

谢清华,胡耀华,张彩勤,等. 去甲基化酶 JARID1D 在前列腺癌侵袭和转移中的作用与机制 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 151-157.

Xie QH, Hu YH, Zhang CQ, et al. Role and mechanism of demethylase JARID1D in invasion and metastasis of prostate cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 151-157.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.002

# 去甲基化酶 JARID1D 在前列腺癌侵袭和转移中的作用与机制

谢清华<sup>1,2</sup>, 胡耀华<sup>2,3</sup>, 张彩勤<sup>2</sup>, 徐艺菲<sup>4</sup>, 张永斌<sup>1\*</sup>, 师长宏<sup>2\*</sup>

(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;  
3. 延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 4. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

**【摘要】** 目的 探索去甲基化酶 JARID1D 在前列腺癌侵袭和转移中的作用与机制, 以为前列腺癌的转移防治提供新的预测指标及治疗靶点。方法 选择前列腺癌细胞系 22RV1 和 DU145 转染慢病毒, 以敲低 JARID1D 的表达, 获得细胞系 sh-JARID1D, 并通过 qRT-PCR 及 Western Blot 检测转染后 22RV1 和 DU145 细胞中 JARID1D 的表达情况。通过 Transwell 实验检测 JARID1D 低表达后细胞侵袭能力的变化。通过裸鼠尾静脉注射 sh-JARID1D 细胞系建立体内实验转移模型, 观察敲低 JARID1D 表达后体内肿瘤细胞的转移能力的变化。通过 qRT-PCR 及 Western Blot 检测 JARID1D 对转移相关基因基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 表达的影响。结果 Transwell 实验显示 JARID1D 低表达的前列腺癌细胞侵袭能力增强 (22RV1 细胞系  $P < 0.01$ , DU145 细胞系  $P < 0.001$ ); 体内实验显示 JARID1D 低表达可显著增强肿瘤细胞的体内转移潜能 (22RV1 转移模型  $P < 0.01$ , DU145 转移模型  $P < 0.01$ )。进一步实验表明降低 JARID1D 表达, 可提高 MMP2 的表达。结论 JARID1D 低表达可提高前列腺癌细胞中 MMP2 的表达以增强上皮间质转化 (EMT) 过程, 进而增强前列腺癌的侵袭和转移能力, 从而影响前列腺癌的病程发展。

**【关键词】** 前列腺癌; 去甲基化酶 JARID1D; 侵袭; 转移

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0151-07

## Role and mechanism of demethylase JARID1D in invasion and metastasis of prostate cancer

XIE Qinghua<sup>1,2</sup>, HU Yaohua<sup>2,3</sup>, ZHANG Caiqin<sup>2</sup>, XU Yifei<sup>4</sup>, ZHANG Yongbin<sup>1\*</sup>, SHI Changhong<sup>2\*</sup>

(1. Animal Experiment Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China. 2. Laboratory Animal Center, Air Force Medical University, Xi'an 710032. 3. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000. 4. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn; ZHANG Yongbin. E-mail: yongbinzhang@gzucm.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the role and activity mechanisms of demethylase JARID1D in the invasion and metastasis of prostate cancer in order to provide new predictive indicators and therapeutic targets for the metastasis of prostate cancer. **Methods** The prostate cancer cell lines 22RV1 and DU145 were transfected with lentivirus to knock down the expression of JARID1D. These cell lines were named sh-JARID1D. The change in JARID1D expression in sh-JARID1D cells was confirmed by qRT-PCR and Western Blot. Changes in cell invasion ability after decreasing JARID1D expression were detected by Transwell experiment. An experimental metastasis animal model was established by injecting sh-JARID1D cells into the tail vein of nude mice, and changes in tumor cell metastasis ability were evaluated *in vivo* after

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (32070532), 陕西省创新能力支撑计划 (2021PT-054)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (32070532), Shaanxi Province Innovation Capability Support Plan (2021PT-054)。

**【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。Email: 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。Email: 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。Email: yongbinzhang@gzucm.edu.cn。

