

• 综 述 •

## ARID1A 基因突变与胃癌顺铂耐药的研究进展\*

郑振鲁<sup>1</sup>综述,高小玲<sup>2△</sup>审校

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院,甘肃兰州 730000;2. 海南省人民医院医学检验中心,海南海口 570100

**摘要:**胃癌在世界范围内具有很高的发病率和病死率,尤其是在东亚地区。化疗抵抗或化疗耐药仍然是影响胃癌患者预后的一个重要问题。AT 丰富结合域 1A(ARID1A)基因是染色质重塑复合物中的重要成员,其突变在胃癌中较为常见,并与患者的临床表现以及化疗反应密切相关。ARID1A 基因的缺失或突变可能导致胃癌细胞对铂类化疗药物的耐药性增加。该文对 ARID1A 基因的生物学作用,顺铂耐药中 DNA 损伤修复及代谢重塑的改变以及 ARID1A 基因参与胃癌化疗耐药中的可能机制进行以下综述。

**关键词:**胃癌; AT 丰富结合域 1A 基因; DNA 损伤修复; 代谢重塑; 化疗耐药

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.020 **中图法分类号:**R735.2

**文章编号:**1673-4130(2024)21-2662-07 **文献标志码:**A

## Progress on ARID1A gene mutation and cisplatin resistance in gastric cancer\*

ZHENG Zhenlu<sup>1</sup>,GAO Xiaoling<sup>2△</sup>

1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Center of Clinical Laboratory, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570100, China

**Abstract:** Gastric cancer has high mortality and case fatality rate worldwide, especially in East Asia. Chemoresistance or chemotherapeutic resistance remains an important issue affecting the prognosis of gastric cancer patients. Mutations in the AT-rich interactive domain 1A(ARID1A) gene, an important member of the chromatin remodeling complex, are common in gastric cancer and are closely related to the clinical manifestations of patients as well as the response to chemotherapy. Deletion or mutation of the ARID1A gene may lead to increased resistance of gastric cancer cells to platinum-based chemotherapeutic agents. In this paper, the biological role of ARID1A gene, the alteration of DNA damage repair and metabolic remodeling in cisplatin resistance, and the possible mechanism of ARID1A gene involved in chemoresistance in gastric cancer are reviewed.

**Key words:** gastric cancer; AT-rich interactive domain 1A gene; DNA damage repair; metabolic remodeling; chemoresistance

胃癌(GC)是全世界最常见的恶性肿瘤之一,同时也是我国最常见的消化道肿瘤,甘肃省 GC 发病率居全国之首。由于早期 GC 检出率较低,确诊时患者处于晚期、导致高病死率、高复发率和不良预后。有报道指出,中晚期 GC 患者 5 年生存率低于 10%<sup>[1]</sup>。目前对进展期胃癌的治疗方案仍然是以铂类化疗为基础的综合治疗,但不少患者在治疗过程中常出现药物敏感性下降或药物抵抗,从而导致疾病进展,预后较差。因此,亟需发现新的针对化疗抵抗的干预靶点。

AT 丰富结合域 1A(ARID1A)基因是 SWI/SNF 染色质模型复合体的关键成员,其编码的蛋白质在细胞中起着重要的调控作用,在胚胎发育、组织生长、细胞增殖、分化和凋亡过程中起着非常重要的作用<sup>[2]</sup>。近年来,越来越多的证据证明 ARID1A 基因突变与肿

瘤的发生发展密切相关。WANG 等<sup>[3]</sup>通过对胃腺癌组织进行全基因组测序,首次将 ARID1A 基因突变作为 GC 发生的因素之一。值得关注的是,ARID1A 基因的突变可能与 GC 患者对铂类化疗药物的耐药性发生关联。因此,深入了解 ARID1A 基因在 GC 铂类化疗耐药中的作用机制,具有重要的临床意义和研究价值。本文旨在对 ARID1A 基因与 GC 铂类化疗耐药的关系进行综述,以为 GC 的治疗提供新的思路和方法。

## 1 ARID1A 基因与 GC

ARID1A 基因定位于人类 1 号染色体 1p35.3 上。据报道,该位点在癌症中频繁缺失<sup>[4]</sup>。ARID1A 基因包含 20 个外显子,编码一个相对分子质量约为 240×10<sup>3</sup> 的蛋白 BAF250a,该蛋白一般定位于细胞核中,具有 ATP 酶和解旋酶活性。ARID1A 基因包含

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81830372)。

△ 通信作者, E-mail: gaol008@hotmail.com。

两个典型的结构域。其中, N-端 ARID 结构域约由 100 个氨基酸组成, 可以与 DNA 序列结合, 但该结合缺乏明显的特异性。此外, ARID1A 基因的 N 端还有一个 LXXLL 序列。C-端同样具有 3 个富含亮氨酸的 LXXLL 模体, 构成了糖皮质激素受体结合的结构域, 可通过与该受体等细胞核转录因子结合而促进转录。

