

CYP1B1 基因表达调控的信号通路及在癌症发生发展中的作用

郑炜琳, 姚卫民* (广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000)

摘要: 细胞色素P450 1B1 作为CYP 超家族的一个重要成员, 是参与外源性和内源性化合物代谢的关键酶, 尤其在前致癌物(如多环芳烃和雌激素)的解毒中发挥重要作用。CYP1B1 基因表达在激素相关癌症显著增加, 包括乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和前列腺癌。该文综述了CYP1B1 基因表达调控的信号通路及在癌症发生发展中的作用。

关键词: 细胞色素P450 1B1; 基因表达调控; 癌症

中图分类号: R 73

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0467-08

Signaling pathway for regulation of CYP1B1 gene expression and its role in the occurrence and development of cancer

ZHENG Wei-lin, YAO Wei-min* (Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1), an important member of the CYP superfamily, is a key enzyme involved in the metabolism of exogenous and endogenous compounds, especially in the detoxification of procarcinogens such as polycyclic aromatic hydrocarbons and estrogens. CYP1B1 gene expression is significantly increased in hormone-related cancers, including breast, endometrial, ovarian, and prostate cancers. This paper reviews the signaling pathway for the regulation of CYP1B1 gene expression and its role in the occurrence and development of cancer.

Key words: Cytochrome P450 1B1; gene regulation; carcinoma

细胞色素P450 (CYP450)酶在外源性(药物、化学品、天然产物)和内源性化合物(二十烷酸、脂溶性维生素、类固醇、胆汁酸)的生物转化中起着重要作用, 尽管大多数CYPs 酶主要在肝脏中表达, 但细胞色素P450 1B1 (CYP1B1) 作为CYP 超家族的一个重要成员, 主要肝外组织中表达, 负责外源性物质的代谢, 包括多环芳烃等前致癌物的激活。CYP1B1 还在各种肿瘤组织中表达, 包括乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、头颈癌等。CYP1B1 基因表达调控的信号通路主要是AhR 信号通路和HIF-1 信号通路, 其次是Wnt/ β -Catenin 信号通路。CYP1B1 表达在激素相关癌症的作用机制可能与以上通路有关。特异性CYP1B1 抑制剂可被视为治疗肿瘤疾病的潜在治疗策略。本文对CYP1B1 基因表达调控的信号通路及在癌症发生发展中的作用综述如下。

1 CYP1B1

CYP450 是一个含有亚铁血红素蛋白的超家族^[1],

催化各种有机底物的氧化反应, 人类基因组包含 18 个 CYP 家族, CYP1 家族是细胞色素P450 第 1 组被归类为“超家族”的酶^[2]。

人类细胞色素P450 CYP1 家族由CYP1A、CYP1B 亚家族组成^[3]。人类CYP450 中, CYP1B1 基因在mRNA 大小和氨基酸数量方面是已知的最大基因, 结构却是最简单的: 人类CYP1A1 和CYP1A2 基因都位于 15 号染色体, 都由 7 个外显子和 6 个内含子组成, 均从第 1 个外显子编码蛋白质^[4]; CYP1B1 基因存在于染色体位点 2p21-22 上, 长度约为 8.5 千碱基(kb), 由 3 个外显子和两个内含子组成, 其mRNA 的大小为 5.1 kb, 可读框 (Open Reading Frame, ORF) 从第 2 个外显子的 5' 端开始, 编码 1 个由 543 个氨基酸所组成的酶蛋白^[5]。

在人类中, CYP1B1 主要是在肝外组织中表达, 包括眼睛、肺、心脏、肾脏、前列腺、脑、肝脏、子宫、卵巢和胎盘^[6-8], 也在免疫系统细胞和雌激素靶组织如乳腺中表达^[9-10]。

收稿日期: 2022-03-20

基金项目: 广东省自然科学基金资助(2022A1515012375)

作者简介: 郑炜琳(1993-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1520012778@qq.com

通信作者: 姚卫民(1973-), 男, 教授, E-mail: 490296443@qq.com

CYP1B1 负责内源性物质和外源性底物的I期代谢。CYP1B1 调节内源性物质包括胆汁酸、类固醇激素、脂肪酸、褪黑激素和维生素的代谢。CYP1B1 与许多核受体包括过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、雌激素受体(ER)和视黄酸受体(RAR)相互作用,共同维持机体的物质代谢稳态^[11]。

其次CYP1B1 参与外源性物质如芳烃、芳香胺、杂环芳香胺和杂环胺的生物转化。CYP1B1 能催化约66% 前致癌物的代谢^[12],主要是激活前致癌物,并促进其生物转化,形成具有核碱基的加合物,将前致癌物激活为致癌物^[13]。此外,CYP1B1 多态性已被证明是不同类型癌症和青光眼的危险因素^[14]。因此,CYP1B1 可作为治疗代谢疾病的治疗靶点,并预防肥胖、高血压、动脉粥样硬化和癌症等疾病。

2 CYP1B1 基因表达调控的信号通路

2.1 AhR 信号通路

香烟烟雾致癌物多环芳烃(PAH)如苯并芘(BaP)被认为是肺癌的重要因素。PAH 在与芳香烃受体(AhR)结合后上调CYP1B1 酶活性,直接诱导与癌症相关的生物学效应^[15-16],AhR 过表达可上调肺腺癌早期CYP1B1 的表达,从而增加细胞内氧化应激,促进细胞生长^[17]。

