

• 综 述 •

SWI/SNF 复合体在胃癌发生和免疫治疗中的研究进展*

张江涛 综述, 王春泽, 李径庭, 高小玲[△] 审核

海南省人民医院/海南医学院附属海南医院医学检验中心, 海南海口 570312

摘 要: SWI/SNF 复合体为具有调控转录活性的染色质重塑家族之一, 在调控机体生理功能稳态发挥重要作用。近年来多项研究表明, SWI/SNF 复合体相关基因失调在肿瘤发生发展扮演重要角色, 且具有作为肿瘤免疫检查点疗效生物标志物的潜能。因此, 文章就近年来 SWI/SNF 成员与胃癌临床特征、分子机制和免疫治疗等相关研究展开综述, 为胃癌诊疗提供新见解。

关键词: 染色质重塑; 胃癌; SWI/SNF; 免疫治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.023

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1673-4130(2024)07-0881-08

文献标志码: A

Advances in chromatin remodeling molecules SWI/SNF family in gastric carcinogenesis and immunotherapy*

ZHANG Jiangtao, WANG Chunze, LI Jingting, GAO Xiaoling[△]

Medical Laboratory Center, Hainan Provincial People's Hospital/Hainan Hospital

Affiliated to Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570312, China

Abstract: SWI/SNF complex, one of the chromatin remodeling families with regulated transcriptional activity, plays an important role in regulating the homeostasis of organismal physiological functions. In recent years, several studies have shown that SWI/SNF complex-related gene dysregulation plays an important role in tumorigenesis and development, and has the potential to serve as a biomarker for the efficacy of tumor immune checkpoints. Therefore, this review provides a review of recent studies on the clinical features, molecular mechanisms, and immunotherapy of SWI/SNF members in gastric cancer, with the aim of providing novel insights into the diagnosis and treatment of gastric cancer.

Key words: chromatin remodeling; gastric cancer; SWI/SNF; immunotherapy

肿瘤发生发展是较长且多步骤过程, 涉及癌基因功能激活和抑癌基因突变失活。原癌基因, 如 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) 激活与抑癌基因乳腺癌 1/2 号基因 (BRCA1/2)、肿瘤蛋白 p53 (TP53) 等突变协同导致细胞异常增殖和恶性转化。然而, 机体具有强大的修复错配、控制细胞死亡, 以及抑制原癌基因激活的能力, 可纠正细胞基因组不稳定、阻止细胞恶性增殖。SWI/SNF 复合体不仅参与染色质重塑, 激活或抑制靶基因表达, 而且通过调控异常 DNA 损伤修复维持基因组稳定性。TP53 是研究最广泛的抑癌基因, 其突变与人类一半以上的肿瘤密切相关, SWI/SNF 复合体编码基因作为仅次于 TP53 的抑癌基因, 虽然在多种肿瘤中突变率很高, 但其作用机制尚不明确。

染色质作为 DNA 复制转录的重要载体, 由多个

DNA 和组蛋白结合形成的核小体, 以及少量的非组蛋白和 RNA 组成, 在机体细胞维持代谢、基因组稳定性和正常生命活动具有重要意义。转录因子是机体调控基因表达的重要蛋白, SWI/SNF 复合体通过调控核小体结构和位置影响转录因子与特定双链 DNA 结合这一过程被称为染色质重塑。染色质重塑家族之一的 SWI/SNF 复合体最早在酿酒酵母中发现, 且具有高度保守特性, 其包括 3 个亚成员: cBAF、pBAF 和 ncBAF。这些复合体均由 10~15 个亚基组成, 包含的核心基因有 SWI/SNF 相关基质关联肌动蛋白依赖染色质调控因子亚家族 (SMARC) C1、SMARCC2、SMARCC2、亚家族 a、SMARCA4/BRG1, 或者 SMARCC2、亚家族 a、SMARCA2/BRM (核实结果层次是否正确, 避免歧义), 后二者依赖 ATP 水解产生的能量改变核小体位置, 通过重塑染色质以实现动态调控基因表达^[1]。

* 基金项目: 海南省重点研发计划 (ZDYF2022SHFZ055)。

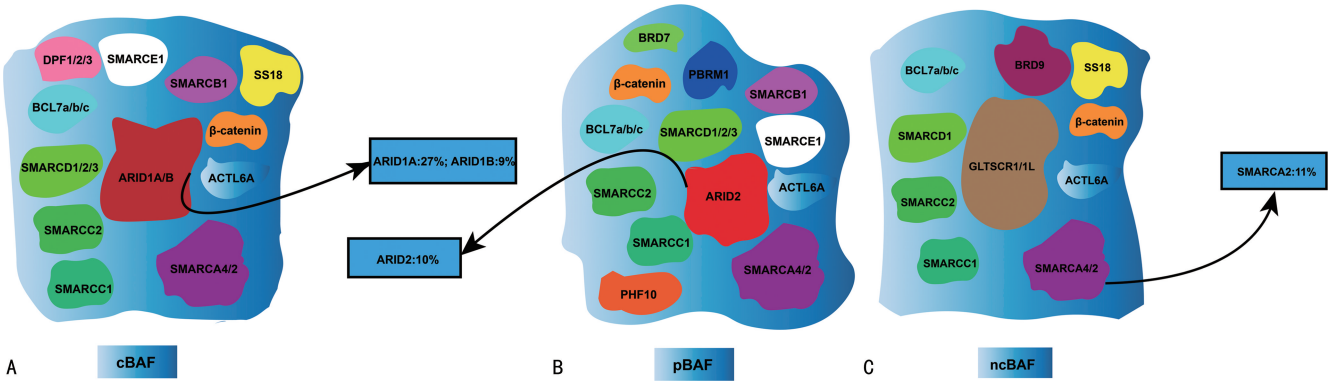
[△] 通信作者, E-mail: gaoxl008@hotmail.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240223.1435.002.html> (2024-02-26)

