

陈函沐,李惠,赵菊梅,等. 单胺氧化酶 A(MAOA)在前列腺癌进展中的作用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1598-1604.  
Chen HM, Li H, Zhao JM, et al. Role of monoamine oxidase A in prostate cancer progression [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1598-1604.  
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.12.010

# 单胺氧化酶 A(MAOA)在前列腺癌进展中的作用

陈函沐<sup>1,2</sup>,李惠<sup>2</sup>,赵菊梅<sup>1\*</sup>,师长宏<sup>2\*</sup>

(1. 延安大学基础医学院,陕西 延安 716000;2. 空军军医大学实验动物中心,西安 710032)

**【摘要】** 单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAOA)是一种催化单胺类神经递质和膳食胺氧化脱氨反应的线粒体酶,在神经精神疾病的发病、进展和治疗中发挥着重要作用。最近有研究发现前列腺癌(prostate cancer, PCa)中的 MAOA 表达升高与肿瘤的进展密切相关,是驱动 PCa 异质性转化的重要因素。本文主要综述了 MAOA 在前列腺癌不同病程发展中的作用,包括前列腺癌的发生、发展、侵袭、转移以及耐药。讨论了 MAOA 在肿瘤微环境中的作用及其抑制剂的潜在用途,进一步提出了在临床前模型中开展基于靶向 MAOA 的治疗研究,推动相关临床试验,以期 PCa 的治疗提供新的潜在治疗靶点。

**【关键词】** 单胺氧化酶 A;前列腺癌;异质性;进展;抑制剂

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023)12-1598-07

## Role of monoamine oxidase A in prostate cancer progression

CHEN Hanmu<sup>1,2</sup>, LI Hui<sup>2</sup>, ZHAO Jumei<sup>1\*</sup>, SHI Changhong<sup>2\*</sup>

(1. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China. 2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn; ZHAO Jumei. E-mail: jmz2003.stu@163.com

**【Abstract】** Monoamine oxidase A (MAOA) is a mitochondrial enzyme that catalyzes the oxidative deamination of monoamine neurotransmitters and dietary amines. It plays a crucial role in the pathogenesis, progress, and treatment of neuropsychiatric disorders. Recent studies have revealed that elevated expression of MAOA in prostate cancer (PCa) is closely associated with tumor progression and drives the heterogeneity of PCa. In this review, we summarize the role of MAOA in the development of PCa in different disease stages, including oncogenesis, development, invasion, metastasis, and drug resistance. We also discuss the involvement of MAOA in the tumor microenvironment and explore the potential utility of MAOA inhibitors. We further propose therapeutic strategies based on targeting MAOA in preclinical models to promote relevant clinical trials. This review aims to provide new potential therapeutic targets for the treatment of PCa.

**【Keywords】** monoamine oxidase A; prostate cancer; heterogeneous; progression; inhibitor

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

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是西方国家男性癌症第二大死亡原因<sup>[1-2]</sup>。由于其发生发展中存在潜在的基因组异常以及其他分子变化从而表现

出显著的异质性<sup>[3]</sup>。已证实 PCa 源于高级别前列腺上皮内瘤变(high grade prostatic intraepithelial neoplasia, HGPIN)的癌前病变,其前列腺腺体或导

**【基金项目】** 国家自然科学基金(32270566, 32070532)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(32270566, 32070532).

**【作者简介】** 陈函沐(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤分子病理与药物研究。Email:chm20001111@163.com

**【通信作者】** 师长宏(1973—),男,教授,博士生导师,研究方向:人类疾病动物模型。Email:changhong@fmmu.edu.cn;

赵菊梅(1970—),女,教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤分子病理与药物研究。Email:jmz2003.stu@163.com。