AhR 是一种配体依赖性转录因子,其结构包括具有核转移因子(AhR 核易位子,ARNT)结构域的芳香烃受体,该结构类似于基本的bHLH-PAS 结构^[18]。ARNT β 通常被称为缺氧诱导因子 1 β (HIF-1 β)。AhR 的主要配体包括BaP 和 2,3,7,8- 四氯代二苯-并-对二噁英(TCDD)^[19]。另外,雌激素与雌激素受体 α (ER α)结合形成雌激素-雌激素受体 α 复合物(E-ER α),也能诱导AhR 基因。通常情况下,AhR 处于休眠状态,并在胞质内与热休克蛋白 90 (HSP90)、XAP2 (X-Associated Protein-2, 也被称为ARA9 和 AIP)、HSP90 伴侣蛋白 P23 结合形成 AhR 复合物。当存在配体如 TCDD 与 AhR 结合后,其中HSP90 会从复合物中被释放出来,而AhR 受体则从细胞质易位到细胞核并结合ARNT。AhR 复合物解离形成异二聚体,即AhR-配体/ARNT。AhR 诱导许多含有异生物物质反应原件(Xenobiotic Responsive Element, XRE)的 5'-GCGTG-3' 序列的下游基因的表达,参与异生物物质代谢的解毒^[20]。

ARNT 也称为 HIF-1 β , 与 HIF-1 α 形成二聚体形成 HIF-1/AhR/ARNT 复合物。HIF-1 α 在缺氧的条件下能够易位到与 ARNT 结合的细胞核,诱导具有 5'-GCGTG-3' 序列的基因的表达,该序列被命名为缺

氧反应原件(Hypoxia Response Elements, HRE)^[21]。氧稳态受损在许多实体瘤中很常见,缺氧影响肺癌的发生和耐药性^[22]。早期体内和体外研究均发现缺氧是肺癌发生的细胞内微环境的重要条件之一,与化疗耐药性密切相关^[23]。最近有学者研究在A549 细胞中BaP 对 ARNT/HIF-1 β 介导的 AhR 和 HIF-1 信号通路的影响,以及AhR 与HIF-1 信号通路之间的相互作用,并为评估阻断AhR 和HIF-1 信号通路的药物预防和治疗肺癌提供实验依据^[24]。

除了这种规范信号通路外,AhR 还经常与其他信号通路相互作用,例如核因子- κ B (NF- κ B)、核因子红系 2 相关因子 2 (NRF2)和雌激素受体信号传导的产生^[25]。活性氧可以影响DNA、脂质或蛋白质,并导致癌症的发生^[26]。

2.2 Wnt/ β -Catenin 信号通路

Wnt/ β -Catenin 信号传导已被确定在与细胞发育相关的肿瘤发生和生物过程中起关键作用,其次是诱导细胞增殖和控制有丝分裂后细胞分化^[27-28]。经典的 Wnt/ β -Catenin 由 Wnt 配体与其跨膜受体结合启动,这导致细胞质基质中的多个信号转导以诱导 β -连环蛋白的核易位并最终调节靶基因表达^[29]。当细胞没有接受 Wnt 信号刺激时,细胞质内大部分的 β -Catenin 与细胞膜上 Cadherin 蛋白结合使之附着于细胞骨架蛋白肌动蛋白上,参与细胞的黏附作用。而少部分的 β -Catenin 被磷酸化后,与 GSK3 β 等形成降解复合物,最终通过泛素化而降解。Wnt 信号的激活就是指分泌型的配体蛋白 Wnt 与膜表面受体蛋白 FZD 结合后,激活胞内蛋白 DVL。DVL 通过抑制 GSK3 β 等蛋白形成的 β -Catenin 降解复合物的降解活性,稳定细胞质中游离状态的 β -Catenin 蛋白。胞浆中稳定积累的 β -Catenin 进入细胞核后结合 LEF/TCF 转录因子家族,启动下游靶基因(如 c-myc、Cyclin D1 等)的转录^[30]。

最近研究发现,Wnt/ β -Catenin 信号可能与上皮间充质转化(EMT)有关,为了解CYP1B1 的分子机制,多项研究测量了CYP1B1 调节后的关键致癌蛋白,包括 β -连环蛋白、c-Myc 和 ZEB-2 和基质金属蛋白酶^[31]。CYP1B1 通过 CTNNB1、ZEB2、SNAIL 和 TWIST1 的上调诱导 EMT 和激活的 Wnt/ β -Catenin 信号传导^[32]。在通过 Wnt 配体-受体结合激活后, β -连环蛋白逃脱蛋白体降解并转移到细胞核中,与其靶基因结合激活致癌过程中涉及的各种信号通路^[33]。Sp1 是一种参与细胞生长和转移的转录因子,受到CYP1B1 的正调控,并且通过 siRNA 或 DNA 结合活性抑制 Sp1 表达或使

用mithramycin A 阻断CYP1B1 的致癌转化^[34]。因此, CYP1B1 通过 Sp1 诱导 EMT 和 Wnt/ β - 连环蛋白信号传导来促进肿瘤细胞增殖和转移。

