

PMAIP1 基因在恶性肿瘤中的研究进展

代德柱 时 谨 宋旭东 吴 旭 陶国全

摘 要 佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白-1(phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, PMAIP1)是一种肿瘤抑制基因,是 p53 相关凋亡途径的重要介质。同时,PMAIP1 也属于 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族中促凋亡的 BH3-only 亚家族成员之一,可以通过 p53 依赖途径或 p53 非依赖途径来影响细胞的增殖及凋亡过程,在肿瘤的发生、发展以及相应的治疗中发挥着重要作用。本文将对近年来 PMAIP1 基因在恶性肿瘤中的研究进展进行综述,以期对相应肿瘤的治疗带来一定的帮助。

关键词 PMAIP1 恶性肿瘤 p53

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.007

PMAIP1 是由 54 个氨基酸和一个 BH3 结构域(Bcl-2 homologous domain 3, BH3)构成,属于 Bcl-2 蛋白家族中的促凋亡亚家族成员。Bcl-2 蛋白家族在细胞的凋亡过程中发挥着重要的作用,目前的研究已发现多种 Bcl-2 家族同源蛋白。其蛋白家族中的成员可以发挥促进凋亡或抑制凋亡的作用^[1]。由于 PMAIP1 仅具有一种 Bcl-2 同源结构域,即 BH-3 结构域,故又被称为 BH3-only 蛋白^[2]。此外,在细胞的凋亡过程中 PMAIP1 可以调节 Bcl-2 的表达,进而影响细胞凋亡的过程^[3]。PMAIP1 本身具有的相关特性使其成为了肿瘤发生、发展的重要参与者及假定的化学治疗靶点。已有研究表明 PMAIP1 是诱导凋亡的关键调节因子,该基因通过上调或下调进而影响恶性肿瘤的发生与发展,如胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌等都受到 PMAIP1 的调控^[4]。PMAIP1 本身对细胞凋亡的影响可能很小,但其可以与细胞凋亡途径中的有关蛋白质发生相互作用,从而在细胞凋亡的过程发挥重要的作用,这也突出了 PMAIP1 在某些癌症的发病机制和治疗中的重要性。

一、结构与部分致变因素

2000 年,Oda 等^[5]证实了 PMAIP1 属于 Bcl-2 家族中的促凋亡成员。PMAIP1 基因定位于 18 号染色体长臂 q21.32,长 4301bp,其包含 3 个外显子,2 个

内含子以及 3 个剪接变体,编码全长为 54 个氨基酸的蛋白以及一个 BH3 结构域转录本。

PMAIP1 基因的表达受各种外部因素影响。例如,已有研究证明 5-阿扎胞苷诱导 PMAIP1 引发急性髓系白血病细胞发生 Venetoclax 介导的细胞凋亡,该实验通过转录诱导 BH3-only 促凋亡蛋白 PMAIP1,这种诱导在治疗数小时内发生,并由综合应激反应通路介导,PMAIP1 敲除证实了其在驱动 Venetoclax 和 5-阿扎胞苷协同作用中的主要作用^[6]。关于 PMAIP1 在肺腺癌的表达方面,已有相关研究结果证明,穿心莲内酯可通过上调 PMAIP1 从而诱导人肺腺癌细胞的凋亡^[7,8]。实验证明 PMAIP1 通过激活穿心莲内酯诱导的细胞凋亡中的转录因子-4(activating transcription factor 4, ATF4)被转录激活,通过 siRNA 敲低 ATF4 显著减少了 PMAIP1 的反式激活以及穿心莲内酯诱导的凋亡群体。此外,已有研究表明,PMAIP1 基因可被干扰素刺激反应元件、 γ -三肽分泌酶抑制剂、低氧诱导因子 1 α 和 E2F 转录因子 1(E2F transcription factor 1, E2F1)等激活转录过程,从而影响其表达^[9,10]。