研究表明, ARID1A 基因在多种肿瘤中频繁突变, ARID1A 基因低表达与肿瘤进展、淋巴结转移、血管浸润相关<sup>[2]</sup>。BIRNBAUM 等<sup>[5]</sup>最早在卵巢透明细胞癌中证实了 ARID1A 基因突变与卵巢透明细胞癌的发生有关。此外, ARID1A 基因频繁突变也发生在子宫内膜样癌、膀胱癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌中。在微卫星不稳定性 GC 和 EB 病毒 (EBV) 感染的 GC 患者中同样观察到了 ARID1A 基因的高频突变<sup>[6]</sup>。有学者在沉默 ARID1A 基因后, 证实了该基因突变可促进 GC 细胞增殖、凋亡和转移<sup>[3]</sup>。ARID1A 基因突变发生在整个基因长度上, 通常为移码或截断等失活突变, 这与肿瘤发生的功能丧失机制一致。近年来, ARID1A 基因在肿瘤中充当的关键角色引起了学者们的广泛关注。

## 1.1 ARID1A 基因的生物学功能

**1.1.1 ARID1A 基因与细胞干性** 肿瘤干细胞是一种存在于肿瘤组织中的一小部分细胞, 具有干细胞的特征, 包括自我更新和多向分化的能力。这些细胞被认为在肿瘤的发展和复发中起着重要的作用。ARID1A 基因可以调节多种类型细胞的分化, 包括小鼠心脏祖细胞、胰腺导管细胞和胚胎干细胞。在小鼠模型中, ARID1A 基因通过改变染色质的可及性, 控制心肌发育过程中关键基因的表达, 促进心肌祖细胞向正常心肌细胞分化<sup>[7]</sup>。ARID1A 基因可以通过阻止胰管的去分化和维持胰管结构来抑制 Kras 诱导的胰管腺癌的形成。缺乏 ARID1A 基因的胰腺导管腺癌处于低分化状态, 且具有迁移和肿瘤干细胞特征<sup>[8]</sup>。ARID1A 基因沉默后还会抑制胚胎干细胞的自我更新, 对中胚层分化产生负面影响, 阻碍胚胎的发育<sup>[9]</sup>。

**1.1.2 ARID1A 基因与细胞周期调控** 笔者已经发现 ARID1A 基因可以调节细胞周期特异性基因的表达, 对细胞周期阻滞至关重要。ARID1A 基因能够影响细胞周期的进程。一个完整的细胞周期包括 G1、S、G2、M 期四个阶段。ARID1A 基因在 G0 期中积累, 并在细胞周期的各个阶段下调, 并在有丝分裂期间完全消除。在小鼠模型中, ARID1A 基因在 G0 期与细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (Cdk1)、细胞周期蛋白 A2 (Ccn2)、细胞周期蛋白 E (Ccn1) 和髓细胞瘤癌基因 (Myc) 结合, 进而抑制细胞周期基因的启动子<sup>[10]</sup>。当细胞进入 S 期时, 复合物解离, 启动子被激活。Cdk1 需要与细胞周期蛋白 B 结合并被去磷酸化才能完全活化, 驱动细胞进入有丝分裂。ARID1A 基因可以通过调控与这些调节因子相关的基因表达, 影响 Cdk1 的激活过程, 进而参与到细胞周期的调控中。

**1.1.3 ARID1A 基因与基因组稳定性** 染色质重塑复合物是转录因子活性的重要调节器, 可以通过调节转录因子启动子和增强子的结合协助基因转录, 与维持基因组稳定性密切相关。其中, ARID1A 基因在维持基因组完整方面也具有重要功能。例如, ARID1A 基因与拓扑异构酶 II  $\alpha$  (TOP2A) 相互作用, 从而允许新复制的姐妹染色单体发生串联。因此, ARID1A 基因失活时会导致有丝分裂缺陷, 从而导致染色质不稳定。然而, ARID1A 基因突变的癌症并未出现广泛的基因组和染色体不稳定。具有严重有丝分裂缺陷的 ARID1A 基因失活细胞在有丝分裂过程中被选择性消除。因此, ARID1A 基因失活有利于具有基因组稳定性的细胞的增殖<sup>[11]</sup>。

**1.2 ARID1A 基因在 GC 中的突变及与预后的相关性** 随着测序技术的不断进步, ARID1A 基因在多种癌症中频繁突变。有学者对体细胞 ARID1A 基因突变数据进行了分析, 结果显示, ARID1A 基因突变多为移码突变或无义突变, 这导致了 ARID1A 基因蛋白的异常表达, 最终导致肿瘤抑制能力丧失<sup>[12]</sup>。其中 GC 中 ARID1A 基因的突变也引起了学者的重视。有趣的是, ARID1A 基因在不同分型的 GC 中的突变率并不相同。一项荟萃分析结果显示: GC 患者中 ARID1A 基因的突变率与 ARID1A 基因蛋白表达缺失的频率分别为 17% 和 27%, 并且 GC 中 ARID1A 基因的突变与微卫星不稳定性 and EBV 感染性显著相关<sup>[13]</sup>。进一步研究发现, ARID1A 基因在 MSI GC 样本中, 较高的突变是插入缺失, 大部分涉及 G 或 C 的短单核苷酸重复<sup>[14]</sup>。从机制上讲, ARID1A 基因的缺失显著增加了胃上皮细胞中 EBV 的感染效率, 并且降低了招募错配修复蛋白的能力, 从而导致 EBV 亚型和 MSI 亚型 GC 的发生<sup>[15]</sup>。

