

韩昊,李惠,张彩勤,等. MAOA/FOXA1在前列腺癌神经内分泌化进展中的动态变化特征[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 683-690.

HAN H, LI H, ZHANG C Q, et al. Characterisation of the dynamics of MAOA/FOXA1 in the progression of neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(6): 683-690.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.06.001

MAOA/FOXA1在前列腺癌神经内分泌化进展中的动态变化特征

韩昊^{1,2}, 李惠², 张彩勤², 赵菊梅¹, 魏晓丽^{1*}, 师长宏^{2*}

(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】 目的 探索前列腺癌神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED)进展中单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAOA)和叉头框蛋白A1(forkhead box A1, FOXA1)的动态变化特征,为临床神经内分泌型前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)的治疗提供新的策略。方法 通过恩杂鲁胺(enzalutamide, ENZ)长期持续诱导的方式建立NED的细胞模型和小鼠移植模型;采用Western Blot和Real-time PCR方法检测MAOA、FOXA1在NED中的动态表达;选用GEO数据库分析在多种NED模型中MAOA与FOXA1的动态变化趋势;构建前列腺癌细胞系小鼠移植模型,通过免疫组化分析体内模型中MAOA、FOXA1在NED中的动态表达;通过慢病毒转染干预MAOA,检测MAOA对FOXA1的调控作用。结果 MAOA与FOXA1在NED过程中均呈现先升高后降低的动态变化特征;敲低前列腺癌细胞中MAOA可以导致FOXA1的表达降低,这可能是MAOA通过FOXA1在NED的不同阶段发挥不同作用。结论 MAOA和FOXA1在NED过程中呈先升高后降低的趋势,MAOA的表达能影响FOXA1的水平,MAOA/FOXA1可能在NED过程中发挥动态调控的作用。

【关键词】 神经内分泌分化;恩杂鲁胺;MAOA;FOXA1

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2024)06-0683-08

Characterisation of the dynamics of MAOA/FOXA1 in the progression of neuroendocrine differentiation in prostate cancer

HAN Hao^{1,2}, LI Hui², ZHANG Caiqin², ZHAO Jumei¹, WEI Xiaoli^{1*}, SHI Changhong^{2*}

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

Corresponding author: WEI Xiaoli. E-mail: weixiaoli3754@163.com; SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the dynamic changes in monoamine oxidase A (MAOA) and forkhead box A1 (FOXA1) levels during neuroendocrine differentiation (NED) in prostate cancer, providing new strategies for the treatment of neuroendocrine prostate cancer. **Methods** Cell models and mouse transplantation models of NED were established through long-term sustained induction with enzalutamide (ENZ). Dynamic expression of MAOA and FOXA1 in NED was detected by Western Blot and Real-time PCR. GEO database data were selected to analyze the dynamic trends in MAOA and FOXA1 levels in multiple NED models. We constructed a mouse transplantation model of human prostate cancer cell

【基金项目】 国家自然科学基金(32070532, 32270566)。

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

【作者简介】 韩昊,男,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤分子病理与药物。Email: hanhao95@126.com

【通信作者】 师长宏,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;

魏晓丽,女,硕士生导师,教授,研究方向:肿瘤病理。Email: weixiaoli3754@163.com。

* 共同通信作者

lines and analyzed the dynamic expression of MAOA and FOXA1 in the *in vivo* NED model by immunohistochemistry. MAOA expression was disrupted with lentiviral transfection, and the impact on FOXA1 was detected. **Results** Both MAOA and FOXA1 concentrations showed dynamic characteristics, increasing and then decreasing during the NED process. Knockdown of MAOA in prostate cancer cells led to decreased expression of FOXA1. This MAOA may play different roles at different stages of NED by acting through FOXA1. **Conclusions** Both MAOA and FOXA1 levels showed increasing, then decreasing, trends during NED. The expression of MAOA affected the level of FOXA1, and MAOA/FOXA1 may play a dynamic regulatory role in the NED process.

[Keywords] neuroendocrine differentiation; enzalutamide; MAOA; FOXA1

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

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是世界范围内男性发病率第二高的恶性肿瘤^[1],是由雄激素及雄激素受体 (androgen receptor, AR) 驱动的癌症^[2]。异质性是 PCa 最主要的临床特征,通过药物或手术进行的雄激素剥夺 (androgen deprivation therapy, ADT) 虽然能有效控制雄激素敏感性前列腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC) 的进展,但大多数患者会以去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 的形式复发^[3]。CRPC 患者的血清雄激素水平虽然降低,但 AR 仍会被重新激活发挥主要作用,此时第二代雄激素受体抑制剂,如恩杂鲁胺 (enzalutamide, ENZ),成为治疗的主要策略^[4]。但随着恩杂鲁胺耐药的产生,部分肿瘤会发生神经内分泌分化,进展为恶性程度更高、预后更差的神经内分泌前列腺癌。其特征是神经内分泌分化标志物,如突触素 (synaptophysin, SYP)、人神经元特异性烯醇化酶 (human neurone specific enolase, ENO2) 等表达,减少对 AR 的依赖,以及前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 表达为阴性。目前前列腺癌神经内分泌分化的具体原因仍然不明,因此急需寻找有价值的治疗靶点。

