

邸冉,刘佩琳,杨海龙,等. 实验动物从业人员培养体系调查分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(4): 116-119.
Di R, Liu PL, Yang HL, et al. Investigation and analysis on the training system of laboratory animal employees [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(4): 116-119.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.04.016

实验动物从业人员培养体系调查分析

邸冉*, 刘佩琳, 杨海龙, 石英杰

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京 100021)

【摘要】 实验动物学是生命科学、医学与药学等诸多领域发展的支撑学科,实验动物从业人员的水平,不但关系到实验动物行业规范发展,还影响到生物医药等行业的科技创新与产业发展,甚至涉及生物安全与社会文明,因此对从业人员培养与资格的认定体系十分重要。本文作者调研了欧洲、美国、日本和我国实验动物从业人员的培养现状,包括从业人员标准、分类、等级、培训内容及水平评价现状等,分析发现当前国内外实验动物技术人员和医师培养体系较为成熟,国内实验动物管理人员培训体系有待建立,国际普遍缺乏实验动物研究人员培养与评价体系。在此基础上,对建立适合实验动物研究人员自我发展的评价体系进行了分析与建议。

【关键词】 实验动物;从业人员;研究人员;培养体系

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 04-0116-04

Investigation and analysis on the training system of laboratory animal employees

DI Ran*, LIU Peilin, YANG Hailong, SHI Yingjie

(Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Laboratory animal science is a supporting discipline for many fields such as life science, medicine and pharmacy. The level of employees from laboratory animal science is not only related to the standardized development of laboratory animal industry, but it also affects the scientific and technological innovation and industrial development of biomedicine and other fields and is involved in biosafety and social civilization. Therefore, the training and qualification system of employees in laboratory animal science is very important. We investigated the training processes of laboratory animal employees in Europe, the United States, Japan and China, including the standards, classification, grade, training content and level evaluation. The training system for laboratory animal technicians and doctors is relatively developed, while the training system of domestic laboratory animal managers needs to be established. However, there is a general lack of training and evaluation systems for laboratory animal researchers worldwide. Therefore, the establishment of an evaluation system suitable for the self-development of laboratory animal researchers is analyzed and suggested.

【Keywords】 laboratory animal; employee; researcher; training system

实验动物学科是一门支撑性的基础学科,为生命科学、医学、药学、食品安全、环境、农业、生物安全、航空航天、军事等领域提供规范化的研究材料。在卫生健康领域,实验动物是认识人类疾病、检测

药物毒副作用和治疗效果必需的材料和转化技术,被誉为药物和疫苗的“试金石”、医学研究“活的天平”^[1]。以实验动物为基础的动物实验是科学研究的主要实验内容之一,它涉及到实验动物法律法

规、饲养管理、实验动物医师、动物实验技术、动物福利伦理等各个层面,每个层面均涵盖系统、精准的技术环节,任何环节出现问题,会出现科学研究结果不规范、无法重复、违反动物福利伦理、威胁生物安全等风险,可能会影响科学研究、药品质量和从业人员职业健康,甚至动物福利问题还会影响社会文明形象^[2]。

围绕各行业对实验动物从业人员的需求,针对实验动物从业人员特点,依据《实验动物管理条例》关于从事实验动物工作各类人员的规定,以及《实验动物质量管理办法》和《国家职业标准制定技术规程》,参考美国、欧盟等国的情况,全国实验动物标准化技术委员会审批通过了《实验动物从业人员要求》的团体标准,该标准将实验动物从业人员分为实验动物技术人员、实验动物管理人员、实验动物医师、实验动物研究人员、实验动物辅助人员和实验动物阶段性从业人员六大类,并制定了从业人员的资格要求^[3]。该标准成为我国实验动物从业人员继续教育和水平评价的主要依据之一,促进了从业人员培养体系的发展。然而,由于交叉学科的自身特点和生命科学技术日新月异发展的冲击,实验动物研究与技术人员的培养与评价,存在创新研究范畴界定难、与现有职称体系接轨难、成果与评价体系不对称等难题,成为建立实验动物专业技术人员培养体系的障碍^[4-5]。

针对上述问题,本文综述了欧美和日本等发达国家实验动物从业人员的培养现状,分析了我国实验动物从业人员继续教育取得的成绩和存在的主要问题,并对未来完善实验动物从业人员培养体系提出了意见和建议。

1 国际实验动物从业人员培养状况调查

以美国为代表的发达国家,在实验动物管理师、实验动物医师和实验动物技术人员等从业人员培训与资质认定方面建立了相对成熟的体系,本章主要综述了欧洲、美国和日本的培养体系发展情况。

1.1 欧洲实验动物从业人员培养现状

欧洲开展实验动物从业人员培训的首要原因是遵守相关法律法规。国际上关于实验动物的立法主要集中在两个方面:一是保障实验动物

福利,二是保障科研工作对高质量实验动物的需求。英国是最早关注动物福利,且立法保护动物的国家,并提出了“3R”原则,其法规涵盖了实验动物购买、育种、饲养条件和科研使用等层面,管理部门则是欧洲实验动物学会联合会(the Federation of European Laboratory Animal Science Associations, FELASA),主要发布相关科学政策、指导方针和建议,培训方式包括现场教学、布置解决实际问题的任务、现场演示教学、指导学生操作等,其主旨则是在实验过程中保护动物福利,该体系得到了实验动物学及相关研究领域人士的基本认可^[6-9]。