由于 GC 中 ARID1A 基因的频繁突变, 学者评估了 ARID1A 基因与 GC 预后的相关性。GC 患者 ARID1A 基因蛋白表达缺失与肿瘤深度晚期、淋巴结转移和不良调整后总生存期显著相关<sup>[13]</sup>。另一项对 GC 患者的免疫组化结果表明, ARID1A 基因在 GC 组织中的表达显著下调, ARID1A 基因的缺失与肿瘤大小、淋巴结转移和肿瘤分化显著相关<sup>[16]</sup>。这些发现也证实了 ARID1A 基因的缺失与 GC 的不良预后相关。因此, ARID1A 基因有望成为诊断 GC 的早期生物标志物, 同时靶向 ARID1A 基因的相关治疗也有望成为对 GC 患者辅助治疗的可能靶点。

## 2 顺铂化疗耐药机制

顺铂是最有效和最常用的烷基化疗剂之一, 对多种实体肿瘤 (膀胱癌、卵巢癌、GC、结直肠癌) 具有临床疗效。然而, 由于其不容忽视的毒副作用和频繁发生的耐药性, 使得治疗的有效性受到了极大的限制。尽管卡铂和奥沙利铂相继被研发以减少这些问题, 但耐药性仍然存在, 导致治疗的失败。尽管如此, 在特定的临床环境中, 顺铂仍然是最突出的选择。因

此,新靶点的发现和对耐药性原因的深度理解仍然是癌症研究领域的热点领域。

顺铂与 DNA 形成共价键,包括链内加合物和链间交联。进而引起 DNA 损伤修复机制的激活。高糖酵解速率有助于癌细胞在具有挑战性的微环境中生存。谷氨酰胺为核苷酸和核酸提供碳和氮,补充 TCA 循环。

**2.1 DNA 修复途径与顺铂耐药** 众所周知,细胞对顺铂毒性的敏感性受到 DNA 修复系统的影响。作为金属类化疗药物的代表,顺铂与 DNA 产生结合、交联,诱导细胞凋亡,抑制细胞活力,改变细胞周期等杀伤肿瘤细胞。有研究表明,顺铂具有内在的和获得性的耐药,持续使用会导致耐药的产生<sup>[17]</sup>。一旦顺铂与 DNA 发生反应,细胞必须去除或者耐受受损部位才能存活。核苷酸切除修复系统,错配修复系统,以及同源重组和非同源末端连接,被认为可以解决顺铂引起的大多数 DNA 损伤。其中,核苷酸切除修复是去除顺铂加合物的最重要机制。研究表明癌细胞修复系统的增加与耐药性有关<sup>[18-19]</sup>。在顺铂耐药的癌细胞中,由于各种缺陷,对链间和链内 DNA 加合物的识别以及随之而来的凋亡信号的产生经常受损。顺铂耐药细胞可能获得以更快的速度修复加合物的能力,或者能够耐受未修复的 DNA 损伤。

**2.1.1 核苷酸切除修复** 临床研究表明,顺铂产生的大面积 DNA 加合物主要通过 NER 途径修复<sup>[20]</sup>。多个临床模型指出了 NER 与顺铂耐药的强关联性,NER 能力的增加已经被认为是顺铂耐药的重要机制<sup>[21]</sup>。此外,睾丸细胞 DNA 修复缺陷是导致此类肿瘤对顺铂高度敏感的决定因素<sup>[22]</sup>。这种修复机制由全基因组修复(GG-NER)和转录偶联修复(TC-NER)两种亚途径组成。前者识别和修复整个基因组的损伤,后者处理活跃转录基因的损伤。在顺铂与 DNA 结合时,从病变两侧的切口上从 DNA 中切除受损的核苷酸,然后进行 DNA 合成并重建遗传完整性。事实上,两种 NER 亚途径对癌细胞中的顺铂反应都有着显著的影响。

ERCC1 是一种在 NER 中起着重要作用的限速酶,编码蛋白与 XPF 内切酶形成异二聚体 ERCC1-XPF,异二聚体内切酶催化 DNA 损伤切除过程中的 5'切口。其中,XPF 是异二聚体中的催化活性亚基。ERCC1 高表达与包括 GC 在内的多重肿瘤对顺铂治疗的不良反应相关。相反,低 ERCC1 表达与高顺铂敏感性相关,如睾丸肿瘤中所示。此外,用 siRNA 敲低 ERCC1 或 XPF 会导致链内和链间顺铂交联修复缺陷,并伴有细胞毒性增加<sup>[23]</sup>。

**2.1.2 DNA 错配修复** MMR 途径是 DNA 修复机制,负责纠正单链 DNA 错误,例如复制过程中的错配或插入/删除。顺铂诱导的 DNA 损伤可被 MMR 系统检测到。然而,由于 MMR 取代了顺铂加合物相反的碱基,导致 MMR 通路无法修复这些病变。进一

