

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.032>

## 前列腺癌中 TMPRSS2-ERG 融合基因作用机制的研究进展

丘佳明<sup>1</sup> 综述 宛传丹<sup>2</sup> 审校

(1. 常熟市第二人民医院病理科, 江苏 常熟 215500; 2. 常熟市医学检验所, 江苏 常熟 215500)

**[摘要]** 前列腺癌在欧美国家男性中是最常见的恶性肿瘤, 近年来我国的发病率、病死率及其造成的疾病负担呈现明显增加趋势, 但前列腺癌的发生发展机制仍未完全明确。跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)与成红细胞病毒E26致癌物(E26 oncogene, ERG)融合基因在前列腺癌中具有特异性, 在前列腺癌发生发展过程中发挥重要作用, 其作用机制复杂, 且与多个基因相互作用, 因此深入了解TMPRSS2-ERG融合基因在前列腺癌中的作用机制至关重要, 可以为前列腺癌的诊疗提供帮助。

**[关键词]** TMPRSS2-ERG融合基因; 前列腺癌; 雄激素受体; 磷酸酶与张力蛋白同源蛋白; 斑点型锌指结构蛋白

## Research progress in the mechanism of TMPRSS2-ERG fusion gene in prostate cancer

QIU Jiaming<sup>1</sup>, WAN Chuandan<sup>2</sup>

(1. Department of Pathology, Second People's Hospital of Changshu, Changshu Jiangsu 215500;

2. Changshu Municipal Institute for Laboratory Medicine, Changshu Jiangsu 215500, China)

**Abstract** Prostate cancer is the most common malignancy in European and American male. In China, the morbidity, mortality, and the burden of disease are increasing obviously. But the mechanism of prostate cancer is still not clear. The fusion of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) and the E26 oncogene (ERG) has prostate cancer specific, it plays an important role in the genesis and development of prostate cancer. The mechanism of action is complex, and interacts with multiple genes. Therefore, an understanding of the mechanism of TMPRSS2-ERG fusion gene in prostate cancer is essential, which can help prostate cancer diagnosis and treatment.

**Keywords** TMPRSS2-ERG fusion gene; prostate cancer; androgen receptor; phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten; speckle-type POZ protein

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-13

通信作者 (Corresponding author): 丘佳明, Email: [qiujiaming@sina.com](mailto:qiujiaming@sina.com)

前列腺癌在欧美国家男性中是最常见的恶性肿瘤, 发病率居首位, 致死率位于第2位<sup>[1]</sup>。在我国, 近些年前列腺癌的发病率和病死率及其造成的疾病负担呈现明显增加趋势<sup>[2]</sup>, 明确前列腺癌的发生发展机制, 加强前列腺癌的防治工作, 刻不容缓。

Tomlins等<sup>[3]</sup>于2005年采用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)方法, 证实在前列腺癌中会出现跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)基因和成红细胞病毒E26致癌物(erythroblastosis virus E26 oncogen, ERG)基因的融合现象, 形成TMPRSS2-ERG(T-E)融合基因。该基因发生率约为50%, 具有前列腺癌特异性且在肿瘤发生早期出现, 在前列腺癌发生、发展过程中发挥重要作用。随后, 国内外学者对T-E的研究不断深入, 在前列腺癌发病机制、诊断及预后判断等方面取得众多的新成果, 揭示其所具有的潜在价值。尤其近些年, T-E在前列腺癌中的作用机制成为研究热点<sup>[4-5]</sup>, 本文重点阐述该相关研究新进展, 以期对T-E的进一步研究与临床应用提供帮助。

## 1 T-E 融合基因的特性

TMPRSS2位于染色体21q22.3, 属于II型TMPRSS家族成员, 在细胞生长过程和细胞维持功能过程中发挥十分重要的作用, 且由前列腺上皮细胞分泌产生, 集中表达于前列腺癌细胞和前列腺基底细胞, 具有前列腺癌的特异性<sup>[6]</sup>。ERG位于染色体21q22.2, 属于ETS转录因子家族成员, 在细胞增殖分化、细胞凋亡、血管新生和致癌性转化等过程中发挥作用, 尤其在前列腺癌的发生发展过程起重要作用<sup>[7]</sup>。