单胺氧化酶 A 是一种与线粒体外膜相连的酶,由于存在于神经元和星形胶质细胞中,因此,被发现之初主要被当作精神类疾病的治疗靶点。然而近年来,单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 广泛被报道与多种癌症有关,其中与前列腺癌相关的报道最多^[5]。LIAO 等^[6] 研究报道,MAOA 表达升高能增强细胞干性,促进 PCa 的发生发展。WU 等^[7] 研究报道,MAOA 与侵袭性 PCa 之间存在关联,MAOA 的敲除甚至消除了前列腺癌移植模型中肿瘤的生长和转移。WEI 等^[8] 发现靶向 MAOA 结合 AR 抑制剂对于前列腺癌治疗具有巨大的潜力,且 GAUR 等^[9] 证明使用 MAOA 抑制剂还能有效抑制 ENZ 耐药的产生。本研究团队前期的实验证

实^[10] MAOA 能驱动前列腺癌的神经内分泌分化,且 MAOA 在前列腺癌的各阶段均发挥重要作用。但也有研究发现,神经内分泌分化的 PC3 细胞中 MAOA 表达反而很低^[11]。结合前期报道,研究人员推测前列腺癌在由 CRPC 转分化为神经内分泌型前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 的过程中,MAOA 可能会存在动态变化。因此,本研究拟通过 ENZ 诱导建立神经内分泌分化 (neuroendocrine differentiation, NED) 细胞模型和动物模型,探索 MAOA 在 NED 过程中的变化趋势及潜在机制,旨在揭示 NEPC 的发生机制,为 PCa 的治疗提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选用 15 只 5 ~ 6 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 裸鼠,体重 18 ~ 22 g,购自成都药康生物科技有限公司【SCXK(川)2020-034】。实验小鼠饲养于空军军医大学实验动物中心 SPF 级屏障设施中【SYXK(陕)2019-001】。饲养室温为 22 ± 2 °C,相对湿度维持 40% ~ 70%,光/暗循环 12 h/12 h,饮用水经高压蒸汽灭菌,小鼠自由饮水、摄食。本动物实验获空军军医大学实验动物福利及伦理委员会批准 (IACUC-20231055)。

1.1.2 细胞株

人前列腺癌细胞株 C4-2 和 22Rv1 均购自国家实验细胞资源共享平台,用含 10% 胎牛血清和 1% 青链霉素的 RPMI-1640 培养基,培养于温度 37 °C、5% CO₂ 的孵箱中。换液间隔时间为 2 ~ 3 d,待细胞生长至对数期时,进行细胞传代、扩增培养。

1.1.3 主要试剂与仪器

RPMI-1640 培养基购自武汉普诺赛生命科技有限公司;胎牛血清购自 Biological Industries;0.25%

胰蛋白酶-EDTA 和青链霉素混合液购自北京索莱宝科技有限公司;慢病毒购自苏州吉玛基因股份有限公司;免疫组化染色试剂盒购自康为世纪有限公司;Western Blot 制胶试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;荧光定量 PCR 相关分子生物试剂均购自宝生物工程(大连)有限公司;MAOA 抗体购自 Novus Biologicals;FOXA1、PSA、SYP 抗体均购自 Abcam;ENO2 抗体购自 ProMab Biotechnologies;GAPDH 抗体购自 Engibody Biotechnology;二抗购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;ENZ 购自 Selleck。酶标仪购自 BioTek;基因扩增仪购自 Eppendorf;实时荧光定量 PCR 仪购自 Thermo Fisher Scientific;化学发光成像仪购自 Syngene。

1.2 方法

1.2.1 Western Blot

使用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解缓冲液提取细胞蛋白,冰上裂解 25 min,在 4 °C、12 000 r/min 条件下离心 10 min 收集上清液,蛋白浓度用 BCA 蛋白质测定法进行定量。使用 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离等量蛋白样品,转移至 PVDF 膜并用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h。将膜在 4 °C 条件下与特异性一抗孵育 8 h 以上,用 TBST 洗涤条带 3 次,再用酶标二抗室温孵育 2 h。最后通过与 ECL 发光液孵育后,用发光成像仪检测条带。