cBAF 特异性亚基包括转录因子 AT 富集区 1A/B (ARID1A/B),二者在功能上相互排斥;pBAF 特异性亚基包括溴结构域蛋白 7(BRD7)、转录因子 AT 富集区 2(ARID2)、多溴蛋白 1(PBRM1)和 PHD 锌指蛋白 10(PHF10),这些特异性亚基编码的组蛋白尾巴结合叶片可发挥特异性识别组蛋白的功能。ncBAF 特异性亚基为 2018 年发现的新成员,包括溴结构域蛋白 9(BRD9)和神经胶质瘤肿瘤抑制因子候选区基因

1/1L(GLTSCR1/1L)。SWI/SNF 复合体家族成员见图 1。

近年来研究证实,SWI/SNF 亚基成员异常表达参与胃癌的发生发展^[2]。另有报道表明,携带 SWI/SNF 亚基成员突变肿瘤具有良好的免疫疗效特征,以及对免疫检查点抑制剂的敏感性^[3-4]。因此,本文总结 SWI/SNF 复合体相关基因调控胃癌发生发展的分子机制,并评估免疫治疗疗效标志物的可行性。



注:箭头所指内容代表 SWI/SNF 家族在 TCGA 胃癌突变频率前 4 位成员,分别为 ARID1A(27%)、SMARCA2(11%)、ARID2(10%)、ARID1B(9%)。

图 1 SWI/SNF 复合体家族基因

2 SWI/SNF 复合物家族突变或表达在临床中的意义

人类癌症中 SWI/SNF 复合物家族基因平均突变率 19%,仅次于明星抑癌基因 TP53(26%);在胃癌中 SWI/SNF 家族表现出与 TP53 同样的突变频率(36%)^[5],表明其在揭示癌症深层分子机制、寻找精准治疗和免疫治疗的靶点具有重要价值。

2.1 cBAF cBAF 成员 ARID1A 是一种肿瘤抑制基因,定位于染色体 1p35.3 区域,在包括胃癌在内的多种肿瘤中有着高频失活突变^[6]。胃癌样本外显子测序发现,不同亚型胃癌的 ARID1A 突变频率具有差异性,其中在微卫星高度不稳定(MSI)-H 突变频率最高(78%)、错配修复缺陷(MSS)非 EB 病毒(EBV)最低(10%),临床免疫检查点抑制剂主要用于 MSI 型/dMMR 肿瘤患者,ARID1A 突变频率具有作为免疫疗效生物标志物的潜能^[7]。通过整合 PubMed 和 EMBASE 数据库文献的 Meta 分析,结果也证实 ARID1A 突变频率与胃癌 MSI 高度相关($OR = 24.5, P < 0.001$),与 EBV 感染适中相关($OR = 2.6, P = 0.001$)^[8]。研究证实,ARID1A 缺失与胃癌患者不良总生存期、肿瘤分级高和 T 分期增加有关^[9-10]。

ARID1A 的同源蛋白 ARID1B 也属于 cBAF 成员,具有与 ARID1A 相似的功能。值得注意的是,ARID1B 通过 ARID1A 合成致死基因,在 ARID1A 突变癌细胞株中降低 ARID1B 的表达可导致细胞死亡^[11]。因此,

多数携带 ARID1A 突变的癌细胞常表现为至多 ARID1B 一个等位点失活突变。在胃癌中 ARID1B 缺失与淋巴浸润和转移肿瘤结节受累相关。与 ARID1B 相比,ARID1A 具有更强抑癌能力,这可能由于 ARID1A 表达蛋白丰度高,从而发挥主要功能。

2.2 pBAF 定位于 12 号染色体的抑癌基因 ARID2 属于 pBAF 成员。在肝癌中,ARID2 调控甲基化相关基因表达,影响上皮间充质转化(EMT)相关启动子甲基化水平,被证实与肿瘤转移具有高度相关性^[12]。ARID2 在胃癌中亦发挥相似作用,最近研究发现,在胃癌中 ARID2 低表达与高龄、肿瘤晚期、淋巴和静脉浸润,以及转移肿瘤结节受累有关^[13]。

PBRM1 基因定位于 3p21,其编码蛋白属于 pBAF 的重要组成部分。PBRM1 异常表达或者失活突变,介导细胞的生长增殖和迁移分化等生物学特性。有研究发现,PBRM1 在胃癌组织低表达,且随着胃癌病理分期和分级增加而表达下降^[14]。BRD7 和 ncBAF 特异性亚基 BRD9,可与染色质结合的溴结构域结合,从而识别乙酰化组蛋白尾部、促进靶基因的转录。BRD7 是人类癌症肿瘤抑制因子,同时在多种实体瘤组织低表达,可激活 p53 和 Rb 通路防止细胞异常增殖,BRD7 表达水平是胃癌在内的多种癌症的早期诊断指标^[15-16]。PHF10 参与肿瘤发生发展关键在于激活促癌因子和抑制抑癌因子表达。研究发现,circ-0001023 与 miR-409-3p 结合后提高 PHF10 表