步,MMR 通路将再次启动这一过程,导致所谓的无效循环。这种不断切割和修补 DNA 链的过程最终会导致双链断裂(DSBs)的形成,并激活 DNA 损伤信号因子,包括 p53、共济失调毛细血管扩张突变(ATM)和共济失调毛细血管扩张相关(ATR),最终引发细胞凋亡<sup>[24]</sup>。除了无效循环之外,MMR 蛋白可能通过抑制 NER 蛋白修复顺铂加合物,允许加合物持续存在,从而增强顺铂的致死率<sup>[25]</sup>。因此,与 NER 的缺陷相反,MMR 机制的缺陷被认为与肿瘤对顺铂的耐药有关。临床研究数据也证实了这一点。例如,睾丸生殖细胞肿瘤中 MMR 蛋白的表达缺失导致了顺铂敏感性降低<sup>[26]</sup>。宫颈癌中 MMR 通路的失活导致了顺铂化疗耐受性较差和较差的生存率<sup>[27]</sup>。

**2.1.3 双链断裂和链间交联** 除了单加合物和链内加合物外,顺铂在 DNA 作用的过程中还可以产生链间交联(ICLs),这些 DNA 加合物扭曲 DNA 螺旋,阻断 DNA 复制和转录,导致 G2 阻滞和细胞凋亡。尽管 ICLs 在顺铂 DNA 加合物中占比很小,由于在修复过程中会导致 DSB,它们被视为重要的细胞毒性病变。在发生 DSB 的情况下,由于两条 DNA 链的完整性均丢失,同源重组机制会使用同源 DNA 序列作为模板来纠正断裂的链。DSB 修复的第一线是 NHEJ,其不需要同源模板即可连接断裂末端。由于在 DSB 连接过程中删除一些核苷酸,因此被认为是一种容易出错的 DNA 修复机制<sup>[28]</sup>。HR 通路需要 DNA 链同源性来修复 DBS,因此它通常只在细胞周期 S 期姐妹染色单体合成后的增殖细胞中起作用<sup>[29]</sup>。

研究表明,同源修复蛋白与顺铂耐药性相关。MCM8-MCM9 复合体促进 RAD51 在哺乳动物细胞中的损伤位点募集,从而允许通过 HR 对 DNA 修复进行高通量评估。人类癌细胞中 MCM8 或 MCM9 的缺失或小鼠胚胎成纤维细胞中 MCM9 功能的丧失会使细胞对 ICL 诱导剂(如顺铂)敏感<sup>[30]</sup>。一项临床药物试验表明,一种保留了铂类药物细胞毒性的药物三功能 Pt(II)复合物可缓解 NHEJ/HR 相关的 DSB 修复,以逃避非小细胞肺癌中的顺铂耐药性<sup>[31]</sup>。综上所述,靶向 DNA 损伤修复相关途径可能成为缓解癌症顺铂化疗耐药的新靶点。

**2.2 癌症代谢与顺铂耐药** 最近,肿瘤代谢在化疗耐药的背景下引起了学者们很大的兴趣。越来越多的证据表明,细胞内主要代谢途径的重排有助于肿瘤对药物治疗的敏感性。为了支持快速增殖、侵袭和转移,并在恶劣的微环境中生存,癌细胞需要重新编程其分解代谢途径和合成代谢途径,从而调整能量代谢,并处理必要的大量能量。细胞代谢的重新编程与化疗药物治疗的癌细胞的适应性密切相关。主要代谢途径的重新布线赋予细胞灵活性,使它们可以逃避药物毒性得以生存。

**2.2.1 糖酵解途径** 正常细胞主要依靠线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)获取能量,而癌细胞则通过大量吸

收葡萄糖进行糖酵解。现有证据表明,增加葡萄糖摄取和增强有氧糖酵解能够诱导癌细胞对 CDDP 的耐药<sup>[32]</sup>。顺铂耐药中糖酵解的增强已经被证实与几种酶的失调有关。己糖激酶 2(HK2)在葡萄糖-6-磷酸中催化葡萄糖磷酸化,其过表达通过增加顺铂诱导的自噬与卵巢癌化疗耐药相关<sup>[32]</sup>。丙酮酸激酶同工酶(PKM)在代谢重编程中也起着关键作用。PKM1 和 PKM2 均由 PKM 基因编码,由于其不可或缺的作用,其在肿瘤中的研究越来越多。有报道指出,PKM1 表达是小细胞肺癌细胞的增殖所必需的,PKM1 激活葡萄糖分解代谢并刺激自噬,赋予肿瘤代谢优势。PKM1 的过度表达会导致亲代细胞对铂类化疗药物产生耐药性<sup>[33]</sup>。此外,在顺铂耐药的 GC 和卵巢癌细胞系中观察到 PKM2 蛋白表达和功能的降低。ZHU 等<sup>[34]</sup>发现 PKM2 的敲低增加了宫颈癌细胞对顺铂的耐药性,这也支持了 PKM2 促进肿瘤细胞对顺铂敏感性的观点。

