

## • 综 述 •

## Polo 样激酶 1 在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展\*

王丽丽 综述 王海涛 审校

**摘要** Polo 样激酶 1 (Polo-like kinase, PLK1) 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞的有丝分裂过程中起着非常重要的作用。PLK1 在人类 80% 肿瘤类型中均过表达, 且该激酶的高表达是多数肿瘤不良预后的标志之一。PLK1 是近几年医学领域的研究热点, 其在去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 细胞中高表达, 有望成为治疗 CRPC 的新靶点。本文就 PLK1 的基本结构与功能、PLK1 与 CRPC 发生和发展的关系, 以及抑制 PLK1 治疗 CRPC 的研究进行综述, 为 PLK1 在 CRPC 分子靶向治疗研究中提供一定的理论依据。

**关键词** Polo 样激酶 1 去势抵抗性前列腺癌 合成致死 联合抗癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20150436

## Research progress on PLK1 in castrate-resistant prostate cancer

Lili WANG, Haitao WANG

Correspondence to: Haitao WANG; E-mail: wht1972@126.com

Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

This work was supported by the Key Research Projects of Tianjin Health Care Industry (No. 14KG141)

**Abstract** Polo-like kinase 1 (PLK1) is a highly conserved serine/threonine protein kinase that has attracted research attention because it plays a critical role in mitosis regulation. PLK1 is overexpressed in 80% of human tumors, which indicates a poor prognosis in most tumors. PLK1 is one of the most promising targets for antitumor therapy because it is upregulated in castrate-resistant prostate cancer (CRPC). This review focused on the basic structure and function of PLK1, the relationship between PLK1 and CRPC occurrence and progression, and CRPC treatment by inhibiting PLK1. This study provides a theoretical basis for the targeted molecular therapy of CRPC.

**Keywords:** polo-like kinase 1 (PLK1), castrate-resistant prostate cancer (CRPC), synthetic lethal, joint anticancer

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是老年男性常见的恶性肿瘤。在欧美国家男性 PCa 的发病率已居第 1 位, 在美国 PCa 已成为男性癌症的第二大死因。2014 年美国 PCa 的新发病例数约 233 000 例, 死亡病例数约 29 480 例<sup>[1]</sup>。在我国随着生活习惯的改变、人口的老龄化及检查方法的提高, PCa 的发病率呈显著增长趋势, 由 1998 年 3.52/10 万到 2008 年 11.00/10 万, 增长率为 212.5%<sup>[2]</sup>。我国大多数 PCa 诊断时已处于中晚期, 虽然内分泌治疗可使多数患者的病情得到控制与改善, 但经过 18~24 个月的缓解期后, 绝大多数患者都会发展为预后极差的去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC), 中位生存期仅为 12 个月<sup>[3]</sup>。目前, 尽管内分泌治疗、化疗、生物治疗、冷冻治疗等多学科综合疗法可改善 CRPC 的

疗效, 但其试用范围窄、费用高、耐受差的特点使受益患者的数量有限, 总生存率不容乐观。所以, 仍需要寻找新的分子靶点, 以提高 CRPC 个体化治疗的效果。近年来, 越来越多的基因靶点被相继发现并用于 CRPC 细胞的研究, Polo 样激酶 1 (Polo-like kinase, PLK1) 就是其中的一个典型代表。有研究<sup>[4-5]</sup>表明, PLK1 在 CRPC 细胞中高表达, 且该基因的敲低或抑制可阻滞 CRPC 细胞的生长与增殖, 有望成为治疗 CRPC 的新靶点。

## 1 PLK1 的基本结构与功能

Polo 样激酶 (Polo-like kinases, PLKs) 是一类广泛存在于真核生物中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 目前在人类细胞中存在 5 种亚型。各亚型的结构极其相似, 均由 N 末端的激酶结构域、C 末端的 PBD 结构域

作者单位: 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室 (天津市 300060)