达,导致胃癌细胞增殖能力加强且抑制细胞凋亡,潜在机制可能是 PHF10 抑制半胱天冬酶-3(Caspase-3)表达^[17]。

2.3 ncBAF 及其非特异性亚基 ncBAF 是最近发现的 SWI/SNF 复合体成员,包含 3 个特异性亚基 BRD9、GLTSCR1 和 GLTSCR1L。BRD9 在多种肿瘤组织异常高表达,研究发现抑制 BRD9 可减缓胃肠道间质瘤细胞增殖和促进细胞凋亡,BRD9 抑制剂通过 TUF1/ AKT/ GSK-3β/ p65 信号通路诱导 p53 上调凋亡调控因子(PUMA),诱导癌细胞凋亡,PUMA 有助于提高 BRD9 抑制和伊马替尼联合疗效^[18],并且 BRD9 可通过激活催产素信号通路中增强胃癌细胞株

化疗耐药性,而 BRD9 抑制剂(BI9564 或 BI7273)可逆转该效应^[19]。

SMARC、亚家族 b、成员 1(SMARCB1/INI1)编码蛋白属于 pBAF 和 cBAF 的组成部分,其在恶性横纹肌瘤组织中存在突变,在多种肿瘤组织低表达且发挥抑制肿瘤进程功能^[20]。其他非特异亚基成员,如 BRG1(SMARCA4)、BRM(SMARCA2)、SMARCC1、SMARCD1 及 SMARCE1 与患者预后、肿瘤体积、TNM 分期和淋巴转移状态有一定的相关性^[21-25]。这提示 SWI/SNF 复合体成员在指导临床治疗上具有一定价值。SWI/SNF 复合物家族表达与胃癌临床特征的相关性见表 1。

表 1 SWI/SNF 家族成员表达与胃癌发生及其临床特征相关性

SWI/SNF 亚基	基因	抑癌或促癌	临床特征
cBAF	ARID1A	抑癌	低表达 ARID1A 者预后差,其表达与分级 T 分期、MSI 亚型胃癌、静脉浸润、转移肿瘤结节受累和 EBV 感染有关
	ARID1B	抑癌	ARID1B 缺失与淋巴浸润和转移肿瘤结节受累有关
pBAF	ARID2	抑癌	ARID2 的缺失与年龄较大、肿瘤晚期、淋巴和静脉浸润及转移肿瘤结节受累有关
	BRD7	抑癌	—
	PBRM1(BAF180)	抑癌	PBRM1 表达与组织学类型、浸润深度、有无淋巴转移、病理分级和临床 TNM 分期有关
	PHF10	促癌	—
ncBAF	BRD9	促癌	BRD9 表达与胃肿瘤体积相关
BAF/PBAF/ncBAF	BRG1(SMARCA4)	促癌	高表达 BRG1 者预后差
	BRM(SMARCA2)	抑癌	BRM 表达与预后差、肿瘤体积、TNM 分期和淋巴结转移相关
	SS18	—	胃肠道滑膜肉瘤
	SMARCC1	促癌	SMARCC1 表达与肿瘤大小、分化程度、侵袭深度、淋巴结受累和 TNM 分期相关
	SMARCD1	促癌	高表达 SMARCD1 与预后差相关
	SMARCB1(INI1)	—	产 AFP 胃癌和胃横纹肌肉瘤
	SMARCE1	促癌	SMARCE1 表达与预后差相关

注:—表示未检索到相关报道。

3 SWI/SNF 家族基因与胃癌免疫治疗疗效的相关性

3.1 ARID1A 机体免疫系统可降低包括肿瘤在内的多种疾病的发病率,包含以巨噬细胞发挥功能的固有免疫和以 CD8⁺ T 细胞发挥功能的适应性免疫两大类,抗 PD-L1 抗体属于适应性免疫检查点。整合素相关蛋白(CD47)属于免疫球蛋白超家族,广泛在机体组织表达。肿瘤细胞表面 CD47 可与 SIRP 家族蛋白 SIRPα 相互作用,发挥“不要吃我”功能,使免疫系统无法识别,被认为是最有前途的先天性免疫检查点之一^[26]。高表达 CD47 胃癌患者往往表现出更差的预后,且转录组水平揭示 CD47 在胃癌微卫星不稳定(MSI)亚型中高表达,并与 ARID1A 突变和 FGFR2

信号通路激活相关^[27]。一项研究表明携带 ARID1A 突变患者表达高水平 CD47,胃癌细胞株中敲低 ARID1A 表达后 CD47 表达水平升高,染色质免疫共沉淀证实 ARID1A 直接介导 CD47 表达^[28]。上述研究提示 ARID1A 突变在指导抗 CD47 抗体使用具有一定潜力,然而目前鲜见相关临床研究。生物信息学分析发现,ARID1A 突变与多种免疫通路活化相关,比如异体移植排斥、抗原处理和呈递、细胞因子与受体间相互作用、自然杀伤(NK)细胞介导的细胞毒性和 T 细胞受体信号通路等。研究发现,ARID1A 突变患者表现出对抗程序性死亡受体配体 1(PD-L1)、程序性死亡受体 1(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋

