**(1): 55-64
- [63] Jin X, Qing S, Li Q, *et al.* Prostate cancer-associated SPOP mutations lead to genomic instability through disruption of the SPOP-HIPK2 axis. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(12): 6788-6803
- [64] Akaike Y, Kuwano Y, Nishida K, *et al.* Homeodomain-interacting protein kinase 2 regulates DNA damage response through interacting with heterochromatin protein 1 γ . *Oncogene*, 2015, **34**(26): 3463-3473
- [65] Burkhardt L, Fuchs S, Krohn A, *et al.* CHD1 is a 5q21 tumor suppressor required for ERG rearrangement in prostate cancer. *Cancer Res*, 2013, **73**(9): 2795-2805
- [66] Shenoy T R, Boysen G, Wang M Y, *et al.* CHD1 loss sensitizes prostate cancer to DNA damaging therapy by promoting error-prone double-strand break repair. *Ann Oncol*, 2017, **28**(7): 1495-1507
- [67] Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med*, 2015, **373**(16): 1490-1492
- [68] Schreiber R D, Old L J, Smyth M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011, **331**(6024): 1565-1570
- [69] Wang P F, Chen Y, Song S Y, *et al.* Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a Meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2017, **8**(10): 730
- [70] Tumeh P C, Harview C L, Yearley J H, *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014, **515**(7528): 568-571
- [71] Zhang J, Bu X, Wang H, *et al.* Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 *via* cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature*, 2018, **553**(7686): 91-95
- [72] Zhang R, Huang C, Xiao X, *et al.* Improving strategies in the development of protein-downregulation-based antiandrogens. *Chem Med Chem*, 2021, **16**(13): 2021-2033
- [73] Tewari A, Cheung A, Crowdis J, *et al.* Molecular features of exceptional response to neoadjuvant anti-androgen therapy in high-risk localized prostate cancer. *Cell Rep*, 2021, **36**(10): 109665
- [74] Stangl A, Willner C, Maahs L, *et al.* SPOP mutation as a predictive marker for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(6): 160-160
- [75] Swami U, Isaacs P, Nussenzweig R, *et al.* Association of SPOP mutations with outcomes in men with *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Eur Urol*, 2020, **78**(5): 652-656
- [76] Nakazawa M, Fang M, Velho P I, *et al.* SPOP mutations in prostate cancer: clinical and genomic features. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(6): 151
- [77] Crawford E D, Heidenreich A, Lawrentschuk N, *et al.* Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019, **22**(1): 24-38
- [78] Crona D J, Whang Y E. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers (Basel)*, 2017, **9**(6): 67
- [79] Liu H, Wang L, Tian J, *et al.* Molecular dynamics studies on the enzalutamide resistance mechanisms induced by androgen receptor mutations. *J Cell Biochem*, 2017, **118**(9): 2792-2801
- [80] Boysen G, Rodrigues D, Rescigno P, *et al.* SPOP-mutated/CHD1-deleted lethal prostate cancer and abiraterone sensitivity. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(22): 5585-5593
- [81] An S, Fu L. Small-molecule PROTACs: an emerging and promising approach for the development of targeted therapy drugs.