\* 共同通信作者

管内存在异常的细胞学特征<sup>[4]</sup>,这被认为是良性前列腺上皮和浸润性癌之间的过渡期。尽管目前针对 HGPIN 的治疗有手术、放射治疗,以及较少使用的雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT)。但高达 35% HGPIN 仍会进展为 PCa,并发生转移,扩散到骨骼、淋巴结和膀胱。这一阶段的 PCa 对 ADT 治疗仍然敏感,因此被称为转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)<sup>[5]</sup>。此外,雄激素受体 (androgen receptor, AR) 在驱动 PCa 进展中发挥重要作用,因此靶向 AR 的 ADT 治疗是该阶段的主要治疗方案。但大多数患者在 ADT 治疗后 2 ~ 3 年形成复发性肿瘤,AR 被重新激活,随后出现致命的去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)<sup>[6]</sup>。由于 CRPC 的发展仍依赖于 AR 信号,进一步使用新型 AR 通路抑制剂如恩杂鲁胺 (enzalutamide, Enz) 可阻止 AR 激活,并降低 AR 靶基因前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 的表达,有效延长患者生存期。但在 Enz 的强大选择性压力下,可迅速产生耐药 (EnzR),进而诱导这些“非 AR 驱动”的 PCa 进展转化为神经内分泌性前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 表型,其恶性程度更高,临床很难治愈<sup>[7]</sup>。因此,迫切需要一个特异性的靶点来指征 PCa 的进展,抑制其异质性转化<sup>[8]</sup>。

单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 是一种线粒体膜结合酶,具有 MAOA 和 MAOB 两个亚型,可催化膳食胺、单胺神经递质和激素的氧化脱氨反应<sup>[9]</sup>。MAOA 在神经精神疾病中有着广泛的研究,其代谢血清素、多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素等神经递质。这些神经递质在哺乳动物数百万年的进化压力和进程中协同免疫共同进化,以在人体内外 (血压、pH 或温度) 环境发生变化的背景下共同维持细胞和生理的动态平衡。神经系统和免疫系统通过进化适应了不断变化的外界条件,以其各自不同的接口 (端口) 感知、整合和回应来自环境外部或躯体内部的伤害,这其中包括组织创伤、感染和恶性肿瘤等<sup>[10]</sup>。越来越多的证据表明,MAOA 在 PCa 的发生发展中起着重要作用,其表达水平与 PCa 细胞分化状态密切相关,较高的 MAOA 水平与较高的 Gleason 分级相关<sup>[11]</sup>。已有研究证实 MAOA 促进 PCa 的生长、转移、干性和治疗抵抗,主要通过促进氧化应激、增加缺氧、诱导上皮-间质转化

(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和激活下游转录因子 Twist1 等多种相关信号级联来实现<sup>[12]</sup>。靶向 MAOA 可能是治疗 PCa 的一个目标。因此,本文综述了 MAOA 在 PCa 进展中作用,并分析了相关机制,基于动物模型实验结果进一步提出了针对 MAOA 靶点的治疗策略,以期为 PCa 的治疗提供新的思路<sup>[13]</sup>。

## 1 MAOA 的表达与 PCa 的发生密切相关

### 1.1 影响多种肿瘤相关基因的功能

PCa 是由多种基因改变引起的恶性肿瘤,例如 FOXO1 和 PTEN 基因是诱导 PCa 发生的重要基因,上述两基因的变化均与 MAOA 表达密切相关,从而驱动 PCa 的发生<sup>[14]</sup>。FOXO1 是转录因子叉头家族 O 亚类的成员,在 PCa 中直接或间接地抑制全长 AR 或 AR 的活性剪接变体的转录活性,可以通过 AKT 的磷酸化来调节 PI3K/AKT 信号的激活,从而促进 PCa 的发生。Kim 等<sup>[15]</sup>建立了 PCa 异种移植小鼠模型,发现 MAOA 调节 AKT/FOXO1 信号通路激活 Twist1 的转录,从而抑制 E-钙粘蛋白的转录,促进 PCa 细胞的 EMT。研究表明在高达 70% PCa 患者中观察到 PTEN 缺失,并与总体预后不良相关,甚至 PTEN 的细微变化也被证明与癌症易感性呈正相关。机制研究发现 PTEN 主要通过 PI3K-AKT-p27 途径调节肿瘤细胞增殖<sup>[16]</sup>。还有研究发现在 PTEN<sup>-/-</sup> 的小鼠模型和人 PCa 细胞系中,MAOA 的表达受 PTEN/AKT 通路调节并受生存素的影响,而沉默 MAOA 则降低生存素的表达。因此,MAOA 通过影响多种肿瘤相关基因的功能调控 PCa 的发生。