二、基因表达的调控

1. p53 依赖性调控:由于 PMAIP1 含有 p53 的结合位点,所以当细胞受到信号刺激后 p53 可直接与 PMAIP1 上的靶位点结合,从而促进 PMAIP1 的转录和蛋白表达来介导凋亡过程。2000 年 Oda 等^[5]通过腺病毒将 p53 转入野生型小鼠胚胎成纤维细胞或暴露于 γ 辐射的胸腺细胞中后,研究发现 PMAIP1 基因的 mRNA 水平迅速增加。此外,Oda 等通过分离小鼠 PMAIP1 基因后,发现小鼠 PMAIP1 基因包含一个潜

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81773538)

作者单位:223300 淮安市第一人民医院

通信作者:陶国全,主任医师,硕士生导师,电子信箱:hayytgq@njmu.edu.cn

在的 p53 识别序列,位于 155 ~ 174 的启动子区域,从而确定靶基因的表达涉及 p53 的激活。这一发现引导 Ploner 等^[11]在 PMAIP1 基因中发现了一个位于转录起始位点上游的类似 p53 的反应元件。

p53 反应元件的发现加快了 PMAIP1 在 p53 诱导的细胞凋亡中的作用研究。Oda 等^[5]使用了缺乏 p53 表达的人 Saos2 细胞,他们筛选了人类靶基因 cDNA 同源物,发现扩增 cDNA 与成人 T 淋巴细胞白血病 PMA 反应基因(ATL-derived PMA-responsive gene, APR)几乎相同。可以确定, PMAIP1 表达水平上调可以通过 BH3 依赖性方式诱导缺乏 p53 的人 Saos2 细胞凋亡。接着,他们通过用表达 p53 的腺病毒感染 Saos2 细胞检测到人类 PMAIP1 mRNA 表达水平增加,接着使用反义寡核苷酸抑制靶基因表达,发现细胞凋亡被消除。在含有 p53 的造血干细胞系中也获得了类似的结果由此可见人类 PMAIP1 可作为 p53 的靶标以及 p53 诱导的细胞凋亡的介质。

2. p53 非依赖性调控:尽管已经确定 PMAIP1 是 p53 诱导细胞凋亡的介质,但有研究发现,在不依赖 p53 的情况下, PMAIP1 也可以诱导基因表达。细胞在缺氧或受到不可逆损伤无法修复时,低氧诱导因子 1 α 可以与 PMAIP1 的启动子上游缺氧反应元件的核心序列结合,从而激活 PMAIP1 转录,这证实了 PMAIP1 可以通过 p53 非依赖途径发挥促细胞凋亡作用^[9]。

Fidyt 等^[12]研究发现,有效的 p53 非依赖性 PMAIP1 可诱导混合谱系白血病重排的 B 细胞急性淋巴细胞白血病细胞对维奈托克的敏感度,并证明了可通过在体外或体内以不依赖 p53 的方式上调 p53 靶标的表达,从而具有肿瘤抑制功能。Flinterman 等^[13]研究发现,在 p53 缺陷 Saos2 细胞中过表达的腺病毒早期区域 1A(Early Region 1A, E1A)基因引起了致癌应激,而这种应激导致了 PMAIP1 的诱导表达,他们的研究表明, E1A 激活 p73 和 p53 凋亡靶点 PMAIP1 可以在功能性 p53 缺失的情况下发生。这种激活可能在某些癌症中 E1A 诱导的非 p53 依赖性凋亡机制中起关键作用,并可能为未来的癌症治疗提供一条新的途径。Lau 等^[14]研究发现,当人双微基因 2(human double minute 2, HDM2)或 E3 泛素蛋白连接酶 MDM2(mouse double minute 2)被 p53-/HCT116 结肠癌细胞中的小分子抑制剂 Nutlin-3 抑制时, p53 非依赖性 PMAIP1 表达也会增加。