1.2 美国实验动物从业人员培养现状

美国是实验动物较早进入法制化管理的国家,科研院所和大学的动物实验必须遵守美国的系列法律和法规,包括《动物福利法》等^[6]。美国科研院所和大学的实验动物设施实行准入制,博士后或者实验人员必须完成相应的培训和办理相关手续后,才能开展动物实验,例如生物安全、在线实验动物培训和考核、实地操作培训等^[10]。除了机构内部的培训外,最常规、也是最被社会认可的培训是由美国实验动物科学协会(American Association of Laboratory Animal Science, AAALAS)举办的从业人员培训,其将实验动物从业人员分为技术人员、管理人员和兽医师3类,经过培训和考核后,分别给予初级、中级和高级的资质。与欧洲相同,动物福利伦理制度与操作规范的学习是开展动物实验前必须要进行的首要内容^[11]。

1.3 日本实验动物从业人员培养现状

日本实验动物技术者协会的成立主要是对实验动物技术人员进行知识和技术的培训,从而提高人员的资质和水平,并提高实验动物学科水平^[12]。日本实验动物从业人员分为实验动物技术人员、实验动物研究人员和实验动物技术专家3种,其中技术人员又分为初级、中级和高级3个等级,由日本实验动物技术者协会进行培训,培训内容与欧美国家大同小异,包括相关法律法规、动物实际操作技术等。在技术人员之外,实验动物研究人员和实验动物技术专家则由日本的高校承担培养任务,毕业的硕士和博士主要从事实验动物学的研究和教育工作^[13]。

2 国内实验动物从业人员培养现状调查

2.1 我国实验动物从业人员继续教育现状

根据《实验动物管理条例》与《实验动物从业人员要求》标准,中国实验动物学会完成了关于实验动物从业人员分类别、分等级的继续教育体系规划,2017 年制定了《实验动物从业人员专业水平评价管理办法》,随后陆续制定了《实验动物技术人员专业水平评价实施细则(试行)》、《实验动物技术人员水平评价考试大纲》、《实验动物医师专业水平评价考试实施细则(试行)》、《实验动物医师水平评价考试大纲》。截止到 2021 年,中国实验动物学会依据上述培养体系,在全国认证了 9 家继续教育基地,每年完成 700 余名从业人员的分类别、分等级的继续教育培训和水平评价,覆盖 18 个省市与自治区,一方面提高了从业人员水平,另一方面为实验动物及相关行业聘用实验动物科技人才提供了依据。

2.2 实验动物从业人员培养与评价存在的问题

国际上,欧美与日本等发达国家建立了较为成熟的实验动物从业人员培养与资格认定体系,为高等院校、科研院所与企业的实验动物中心规范化运转奠定了基础,并向生命科学、医学、药学等行业输送了大量的从业人员。然而,从发达国家对实验动物从业人员培养内容来看,其偏重于实验动物设施的管理、动物繁育饲养、动物疾病预防、动物福利伦理保障、动物实验技术等^[9,13],培养内容映射了科学界主流思想对实验动物从业人员的定位是科研辅助人员,对实验动物学与比较医学专业研究人员的培养重视程度不足。

我国缺乏实验动物学与比较医学的学历教育,目前仅少数高校开展了实验动物学本科教育,个别院校开设了实验动物学与比较医学的研究生教育。我国实验动物从业人员的继续教育刚刚起步,尚存在继续教育基地数量少、培训人员数量有限、对实验动物管理师培训能力有待提高、尚未制定实验动物研究人员培养与水平评价办法、从业人员等级证书有待与专业技术人员职称体系挂钩等不足,这些不足需要在培养体系不断发展中进行弥补。

3 关于完善实验动物从业人员培养体系的分析

科技人员是社会活动中创造和发展科技生产

力的人力资源,科学研究与技术创新是学科发展的根本,实验动物学科的创新能力和技术水平,关系到生命科学、疾病与健康、生物安全与传染病防控、药物创新、食品安全、航空航天、农业、环境安全等领域的发展速度和成果转化效率^[14],在发展好实验动物技术人员、管理人员和医师的基础上,应该更加注重研究人员的培养。实验动物学基础研究是学科创新与技术进步的基础。实验动物遗传育种学、实验动物医学、实验动物微生物学、比较医学等是重要的研究领域,实验动物新品种及动物模型的培育或创制、动物模型研制与分析技术研发、动物实验设备与试剂研发等是重要的技术创新领域,在这些领域的研究能力高低,影响到国家的生物医学科技创新能力和药物原创能力^[14]。实验动物研究人员是学科创新与技术进步的主体,然而,当前国内外均缺乏针对研究人员的实验动物从业人员培养与资格认定体系。

