苏州医工所发现前列腺癌新靶标

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4785.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

苏州医工所发现前列腺癌新靶标。前列腺癌是一种泌尿系恶性肿瘤，对中老年男性造成了巨大的危害。通常，前列腺癌发展较为缓慢而易于治疗。去势治疗是治疗前列腺癌的标准治疗方式之一。然而由于去势治疗后发展的抵抗一直缺乏相应的治疗靶点，也是前列腺癌治疗中的瓶颈。其中，大部分的去势抵抗患者最终转变为转移性去势抵抗，而转移是导致前列腺癌患者死亡的主要原因。因此，前列腺癌的侵袭转移成为诊断和治疗的重点研究对象，而独立于雄激素信号通路和去势抵抗的新靶点逐步成为前列腺癌领域的研究热点。

近日，中国科学院苏州生物医学工程技术研究所高山实验室在Cancer Research
发表研究论文“ Cholesterol induces epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells by suppressing degradation of EGFR through
APMAP ”，发现膜蛋白APMAP在前列腺癌侵袭转移中的重要功能以及调控EGFR(epidermal growth factor receptor，表皮生长因子，该基因是多种肿瘤的驱动突变)的分子机制。同时，APMAP调控的这一通路独立于雄激素信号通路，可能为去势抵抗的前列腺癌患者的治疗提供新靶点。

胆固醇促进了前列腺癌的高度进展，而抑制胆固醇合成的他汀类药物则降低了前列腺癌患者的死亡率。为了系统性地研究胆固醇在前列腺癌中的作用，研究人员在前列腺癌细胞中添加胆固醇或他汀药物。发现胆固醇能够诱导侵袭转移过程中的重要生物学过程，即上皮-间质转化。上皮-间质转化指侵袭转移力弱的上皮来源的肿瘤细胞转化成侵袭转移力强的间质样肿瘤细胞的过程。其中ERK信号(extracellular regulated protein kinases，细胞外调节蛋白激酶)通路在胆固醇刺激后显著激活。相反，抑制ERK信号通路则显著降低了胆固醇诱导的上皮-
间质转化能力，说明ERK信号通路是胆固醇发挥作用的主要通路。

接着，研究人员通过高通量转录组测序与生物信息学分析，发现胆固醇在前列腺癌中上调了多个脂筏相关的生物学过程(脂筏是指细胞膜表面的富含胆固醇和鞘磷脂的微结构，其在细胞膜表面类似于木筏漂浮于水面上)。通过脂筏的蛋白组学分析发现胆固醇能够诱导APMAP和EGFR在脂筏中的表达。APMAP是脂肪细胞相关膜蛋白，最早被发现与脂滴生成和脂肪细胞分化有关。近年来，有论文报道其和结肠癌转移有关，也有论文报道其在前列腺癌患者血液中表达量显著上升。敲低APMAP后，胆固醇诱导EGFR和ERK通路上调的能力被完全抑制。进一步发现，APMAP敲减抑制了胆固醇诱导的细胞侵袭和迁移，而过表达APMAP则促进了前列腺癌的侵袭和迁移，而这一表型可以被EGFR抑制剂所抑制。在动物实验中，喂养高胆固醇的小鼠出现了明显的前列腺癌肝转移，而敲减APMAP的前列腺癌细胞则表现出相对较低的肝转移。而且这个过程并不依赖于雄激素信号通路的状态，说明其是一个独立的介导转移的通路。因此，研究人员确认高胆固醇诱导前列腺癌上皮-间质转化是通过上调APMAP表达量，进而激活EGFR/ERK通路实现的。