Bertin-Ciftci 等^[15]研究表明, E2F-1 的异位表

达或 RB/E2F 通路的失调以不依赖 p53 的方式触发 PMAIP1 水平升高。Hershko 等^[16]研究发现,内源性 E2F-1 在 PMAIP1 基因的启动子区域具有对应的结合位点, E2F-1 与 PMAIP1 的结合促进了 PMAIP1 诱导的细胞凋亡。

PMAIP1 以不依赖 p53 的方式进行调节的另一种情况可能涉及 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)信号转导。Alves 等^[17]研究发现, p53 缺陷细胞中的 TCR 受刺激后 PMAIP1 蛋白水平明显上调,表明 TCR 在人 T 淋巴细胞中诱导 PMAIP1 表达独立于 p53 之外。

三、在恶性实体肿瘤中的作用

已有研究表明, PMAIP1 基因在某些癌症的发病机制中直接或间接与凋亡途径中的某些参与者相互作用而产生的效应,对细胞最终的转归发挥重要作用。

1. PMAIP1 与胃癌:幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)在人胃上皮细胞中可诱导髓系细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl1)的表达。Mcl1 是 Bcl-2 蛋白家族成员之一,表达致癌蛋白 Mcl1 细胞的凋亡主要受 PMAIP1 介导的 Mcl1 降解的调节。Rath 等^[18]研究发现,与未感染 HP 的样本比较,感染了 HP 的人胃上皮细胞、胃腺癌细胞中 Mcl1 和 PMAIP1 的表达均显著上调。

PMAIP1 在受感染的人胃上皮细胞中可通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路使丝氨酸残基磷酸化,从而导致 PMAIP1 的细胞质滞留。JNK 的抑制增强了受感染细胞线粒体部分中的 Mcl1-PMAIP1 相互作用,而非磷酸化 PMAIP1 的过表达导致受感染上皮细胞中线粒体介导的细胞凋亡增强。磷酸化-去磷酸化可以调节 PMAIP1 的凋亡功能,这可能是未来治疗幽门螺杆菌诱导的胃癌的潜在靶分子。

孙海斌等^[19]探讨了 microRNA21(miR21)对胃癌临床特征、增殖、侵袭和迁移的影响以及与 PMAIP1 相关的潜在机制。他们发现在胃癌组织样品中 miR-21 表达水平增加而 PMAIP1 表达水平却是降低的,通过实验设计研究证明 miR-21 可以通过 PMAIP1 影响胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移,增加 miR-21 的表达水平和降低 PMAIP1 的表达水平都会减少肿瘤细胞的凋亡,从而导致胃癌患者的不良预后。同样张新元等^[20]通过测定胃癌组织和胃癌癌旁组织中 PMAIP1 的 mRNA 水平,并观察了对应患者的

预后情况。他们发现,PMAIP1 低表达的患者其淋巴转移率高、肿瘤浸润程度深以及预后也往往比较差。尽管目前 PMAIP1 影响胃癌发生、发展的作用机制仍有待进一步探索,但这些研究结果共同表明,PMAIP1 表达水平的高低将会影响胃癌患者最终的转归。在胃癌的化疗药物开发方面可以通过调控 PMAIP1 介导的细胞凋亡途径,进而可以增加胃癌对化疗药物的有效性。

2. PMAIP1 与结直肠癌:Conti 等^[21]和 Kosmidou 等^[22]研究表明,PMAIP1 表达在某些情况下被上调,他们推测 PMAIP1 对结直肠癌的发生与发展可能会产生一定的影响。他们证明了 KRAS G13D (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog,KRAS,Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源)突变上调依赖于细胞外信号调节蛋白激酶 2(extracellular regulated protein kinases 2,ERK2)而非 ERK1 激活的 PMAIP1。此外,他们还发现 PMAIP1 表达使癌前上皮细胞在通过各种细胞毒剂处理诱导后对细胞凋亡更加敏感,在结直肠癌细胞中,尽管它们的基线水平高于癌前上皮细胞中发现的水平,但是 KRAS 仍不会上调 PMAIP1 水平。他们发现这种差异是由于蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB或Akt)的异常诱导抵消了 KRAS 对 PMAIP1 和细胞凋亡的影响所造成的。