对科研人员研究成果准确的进行考核与评价,是激发研究人员发展内因的主要途径之一。实验动物学科作为基础学科,其职能定位是产出实验动物与动物模型资源、实验动物技术等成果,并将成果应用于生命科学、医学与药学等领域。因此,技术成果的产出与应用是社会对从业研究人员的主要需求,也应该成为评价与激励的主要手段。当前,推动科技成果转化、支撑高质量发展已经成为科技领域改革的主流^[15],实验动物学科的性质也决定了成果转化将成为研究人员的主要评价方式。针对科技成果转化的特点及主要形式,行业主管部门可放开对高等院校与科研院所内实验动物研究人员开展技术服务的限制,鼓励研究人员以技术服务的形式实施成果转化,并根据成果转化管理办法享受相关收益,从而以与学科使命吻合的方式提升研究人员的积极性,促进研究人员良性发展。同时,通过技术服务方式开展的成果转化具有单一成果多次转化的特点,重复进行单一成果的多次转化活动,其行为本身不属于研究与创新的范畴,不应成为研究人员的主体工作,因此有关管理部门可考虑技术成熟度和市场需求等,适时推动技术成果向企业的转移,将研究人员工作重心转移到新成果的研发上。

管理、医师、技术、研究四类实验动物从业人员

并重,是完善实验动物从业人员培养体系的前体条件。因此,不但要继续发扬实验动物技术人员与医师培养体系的基础优势,又要发展好实验动物管理人员的培养体系,更要创造有利于研究人员发展的考核与评价环境,促进实验动物从业人员的全面发展。

参考文献:

- [1] 秦川,孔琪,钱军,等. 实验动物科学技术是生命科学和健康中国建设的基础支撑条件 [J]. 科技导报, 2017, 35(11): 10-14.
- [2] 邵奇鸣,窦木林. 实验动物设施的职业健康管理体系的建立与实施初探 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(8): 1-6.
- [3] 孔琪,郑志红,魏强,等. 中国实验动物从业人员标准的编制 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(10): 85-90.
- [4] 胡娟峰,战大伟,江其辉,等. 实验动物从业人员培训的思考与展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(12): 785-787.
- [5] 陈振文,王钜,王承利,等. 我国实验动物专业人才培养的回顾与展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(6): 62-63.
- [6] 巩和凌子,孔琪,刘江宁. 国内外实验动物法制化管理现状比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 71-75.
- [7] Crettaz von Roten F. Laboratory animal science course in Switzerland: participants' points of view and implications for organizers [J]. Lab Anim, 2018, 52(1): 69-78.
- [8] Carlsson HE, Hagelin J, Höglund AU, et al. Undergraduate and postgraduate students' responses to mandatory courses (FELASA category C) in laboratory animal science [J]. Lab Anim, 2001, 35(2): 188-193.
- [9] Gyger M, Berdoy M, Dontas I, et al. FELASA accreditation of education and training courses in laboratory animal science according to the Directive 2010/63/EU [J]. Lab Anim, 2019, 53(2): 137-147.
- [10] 汪思应. 美国大学的动物实验的准入制管理 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(8): 76-78.
- [11] 师长宏. 美国比较医学中心实验动物管理与保障工作介绍 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(1): 86-88.
- [12] 坂本雄二. 实验动物技术者对“优化”和“减少”的贡献及有关日本的实验动物技术者的教育·资格认定 [A]. 第九届中国实验动物科学年会(2010 新疆)论文集 [C]; 2010.
- [13] 杨果杰. 日本实验动物技术者的教育和认定制度 [J]. 实验动物科学与管理, 1998, 15(4): 54-56.
- [14] 秦川. 中国实验动物学科发展的关键问题与对策的思考 [J]. 科学通报, 2017, 62(30): 3413-3419.
- [15] 王志刚. 推动科技成果转化, 支撑高质量发展 [N]. 科技日报. 2021-12-02.

[收稿日期] 2022-01-11

谢清华,张永斌,师长宏. 去甲基化酶 JARID1D 在前列腺癌侵袭和转移中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(4): 120-125.

Xie QH, Zhang YB, Shi CH. Research progress of the JARID1D demethylase in the invasion and metastasis of prostate cancer [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(4): 120-125.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.04.017

去甲基化酶 JARID1D 在前列腺癌侵袭和转移中的研究进展

谢清华^{1,2}, 张永斌^{1*}, 师长宏^{2*}

(1.广州中医药大学动物实验中心,广州 510405;2.空军军医大学实验动物中心,西安 710032)

【摘要】 前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球男性第二大恶性肿瘤,发病率呈逐年升高趋势。高度异质性是其的主要临床特征,其不仅表现在不同患者之间肿瘤组织学的特征差异,还表现在同一患者不同肿瘤细胞在生长、侵袭、转移速度上的差异。近年来,研究发现,编码于Y染色体上的去甲基化酶 JARID1D 可特异性结合侵袭转移相关基因,如 MMP1、MMP2、MMP3 等,并通过 H3K4 这样一种基因激活标记,在启动子处进行去甲基化,抑制某些侵袭性化合物的产生,从而降低前列腺癌的侵袭能力。同时,敲低去甲基化酶 JARID1D 的表达会提高前列腺癌的转移潜能,甚至促发包括骨转移在内的多器官转移。因此,本文将结合最新的文献报道,从去甲基化酶 JARID1D 的结构基础、酶属种类以及调控机制等方面探讨其在前列腺癌侵袭和转移中的研究进展,期望为 PCa 的治疗探索出新的干预靶点。

【关键词】 前列腺癌;去甲基化酶 JARID1D;侵袭;转移;基因表达

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 04-0120-06

Research progress of the JARID1D demethylase in the invasion and metastasis of prostate cancer

XIE Qinghua^{1,2}, ZHANG Yongbin^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. Animal Experiment Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China.