3 CYP1B1 与癌症中的作用

3.1 CYP1B1 与肺癌

已知香烟烟雾中的 BaP 是一种具有代表性的多环芳烃(PAH) 化合物, 与肺癌的发生发展有关^[35]。香烟烟雾通过 AhR 途径诱导 CYP1B1 代谢参与吸烟者气道的慢性的炎症反应和细胞外基质(ECM) 增生等变化可能与肺癌有关^[36]。CYP1B1 可以将 PAH 转化为能够产生 DNA 加合物的致癌代谢物。这些加合物在 DNA 复制过程中出现 DNA 错配以及启动子甲基化, 导致基因突变, 并促进肺癌的发生^[37]。致癌物-DNA 加合物水平与癌症发生率之间存在正相关关系, Zhou 等^[38] 发现抗氧化剂显著降低了 PAH 形成的 DNA 加合物和 CYP1B1 基因转录翻译的 mRNA、蛋白质表达水平。此外, PAH 代谢物还可以增加活性氧(ROS) 的产生, ROS 会影响 DNA、脂质或蛋白质并起致癌作用^[39]。CYP1B1 激活前致癌物并导致显著的 DNA 损伤反应及染色体重组, 并且等位基因的变异是肺癌、乳腺癌和前列腺癌的危险因素^[40]。香烟烟雾中的 BaP 还可以通过 ROS/ 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) / 血红素加氧酶 1 (HO-1) 信号转导影响 A549 和 MCF-7 癌细胞中代谢基因 CYP1B1 的上调^[35]。此外, CYP1B1 通过代谢多环芳烃导致肺癌还与长非编码 RNA 有关^[41]。

最近的研究将雌激素代谢和吸烟与其对肺部的致癌影响联系起来, 并且越来越多的证据表明肺癌中的雌激素水平升高^[42]。CYP1B1 的过表达是可能影响雌激素诱导的肺癌发生, 雌激素活性和烟草烟雾对雌激素依赖性肺癌发生发展中起到协同作用^[43]。Słowikowski 等^[43] 观察到在 CYP1B1 代谢雌二醇和烟草致癌物的肺组织中可以形成 DNA 加合物和 ROS 从而导致 DNA 损伤。

另外, 免疫组化证实了 CYP1B1 在顺铂耐药的非小细胞肺癌(NSCLC) 患者组织中上调。NSCLC 中 CXCR4 的过表达通过 CXCR4 介导的 CYP1B1 上调促进顺铂耐药性。因此, CXCR4 和 CYP1B1 可以用作 NSCLC 化学耐药患者的潜在治疗靶点, 并用作为顺铂反应的临床预测因子^[44]。CYP1B1 过表达还与多西紫杉醇的耐药有关, 而 CYP1B1 的单核苷酸多态性(SNP) 在多西他赛治疗非小细胞肺癌患者的临床结局密切相关^[45]。CYP1B1 Leu432Val 的基因多态性与

非吸烟者肺癌风险增加有关^[46]。多项荟萃分析证实了 CYP1B1 Leu432Val 多态性是肺癌发生的危险因素^[47]。

3.2 CYP1B1 与雌激素相关癌症

激素反应性组织(例如乳腺、卵巢、子宫内膜、前列腺) 中的癌症在世界范围内发病率很高^[48]。CYP1B1 在这些癌症组织具有高度选择性表达, 因此 CYP1B1 上调是雌激素相关癌症的前兆^[49]。CYP1B1 过表达见于多种恶性肿瘤, 包括乳腺癌、结肠癌、卵巢癌和前列腺癌等^[50]。CYP1B1 是一种催化雌二醇转化为 4- 羟基-17 β -雌二醇(4-OHE₂) 的关键酶^[51]。雌二醇的代谢物 4- 羟基雌二醇(4-OHE₂) 在激素相关癌症的发生和进展中起着关键作用^[48]。4-OHE₂ 导致多种雌激素相关癌症的机制, 在子宫内膜癌中, 4-OHE₂ 诱导子宫内膜癌细胞中 PTEN 密码子 130/131 的 DNA 损伤^[52]。在乳腺癌中, 4-OHE₂ 经氧化还原循环产生 ROS 以及化学反应性雌激素半醌和醌中间体促进雌激素相关乳腺癌的发生^[53-54]。

CYP1B1 基因在雌激素受体阳性(ER+), 黄体酮受体阳性(PR+), 人表皮生长因子受体 2 阳性(HER2+) 乳腺癌的治疗中起着至关重要的作用^[55]。CYP1B1 的表达通过 AhR 受体通过配体诱导, 并且主要在依赖于激素的组织如乳腺, 卵巢和子宫中观察到^[48]。CYP1B1 在激素介导的恶性肿瘤中的表达被认为对调节乳腺肿瘤的进展、代谢、治疗和耐药性很重要^[56]。在炎症性乳腺癌(IBC) 中也观察到 CYP1B1 和 AhR 的过表达, 其与肿瘤分级、淋巴血管浸润、转移性淋巴结和 Ki67 的表达(提示细胞增殖) 显著相关, 使用 CRISPR-Cas9 抑制 AhR 的表达导致 IBC 细胞系 SUM149 中 CYP1B1、Wnt5a/b 和 β - 连环蛋白的表达降低^[57]。