白 4 (CTLA4) 抗体更佳的免疫应答和预后^[29]。有报道称, ARID1A 缺陷型肿瘤有更长的生存期和具有一些更好的免疫疗效指标, 如突变负荷 (TMB) 增加、肿瘤浸润淋巴细胞数量密度增加和 PD-L1 更高的表达, 实施抗 PD-L1 抗体治疗后, ARID1A 缺陷型肿瘤小鼠具有更长的生存期^[30-32]。潜在的机制可能是 ARID1A 低表达或失活通过激活 AKT 信号通路增加 PD-L1 表达^[33]。

细胞周期检测点激酶 2 (Chk2) 是一种调控细胞周期进程基因, 广泛参与 DNA 损伤修复维持基因组稳定性, 且作用 cGAS/STING 轴激活先天性免疫发挥特异性杀伤肿瘤细胞有关。研究发现, 环指蛋白 8 (RNF8) 参与 Chk2 编码蛋白泛素化实现蛋白降解导致蛋白水平下降, 而 ARID1A 缺陷或低表达可作用 UBC13-UEV (一种泛素连接酶) 激活 RNF8 自身泛素化逆转该效应, 且在 ARID1A 缺陷型肿瘤细胞施行抗 PD-L1 抗体联合 Chk2 抑制剂后表现出更好的疗效^[32]。这与肺癌中的发现相一致^[34]。以上研究表明, 在胃癌组织中, ARID1A 失调或突变可能参与免疫基因的转录和免疫通路激活与抑制。

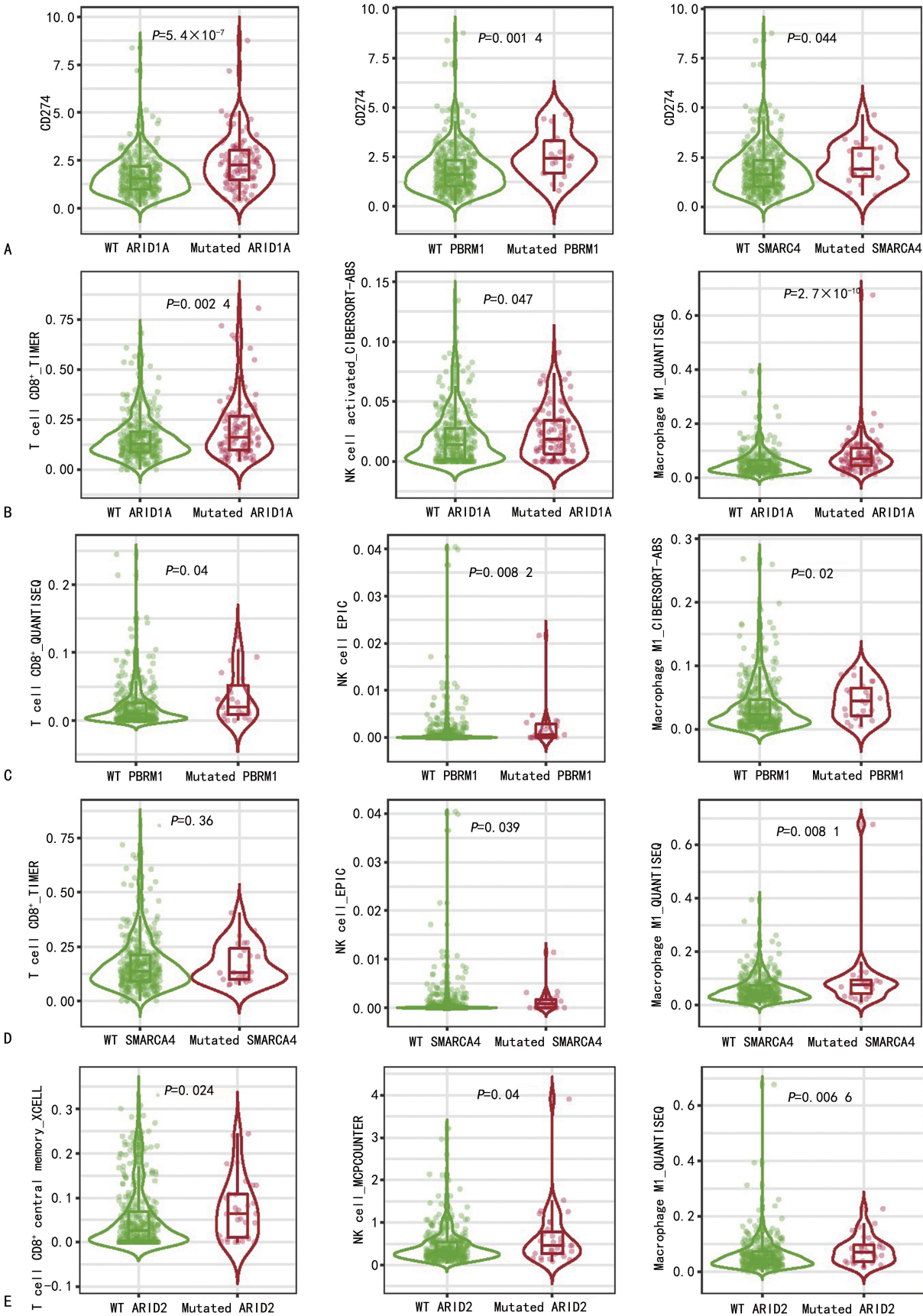
3.2 PBRM1 (BAF180) PBRM1 也被称为 BAF180, 属于 PBAF 的一个亚基。IFN- γ /JAK-STAT 通路上调趋化因子配体 (CXCL) 10 和 CXCL9 的表达, 进一步与趋化因子受体 3 (CXCR3) 结合招募免疫细胞至肿瘤组织实现特异性杀伤肿瘤细胞。基于 CRISPR-Cas9 技术筛选出与肿瘤细胞对 T 细胞杀伤抵抗性相关的 3 个 pBAF 特异性亚基 (PBRM1、ARID2 和 BRD7); PBRM1 缺陷型肿瘤细胞表现出相对肿瘤不利的免疫微环境 (树突状细胞、M1 抑肿瘤巨噬细胞/M2 促肿瘤巨噬细胞比例增高) 且在实施抗 PD-1 和 CTLA4 抗体治疗后表现更好疗效, 可能是由于 PBRM1 失活增强干扰素 γ (IFN- γ) 表达^[35]。一项大型队列研究发现, 接受纳武利尤单抗治疗的肿瘤患者, 治疗效果良好的 38 例患者中有 15 例 (39%) 存在 PBRM1 突变, 表明 PBRM1 突变与抗 PD-L1 抗体治疗具有密切联系^[36]。最近一项研究发现, 在 EBV 阳性胃癌中, PBRM1 与叉头框转录因子 3 (FOXP3) 可能协同抑制 PD-L1 表达, 而 miR-BART11 与 miR-BART17-3p 可结合 PBRM1 3'-非翻译区 (3'-UTR) 造成 PBRM1 表达降低从而使肿瘤细胞发生免疫逃逸^[37]。另有研究证实, PBRM1 在胃腺癌组织中发生突变或缺失与胃癌组织淋巴细胞数量和 PD-L1 表达存在正相关^[38]; 肿瘤组织中编码 PD-L1 的 CD274 可通过基因重排方式改变 3'-UTR 结构, 导致 miRNA 无法结合异常的 3'-UTR 结构使 CD274 表达异常升高, 且在具有 CD274 重排患者中显示出 PBRM1 异常突变, 这些患者表现出更好的免疫疗效^[39]。以上研究