2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032)

【Abstract】 Prostate cancer (PCa) is the second most common malignant tumor among men worldwide and has an increasing incidence. The main characteristic of PCa is heterogeneity, which includes not only variations of tumor histological characteristics among patients, but also differences in growth, invasion and metastasis speed of tumor cells in the same patient. Recent studies showed that the JARID1D demethylase, which is encoded from the Y chromosome, specifically binds to the promoters of genes related to invasion and metastasis, such as MMP1, MMP2 and MMP3, and demethylate at the promoter through a gene activation marker such as H3K4, so as to inhibit the production of some invasive compounds and reduce the invasive ability of prostate cancer. Meanwhile, knocking down the expression of demethylase

[基金项目] 国家自然科学基金(32070532)。

[作者简介] 谢清华(1994—),男,硕士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤学方向。E-mail:2544562746@qq.com

[通信作者] 师长宏(1973—),男,博士生导师,教授,研究方向:肿瘤模型的制备与评价。E-mail:changhong@fmmu.edu.cn

张永斌(1973—),男,正高级实验师,硕士生导师,研究方向:动物模型研究。E-mail:yongbinzhang@gzucm.edu.cn

* 共同通信作者

JARID1D will improve the metastatic potential of prostate cancer and even promote multiple organ metastasis, including bone metastasis. In this review, we summarize the recent progression on the research on the JARID1D demethylase. We discuss its structure and the enzymatic and regulatory mechanisms, and we review the role of JARID1D in the invasion and metastasis of prostate cancer. We also explore novel intervention targets for PCa therapy.

【Keywords】 prostate cancer; JARID1D demethylase; invasion; metastasis; gene expression

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是全球男性第二大恶性肿瘤, 异质性是其最为主要的临床特征, 也是影响其治疗效果的主要因素^[1]。虽然雄激素剥夺可有效控制肿瘤生长, 但大部分会形成去势抵抗性前列腺癌 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC)^[2]。若进一步使用雄激素受体 (androgen receptor, AR) 靶向抑制剂治疗, 在延长患者生存期的同时会诱导神经内分泌性前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 和侵袭变异性前列腺癌 (aggressive variant prostate cancer, AVPC), 出现特征性转移, 导致临床上的难以治愈^[3]。因此, 开展前列腺癌侵袭和转移的相关机制研究, 探索新的治疗靶点, 对前列腺癌的临床治疗具有重要意义。

近年来, 针对前列腺癌新兴治疗靶点的研究开展了大量工作。不少研究者开始关注前列腺癌的性别特异性, 亦即它的生物学性上的特征, 并由此将探索思路进一步延续到了 Y 染色体上的相关蛋白。根据已有文献的报道, 在 Y 染色体上表达的雄性特异性蛋白可起到抑制肿瘤侵袭的作用^[3]。其中, 作用比较明确是组蛋白去甲基化酶 JARID1D, 它的表达变化极有可能促发前列腺癌发生包括骨转移在内的一系列转移表型。2016 年 Li 等^[4]通过细胞学实验和动物实验发现, 去甲基化酶 JARID1D 能通过抑制细胞侵袭相关基因的表达程序, 从而达到抑制前列腺肿瘤侵袭与转移的效果。基于此, 本文将从去甲基化酶 JARID1D 的结构基础、酶属种类以及调控机制等方面探讨其在抑制前列腺癌侵袭与转移中的研究进展。

1 去甲基化酶 JARID1D 的简介

1.1 JARID1D 的本质与属性

去甲基化酶 JARID1D 最初被报道为 Y 染色体上的一种组织相容性抗原, 是被研究得最少的一种异构体。近年来, 随着实验研究的不断深入, JARID1D 的结构和功能不断被解析。它是组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4) 结构上的一种去甲基化酶, 其同类尚有 Paralogs UTY、KDM6C 等其它的去甲基

化酶。值得一提的是, JARID1D 是一种男性特异性蛋白, 学界又常称之为 kdm5d 或者 smcy。该表观遗传调节剂可通过去甲基化 H3K27me3 和 H3K4me3 来调节染色质的酶活性, 从而对基因表达产生深远的影响^[5-7]。据 Isensee 等^[8]在 2008 年的研究发现, JARID1D 作为一种性别特异性基因, 在雄性小鼠的心脏和心肌中均有特异性表达, 其能降低心血管疾病的发病率。2016 年, Li 等^[4]提出, JARID1D 能通过抑制与细胞侵袭相关基因的表达, 从而达到抑制前列腺癌细胞侵袭与转移的作用, 因此, JARID1D 与前列腺癌的关系不断被深入研究。