T-E的融合主要依靠TMPRSS2的5'非编码区以及ERG的5'末端以闭合链形式相互拼接, 然后通过序列缺失或平衡易位发生融合, 其中内含子缺失是二者融合的最关键步骤<sup>[8]</sup>。T-E的融合具有多样性<sup>[9]</sup>, 目前发现19种融合形式, TMPRSS2的5'非编码区外显子1与ERG的5'末端外显子4(T1-E4)的融合是最常见的形式, 其他的还有T2-E4, T1-E2, T2-E5和T1-E5等多种形式。

## 2 T-E 融合基因在前列腺癌中的表达

T-E具有较高的前列腺癌特异性, 在肺癌、膀胱癌、肾癌等肿瘤中均未检测出, 在正常前列

腺上皮细胞中也不会出现该基因, 但在各种病理类型的前列腺癌及其癌前病变中都可检测出, 因此, T-E检测可作为特异性指标鉴别诊断前列腺癌<sup>[5]</sup>。T-E在前列腺癌中的发生在不同人种之间存在一定差异, 欧美白种人的发生率明显高于亚洲人, Magi等<sup>[10]</sup>应用FISH检测白种人、非裔美国人和日本人前列腺癌中的T-E, 其发生率分别为50.0%, 31.3%和15.9%。这些研究均为揭示前列腺癌的发病机制提供了线索。

## 3 作用机制

T-E在前列腺癌的作用机制非常复杂, 相关研究较多。尽管目前国内国外很多研究结果还存在争议, 但大多数研究结果证实T-E与前列腺癌的分期、Gleason分级和预后具有相关性。T-E能诱导转基因小鼠的前列腺正常上皮细胞发生癌前病变, 但没有转化为浸润性癌<sup>[11]</sup>, T-E的过度表达不会引起正常细胞的过度增生<sup>[12]</sup>, 由此可以推测, 仅依靠T-E似乎不足以诱导前列腺癌的发生发展, 其可能是前列腺癌前期重要的驱动因素, 而其他一些基因与T-E共同作用在前列腺癌中发挥关键作用。

### 3.1 雄激素受体

雄激素受体(androgen receptor, AR)属甾体激素-甲状腺激素-视黄酸受体超家族成员, 在前列腺细胞的生长及前列腺肿瘤的发生、发展过程中都起关键作用<sup>[13]</sup>, 它与应答基因(如前列腺特异性抗原、TMPRSS2等)的启动子结合并激活转录。

2014年, 先后有3篇文献表明: AR可以通过CAG重复多肽促进T-E的融合, 该机制是前列腺癌发生发展的基础。首先, 李杰<sup>[14]</sup>通过临床标本DNA分析及体外细胞试验, 发现在雄激素作用下TMPRSS2和ERG可以相互靠近、共区域化, 甚至发生基因融合, 而且发现AR基因核苷酸CAG重复多态中有17个可以增加TMPRSS2和ERG融合的概率, 进而增加前列腺癌的易感性。随后, Yoo等<sup>[15]</sup>的研究也表明在前列腺癌中AR基因核苷酸CAG重复多态与T-E密切相关, 雄激素信号通路是携带T-E的前列腺肿瘤发生发展的基础。Rosenbaum等<sup>[16]</sup>的研究结果除了进一步证实TMPRSS2与ERG的融合依靠AR, 还发现ERG的状态可以应用在特定前列腺癌患者的激素治疗中。另有学者<sup>[17]</sup>在前列腺小细胞癌中的研究提示高AR基因拷贝数经常与T-E同时出现, 提示少见的前列腺癌类型也支持以上机制。