1.2.2 Real-time PCR

细胞的总 RNA 提取使用北京天根公司的 RNAsimple 总 RNA 提取试剂盒,用逆转录酶逆转录 PCR 以获得 cDNA。之后使用 PrimeScript™ RT 试剂盒以及 TB Green® Fast qPCR Mix 通过实时荧光定量 PCR 仪进行扩增,反应条件为 95 °C 30 s,60 °C 30 s,共 40 个循环,结果以 GAPDH 作为内参,并使用比较 CT 值 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 mRNA 表达的相对水平。

1.2.3 生物信息学数据

选用 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>),下载 GSE59986 (PMID: 29757368) 以及 GSE8702 (PMID: 18302219) 的 RAW 文件,通过 R 语言对其进行标准化处理,并注释。本研究还使用 TIMER 2.0 (<http://timer.cistrome.org>) 在线工具分析了前列腺癌组织中 MAOA 表达水平与 FOXA1 表达水平间的相关性。

1.2.4 细胞模型的构建及处理

选用前列腺癌细胞 C4-2,诱导药物为 ENZ。实

验起始诱导浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$,而当诱导 1 个月后细胞在含 15 $\mu\text{mol/L}$ ENZ 的 RPMI-1640 培养基中已无明显死亡,最终诱导浓度为 25 $\mu\text{mol/L}$,诱导时间达 6 个月。研究人员选择了 3 组细胞进行观察,分别是对 ENZ 敏感的野生型 C4-2 细胞(WT),未表现出 NED 特点的 ENZ 诱导 1 个月的 C4-2 耐药细胞(1 月),以及出现 NED 分化特征的 ENZ 诱导 6 个月的 C4-2 耐药(6 月)细胞进行观察。

1.2.5 小鼠模型的建立及处理

本实验将 15 只小鼠随机分为 3 组,每组 5 只,分别为未给药的对照组 P0,给药 20 mg/kg 诱导的 P4 组,以及给药 30 mg/kg 诱导的 P8 组。每代均选用 SPF 级 BALB/c 雄性裸鼠,且均在适应性饲养及手术去势后建立异种移植模型。去势时首先通过腹腔注射戊巴比妥钠(0.3%)将小鼠麻醉,然后在无菌环境下小鼠阴囊正中纵行切口逐层切开皮肤及深部筋膜,挤压下腹部可见睾丸,于外环口处离断并采用可吸收丝线双重结扎,完整切除睾丸及附睾,检查创面无明显活动性出血后,关闭创面,两侧睾丸需分别操作。P0 代每只接种 1×10^7 个 22Rv1 细胞,待肿瘤体积到达 100 mm^3 后,将小鼠随机分为传代组与对照组,传代组每日给予 10 mg/kg ENZ 灌胃诱导 NED,对照组灌胃同体积生理盐水。待肿瘤体积增长至 800 ~ 1000 mm^3 后对照组取肿瘤组织,冻存并制备组织切片,传代组将肿瘤接种至下一代去势后的小鼠。P0 代是指亲本 22Rv1 细胞接种于裸鼠后未经 ENZ 处理的小鼠。P4、P8 代是指 P0 代小鼠经 ENZ 处理后收集瘤块再接种至小鼠,此时的小鼠为 P1 代;收集 P1 代小鼠瘤块,再接种至小鼠,此时为 P2 代;以此类推,得到 P4 和 P8 代小鼠。研究人员所用的方法为取出 P3 代小鼠瘤块接种至去势小鼠,经 ENZ 诱导后得到 P4 代肿瘤组织进行实验。同理得 P8 代小鼠肿瘤组织。

1.2.6 免疫组化

收集 P0、P4 和 P8 组小鼠肿瘤组织,用 4% 多聚甲醛固定,并用石蜡包埋后制备成 4 μm 切片。经过二甲苯脱蜡、梯度乙醇水合及抗原修复后,按照链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法进行组化染色,实验过程严格参考 DAB 试剂盒说明书进行。显色后经苏木精复染,梯度乙醇与二甲苯脱水后封片,用蔡司电子显微镜采集图像。

1.2.7 细胞转染

本研究采用 1/2 小体积感染法,基因转染增强

剂采用 polybrene, 实验分为对照组和 MAOA 敲低组。首先将状态良好的 C4-2 细胞接种至 24 孔板, 每孔 2×10^5 个细胞, 待细胞完全贴壁且细胞汇合率为 60% 时, 每组分别将培养基更换为 250 μL 含有 20 μL 病毒和 1 μL 凝聚胺的无抗生素培养基, 感染 4 h 后将培养基体积补足至 500 μL , 待转染 24 h 后更换含嘌呤霉素的培养基持续筛选, 并用 Real-time PCR 及 Western Blot 进行转染效果验证。

