

拓扑异构酶 II α 在前列腺癌中的研究进展*

牛吉瑞¹ 纪志刚^{2△}

[摘要] 拓扑异构酶 II α (TOP2 α) 是控制 DNA 拓扑状态和细胞增殖的一类酶蛋白。它可能成为一种新型前列腺癌 (PCa) 的标记物, 同时可以较好地评估 PCa 患者的预后。将有助于预测 PCa 预后、评估疗效及降低医疗成本。本文将对该标记物的特点及临床应用作一综述。

[关键词] 前列腺癌; 肿瘤标记物; 拓扑异构酶 II α

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.02.018

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Update of topoisomerase II α for prostate cancer

NIU Jirui¹ JI Zhigang²

(¹Department of Urology, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin, 150036, China; ²Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College)

Corresponding author: JI Zhigang, E-mail: jzg1129@medmail.com.cn

Abstract Topoisomerase II α , a zymoprotein, controls DNA topological structure and cell cycle progression. This enzyme may be a tumor marker of cell proliferation in prostate cancer. It evaluates the prognosis of prostate cancer very well, so it is helpful for us to prognosticate prostate cancer, evaluate the treatment and reduce the medical cost. This article reviews the characteristic of the marker and its clinical application.

Key words prostate cancer; tumor marker; topoisomerase II α

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性常见的恶性肿瘤之一, 呈逐年上升的趋势^[1]。而 PCa 治疗的方式包括前列腺癌根治术、腹腔镜前列腺癌根治术、粒子植入术、内分泌治疗、化疗等多种治疗方式。然而对这些治疗方式的选择目前存在较多缺陷。尤其在我国 PCa 的发生率较低, 但致死率高^[2]。目前临床常用的肿瘤标记物为前列腺特异性抗原 (PSA)。PSA 对肿瘤早期发现、确定分期已产生积极的影响。PSA 提高了 PCa 的诊断率, 降低了 PCa 死亡率。但其弊端也逐渐显现。首先 PSA 的灵敏度偏低, 在总 PSA < 4.0 ng/ml 时, PCa 穿刺活检率为 15.2%; 其次 PSA 的特异性偏低, 在血 TPSA 处于 4~10 ng/ml 时, 前列腺穿刺活检的阴性率为 78%^[3]。因此, PSA 作为 PCa 的标记物尚存在缺陷, 临床上仍需要找到一种新的且准确率更高的 PCa 的肿瘤标记物。近年来, 拓扑异构酶 II α (topoisomerase II α , TOP2 α) 在 PCa 临床研究中取得了一系列新进展。这也许为将来 PCa 的诊疗提供了一条新的途径, 现综述如下。

1 DNA TOP2 α 的一般特征

拓扑异构酶 II 具有 α 亚基和 β 亚基, TOP2 α 可以降低 DNA 的超螺旋和扭转。在 DNA 的超螺旋

和扭转过程中, DNA 形成了一个双链缺口, TOP2 α 可使双链 DNA 通过这个缺口, 然后重新连接断裂的 DNA 链, 从而达到解开超螺旋的目的, 进一步为解链复制等做准备^[4]。TOP2 α 的蛋白编码定位于人类 17 号染色体 (17q12-22) 上, 它是一些化疗药物的特定靶点^[5]。TOP2 α 是一种控制 DNA 拓扑异构酶结构和细胞周期增殖的核心酶^[6]。它产生一种 DNA 链接蛋白阀门, 该阀门可使另一条染色体通过。而这个 DNA 链接蛋白阀门主要作用于 DNA 的解旋、细胞周期后期染色体分离和 DNA 复制^[7]。TOP2 α 是一种正常细胞和肿瘤细胞增殖的标记物^[8]。

研究 TOP2 α 分子结构能更好地深入了解其作用机制。TOP2 α 含 1 531 个氨基酸残基^[9]。TOP2 α 在 N-末端 ATP 酶区域和中央核心区域。TOP2 α 的表达具有周期依赖性, 一般在 G₂/M 期达到顶峰, 所以在胚胎干细胞等快速分裂的细胞中表达较高, 而在不分裂的细胞中表达较低。因此, TOP2 α 是正常细胞和肿瘤细胞增殖的标记物。