\* 共同通信作者

knockdown of JARID1D expression. The effect of JARID1D on metastasis-related gene matrix metalloproteinase 2 (MMP2) was detected by qRT-PCR and Western Blot. **Results** The Transwell experiment showed the increased invasion ability of prostate cancer cells after JARID1D knockdown (22RV1 cell line  $P < 0.01$ , DU145 cell line  $P < 0.001$ ). We also found that low expression of JARID1D significantly enhanced the metastatic potential of tumor cells in nude mice (22RV1 metastasis model  $P < 0.01$ , DU145 metastasis model  $P < 0.01$ ). Further experiments demonstrated that reducing the expression of JARID1D promoted the expression of MMP2. **Conclusions** Knocking down the expression of JARID1D increased the level of MMP2 in prostate cancer cells, promoting epithelial mesenchymal transition, enhancing the invasion and metastasis of prostate cancer, and thus affecting the progression of prostate cancer.

**【Keywords】** prostate cancer; demethylase JARID1D; invasion; metastasis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是目前全球男性发病率第二的恶性肿瘤,居男性癌症死因的第五位。根据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的统计,2020 年全球前列腺癌新发病例估计超过 127.6 万例,约 35.9 万例患者死于前列腺癌<sup>[1-2]</sup>。当前,随着社会经济的发展和生活方式的转变,我国前列腺癌的发病率也呈显著上升趋势<sup>[3-4]</sup>。高度异质性是前列腺癌最为主要的临床特征,也是影响其治疗效果的主要因素<sup>[5-6]</sup>。局部或区域性前列腺癌患者的 5 年生存率接近 100%,但若出现远处转移,其患者生存率仅为 30%,甚至可能低于该值。低生存率的主要原因是远处转移所导致的难以治愈性<sup>[7-8]</sup>。因此,开展前列腺癌转移的相关研究,特别是筛选转移相关基因,开发针对性的靶向治疗,对提高患者的生存率具有重要意义。

近年来,针对前列腺癌侵袭和转移的新兴治疗靶点,研究者重点关注了前列腺癌的性别特异性,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。根据文献报道,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,其中,受关注较多的是去甲基化酶 JARID1D<sup>[9-10]</sup>。2017 年 Harmeyer 等<sup>[11]</sup>首先在胃癌之中发现,JARID1D 在癌细胞中的过度表达可明显降低癌细胞的活力,表明其具有直接抑制肿瘤生长的作用。然而 JARID1D 在前列腺癌中的作用尚不清楚。因此,本研究旨在探究 JARID1D 在前列腺癌侵袭和转移中的作用,并进一步探索其背后的调控机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

20 只 6 ~ 7 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 裸鼠,体

重 22 ~ 25 g,购自成都药康生物科技有限公司【SCXK(川)2020-034】,分为 22RV1 sh-JARID1D 组、22RV1-NC 组、DU145 sh-JARID1D 组和 DU145-NC 组 4 个组,每组 5 只。23 ~ 25℃,相对湿度 40% ~ 60%,12 h 昼夜交替,饲料经辐照处理,饮用水经高温高压灭菌处理,动物自由摄食和饮水,饲养于空军军医大学实验动物中心 SPF 级屏障设施【SYXK(陕)2019-001】。通过空军军医大学实验动物福利及伦理委员会批准(20200310)。

#### 1.1.2 细胞

人前列腺癌细胞系 22RV1、LNCaP、PC3、C4-2、DU145 购自美国典型培养物保藏中心,培养基为含有 10% FBS 和 1% 青霉素/链霉素的 RPMI-1640,培养于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱。待细胞密度达到 80% ~ 90% 时,使用 0.25% 胰酶进行传代培养。