**2.2.2 谷氨酰胺代谢** 除了葡萄糖依赖性之外,许多癌细胞的另一个代谢特征是对外源谷氨酰胺供应的依赖性。谷氨酰胺可以作为呼吸底物进入线粒体中的 TCA 循环,从而驱动 ATP 的产生。癌细胞的谷氨酰胺依赖性可能是癌症的一种代谢脆弱性,抑制其代谢途径的酶可能被用于癌症治疗。GLS1 是将谷氨酰胺转化为谷氨酸和氨的限速酶,有研究发现,GLS1 在多种癌症中的表达异常升高,抑制 GLS1 的活性可以降低肿瘤生长速度并可以抑制肿瘤进展<sup>[35]</sup>。HUDSON 等<sup>[36]</sup>利用 shRNA 沉默 GLS 增加了对顺铂治疗的敏感性,而 GLS 表达增强则增加了对顺铂的耐药性。此外,谷氨酰胺还参与嘌呤或嘧啶的合成。谷氨酰胺的酰胺基团在肌酐单磷酸合成以及在尿苷单磷酸合成中至关重要<sup>[37]</sup>。有研究证明  $\alpha$ -酮戊二酸从 TCA 循环中转移出来,通过谷氨酰胺合成酶合成更多的谷氨酰胺,然后将所得的谷氨酰胺用于从头合成嘌呤<sup>[38]</sup>。因此,谷氨酰胺可能会影响细胞中产生的核苷酸的数量和比例,并且可能为 DNA 修复提供调节机制。这也提示 GLS 可能在未来会被作为治疗的靶点之一。

**2.2.3 DNA 损伤反应触发代谢重组** 有研究发现,由于外源性或内在遗传毒性引起的 DNA 损伤的积累,或 DNA 修复的缺陷,可能导致细胞代谢的重新布线<sup>[39]</sup>。ATM 和 ATR 激酶是识别 DNA 损伤并进行 DDR 的两个关键酶。在 DNA 损伤出现后,ATM 和 ATR 产生第二波磷酸化,影响许多下游效应蛋白。ATM 可以通过诱导限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)激活磷酸戊糖途径,以 NADPH 的形式支持还原能力的合成,并生成核苷酸合成所需的 5-磷酸核糖。

### 3 ARID1A 基因突变与癌症化疗耐药

ARID1A 基因蛋白是 SWI/SNF(开关/蔗糖非发酵)复合物的一个亚基。通常,这种复合物通过 ATP

水解依赖的核小体重塑在基因表达调节中发挥作用,使 DNA 在转录、复制和 DNA 修复过程中可进入。DNA 损伤反应和修复蛋白途径是蛋白质与 ARID1A 基因相互作用的主要途径之一。YOKOYAMA 等<sup>[40]</sup>报道在经化疗的卵巢透明细胞癌晚期患者中,未达临床完全缓解的患者肿瘤标本的 ARID1A 基因蛋白的表达水平明显低于达到临床缓解的患者,且达到完全缓解后又复发的患者 ARID1A 基因蛋白的表达水平低于未复发的患者,推测 ARID1A 基因表达缺失可能与卵巢透明细胞癌耐药的产生相关。LUO 等<sup>[41]</sup>敲低卵巢癌细胞的 ARID1A 基因表达后发现卵巢癌细胞 MRP2 蛋白水平升高,细胞凋亡率极大降低并产生多重耐药。

ARID1A 基因通过参与 DNA 损伤修复途径影响顺铂化疗耐药;ARID1A 基因缺失通过上调 GLS1 的表达参与顺铂化疗耐药;ARID1A 基因缺失抑制关键糖酵解相关基因 PKM 的表达参与顺铂化疗耐药。

**3.1 ARID1A 基因突变与 DNA 损伤修复** DNA 损伤反应的组分是癌症治疗分子靶点的丰富来源。DNA 损伤反应的激活可以表现为细胞周期停滞、DNA 复制的调节以及 DNA 损伤的修复或绕过,最终减轻复制受损 DNA 的破坏性影响。ARID1A 基因作为 SWI/SNF 染色质重塑复合物的辅助亚基,可以通过调控 DNA 合成、基因转录及 DNA 损伤后修复影响细胞的增殖、分化、凋亡等。近年来,ARID1A 基因在 DNA 损伤反应中的新作用已经确立。ARID1A 基因允许 DNA 修复蛋白有效地进入 DNA 损伤位点。

错配修复(MMR)通路中任何基因(如 MSH2、MSH6、MLH1 和 PMS2)或其组合的表达缺失都会导致 DNA MMR 缺失,尤其是在子宫内膜癌和结直肠癌中。当 MMR 通路存在缺陷时,肿瘤表现出高度的微卫星不稳定性(MSI-H)表型,在基因组中产生多达数千个体细胞突变,包括许多编码新抗原的突变,这些突变可能引发免疫反应。有研究发现 ARID1A 基因突变在 MSI-H 胃腺癌中富集<sup>[42]</sup>。有研究表明,在子宫内膜癌和结肠癌中,ARID1A 基因的缺失与启动子超甲基化导致的 MLH1 沉默有关<sup>[43]</sup>。此外,ARID1A 基因已被证明通过在 DNA 复制期间将 MSH2 招募到染色质上来促进 MMR<sup>[44]</sup>。研究表明 MSH2 突变可以增强癌细胞对顺铂的耐受性<sup>[45]</sup>。这些发现也提示 ARID1A 基因在 MMR 中起到的重要作用。