### 1.2 调节干细胞特性

癌细胞可分为终末分化 (terminal-differentiated, TD) 细胞、瞬时放大 (transient-amplifying, TA) 细胞和肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs)<sup>[17]</sup>。在这些类型中,来自基底细胞区或管腔细胞区的 CSCs 是唯一具有无限增殖潜力和可塑性的细胞。肿瘤细胞的成球实验 (成球大小及数目) 是衡量肿瘤细胞干性的金标准, Liao 等<sup>[18]</sup>研究发现在前列腺癌 LNCaP 细胞中,沉默 MAOA 或用 MAOA 抑制剂氯吉灵 (clorgyline, CLG) 处理,可显著减少肿瘤细胞成球的大小和数量,这提示 MAOA 在 CSCs 调控中发挥一定的作用。进一步体内实验数据显示与对照组 PTEN KO 小鼠相比,在 PTEN/MAOA KO 小鼠中,前

列腺管腔细胞区干细胞标志物 OCT4 和 NANOG 明显减少,同时 AKT 磷酸化水平和 Ki67 表达显著下降,上皮细胞的增殖也明显降低,说明 MAOA 可以与 PTEN 相互作用,调节 PCa 的干性,影响 AKT 的磷酸化,进而促进 PCa 细胞的增殖与迁移<sup>[19]</sup>。因此,MAOA 可以通过影响干细胞特性来调控前列腺癌的发生。

## 2 靶向 MAOA 调节 PCa 细胞的异质性进展

通过已有的临床数据发现 MAOA 与 PCa 的进展相关,且其表达程度随着 PCa 恶性进展而变化,包括前列腺癌的增殖、侵袭、转移与耐药的发生均与 MAOA 的表达密切相关。

### 2.1 MAOA 通过与 AR 相互作用促进 PCa 的增殖

已有研究证实,MAOA 的表达升高与 PCa 的恶性发展程度相关,如在高的 Gleason 分级肿瘤标本中观察到 E-钙粘蛋白(上皮标记物)表达降低、波形蛋白(间充质标记物)和 MAOA 表达增加<sup>[12]</sup>。在前列腺癌细胞 PC-3 中过表达 MAOA 可加速癌细胞的增殖;而在高表达 MAOA 的前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2 中沉默 MAOA 可导致癌细胞增殖速度减慢,其主要机制是前列腺癌中 MAOA 与 AR 相互作用,AR 通过直接结合 MAOA 中内含子的 ARE 来促进 MAOA 的表达,而反过来 MAOA 是通过 Twist1 依赖的 Shh/Gli 信号,激活 YAP1 的表达,进而增强 YAP1-AR 与核的相互作用,从而上调 AR 在前列腺癌细胞中的转录活性,最终调控 AR 依赖性前列腺癌的生长。敲除 MAOA 则抑制了小鼠前列腺癌的发展和生长<sup>[20]</sup>。此外,对前列腺癌细胞的研究表明,MAOA 底物 5-羟色胺、5-羟色胺受体的活性均与促进前列腺癌细胞增殖有关。

### 2.2 MAOA 通过 EMT 和 cMET 依赖方式促进 PCa 的侵袭

肿瘤侵袭是一个复杂的多阶段、多步骤的过程。在这个过程中,癌细胞从原发位置扩散,侵袭周围正常组织和器官。EMT 是癌细胞扩散中最重要的步骤之一,上皮细胞通过表观遗传转录程序获得间充质特征,导致细胞间接触减少和运动性增加,从而发生侵袭<sup>[21]</sup>。而缺氧是多种实体肿瘤中的常见情况,常与预后不良和 EMT 促进的侵袭性表型的表达有关。HIF1 $\alpha$  是缺氧的主要介质,通过激活与肿瘤进展有关的下游靶基因来调节缺氧效应。