#### 1.1.3 主要试剂与仪器

RPMI-1640 培养基和 0.25% 胰酶 (美国 Sigma 公司),胎牛血清 (浙江天杭生物科技股份有限公司),荧光定量 PCR 及 RNA 提取试剂盒等分子生物相关试剂购自大连宝生物工程有限公司。基质胶 (美国 Becton Dickinson 公司),Transwell 小室 (美国 Corning Incorporated 公司),酶标仪 (美国 Biotek Take 公司),荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司),Caliper Lumina II 小动物光学成像系统 (美国 Caliper 公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 构建 JARID1D 低表达前列腺癌细胞株

通过 qRT-PCR 及 Western Blot 检测 5 株前列腺癌 22RV1、LNCaP、PC3、C4-2、DU145 本底的 JARID1D 表达,并选择 JARID1D 高表达的前列腺癌细胞株用于构建 sh-JARID1D 细胞株。之后设计 3 个小干扰 RNA 并转染所选 JARID1D 高表达的前列腺癌细胞株,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 检测

其敲低效果之后,选取敲低效果最佳的小干扰 RNA 序列包装合成慢病毒,再将慢病毒转染所选细胞,嘌呤霉素(5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )持续筛选,待细胞稳定后,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 检测转染效率,确认稳转株构建成功并记作 sh-JARID1D。

### 1.2.2 实时 RT-PCR 分析

按照商品化 RNA 提取试剂盒(总 RNA 提取试剂盒,TIANGEN,DP419)说明书提取总 RNA。用微量酶标仪测定 RNA 浓度,根据测定结果将其浓度调整至 500  $\text{ng}/\mu\text{L}$ 。根据 TaKaRa 试剂盒说明书(PrimeScript<sup>RT</sup> Master Mix, TaKaRa, RR036A)将 RNA 逆转录为 cDNA,反转录条件为 37 $^{\circ}\text{C}$  15 min, 85 $^{\circ}\text{C}$  15 s。荧光定量 PCR 反应按照 TaKaRa 试剂盒(SYBR Premix Ex Taq II, TaKaRa, RR820A)进行荧光定量 PCR 反应。PCR 反应体系(20  $\mu\text{L}$ ):SYBR Premix Ex Taq II 10  $\mu\text{L}$ ,上下游引物各 0.5  $\mu\text{L}$ , ROX Reference Dye(50 $\times$ )0.4  $\mu\text{L}$ ,cDNA 模板 1  $\mu\text{L}$ , ddH<sub>2</sub>O 7.6  $\mu\text{L}$ 。PCR 反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$  预变性 30 s, PCR 反应 95 $^{\circ}\text{C}$  15 s,60 $^{\circ}\text{C}$  30 s(荧光测量)40 个循环。PCR 反应结束后直接进行熔解曲线分析(95 $^{\circ}\text{C}$  15 s,60 $^{\circ}\text{C}$  60 s,95 $^{\circ}\text{C}$  15 s)。测定待测样本中各基因的 Ct 值,每组样本检测 3 次,每次检测均做 3 个复孔,最终 Ct 值以平均数表示。扩增的基因包括 JARID1D 和 MMP2,内参为  $\beta$ -actin(见表 1)。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物名称	Primer name	引物序列	Primer sequence
JARID1D	F:	5'-AGCCAACCATGTGCAATGTA-3'	
	R:	5'-GGCTCTGGATCAGGCTGTAG-3'	
MMP2	F:	5'-ATGACAGCTGCACCACTGAG-3'	
	R:	5'-ATTGTGCCAGAAAGT-3'	
$\beta$ -actin	F:	5'-CATGTACGTTGCTATCCAGGC-3'	
	R:	5'-CTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'	

### 1.2.3 免疫印迹分析

在 RIPA 裂解缓冲液中裂解细胞。使用 BCA 试剂(中国 Beyotime)测量蛋白质浓度。通过 SDS-PAGE 分离等量的蛋白质,并用相应抗体 JARID1D(Affinity Biosciences, DF2548)和 MMP2(Abcam, ab92536)进行免疫印迹。

### 1.2.4 细胞侵袭实验

将包被基质胶的 Transwell 小室放入 24 孔板中,在上室加入 300  $\mu\text{L}$  预热的无血清培养基,使基质胶水化,室温下静置 30 min 后,吸去剩余培养液。再将对数期生长的低表达 JARID1D 前列腺癌细胞