另一项研究表明,A-激酶锚定蛋白 4(A-kinase anchoring protein 4,AKAP4)在结直肠癌细胞中表达,但在正常结直肠细胞中却不表达。这表明一旦 AKAP4 被消融,促凋亡分子就会增加。因此,可以假设 PMAIP1 以及其他促凋亡分子可能在 AKAP4 表达后在结肠直肠癌的发病机制中发挥间接作用。Conti 等^[23]研究表明 Akt 途径参与在致癌 KRAS 存在下将会对抗 PMAIP1 依赖性细胞凋亡。他们发现结直肠癌细胞对治疗的敏感度不依赖于 KRAS 的状态,尽管 ERK2 仍然促进 PMAIP1 的表达,但在突变的 KRAS 存在下,PMAIP1 水平并不会上调。这一发现揭示了当 KRAS 突变时将会有其他存活途径来抵消这种突变 KRAS 的促凋亡作用,例如 PI_3K/Akt 途径,且在致癌 KRAS 存在的情况下,Akt 的抑制可以恢复对治疗的敏感度。KRAS 突变在人类结直肠癌中经常被检测到,这种 KRAS 突变可以导致新生凋亡耐药性和最终药物治疗的失败。

奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶(5-FU)是结直肠癌患者化疗使用的重要药物。De Bruijn 等^[24]研究奥沙利铂和 5-FU 对结直肠癌的作用机制时发现,

PMAIP1 的抑制不影响 p21 诱导或细胞周期停滞,但是在体外和肿瘤异种移植中暴露于化学疗法后却可以减少 KRAS/p53 依赖性细胞凋亡。他们发现 PMAIP1 抑制本身并不会影响肿瘤生长,但却可以降低结直肠癌对化疗的反应,致癌 KRAS 通过促进 PMAIP1 诱导细胞凋亡,影响着奥沙利铂或 5-FU 对 p53 激活的细胞反应。这表明 PMAIP1 对奥沙利铂和 5-FU 在结直肠癌的化疗作用机制中有着重要的作用。

3. PMAIP1 与肺癌:尽管近年来肺癌在诊断和治疗方面取得了许多进展,但非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)的治疗尚存在较大的困难,且其预后往往较差。因此,亟需进一步研究该疾病的发病机制,以提高对该疾病的理解以及研究设计出新的治疗方法。

Jun 等^[25]研究确定 Bim 低表达与鳞状细胞癌组织学和肿瘤侵袭或增殖之间存在联系,然而没有观察到 PMAIP1 表达与疾病阶段、组织学和生存结果之间的显著联系。在另一项研究中,Yan 等^[26]实际上发现诱导 PMAIP1 表达可促进人肺癌细胞的凋亡,从而抑制癌症的进展。Mcl1 为细胞凋亡提供了一条逃逸途径,并且在包括 NSCLC 在内的几种人类癌症中过表达。

Mcl1 在小细胞肺癌的发生发展中也尤为重要。Hauck 等^[27]研究观察到 H526 和 WBA 细胞系与 ABT-737(美国雅培制药有限公司)孵育 24h 后将会导致 PMAIP1 表达增加,这表明 PMAIP1 可能在 ABT-737 介导的细胞凋亡中起直接作用。他们的结果表明,PMAIP1 表达是 ABT-737 敏感度的关键因素,而 PMAIP1 介导的 Mcl1 表达调节的丧失可能是小细胞肺癌生物学的一个重要特征。因此,PMAIP1 在防止 Mcl1 在正常细胞生长条件下过表达方面的作用至关重要。

