

ACK₁ 在前列腺癌中的作用及雄激素受体靶向研究进展

李玉涵 胡宸 张锦梁 思肖浣雲 何坤暉*
(长沙医学院, 湖南长沙 410219)

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目, 项目编号(教高司函【2020】13号-S20201082300); 湖南省大学生创新创业训练计划项目, 项目编号(湘教通【2020】191号-3890); 长沙医学院大学生创新创业训练计划项目, 项目编号(长医教(2020)26号-009)

活化的 Cdc42 激酶 1 (ACK₁) 是一种非受体酪氨酸激酶, 最初通过与 GTP 结合的小 GTP 酶 Cdc42 结合而被鉴定。ACK₁ 在人体中广泛表达, 可被 EGFPDGF-TGF-β 等多种细胞外生长因子激活, 激活的 ACK₁ 通过与下游效应子相互作用并使其磷酸化来介导信号级联反应。因此, 本文主要就以近些年 ACK₁ 在前列腺癌(PC)中相关研究进行综述。

前列腺癌(prostatic cancer, PC)为男性常见实质性肿瘤之一, 约占男性肿瘤的 15%, 位居男性高发肿瘤的前三位, 研究指出家族遗传型 PC 患者发病年龄早于非遗传型患者。Cdc42 相关酪氨酸激酶 1 (activated cdc42-associated tyrosine kinase 1, ACK₁) 活化后促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 与恶性肿瘤的发生和预后密切相关。因此, 本文主要就近些年 ACK₁ 在 PC 中相关研究进行综述。

1 ACK₁ 与雄激素受体概述

1.1 ACK₁ 的生物学功能

ACK₁ 是一种功能强大的 TKS, 参与多种信号通路, 在调节细胞分裂周期、细胞骨架、细胞增殖和运动等方面发挥着重要作用。ACK₁ 蛋白的基本结构包含酪氨酸激酶催化结构域、SH3 结构域 (Sthomology 3 domain)、Cdc42 作用结构域 (CRIB)、脯氨酸的羧基末端。ACK₁ 能与一系列蛋白如 PI3K、Dbl、Nck、Urb2、SH3PX1、Hck 以及 HSH2 等结合, 通过酪氨酸磷酸化而被激活。在其单体状态下, ACK₁ 是一种自抑制状态。ACK₁ 的激活依赖于 N 端 SAM 结构域, 然后 SAM 结构域驱动 ACK₁ 进入质膜形成二聚体或多聚体, 从而增加局部浓度, 促进 ACK₁ 的激活, 当 ACK₁ 完全激活后, 将被泛素化。此外, ACK₁ 还可被配体激活, 如表皮生长因子受体、AXL 受体酪氨酸激酶、C-Mer 原癌基因酪氨酸激酶、血小板衍生生长因子受体。本次调查研究, 通过了医院医学伦理委员会的批准, 入选者均知情且签署了同意书。

1.2 雄激素受体的作用机制

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 基因位于 X 染色体 Q12 上, 包含 8 个外显子, 编码 919 个氨基酸, 分子量为 110kDa。AR 蛋白属于核受体超家族, 包括 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD)、配体结合域 (ligand binding domain, LBD)、N-terminal domain (N-terminal domain, NTD) 和 hinge domain (H), NTD 包含 AF-1, 包括 tau-1 和 tau-5。调节 AR 活性; LBD 具有类似 AF-1 的转录激活功能, 称为 AF-2; DBD 包含两个锌指结构, 一种参与雄激素反应元件的结合, 另一种参与 AR 二聚体的形成; DBD 和 H 与雄激素受体的核定位有关。在经典的 AR 信号通路中, AR 与雄激素结合, 通过调控相关靶基因的表达参与细胞生命活动。