及阴性对照(NC)细胞用 0.25% 的胰酶消化并计数,用含无血清的 1640 培养基重悬,调整细胞密度为  $1 \times 10^5$ ,取 100  $\mu\text{L}$  细胞悬液培养在 24 孔板 Transwell 小室的上室,下室加入 500  $\mu\text{L}$  含 10% 血清的 1640 培养基。37 $^{\circ}\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  培养箱培养 48 h 后,取出小室弃掉培养基,轻轻擦掉上室的细胞,4% 多聚甲醛固定 20 min,0.2% 结晶紫染色 10 min 后,用 PBS 清洗 3 次,置于显微镜下拍照观察。

### 1.2.5 体内转移模型

将 22RV1 sh-JARID1D、22RV1-NC 以及 DU145 sh-JARID1D、DU145-NC 细胞用 0.25% 的胰酶消化后制备成细胞悬液,用 PBS 把细胞稀释成每毫升  $5 \times 10^6$  个注射入 6 ~ 7 周龄的免疫缺陷裸鼠尾静脉,每组 5 只。2 周后开始通过 Caliper Lumina II 小动物光学成像系统(Caliper)观察体内转移情况,待出现转移信号后取出小鼠肺组织切片进行 HE 染色。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 8.4.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以平均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,以  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。

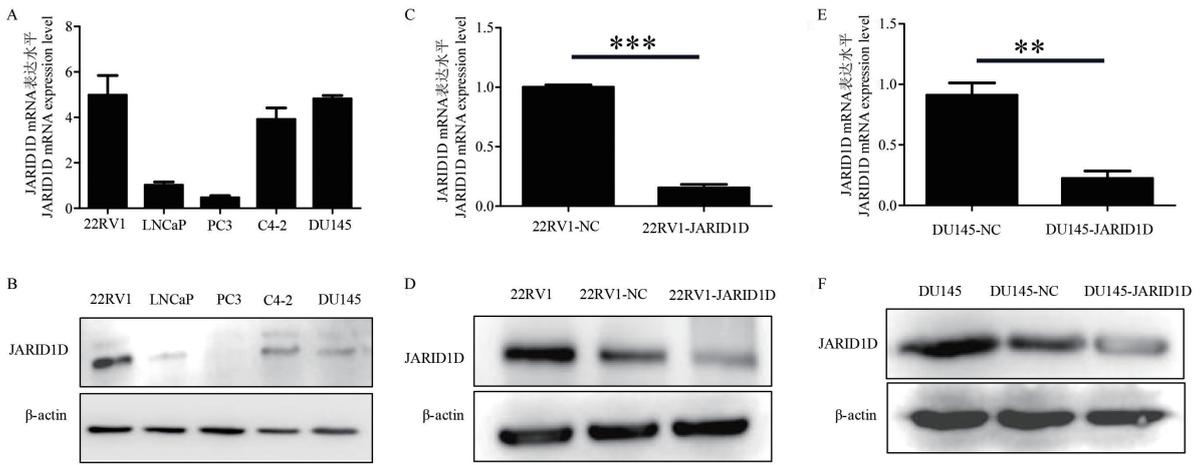
## 2 结果

### 2.1 构建 JARID1D 低表达的前列腺癌细胞株

为了探索 JARID1D 与前列腺癌侵袭和转移的关系,构建 JARID1D 低表达稳转细胞株。通过 qRT-PCR 及 Western Blot 检测 5 株前列腺癌细胞 22RV1、LNCaP、PC3、C4-2、DU145 本底 JARID1D 的表达后,发现 22RV1 及 DU145 细胞 JARID1D 本底表达最高(图 1A,1B),之后将设计的 3 个小干扰 RNA 转染 22RV1 及 DU145 细胞,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 证实 si-1 敲低效果最佳。因此选取 si-1 序列包装合成慢病毒,将慢病毒转染 22RV1 及 DU145 细胞并通过 qRT-PCR 和 Western Blot 检测 JARID1D 表达情况,确认 22RV1 sh-JARID1D 和 DU145 sh-JARID1D 构建成功(图 1C ~ 1F)。