1.3 统计学分析

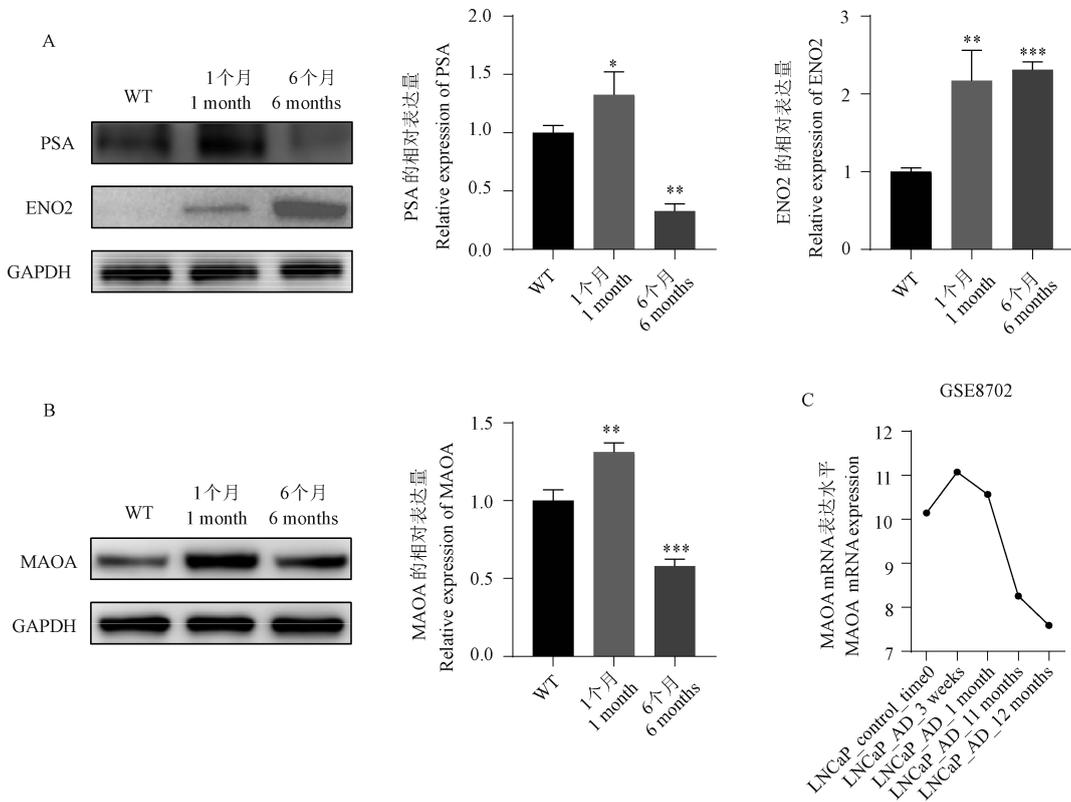
本研究使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行数据统计学分析, 实验数据用平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间比较采用 Student's *t*-test 检验法进行差异分析, 多组间比较采用 One-way ANOVA 检验法, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 MAOA 在 NED 细胞模型构建中的动态变化

为了研究 MAOA 在神经内分泌分化过程中的

变化情况, 研究人员利用浓度逐渐升高的 ENZ 诱导原本对 ENZ 敏感的 C4-2 细胞, 以模拟前列腺癌细胞神经内分泌分化的过程。发现随着诱导的进行 NE 标志物 ENO2 的 mRNA 和蛋白表达逐渐升高, 而前列腺癌特异性标志物 PSA 在诱导耐药 1 个月后较野生型 C4-2 细胞显著升高 (图 1A), 表明其仍处于 CRPC 阶段, 耐药导致恶性程度升高, 而诱导耐药 6 个月后野生型 C4-2 细胞与 ENZ 诱导 1 个月的 C4-2 耐药细胞显著降低, 符合神经内分泌分化特点, 表明诱导 6 个月的 C4-2 耐药细胞 NED 模型构建成功^[12]。在该过程中, 研究人员发现, 随着 ENZ 持续作用, MAOA 的表达呈现先升高后降低的动态变化趋势 (图 1B)。这与数据库 GSE8702 中将前列腺癌 LNCaP 细胞进行去雄处理, MAOA 的变化趋势一致 (图 1C)。经诱导的 C4-2 耐药细胞可以进行正常的冻存、复苏、传代, 并且经过实验验证, 复苏后耐药细胞的 MAOA 变化趋势较野生型细胞仍符合动态变化, 可用于后续实验。



注: 与 WT 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。(下图同)

图 1 NEPC 细胞模型的建立与 MAOA 的动态变化

Note. Compared with WT, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. (The same in the following figures)