乳腺癌病因与雌激素诱导的增殖和 DNA 损伤有关。乳腺癌危险因素(BCRF) 对人乳腺组织增殖和 DNA 损伤的影响, 包括细胞内雌激素水平、氧化应激和雌激素生物转化的作用。通过测量 CYP1B1 酶的活性将确定病变乳腺内雌激素水平将在多大程度上有助于形成具有 DNA 的雌激素加合物^[58]。目前人们通过对乳腺癌分子病因学的研究, 发现乳腺组织内 E2 和 E1 的生物转化为儿茶酚, 随后氧化为遗传毒性醌, 通过形成雌激素-DNA 加合物或通过形成 ROS 导致氧化应激和 DNA 损伤^[59]。乳腺内组织内的 E2 或 E1 组织水平可以通过 CYP19A1 介导形成雄激素前体, 并通过 CYPs 催化的羟基化和偶联降低^[60]。Sun 等^[61] 揭示乳腺癌细胞(MCF7) 增殖和进展中新 LNC942/METTL14/ CYP1B1 信号轴。Alhoshani 等^[62] 研究发现二甲双胍抑制 AhR 激活物对非癌性乳腺上皮细胞(MCF10A) 的

致癌作用,同时降低CYP1B1的表达水平。

其他雌激素相关性癌症如卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌中也发现CYP1B1过表达。免疫组化实验证实CYP1B1在大多数卵巢癌中过表达。约92%原发性卵巢癌患者检测到CYP1B1存在于肿瘤细胞的细胞质中,在约94%转移性卵巢癌患者中也检测到它^[63]。Zhang等^[64]的荟萃分析显示CYP1B1基因的rs1056836多态性显著增加卵巢癌的风险。在最新研究的有关CYP1B1基因表达通路的机制中,非编码小RNA piRNA (PIWI-interacting RNA)在宫颈癌细胞中增加METTL14 mRNA的稳定性,从而提高了宫颈癌细胞中METTL14蛋白的表达并抑制了G1期的细胞周期停滞,这可能通过METTL14-CYP1B1信号轴促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[65]。

在前列腺癌中,由于4-OHE₂比17-β雌二醇(E2)更具有致癌性,4-OHE₂可以诱导前列腺上皮细胞的增殖和恶性转化等^[66]。CYP1B1在前列腺癌干细胞(PCSC)组织和雄激素非依赖性前列腺癌(PCa)细胞系中的表达显著增加。CYP1B1促进前列腺癌的潜在机制主要是4-OHE₂通过雌激素受体α(ERα)促进了雄激素依赖性PCa细胞中的IL6表达。CYP1B1催化内源性4-OHE₂浓度增加,4-OHE₂上调IL6的表达并进一步增强了IL6-STAT3通路的激活,并促进去势抵抗性前列腺癌(CRPC)进展^[67]。雌激素及其受体下游信号通路与去势抵抗性前列腺癌的发展有关^[68-70]。ERα表达较高的PCa患者在去势治疗后表现出较短的无转移生存期^[71]。雌二醇通过与Notch1、缺氧和β-连环蛋白信号通路串扰来增强PCSC表型^[72-74]。相反,雌激素受体拮抗剂他莫昔芬可以诱导PC3细胞凋亡并抑制PCa异种移植模型中的肿瘤生长^[72-74]。

3.3 CYP1B1与其他癌症

在结直肠肿瘤的细胞模型中,Wnt/β-连环蛋白途径的抑制剂显著增加了结直肠腺瘤BaP诱导的DNA加合物的形成^[75]。siRNA介导对β-连环蛋白信号转导的抑制增加了AhR配体诱导的结肠癌HCT-116细胞中的CYP1B1 mRNA水平。这表明Wnt/β-连环蛋白信号转导的激活可能降低CYP1B1基因启动子的转录活性^[76]。

AML致病基因lncRNA UCA1通过与METTL14蛋白结合以增加mRNA的m6A甲基化水平并上调CXCR4和CYP1B1的表达来促进AML的进展^[77]。

4 CYP1B1的抑制剂

CYP1B1主要在肿瘤组织细胞中过表达并参与致

癌作用,McFadyen等^[78-79]通过检测CYP1B1对化疗药物的催化活性,发现CYP1B1能抑制多种化疗药物(包括顺铂、紫杉醇、多西他赛、呋他胺、米托蒽醌、他莫昔芬、阿霉素和道诺霉素)的细胞毒性。临床研究也表明,CYP1B1可抑制这些化疗药物对肿瘤的细胞毒性^[80]。CYP1B1抑制是目前治疗CYP1B1介导的恶性肿瘤的疗法之一。例如,CYP1B1在头颈部癌中异常高表达,故可作为头颈部癌症治疗干预的靶标^[81]。再如,CYP1B1水平升高可增强卵巢癌细胞和前列腺癌细胞对紫杉醇的耐药性^[82]。此外,CYP1B1表达上调的肿瘤对化疗的细胞毒性具有耐药性。这一现象已被确定为耐药性机制之一。

为了提高化疗药物的有效性,多项研究鉴定出CYP1B1抑制剂可以减弱CYP1B1诱导的耐药性,并建立了抗癌药物与CYP1B1抑制剂的治疗组合。据报道,天然化合物,包括香豆素、二苯乙烯和蒽醌,以及一些合成的芳香化合物,如α-萘氟酮,可以抑制CYP1B1的催化活性^[83]。一些CYP1B1抑制剂,如白藜芦醇、异鼠李素和山奈酚,抑制AhR的表达,从而抑制CYP1B1的表达^[37]。此外,竞争性抑制CYP1B1的抗癌药物也可以被认为是CYP1B1抑制剂,新的CYP1B1抑制剂,如合成的吡啶基查尔酮7k(DMU2105)和6j(DMU2139),与顺铂联合用来治疗癌症,因其增加了癌细胞对顺铂的敏感性^[84]。此外,最近研究的各种新型CYP1B1抑制剂,如卡维地洛和喹啉衍生物也可用于治疗癌症^[85-86]。因此,化疗药物和CYP1B1抑制剂的联合治疗方案可能增强抗癌疗效。