\*本文课题受天津市卫生行业重点公关项目 (编号: 14KG141) 资助

通信作者: 王海涛 peterrock2000@126.com

(polo-box domain)和中间的连接区域组成。PLKs的N端为丝氨酸/苏氨酸催化区域,含有一个T2环结构,其中Thr210残基可磷酸化而被激活;C端PBD结构域中含有Trp414残基、His538残基和Lys540残基,均可决定PLKs所结合底物的特异性<sup>[6-7]</sup>。在人类PLK家族的所有成员中,PLK1的研究最为深入。PLK1在细胞有丝分裂的多个阶段起着重要作用,包括Cdc2的活化、中心体的成熟<sup>[8]</sup>、双极纺锤体的形成、染色体的分离<sup>[9]</sup>、后期促进因子复合物的调控、细胞质分裂等。此外,PLK1还参与DNA的合成、损伤修复<sup>[10]</sup>,细胞周期多个监测点的调控。近来有研究发现,PLK1与DNA依赖蛋白激酶催化亚单位(DNA-PK catalytic subunit, DNA-PKcs)协调作用可促进细胞的有丝分裂<sup>[11]</sup>,且PLK1还可使异质性核糖核蛋白-U(SAF-A/hnRNP-U)丝氨酸59位点发生磷酸化<sup>[12]</sup>。相反,抑制PLK1与Aurora激酶,癌细胞不能正常进行有丝分裂<sup>[13]</sup>。

近年来,人们发现PLK1不仅参与细胞周期的调控,在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、卵母细胞减数分裂过程中也起了重要作用。Shao等<sup>[14]</sup>研究发现,PLK1可以作用于雷帕霉素不敏感蛋白复合体(mTORC2)中新的结合蛋白Rictor。另外,Sole等<sup>[15]</sup>结合特异性小分子抑制剂与小鼠卵母细胞成像发现,PLK1在卵母细胞减数分裂过程中起重要作用,包括促进核膜破裂、形成双极纺锤体、稳定着丝粒与微管附着、正确分离染色体、维持减数分裂I~II间隙期染色体的缩合等。Fan等<sup>[16]</sup>研究同样支持PLK1表达有助于卵母细胞发育的观点。

## 2 PLK1与CRPC发生、发展的关系

PLK1在正常组织中(除胎盘、脾、睾丸和卵巢外)少量表达,但在多数肿瘤中却过度表达。有研究发现,PLK1在CRPC细胞中高表达<sup>[4-5]</sup>。Reagan-Shaw等<sup>[5]</sup>在2005年比较了人类Pca细胞和正常前列腺上皮(PrEC)细胞中PLK1表达情况,免疫印迹结果显示,在LNCaP(野生型p53、去势敏感性)、DU145(突变型p53、去势难治性)、PC3(p53缺失、去势难治性)细胞中,PLK1均过表达,而在PrEC细胞中,并未检测到PLK1表达。随后采用小干扰RNA敲低PLK1表达发现,有丝分裂细胞周期阻滞、细胞质分裂、中心粒完整性缺失,但PrEC细胞并未受到影响。Deeraksa等<sup>[4]</sup>检测了去势抵抗性Pca细胞系(LNCaP-AI)中PLK1表达情况,结果显示PLK1在LNCaP-AI中过表达。Zhang等<sup>[17]</sup>评估了PLK1在雄激素依赖与去势抵抗Pca细胞中的作用,结果显示PLK1的高表达与肿瘤的形成密切相关。可见,PLK1在CRPC的发生、发展阶段起了重要作用。

## 3 抑制PLK1治疗去势抵抗性前列腺癌的研究进展

### 3.1 抑制PLK1对CRPC细胞产生治疗作用

在2005年,Reagan-Shaw等<sup>[5]</sup>研究发现,敲低PLK1表达可使CRPC细胞的生长停滞于G<sub>2</sub>/M期。Strebhardt等<sup>[18]</sup>发现PLK1的小分子抑制剂可抑制CRPC细胞的生长与增殖。另外,Deeraksa等<sup>[4]</sup>研究发现,在去势情况下LNCaP-AI细胞对PLK1小分子抑制剂BI2536非常敏感,可使癌细胞凋亡坏死,而BI2536对LNCaP细胞几乎不起作用。此外,BI2636还可导致LNCaP-AI细胞的活力降低、生长抑制、有丝分裂突变、自噬通路激活。Kim等<sup>[19]</sup>经DNA微阵列分析发现,薄荷醇可下调PLK1活性,进而使PC3细胞的生长停滞于G<sub>1</sub>/M期。Lu等<sup>[20]</sup>通过斑马鱼实验与计算机筛选测试发现,PLK1小分子抑制剂可抑制小鼠移植瘤模型中PC3细胞的生长。Zhang等<sup>[17]</sup>发现,BI2536既下调了SREBP-依赖性激酶(参与雄激素合成)的表达,也抑制了CRPC移植瘤模型中肿瘤的生长。可见,抑制PLK1对CRPC细胞产生治疗作用。