4. 肝癌:PMAIP1 在肝细胞癌的化学治疗机制中也发挥着重要作用。单一的酪氨酸激酶抑制剂如索拉菲尼在治疗肝细胞癌时仅有适度的功效。Busche 等^[28]研究促凋亡剂,如肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(recombinant tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand,TRAIL)或 BH3 模拟物 ABT-737 和索拉菲尼联合后的治疗效果,他们发现这两种促凋亡剂均可以增强索拉菲尼诱导的细胞死亡,且这种增强作用均和 PMAIP1 有关,且 TRAIL 仅在表达 PMAIP1 的肝癌细胞中增强索拉菲尼诱导的细胞死

亡,而 ABT-737 也只在 PMAIP1 缺陷细胞中增强索拉非尼的应答。这些发现均证实了 PMAIP1 在肝细胞癌的治疗中存在着积极的意义。朱卫东等^[29]研究 PMAIP1 的表达与肝癌细胞之间的关系,他们发现 PMAIP1 的表达水平直接影响着肝细胞癌的分化程度以及 TMN 分期和患者的预后。除此之外,他们的研究还发现高表达的 PMAIP1 可以抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖并促进其凋亡。

随着研究的不断深入,PMAIP1 的作用机制也将进一步明确。通过把控 PMAIP1 的调控通路,设计新的治疗靶点将会是一种新的、有效的治疗肝细胞癌的措施。

5. PMAIP1 与其他:一项研究评估了 PMAIP1 和 p53 上调凋亡调控因子 (p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA) 是否与前列腺癌复发有关,研究发现前列腺癌中 PMAIP1 表达增加。PMAIP1 表达与临床预后也存在一定的关系,对于预测前列腺癌的预后有着重要的价值。在将来,PMAIP1 或许能够成为判断前列腺癌预后的潜在标志物。在许多其他现有临床标志物中,PMAIP1 也可能有助于预测前列腺癌的复发。

目前关于乳腺癌的研究已经相对成熟,乳腺癌是中老年女性常见的恶性肿瘤,且预后较差。乳腺癌的发生发展以及治疗耐药性的一个主要因素就是凋亡途径的失调,尤其是 p53 或 p73 依赖型途径。乳腺癌治疗经常涉及阻止细胞有丝分裂的微管靶向剂,例如紫杉醇。Karlon 等^[30]研究发现,PMAIP1 可以作为乳腺癌患者生存的独立预测因子,且 PMAIP1 蛋白表达是三阴性乳腺癌细胞中紫杉醇敏感度的重要因素,决定了微管靶向药物的易感性。有研究表明,PMAIP1 基因在转染乳腺癌 MCF-7 细胞后能够抑制细胞增殖并促进其凋亡。

此外,有研究表明 PMAIP1 能够介导依托泊苷引起神经母细胞瘤的死亡,PMAIP1 在恶性肿瘤中的发生与信号转导以及细胞的凋亡过程中都发挥了重要的作用。因此,笔者发现在研究某些肿瘤发生、发展的作用机制时,离不开 PMAIP1 的表达和调控。

四、展望

PMAIP1 可参与并影响 Bcl-2 家族蛋白的信号转导通路,并在 p53 依赖性和 p53 非依赖性途径中发挥作用,以控制细胞增殖和凋亡。一些研究证明了 PMAIP1 在不同癌症的发病机制中都发挥着重要作

用。PMAIP1 在与不同途径中的不同蛋白质相互作用所表现出的生物学特性为恶性肿瘤的化学治疗扩展了新的思路。PMAIP1 的作用在很大程度上取决于其表达的环境,不论是在癌症的类型、诱导的信号类型方面,还是直接或间接影响 PMAIP1 表达的抵消途径方面,PMAIP1 的表达都会受到微环境的影响。随着相应研究的不断深入,PMAIP1 在恶性肿瘤中的作用机制也将会更加明确。期待在不久的将来,PMAIP1 将会运用于更多的恶性肿瘤的治疗当中,为恶性肿瘤患者的治疗带来更多的福音。