### 2.2 降低 JARID1D 的表达可促进前列腺癌细胞的侵袭能力

JARID1D 低表达稳转细胞株构建成功后,检测敲低后细胞的侵袭能力。Transwell 结果显示,JARID1D 低表达后 22RV1、DU145 细胞的侵袭能力显著增强(图 2)。这表明,JARID1D 与肿瘤细胞的侵袭能力显著相关。

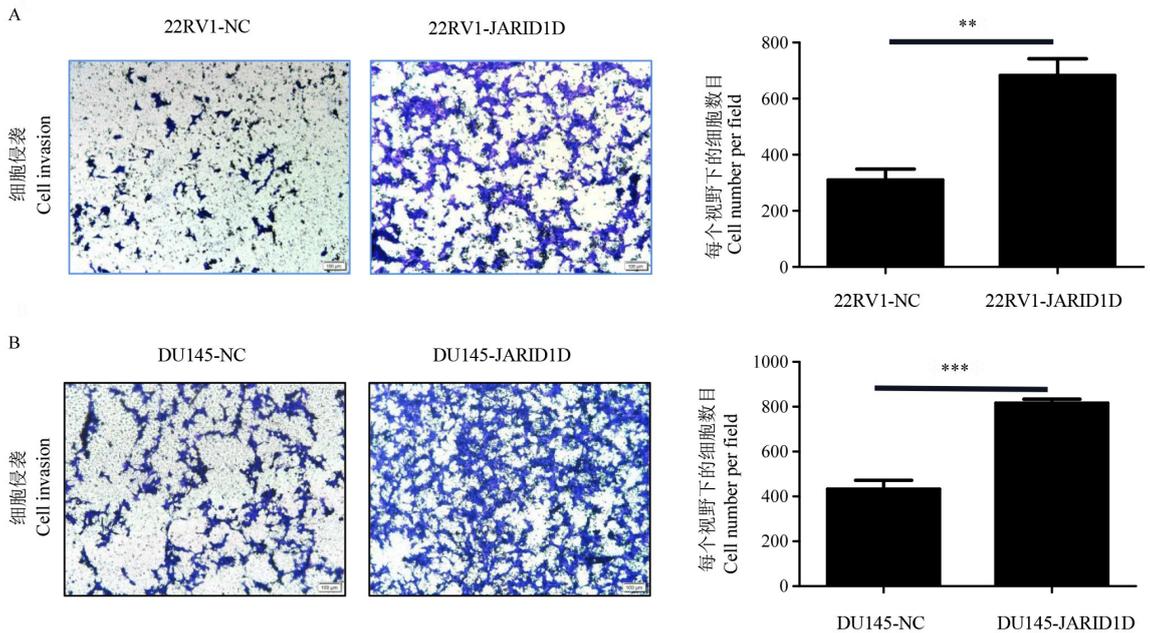


注:A;qRT-PCR 分析 5 株前列腺癌细胞 22RV1、LNCaP、PC3、C4-2、DU145 本底的 JARID1D 表达;B;Western Blot 分析 5 株前列腺癌 22RV1、LNCaP、PC3、C4-2、DU145 本底的 JARID1D 表达;C;qRT-PCR 分析 22RV1 转染慢病毒后 JARID1D 表达情况;D;Western Blot 分析 22RV1 转染慢病毒后 JARID1D 表达情况;E;qRT-PCR 分析 DU145 转染慢病毒后 JARID1D 表达情况;F;Western Blot 分析 DU145 转染慢病毒后 JARID1D 表达情况;与 NC 组相比, \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。(下同)