Figure 1 NEPC cell modeling and the dynamics of MAOA expression

2.2 MAOA 在 NED 动物模型中的动态变化特征

在体外细胞模型发现该动态变化特征后,为了在体内确认 MAOA 是否随着 NED 的进展也存在动态变化趋势。利用 22Rv1 细胞的 CDX 模型模拟去势抵抗性前列腺癌的发生,通过 ENZ 给药逐代诱导模拟 NED 的产生。起始诱导浓度为 10 mg/kg,至第四代时 ENZ 给药浓度提高至 20 mg/kg,最终诱导浓度达 30 mg/kg,诱导代次为八代。研究人员发现随着 NE 标志物 SYP 的升高(图 2A),MAOA 在体内也呈现先升高后降低的变化趋势(图 2B)。而在另一个模拟 NEPC 产生的模型中,也出现了 MAOA 的动态变化特征(图 2C),进一步证实了研究人员的体外研究结果。

2.3 FOXA1 在 NED 中动态变化

明确 MAOA 动态变化的规律后,需要进一步探索 MAOA 出现动态变化的原因。ZHANG 等^[13]报道,叉头框蛋白 A1 (forkhead box A1, FOXA1) 在 CRPC 阶段促进癌症的发生发展,而根据 KIM 等^[14]报道,FOXA1 下调后可促进 NEPC 形成。这与发现的 MAOA 变化趋势相似,且通过生物信息学分析发

现,MAOA 与 FOXA1 存在显著相关性(图 3A)。进一步通过 Real-time PCR 和 Western Blot 分析,在构建的细胞模型和动物模型中分别确认 FOXA1 的表达情况,发现也是呈现先升高后降低的动态变化(图 3B,3C),与 MAOA 趋势一致。利用已有的数据库分析了 FOXA1 的相关数据,发现均与 MAOA 的动态变化趋势符合(图 3D)。因此,研究人员推测 MAOA 或许通过调控 FOXA1 实现在 NED 过程中的动态变化。

2.4 MAOA 通过调控 FOXA1 实现动态变化

为了进一步阐明在 NED 过程中具有同样变化趋势的两种分子存在何种联系,通过转染慢病毒的方式敲低前列腺癌细胞 C4-2 中 MAOA 的表达,结果显示随着 MAOA 的敲低,FOXA1 的蛋白质和 mRNA 水平也随之降低(图 4)。综上所述,研究人员推测,MAOA 或许作为 FOXA1 的上游,通过调控 FOXA1 实现动态变化,在 NED 的过程中发挥先促进神经内分泌分化的进程,后期随着病程的进展,AR 的表达降低^[15],作用逐渐变为抑制神经内分泌分化。