参考文献

- 1 Hafezi S, Rahmani M. Targeting Bcl-2 in cancer: advances, challenges, and perspectives [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (6): 1292
- 2 Townsend PA, Kozhevnikova MV, Cexus ONF, et al. BH3-mimetics: recent developments in cancer therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 355
- 3 秦中勇, 石晓, 曹平平, 等. 细胞凋亡反应中 NOXA 基因启动子发挥增强子功能调节 BCL2 基因表达 [J]. *遗传*, 2020, 42 (11): 1110-1121
- 4 Roufayel R, Younes K, Al-Sabi A, et al. BH3-only proteins noxa and puma are key regulators of induced apoptosis [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12 (2): 256
- 5 Oda, E. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis [J]. *Science*, 2000, 288 (5468): 1053-1058
- 6 Jin S, Cojocari D, Purkal JJ, et al. 5-azacitidine induces NOXA to prime AML cells for venetoclax-mediated apoptosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (13): 3371-3383
- 7 Zhang J, Li C, Zhang L, et al. Andrographolide induces noxa-dependent apoptosis by transactivating ATF4 in human lung adenocarcinoma Cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 (2): 580-586
- 8 宋斌, 王嘉健, 苏永南, 等. 穿心莲内酯恢复突变型 p53 野生型功能的作用及机制研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 15 (12): 1-12
- 9 Isaja L, Mucci S, Vera J, et al. Chemical hypoxia induces apoptosis of human pluripotent stem cells by a NOXA-mediated HIF-1 α and HIF-2 α independent mechanism [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 20653
- 10 Tzippi, Hershko, Doron, et al. Up-regulation of bcl-2 homology 3 (BH3)-only proteins by E2f1 mediates apoptosis [J]. *J Biological Chemistry*, 2003, 279 (10): 154-158
- 11 Ploner C, Kofler R, Villunger A. Noxa: at the tip of the balance between life and death [J]. *Oncogene*, 2008, Suppl 1: S84-S92
- 12 Fidyt K, Pastorcak A, Cyran J, et al. Potent, p53-independent induction of NOXA sensitizes MLL-rearranged B-cell acute lymphoblastic leukemia cells to venetoclax [J]. *Oncogene*, 2022, 41 (11): 1600-1609
- 13 Flinterman M, Guelen L, Ezzati-Nik S, et al. E1A activates tran-