2 ACK₁ 与前列腺癌的关系

2.1 ACK₁ 可调节前列腺癌中的雄激素受体

ACK₁ 磷酸化位于 AR 转录起始位点上游的组蛋白 H4 Tyr88,

WDR5/MLL2 复合体能够识别磷酸化的 H4 并刺激 AR 的转录和翻译, 上调 AR 表达是最终的结果。此外, ACK₁ 与 AR 的相关研究表明, ACK₁ 结合 AR 并在两个不同的位点 Tyr-267 和 Tyr-363 直接磷酸化 AR, 两者都位于反式激活结构域内, 促进雄激素非依赖性转录激活 AR。ACK₁ 在 AR 转录起始位点上游的 Tyr-88 位点磷酸化组蛋白 H4, 导致 AR 转录增加。激活的 ACK₁ 促进 LNCaP 和 LAPC-4 前列腺异种移植肿瘤的雄激素非依赖性生长、雄激素应答增强剂的 AR 募集以及雄激素缺乏时雄激素诱导的基因表达。Heregulin 介导的 HER2 酪氨酸激酶活化导致 ACK₁ 激活和 AR 磷酸化, ACK₁ 则通过直接磷酸化 AR 反式激活结构域中的 Tyr-267 和 Tyr-363 来促进 AR 的激活以及 AR 与雄激素反应元件 (ARE) 的结合。在 AREs 处结合的 ACK₁ AR 复合物可导致雄激素诱导的基因表达, 参与调控多种 p53 依赖性 DNA 损伤信号通路相关蛋白的转录, 如 p300、MDM2 和 ATM。抑制雄激素不能促进前列腺异种移植肿瘤的雄激素依赖性生长。

2.2 ACK₁ 在前列腺癌细胞系中存在的意义

ACK₁ 在细胞的增殖、运动以及侵袭中起着重要作用。研究表明, ACK₁ 参与多种信号转导途径: ACK₁ 可以直接或间接激活表皮生长因子 (EGF)、血小板衍生因子 (PDGF)、胰岛素或热休克蛋白等, 再与其下游基因 Dbl、RasGRF1、Nck 等多种蛋白分子相结合, 并使其发生酪氨酸磷酸化激活, 进而参与细胞生长周期调控、细胞骨架重排和细胞运动迁移等。Mahajan NP 等发现 ACK₁ 不仅在人 PC 中表达, 还促进 LNCaP 和 LAPC-4 异种移植肿瘤的生长。当 ACK₁ 沉默时, 还能抑制神经生长因子依赖性 AR 的酪氨酸磷酸化、激素刺激基因的表达和 AR 的聚集。ACK₁ 磷酸化 AR 蛋白的激活位点分别位于激活区 Tyr-267 和 Tyr-363。在他们构建的移植瘤模型中, AR 表达的点突变可以抑制由 ACK₁ 驱动的肿瘤生长。

3 ACK₁ 与其他癌的关系

ACK₁ 在乳腺癌中高表达, ACK₁ 的激活能促进乳腺癌细胞的迁移与侵袭。有研究表明 ACK₁ 作为 Cdc42 的重要下游蛋白, 可以通过 SH3 结构域与 BCAR 1 (breast cancer antiestrogen resistance 1) 的 SH3 结构域相互作用, 直接磷酸化其底物结合结构域位点从而促进 Cdc42 依赖性的细胞迁移。Cdc42 van der Horst EH 等发现 ACK₁ 在乳腺癌细胞株中过表达可增加这些细胞在体外和体内的侵袭表型, 增加小鼠转移性乳腺癌模型的死亡率。

4 小结

综上所述, ACK₁ 抑制剂在多种肿瘤中可抑制肿瘤生长转移, 具有广阔的临床应用前景, 同时 ACK₁ 的 T284 磷酸化作为标志物也具有重要的临床诊断价值。由于目前开发的 ACK₁ 抑制剂大多存在血浆清除速率较快、口服生物利用度较差等问题, 因此, 研发 ACK₁ 变构抑制剂, 有望成为一种新型的 ACK₁ 抑制剂。
通讯作者: 何坤暉

上接第 26 页

肠刺激大, 使胃肠负担加重, 还可致便秘、呕吐等不适。这样不但不能大补, 而且还会伤身。康复期时应该吃一些易消化的食物。

2.4 脑外伤之后回到受伤之前的状态

脑外伤是脑部受伤, 治疗和恢复是一个漫长的过程, 不宜过于急躁, 应该听从医生的嘱咐, 积极配合医院进行康复治疗, 这样才有利于患者更快的康复。

2.5 脑外伤患者在恢复期, 家属什么都不让做。

脑外伤患者在恢复期间, 家属应该帮助并鼓励患者做一些力所能及的事情。脑外伤患者常伴随着不同程度的后遗症, 如语言障碍、听力障碍、肢体活动障碍、记忆力减退、失眠、易怒等等。但是这些后遗症不是靠“养”就可以恢复的, 家属应该让患者正常的生活, 树立信心, 这样才利于患者重新回归家庭、回归社会。