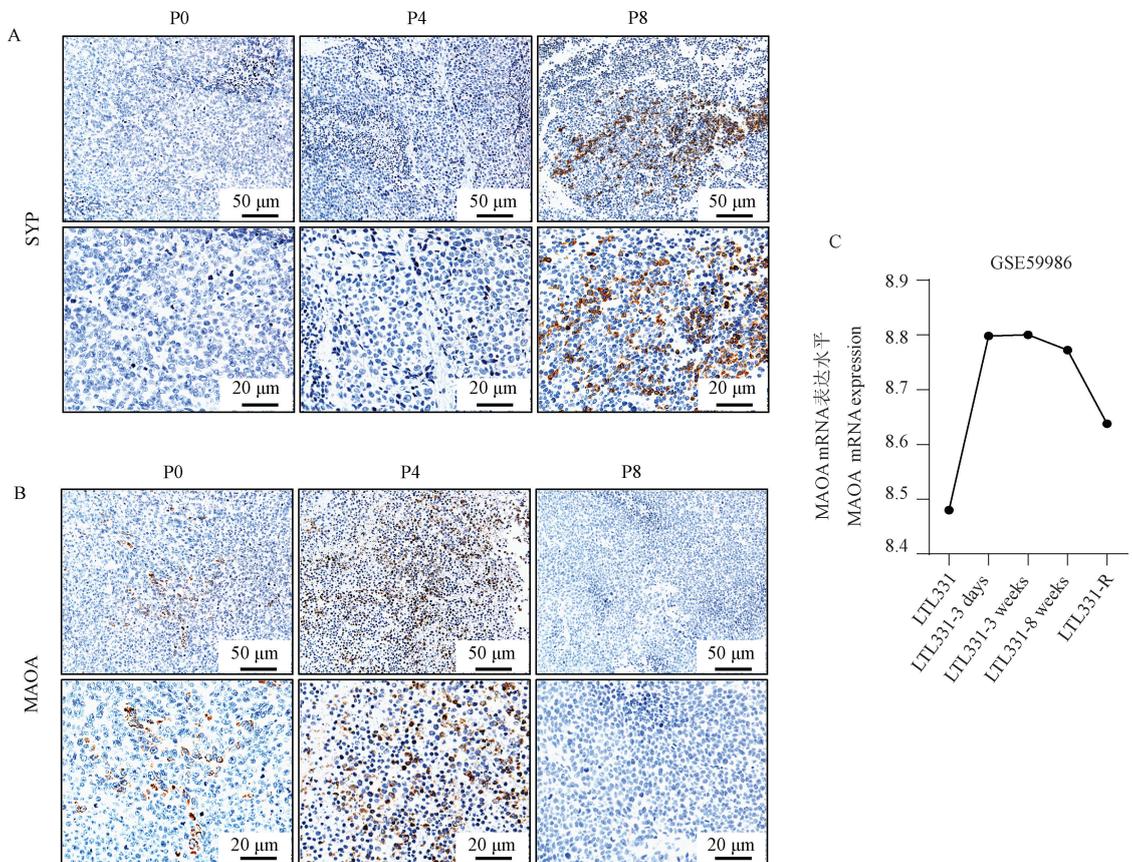


图 2 NEPC 小鼠模型的建立与 MAOA 表达的动态变化

Figure 2 NEPC mice modeling and the dynamics of MAOA expression

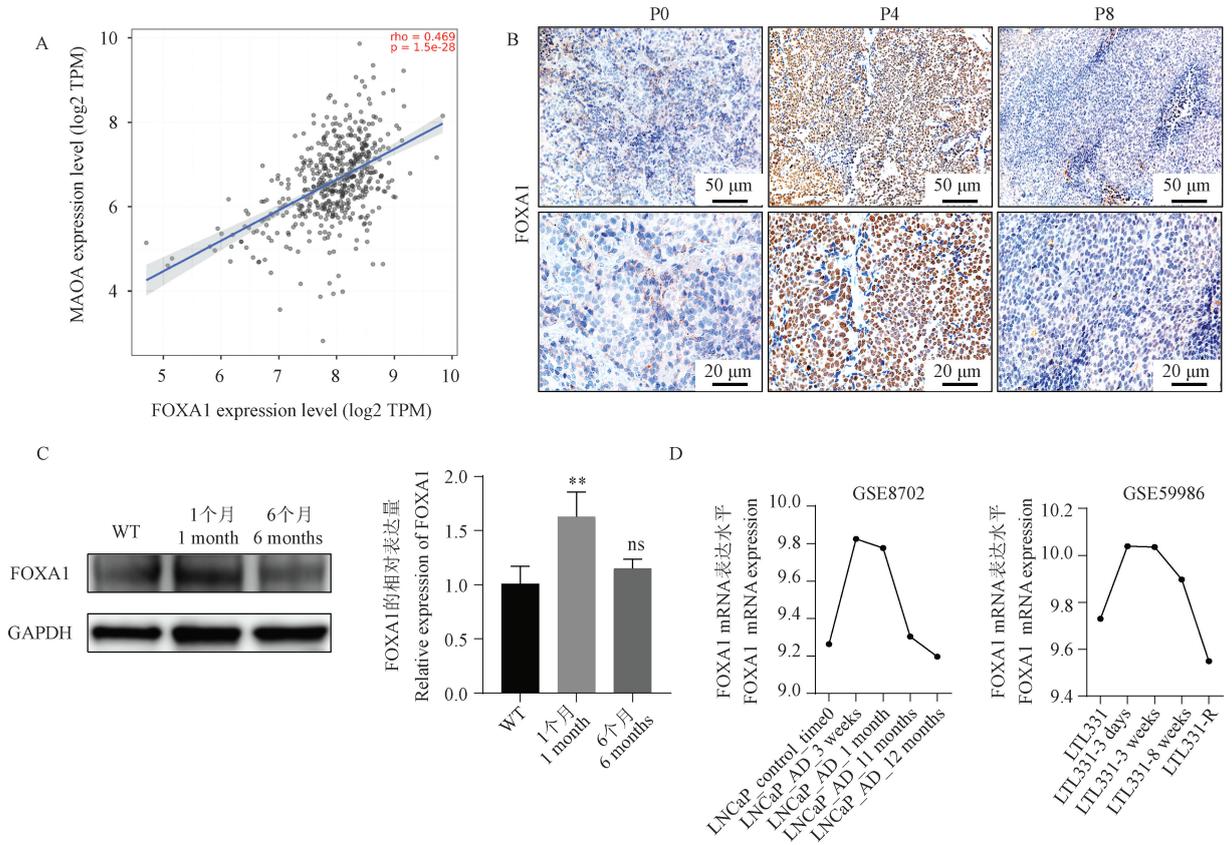


图3 FOXA1 在 NED 过程中动态变化

Figure 3 FOXA1 expression dynamics during the NED process

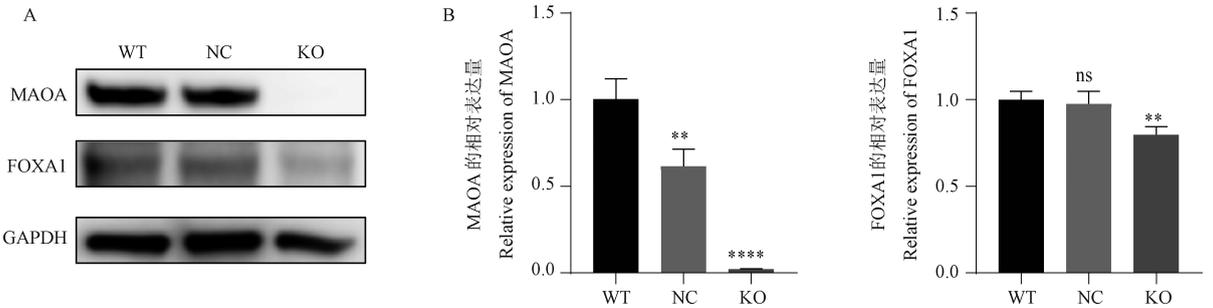


图4 FOXA1 的表达受 MAOA 调控

Figure 4 FOXA1 is regulated by MAOA

3 讨论

MAOA 对 PCa 的促进作用已被广泛报道, 靶向 MAOA 抑制 PCa 进展^[16], MAOA 抑制剂与 AR 抑制剂联合使用延缓 AR 抑制剂耐药的产生^[8], 甚至与化疗药多西紫杉醇联合使用能降低其诱导凋亡的能力^[17], 目前多种 MAOA 抑制剂在前列腺癌治疗方面的可能均已被提出。GROSS 等^[18] 已经将 MAOA 抑制剂苯乙肼用于治疗前列腺癌并推向了二

期临床试验, 可以预想到的是, 未来 MAOA 抑制剂将很可能应用于 PCa 临床治疗。但研究发现, 神经内分泌前列腺癌在疾病进展中, 其 MAOA 的表达呈现先升高后降低的动态变化特征。因此, 本实验可能对未来 MAOA 抑制剂的使用提出指导性意见, 临床上使用 MAOA 抑制剂时应及时检测 MAOA 的表达水平, 当 MAOA 表达开始减低, 或许就应该停用 MAOA 抑制剂, 可能更有益于依据前列腺癌的异质性特征进行精准化治疗。

注: 与 WT 相比, **** $P < 0.0001$ 。