研究表明,MAOA 通过产生 ROS 和破坏 PHD3 来稳定 HIF1 $\alpha$  的转录活性,其转录活性的增加反过来激活 VEGF-A/NRP1 信号通路,上调 AKT/FOXO1,进而导致转录抑制因子 FOXO1 向核转移,最终导致 EMT 的发生<sup>[22]</sup>。这些由 MAOA 诱导的氧化应激、缺氧、EMT 之间的相互作用协同促进前列腺癌的侵袭性<sup>[23-24]</sup>。

除上述方式之外,PCa 还可通过神经周围侵袭(perineural invasion, PNI)促进肿瘤生长与进展,PNI 是指肿瘤细胞侵犯神经内部、周围和穿过神经的一种病理过程,也是 PCa 预后和生存率较差的指标之一<sup>[25]</sup>。PNI 涉及多种分子、细胞因子和代谢机制,其特点是肿瘤细胞和神经细胞之间存在密切的相互作用。神经细胞分泌的物质可以诱导肿瘤细胞的侵袭,肿瘤细胞可以促进神经细胞的轴突生长。Yin 等<sup>[26]</sup>探讨了 MAOA 在 PCa 中调节 PNI 的作用。在 PCa 细胞和原位异种移植模型中发现 MAOA 能促进 PCa 细胞的增殖和神经生长因子等细胞因子的表达,进而增强神经与癌细胞的相互作用,导致 PNI 的发生。其机制是 MAOA 通过激活 SEMA3C,以自分泌或旁分泌的方式刺激 cMET 与神经生长因子 PlexinA2、NRP1 之间的相互作用,最终促进 PNI 的形成。以上研究说明,MAOA 在介导 PCa 的侵袭中发挥了重要作用。

### 2.3 MAOA 通过旁分泌方式驱动 PCa 发生骨转移

临床超过四分之三的晚期 PCa 患者会出现骨转移,约有 50% 患者在初诊时发现骨转移,从而影响患者生存率,缩短患者生存周期<sup>[27]</sup>。主要原因是肿瘤细胞分泌的细胞因子破坏骨代谢的动态平衡,产生溶骨或成骨表型。Wu 等<sup>[28]</sup>发现在前列腺癌细胞高转移亚系 C4-2B、ARCaPM 和 PC-3M 中 MAOA mRNA 的水平均高于其相对应的亲本细胞系。随后将标记荧光的肿瘤细胞注射到小鼠左心室内,构建前列腺癌骨转移模型,结果发现与对照组相比,过表达 MAOA 的 PC-3 细胞注射后迅速在小鼠体内发生广泛的骨转移。机制研究表明 MAOA 通过作用于成骨细胞中 Twist1 依赖的旁分泌 shh 信号通路,促进转录因子 Gli1 和 Gli2 的表达从而激活 IL-6 和 RANKL 的产生和释放,进一步诱导破骨细胞生成来打破骨代谢平衡,最终使得肿瘤细胞在骨组织中播散和定植。不仅如此,这种骨代谢失衡可导致破骨细胞释放有助于肿瘤细胞生存的生长因子,如

TGF $\beta$ s 和 BMPs, 继而增强肿瘤细胞与破骨细胞结合, 加速播散和定植, 以此形成恶性循环。综上, 在肿瘤细胞中高表达的 MAOA 可以促进 PCa 发生骨转移。