ARID1A 基因通过促进 DSB 处染色质环的形成来调节 HR 和 NHEJ 途径。ARID1A 基因缺失导致 HR 和 NHEJ 易感 DSB 的染色体内和染色体间易位频率增加。通过沉默 ARID1A 基因使 SWI/SNF 复合物失活,损害 DNA DSB 修复,增加对 DNA 损伤剂的敏感性<sup>[46]</sup>。当细胞的 DNA 损伤敏感性增加时,其修复机制可能变得更加活跃,导致对 DNA 损伤的修复速度加快。这意味着肿瘤细胞可能更容易逃脱化

疗药物对其造成的损害,从而导致治疗效果降低。ARID1A 基因参与通过 HR 修复受损 DNA。ATR 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,也称为共济失调毛细血管扩张症和 Rad3 相关蛋白,在检测 DNA 损伤和激活 DNA 损伤检查点反应中起着重要的作用。从机制上讲,ARID1A 基因通过上游激酶 ATR 相互作用被招募到 DNA DSB 位点。ARID1A 基因也帮助募集 SWI/SNF 复合体的 ATP 酶亚基到 DNA 损伤位点。ARID1A 基因的缺失也会损害 G2/M DNA 损伤检查点。在 NHEJ 中,SWI/SNF 复合体对于 DSB 上的 Ku70/80 和 XRCC4 的募集是必要的<sup>[47]</sup>。因此,ARID1A 基因的缺失导致 NHEJ 活性降低。总的来说,ARID1A 基因促进 DSB 末端切除,也有助于维持检查点信号。

**3.2 ARID1A 基因突变与代谢重编程** 耐药性是癌症治疗中最大的挑战之一,对化疗的抵抗是肿瘤复发和死亡的主要原因,近几年的研究表明代谢重编程与癌症耐药性之间存在明显的相关性,尤其是以 Warburg 效应为主的糖酵解途径,已证明可严重影响肿瘤化疗的效果。代谢重编程是许多癌症的标志。现有的研究表明,SWI/SNF 复合物是代谢稳态的关键调节因子,对组织发育中的能量代谢起调控作用。随着研究的不断深入,ARID1A 基因在代谢重编程中发挥的作用也逐渐被认识到。研究表明,ARID1A 基因敲除后,染色质的可及性增加,并抑制了 HDAC1 对组蛋白去乙酰化,促进了 BRD4 的招募,从而激活与糖酵解相关基因的表达<sup>[48]</sup>。ARID1A 基因缺失抑制关键糖酵解相关基因 PKM 的表达,将细胞葡萄糖代谢从有氧糖酵解转变为依赖 TCA 循环和氧化磷酸化<sup>[49]</sup>。另一项研究表明,在卵巢癌中,谷氨酰胺酶 GLS1 是谷氨酰胺代谢途径中受 ARID1A 基因直接调控最为显著的基因,ARID1A 基因缺失上调 GLS1 的表达,并且 ARID1A 基因和 GLS1 在多种细胞系中的表达呈负相关<sup>[50]</sup>。上文中已经指出,PKM 和 GLS1 在顺铂耐药的机制中发挥着不可或缺的作用,这也提示 ARID1A 基因可能通过代谢重编程间接影响了顺铂化疗耐药。然而,目前关于 ARID1A 基因通过代谢重编程中影响顺铂化疗耐药的机制尚不明确,需要进一步的研究。

4 展 望

基于顺铂的化疗治疗仍然是目前晚期胃癌治疗的主要方式,然而顺铂高频的耐药性严重制约了临床治疗效率。越来越多的证据表明 ARID1A 基因在 GC 的发生发展及耐药中发挥着不可或缺的作用。ARID1A 基因可以通过 DNA 损伤修复及代谢重编程等途径参与到肿瘤顺铂耐药中来。因此,进一步研究 ARID1A 基因在胃癌中的相关分子机制,以期能成为缓解 GC 顺铂耐药的关键靶点。

参考文献

[1] JOHNSTON F M,BECKMAN M. Updates on manage-

ment of gastric cancer[J]. Curr Oncol Rep,2019,21(8): 67.

[2] MATHUR R. ARID1A loss in cancer: towards a mechanistic understanding[J]. Pharmacol Ther,2018,190: 15-23.

[3] WANG K,KAN J S,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.

[4] KOZMIK Z,MACHON O,KRÁLOVÁ J,et al. Characterization of mammalian orthologues of the drosophila osa gene: cDNA cloning, expression, chromosomal localization, and direct physical interaction with Brahma chromatin-remodeling complex[J]. Genomics,2001,73(2): 140-148.

[5] BIRNBAUM D J,SABATIER R,MAMESSIER É,et al. An "ariditary" form of ovarian cancer[J]. Med Sci (Paris),2010,26(12): 1040-1042.

[6] ABE H,MAEDA D,HINO R,et al. ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability[J]. Virchows Arch,2012,461(4): 367-377.

[7] IENGLAM L,XIAOLIN G,MAI HAR S,et al. SWI/SNF protein component BAF250a regulates cardiac progenitor cell differentiation by modulating chromatin accessibility during second heart field development[J]. J Biol Chem,2012,287(29): 24255-24262.

