

· 综述 ·

PRDM 蛋白在癌症中的研究进展^{*}

喻明 综述, 苏亚娟[△] 审校

1. 哈尔滨医科大学附属第三临床医学院, 黑龙江哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150081

摘要: PRDM 蛋白家族是一个含有 PR 结构域和锌指结构的亚家族, 不仅参与造血, 神经系统的发育, 而且与细胞的增殖, 分化密切相关。越来越多的研究发现 PRDM 蛋白家族成员在不同类型的肿瘤中异常表达, 在癌症发生发展的过程中发挥关键性作用, 有望成为诊断, 预后的指标及治疗的靶点, 具有重要的临床应用价值。因此, 该文阐述了 PRDM 蛋白的结构与功能, 并总结了 PRDM 蛋白在癌症中的作用及其研究进展, 为以后的临床研究提供了新的途径和策略。

关键词: PRDM; 癌症; 癌基因; 抑癌基因**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.020**文章编号:** 1673-4130(2022)07-0860-04**中图法分类号:** R733.1**文献标志码:** A

Research progress of PRDM protein in cancer^{*}

YU Ming¹, SU Yajuan^{2△}

1. Third Clinical Medical College, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang 150081, China

Abstract: PRDM protein family is a subfamily containing PR domain and zinc finger structures, which is not only involved in hematopoiesis and nervous system development, but also closely related to cell proliferation and differentiation. More and more research has found that the members of the PRDM protein family are abnormally expressed in different types of tumors and play a key role in the process of cancer, which are expected to become a index for diagnosis and prognosis, and a target for therapy, with important clinical application value. Therefore, this paper expounds the structure and function of the PRDM protein, and summarizes the role and research progress of the PRDM protein in cancer, which provides new pathways and strategies for future clinical research.

Key words: PRDM; cancer; oncogenes; tumor suppressor genes

癌症已经成为严重威胁人类生命健康的公共卫生事件, 据最新的统计报道, 癌症的总体病死率有所下降, 但是发病率仍居高不下^[1]。癌症的发生与多种因素有关, 其中基因异常改变是重要的影响因素, 癌基因的激活/抑癌基因的失活会诱发疾病, 进而导致癌变。因此, 对其发病机制的研究有重要的临床意义, 有助于疾病的筛查、诊断及预后。研究发现, PRDM 蛋白能够对不同的靶基因进行调控, 影响癌症的发生与发展, 相关研究已受到广泛关注。因此, 本文阐述了 PRDM 蛋白的结构与功能, 并总结了 PRDM 蛋白在癌症中的作用及其研究进展, 为以后的

临床研究提供了新的途径和策略。

1 PRDM 蛋白的结构与功能

PRDM 蛋白家族首先出现在多细胞动物中, 然后在无脊椎动物中扩展, 在灵长类动物和啮齿类动物中进一步复制^[2]。目前, 人类 PRDM 蛋白家族包含 17 个成员, 每个成员发挥不同的作用, 但是其蛋白产物共享保守的 N 端 PR 结构域和不同数量的 C 端锌指结构。其中, PR 结构域与 SET 结构域约有 20%~30% 的同源性, 具有内在的组蛋白甲基转移酶 (HMT) 活性^[3], 具有 HMT 活性的 PRDM 蛋白直接修饰染色质结构, 对基因表达进行调控, 而有些

^{*} 基金项目: 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2018049)。[△] 通信作者, E-mail: suyajuan1977@sina.com。

本文引用格式: 喻明, 苏亚娟. PRDM 蛋白在癌症中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7):860-863.

PRDM 蛋白则与染色质重塑酶/组蛋白乙酰转移酶相互作用,形成染色质结构重塑复合物,间接发挥作用,参与基因表达的调控^[4]。锌指结构则可以介导序列特异性 DNA 或 RNA 结合,使得 PRDM 蛋白具有对 DNA 或 RNA 识别的能力,也可以介导蛋白质-蛋白质相互作用,或在核输入中发挥作用^[5]。