关于癌细胞侵袭与转移之间的发展关系, 肿瘤学研究普遍认为, 增强癌细胞的侵袭能力对于其转移能力的强化是必不可少的, 而无论是癌细胞的侵袭还是转移, 均是在表观遗传的调控下进行的^[5-7]。因此, 主导表观调控的基因, 其所表达的组蛋白甲基化修饰物与肿瘤的侵袭和转移有着或正或负的相关性^[8]。

截至目前, 已有多个明确的研究结果支持上述观点。例如, Harmeyer 等^[9]于 2017 年发现 H3K27 甲基转移酶 EZH2 可以通过抑制抑癌蛋白的表达而诱导前列腺肿瘤的发生和转移; 又如, 该团队在胃癌的研究之中发现, JARID1D 在癌细胞中的过度表达可以明显降低癌细胞的活力, 表明它具有直接的抑制肿瘤生长的作用^[9]。除了上述促进转移的组蛋白修饰物的过度表达之外, 抑制转移的组蛋白甲基化修饰剂的丢失还可能促进癌细胞的转移。正如 Komura 等^[10]在 2016 年的研究中提出, JARID1D 在许多转移性前列腺癌中存在表达下调甚至缺失的情况。

因此, 系统性归纳和总结 JARID1D 在前列腺癌中的已知功能, 并探索该去甲基化酶在染色质调控靶向性方面的作用, 将为前列腺癌的临床治疗提供更多的潜在靶点。

1.2 JARID1D 的结构基础与抑癌功能

表观遗传是指由非 DNA 序列改变引起的、可遗传的基因表达水平的改变, 包括 DNA 甲基化、组蛋

白修饰、RNA 调控和染色质重塑等。组蛋白乙酰化、磷酸化、泛素化、甲基化、sumo 化及 ADP 核糖糖基化等组蛋白修饰发生在多种、特异的位点上,且相互之间,调控影响,进而产生多种组合,构成了复杂的调控网络,该过程被称之为“组蛋白密码”。长期以来,由于未发现组蛋白去甲基化酶,因此,组蛋白甲基化被认为是不可逆的、稳定的表观遗传标志^[11]。直到 2006 年,Chen 等^[12]发现了第一个组蛋白去甲基化酶 LSD1 (lysine specific demethylase1),继而组蛋白去甲基化酶被大量发现,并据此论证了组蛋白去甲基化是一个可逆的过程,使得表观遗传学的研究更为宽广和深入。相关文献证实,组蛋白去甲基化酶的作用位点在组蛋白赖氨酸或精氨酸残基上。截止到目前,已发现两类组蛋白赖氨酸去甲基化酶,包括 LSD1 和含有 JmjC 结构域的组蛋白赖氨酸去甲基化酶^[5-7]。

JARID1D 就是这样一种含有 JmjC 结构域的组蛋白赖氨酸去甲基化酶。它作为 JARID 1 家族的重要成员之一,与该家族的其它 3 个成员一样,也包含多个保守结构域,这些结构域定义了它们的活性和底物特异性。其中,JmjC 结构域是它的催化核心,该结构域由包括组蛋白脱乙酰酶在内的多种蛋白质构成,并可调控多种基因的转录,进而影响到细胞的周期进程,参与癌症的发生发展^[13]。

去甲基化酶不仅能调节正常细胞的命运,而且具有致癌和抑癌的双重功能^[14]。但在前列腺癌的研究之中,讨论得最多的是去甲基化酶 JARID1D 在调节肿瘤恶性转化的谱系可塑性方面的能力,亦即其抑癌的功能^[15]。Komura 等^[10]在体外和体内实验中均发现 JARID1D 能特异性抑制前列腺癌侵袭相关基因,如 MMP1、MMP2、MMP3、MMP7 等,并通过 H3K4 这样一种基因激活物,在启动子处进行去甲基化从而发挥抑癌功能。

近年来,人们对 JARID1D 蛋白抑癌功能的认识越来越深入,越来越细化,更进一步认识到这些功能的发挥是建立在其结构基础之上的。由于 JARID1D 蛋白在抑制肿瘤侵袭性方面具有重要作用,研究者开始关注 JARID1D 抑制剂的开发,例如临床上所常用的一种抑制剂——组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACs),它对某些恶性肿瘤具有部分疗效,其治疗靶点便与 JARID1D 所在的 JARID1 家族密切相关。有证据表明,JARID 1 蛋白可以直接与

HDACs 相互作用,以介导其抑制作用。这些作用为评估包括 HDACs 在内的抑制剂的疗效提供了理论基础。目前,基于 HDACs 已经建立起了一系列的临床用药^[16-17]。

2 去甲基化酶 JARID1D 的酶属种类

2.1 JARID1D 的上游酶——H3K4 系列酶

去甲基化酶的功能发挥主要依赖于其结构基础,结构基础决定了它对不同底物结合的亲和性。保持酶活性的空间结构是维持其酶活性功能所必备的环节。一种酶只作用于一类化合物或一定的化学键,以促进一定的化学变化,并生成一定的化学产物,这种现象称之为酶的特异性或专一性。而酶的这种特异性,很大程度上取决于与其从属酶之间的调控关系。去甲基化酶 JARID1D 的上游酶称之为单体化组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4me1)^[18-20],该组蛋白是一种活性基因,它可以作为基因激活标记,在启动子处参与多种转录复合物的抑制,通过影响转录的起始,最终导致某些复合物的转录抑制。