2 TOP2 α 表达与 PCa

目前研究表明 TOP2 α 高表达普遍发生在恶性肿瘤中, 并非特异的发生在某种肿瘤之中。O'Connor 等^[10]研究发现在恶性肿瘤中, TOP2 α 具有向上调节的机制。pRB 和 p53 是 TOP2 α 的负向调节因子, 而这 2 个调节因子在恶性肿瘤发生时被灭活或者被清除。TOP2 α 的高表达引起 pRB 和

* 基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题 (编号 2017-481)

¹ 黑龙江省医院泌尿外科 (哈尔滨, 150036)

² 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院泌尿外科

△ 审校者

通信作者: 纪志刚, E-mail: jzg1129@medmail.com.cn

p53 的灭活,另外可能引起 TOP2 α 表达升高的机制是 HER2/neu 的编码基因的扩增。HER2/neu 和 TOP2 α 都位于 17 号染色体长臂上,其中 1 个基因的扩增可以同时刺激 2 个基因一同扩增。与此同时, TOP2 α 表达升高。TOP2 α 的高表达意味着细胞增殖快和组织分化差。而梁婷婷等^[11]研究发现在 PCa 细胞中, p53 可以在 mRNA 和蛋白水平调节 TOP2 α 的过程中表达。其研究结果在干扰 PCa 细胞 C4-2 中的 p53 时发现,过表达的 p53 可以调节 TOP2 α 的转录水平。TOP2 α 的蛋白表达水平明显下降,增殖细胞百分比从 $(21.54 \pm 1.44)\%$ 下降至 $(13.78 \pm 0.47)\%$ ($P < 0.05$)。同时在 PCa 细胞 C4-2 中过表达 TOP2 α 后,增殖细胞的百分比从 $(20.84 \pm 2.08)\%$ 上升至 $(33.36 \pm 3.24)\%$ 。该研究发现 TOP2 α 和 PCa 的增殖能力有密切关系。TOP2 α 表达越高, PCa 细胞的增殖能力越强,而在 TOP2 α 低表达时, PCa 细胞的增殖能力也逐渐降低。在不同的恶性肿瘤中, TOP2 α 的表达越高,往往代表着患者的预后越差。王全志等^[12]对胆囊腺瘤样增生(29 例)、慢性胆囊炎(52 例)、胆囊低级别上皮内瘤变(21 例)、胆囊高级别上皮内瘤变(19 例)和胆囊浸润性腺癌(64 例)进行研究,研究发现胆管腺癌中 TOP2 α 的表达 $(76.56, 49/64)$ 明显高于慢性胆囊炎 $(3.85\%, 2/52)$ 、低级别上皮内瘤变 $(28.5\%, 6/21)$ 和高级别上皮内瘤变 $(52.63\%, 11/19)$ ($P < 0.05$)。王晶等^[13]对 199 例子宫颈石蜡样本进行研究,包括子宫颈鳞状细胞浸润癌 106 例,高级别和低级别子宫上皮内瘤变各 30 例,子宫颈正常组织 33 例。研究发现 TOP2 α 阳性表达率在子宫颈鳞状细胞浸润癌中为 97.2%,与高级别子宫上皮内瘤变 (73.3%) 、低级别子宫上皮内瘤变 (66.7%) 及在正常子宫颈组织(不表达)中比较,其差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。虽然 PCa 的发生机制尚不明确,但是已经确定的 PCa 的危险因素包括年龄、遗传和种族^[14]。目前 TOP2 α 在 PCa 发生发展中的确切作用尚不明确。