2 PRDM 蛋白在癌症中的作用

PRDM 蛋白可以介导细胞信号诱导的效应,控制生长因子的表达,还可以调控若干过程,例如表观遗传修饰,基因重编程和代谢稳态,影响细胞的增殖和分化及免疫细胞稳态的维持。其中,基因启动子异常甲基化作为表观遗传学的主要内容,与 PRDM 表达的缺失密切相关^[6]。此外,大多数 PRDM 蛋白能够编码具有/不具有 PR 结构域的两个主要分子变体,它们是通过不同启动子的可变剪接/交替使用产生的,具有相反的作用,特别是在癌症中,经常观察到它们表达的失衡,在这种情况下,PRDM 蛋白与癌症的发生,侵袭和转移有关。PRDM 蛋白在肿瘤中的重要作用暗示了 PRDM 蛋白有潜力用作诊断性分子标志物,还可以反映患者的临床结果,作为预后的指标及治疗的靶点。

3 PRDM 蛋白在癌症中的研究进展

3.1 PRDM1 与癌症

PRDM1 能够影响 B 细胞、T 细胞的分化,在恶性淋巴瘤^[7]中可见报道,然而,关于 PRDM1 与其他恶性肿瘤的研究甚少。研究发现乙型肝炎病毒(HBV)感染患者的 PRDM1 水平比感染缓解者和健康对照者显著升高,其中肝细胞癌(HCC)患者的 PRDM1 水平最高,而且高水平的 PRDM1 是肝癌患者死亡的独立影响因素^[8]。因此,PRDM1 与 HBV 感染和 HCC 密切相关,根据 PRDM1 水平的变化程度可以区分 HCC 与其他肝脏疾病,判断患者的预后。PRDM1 在肺癌细胞中低表达,低表达的 PRDM1 能够促进体外肺癌细胞侵袭及体内肺转移,与肺癌患者的不良预后有关^[9]。因此,PRDM1 作为抑癌基因,在肺癌中具有重要的研究价值,可能成为一种预后标志物。PRDM1 在结肠肿瘤类器官中低表达,这是由于 PRDM1 是 p53 的反应基因,PRDM1 通过作用于 p53 而发挥肿瘤抑制作用,p53 发生突变则导致 PRDM1 表达减少^[10]。相反,过表达 PRDM1 可以抑制转录程序,沉默干细胞相关基因的表达,进而抑制癌细胞的增殖,阻止结肠癌类器官在体外的形成和生长,与结肠癌患者的无病生存期正相关。由此可见,PRDM1 表达的重新激活可能作为一种药物作用靶点,为结肠癌的治疗提供新的思路。

3.2 PRDM2 与癌症

PRDM2 位于染色体 1p36,有 13 个外显子,启动子起始位置分别位于外显子 1 和外

显子 6,能够通过两个启动子的差异转录表达两种蛋白 RIZ1 和 RIZ2^[11]。PRDM2 在睾丸生殖细胞肿瘤中低表达,其表达水平的变化受雌二醇和分化剂的调节,能够影响精原细胞 GC-1 的增殖与凋亡^[12]。PRDM2 在垂体腺瘤患者中表达水平低,低表达水平的 PRDM2 预示着患者有更高的侵袭行为风险,更大的肿瘤体积和更短的无进展生存期,然而过表达 PRDM2 可以通过负向调节 c-Myc 的表达来抑制细胞的增殖和侵袭,促进细胞的凋亡^[13]。因此,PRDM2 联合 c-Myc 抑制剂将会为生长激素腺瘤的治疗提供新的选择。TAN 等^[14]发现原发恶性肿瘤组织中 PRDM2 的表达水平比癌旁组织和远端肺组织低,但是甲基化频率却显著升高,PRDM2 的失活受甲基化的影响,还发现吸烟是导致 PRDM2 异常甲基化的重要原因,基因甲基化与非小细胞肺癌的恶性程度相关。白杰等^[15]发现乳腺癌组织中 PRDM2 基因启动子甲基化率显著高于良性组织,差异有统计学意义,而且 PRDM2 甲基化水平随着乳腺癌患者 TNM 分期、组织学分级的增加而升高,与淋巴结转移情况也密切相关。PRDM2 发生甲基化的乳腺癌患者有较差的总体生存率和无进展生存期,提示患者的不良预后。因此,PRDM2 甲基化的检测对癌症的诊断,预后同样有重要的意义。