图 1 构建 JARID1D 低表达的前列腺癌细胞株

Note. A. qRT-PCR was used to analyze the expression of JARID1D in 5 prostate cancer cell line strains 22RV1, LNCaP, PC3, C4-2 and DU145. B. Western Blot was used to analyze the expression of JARID1D in 5 prostate cancer strains 22RV1, LNCaP, PC3, C4-2 and DU145. C. qRT-PCR was used to analyze the expression of JARID1D after 22RV1 was transfected into lentivirus. D. Western Blot was used to analyze the expression of JARID1D after 22RV1 was transfected into lentivirus. E. qRT-PCR was used to analyze the expression of JARID1D after DU145 was transfected into lentivirus. F. Western Blot was used to analyze the expression of JARID1D after DU145 was transfected into lentivirus. Compared with NC group, \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ . (The same in the following figures)

Figure 1 Construction of prostate cancer cell line with low expression of JARID1D



注:A;Transwell 分析 JARID1D 低表达后 22RV1 细胞侵袭能力的变化;B;Transwell 分析 JARID1D 低表达后 DU145 侵袭能力的变化。

图 2 降低 JARID1D 表达促进前列腺癌细胞的侵袭能力

Note. A. Transwell analyzed the changes of invasion ability of 22RV1 cells after knock down of JARID1D. B. Transwell analyzed the changes of invasion ability of DU145 after knock down of JARID1D.

Figure 2 Reducing JARID1D expression promotes the invasive ability of prostate cancer cells

### 2.3 降低 JARID1D 的表达可促进前列腺肿瘤细胞的体内转移

将 22RV1 sh-JARID1D、22RV1-NC 以及 DU145 sh-JARID1D 和 DU145-NC 分别通过尾静脉注射进入裸鼠体内。小动物活体成像结果显示, JARID1D 低表达的 22RV1、DU145 细胞在体内转移能力增强(图 3A, 3B), 且肿瘤细胞在裸鼠肺部的转移信号显著增强(图 3C, 3D); 肺组织切片显示 22RV1、DU145 两个细胞系的对照组 5 只均未出现肺转移, 而 JARID1D 低表达组的 5 只裸鼠肺部均出现了转移(图 3E, 3F)。

### 2.4 降低 JARID1D 的表达可提高前列腺癌中 MMP2 的表达

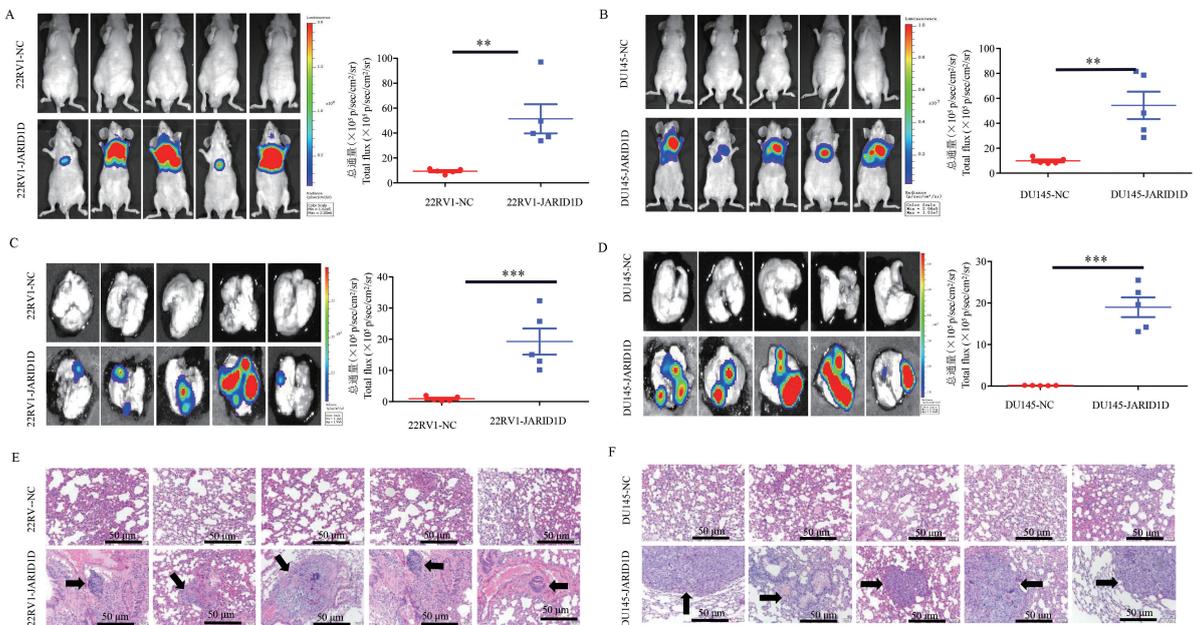
为了探讨 JARID1D 影响前列腺癌细胞侵袭及转移的具体作用机制, 进一步检测了转移相关基因 MMP2 的表达情况, 结果显示, JARID1D 低表达后 22RV1 细胞上 MMP2 的表达量升高(图 4A, 4B)。同样, JARID1D 低表达后 DU145 细胞上 MMP2 的表