还有学者发现另有基因参与T-E和AR之间的作用, 3个基因形成环路, 互相诱导结合, 进一步揭示前列腺癌发生发展的机制。Yu等<sup>[18]</sup>研究认为AR、多梳家族蛋白、T-E三者相互作用, 在癌症的进展中发挥关键作用, 机制为ERG绑定并抑制AR活性基因特异性位点, 进而抑制AR的表达, 扰乱AR的信号, 诱导激活多梳家族蛋白H3K27甲基转移酶EZH2, 促进癌细胞的发生。但是, 多梳家族蛋白的这一关键位点并未得到更多学者的证实。随后, Powell等<sup>[19]</sup>研究认为ERG/AR/醇醛酮还原酶家族1成员C3(aldo-keto reductase 1 member C3, AKR1C3)等3个基因可形成前馈回路, ERG的调控可能有助于T-E阳性前列腺癌患者进行抗AR驱动疗法, AKR1C3可作为治疗前列腺癌宝贵的治疗靶点。机制为ERG在前列腺癌细胞中直接与AKR1C3结合, 调控雄激素生物合成酶的表达, 若敲除ERG基因, 则会导致AKR1C3表达降低, 抑制雄激素双氢睾酮合成和前列腺特异抗原表达, 从而减少前列腺癌细胞合成。这2项研究提示AR并不是仅仅依靠自身的核苷酸重复多肽作用于T-E, 还可能通过AKR1C3和多梳家族蛋白2个基因的介导共同发挥作用, 促进癌症的发生发展, 但这2个基因的作用还需更多的研究来证实。

### 3.2 PTEN

PTEN(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten)全称为“与张力蛋白和辅助蛋白同源、并且第10号染色体丢失的磷酸酶基因”, 定位于染色体10q23.3区, 由9个外显子和8个内含子组成, 含有1 209个核苷酸, 是迄今发现的第一个具有双重特异性磷酸酶活性的抑癌基因<sup>[20]</sup>。

PTEN与前列腺癌的相关研究较多, 其与T-E互相抑制为其在前列腺癌中的重要作用机制。Yoshimoto等<sup>[21]</sup>在2008年发现单独的PTEN缺失或T-E表达都不能很好地预测预后, 但当二者联合后能够早期预测复发。随后, Chen等<sup>[22]</sup>发现小鼠前列腺T-E表达同时伴PTEN缺失可产生侵袭性癌, Nagle等<sup>[23]</sup>研究提出ERG过表达和PTEN缺失的前列腺癌出现包膜浸润的风险更大, 其发生率是ERG缺失和PTEN表达病例的5.19倍, 这两个结论有助于前列腺癌的临床评估。Fallahabadi等<sup>[24]</sup>评估根治性前列腺癌获得的新鲜冷冻组织标本, 利用qRT-PCR和FISH对T-E和PTEN表达情况进行检测, 结果表明在前列腺癌中PTEN的缺失伴随着T-E的表达, 而且正常组织中不显示这些分子畸

变。同年, Linn等<sup>[25]</sup>用PTEN基因缺失小鼠模型删除TMPRSS2和ERG间质区域内的间质基因Ets2, 可发生T-E融合, 有助于激活MAPK信号转导, 从而促进前列腺癌的进展。以上研究以动物实验或数量不多的临床病例为主, 研究角度不同, 结果类似, 基本可以明确T-E表达同时伴PTEN缺失与前列腺癌的密切关系。

随着研究的深入, 还有学者进行了较大规模的临床病例研究和长时间随访, 成果显著。Tsourlakis等<sup>[26]</sup>检测8 179例前列腺癌病例, 认为 $\beta$ III-微管蛋白是前列腺癌的独立预后因素, 并参与T-E的融合和PTEN的删除, 参与前列腺癌发生发展的几个关键途径。Grupp等<sup>[27]</sup>检测11 152个前列腺癌的病例, 发现Nijmegen断裂综合征1(Nijmegen breakage syndrome 1, NBS1)基因表达与T-E表达、PTEN缺失的前列腺癌密切相关, 核转运蛋白基因 $\alpha$ 2(Karyopherin  $\alpha$ 2, KPNA2)的表达状况决定NBS1对预后的影响。Ahearn等<sup>[28]</sup>随访1 044例前列腺癌确诊患者, 平均随访11.7年, 81例死亡, PTEN的缺失与前列腺癌进展及致死性的风险密切相关, 特别是在T-E阴性的病例中。经过大规模的临床研究, PTEN与T-E的联合检测可以逐渐应用于前列腺癌的临床诊疗过程中, 尤其是判断前列腺癌的预后, 前景广阔。