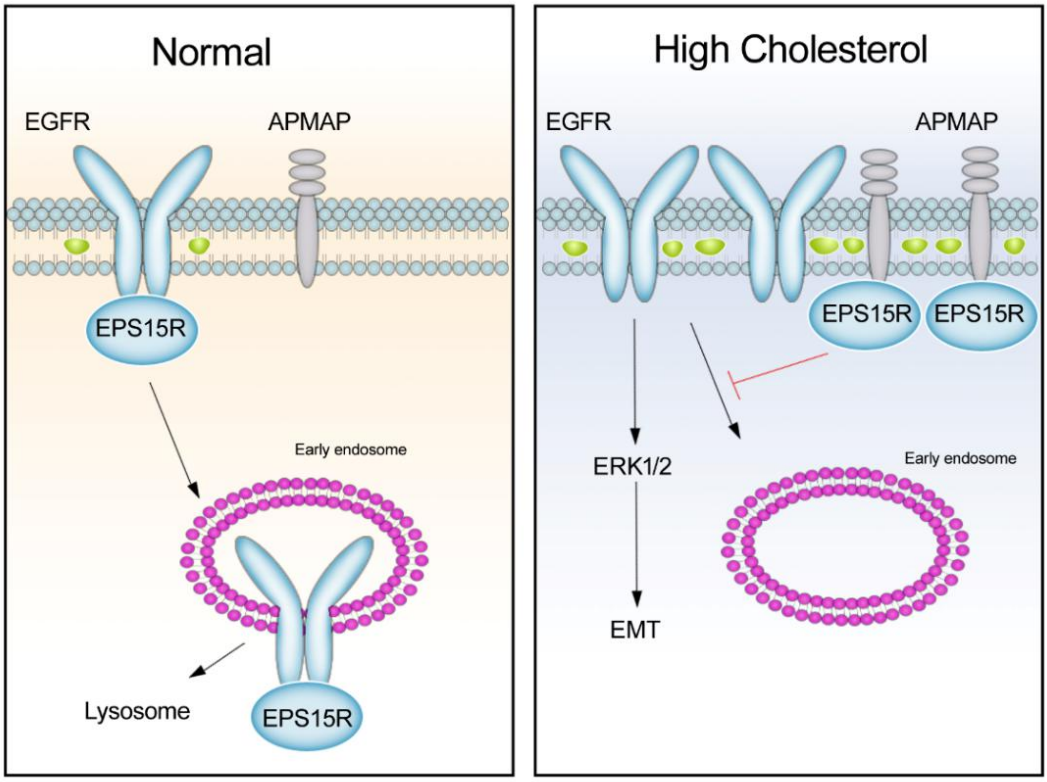
随后，研究人员对胆固醇上调EGFR蛋白的机制进行探索。胆固醇并不影响EGFR的mRNA表达量，而是通过抑制EGFR的溶酶体途径的降解从而导致其高表达。EGFR在细胞表面被激活后，被网格或小窝内吞，进入早期内体，随后进行分选，激活的EGFR进入晚期内体，最终进入溶酶体降解。因此，研究人员首先对EGFR在早期内体中的定位进行探索，发现胆固醇抑制了EGFR在早期内体的定位，而敲减APMAP则促进了胆固醇诱导EGFR在早期内体的定位。因此，研究人员确认胆固醇诱导APMAP高表达，从而抑制EGFR的内吞。

为了探索APMAP参与EGFR内吞的分子机制，研究人员利用共免疫沉淀技术鉴定上百个潜在的APMAP结合蛋白，发现APMAP和大量囊泡运输相关的蛋白相关，暗示其在内吞潜在的作用。其中一个结合蛋白EPS15R，被证实介导EGFR的内吞和降解。进一步研究人员通过免疫沉淀与免疫印迹验证了APMAP与EPS15R的结合，并通过免疫荧光展示了两种蛋白的共定位。同时，研究人员发现胆固醇能够增加APMAP和EPS15R的结合，从而稳定了EGFR的表达。而EPS15R的敲减也下调了APMAP对EGFR内吞的抑制作用。

在临床样本中，研究人员发现APMAP的mRNA在多种肿瘤中表达上调，在前列腺癌中表达明显高于癌旁组织。同时，通过组织芯片发现APMAP蛋白在中国前列腺癌患者组织中也显著高表达。然而，在去势抵抗的前列腺癌细胞系、小鼠移植瘤和去势抵抗患者中，APMAP的表达量没有明显改变，暗示了APMAP基因独立于去势抵抗过程。

综上所述，患者在高胆固醇条件下，APMAP会竞争性结合EPS15R，从而抑制了EGFR的内吞，进一步激活ERK信号通路，导致了上皮-
间质转化(下图)。而且这一过程是独立于雄激素信号通路，是一个全新的潜在治疗靶点。

据悉，该文的第一作者为苏州医工所副研究员蒋思远，博士生王雪彤等参与了该文的研究，苏州医工所研究员高山为该文的通讯作者。课题得到军科院研究员叶棋浓的指导。



High cholesterol inhibits EGFR internalization by promoting APMAP competitively binding with EPS15R, which in turn activates ERK1/2, resulting to the epithelial to mesenchymal transition.

苏州医工所发现前列腺癌新靶标

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发