表明 PBRM1 可影响胃癌组织免疫微环境, 且直接或间接调控免疫检查点基因表达水平。PBRM1 表达或缺失信息在指导免疫检查点治疗具有一定价值。

3.3 SMARCA4 (BRG1) SMARCA4 又称 BRG1, 作为 SWI/SNF 复合物的核心关键基团, 可催化 ATP 水解, 为 SWI/SNF 复合物提供能量, 在肿瘤组织中异常高表达^[40]。近期一项基于 CRISPR 技术的实验数据证实, 包含 BRG1 在内的 cBAF 复合物可通过物理形式与 MYC 互作继而激活 CD8⁺ T 细胞分化为效应 T 细胞, 被认为是改善癌症免疫治疗疗效的新方向^[41]。一项研究通过构建新算法, 发现 SMARCA4 和 CTLA4 突变状态可作为 EBV 阳性胃癌患者免疫治疗疗效预测的生物标志物^[42]。总体而言, SMARCA4 在胃癌发生发展扮演关键性角色。然而, SMARCA4 如何调控胃癌免疫微环境影响免疫疗效潜在机制是未知的, 需进一步去发现和验证。

3.4 ARID2 黑色素瘤受益于 ICI 治疗, 最近研究发现将 ARID2 敲低黑色素瘤细胞注入小鼠后, 表现出更多的 CD8⁺ T 细胞浸润, 且 ARID2 低表达与更好的 PD-L1 单抗疗效相关。潜在机制可能与低表达 ARID2 使 IFN- γ 相关基因表达增高表明或调控 JAK/STAT 通路调控趋化因子表达影响 T 细胞趋向性^[42]。然而在口腔癌中, 低表达 ARID2 却增高 PD-1 和减少 IFN- γ 表达, 导致 NK 细胞杀伤能力减弱, 提示 ARID2 在肿瘤免疫微环境调控具有异质性^[43]。一项生物信息学的研究也表明 ARID2 突变在接受 ICI 治疗的肺癌人群中具有更好的预后, 且联合 ARID2、ARID1A 和 ARID1B 三个指标在评估多个不同 ICI 队列预后更佳^[44]。以上研究表明 ARID2 是肿瘤 ICI 治疗的潜在靶点和标志物, 需要探索其在胃肿瘤微环境的调控机制。

3.5 其他 ARID1B、SMARCB1 均有研究表明与 ICI 治疗相关, 然而受限的是样本量过少或基于生物信息学的研究^[45-47]。因此有待进一步阐明潜在价值。以上研究表明, ARID1A、PBRM1、SMARCA4 和 ARID2 失调或突变表现出对免疫检查点治疗敏感性增强。在 TCGA 数据库中, ARID1A、PBRM1 和 SMARCA4 突变状态与免疫细胞数量和 CD274 (PD-L1 蛋白编码基因) 表达相关性。数据表明携带 ARID1A、PBRM1 和 SMARCA4 突变胃癌患者均呈现 CD274 表达上升 (图 2A); 携带 ARID1A、PBRM1 和 ARID2 突变患者具有更多的 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞和 M1 型巨噬细胞浸润 (图 2B、C、E); 携带 SMARCA4 突变胃癌患者与 CD8⁺ T 细胞数量无相关性, 但具有更多 M1 型巨噬细胞和 NK 细胞浸润 (图 2)。进一步证明 ARID1A、PBRM1 和 SMARCA4 表达或突变可能发挥重塑胃癌免疫微环境的作用。