### 3.2 抑制PLK1可增强CRPC对内分泌治疗与化疗的敏感性

近年来,CRPC患者对内分泌治疗与化疗产生的耐药问题越来越受关注。Zhang等<sup>[21]</sup>研究发现,BI2536与雄激素信号通路阻滞剂(ASI)联合可协同抑制CRPC细胞中的雄激素受体(AR)信号通路,此外BI2536可对抗MR49F细胞(对恩杂鲁胺耐药)和去势抵抗性前列腺癌移植瘤模型(LuCaP35CR)对ASI的耐药。Zhang等<sup>[17]</sup>研究同样支持抑制PLK1可抑制AR信号通路的观点。有研究报道,PLK1可使微管动力的两个重要调节因子CLIP-170<sup>[22]</sup>和P150Glued<sup>[23]</sup>磷酸化。Hou等<sup>[24]</sup>通过实验证实,抑制PLK1可以阻断CLIP-170和P150Glued的磷酸化,进而抑制微管蛋白的动力,增加AR蛋白的降解,减少其在核内的蓄积,促进多西紫杉醇所致的细胞凋亡。此外,Nakouzi等<sup>[25]</sup>对LZTS1低表达且对多西紫杉醇耐药的CRPC细胞使用CHK1与PLK1抑制剂后,肿瘤细胞的生长受到阻滞进而凋亡。以上研究表明,抑制PLK1可增强CRPC患者对ASI的内分泌治疗和多西紫杉醇化疗的敏感性。

### 3.3 抑制PLK1对CRPC细胞产生合成致死作用

近年研究发现合成致死是抗肿瘤的重要策略之一。van der Meer等<sup>[26]</sup>在PIM1过表达的Pca移植瘤模型(LNCaP、PC3)中,使用短发夹RNA(shRNA)敲低PLK1或BI2536抑制PLK1表达后,PC3-PIM1肿瘤显著缩小。此外,抑制PLK1也可降低MYC蛋白的水平,进而可能延缓肿瘤的进展。另外,Gilmartin等<sup>[27]</sup>

研究发现, HES6 过表达的 CRPC 细胞虽然对比卡鲁胺产生耐药, 但对 PLK1 的小分子抑制剂 GSK461364A 仍比较敏感, 可使 50% 以上的细胞增殖受到抑制。此外, 比卡鲁胺和 PLK1 抑制剂联合使用可进一步减慢癌细胞的生长。近来, Ramos-Montoya 等<sup>[28]</sup>研究发现, HES6 在 CRPC 细胞中高表达, 并在无配体结合的情况下, 通过增强 E2F1 介导的细胞周期活性和 AR 转录活性促进 CRPC 细胞的生长。可见, 抑制 PLK1 可促进 PIM1 过表达的 CRPC 细胞凋亡, 也可抑制 HES6 过表达的 CRPC 细胞增殖。

### 3.4 联合用药对 CRPC 细胞产生协同抗癌效应

Wissing 等<sup>[29]</sup>将 PLK1 抑制剂 BI2536/BI6727 和 HDAC 抑制剂丙戊酸钠(VPA)或伏力诺(SAHA)联合作用于 CRPC 细胞系(DU-145 与 PC3), 然后通过细胞生长检测方法(MTS)与克隆形成实验分别评估细胞的增殖与存活活性。结果显示, PLK1 小分子抑制剂(BI 化合物)与 HDAC 抑制剂联合可对体外的 DU-145、PC3 细胞产生协同抗癌效应。另外, Shao 等<sup>[30]</sup>将 BI2536 与二甲双胍联合作用于 PCa 细胞系(LNCaP、去势抵抗性的 C4-2)发现, 两药联合也可产生协同抑制效应。进一步的实验结果显示, 联合治疗的细胞中凋亡标志蛋白-PARP 降解产物的水平更高。此外, 该研究还发现, 联合治疗可以阻止 PCa 从去势敏感向去势抵抗的进展。可见, PLK1 小分子抑制剂与 HDAC 抑制剂/二甲双胍联合用药对 CRPC 细胞产生协同抗癌效应。