### 3.3 斑点型锌指结构蛋白

斑点型锌指结构蛋白(speckle-type POZ protein, SPOP), 定位于人染色体17q21, 是一种介导蛋白质泛素化的重要物质, 调节修饰细胞的多种生物过程。多项全基因组测序研究<sup>[29]</sup>都证实在前列腺癌中有6%~15%的SPOP基因发生突变, 并分析表明这些突变导致功能失活, 最终影响SPOP与底物的泛素化结合功能, 促使肿瘤发生。

SPOP突变与T-E基因融合是前列腺癌中最常见的两种遗传学改变, 且二者相互排斥。近期有研究<sup>[30-31]</sup>发现: ERG蛋白N端的42ASSSS46基序是被SPOP识别的区域, SPOP通过与ERG蛋白该区域结合, 形成SPOP-CUL3-RBX1 E3泛素连接酶复合物, 从而促进ERG在前列腺癌细胞中的泛素化和蛋白酶体降解。进一步实验发现: SPOP还可以使ERG蛋白保持很低的表达水平, 而SPOP敲除后ERG及T-E的表达增加, 在SPOP失活后, ERG是细胞侵袭和增殖能力增加的主要功能介导分子。而在出现T-E融合的前列腺癌中, 会产生融合基因N端缺失, 也就没有42ASSSS46基序, 不能被SPOP识别, 从而导致T-E融合对SPOP介导的泛素化和

蛋白降解的抵抗。总之, 前列腺癌中SPOP通过降解信号通路关键基因ERG和(或)T-E的稳态水平来抑制前列腺癌的进展, 但是若出现SPOP突变, 则SPOP不能与ERG等底物相结合, 从而不能降解底物, 并促进前列腺癌的进展。

### 3.4 基质金属蛋白酶-9

基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)属于基质金属蛋白酶家族, 能够降解细胞外基质所必需的锌离子依赖内肽酶, 是细胞外基质生物活动过程中的主要生理性调节物质, 参与多个肿瘤(包括前列腺癌)的生长、侵袭和转移<sup>[32]</sup>。

MMP-9与T-E在前列腺癌中的相互作用, 于近期被发现。有学者<sup>[33]</sup>通过上调前列腺癌株PC3c细胞内T-E表达, 发现该基因能够提高癌细胞的侵袭性, 并证实MMP-9基因启动子区域有T-E融合部位, 二者存在一定的靶向关系。还有学者<sup>[34]</sup>对VCaP细胞和LNCaP细胞转染siRNA, 进行侵袭性评估, 结果证实在促进前列腺癌转移方面MMP-9和T-E有协同效应, 并表明T-E能通过上调ERG增加MMP-9的表达和提高前列腺癌细胞的侵袭性, 然而在抑制MMP-9之后, ERG对前列腺癌细胞侵袭性的促进作用并没有减弱。提示T-E提高前列腺癌侵袭性的关键靶点不是MMP-9, 协同作用还应进一步研究。

### 3.5 其他相关基因

在前列腺癌中, 除了上述研究较多的基因, 还有一些基因与T-E具有协同作用, 例如, 肿瘤-睾丸抗原中的New York-esophageal-1(NY-ESO-1)蛋白在T-E阳性的前列腺癌病例中的表达是T-E阴性的3倍, 二者共同影响前列腺癌的复发及Gleason评分<sup>[35]</sup>; 磷酸二酯酶4D7(phosphodiesterase 4D7, PDE4D7)基因被发现在T-E阳性的前列腺癌中表达增加, 并与低级别的肿瘤呈正相关, 治疗后疾病进展概率降低<sup>[36]</sup>; 富含半胱氨酸分泌蛋白3(cysteine-rich secretory protein-3, CRISP3)基因的表达受到ERG基因的转录调节因子直接调节, 其在T-E阳性前列腺癌中的表达水平。比T-E阴性前列腺癌高40倍, 比前列腺良性病变高53倍, T-E促进CRISP3过表达, 进而介导前列腺癌的发生<sup>[37]</sup>; NF- $\kappa$ B在前列腺癌发生发展中发挥重要作用, 而T-E能够通过增加丝氨酸356pS6的磷酸化, 进而激活NF- $\kappa$ B的转录活性<sup>[38]</sup>。