[8] KURT E. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling[J]. Cell Death Differ,2022,29(5): 946-960.

[9] GAO X L,PERI T,HU P,et al. ES cell pluripotency and germ-layer formation require the SWI/SNF chromatin remodeling component BAF250a[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(18): 6656-6661.

[10] NORMAN G JR N,WANG X M,ANTONIA P,et al. Distinct mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes with opposing roles in cell-cycle control[J]. EMBO J,2007,26(3): 752-763.

[11] DEYCMAR S,JOHNSON B,RAY K,et al. Epigenetic MLH1 silencing concurs with mismatch repair deficiency in sporadic, naturally occurring colorectal cancer in rhesus macaques[J]. J Transl Med,2024,22(1): 292.

[12] GUAN B,GAO M,WU C H,et al. Functional analysis of in-frame indel ARID1A mutations reveals new regulatory mechanisms of its tumor suppressor functions[J]. Neoplasia,2012,14(10): 986-993.

[13] KIM Y S,JEONG H,CHOI J W,et al. Unique characteristics of ARID1A mutation and protein level in gastric and colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol,2017,23(5): 268-274.

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

[15] ABE H,KUNITA A,OTAKE Y,et al. Virus-host interactions in carcinogenesis of Epstein-Barr virus-associated gas-

- tric carcinoma; potential roles of lost ARID1A expression in its early stage[J]. *PLoS one*, 2021, 16(9):e0256440.
- [16] ZHU Y P, SHENG L L, WU J, et al. Loss of ARID1A expression is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Hum pathol*, 2018, 78:28-35.
- [17] ROCHA C R R, SILVA M M, QUINE T A, et al. DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73(1):478.
- [18] DOMAGALA P, HYBIAK J, RYS J, et al. Pathological complete response after cisplatin neoadjuvant therapy is associated with the downregulation of DNA repair genes in BRCA1-associated triple-negative breast cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42):68662-68673.
- [19] YIMIT A, ADEBALI O, SANCAR A, et al. Differential damage and repair of DNA-adducts induced by anti-cancer drug cisplatin across mouse organs[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):309.
- [20] DUAN M R, ULIBARRI J, LIU K J, et al. Role of nucleotide excision repair in cisplatin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9248.
- [21] SLYSKOVA J, SABATELLA M, RIBEIRO-SILVA C, et al. Base and nucleotide excision repair facilitate resolution of platinum drugs-induced transcription blockage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(18):9537-9549.
- [22] BOUWMAN P, JONKERS J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance[J]. *Natu Rev Cancer*, 2012, 12(9):587-598.
- [23] MCNEIL E M, ASTELL K R, RITCHIE A M, et al. Inhibition of the ERCC1-XPF structure-specific endonuclease to overcome cancer chemoresistance[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2015, 31:19-28.
- [24] ROCHA C R R, SILVA M M, QUINET A, et al. DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73 (suppl 1): e478s.
- [25] MARTIN S A, LORD C J, ASHWORTH A. Therapeutic targeting of the DNA mismatch repair pathway[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(21):5107-5113.
- [26] RUDOLPH C, MELAU C, NIELSEN J, et al. Involvement of the DNA mismatch repair system in cisplatin sensitivity of testicular germ cell tumours[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(4):341-355.
- [27] DUTTA P, PAL D, ROY A, et al. Role of MLH1 and MSH2 deficiency in the development of tumorigenesis and chemo-tolerance of cervical carcinoma: clinical implications[J]. *Gene*, 2023, 888:147746.
- [28] LIEBER M R. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway[J]. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79:181-211.
- [29] GUHA S, BHAUMIK S R. Transcription-coupled DNA double-strand break repair[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2022, 109:103211.
- [30] PARK J, LONG D T, LEE K Y, et al. The MCM8-MCM9 complex promotes RAD51 recruitment at DNA damage sites to facilitate homologous recombination[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(8):1632-1644.
- [31] WANG X, WANG Y J, GOU S H, et al. A trifunctional Pt(II) complex alleviates the NHEJ/HR-related DSBs repairs to evade cisplatin-resistance in NSCLC[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 104:104210.
- [32] ZHANG X Y, ZHANG M, CONG Q, et al. Hexokinase 2 confers resistance to cisplatin in ovarian cancer cells by enhancing cisplatin-induced autophagy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 95:9-16.
- [33] KOHEI T, MIKU S, NOBUHIKO S, et al. PKM1 is involved in resistance to anti-cancer drugs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1):174-180.
- [34] ZHU H Y, WU J, ZHANG W W, et al. PKM2 enhances chemosensitivity to cisplatin through interaction with the mTOR pathway in cervical cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 5(6):30788.
- [35] YU D C, SHI X B, MENG G, et al. Kidney-type glutaminase (GLS1) is a biomarker for pathologic diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10):7619-7631.
- [36] HUDSON C D, SAVADELIS A, NAGARAJ A B, et al. Altered glutamine metabolism in platinum resistant ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):41637-41649.
- [37] LANE A N, FAN T W. Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(4):2466-2485.
- [38] TARDITO S, OUDIN A, AHMED S U, et al. Glutamine synthetase activity fuels nucleotide biosynthesis and supports growth of glutamine-restricted glioblastoma[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(12):1556-1568.
- [39] KATHERINE M A, ANDREW J W, NATHANIEL W S, et al. ATM couples replication stress and metabolic reprogramming during cellular senescence[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(6):893-901.
- [40] YOKOYAMA Y, MATSUSHITA Y, SHIGETO T, et al. Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(1):58-63.
- [41] LUO Q, WU X, ZHANG Y, et al. ARID1A ablation leads to multiple drug resistance in ovarian cancer via transcriptional activation of MRP2[J]. *Cancer lett*, 2018, 28(427):9-17.
- [42] NAYOUNG H, MIN A K, HYE SEUNG L, et al. Loss of ARID1A expression is related to gastric cancer progression, Epstein-Barr virus infection, and mismatch repair deficiency[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2016, 24(5):320-325.
- [43] YE J, ZHOU Y, WEISER M R, et al. Immunohistochemical detection of ARID1A in colorectal carcinoma: loss of staining is associated with sporadic microsatellite unstable tumors with medullary histology and high TNM stage[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(12):2430-2436.