## 4 结语

综上所述, PLK1 可能成为 CRPC 分子靶向治疗的一个有效靶点, 抑制 PLK1 可引起 CRPC 细胞的坏死而对正常细胞无损伤。PLK1 分子靶向治疗 CRPC 在研究中取得了令人鼓舞的效果, 体现出该治疗广阔的应用前景, 但与其他治疗方式的联合应用、最佳给药方式以及剂量与安全性的关系等还有待进一步研究。总之, 随着肿瘤分子机制研究的不断深入, PLK1 分子靶向治疗有望提高 CRPC 患者个体化治疗的效果。

### 参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Han SJ, Zhang SW, Chen WQ, et al. Analysis of the status and trends of prostate cancer incidence in China[J]. Chin Clin Oncol, 2013, 18(4):330-334.[韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4):330-334.]
- [3] Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer[J]. Eur Urol, 2008, 53(1):68-80.
- [4] Decraksa A, Pan J, Sha Y, et al. PLK1 is upregulated in androgen-insensitive prostate cancer cells and its inhibition leads to necroptosis[J]. Oncogene, 2013, 32(24):2973-2983.
- [5] Reagan-Shaw S, Ahmad N. Silencing of polo-like kinase (PLK) 1 via siRNA causes induction of apoptosis and impairment of mitosis machinery in human prostate cancer cells: implications for the treatment of prostate cancer[J]. FASEB J, 2005, 19(6):611-613.
- [6] Archambault V, Lépine G, Kachaner D. Understanding the Polo kinase machine[J]. Oncogene, 2015. doi: 10.1038/onc.
- [7] Lowery DM, Lim D, Yaffe MB. Structure and function of Polo-like kinases[J]. Oncogene, 2005, 24(2):248-259.
- [8] Kong D, Farmer V, Shukla A, et al. Centriole maturation requires regulated PLK1 activity during two consecutive cell cycles[J]. J Cell Biol, 2014, 206(7):855-865.
- [9] Park CH, Park JE, Kim TS, et al. Mammalian Polo-like Kinase 1 (PLK1) promotes proper chromosome segregation by phosphorylating and delocalizing the PBIP1-CENP-Q complex from kinetochores[J]. J Biol Chem, 2015, 290(13):8569-8581.
- [10] Benada J, Burdová K, Lidak T, et al. Polo-like kinase 1 inhibits DNA damage response during mitosis[J]. Cell Cycle, 2015, 14(2):219-231.
- [11] Lee KJ, Shang ZF, Lin YF, et al. The catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase coordinated with Polo-like kinase 1 to facilitate mitotic entry[J]. Neoplasia, 2015, 17(4):329-338.
- [12] Douglas P, Ye R, Morrice N, et al. Phosphorylation of SAF-A/hnRNP-U serine 59 by Polo-like kinase 1 is required for mitosis[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(15):2699-2713.
- [13] Li J, Hong MJ, Chow JP, et al. Co-inhibition of Polo-like kinase 1 and Aurora kinases promotes mitotic catastrophe[J]. Oncotarget, 2015, 6(11):9327-9340.
- [14] Shao T, Liu X. Identification of rictor as a novel substrate of Polo-like kinase 1[J]. Cell Cycle, 2015, 14(5):755-760.
- [15] Solc P, Kitajima TS, Yoshida S, et al. Multiple requirements of PLK1 during mouse oocyte maturation[J]. PLoS One, 2015, 10(2):e0116783.
- [16] Fan Y, Zhao HC, Liu J, et al. Aberrant expression of maternal PLK1 and Dctn3 results in the developmental failure of human in-vivo- and in-vitro-matured oocytes[J]. Sci Rep, 2015, 5:8192.
- [17] Zhang Z, Chen L, Wang H, et al. Inhibition of PLK1 represses androgen signaling pathway in castration-resistant prostate cancer[J]. Cell Cycle, 2015, 14(13):2142-2148.
- [18] Strebhardt K, Ullrich A. Targeting Polo-like kinase 1 for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4):321-330.
- [19] Kim SH, Lee S, Piccolo SR, et al. Menthol induces cell-cycle arrest in PC-3 cells by down-regulating G<sub>2</sub>/M genes, including Polo-like kinase 1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 422(3):436-441.
- [20] Lu J, Xin S, Meng H, et al. A novel anti-tumor inhibitor identified by virtual screen with PLK1 structure and zebrafish assay[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e53317.
- [21] Zhang Z, Hou X, Shao C, et al. PLK1 inhibition enhances the efficacy of androgen signaling blockade in castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(22):6635-6647.
- [22] Li H, Liu XS, Yang X, et al. Phosphorylation of CLIP-170 by