3 TOP2 α 与 PSA 和 Gleason 评分的关系

在 TOP2 α 高表达的患者中,常伴随着血 PSA 水平的升高和 PCa 病理的 Gleason 高分^[15]。事实上,从癌细胞增殖的角度来看,癌细胞快速增殖患者预后差。Gleason 评分是 PCa 预后的重要指标。de Resende 等^[16]对 193 例 PCa 患者拓扑异构酶表达情况、PSA 及 Gleason 评分的关系进行研究。研究发现, TOP2 α 高表达、PCa Gleason 的高评分和 PSA 的高水平有正相关性 ($P = 0.018, P = 0.011$),并且 TOP2 α 表达高的患者,其生化复发期短于 TOP2 α 表达低的患者 ($P = 0.001$)。研究结果发现,检测 TOP2 α 的表达水平对预后判断有着

重要的参考价值。根据 TOP2 α 的水平,可以选择最佳的治疗方式。Hughes 等^[17]研究发现, TOP2 α 高表达的患者, Gleason 评分越高,越容易发展为去势抵抗性前列腺癌。研究表明,在良性前列腺增生和 Gleason 评分 6 分的患者中 TOP2 α 也表达,但 TOP2 α 的表达差异无统计意义。而 Gleason 评分为 7 分或 8~10 分的患者与良性前列腺增生和 Gleason 评分 6 分的患者在 TOP2 α 表达上存在明显差异,其中以 Gleason 评分 8~10 分的 PCa 患者存在显著差异。伴随着 Gleason 评分的增高和激素不敏感性 PCa 发生 TOP2 α 高表达,这些结果表明进展性 PCa 应用于 TOP2 α 基因靶向化疗药物中有可能会取得良好的治疗效果。本研究小组回顾性分析了 58 例前列腺患者的病理切片,其中 30 例确诊为 PCa(PCa 组), 28 例为良性前列腺增生(良性前列腺增生组)。结果发现 PCa 组中 26 例 (86.7%) 阳性表达,而良性前列腺增生组中 5 例 (17.9%) 阳性表达,两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 27.560, P < 0.05$)。研究发现 PCa 组的 TOP2 α 表达增高,并且 Gleason 评分高的患者 TOP2 α 表达增高^[18]。

4 TOP2 α 与进展性 PCa

Faggad 等^[19]研究表明在 PCa 患者中 TOP2 α 高表达而生存率减低,并且 TOP2 α 的表达水平增高与肿瘤细胞增殖速度加快有关。肿瘤细胞快速增殖导致肿瘤恶性度增加。虽然 TOP2 α 的增殖在恶性肿瘤增殖中较为常见,但是它不是肿瘤的特异指标。TOP2 α 表达增高导致细胞快速增殖以及肿瘤组织分化降低。在恶性肿瘤细胞中,拓扑异构酶蛋白过度表达不仅反映了细胞的增殖特点,而且反映了恶性的转变和去极化的质性改变的特点。目前为止,研究表明 TOP2 α 的高表达是 PCa 预后差的指标之一。Schaefer-Klein 等^[20]研究发现 TOP2 α 在进展性 PCa 往往表达增高,而 TOP2 α 高表达时 PCa 肿瘤分化差,并且在去势抵抗性前列腺癌中, TOP2 α 表达水平增高。去势抵抗性前列腺癌由于激活雄激素受体网络,因此仅仅抗雄治疗无效。TOP2 α 靶向药物能更加有效地杀死去势抵抗的前列腺癌细胞。同时,研究发现 TOP2 α 增强雄激素信号,进而促进肿瘤细胞进展。目前为止, PCa 的临床检查指标不能有效地确定进展性 PCa。而进展性 PCa 是影响患者死亡率的重要指标。而 Labbé 等^[21]认为 TOP2 α 为早期诊断进展性 PCa 提供了一种新的检测方式。