5 总结和展望

CYP1B1表达上调作为肿瘤化疗药物的耐药性机制之一,同时CYP1B1的代谢和激活或灭活抗肿瘤药物。因此,CYP1B1在各种肿瘤组织中高度表达,可以作为癌症预防、治疗和逆转耐药性的有吸引力和潜在的靶标。CYP1B1抑制剂是目前治疗CYP1B1介导的恶性肿瘤的主要治疗方式,临床上应用化疗药物和CYP1B1抑制剂的联合治疗可能增强抗癌疗效。科学界正进一步研究CYP1B1基因表达调控的信号通路以及在疾病中的作用,并将建立基于CYP1B1的新颖有效的治疗策略,这将为部分癌症患者带来福音。

参考文献:

- [1]GUENGERICH F P. Mechanisms of cytochrome P450-catalyzed Oxidations[J]. *Acs Catal*, 2018, 8(12): 10964-10976.
- [2]MUNRO A W, MCLEAN K J, GRANT J L, et al. Structure and

- function of the cytochrome P450 peroxxygenase enzymes[J]. *Biochem Soc T*, 2018, 46(1): 183-196.
- [3] NEBERT D W, WIKVALL K, MILLER W L. Human cytochromes P450 in health and disease[J]. *Philoso Trans R Soc B Biol Sci*, 2013, 368(1612): 20120431.
- [4] MURRAY G I, MELVIN W T, GREENLEE W F, et al. Regulation, function, and tissue-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1[J]. *Annu Rev Pharmacol*, 2001, 41(1): 297-316.
- [5] TANG Y M, WO Y P, STEWART J, et al. Isolation and characterization of the human cytochrome P450 CYP1B1 gene[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(45): 28324-28330.
- [6] BIÈCHE I, NARJOZ C, ASSELAH T, et al. Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP)1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(9): 731-742.
- [7] MARTIGNONI M, GROOTHUIS G M M, DE KANTER R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction[J]. *Expert Opin Drug Met*, 2006, 2(6): 875-894.
- [8] DOSHI M, MARCUS C, BEJJANI B A, et al. Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(1): 24-32.
- [9] TSUCHIYA Y, NAKAJIMA M, YOKOI T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human[J]. *Cancer Lett*, 2005, 227(2): 115-124.
- [10] EFFNER R, HILLER J, EYERICH S, et al. Cytochrome P450s in human immune cells regulate IL-22 and c-Kit via an AHR feedback loop[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44005.
- [11] LI F, ZHU W, GONZALEZ F J. Potential role of CYP1B1 in the development and treatment of metabolic diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 178: 18-30.
- [12] RENDIC S, GUENGERICH F P. Contributions of human enzymes in carcinogen metabolism[J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(7): 1316-1383.
- [13] DUTKIEWICZ Z, MIKSTACKA R. Structure-based drug design for cytochrome P450 Family 1 Inhibitors[J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2018, 2018: 3924608.
- [14] VASILIOU V, GONZALEZ F J. Role of CYP1B1 in glaucoma[J]. *Annu Rev Pharmacol*, 2008, 48(1): 333-358.
- [15] LIU Y, ZHANG H, ZHANG H, et al. Mediation effect of AhR expression between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and oxidative DNA damage among Chinese occupational workers[J]. *Environ Pollut*, 2018, 243(Pt B): 972-977.
- [16] TAGHVAAE S, SOWLAT M H, HASSANVAND M S, et al. Source-specific lung cancer risk assessment of ambient PM_{2.5}-bound polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in central Tehran[J]. *Environ Int*, 2018, 120: 321-332.
- [17] CHANG J T, CHANG H, CHEN P, et al. Requirement of Aryl hydrocarbon receptor overexpression for CYP1B1 up-regulation and cell growth in human lung adenocarcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(1): 38-45.
- [18] LARIGOT L, JURICEK L, DAIROU J, et al. AhR signaling pathways and regulatory functions[J]. *Biochimie Open*, 2018, 7: 1-9.
- [19] XUE J, ZHAO Q, SHARMA V, et al. Aryl Hydrocarbon receptor ligands in cigarette smoke induce production of Interleukin-22 to promote pancreatic fibrosis in models of chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(6): 1206-1217.
- [20] MIURA T, ONODERA R, TERASHIMA J, et al. β -naphthoflavone-induced upregulation of CYP1B1 expression is mediated by the preferential binding of aryl hydrocarbon receptor to unmethylated xenobiotic responsive elements[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1410.
- [21] MASOUD G N, LI W. HIF-1 α pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5): 378-389.
- [22] KRZYWINSKA E, STOCKMANN C. Hypoxia, metabolism and immune cell function[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(2): 56.
- [23] YANG W, MA J, ZHOU W, et al. Reciprocal regulations between miRNAs and HIF-1 α in human cancers[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 453-471.
- [24] ZHANG M, HU Y, YANG F, et al. Interaction between AhR and HIF-1 signaling pathways mediated by ARNT/HIF-1 β [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 26.
- [25] NEBERT D W. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): “pioneer member” of the basic-helix/loop/helix per-Arnt-sim (bHLH/PAS) family of “sensors” of foreign and endogenous signals[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 67: 38-57.
- [26] ROTHHAMMER V, QUINTANA F J. The aryl hydrocarbon receptor: An environmental sensor integrating immune responses in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(3): 184-197.
- [27] AKIYAMA T. Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Cytokine Growth F R*, 2000, 11(4): 273-282.
- [28] CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease[J]. *Cell*, 2006, 127 (3): 469-480.
- [29] KÖNIGSHOFF M, EICKELBERG O. WNT signaling in lung disease[J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2010, 42(1): 21-31.
- [30] ZIEGLER N, AWWAD K, FISSLTHALER B, et al. β -catenin is required for endothelial Cyp1b1 regulation influencing metabolic barrier function[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(34): 8921-8935.
- [31] POLAKIS P. Wnt signaling in cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(5): a8052.
- [32] KWON Y, BAEK H, YE D, et al. CYP1B1 Enhances cell proliferation and metastasis through induction of EMT and activation of Wnt/ β -catenin signaling via Sp1 upregulation[J]. *Plos One*, 2016, 11(3): e151598.