- EBioMedicine, 2018, **36**(9): 553-562
- [82] Sun X, Gao H, Yang Y, *et al.* PROTACs: great opportunities for academia and industry. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, **4**: 64
- [83] Liu Z, Guo H, Zhu Y, *et al.* TP53 alterations of hormone-naïve prostate cancer in the Chinese population. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, **24**(2): 482-491
- [84] Abida W, Cyrta J, Heller G, *et al.* Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(23): 11428-11436
- [85] Jain A K, Allton K, Duncan A D, *et al.* TRIM24 is a p53-induced E3-ubiquitin ligase that undergoes ATM-mediated phosphorylation and autodegradation during DNA damage. *Mol Cell Biol*, 2014, **34**(14): 2695-2709
- [86] Filippakopoulos P, Knapp S. Targeting bromodomains: epigenetic readers of lysine acetylation. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, **13**(5): 337-356
- [87] Bennett J, Fedorov O, Tallant C, *et al.* Discovery of a chemical tool inhibitor targeting the bromodomains of TRIM24 and BRPF. *J Med Chem*, 2016, **59**(4): 1642-1647
- [88] Salami J, Alabi S, Willard R R, *et al.* Androgen receptor degradation by the proteolysis-targeting chimera ARCC-4 outperforms enzalutamide in cellular models of prostate cancer drug resistance. *Commun Biol*, 2018, **1**: 100
- [89] Chen X, Shen H, Shao Y, *et al.* A narrative review of proteolytic targeting chimeras (PROTACs): future perspective for prostate cancer therapy. *Transl Androl Urol*, 2021, **10**(2): 954-962
- [90] Maekawa M, Higashiyama S. The roles of SPOP in DNA damage response and DNA replication. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): 7293
- [91] Zhang D, Wang H, Sun M, *et al.* Speckle-type POZ protein, SPOP, is involved in the DNA damage response. *Carcinogenesis*, 2014, **35**(8): 1691-1697
- [92] De Bono J, Mateo J, Fizazi K, *et al.* Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2020, **382**(22): 2091-2102
- [93] Kumar A, Coleman I, Morrissey C, *et al.* Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med*, 2016, **22**(4): 369-378
- [94] Vitkin N, Nersesian S, Siemens D R, *et al.* The tumor immune contexture of prostate cancer. *Front Immunol*, 2019, **10**: 603
- [95] Aghajani M, Graham S, Mccafferty C, *et al.* Clinicopathologic and prognostic significance of programmed cell death ligand 1 expression in patients with non-medullary thyroid cancer: a systematic review and Meta-analysis. *Thyroid*, 2018, **28**(3): 349-361
- [96] Goel S, Decristo M, Watt A, *et al.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*, 2017, **548**(7668): 471-475
- [97] Graff J N, Alumkal J J, Drake C G, *et al.* Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget*, 2016, **7**(33): 52810-52817
- [98] Buhimschi A D, Armstrong H A, Toure M, *et al.* Targeting the C481S ibrutinib-resistance mutation in bruton's tyrosine kinase using PROTAC-mediated degradation. *Biochemistry*, 2018, **57**(26): 3564-3575
- [99] Mukhopadhyay C, Yang C, Xu L, *et al.* G3BP1 inhibits Cul3 (SPOP) to amplify AR signaling and promote prostate cancer. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 6662
- [100] Mukhopadhyay C, Zhou P. G3BP1 modulates SPOP to promote prostate tumorigenesis. *Mol Cell Oncol*, 2022, **9**(1): 2030171
- [101] Erickson A, Hayes A, Rajakumar T, *et al.* A systematic review of prostate cancer heterogeneity: understanding the clonal ancestry of multifocal disease. *Eur Urol Oncol*, 2021, **4**(3): 358-369
- [102] Le Gallo M, O'hara A, Rudd M, *et al.* Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes. *Nat Genet*, 2012, **44**(12): 1310-1315
- [103] Zhang P, Gao K, Jin X, *et al.* Endometrial cancer-associated mutants of SPOP are defective in regulating estrogen receptor- α protein turnover. *Cell Death Dis*, 2015, **6**(3): e1687

Role of SPOP in Stratified Treatment of Prostate Cancer*

CAO Xin-Yi, XIA Jing-Yi, JIN Xiao-Feng**

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology,
Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Prostate cancer (PCa) has been the second most common cancer in men with the continuous development of the aging population, the increasing incidence and mortality rate of PCa, and complex occurrence and development mechanism of PCa. The overactivation of AR signaling pathway not only promotes the occurrence of castration-resistance PCa (CPRC), but also plays a key role in the drug resistance of PCa. Current strategies of PCa treatment are relatively limited and accompanied with several serious side-effects. Therefore, the continuous development of targeted therapy, we need to find new treatments to improve the efficacy. Numerous studies have demonstrated that the abnormal function of E3 ubiquitin ligase adaptor, speckle-type POZ protein (SPOP) has a close relationship with the occurrence and progression of PCa. Herein, this review will combine recent researches to describe the basic structure and function of SPOP, summarize the effect of SPOP on PCa, and explore the possibility of stratified treatment for PCa patients with SPOP mutations or not. For example, PCa patients with SPOP mutation can evidently enhance AR signal pathway, disrupt DNA damage response and immune response, leading to occurrence and progression of PCa. While, in the case of PCa patients with SPOP wildtype, can also occur the gene fusion, leading to imbalance of stress response protein, which may induce the occurrence and progression of PCa. Thus, it is essential that using genetic testing of patients in the early stage of treatment, which may indicate the stratified treatment for PCa patients, thus improving the prognosis of PCa efficiently.

Key words SPOP, androgen receptor, prostate cancer, mutation, stratified treatment

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0196

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Ningbo (2021J065), the Fundamental Research Projects for the Provincial Universities of Ningbo University (SJLZ2022004), and the K.C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609951, E-mail: jinxiaofeng@nbu.edu.cn

Received: April 28, 2022 Accepted: July 11, 2022