Note. Compared with WT, **** $P < 0.0001$.

前列腺癌的 NE 样分化常见于疾病晚期,通常是治疗耐药导致的,其具有转移能力强、致死率高的特点,是导致 PCa 患者死亡的主要原因之一^[19]。目前导致 NED 的具体机制尚未研究清楚, NIE 等^[20]最新的研究发现 ASCL1 重组蛋白 (achaete-scute complex-like 1, ASCL1) 通过抵抗铁死亡增强了 CRPC 向 NEPC 的进展。本研究团队曾经也报道过 MAOA 能驱动前列腺癌的神内分泌分化,表明可能的机制是通过改变下游缺氧信号通路实现的^[21]。提示 MAOA 或许在 NED 过程中发挥重要作用。本研究关注了前列腺癌异质性转化过程中 MAOA 的变化特征,揭示了 MAOA 在 NED 过程中发挥的作用不是一成不变的。根据 KIM 等^[14]报道 FOXA1 能与白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 启动子结合导致 FOXA1 缺失,使得 ERK 磷酸化进而使前列腺癌神内分泌分化。因此,本研究发现 MAOA 为 FOXA1 的上游调控分子,这提示 MAOA 或许也能通过 MAPK 通路动态调控 NE 化进程。

神内分泌分化的前列腺癌是临床难治的前列腺癌亚型,目前尚无特效药物,仍以化疗为主要治疗手段。目前针对 DDL3 的抑制剂 SC16LD6.5^[22],以及使用 177Lu-PSMA 和 177Lu-DOTATATE 进行放射素疗法^[23]等都被证明能对 NE 样前列腺癌起治疗效果,但多数仍处于临床前试验阶段。根据本实验结果,在 NED 的末期诱导 MAOA 或 FOXA1 的表达也许是潜在的治疗方案。而 FOXA1 是一种转录因子,是一种较难用小分子激动的蛋白质,因此认为使用 MAOA 的激动剂或寻找可以激动 MAOA 的因素,或许是更值得期待的治疗 NED 的新方案。