- [33] GILES R H, van ES J H, CLEVERS H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1653(1): 1-24.
- [34] PARK Y, KWON Y, CHUN Y. CYP1B1 Activates Wnt/ β -catenin signaling through suppression of Herc5-mediated ISGylation for protein degradation on β -catenin in HeLa cells[J]. *Toxicol Res*, 2017, 33(3): 211-218.
- [35] GAO M, ZHENG A, CHEN L, et al. Benzo(a)pyrene affects proliferation with reference to metabolic genes and ROS/HIF-1 α /HO-1 signaling in A549 and MCF-7 cancer cells[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(2): 741-749.
- [36] OBERNOLTE H, NIEHOF M, BRAUBACH P, et al. Cigarette smoke alters inflammatory genes and the extracellular matrix-investigations on viable sections of peripheral human lungs[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 387(2): 249-260.
- [37] ALSUBAIT A, ALDOSSARY W, RASHID M, et al. CYP1B1 gene: Implications in glaucoma and cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(16): 4652-4661.
- [38] ZHOU G, JIANG W, XIA G, et al. Attenuation of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-Mediated pulmonary DNA adducts and cytochrome P450 (CYP)1B1 by dietary antioxidants, Omega-3 fatty acids, in mice[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 119.
- [39] MOORTHY B, CHU C, CARLIN D J. Polycyclic aromatic hydrocarbons: From metabolism to lung cancer[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 145(1): 5-15.
- [40] KANNAN A, PERPETUA N, DOLAN M, et al. CYP1B1 converts procarcinogens into genotoxins in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Mutat Res/Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2022, 874-875: 503440.
- [41] KANG D, JUNG I B, LEE S Y, et al. Particulate matter less than 10 μ m (PM10) activates cancer related genes in lung epithelial cells[J]. *Inhal Toxicol*, 2020, 32(13-14): 487-493.
- [42] CHAKRABORTY S, GANTI A K, MARR A, et al. Lung cancer in women: Role of estrogens[J]. *Expert Rev Resp Med*, 2010, 4(4): 509-518.
- [43] SŁOWIKOWSKI B K, GAŁECKI B, DYSZKIEWICZ W, et al. Decreased expression of cytochrome p450 1B1 in non-small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 339-345.
- [44] XIE S, TU Z, XIONG J, et al. CXCR4 promotes cisplatin-resistance of non-small cell lung cancer in a CYP1B1-dependent manner[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 921-928.
- [45] VASILE E, TIBALDI C, LEON G L, et al. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) polymorphisms are associated with clinical outcome of docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Cancer Res Clin*, 2015, 141(7): 1189-1194.
- [46] SAWRYCKI P, DOMAGALSKI K, CECHOWSKA M, et al. Relationship between CYP1B1 polymorphisms (c. 142C > G, c. 355G > T, c. 1294C > G) and lung cancer risk in Polish smokers[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(16): 1569-1577.
- [47] LAO X, QIN X, PENG Q, et al. Association of CYP1B1 Leu432Val polymorphism and lung cancer risk: An updated meta-analysis[J]. *Lung*, 2014, 192(5): 739-748.
- [48] GAJJAR K, MARTIN-HIRSCH P L, MARTIN F L. CYP1B1 and hormone-induced cancer[J]. *Cancer Lett*, 2012, 324(1): 13-30.
- [49] NISHIDA C R, EVERETT S, ORTIZ DE MONTELLANO P R. Specificity determinants of CYP1B1 estradiol hydroxylation[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 84(3): 451-458.
- [50] MURRAY G I, TAYLOR M C, MCFADYEN M C, et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(14): 3026-3031.
- [51] ZHAO F, HAO Z, ZHONG Y, et al. Discovery of breast cancer risk genes and establishment of a prediction model based on estrogen metabolism regulation[J]. *Bmc Cancer*, 2021, 21(1): 194.
- [52] KE H, SUZUKI A, MIYAMOTO T, et al. 4-hydroxy estrogen induces DNA damage on codon 130/131 of PTEN in endometrial carcinoma cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 400: 71-77.
- [53] PARK S, NA H, SURH Y. Resveratrol suppresses 4-hydroxyestradiol-induced transformation of human breast epithelial cells by blocking I κ B kinase β -NF- κ B signalling[J]. *Free Radical Res*, 2012, 46(8): 1051-1057.
- [54] AN D, SONG Z, YI Y, et al. Oroxlylin A, a methylated metabolite of baicalein, exhibits a stronger inhibitory effect than baicalein on the CYP1B1-mediated carcinogenic estradiol metabolite formation[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1033-1043.
- [55] HARBECK N, PENAULT-LLORCA F, CORTES J, et al. Breast cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 66.
- [56] SNEHA S, BAKER S C, GREEN A, et al. Intratumoural cytochrome P450 expression in breast cancer: Impact on standard of care treatment and new efforts to develop tumour-selective therapies[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 290.
- [57] MOHAMED H T, GADALLA R, EL-HUSSEINY N, et al. Inflammatory breast cancer: Activation of the aryl hydrocarbon receptor and its target CYP1B1 correlates closely with Wnt5a/b- β -catenin signalling, the stem cell phenotype and disease progression[J]. *J Adv Res*, 2019, 16: 75-86.
- [58] WUNDER J, PEMP D, CECIL A, et al. Influence of breast cancer risk factors on proliferation and DNA damage in human breast glandular tissues: role of intracellular estrogen levels, oxidative stress and estrogen biotransformation[J]. *Arch Toxicol*, 2022, 96(2): 673-687.
- [59] YAGER J D. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention-A review[J]. *Steroids*, 2015, 99(Pt