注:A 为 TCGA 数据库携带 ARID1A、PBRM1 和 SMARCA4 突变具有更高 CD274 表达;B~E 为 ARID1A、PBRM1、SMARCA4 和 ARID2 突变与胃癌组织 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞和 M1 巨噬细胞浸润相关性;T cell 为 T 细胞,NT cell 为 NK 细胞,Macrophage 为巨噬细胞,WT 为野生型,Mutated 为突变型。

图 2 ARID1A、PBRM1、SMARCA4 和 ARID2 突变与胃癌组织 CD274 表达和免疫细胞数量相关性

4 SWI/SNF 家族基因异常表达参与胃癌发生发展的分子机制

4.1 EMT EMT 在肿瘤细胞转移发挥关键作用,上皮细胞标志物(Cytokeratin、E-cadherin 等)与间充质细胞标志物(N-cadherin、Vimentin 等)的表达失调,上皮细胞获得间充质细胞的生物学特征,如细胞运动性和迁移能力增强等^[48]。

EMT 参与胃癌细胞生长转移、迁移侵袭、耐药等多种生物学行为。BRG1 高表达导致胃癌患者预后不良的主要原因是 BRG1 激活 EMT 促进肿瘤细胞的转移和侵袭。泛素化是哺乳动物蛋白降解的主要途径。F 盒/WD40 重复域蛋白 7(FBW7)编码的泛素连接酶 E3,介导人体蛋白的降解,FBW7 介导 BRG1 编码蛋白降解需要在 CK1δ 激酶磷酸化 BRG1 后实现^[49]。胃癌细胞株 HGC-27 中发现 ARID1A 编码的 SWI/SNF 复合物可与 CDH1(编码 E-cadherin 蛋白的基因)启动子结合,上调 CDH1 转录水平。另外,沉默 ARID1A 表达还会诱导 β-catenin 在细胞质和细胞核等亚细胞结构表达增加^[50]。一项试验证实,非甾体抗炎药可能通过影响 SMARCD1 表达调控 WNT 信号通路,实现抑制胃癌细胞增殖^[51]。

4.2 MMR 错配修复异常 MMR 错配修复蛋白有助于及时识别和纠正碱基的错误插入、缺失和错配,其异常表达会累积基因突变,驱动肿瘤发生且与肿瘤免疫治疗疗效相关。MMR 蛋白主要包括 4 个关键编码基因:MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6。在胃癌中,SMARCB1、SMARCA2、BRG1 和 ARID1A 突变与 MMR 相关蛋白突变相关^[52-53]。这解释了 SWI/SNF 突变与免疫治疗效果好的部分原因。ARID1A 在 DNA 复制过程将 MSH2 募集到染色质并促进 MMR 激活。相反,ARID1A 失活导致 MMR 蛋白表达下降或增加突变发生。在胃癌组织中,SMARCA4(BRG1)和 MSH6 协同 MSH2 激活细胞黏附基因转录、抑制 EMT 过程和减小肿瘤体积^[52]。

4.3 介导经典信号通路 mTOR 信号通路与肿瘤发生的多种生物学行为密切相关,如细胞生长增殖、侵袭转移和血管形成等。临床上 mTOR 相关靶向剂在胃癌患者并没有表现出期待的疗效,且生存期未得到延长。这意味着 mTOR 相关靶向剂的选择应该是针对特定患者。近期一项研究发现,携带 ARID1A 突变小鼠肿瘤表现性别决定区 Y 框蛋白 9(SOX9)与 PS6 异常增高,二者是 mTOR 信号通路激活的标志物,细胞学实验证实,敲低 ARID1A 表达后也表现出 SOX9 与 PS6 水平增高,激活 mTOR 信号通路,参与胃癌细胞增殖侵袭,而这一现象可被 mTOR 抑制剂逆转^[54]。沉默 ARID1A 可激活 PI3K/AKT 信号通路,增强胃癌细胞增殖和体内肿瘤的生长。这可能与 ARID1A

编码的 SWI/SNF 复合物直接结合目标基因启动子,实现调控转录水平有关^[55]。研究证实,SMARCE1 在胃癌细胞和组织中高表达,且是患者预后不佳的独立危险因素,SMARCE1 的过表达促进了胃肿瘤细胞的增殖迁移、体外侵袭和体内成瘤,这可能与 SMARCE1 激活了 MAPK/ERK 信号通路有关^[25]。

5 总 结

胃癌是全世界人类健康的巨大挑战,2022 年全球有超过 100 万新增胃癌病例而致死性高达 70%。TP53 作为人类肿瘤最普遍突变的抑癌基因,相关靶向药物在应用肿瘤治疗初步取得成果。近些年研究表明 SWI/SNF 家族基因在人类肿瘤中频繁突变,这提示 SWI/SNF 家族基因在阐明部分患者靶向或免疫治疗疗效不佳具有重要作用。编码 SWI/SNF 复合体亚基相关基因的异常突变,可通过 EMT、错配修复异常和多种信号通路参与胃癌的发生发展,且 ARID1A、PBRM1 和 SMRCA4 缺陷型胃癌可能在接受免疫检查点治疗具有更好疗效。同时,SWI/SNF 复合体亚基相关基因尤其是 ARID1A,还参与胃癌免疫微环境调控且具有作为抗 PD-L1 抗体治疗疗效潜在生物标志物潜能。

参考文献

[1] MITTAL P,ROBERTS C W M. The SWI/SNF complex in cancer: biology, biomarkers and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol,2020,17(7):435-448.