2.2 JARID1D 的核心阻遏子——ZMYND 8

H3K4 作为一种组蛋白系列酶,其单体结构的种类较多^[21]。其中,与 JARID1D 相关的两个单体结构分别是 H3K14ac 和 H3K4me1。此二者均为单体化的组蛋白,亦为一种活性基因,具备基因激活功能。然而,以之为结构基础的合体——双组蛋白修饰标记 H3K4me1-H3K14ac,功能则与之相反^[22]。研究发现,H3K4me1-H3K14ac 能被 ZMYND 8 (又称 RACK 7)所识别和捕捉,并抑制基因的功能表达^[23]。

而在该过程中,ZMYND 8 发挥了核心阻遏子的作用,能拮抗转移相关基因的表达。例如,Harmeyer 等^[9]在 2017 年即证实,敲除该基因会增强肿瘤细胞的体外和体内侵袭能力,从而反向证明了 ZMYND 8 的抑制侵袭与转移的能力。

作为 JARID1D 在 H3K4 去甲基化酶上的转录核心阻遏子,ZMYND8 的这种拮抗能力亦延续到了 JARID1D 上面,因此,JARID1D 也具备了类似的抑癌功能。同时,Harmeyer 等^[9]也发现,ZMYND 8 发挥抑制侵袭和转移功能的结构基础,便是 ZMYND 8 中的同源结构域 (PHD) 和溴域盒,此二者介导了 ZMYND 8 对 H3K4me1-H3K14ac 的组合识别。这些发现揭示了 H3K4me1-H3K14ac 在抑制转移的基因表达中所起的重要作用,并通过这种潜在的联系,深层次揭示了 JARID1D 在与肿瘤转移相关的基

因下调中,所延续的一种表观遗传机制^[24-26]。

3 JARID1D 在前列腺癌中的生物学性及其抑制侵袭的功能

3.1 JARID1D 在前列腺癌生物学性中的体现

生物学性即为男女性别相关因素的差异,其对生物体的生长发育和生理活动有着深远的影响,尤其是在细胞信号、新陈代谢和免疫反应等方面。它们产生于激素暴露中特定性别的差异,以及与 XX 染色体补体和 XY 染色体补体相关的内在遗传和表观遗传差异。近年来,生物学性被认为是多种癌症的发病率、临床表现和疗效预后的决定性因素,包括与男女性别相关的癌症如前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等等^[27-29]。例如,据 Jangravi 等^[30]在 2015 年的研究指出,男性特异性 Y 染色体的全部或部分缺失与前列腺癌的发生密切,而 JARID1D 正是 Y 染色体上发挥抑制前列腺肿瘤侵袭作用的男性特异性基因。这一发现可以被认为是生物学性在前列腺癌病程发展之中的一个具体体现,也侧面论证了 JARID1D 这样一种雄性特异性蛋白在前列腺癌发展过程中的重要性与其独特性。

3.2 JARID1D 抑制前列腺癌的侵袭

2015 年 Jangravi 等^[30]的研究发现,Y 染色体上特有的去甲基化酶 JARID1D 具有抑制前列腺癌侵袭和转移的作用。其中一个关键性证据就是,在高达 52% 的前列腺癌患者中,Y 染色体存在完全和部分缺失,而位于 Y 染色体上的去甲基化酶 JARID1D 的敲低,可以提高上皮-间质转化(EMT)的关键调节分子如 N-Cadherin 和 Slug 的表达,从而达到抑制前列腺癌侵袭的作用。公共数据库分析亦表明,该基因的缺失通常发生在转移性前列腺癌而非原发性前列腺癌。在转移性前列腺癌中,JARID1D 的表达通常极低甚至缺失,且它的表达高低与前列腺癌患者的预后良莠密切相关,亦为确凿之佐证。

上述发现表明,编码于 Y 染色体上的表观遗传修饰物 JARID1D,具有抑制前列腺癌进展的抗侵袭作用,这些证据也强调了使用 JARID1D 作为晚期前列腺癌预后指标的可行性和可信度。

4 JARID1D 在前列腺癌临床预后和异种移植中的情况

4.1 JARID1D 作为前列腺癌的预后指标

分析临床宏观数据发现,与正常前列腺组织和原发性前列腺癌相比,在转移性前列腺癌中,JARID1D 的表达水平明显偏低,而低水平的

JARID1D 与前列腺癌患者的预后不良密切相关。因此,临床上常常使用 JARID1D 作为晚期前列腺癌预后疗效的一项观察指标。

正如 Li 等^[4]在 2016 年的研究发现,为了确定 JARID1D 水平是否与前列腺癌患者的临床表现有关,作者对 39 例前列腺癌患者进行了 Kaplan-Meier 生存分析,并对其进行了免疫组化评估。结果表明,低水平的 JARID1D 与前列腺癌患者的整体生存状况密切相关。为了确定 JARID1D 在原发性和转移性前列腺肿瘤中的表达差异,研究者采用免疫组化的方法比较了 JARID1D 在正常前列腺组织、原发性前列腺肿瘤和转移性前列腺肿瘤中的表达水平。结果发现,与正常组织(10%,2/21)相比,转移性前列腺肿瘤中 JARID1D 的蛋白水平显著降低(100%,6/6),原发性前列腺肿瘤中 JARID1D 蛋白水平亦明显降低(41%,28/68)。此外,低水平 JARID1D mRNA 组的前列腺癌患者总体生存率较差^[30-32]。上述结果均提示,使用 JARID1D 作为前列腺癌新的预后指标是切实可行的。