- A): 56-60.
- [60]PEMP D, GEPPERT L N, WIGMANN C, et al. Influence of breast cancer risk factors and intramammary biotransformation on estrogen homeostasis in the human breast[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(9): 3013-3025.
- [61]SUN T, WU Z, WANG X, et al. LNC942 promoting METTL14-mediated m6A methylation in breast cancer cell proliferation and progression[J]. Oncogene, 2020, 39(31): 5358-5372.
- [62]ALHOSHANI A, ALOTAIBI M, AS SOBEAI H M, et al. In vivo and in vitro studies evaluating the chemopreventive effect of metformin on the aryl hydrocarbon receptor-mediated breast carcinogenesis[J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(12): 7396-7403.
- [63]MCFADYEN M C E, CRUICKSHANK M E, MILLER I D, et al. Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer[J]. Brit J Cancer, 2001, 85(2): 242-246.
- [64]ZHANG L, FENG L, LOU M, et al. The ovarian carcinoma risk with the polymorphisms of CYP1B1 come from the positive selection [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 4322- 4341.
- [65]XIE Q, LI Z, LUO X, et al. piRNA-14633 promotes cervical cancer cell malignancy in a METTL14-dependent m6A RNA methylation manner[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 51.
- [66]MOSLI H A, TOLBA M F, AL-ABD A M, et al. Catechol estrogens induce proliferation and malignant transformation in prostate epithelial cells[J]. Toxicol Lett, 2013, 220(3): 247-258.
- [67]LIN Q, CAO J, DU X, et al. CYP1B1-catalyzed 4-OHE2 promotes the castration resistance of prostate cancer stem cells by estrogen receptor α -mediated IL6 activation[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 31.
- [68]SHAW G L, WHITAKER H, CORCORAN M, et al. The early effects of rapid androgen deprivation on human prostate cancer[J]. Eur Urol, 2016, 70(2): 214-218.
- [69]TOREN P, HOFFMAN A, DING K, et al. Serum sex steroids as prognostic biomarkers in patients receiving androgen deprivation therapy for recurrent prostate cancer: A post Hoc analysis of the PR. 7 trial[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(21): 5305-5312.
- [70]ZHOU J, WANG Y, WU D, et al. Orphan nuclear receptors as regulators of intratumoral androgen biosynthesis in castration-resistant prostate cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(15): 2625-2634.
- [71]ZHAO S G, CHANG S L, ERHO N, et al. Associations of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy[J]. Jama Oncol, 2017, 3(12): 1663.
- [72]FARIA M, SHEPHERD P, PAN Y, et al. The estrogen receptor variants β 2 and β 5 induce stem cell characteristics and chemotherapy resistance in prostate cancer through activation of hypoxic signaling[J]. Oncotarget, 2018, 9(91): 36273-36288.
- [73]LOMBARDI A P G, VICENTE C M, PORTO C S. Estrogen receptors promote migration, invasion and colony formation of the androgen-independent prostate cancer cells PC-3 through β -Catenin pathway[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 184.
- [74]SHEN Y, CAO J, LIANG Z, et al. Estrogen receptor α -NOTCH1 axis enhances basal stem-like cells and epithelial-mesenchymal transition phenotypes in prostate cancer[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 50.
- [75]KABÁTKOVÁ M, ZAPLETAL O, TYLICHOVÁ Z, et al. Inhibition of β -catenin signalling promotes DNA damage elicited by benzo[a]pyrene in a model of human colon cancer cells via CYP1 deregulation[J]. Mutagenesis, 2015, 30(4): 565-576.
- [76]KRKOŠKA M, SVOBODOVÁ J, KABÁTKOVÁ M, et al. Deregulation of signaling pathways controlling cell survival and proliferation in cancer cells alters induction of cytochrome P450 family 1 enzymes[J]. Toxicology, 2021, 461: 152897.
- [77]LI J, LI Z, BAI X, et al. LncRNA UCA1 promotes the progression of AML by upregulating the expression of CXCR4 and CYP1B1 by affecting the stability of METTL14[J]. J Oncol, 2022, 2022: 2756986.
- [78]MCFADYEN M C, MCLEOD H L, JACKSON F C, et al. Cytochrome P450 CYP1B1 protein expression: a novel mechanism of anticancer drug resistance[J]. Biochem Pharmacol, 2001, 62(2): 207-212.
- [79]ROCHAT B, MORSMAN J M, MURRAY G I, et al. Human CYP1B1 and anticancer agent metabolism: Mechanism for tumor-specific drug inactivation?[J]. Pharmacol Exp Ther, 2001, 296(2): 537-541.
- [80]SISSUNG T M, DANESI R, PRICE D K, et al. Association of the CYP1B1*3 allele with survival in patients with prostate cancer receiving docetaxel[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(1): 19-26.
- [81]PRESA D, KHURRAM S A, ZUBIR A Z A, et al. Cytochrome P450 isoforms 1A1, 1B1 AND 2W1 as targets for therapeutic intervention in head and neck cancer[J]. Sci Rep-Uk, 2021, 11(1): 18930.
- [82]ZHOU L, CHEN W, CAO C, et al. Design and synthesis of α -naphthoflavone chimera derivatives able to eliminate cytochrome P450 (CYP)1B1-mediated drug resistance via targeted CYP1B1 degradation[J]. Eur J Med Chem, 2020, 189: 112028.
- [83]DUTOIR R, POIRIER D. Inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 1B1[J]. Eur J Med Chem, 2017, 135: 296-306.
- [84]HORLEY N J, BERESFORD K J M, CHAWLA T, et al. Discovery and characterization of novel CYP1B1 inhibitors based on heterocyclic chalcones: Overcoming cisplatin resistance in CYP1B1-overexpressing lines[J]. Eur J Med Chem, 2017, 129: 159-174.
- [85]WANG Y, HE X, LI C, et al. Carvedilol serves as a novel