达量也升高(图 4C, 4D)。以上数据表明, JARID1D 可通过影响 MMP2 的过程进而影响肿瘤的侵袭及转移。

## 3 讨论

去甲基化酶 JARID1D 在肿瘤的发生与发展过程中发挥着重要作用。虽有文献报道 JARID1D 参与前列腺癌的病程进展, 但 JARID1D 在前列腺癌中的具体作用仍然不清楚<sup>[12-13]</sup>。本研究揭示了 JARID1D 对于前列腺癌细胞侵袭、转移的影响。首先, 通过慢病毒转染的方式获得了低表达 JARID1D 的前列腺癌细胞株 22RV1 和 DU145 并进一步通过 qRT-PCR 和 Western Blot 加以验证; Transwell 结果表明, 敲低 JARID1D 表达后的 22RV1 和 DU145 细胞侵袭能力显著增强。

关于癌细胞侵袭与转移之间的关系, 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而言必不可少<sup>[14-16]</sup>。无论是癌细胞的侵

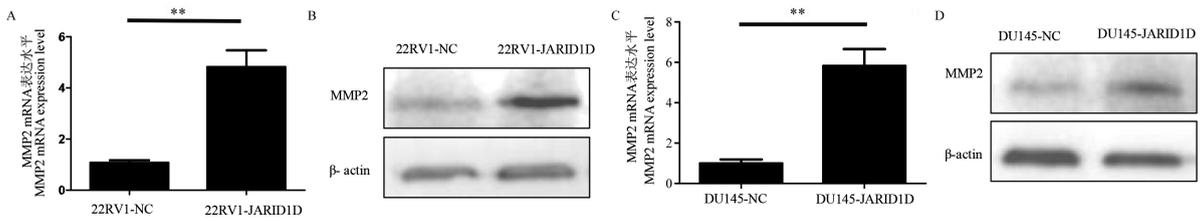


注: A: 22RV1 细胞系上 JARID1D 低表达后裸鼠体内总体转移情况; B: DU145 细胞系上 JARID1D 低表达后裸鼠体内总体转移情况; C: 22RV1 细胞系上 JARID1D 低表达后裸鼠体内肺部转移情况; D: DU145 细胞系上 JARID1D 低表达后裸鼠体内肺部转移情况; E: 22RV1 细胞系上 JARID1D 低表达后裸鼠肺部组织 HE 染色结果(箭头指示前列腺肿瘤细胞聚集); F: DU145 细胞系上 JARID1D 低表达后裸鼠肺部组织 HE 染色结果。

图 3 降低 JARID1D 的表达可促进前列腺肿瘤细胞体内转移

Note. A. Extensive metastasis in nude mice after knock down of JARID1D on 22RV1 cell line. B. Extensive metastasis in nude mice after knock down of JARID1D on DU145 cell line. C. Lung metastasis in nude mice after knock down of JARID1D on 22RV1 cell line. D. Lung metastasis in nude mice after knock down of JARID1D on DU145 cell line. E. HE staining results of lung tissue of nude mice after knock down of JARID1D on 22RV1 cell line (The arrow indicates the aggregation of prostate tumor cells). F. HE staining results of lung tissue of nude mice after knock down of JARID1D on DU145 cell line.