4.2 JARID1D 在前列腺癌异种移植模型中的表达

去甲基化酶 JARID1D 在前列腺癌的异种移植模型中有着极为明确的表达方式——调控肿瘤的发生与转移。2015 年, Jangravi 等^[30]用 shJARID1D 和对照组 shRNA 处理前列腺癌细胞系 DU145-Luc2,将处理后的细胞注入小鼠的尾静脉。结果发现,在这种异种移植模型中,癌细胞通过血液系统侵入远端器官,并在转移部位(主要是肺)以肿瘤的形式生长。实验结果显示,该种癌细胞注射之后,shJARID1D 组小鼠($n=15$)的荧光素酶信号显著高于对照组($n=9$)。随后,作者分别使用 HE 染色和免疫组化染色的方法,进一步证实了 shJARID1D 组小鼠肿瘤的形成,无论是肿瘤的大小还是转移的范围均显著高于对照组,提示 JARID1D 具备抑制前列腺癌细胞系 DU145 侵袭的能力。

5 展望

去甲基化酶 JARID1D 是抑制前列腺癌侵袭和转移的重要驱动基因,其表达水平的高低多少、缺失与否,均与前列腺癌的病情发展密切相关。前列腺癌的发病率、临床表现以及预后等因 JARID1D 的表达水平而存在较大差异^[33-35]。这些发现揭示了 JARID1D 与转移相关基因之间的一种表观遗传机

制,该去甲基化酶 JARID1D 的发现,对研究前列腺癌如何利用染色质调节酶机制发挥调控疾病进展等方面提供了新的思路,为前列腺癌的临床治疗,提供了潜在的治疗靶点^[36-38]。

但是,临床研究和实验研究均已证实,前列腺癌的发生发展主要受 AR 信号的调控^[6]。然则, JARID1D 是否也受 AR 信号的调控? 前列腺癌临床常发的骨转移是否亦受 JARID1D 的调控,其具体促发骨转移的机制又是什么^[39-41]? JARID1D 的表达与前列腺癌的激素依赖以及与 AVPC/NEPC 的转化之间又有何具体关系^[42-43]? 上述问题的解答清楚,则尚需要一系列的转化模型,进行验证。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Shigeta K, Kosaka T, Hongo H, et al. Castration-resistant prostate cancer patients who had poor response on first androgen deprivation therapy would obtain certain clinical benefit from early docetaxel administration [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(5): 546-553.
- [4] Li N, Dhar SS, Chen TY, et al. JARID1D is a suppressor and prognostic marker of prostate cancer invasion and metastasis [J]. Cancer Res, 2016, 76(4): 831-843.
- [5] Chen X, Liu J, Cheng L, et al. Inhibition of noncanonical Wnt pathway overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer [J]. Prostate, 2020, 80(3): 256-266.
- [6] Davies AH, Wang Y, Zoubeidi A. Patient-derived xenografts: A platform for accelerating translational research in prostate cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 462: 17-24.
- [7] Lawrence MG, Obinata D, Sandhu S, et al. Patient-derived models of abiraterone and enzalutamide-resistant prostate cancer reveal sensitivity to ribosome-directed therapy [J]. Eur Urol, 2018, 74(5): 562-572.
- [8] Isensee J, Witt H, Pregla R, et al. Sexually dimorphic gene expression in the heart of mice and men [J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(1): 61-74.
- [9] Harmeyer KM, Facompre ND, Herlyn M, et al. JARID1 histone demethylases; emerging targets in cancer [J]. Trends Cancer, 2017, 3(10): 713-725.
- [10] Komura K, Jeong SH, Hinohara K, et al. Resistance to docetaxel in prostate cancer is associated with androgen receptor activation and loss of KDM5D expression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(22): 6259-6264.
- [11] Shi C, Chen X, Tan D. Development of patient-derived xenograft models of prostate cancer for maintaining tumor heterogeneity [J]. Transl Androl Urol, 2019, 8(5): 519-528.
- [12] Chen Y, Yang Y, Wang F, et al. Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(38): 13956-13961.
- [13] Wu JB, Yin L, Shi C, et al. MAOA-Dependent activation of Shh-IL6-RANKL signaling network promotes prostate cancer metastasis by engaging tumor-stromal cell interactions [J]. Cancer Cell, 2017, 31(3): 368-382.
- [14] Wu JB, Shao C, Li X, et al. Monoamine oxidase A mediates prostate tumorigenesis and cancer metastasis [J]. J Clin Invest, 2014, 124(7): 2891-2908.
- [15] Inoue T, Terada N, Kobayashi T, et al. Patient-derived xenografts as *in vivo* models for research in urological malignancies [J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(5): 267-283.
- [16] Chen R, Dong X, Gleave M. Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression [J]. BJU Int, 2018, 122(4): 560-570.
- [17] Lee AR, Gan Y, Xie N, et al. Alternative RNA splicing of the GIT1 gene is associated with neuroendocrine prostate cancer [J]. Cancer Sci, 2019, 110(1): 245-255.
- [18] Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, et al. Small cell carcinoma of the prostate [J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(4): 213-219.
- [19] Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets [J]. Cancer Discov, 2011, 1(6): 487-495.
- [20] Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer [J]. Nat Med, 2016, 22(3): 298-305.
- [21] Vlachostergios PJ, Puca L, Beltran H. Emerging variants of castration-resistant prostate cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(5): 32.
- [22] Lange T, Oh-Hohenhorst SJ, Joosse SA, et al. Development and characterization of a spontaneously metastatic Patient-Derived xenograft model of human prostate cancer [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17535.
- [23] Yoshikawa T, Kobori G, Goto T, et al. An original patient-derived xenograft of prostate cancer with cyst formation [J]. Prostate, 2016, 76(11): 994-1003.
- [24] Nguyen HM, Vessella RL, Morrissey C, et al. LuCaP prostate cancer patient derived xenografts reflect the molecular heterogeneity of advanced disease and serve as models for evaluating cancer therapeutics [J]. Prostate, 2017, 77(6): 654-671.
- [25] Young SR, Saar M, Santos J, et al. Establishment and serial passage of cell cultures derived from LuCaP xenografts [J]. Prostate, 2013, 73(12): 1251-1262.
- [26] Hao J, Ci X, Xue H, et al. Patient-derived Hormone-naive prostate cancer xenograft models reveal growth factor receptor bound protein 10 as an androgen receptor-repressed gene driving the development of castration-resistant prostate cancer [J]. Eur Urol, 2018, 73(6): 949-960.