3.3 PRDM5 与癌症

PRDM5 除了参与血液恶性肿瘤^[16]的发生,还在实体肿瘤中发挥重要作用。蛋白质免疫印迹和免疫组化染色结果显示神经胶质瘤组织中 PRDM5 的表达水平比正常脑组织低,与肿瘤恶性程度呈负相关。Kaplan-Meier 分析结果显示低表达的 PRDM5 与患者预后不良相关,PRDM5 是影响神经胶质瘤患者生存的独立因素。然而抑制 PRDM5 能够促进细胞的增殖,使用小干扰 RNA 敲减 PRDM5 可以减少细胞的凋亡^[17],由此可见,PRDM5 可能是神经胶质瘤的新型治疗靶点。PRDM5 在结直肠癌和胃癌细胞系中沉默表达,但是将 PRDM5 引入癌细胞则会抑制细胞的生长,这表明 PRDM5 在胃肠道癌症中发挥抑癌作用。此外,在 6.6% 的原发性肠癌和 50.0% 的原发性胃癌中可以检测到 PRDM5 甲基化,在非癌组织样本中未检测到 PRDM5 甲基化^[18]。进一步研究发现 PRDM5 的沉默是由组蛋白 H3K27 的 DNA 甲基化或三甲基化介导的,PRDM5 的表观遗传改变可能在胃肠道肿瘤的进展中起关键作用,是一种有用的分子标记。PRDM5 在肺鳞癌组织中也存在甲基化改变,PRDM5 高甲基化是导致基因沉默的主要原因。而且 PRDM5 启动子的甲基化状态与肺鳞癌的分化程度和淋巴结转移密切相关,可以预测肺鳞癌的风险^[19]。用去甲基化药物处理肺鳞癌细胞后发现,

随着 PRDM5 甲基化水平的降低,PRDM5 表达水平升高,可以抑制细胞的增殖和生长。因此,PRDM5 是肺鳞癌的抑癌因子,为肺鳞癌的诊断,预后和治疗带来希望。

3.4 PRDM14 与癌症 PRDM14 主要在生殖细胞和某些多能性干细胞中特异性表达,调控生殖细胞分化,胚胎干细胞全能性^[20],此外,PRDM14 也与癌症进展密切相关。LIU 等^[21]发现 PRDM14 在肺鳞癌和肺腺癌中高表达,在瘤旁组织中低表达,而且 PRDM14 的表达水平与肺癌的分化程度显著相关,PRDM14 的表达水平随着分化程度的增加而增高。ZHANG 等^[22]发现 PRDM14 在原发性肿瘤中的表达增加了 35.65%,在成对转移淋巴结中的表达增加了 39.68%,PRDM14 高表达的非小细胞癌患者有更差的总体生存率和无进展生存期。因此,PRDM14 是患者生存率的独立影响因子,是判断预后的标志物。基质金属蛋白酶(MMPs)和组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)之间的平衡影响细胞外基质降解,这是肺癌转移的重要机制,BI 等^[23]通过刮擦伤口愈合和细胞迁移实验证明了沉默 PRDM14 可以抑制细胞的迁移,下调 MMP1 的表达,上调 TIMP1 和 TIMP2 的表达,PRDM14 被认为是转移性肺癌的潜在治疗靶点。PRDM14 在乳腺癌中表达上调,表达 PRDM14 的乳腺癌细胞具有致癌性,并对化学疗法具有抵抗性,而 PRDM14 的 RNA 干扰能够减少肿瘤的大小及抑制肺部转移^[24]。因此,PRDM14 是新疗法的有效靶点。免疫组化染色结果显示 PRDM14 阳性染色在原发性结直肠肿瘤中表现出异质性,特别是在肿瘤浸润前期,而且 PRDM14 的异常表达与结直肠癌患者的淋巴结转移和疾病分期相关。多变量分析显示 PRDM14 高表达是Ⅲ期结直肠癌患者的独立预后指标,PRDM14 的过表达增加了癌细胞的侵袭性,诱导药物抵抗,并增强了体内致癌性^[25],因此,PRDM14 参与结直肠癌的发生发展和化学耐药性,是预后标志物和治疗靶标。