## 2.4 MAOA 通过改变 HIF-1 $\alpha$ 信号的传导增加 PCa 的耐药性

耐药是 PCa 患者晚期治疗的主要挑战之一。二代抗雄药阿比特龙和恩杂鲁胺的耐药机制主要是由于 AR 基因发生了变异, 包括 AR 扩增、AR 突变、AR 剪切变异体 (AR variants, AR-Vs) 等。AR-Vs 是 AR 截短的变异体, 目前已报道的 20 余种 AR-Vs 中 AR-V7 在 CRPC 中检出频率最高, 是被广泛研究的剪切变异体之一<sup>[29-30]</sup>。在恩杂鲁胺耐药发展过程中, ARv7 的增加可促进 MAOA 的表达, 从而改变下游 HIF-1 $\alpha$  信号的传导来增加恩杂鲁胺抗性, 靶向 PCa 中的 MAOA 可以恢复耐药细胞对恩杂鲁胺的敏感性。与单独使用恩杂鲁胺相比, MAOA 抑制剂 CLG 联合恩杂鲁胺可显著抑制耐药 PCa 细胞的生长<sup>[31]</sup>。除此之外, 多个临床实验表明, 在使用化疗药物发生复发的 PCa 患者的肿瘤细胞上可检测到高水平的 MAOA, 这可能是 PCa 患者对化疗药物不敏感的重要原因之一。相应的体外实验发现, 与正常的 PC-3 细胞相比, 过表达 MAOA 的 PC-3 细胞在多西他赛处理下, 其细胞存活率显著升高, 预示着 MAOA 的过表达影响着 PCa 患者对化疗药物的敏感性。

## 3 MAOA 抑制剂用于前列腺癌的治疗

目前有关 MAOA 的研究主要集中在神经精神疾病, 其相应的抑制剂 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 应用于临床治疗抑郁症已有几十年的历史。鉴于 MAOA 促进 PCa 的进展, 可以基于临床上应用的 MAOA 抑制剂, 探讨“老药新用”的策略, 并研究联合 MAOIs 用于 PCa 治疗的可能性<sup>[32-33]</sup>。

### 3.1 单药治疗策略

单胺氧化酶抑制剂可分为非选择性单胺氧化酶抑制药物 (MAO inhibitor drugs, MAOID)、MAOA 抑制药物和 MAOB 抑制药物。目前, 临床上使用最广泛的 MAOA 抑制剂是苯乙肼, 属于非选择性药物, 主要用于治疗非典型或难治性重度抑郁症<sup>[34]</sup>。一项研究苯乙肼在激素敏感性前列腺癌患者中治

疗效果的 II 期临床试验 (Clinical Trials.gov Identifier: NCT02217709) 结果显示, 苯乙肼可显著降低该类患者血清 PSA 水平, 体现出良好的治疗效果<sup>[35]</sup>。Wu 等<sup>[28]</sup> 使用临床前小鼠模型发现 MAOA 可以促进肿瘤细胞、成骨细胞和破骨细胞之间复杂的旁分泌相互作用进而促进骨转移, 使用选择性的 MAOA 抑制剂 CLG 后可有效阻断 PCa 细胞造成的骨溶解和骨转移。除此之外, MAOA 已被证实在神经内分泌 (neuroendocrine, NE) 分化的 PCa 细胞中表达上调, 其产生的活性氧类在抑制凋亡和激活 NE 分化 PCa 细胞的吞噬中起重要作用, 而 MAOA 抑制剂 CLG 和苯乙肼均可显著减少 PCa 细胞的神经内分泌分化和自我吞噬, 从而成为神经内分泌肿瘤的潜在治疗策略。鉴于 MAOA 促进 PCa 进展, 且其抑制剂已在临床使用, MAOA 可能成为 PCa 治疗的潜在靶点。

### 3.2 联合治疗策略

与单一使用 MAOA 抑制剂相比, 联合用药具有规避肿瘤耐药性和产生协同作用的潜能。已有的动物实验研究证实, 与目前临床使用的治疗策略相结合的联合疗法可以有效地抑制 PCa 生长并延长荷瘤鼠的生存期。目前对于转移性前列腺癌和 CRPC 尚无有效的治疗药物, 而联合疗法可能是一种有效策略, 特别是基于 ADT 的联合治疗可能产生更好的效果<sup>[36]</sup>。

