

前列腺癌中热休克蛋白 27 作用的研究进展

陈 贤, 郭文静, 杨礼亮, 周煜新*, 郭青龙**

(中国药科大学 江苏省肿瘤发生与干预重点实验室; 天然药物活性物质功能研究实验室, 南京 210009)

摘 要 前列腺癌是成年男性最常见的肿瘤之一, 而热休克蛋白(HSPs)作为广泛参与多种肿瘤发病机制、诊断、治疗和预后分子伴侣, 在前列腺癌中发挥着重要的生物学功能, 并且HSP27被认为是与前列腺特异性膜抗原类似的生物标志物。其中, 热休克蛋白家族成员HSP27的表达增加与前列腺癌去势抵抗有关, 并且能够促进肿瘤耐药、侵袭与骨转移, 从而使前列腺癌更加难以治疗。因此, 靶向前列腺癌中的HSP27可以作为一种有前景的肿瘤治疗策略。本文就HSP27的结构与功能、前列腺癌中HSP27介导的去势抵抗及以HSP27为靶点的抗肿瘤治疗研究进行综述, 以期临床中前列腺癌治疗方案提供新的理论依据。

关键词 HSP27; 前列腺癌; 去势抵抗; 肿瘤耐药; 进展

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)06-0731-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200613

引用本文 陈贤, 郭文静, 杨礼亮, 等. 前列腺癌中热休克蛋白 27 作用的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(6): 731-738.

Cite this article as: CHEN Xian, GUO Wenjing, YANG Liliang, et al. Research progress on the role of heat shock protein 27 in prostate cancer[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(6): 731-738.

Research progress on the role of heat shock protein 27 in prostate cancer

CHEN Xian, GUO Wenjing, YANG Liliang, ZHOU Yuxin*, GUO Qinglong**

Jiangsu Key Laboratory of Cancer Development and Intervention, Laboratory Research on Function of Natural Medicine Active Substance, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Prostate cancer is one of the most common cancers in adult men. Heat shock proteins (HSPs), as molecular chaperones widely involved in the pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of various cancers, play crucial biological functions in prostate cancer and it can be considered as valuable biomarkers for cancer therapy, such as prostate-specific membrane antigen. As a member of the heat shock protein family, HSP27 is related to prostate cancer castration resistance, and its expression can promote tumor resistance, invasion and bone metastasis, making prostate cancer more invulnerable to treatments. Therefore, targeting HSP27 in prostate cancer can be perceived as one promising cancer treatment strategy. This article reviews the structure and function of HSP27, and its potential role on castration resistance and targeted therapy in order to provide a new theoretical basis for the clinical treatment of prostate cancer.

Key words HSP27; prostate cancer; castration resistance; drug resistance; advances

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81703550) and Science Foundation for Distinguished Young Scholars of Jiangsu Province (No. BK20170749)

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是一类受热休克或其他应激源诱导激活并参与蛋白折叠和成熟的大家族蛋白, 包括HSP27、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90和大型HSPs^[1]。热休克蛋白在细胞

收稿日期 2020-04-20 **通信作者** *Tel: 13401920505 E-mail: zyxspain@hotmail.com

**Tel: 025-83271055 E-mail: qinglongguo@hotmail.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81703550); 江苏省青年科学基金资助项目(No. BK20170749)

增殖、分化和癌变中发挥着重要的作用,并且可以作为肿瘤诊断、疾病进展评估的生物标志物和肿瘤治疗的靶点,具有潜在的临床应用价值^[2]。在肿瘤细胞中,HSPs协助肿瘤特异性蛋白折叠并表现出抗凋亡特性,而HSPs的表达监测已在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、骨癌和泌尿癌等许多肿瘤的临床诊断中发挥了作用^[3]。

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性高危肿瘤之一,在老年男性当中具有较高的发病风险。先前有研究表明西方国家的前列腺癌发病率最高,但最近的报告指出包括中国在内的许多世界其他国家及地区前列腺癌发病率也在不断增长^[4]。在各种治疗方案中,雄激素剥夺疗法被认为是转移性PCa患者的标准治疗方案,且在大量病例中产生了良好的效果^[5]。然而患者体内肿瘤可能会在去雄治疗后的短时间内发展为去势抵抗性PCa(castration-resistant prostate cancer, CRPC),最终导致治疗失败和患者死亡^[6]。为了提高PCa患者的生存率,包括多西他赛和强的松在内的多种化学与激素疗法进入了临床研究,但总体治疗效果不能令人满意,因此针对前列腺癌去势抵抗与耐药分子机制的研究十分重要^[7]。