3.5 PRDM16 与癌症 PRDM16 不仅参与棕色和米色脂肪的分化^[26],还可以调控造血干细胞的分化^[27],最早出现在骨髓增生性疾病和急性髓性白血病中,但是关于 PRDM16 在肿瘤生物学中的作用报道尚少。为了探讨 PRDM16 基因甲基化水平与食管癌的相关性,研究人员通过高通量测序在 PRDM16 启动子区域检测到 97 个 CG 位点的甲基化水平,其中 25 个位点的甲基化水平在癌组织与瘤旁组织间的差异有统计学意义,均为癌组织的甲基化水平高于瘤旁组织,两者甲基化的差值在 0.13~0.26。因此,PRDM16 基因异常高甲基化可能与食管癌的发生相

关,尤其是 PRDM16-1f-14 和 PRDM16-2f-6 位点甲基化,两位点的联合检测对食管癌具有更高的诊断价值^[28]。RNaseq 分析显示 PRDM16 对肾癌转录组具有抑制作用,而 SEMA5B 是一个在肾癌细胞中高表达的 HIF 靶基因,可以促进体内肿瘤的生长,但是 PRDM16 能够抑制 SEMA5B 的表达,进而抑制肿瘤的生长^[29]。这表明 PRDM16 抑制针对 HIF 的基因表达,揭示了 PRDM16 发挥抑癌作用的新机制,对肾癌的治疗具有积极的意义。PRDM16 在肺腺癌中表达下调,其表达水平的变化与患者的 TNM 分期和淋巴结转移情况相关,而且 PRDM16 表达水平低的肺腺癌患者有更短的总体生存期^[30]。进一步研究发现过表达 PRDM16 能够通过抑制 Mucin-4 的转录来抑制癌细胞的上皮间质转化,这证明了 PRDM16 是转移抑制因子和肺腺癌的预后指标及治疗靶点。

4 小结与展望

PRDM 蛋白与癌症的研究结果预示了其在癌症管理中的潜在价值,可以作为诊断或预后的有效工具及治疗干预的新目标。但是 PRDM 蛋白的研究尚处于初始阶段,仍面临许多挑战,例如,针对 PRDM 蛋白的作用机制的研究还不够深入,PRDM 蛋白与疾病进展和治疗反应之间的潜在关联尚不了解,而且 PRDM 蛋白在肿瘤耐药方面的报道甚少。未来应该关注 PRDM 蛋白的靶基因及其同工型,以此对 PRDM 蛋白进行更全面的研究,优化 PRDM 蛋白在癌症中的应用价值。

参考文献

- [1] HENLEY S J, WARD E M, SCOTT S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics[J]. Cancer, 2020, 126(10): 2225-2249.
- [2] FUMASONI I, MEANI N, RAMBALDI D, et al. Family expansion and gene rearrangements contributed to the functional specialization of PRDM genes in vertebrates [J]. BMC Evol Biol, 2007, 7(1): 187.
- [3] WU H, MIN J, LUNIN V V, et al. Structural biology of human H3K9 methyltransferases[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8570.
- [4] DI TULLIO F, SCHWARZ M, ZORGATI H, et al. The duality of PRDM proteins: epigenetic and structural perspectives[J]. FEBS J, 2022, 289(5): 1256-1275.
- [5] OGO O A, TYSON J, COCKELL S J, et al. The zinc finger protein ZNF658 regulates the transcription of genes involved in zinc homeostasis and affects ribosome biogenesis through the zinc transcriptional regulatory element [J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(6): 977-987.
- [6] CASAMASSIMI A, RIENZO M, DI ZAZZO E, et al.