[2] JONES C A,TANSEY W P,WEISSMILLER A M. E-merging themes in mechanisms of tumorigenesis by SWI/SNF subunit mutation[J]. Epigenet Insights,2022,15:25168657221115656.

[3] BOTTA G P,KATO S,PATEL H,et al. SWI/SNF complex alterations as a biomarker of immunotherapy efficacy in pancreatic cancer[J]. JCI Insight,2021,6(18):e150453.

[4] WANG D,WANG J,ZHOU D,et al. SWI/SNF complex genomic alterations as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors in multiple cancers[J]. Cancer Immunol Res,2023,11(5):646-656.

[5] SHAIN A H,POLLACK J R. The spectrum of SWI/SNF mutations,ubiquitous in human cancers[J]. PLoS One,2013,8(1):e55119.

[6] MULLEN J,KATO S,SICKLICK J K,et al. Targeting ARID1A mutations in cancer [J]. Cancer Treat Rev,2021,100:102287.

[7] WANG K,KAN J,YUEN S T,et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer[J]. Nat Genet,2011,43(12):1219-1223.

[8] KIM J Y,PARK C K,NOH S,et al. Prognostic significance of ARID1A expression patterns varies with molecu-

- lar subtype in advanced gastric cancer[J]. Gut Liver, 2023,17(5):753-765.
- [9] WANG X,CHE K,SHI T,et al. Loss of ARID1A expression is associated with systemic inflammation markers and has important prognostic significance in gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2022,148(7):1583-1595.
- [10] QADIR J,MAJID S,KHAN M S,et al. Implication of ARID1A undercurrents and PDL1, TP53 overexpression in advanced gastric cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27:1609826.
- [11] PAGLIAROLI L, TRIZZINO M. The evolutionary conserved SWI/SNF subunits ARID1A and ARID1B are key modulators of pluripotency and cell-fate determination [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:643361.
- [12] JIANG H, CAO H J, MA N, et al. Chromatin remodeling factor ARID2 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis via DNMT1-Snai axis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(9):4770-4780.
- [13] NIU W, LUO Y, ZHOU Y, et al. BRD7 suppresses invasion and metastasis in breast cancer by negatively regulating YB1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):30.
- [14] LIU W, FANG S, ZUO G. A study on the expression of SPRED1 and PBRM1 (Baf180) and their clinical significances in patients with gastric cancer[J]. Clin Lab, 2020, 66(10):33073945.
- [15] LUO Y, WANG X, NIU W, et al. BRD7 stabilizes P53 via dephosphorylation of MDM2 to inhibit tumor growth in breast cancer harboring wild-type P53 [J]. J Cancer, 2022, 13(5):1436-1448.
- [16] LI S, SUN J, MA J, et al. LncRNA LENG A acts as a tumor suppressor in gastric cancer through BRD7/TP53 signaling[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 80(1):5.
- [17] WANG Y, ZHANG J, CHEN X, et al. Circ_0001023 promotes proliferation and metastasis of gastric cancer cells through miR-409-3p/PHF10 axis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:4533-4544.
- [18] MU J, SUN X, ZHAO Z, et al. BRD9 inhibition promotes PUMA-dependent apoptosis and augments the effect of imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11):962.
- [19] WANG Y, JIANG X Y, YU X Y. BRD9 controls the oxytocin signaling pathway in gastric cancer via CANA2D4, CALML6, GNAO1, and KCNJ5[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(5):3354-3366.
- [20] MODENA P, LUALDI E, FACCHINETTI F, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas[J]. Cancer Res, 2005, 65(10):4012-4019.
- [21] SENTANI K, OUE N, KONDO H, et al. Increased expression but not genetic alteration of BRG1, a component of the SWI/SNF complex, is associated with the advanced stage of human gastric carcinomas [J]. Pathobiology, 2001, 69(6):315-320.
- [22] YAMAMICHI N, INADA K, ICHINOSE M, et al. Frequent loss of Brm expression in gastric cancer correlates with histologic features and differentiation state [J]. Cancer Res, 2007, 67(22):10727-10735.
- [23] LIU S, CAO X, WU S. High expression of SMARCC1 predicts poor prognosis in gastric cancer patients[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(9):4428-4438.
- [24] SHEN J, XIAO Z, WU W K, et al. Epigenetic silencing of miR-490-3p reactivates the chromatin remodeler SMARCD1 to promote Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2015, 75(4):754-765.
- [25] LIU H, ZHAO Y R, CHEN B, et al. High expression of SMARCE1 predicts poor prognosis and promotes cell growth and metastasis in gastric cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:3493-3509.
- [26] LENTZ R W, COLTON M D, MITRA S S, et al. Innate immune checkpoint inhibitors: the next breakthrough in medical oncology? [J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(6):961-974.
- [27] SHI M, GU Y, JIN K, et al. CD47 expression in gastric cancer clinical correlates and association with macrophage infiltration[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(7):1831-1840.
- [28] ZHAO Q, CAI Q, YU S, et al. Combinatorial analysis of AT-rich interaction domain 1A and CD47 in gncancer patients reveals markers of prognosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:745120.
- [29] LI L, LI M, JIANG Z, et al. ARID1A mutations are associated with increased immune activity in gastrointestinal cancer[J]. Cells, 2019, 8(7):678.
- [30] SHEN J, JU Z, ZHAO W, et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade[J]. Nat Med, 2018, 24(5):556-562.
- [31] ZOU J, QIN W, YANG L, et al. Genetic alterations and expression characteristics of ARID1A impact tumor immune contexture and survival in early-onset gastric cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(11):3947-3972.
- [32] WANG L, YANG L, WANG C, et al. Inhibition of the ATM/Chk2 axis promotes cGAS/STING signaling in ARID1A-deficient tumors [J]. J Clin Invest, 2020, 130(11):5951-5966.
- [33] KIM Y B, AHN J M, BAE W J, et al. Functional loss of ARID1A is tightly associated with high PD-L1 expression in gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2019, 145(4):916-926.
- [34] ZHU G, SHI R, LI Y, et al. ARID1A, ARID1B, and ARID2 mutations serve as potential biomarkers for immune checkpoint blockade in patients with non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2021, 12:670040.
- [35] PAN D, KOBAYASHI A, JIANG P, et al. A major chro-