CYP1B1 inhibitor, a systematic drug repurposing approach through structure-based virtual screening and experimental verification[J]. Eur J Med Chem, 2020, 193: 112235.

[86] MOHD SIDDIQUE M U, MCCANN G J P, SONAWANE V R, et al. Quinazoline derivatives as selective CYP1B1 inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2017, 130: 320-327.

脑酸性可溶性蛋白1在肿瘤发生发展中的作用

倪明钰, 周宇* (广东医科大学附属医院消化内科, 广东湛江 524001)

摘要: 脑酸性可溶性蛋白1(BASP1)是一种与神经轴突生长发育及可塑性密切相关的神经生长蛋白,主要作用为通过调节细胞骨架相关蛋白的运动促进神经轴突生长发育。目前发现BASP1参与多系统肿瘤发生与发展,可能在肿瘤早期诊断、预后评价及治疗指导等方面有着重要意义。该文综述了BASP1在肿瘤发生发展中的作用。

关键词: BASP1; 肿瘤; 早期诊断

中图分类号: R 73

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0474-04

Role of brain acid soluble protein 1 in tumor development and progression

NI Ming-yu, ZHOU Yu* (Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Brain acid soluble protein 1 (BASP1) is a neural growth protein involving in axonal growth and plasticity. It can reinforce the axonal growth and development via regulating cytoskeleton-associated protein movement. Recent studies demonstrate that BASP1 is implicated in tumors of multiple systems, which could be pivotal in early diagnosis, prognosis evaluation and treatment guidance of tumors. This paper reviews the impact of BASP1 on tumor development and progression.

Key words: brain acid soluble protein 1; tumor; early diagnosis

脑酸性可溶性蛋白1(BASP1)曾被称为CAP-23和NAP-22, BASP1属于生长蛋白家族成员,其编码蛋白首先被发现存在于大脑中,在神经末梢中大量表达^[1]。研究发现它在肿瘤中具有多种作用机制,如启动子甲基化的异常修饰、对表皮生长因子受体(EGFR)信号传导和钙内流的促进作用,与Wilms肿瘤抑制蛋白(WT1)和特征性骨髓细胞瘤(MYC)基因表达的相关性以及Wnt/ β -catenin途径的影响,可能参与了抑癌作用。在妇科相关肿瘤如宫颈癌、乳腺癌中, BASP1参与Wnt通路的激活,进而调节细胞周期,促进细胞增殖,表现为一种潜在的癌基因。现就BASP1在肿瘤中的作用研究进展予以综述。

1 BASP1 结构与功能

BASP1是从脑细胞质中提取的一种氨基末端

十四(烷)酰化蛋白,主要表达于细胞质中。其编码基因定位于5p15.1,长度为152.01 kbp,是由2个外显子及1个Myc反应调节区组成,其蛋白N末端有1个呈十四(烷)酰化的位点及3个潜在的磷酸化作用位点, C末端含1个PEST序列,该序列与蛋白的更新有关^[2]。BASP1的亚细胞定位于胞膜,为嵌于膜上的1种信号蛋白,与形成神经轴突延伸的尖端生长锥相关;具有热稳定性、酸性等电点、水溶性等性质。

2 BASP1 在肿瘤发生中作用

BASP1蛋白能调节细胞骨架相关蛋白的运动来促进轴突的生长和发育,可能参与了癌细胞迁移通路的构建过程。此外BASP1在转录调控、凋亡和分化中的功能也有报道。因此认为BASP1在不同的肿瘤中可能发挥着重要作用。

收稿日期: 2022-01-31

基金项目: 广东省自然科学基金(2020A1515011466)

作者简介: 倪明钰(1996-),女,在读硕士研究生, E-mail: anmy0107@163.com

通信作者: 周宇(1963-),男,博士,主任医师, E-mail: ahdg2005@126.com