• 综 述 •

双表达淋巴瘤的诊断前沿及治疗进展<sup>\*</sup>吴 锐<sup>1</sup>, 张 苗<sup>1</sup>, 赵 攀<sup>1△</sup>综述, 张 曦<sup>2</sup>审校

1. 川北医学院附属医院血液科, 四川南充 637000; 2. 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037

**摘 要:**弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)可通过标准的一线免疫化疗治愈,但仍有 30%~40% 的患者会出现难治或复发,其中双表达淋巴瘤(DEL)约占复发/难治 DLBCL 患者的 50%。寻求提高 DEL 患者疗效的诊治策略至关重要。近年来,液体活检技术等新型诊断技术在 DLBCL 的应用为其在 DEL 诊治中的研究和应用前景提供了潜在的可行性。靶向药物联合化疗、造血干细胞移植、嵌合抗原受体 T 细胞治疗等治疗手段被发现可能会为 DEL 患者带来临床获益。因此,该文旨在对 DEL 的诊断前沿及治疗进展进行系统综述,展望 DEL 诊治的有效策略。

**关键词:**双表达; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 液体活检; 免疫治疗; 靶向治疗

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.021 **中图法分类号:**R733.4

**文章编号:**1673-4130(2024)21-2668-07 **文献标志码:**A

Diagnostic frontiers and treatment advances of double-expressor Lymphoma<sup>\*</sup>WU Rui<sup>1</sup>, ZHANG Miao<sup>1</sup>, ZHAO Pan<sup>1△</sup>, ZHANG Xi<sup>2</sup>

1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Medical Center of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

**Abstract:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) can be cured with standard first-line immunochemotherapy, but nearly 30%—40% of patients will still be refractory or relapsed, with double-expressor lymphoma (DEL) accounting for about 50% of patients with relapsed/refractory DLBCL. It is important to seek diagnostic and therapeutic strategies that improve outcomes for patients with DEL. In recent years, the application of new diagnostic techniques such as liquid biopsy technology in DLBCL has provided potential feasibility for the research and application prospects in the diagnosis and treatment of DEL. Targeted drugs combined with chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, CAR-T cell therapy and other therapeutic methods have been found to bring clinical benefits to DEL patients. Therefore, this article aims to systematically review the diagnostic frontiers and treatment progress of DEL, and to prospect effective strategies for the diagnosis and treatment of DEL.

**Key words:** double-expressor; diffuse large B-cell lymphoma; liquid biopsy; immunotherapy; targeted therapy

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型,占不同地区所有病例的 30%~40%<sup>[1]</sup>。DLBCL 是一种异质性很强的疾病,具有不同的病理亚型、形态变异、基因表达谱及预后<sup>[2]</sup>。随着 CD20 单克隆抗体的使用,以利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松组成的 R-CHOP 方案是针对 DLBCL 患者的一线治疗选择,其将 DLBCL 患者的治愈率从 30% 提升至 70% 左右<sup>[3]</sup>。然而,仍有近 40% 的患者将不可避免地走向复发难治阶段,预后不良。DLBCL 的可治愈性受到许多因素的影响,包括年龄、国际预后指数评分、分子起源细胞亚型及

是否存在特定的染色体重排或蛋白表达等<sup>[4-5]</sup>。2016 年世界卫生组织将伴有 MYC 和 Bcl-2 蛋白共同表达,不伴有特定染色体重排的 DLBCL 称为双表达淋巴瘤(DEL),其被认为是一种预后不良的 DLBCL 亚型<sup>[6]</sup>。标准的 R-CHOP 方案对 DEL 治疗效果相对较差,其 5 年总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)均低于 40%。DEL 的早期诊断识别、优化治疗策略、疾病监测等都是血液肿瘤科医生亟待解决的难题。因此,本文将对 DEL 的诊断前沿,以及近年来关于 DEL 治疗的研究进展进行系统综述,并展望针对 DEL 患者的有效诊疗策略。

\* 基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1416)。

△ 通信作者, E-mail: 66716891@qq.com。