还有一些基因与T-E融合基因呈负相关, 例如, T-E能够下调线粒体外膜移位酶家族成员34(translocase of outer membrane member 34, TOMM34)的表达, 通过调控TOMM34来影响前列腺癌的预后和恶性程度, T-E阳性前列腺癌组织中TOMM34表达明显低于T-E阴性前列腺癌<sup>[39]</sup>; 属于人类DOPEY家族的DOPEY2基因在T-E阴性前列腺癌中的表达高于T-E阳性前列腺癌, 在高Gleason评分组和高分期组中的阳性率较高, 而T-E在低Gleason评分组的阳性率较高<sup>[40]</sup>。

以上这些基因或者为近期发现、或者实际应用较少, 或者相关研究较少, 并不适合临床应用, 仍需进一步研究探讨。

### 3.6 其他相关因素

大多数前列腺肿瘤发生在老年人群中<sup>[2]</sup>, 而有学者<sup>[41]</sup>对11 152例前列腺癌病例进行FISH检测, 发现年轻患者的前列腺更易发生T-E基因融合和低级别的肿瘤, 提示从T-E融合的发生到肿瘤的发生是一个长时间的过程。柠檬酸和多聚胺是人体代谢过程中的关键酶, Hanse等<sup>[42]</sup>对129例前列腺样本进行关键酶的分析, 发现T-E与其呈正相关, 人体代谢情况可以作为前列腺癌患者积极的监测指标。抗氧化剂是能够对自由基链式反应进行抑制和阻断的一类物质, 有学者<sup>[43]</sup>把多种抗氧化剂与T-E阳性的前列腺癌的发病风险进行研究, 发现无显著关联; 还有学者<sup>[38]</sup>发现: 细菌感染能够促进癌前病变或者前列腺癌的发生, 并且这个过程会伴随T-E的表达。钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)作为临床一线降压药, 被发现可以降低较高格里森评分和T-E阳性的前列腺癌的发病率<sup>[44]</sup>。