- Multifaceted role of PRDM proteins in human cancery [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2648.
- [7] 刘菊梅, 梁丽, 黄思夏, 等. 抑癌基因 PRDM1 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤-鼻型中的表达及其与 PI3K/AKT 通路活化的关系 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(12): 1010-1016.
- [8] LI N, FAN X, WANG X, et al. PRDM1 levels are associated with clinical diseases in chronic HBV infection and survival of patients with HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 73(1): 156-162.
- [9] ZHU Z, WANG H, WEI Y, et al. Downregulation of PRDM1 promotes cellular invasion and lung cancer metastasis[J]. Tumour Biol, 2017, 39(4): 1-9.
- [10] LIU C, BANISTER C E, WEIGE C C, et al. PRDM1 silences stem cell-related genes and inhibits proliferation of human colon tumor organoids[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(22): 5066-5075.
- [11] SORRENTINO A, RIENZO M, CICCOCICOLA A, et al. Human PRDM2: structure, function and pathophysiology[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2018, 18(3): 71-73.
- [12] DI ZAZZO E, PORCILE C, BARTOLLINO S, et al. Critical Function of PRDM2 in the Neoplastic Growth of Testicular Germ Cell Tumors[J]. Biology(Basel), 2016, 5(4): 1-12.
- [13] WEI D, YIYUAN C, QIAN L, et al. The absence of PRDM2 involved the tumorigenesis of somatotroph adenomas through regulating c-Myc [J]. Gene, 2020, 737(1): 144456.
- [14] TAN S X, HU R C, XIA Q, et al. The methylation profiles of PRDM promoters in non-small cell lung cancer [J]. Onco Targets and Therapy, 2018, 11(1): 2991-3002.
- [15] 自杰, 张晓宇, 康晓宁, 等. 乳腺癌中 PRDM2、PRDM5、PRDM16 的甲基化检测及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(3): 63-67.
- [16] ZHOU P, CHEN X, LI M. Overexpression of PRDM5 promotes acute myeloid leukemia cell proliferation and migration by activating the JNK pathway [J]. Cancer Med, 2019, 8(8): 3905-3917.
- [17] WANG X, CHANG H, GAO G, et al. Silencing of PRDM5 increases cell proliferation and inhibits cell apoptosis in glioma[J]. Int J Neurosci, 2020, 17(1): 1-10.
- [18] WATANABE Y, TOYOTA M, KONDO Y, et al. PRDM5 identified as a target of epigenetic silencing in colorectal and gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(16): 4786-4794.
- [19] TAN S X, HU R C, TAN Y L, et al. Promoter methylation-mediated downregulation of PRDM5 contributes to the development of lung squamous cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2014, 35(5): 4509-4516.
- [20] SYBIRNA A, TANG W W C, PIERSON S M, et al. A critical role of PRDM14 in human primordial germ cell fate revealed by inducible degrons [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1282.
- [21] LIU B B, ZHANG S Y, HUI L P, et al. Relationship between the expression of PRDM14 in non-small cell lung cancer and the clinicopathologic characteristics [J]. Chin J Lung Cancer, 2010, 13(9): 867-872.
- [22] ZHANG T, MENG L, DONG W, et al. High expression of PRDM14 correlates with cell differentiation and is a novel prognostic marker in resected non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 605.
- [23] BI H X, SHI H B, ZHANG T, et al. PRDM14 promotes the migration of human non-small cell lung cancer through extracellular matrix degradation in vitro[J]. Chin Med J(Engl), 2015, 128(3): 373-377.
- [24] TANIGUCHI H, IMAI K. Silencing PRDM14 via oligonucleotide therapeutics suppresses tumorigenicity and metastasis of breast cancer[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1974(1): 233-243.
- [25] IGARASHI H, TANIGUCHI H, NOSHO K, et al. PRDM14 promotes malignant phenotype and correlates with poor prognosis in colorectal cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(7): 1126-1137.
- [26] WANG W, ISHIBASHI J, TREFELY S A, et al. PRDM16-driven metabolic signal from adipocytes regulates precursor cell fate[J]. Cell Metab, 2019, 30(1): 174-189.
- [27] GUDMUNDSSON K O, NGUYEN N, Oakley K, et al. Prdm16 is a critical regulator of adult long-term hematopoietic stem cell quiescence[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(50): 31945-31953.
- [28] 刘顺, 张寅杰, 王换强, 等. PRDM16 基因启动子区甲基化水平与食管癌的关系 [J]. 江苏预防医学, 2018, 29(3): 259-261.
- [29] KUNDU A, NAM H, SHELAR S, et al. PRDM16 suppresses HIF-targeted gene expression in kidney cancer [J]. J Exp Med, 2020, 217(6): e20191005.
- [30] FEI L R, HUANG W J, WANG Y, et al. PRDM16 functions as a suppressor of lung adenocarcinoma metastasis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 35.

(收稿日期: 2021-07-18 修回日期: 2022-03-02)