22Rv1 和 C4-2B 均为雄激素非依赖型 PCa 细胞, 对 AR 抑制剂具有一定的抗性。Wang 等<sup>[32]</sup> 研究发现, 恩杂鲁胺对上述两种 PCa 细胞的抑制效果不明显, 但当联合 MAOA 抑制剂 CLG 可显著抑制上述细胞的生长, 且 CLG 体现出增强恩杂鲁胺治疗效果的能力。提示 MAOA 抑制剂与抗雄药的联合使用可能是治疗耐药性前列腺癌的有效手段。除此以外, MAOA 抑制剂与其他药物联合也体现出较好的治疗效果。Khatri 等<sup>[37]</sup> 研究发现在 PCa 中 Survivin 与 MAOA 表达之间存在相关性, 当 Survivin 抑制剂 (YM155 和 SC144) 与 MAOA 抑制剂联合使用时表现出显著的协同效果。考虑到上述两种抑制剂均已进入临床试验, 上述研究结果支持将这种联合治疗策略迅速转化为临床治疗 PCa。在另外的实验中发现, 使用化疗药物产生的细胞毒性可诱导 MAOA 的表达, 进而增强了多西紫杉醇的耐药性<sup>[38]</sup>。针对上述问题, MAOA 抑制剂 CLG 与多西紫杉醇或卡巴紫杉醇联合使用可显著抑制 PCa 细胞 LNCaP 和耐药细胞 VCaP 的生长。由于部分

MAOA 抑制剂已被批准用于临床,上述结果提示,可以将 MAOA 抑制剂与多西紫杉醇相结合的方案尽快推进临床转化<sup>[39]</sup>。

### 3.3 诊疗一体化策略

近年来个性化肿瘤学在很大程度上依赖于多功能药物的开发,从而整合肿瘤靶向、成像和细胞毒性活性来实现肿瘤诊断和治疗一体化。除了重新利用以往临床上可用的 MAOA 抑制剂外,还出现了一种新型的肿瘤靶向 MAOA 抑制剂-NMI。NMI 是一种将用于肿瘤靶向的近红外染料与 MAOA 抑制剂 CLG 衍生物结合在一起的偶联化合物<sup>[40]</sup>。该偶联物靶向于 PCa 细胞,定位于线粒体,并在低微摩尔 IC<sub>50</sub> 范围内抑制 MAOA 活性。在 3 种 MAOA 高表达的 PCa 细胞系中(LNCaP、C4-2B 和过表达 MAOA 的 PC-3 细胞),NMI 的治疗效果超过了 CLG<sup>[41]</sup>。其肿瘤靶向性作用在高表达 MAOA 的 PCa 中随肿瘤缺氧的增加而增强,其机制可能是由于肿瘤缺氧激活了 HIF1 $\alpha$ /OATPs 信号轴<sup>[42]</sup>。此外,这种结合物还具有诊断潜力,可以区分前列腺癌的 MAOA 活性、缺氧程度以及恶性潜能。因此,NMI 可能成为治疗和诊断 PCa 的一种新型药物,通过适当的临床前开发,可能成为下一代抗癌治疗的重要方案<sup>[43]</sup>。

总之,目前对于 CRPC 患者缺乏有效的治疗策略。现有大量研究支持 MAOIs 联合其他现有疗法作为 PCa 潜在的治疗策略,特别是针对 CRPC 患者,需要进一步开发、验证和优化,以期推进临床应用。

## 4 展望

MAOA 促进 PCa 的增殖、转移和治疗耐药的发生,其高表达与 PCa 预后相关,这为靶向 MAOA 治疗 PCa 提供了相关理论基础。未来基于 MAOA 靶点应用于 PCa 的研究,还应注意以下两个方面。

### 4.1 调控肿瘤微环境中 MAOA 的表达可能是治疗 PCa 的新策略

最新研究发现肿瘤基质中的 MAOA 也在 PCa 进展中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。实验证实靶向抑制基质成纤维细胞上的 MAOA 后,PCa 增殖、迁移能力明显减慢。机制研究发现 MAOA 可通过 Twist1 转录因子调节 IL-6 的表达,进而激活下游的 STAT3 通路促进 PCa 细胞的生长、迁移。此外,Du 等<sup>[25]</sup>还发现癌症相关的成纤维细胞还可以通过激活肿瘤细胞

MAOA-mTOR-HIF-1 $\alpha$  信号通路诱导 PCa 细胞发生 EMT,从而促进转移。正是因为 MAOA 在肿瘤和间质中双靶点的潜力,使其作为治疗的 PCa 靶点更具有独特的优势。