## 4 结语

前列腺癌的发生和发展不是单因素导致的结果, 更不是单个基因的突变或融合就会引起, 而是多因素综合作用的结果。T-E融合基因的发现, 提高了人们对前列腺癌致病的分子生物学机制和疾病进展的认识, 拓宽了研究思路。目前的研究已经证实: T-E与AR, PTEN和SPOP等多个基因相互作用, 介导前列腺癌的发生发展。因此, 可以通过对中间环节基因进行调控, 避免T-E的融合或者干扰T-E与其他基因的相互作用, 可以成为前列腺癌预防和治疗的新手段。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
2. 齐金蕾, 王黎君, 周脉耕, 等. 1990-2013年中国男性前列腺癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 778-782.  
QI Jinlei, WANG Lijun, ZHOU Maigeng, et al. Disease burden of prostate cancer among men in China, from 1990 to 2013[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2016, 37(6): 778-782.
3. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer[J]. *Science*, 2005, 310(5748): 644-648.
4. 陶晶, 孙忠全. 前列腺癌TMPRSS2-ETS融合基因的研究进展[J]. *中国男科学杂志*, 2015, 29(8): 55-58.  
TAO Jing, SUN Zhongquan. Research progress of TMPRSS2-ETS fusion gene in prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Andrology*, 2015, 29(8): 55-58.
5. Burdova A, Bouchal J, Tavandzls S, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158(4): 502-510.
6. Lucas JM, True L, Hawley S, et al. The androgen-regulated type II serine protease TMPRSS2 is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma[J]. *J Pathol*, 2008, 215(2): 118-125.
7. Gasi D, Trapman J. Androgen regulation of ETS gene fusion transcripts in prostate cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 776(1): 335-348.
8. Tu JJ, Rohan S, Kao J, et al. Gene fusions between TMPRSS2 and ETS family genes in prostate cancer: frequency and transcript variant analysis by RT-PCR and FISH on paraffin-embedded tissues[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(9): 921-928.
9. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer[J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 214-220.
10. Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients[J]. *Prostate*, 2011, 71(5): 489-497.
11. Klezovitch O, Risk M, Coleman I, et al. A causal role for ERG in neoplastic transformation of prostate epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2105-2110.
12. Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, et al. Role of the TMPRSS2-ERG Gene Fusion in Prostate Cancer[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(2): 177-188.
13. 谢冲, 王国民. 雄激素受体在前列腺癌发病和治疗中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(6): 1325-1326.  
XIE Chong, WANG Guomin. The role of androgen receptor in the pathogenesis and treatment of prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2013, 30(6): 1325-1326.
14. 李杰. 雄激素受体基因核苷酸CAG重复多态对雄激素诱导前列腺癌细胞TMPRSS2: ERG基因融合的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.  
LI Jie. Androgen receptor gene nucleotide CAG repeat polymorphism in androgen induced prostate cancer cell line TMPRSS2: ERG gene[D]. Chongqing: Medical University of Chongqing, 2014.
15. Yoo S, Pettersson A, Jordahl KM, et al. A publication of the American association for cancer research, cosponsored by the American society of preventive oncology[J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2014, 23(10): 2027-2030.
16. Rosenbaum J, Drew S, Huang W, et al. Significantly higher expression levels of androgen receptor are associated with erythroblastosis virus E26 oncogene related gene positive prostate cancer[J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2014, 2(3): 249-257.
17. Wang L, Williamson SR, Zhang SB, et al. Increased androgen receptor gene copy number is associated with TMPRSS2-ERG rearrangement in prostatic small cell carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(9): 900-907.
18. Yu J, Mani RS, Cao Q, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(5): 443-454.
19. Powell K, Semaan L, Conley-LaComb MK, et al. ERG/AKR1C3/AR constitutes a feed-forward loop for AR signaling in prostate cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(11): 2569-2579.
20. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatases gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275(5308): 1943-1947.
21. Yoshimoto M, Joshua AM, Cunha IW, et al. Absence of TMPRSS2: ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(12): 1451-1460.
22. Chen Y, Chi P, Rockowitz S, et al. ETS factors reprogram the androgen receptor cistrome and prime prostate tumorigenesis in response to PTEN loss[J]. *Nat Med*, 2013, 19(8): 1023-1029.
23. Nagle RB, Algotar AM, Cortez CC, et al. ERG overexpression and PTEN status predict capsular penetration in prostate carcinoma[J]. *Prostate*, 2013, 73(11): 1233-1240.
24. Fallahabadi ZR, Nooridalooi MR, Mahdian R, et al. Frequency of PTEN alterations, TMPRSS2-ERG fusion and their association in prostate cancer[J]. *Gene*, 2016, 575(2 Pt 3): 755-760.
25. Linn DE, Penney KL, Bronson RT, et al. Deletion of interstitial genes between TMPRSS2 and ERG promotes prostate cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7): 1869-1881.
26. Tsourlakis MC, Weigand P, Grupp K, et al.  $\beta$ III-tubulin overexpression is an independent predictor of prostate cancer progression tightly linked to ERG fusion status and PTEN deletion[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(3): 609-617.
27. Grupp K, Boumesli R, Tsourlakis MC, et al. The prognostic impact of