PLK1 and CK2 promotes timely formation of kinetochore-microtubule attachments[J]. EMBO J, 2010, 29(17):2953-2965.

[23] Li H, Liu XS, Yang X, et al. Polo-like kinase 1 phosphorylation of p150Glued facilitates nuclear envelope breakdown during prophase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(33):14633-14638.

[24] Hou X, Li Z, Huang W, et al. PLK1-dependent microtubule dynamics promotes androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. Prostate, 2013, 73(12):1352-1363.

[25] Nakouzi NA, Cotteret S, Commo F, et al. Targeting CDC25C, PLK1 and CHEK1 to overcome Docetaxel resistance induced by loss of LZTS1 in prostate cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(3):667-678.

[26] van der Meer R, Song HY, Park SH, et al. RNAi screen identifies a synthetic lethal interaction between PIM1 overexpression and PLK1 inhibition[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(12):3211-3221.

[27] Gilmartin AG, Bleam MR, Richter MC, et al. Distinct concentration-dependent effects of the polo-like kinase 1-specific inhibitor GSK461364A, including differential effect on apoptosis[J]. Cancer Res, 2009, 69(17):6969-6977.

[28] Ramos-Montoya A, Lamb AD, Russell R, et al. HES6 drives a

critical AR transcriptional programme to induce castration-resistant prostate cancer through activation of an E2F1-mediated cell cycle network[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(5):651-661.

[29] Wissing MD, Mendonca J, Kortenhorst MS, et al. Targeting prostate cancer cell lines with polo-like kinase 1 inhibitors as a single agent and in combination with histone deacetylase inhibitors[J]. FASEB J, 2013, 27(10):4279-4293.

[30] Shao C, Ahmad N, Hodges K, et al. Inhibition of Polo-like kinase 1 (PLK1) enhances the antineoplastic activity of metformin in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2015, 290(4):2024-2033.

(2015-04-21 收稿)

(2015-07-06 修回)

(编辑:张民)



作者简介

王丽丽 专业方向为泌尿生殖系肿瘤多学科综合治疗和个体化精准诊疗的临床和基础研究。

E-mail: 412526928@qq.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

## IARC 乳腺癌筛查指南更新

6月3日世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)在新英格兰杂志刊登其新版乳腺癌筛查指南,此次指南更新由16国专家汇聚一堂评估而产生。

钼靶检查仍然是最主流最有效的筛查方法,然而MRI和超声的地位并没有想象中那么高。IARC此次对2002年发布的乳腺癌筛查指南进行更新主要是基于以下几点原因:1、近年来晚期乳腺癌预后的改善和对过度诊疗的重新审视;2、基于最新研究成果,重新定义钼靶筛查最适人群;3、临床乳腺检查和自检的新研究要求对这些筛查方法进行重新评估,与此同时,还要对除钼靶外且2002版未予以评估的新型影像学检查方法进行科学的审视;4、对乳腺癌高危女性要彻底的重新评估,尤其是那些有可能成为替代的筛查方法。

——本刊编辑部