### 4.2 靶向 MAOA 的联合用药可能是治疗 PCa 的有效策略

目前临床推荐 mCRPC 患者一线使用恩杂鲁胺、阿比特龙等新型内分泌药物进行治疗,当疾病进展后可换用另一种药物序贯治疗。而中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)发布的第三版前列腺癌诊疗指南强调联合治疗增效,组合治疗优于序贯。基于 MAOA 靶点用于 PCa 治疗表现的良好潜力,未来可以将 MAOA 抑制剂与抗雄药或化疗药联合治疗策略进行深入探索,以期发挥更好的抑癌作用,提高 PCa 的临床治疗效果。

综上所述,虽然 MAOA 最初被确定为一个神经递质调节器,但近年来的研究发现其在 PCa 的发生、发展的每个阶段都发挥重要作用,同时,肿瘤微环境中 MAOA 的表达也影响 PCa 的进展。因此,靶向 MAOA 和应用 MAOA 抑制剂进行 PCa 的治疗可能是一个很有前景的策略。

### 参 考 文 献(References)

- [1] Haffner MC, Zwart W, Roudier MP, et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer [J]. Nat Rev Urol, 2021, 18(2): 79-92.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al. A meta-analysis of 87, 040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer [J]. Nat Genet, 2014, 46(10): 1103-1109.
- [4] Damber JE, Aus G. Prostate cancer [J]. Lancet, 2008, 371(9625): 1710-1721.
- [5] Schweizer MT, Yu EY. Persistent androgen receptor addiction in castration-resistant prostate cancer [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8(1): 128.
- [6] Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, et al. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC) [J]. Transl Androl Urol, 2015, 4(3): 365-380.
- [7] 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.
- [8] 师长宏. 前列腺癌异质性转化 PDX 模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 242-247.