- high Nijmegen breakage syndrome(NBS1)gene expression in ERG-negative prostate cancers lacking PTEN deletion is driven by KPNA2 expression[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6): 1399-1407.
28. Ahearn TU, Pettersson A, Ebot EM, et al. A prospective investigation of PTEN loss and ERG expression in lethal prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108(2): djv346.
  29. Zuhlke KA, Johnson AM, Tomlins SA, et al. Identification of a novel germline SPOP mutation in a family with hereditary prostate cancer[J]. *Prostate*, 2014, 74(9): 983-990.
  30. An J, Ren S, Murphy SJ, et al. Truncated ERG oncoproteins from TMPRSS2-ERG fusions are resistant to SPOP-Mediated proteasome degradation[J]. *Mol cell*, 2015, 59(6): 904-916.
  31. Gan W, Dai X, Lunardi A, et al. SPOP promotes ubiquitination and degradation of the ERG oncoprotein to suppress prostate cancer progression[J]. *Mol cell*, 2015, 59(6): 917-930.
  32. Herszényi L, Hritz I, Lakatos G, et al. The behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 13240-13263.
  33. Tian TV, Tomavo N, Huot L, et al. Identification of novel TMPRSS2: ERG mechanisms in prostate cancer metastasis: involvement of MMP9 and PLXNA2[J]. *Oncogene*, 2014, 33(17): 2204-2214.
  34. 刘彼得, 顾晓, 周广臣, 等. TMPRSS2-ERG及MMP-9基因对前列腺癌侵袭性的影响[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(4): 508-512.  
LIU Bide, GU Xiao, ZHOU Guangchen, et al. Effects of TMPRSS2-ERG and MMP-9 gene on the invasiveness of prostate cancer[J]. *Basic Medical Sciences and Clinics*, 2016, 36(4): 508-512.
  35. Grupp K, Ospina-Klinck D, Tsourlakis MC, et al. NY-ESO-1 expression is tightly linked to TMPRSS2-ERG fusion in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2014, 74(10): 1012-1022.
  36. Böttcher R, Henderson DJP, Dulla K, et al. Human phosphodiesterase 4D7(PDE4D7)expression is increased in TMPRSS2-ERG-positive primary prostate cancer and independently adds to a reduced risk of post-surgical disease progression[J]. *Brit J Cancer*, 2015, 113(10): 1502-1511.
  37. Ribeiro FR, Paulo P, Costa VL, et al. Cysteine-rich secretory protein-3 (CRISP3) is strongly up-regulated in prostate carcinomas with the TMPRSS2-ERG fusion gene[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22317.
  38. Wang J, Cai Y, Shao LJ, et al. Activation of NF- $\kappa$ B by TMPRSS2/ERG fusion isoforms through Toll-like receptor-4[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1325-1333.
  39. 张凌霄, 吴杰英, 陆敏华, 等. TOMM34在TMPRSS2-ERG阳性前列腺癌中的表达及意义[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2015, 9(3): 162-166.  
ZHANG Lingxiao, WU Jieying, LU Minghua, et al. The expression and significance of TOMM34 gene in TMPRSS2-ERG fusion gene-positive prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Endourology. Electronic Version*, 2015, 9(3): 162-166.
  40. 罗子寰, 陆敏华, 黄群雄, 等. DOPEY2在TMPRSS2-ERG基因融合阴性前列腺癌中的表达及临床意义[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2016, 10(2): 52-56.  
LUO Zihuan, LU Minhua, HUANG Qunxiong, et al. The significance of DOPEY2 expression in TMPRSS2-ERG fusion gene-negative prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Endourology. Electronic Version*, 2016, 10(2): 52-56.
  41. Steurer S, Mayer PS, Adam M, et al. TMPRSS2-ERG fusions are strongly linked to young patient age in low-grade prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(6): 978-981.
  42. Hansen AF, Sandmark E, Rye MB, et al. Presence of TMPRSS2-ERG is associated with alterations of the metabolic profile in human prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42071-42085.
  43. Graff RE, Judson G, Ahearn TU, et al. Circulating antioxidant levels and risk of prostate cancer by TMPRSS2: ERG[J]. *Prostate*, 2017, 77(6): 647-653.
  44. Geybels MS, McCloskey KD, Mills IG, et al. Calcium channel blocker use and risk of prostate cancer by TMPRSS2: ERG gene fusion status[J]. *Prostate*, 2017, 77(3): 282-290.

本文引用: 丘佳明, 宛传丹. 前列腺癌中TMPRSS2-ERG融合基因作用机制的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2478-2484. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.032

**Cite this article as:** QIU Jiaming, WAN Chuandan. Research progress in the mechanism of TMPRSS2-ERG fusion gene in prostate cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2478-2484. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.032