- scription of p73 and Noxa to induce apoptosis [J]. J Biological Chemistry, 2005, 280(7): 5945–5959
 - 14 Lau LM, Nugent JK, Zhao X, *et al.* HDM2 antagonist nutlin-3 disrupts p73-HDM2 binding and enhances p73 function[J]. Oncogene, 2008, 27(7): 997–1003
 - 15 Bertin-Ciftci J, Barré B, Le Pen J, *et al.* pRb/E2F-1-mediated caspase-dependent induction of Noxa amplifies the apoptotic effects of the Bcl-2/Bcl-xL inhibitor ABT-737[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(5): 755–764
 - 16 Hershko T, Korotayev K, Polager S, *et al.* E2F1 modulates p38 MAPK phosphorylation via transcriptional regulation of ASK1 and Wip1[J]. J Biol Chem, 2006, 281(42): 31309–31316
 - 17 Alves NL, Derks I, Berk E, *et al.* The Noxa/Mcl-1 axis regulates susceptibility to apoptosis under glucose limitation in dividing T cells [J]. Immunity, 2006, 24(6): 703–716
 - 18 Rath S, Das L, Kokate SB, *et al.* Regulation of Noxa-mediated apoptosis in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells[J]. FASEB J, 2015, 29(3): 796–806
 - 19 Sun H, Wang P, Zhang Q, *et al.* MicroRNA21 expression is associated with the clinical features of patients with gastric carcinoma and affects the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by regulating Noxa[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 270–273
 - 20 张新元, 连仲山, 陈金宏. Noxa 表达水平与胃癌患者临床特征及预后的关系[J]. 中国临床研究, 2016, 29(8): 1095–1098
 - 21 Conti A, Majorini MT, Elliott R, *et al.* Oncogenic KRAS sensitizes premalignant, but not malignant cells, to Noxa-dependent apoptosis through the activation of the MEK/ERK pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(13): 10994–11008
 - 22 Kosmidou V, Vlassi M, Anagiotos K, *et al.* Noxa upregulation and 5-gene apoptotic biomarker panel in colorectal cancer[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(1): e13353
 - 23 Conti A, Majorini MT, Elliott R, *et al.* Oncogenic KRAS sensitizes premalignant, but not malignant cells, to Noxa-dependent apoptosis through the activation of the MEK/ERK pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(13): 10994–11008
 - 24 De Bruijn MT, Raats DA, Hoogwater FJ, *et al.* Oncogenic KRAS sensitises colorectal tumour cells to chemotherapy by p53-dependent induction of Noxa[J]. Br J Cancer, 2010, 102(8): 1254–1264
 - 25 Jun SK, Satoshi O, Junko K, *et al.* Expression of Bim, Noxa, and Puma in nonsmall cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 286
 - 26 Yan J, Zhong N, Liu G, *et al.* Usp9x- and Noxa-mediated Mcl-1 downregulation contributes to pemetrexed-induced apoptosis in human non-small-cell lung cancer cells[J]. Cell Death & Disease, 2014, 5(7): e1316
 - 27 Hauck P, Chao BH, Litz J, *et al.* Alterations in the Noxa/Mcl-1 axis determine sensitivity of small cell lung cancer to the BH3 mimetic ABT-737[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2009, 8(4): 883–892
 - 28 Busche S, John K, Wandrer F, *et al.* BH3-only protein expression determines hepatocellular carcinoma response to sorafenib-based treatment[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(8): 736–738
 - 29 朱卫东, 郭凌川. Noxa 基因表达与肝细胞癌的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(2): 139–148
 - 30 Karbon G, Haschka MD, Hackl H, *et al.* The BH3-only protein NOXA serves as an independent predictor of breast cancer patient survival and defines susceptibility to microtubule targeting agents[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1151–1153
 - (收稿日期: 2022-09-05)
 - (修回日期: 2022-09-22)
-
- (上接第 26 页)
- 15 Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, *et al.* Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial [J]. Nat Med, 2021, 27(11): 1899–1903
 - 16 Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, *et al.* Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study [J]. Mod Pathol, 2015, 28(11): 1481–1491
 - 17 Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, *et al.* Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 86356–86368
 - 18 Liu F, Ren C, Jin Y, *et al.* Assessment of two different HER2 scoring systems and clinical relevance for colorectal cancer [J]. Virchows Arch, 2020, 476(3): 391–398
 - 19 Shan L, Lv Y, Bai B, *et al.* Variability in HER2 expression between primary colorectal cancer and corresponding metastases [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(11): 2275–2281
 - 20 Richman SD, Southward K, Chambers P, *et al.* HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials [J]. J Pathol, 2016, 238(4): 562–570
 - 21 Khelwatty SA, Puvanenthiran S, Essapen S, *et al.* HER2 expression is predictive of survival in cetuximab treated patients with wild type metastatic colorectal Cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4): 368
 - 22 Wang C, Fakih M. Response to trastuzumab and lapatinib in a metastatic colorectal cancer harboring HER2 amplification and HER2 S310F mutation [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(6): 670–674
 - 23 Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 779–789
 - 24 Xu J, Meng Q, Sun H, *et al.* HER2-specific chimeric antigen receptor-T cells for targeted therapy of metastatic colorectal cancer [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1109
 - (收稿日期: 2022-05-17)
 - (修回日期: 2022-07-14)