- Shi CH. Research progress in patient-derived tumor xenograft models of heterogeneous transformation of prostate cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 242–247.
- [ 9 ] Bortolato M, Chen K, Shih JC. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(13-14): 1527–1533.
- [10] Bortolato M, Floris G, Shih JC. From aggression to autism: new perspectives on the behavioral sequelae of monoamine oxidase deficiency [J]. J Neural Transm, 2018, 125(11): 1589–1599.
- [11] Jung K. Re: A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma [J]. Eur Urol, 2007, 51(3): 851–852.
- [12] 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.
- [13] Jacobs MR, Olivero JE, Choi HO, et al. Synthesis and anti-cancer potential of potent peripheral MAOA inhibitors designed to limit blood; brain penetration [J]. Bioorg Med Chem, 2023, 92: 117425.
- [14] Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer [J]. Nat Genet, 2012, 44(6): 685–689.
- [15] Kim J, Jin H, Zhao JC, et al. FOXA1 inhibits prostate cancer neuroendocrine differentiation [J]. Oncogene, 2017, 36(28): 4072–4080.
- [16] Chen CH, Wu B. Monoamine oxidase A: an emerging therapeutic target in prostate cancer [J]. Front Oncol, 2023, 13(17): 51–59.
- [17] Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? [J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(3): 225–238.
- [18] Liao CP, Lin TP, Li PC, et al. Loss of MAOA in epithelia inhibits adenocarcinoma development, cell proliferation and cancer stem cells in prostate [J]. Oncogene, 2018, 37(38): 5175–5190.
- [19] Chen L, Xiong W, Qi L, et al. High monoamine oxidase a expression predicts poor prognosis for prostate cancer patients [J]. BMC Urol, 2023, 23(1): 112.
- [20] Wei J, Yin L, Li J, et al. Bidirectional cross-talk between MAOA and AR promotes hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer [J]. Cancer Res, 2021, 81(16): 4275–4289.
- [21] Rice MA, Malhotra SV, Stoyanova T. Second-generation antiandrogens: from discovery to standard of care in castration resistant prostate cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 801.
- [22] Virtanen V, Paunu K, Kukkula A, et al. Glucocorticoid receptor-induced non-muscle caldesmon regulates metastasis in castration-resistant prostate cancer [J]. Oncogenesis, 2023, 12(1): 35–42.
- [23] Dhiman P, Malik N, Sobarzo-Sánchez E, et al. Quercetin and related chromenone derivatives as monoamine oxidase inhibitors: targeting neurological and mental disorders [J]. Molecules, 2019, 24(3): 418–436.
- [24] White TA, Kwon EM, Fu R, et al. The monoamine oxidase A gene promoter repeat and prostate cancer risk [J]. Prostate, 2012, 72(15): 1622–1627.
- [25] Du Y, Long Q, Zhang L, et al. Curcumin inhibits cancer-associated fibroblast-driven prostate cancer invasion through MAOA/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling [J]. Int J Oncol, 2015, 47(6): 2064–2072.
- [26] Yin L, Li J, Wang J, et al. MAOA promotes prostate cancer cell perineural invasion through SEMA3C/PlexinA2/NRP1-cMET signaling [J]. Oncogene, 2021, 40(7): 1362–1374.
- [27] Flamand V, Zhao H, Peehl DM. Targeting monoamine oxidase A in advanced prostate cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(11): 1761–1771.
- [28] 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.
- [29] Amakye D, Jagani Z, Dorsch M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer [J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1410–1422.
- [30] Zhang Q, Han Y, Zhang Y, et al. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 94 cases [J]. Front Oncol, 2020, 10: 571308.
- [31] Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer [J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(5): 271–286.
- [32] Wang K, Luo J, Yeh S, et al. The MAO inhibitors phenelzine and cloglyline revert enzalutamide resistance in castration resistant prostate cancer [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2689.
- [33] Meenu M, Verma VK, Seth A, et al. Association of monoamine oxidase A with tumor burden and castration resistance in prostate cancer [J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2020, 93: 100610.
- [34] Gross ME, Agus DB, Dorff TB, et al. Phase 2 trial of monoamine oxidase inhibitor phenelzine in biochemical recurrent prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021, 24(1): 61–68.
- [35] Mo Y, Chen M, Qin H, et al. *Pueraria lobata* potentially treating prostate cancer on single-cell level by network pharmacology and AutoDock: clinical findings and drug targets [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 3758219.
- [36] Larkin SET, Townsend P. Association of common variations of 8q24 with the risk of prostate cancer in Koreans and a review of the Asian population [J]. BJU International, 2012, 110: 1–10.
- [37] Khatri DK, Juvekar AR. Kinetics of inhibition of monoamine oxidase using curcumin and ellagic acid [J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12(2): S116–S120.
- [38] Xu S, Adisetiyo H, Tamura S, et al. Dual inhibition of survivin and MAOA synergistically impairs growth of PTEN-negative prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 242–251.

- [39] Yin L, Ye Y, Zou L, et al. AR antagonists develop drug resistance through TOMM20 autophagic degradation-promoted transformation to neuroendocrine prostate cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 204.
- [40] Gordon RR, Wu M, Huang CY, et al. Chemotherapy-induced monoamine oxidase expression in prostate carcinoma functions as a cytoprotective resistance enzyme and associates with clinical outcomes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e104271.
- [41] Wu JB, Lin TP, Gallagher JD, et al. Monoamine oxidase A inhibitor-near-infrared dye conjugate reduces prostate tumor growth [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(6): 2366-2374.
- [42] Lv Q, Yang X, Wang M, et al. Mitochondria-targeted prostate cancer therapy using a near-infrared fluorescence dye-monoamine oxidase A inhibitor conjugate [J]. *J Control Release*, 2018, 279: 234-242.
- [43] Kim WY, Won M, Salimi A, et al. Monoamine oxidase-a targeting probe for prostate cancer imaging and inhibition of metastasis [J]. *Chem Commun*, 2019, 55(88): 13267-13270.
- [44] 师长宏. 基于近红外荧光制剂的多模态多功能分子影像技术在肿瘤模型中的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 234-238.
- Shi CH. Application of multi-modal and multi-functional molecular imaging based on near-infrared fluorescence dye in tumor models [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(2): 234-238.

[收稿日期] 2023-08-11

## 《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

### 一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

### 二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!