5 TOP2 α 与药物

Top II 抑制剂是一类以 Top II 为靶点的抗肿瘤药物。与大多数酶靶向抗癌药物相比, Top II 抑制剂作用途径比较难以察觉。Top II 抑制剂通过

增加裂解复合体的浓度,从而杀伤细胞,而不是普通酶靶药物抑制酶的活性。研究发现 Top II 在细胞中的关键作用,对该类化合物的研究一直是抗肿瘤药物研发的热点之一。目前已上市的拓扑异构酶 II 抑制剂有依托泊苷、替尼泊苷、多柔比、伊达比星、表柔比星和米托蒽醌等^[22]。米托蒽醌是拓扑异构酶 II 抑制剂,并且是目前 PCa 化疗的常用药物,可有效缓解患者的骨痛症状,改善患者的生活质量,对激素抵抗性 PCa 患者的有效率为 59.5%^[23]。目前尚无特异性肿瘤指标来选择这类患者,而是根据临床医生的经验去掌握时机。以蒽环类为基础的新辅助化疗疗效显著,其作用的靶点为 TOP2 α ^[24]。TOP2 α 异常可以作为化疗反应的预测因素^[25]。

6 展望

目前 PCa 的发生发展机制尚不明确,目前已确定的 3 个因素分别是年龄、种族和遗传。检测血清 PSA、TNM 分期、Gleason 评分和目前应用的其他检测手段都不能准确预测 PCa 的进展情况。随着目前科技的进步、分子生物学、基因技术的发展,越来越多的 PCa 标记物将被发现。目前 PCa 的生物学的不确定性对广大泌尿科医生来说仍然是巨大的挑战。部分患者的病情不治疗、不进展,而部分患者的病情则呈进行性发展。如何判断进展性 PCa 是现在 PCa 治疗中的一个难题。Labbé 等^[21]研究发现 TOP2 α 在 PCa 中可以作为靶向药物治疗的敏感靶点,如检测 TOP2 α 增高时,应用靶向药物治疗效果更好,而 TOP2 α 可能为 PCa 的辅助或新辅助靶向药物治疗提供了检测的依据。而越来越多的研究表明, TOP2 α 在 PCa 的病因、诊断及预后指标的研究中有重大的意义,它有可能成为 PCa 的预后指标。TOP2 α 具有广泛的应用前景,可以提高患者的远期生存率生活避免治疗的盲目性。总之, TOP2 α 在 PCa 的临床应用中有广阔的应用前景。

[参考文献]

- 于茵,牛吉瑞,李红松. 前列腺癌标记物的现状研究[J]. 中国男科学杂志,2014,28(11):70—72.
- Baade P D, Youlden D R, Cramb S M, et al. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region[J]. Prostate Int, 2013, 1(2):47—58.
- 年新文,任善成,许传亮,等. 前列腺早期诊断标记物的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(9):852—856.
- Mirski S E, Bielawski J C, Cole S P. Identification of functional nuclear export sequences in human topoisomerase II α and β [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306(4):905—911.
- Amirnasr A, Verdijk R M, van Kuijk P F, et al. Expression and inhibition of BRD4, EZH2 and TOP2A in neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. PLoS One, 2017, 12(8):e0183155.
- Murphy A J, Hughes C A, Barrett C, et al. Low-Level TOP2A Amplification in Prostate Cancer Is Associated with HER2 Duplication, Androgen Resistance and Decreased Survival[J]. Cancer Res, 2007, 67:2893—2898.
- Wang J, Xu B, Yuan P, et al. TOP2A amplification in breast cancer is a predictive marker of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy efficacy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 135(2):531—537.
- Hasby E A, Saied E M. Immunohistochemical expression of topoisomerase II α and Her-2/neu in prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2008, 20(2):158—167.
- Tsavaris N, Lazaris A, Kosmas C, et al. Topoisomerase I and II α protein expression in primary colorectal cancer and recurrences following 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(2):391—398.
- O'Connor J K, Hazard L J, Avent J M, et al. Topoisomerase II α expression correlates with diminished disease-free survival in invasive breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(5):1411—1415.
- 梁婷婷,王永坤,王尧. 拓扑异构酶 2 α 受抑癌基因 p53 的调控并调节前列腺癌细胞的增殖能力[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(7):1261—1264.
- 王全志,郭艳风,韩芳毅,等. p53 与 DNA 拓扑异构酶 II α 在胆囊腺癌中的表达及临床意义[J]. 南昌大学学报(医学版), 2017, 57(1):30—34.
- 王晶,佟秀琴. 程序性死亡受体 1 配体、拓扑异构酶 II α 及 p16 蛋白在子宫颈癌中的表达及其意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(4):235—240.
- Schröder F H, Hugosson J, Roobol M J, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13):1320—1328.
- Pienta K J, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(10):2005—2012.
- de Resende M F, Vieira S, Chinen L T, et al. Prognostication of prostate cancer based on TOP2A protein and gene assessment: TOP2A in prostate cancer [J]. J Transl Med, 2013, 11:36.
- Hughes C, Murphy A, Martin C, et al. Topoisomerase II- α lpha expression increases with increasing Gleason score and with hormone insensitivity in prostate carcinoma[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(7):721—724.
- 牛吉瑞,于茵,邢兆辉,等. 前列腺癌中拓扑异构酶 II α 的表达及意义[J]. 中国实用医药, 2017, 12(26):35—36.
- Faggad A, Darb-Esfahani S, Wirtz R, et al. Topoisomerase II α mRNA and protein expression in ovarian carcinoma