Figure 3 Reducing the expression of JARID1D promotes the metastasis of prostate tumor cells *in vivo*



注:A:qRT-PCR分析22RV1细胞系上JARID1D低表达后MMP2的表达情况;B:Western Blot分析22RV1细胞系上JARID1D低表达后MMP2的表达情况;C:qRT-PCR分析DU145细胞系上JARID1D低表达后MMP2的表达情况;D:Western Blot分析DU145细胞系上JARID1D低表达后MMP2的表达情况。

图4 降低JARID1D的表达可提高前列腺癌中MMP2的表达

Note. A. qRT-PCR was used to analyze the expression of MMP2 after knock down of JARID1D on 22RV1 cell line. B. Western Blot was used to analyze the expression of MMP2 after knock down of JARID1D on 22RV1 cell line. C. qRT-PCR was used to analyze the expression of MMP2 after knock down of JARID1D in DU145 cell line. D. Western Blot was used to analyze the expression of MMP2 after knock down of JARID1D on DU145 cell line.

Figure 4 Reducing the expression of JARID1D can increase the expression of MMP2 in prostate cancer

袭还是转移均受表观遗传调控<sup>[17]</sup>。因此,表观调控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<sup>[18-20]</sup>。

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<sup>[11]</sup>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;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,表明具有直接的抑制肿瘤生长的作用<sup>[11]</sup>。除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物的丢失可能促进癌细胞的转移。Li等<sup>[9]</sup>在2016年提出,JARID1D在许多转移性前列腺癌中存在表达下调甚至缺失。因此,JARID1D低表达后前列腺癌细胞侵袭能力的增强,提示JARID1D可能参与了前列腺癌转移的病程发展。

肿瘤转移是一个复杂的过程,肿瘤细胞从原发部位脱离分出,进入血管之内,外渗到机体的其他不同部位,并在继发部位定植生长<sup>[21-23]</sup>。越来越多的证据表明,EMT是肿瘤发生转移所必需的信号级联<sup>[24]</sup>。本研究发现JARID1D抑制MMP2的表达。而据文献报道,MMP2能驱动EMT中正常上皮细胞向间充质细胞的分子转化和表型转归<sup>[25]</sup>。因此,JARID1D很可能是通过抑制MMP2的表达来抑制前列腺癌细胞的侵袭性,从而影响前列腺癌的发展。

综上所述,本研究进一步证实,JARID1D是一种抗侵袭性组蛋白去甲基化酶,能通过调控MMP2的表达变化从而影响前列腺癌的转移,并且可能是前列腺癌的转移标志物及潜在的治疗靶点。当然,

由于本研究所应用的前列腺癌细胞系仅有22RV1和DU145两种,不能够完全反映具有高度异质性的前列腺癌在疾病发展过程中的所有变化。因此,尚需在种类更多的、代表前列腺癌不同发展阶段的不同亚型细胞系上,进一步验证JARID1D的作用及其机制。

#### 参 考 文 献(References)

- [1] Banik K, Harsha C, Bordoloi D, et al. Therapeutic potential of gambogic acid, a caged xanthone, to target cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 416: 75-86.
- [2] Chi Y, Zhan XK, Yu H, et al. An open-labeled, randomized, multicenter phase IIa study of gambogic acid injection for advanced malignant tumors [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(9): 1642-1646.
- [3] Zhao L, Zhen C, Wu Z, et al. General pharmacological properties, developmental toxicity, and analgesic activity of gambogic acid, a novel natural anticancer agent [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(1): 88-96.
- [4] Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T297-T310.
- [5] Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches [J]. *Oncogene*, 2013, 32(49): 5501-5511.
- [6] Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2492-2503.
- [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 ] 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.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] Harmeyer KM, Facompre ND, Herlyn M, et al. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(10): 713-725.
- [ 12 ] 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.
- [ 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, Joesse 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.

[ 收稿日期 ] 2022-08-11