matin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing[J]. *Science*, 2018, 359 (6377): 770-775.

[36] BRAUN D A, ISHII Y, WALSH A M, et al. clinical validation of PBRM1 alterations as a marker of immune checkpoint inhibitor response in renal cell carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11):1631-1633.

[37] WANG J, GE J, WANG Y, et al. EBV miRNAs BART11 and BART17-3p promote immune escape through the enhancer-mediated transcription of PD-L1 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):866.

[38] ZHOU Z, HUANG D, YANG S, et al. Clinicopathological significance, related molecular changes and tumor immune response analysis of the abnormal SWI/SNF complex subunit PBRM1 in gastric adenocarcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28:1610479.

[39] KELLY AD, MURUGESAN K, KUANG Z, et al. Pan-cancer landscape of CD274 (PD-L1) rearrangements in 283 050 patient samples, its correlation with PD-L1 protein expression, and immunotherapy response[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11):e003550.

[40] MA P, PAN Y, YANG F, et al. KLF5-modulated lncRNA NEAT1 contributes to tumorigenesis by acting as a scaffold for BRG1 to silence GADD45A in gastric cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22:382-395.

[41] GUO A, HUANG H, ZHU Z, et al. cBAF complex components and MYC cooperate early in CD8⁺ T cell fate [J]. *Nature*, 2022, 607(7917):135-141.

[42] BAI Y, XIE T, WANG Z, et al. Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (3):e004080.

[43] FUKUMOTO T, LIN J, FATKHUTDINOV N, et al. ARID2 deficiency correlates with the response to immune checkpoint blockade in melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(6):1564-1572. e4.

[44] LI W, AN N, WANG M, et al. Downregulation of AT-rich interaction domain 2 underlies natural killer cell dysfunction in oral squamous cell carcinoma[J]. *Immunol Cell Biol*, 2023, 101(1):78-90.

[45] ZHU Y, YAN C, WANG X, et al. Pan-cancer analysis of ARID family members as novel biomarkers for immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1):104-111.

[46] CHEN J, WANG J. STK11 loss and SMARCB1 deficiency mutation in a dedifferentiated lung cancer patient present response to neo-adjuvant treatment with pembrolizumab and platinum doublet: a case report[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1088534.

[47] NGO C, POSTEL-VINAY S. Immunotherapy for SMARCB1-deficient sarcomas: current evidence and future developments [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3):650.

[48] BABAEI G, AZIZ S G, JAGHI N Z Z. EMT, cancer stem cells and autophagy; the three main axes of metastasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110909.

[49] HUANG L Y, ZHAO J, CHEN H, et al. SCF(FBW7)-mediated degradation of Brg1 suppresses gastric cancer metastasis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3569.

[50] YAN H B, WANG X F, ZHANG Q, et al. Reduced expression of the chromatin remodeling gene ARID1A enhances gastric cancer cell migration and invasion via downregulation of E-cadherin transcription[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(4):867-876.

[51] AKRAMI H, MORADI B, BORZABADI FARAHANI D, et al. Ibuprofen reduces cell proliferation through inhibiting Wnt/ β catenin signaling pathway in gastric cancer stem cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(8):949-958.

[52] TSURUTA S, KOHASHI K, YAMADA Y, et al. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: deficiency of mismatch repair and SWI/SNF complex [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(3):1008-1019.

[53] NARGUND A M, XU C, MANDOLI A, et al. Chromatin rewiring by mismatch repair protein MSH2 alters cell adhesion pathways and sensitivity to BET inhibition in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(14):2538-2551.

[54] DONG X, SONG S, LI Y, et al. Loss of ARID1A activates mTOR signaling and SOX9 in gastric adenocarcinoma-rationale for targeting ARID1A deficiency[J]. *Gut*, 2022, 71 (3):467-478.

[55] ZHANG Q, YAN H B, WANG J, et al. Chromatin remodeling gene AT-rich interactive domain-containing protein 1A suppresses gastric cancer cell proliferation by targeting PIK3CA and PDK1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (29): 46127-46141.

(收稿日期:2023-09-11 修回日期:2023-12-12)