- noma: correlation with clinicopathological factors and prognosis[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(4): 579—588.
- 20 Schaefer-Klein J L, Murphy S J, Johnson S H, et al. Topoisomerase 2 Alpha Cooperates with Androgen Receptor to Contribute to Prostate Cancer Progression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142327.
- 21 Labbé D P, Sweeney C J, Brown M, et al. TOP2A and EZH2 Provide Early Detection of an Aggressive Prostate Cancer Subgroup [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 7072—7083.
- 22 Bromberg K D, Burgin A B, Osheroff N. A two-drug model for etoposide action against human topoisomerase II α [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 7406—7412.
- 23 朱永锋. 多西他赛/米托蒽醌联合泼尼松治疗激素抵抗性前列腺癌的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(9): 728—730.
- 24 邵牧民, 徐华, 余学问, 等. 基底型乳腺癌中拓扑异构酶 II α 基因状态分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(4): 421—424.
- 25 Monger A, Boonmuen N, Suksen K, et al. Inhibition of Topoisomerase II α and Induction of Apoptosis in Gastric Cancer Cells by 19-Tr II sopropyl Andrographolide [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(10): 2845—2851.

(收稿日期: 2017-09-19)

(上接第 156 页)

- 20 Antonarakis E S, Lu C, Luber B, et al. Clinical Significance of Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA Detection in Circulating Tumor Cells of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With First-and Second-Line Abiraterone and Enzalutamide [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2149—2156.
- 21 Leibrand C R, Price D K, Figg W D. Androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) and drug efficacy in castration-resistant prostate cancer: Biomarker for treatment selection exclusion or inclusion? [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(5): 467—469.
- 22 Delgado P O, Alves B C, Gehrkefde S, et al. Characterization of cell-free circulating DNA in plasma in patients with prostate cancer [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(2): 983—986.
- 23 Ulivi P, Silvestrini R. Role of quantitative and qualitative characteristics of free circulating DNA in the management of patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2013, 36(6): 439—448.
- 24 Bratman S V, Newman A M, Alizadeh A A, et al. Potential clinical utility of ultrasensitive circulating tumor DNA detection with CAPP-Seq [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(6): 715—719.
- 25 Krebs M G, Metcalf R L, Carter L, et al. Molecular analysis of circulating tumour cells—biology and biomarkers [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3): 129—144.
- 26 Gordian E, Ramachandran K, Reis I M, et al. Serum free circulating DNA is a useful biomarker to distinguish benign versus malignant prostate disease [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(8): 1984—1991.
- 27 Helzer K T, Barnes H E, Day L, et al. Circulating tumor cells are transcriptionally similar to the primary tumor in a murine prostate model [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7860—7866.
- 28 丁辉, 吴振启. 核酸检测在前列腺癌诊断中的研究现状 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(9): 857—861.

(收稿日期: 2017-09-12)