- [27] Terada N, Shimizu Y, Kamba T, et al. Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1606–1615.
- [28] Jongsma J, Oomen MH, Noordzij MA, et al. Androgen deprivation of the PC-310 correction of prohormone convertase-310 human prostatecancer model system induces neuroendocrine differentiation [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(3): 741–748.
- [29] Russell PJ, Russell P, Rudduck C, et al. Establishing prostate cancer patient derived xenografts: lessons learned from older studies [J]. *Prostate*, 2015, 75(6): 628–636.
- [30] Jangravi Z, Tabar MS, Mirzaei M, et al. Two splice variants of Y chromosome-located lysine-specific demethylase 5D have distinct function in prostate cancer cell line (DU-145) [J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(9): 3492–3502.
- [31] van Weerden WM, Bangma C, de Wit R. Human xenograft models as useful tools to assess the potential of novel therapeutics in prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(1): 13–18.
- [32] Kosugi M, Otani M, Kikkawa Y, et al. Mutations of histone demethylase genes encoded by X and Y chromosomes, Kdm5c and Kdm5d, lead to noncompaction cardiomyopathy in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 291(20): 30311–30319.
- [33] Wang Y, Xue H, Cutz JC, et al. An orthotopic metastatic prostate cancer model in SCID mice via grafting of a transplantable human prostate tumor line [J]. *Lab Invest*, 2005, 85(11): 1392–1404.
- [34] Lam HM, Nguyen HM, Labrecque MP, et al. Durable response of enzalutamide-resistant prostate cancer to supraphysiological testosterone is associated with a multifaceted growth suppression and impaired DNA damage response transcriptomic program in patient-derived xenografts [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2): 144–155.
- [35] Zhang C, Zhao Y, Zhang H, et al. The application of heptamethine cyanine dye DZ-1 and indocyanine green for imaging and targeting in xenograft models of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1332.
- [36] Sun H, Zhang L, Shi C, et al. TOPK is highly expressed in circulating tumor cells, enabling metastasis of prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14): 12392–12404.
- [37] Wu X, Gong S, Roy-Burman P, et al. Current mouse and cell models in prostate cancer research [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(4): 155–170.
- [38] Castanares MA, Copeland BT, Chowdhury WH, et al. Characterization of a novel metastatic prostate cancer cell line of LNCaP origin [J]. *Prostate*, 2016, 76(2): 215–225.
- [39] Tricarico R, Nicolas E, Hall MJ, et al. X- and Y-Linked chromatin-modifying genes as regulators of sex-specific cancer incidence and prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5567–5578.
- [40] Mokou M, Klein J, Makridakis M, et al. Proteomics based identification of KDM5 histone demethylases associated with cardiovascular disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 91–104.
- [41] Lin D, Wyatt AW, Xue H, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1272–1283.
- [42] Li ZG, Mathew P, Yang J, et al. Androgen receptor-negative human prostate cancer cells induce osteogenesis in mice through FGF9-mediated mechanisms [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(8): 2697–2710.
- [43] Wu P, Xu R, Chen X, et al. Establishment and characterization of patient-derived xenografts for hormone-naive and castrate-resistant prostate cancers to improve treatment modality evaluation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3848–3861.

[收稿日期]2021-07-02