在模型构建方面,课题组前期采用 ENZ 诱导 4 个月的方式建立了 NEPC 细胞模型;通过裸鼠移植前列腺癌细胞系并辅助 ENZ 诱导 2 周建立了 NEPC 动物模型^[21],重点关注了 NEPC 初期 MAOA 升高的特征。而本文为了探索 MAOA 在驱动 NEPC 进展中的动态变化规律,尝试建立动态变化的 NEPC 细胞模型 (ENZ 诱导 6 个月以上) 和动物模型 (ENZ 浓度逐渐递增诱导至 P8 代),重点明确这种动态变化是否也伴随 FOXA1 的变化,从而揭示其相关机制,为针对不同临床进展阶段的前列腺癌治疗提供有效策略。在诱导中保存了不同诱导时间的细胞,并通过 Western Blot 比较了不同诱导时间的耐药细胞,发现 C4-2 耐药细胞中 MAOA 在诱导

1 个月时表达最高,而在 6 个月时表达已经明显下调,再结合 NE 标志物蛋白的表达情况。研究人员认为 1 个月和 6 个月这两个时间点最具有代表性,分别体现了 C4-2 耐药细胞的 CRPC 阶段和 NEPC 阶段,最能够指征细胞的动态变化特征。而在动物移植模型中 P0、P4 和 P8 分别代表了 NEPC 进展的不同阶段,同样也体现了 MAOA 和 FOXA1 的动态变化特征。

综上所述,本研究证实 MAOA 在前列腺癌神内分泌分化过程中呈动态变化,即先升后降的特征,其机制可能是通过调控 FOXA1 实现的。这为 NED 的治疗提供了新的思路,并能更合理地指导 MAOA 抑制剂在临床上应用于 PCa 患者。

参 考 文 献 (References)

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] AURILIO G, CIMADAMORE A, MAZZUCHELLI R, et al. Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2653.
- [3] NEVEDOMSKAYA E, BAUMGART S J, HAENDLER B. Recent advances in prostate cancer treatment and drug discovery [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1359.
- [4] FERRALDESCHI R, WELTI J, LUO J, et al. Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: progresses and prospects [J]. *Oncogene*, 2015, 34(14): 1745-1757.
- [5] HAN H, LI H, MA Y, et al. Monoamine oxidase A (MAOA): a promising target for prostate cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216188.
- [6] LIAO C P, LIN T P, LI P C, 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.
- [7] WU J B, SHAO C, LI X, et al. Monoamine oxidase A mediates prostate tumorigenesis and cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 2891-2908.
- [8] 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.
- [9] GAUR S, GROSS M E, LIAO C P, et al. Effect of monoamine oxidase A (MAOA) inhibitors on androgen-sensitive and castration-resistant prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2019, 79(6): 667-677.
- [10] SHUI X, REN X, XU R, et al. Monoamine oxidase A drives neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. *Biochem*

- Biophys Res Commun, 2022, 606: 135–141.
- [11] WU J B, 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.
- [12] SREEKUMAR A, SAINI S. Role of transcription factors and chromatin modifiers in driving lineage reprogramming in treatment-induced neuroendocrine prostate cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1075707.
- [13] ZHANG C, WANG L, WU D, et al. Definition of a FoxA1 cistrome that is crucial for G1 to S-phase cell-cycle transit in castration-resistant prostate cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(21): 6738–6748.
- [14] KIM J, JIN H, ZHAO J C, et al. FOXA1 inhibits prostate cancer neuroendocrine differentiation [J]. Oncogene, 2017, 36(28): 4072–4080.
- [15] ABIDA W, CYRTA J, HELLER G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(23): 11428–11436.
- [16] FLAMAND V, ZHAO H, PEEHL D M. Targeting monoamine oxidase A in advanced prostate cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(11): 1761–1771.
- [17] GORDON R R, WU M, HUANG C Y, 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.
- [18] GROSS M E, AGUS D B, DORFF T B, 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.
- [19] YAMADA Y, BELTRAN H. Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(2): 15.
- [20] NIE J, ZHANG P, LIANG C, et al. ASCL1-mediated ferroptosis resistance enhances the progress of castration-resistant prostate cancer to neurosecretory prostate cancer [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 205: 318–331.
- [21] 税雪, 许荣, 谢清华, 等. MAOA 在诱导前列腺癌神经内分泌分化中的作用 [J]. 实验动物科学, 2021, 38(4): 40–46. SHUI X, XU R, XIE Q H, et al. The function of MAOA in inducing the neuroendocrine differentiation of prostate cancer [J]. Lab Anim Sci, 2021, 38(4): 40–46.
- [22] PUCA L, GAVYERT K, SAILER V, et al. Delta-like protein 3 expression and therapeutic targeting in neuroendocrine prostate cancer [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(484): eaav0891.
- [23] ASSADI M, PIRAYESH E, REKABPOUR S J, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer and neuroendocrine differentiation [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(12): 978–980.

[收稿日期] 2023–12–27