前列腺癌中的HSP27是肿瘤进展的关键调节者,可促进雄激素受体折叠和核内运输,并且可作为确定PCa分期状态的有效预后工具。患者群体的异质性和预后状态是高危疾病治疗的关键因

素,如有的PCa患者具有致死表型,而有的可能在肿瘤发展的初级阶段就能治愈,故将HSP27作为预后诊断工具具有十分重要的临床价值。本文综述了HSP27在前列腺癌中的作用,包括HSP27受诱导产生的机制、抗凋亡能力及其在肿瘤进展与耐药中的具体功能。此外,本文总结了靶向HSP27治疗的研究成果,并将其作为治疗CRPC的一种有效策略。

1 HSP27的分类与结构

HSPs一般根据相对分子质量进行分类,其中大多数属于HSP27、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90和大型HSPs(HSP110和葡萄糖抑制蛋白170、GRP170)。大部分HSP蛋白是具有ATP酶活性的ATP依赖性蛋白,而HSP27属于ATP非依赖性蛋白^[8]。人类HSP27属于由11个成员组成的小型热休克蛋白家族,大小范围为12 kD~43 kD,其特征是晶体域的独特保守区域,该保守氨基酸序列位于可变的N端与C端结构域之间(图1)。目前研究的热点是HSPB1(HSP27)、HSPB4(α A晶体蛋白)和HSPB5(α B晶体蛋白或CRYAB),这些分子通过与异常折叠的蛋白质或疏水肽结合,防止它们在细胞内聚集从而发挥伴侣功能^[9]。sHSPs在许多肿瘤类型中都存在高表达,并且HSP27被认为是与PCa相关的核心sHSP^[10]。

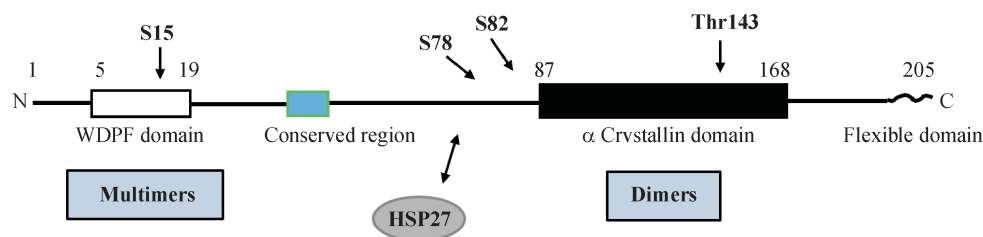


Figure 1 Structure of human HSP27

与大多数小型热休克蛋白相似,HSP27能够形成相对分子质量接近800 kD~1 000 kD的同质或异质低聚复合物。位于N端区域的3个丝氨酸残基(Ser15、Ser78和Ser82)的磷酸化是影响HSP27寡聚状态和伴侣功能的关键翻译后修饰过程,而磷酸化位点Thr143位于 α -crystallin域^[11]。一般认为,较大的ATP非依赖性HSP27低聚物能够结合

错误折叠的蛋白并阻止其聚集,而小的低聚物则会促进错误蛋白的泛素化和降解^[12]。人类HSP27由位于染色体7q11.23的人类HSPB1基因编码,该基因包含3个外显子和两个HSEs(heat shock elements,热休克元件)。HSE中的第1个HSF(heat shock factors,热休克因子)结合位点位于外显子1上游约200 bp处,第2个则位于第1个内含

子内,二者分别与 HSFs 1 和 2 结合。Hemin 处理和热休克能够触发 HSF1 与 HSE 结合并诱导 HSP27 表达。HSP27 能与多种分子相互作用,如 β -连环蛋白(β -catenin)、组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)、转录激活因子 2(STAT2)和 procaspase-3^[13];它还在神经退行性疾病、缺血、动脉粥样硬化和肿瘤等多种疾病中发挥着作用^[14]。

2 HSP27 与肿瘤

正常细胞具有独特的细胞保护机制,以承受各种压力条件。非应激细胞表达足以维持蛋白质组和细胞稳态的基础水平的热休克蛋白,而应激细胞表达更高水平的热休克蛋白从而保护重要蛋白免受毒性物质的伤害。HSP27 在很多肿瘤细胞中高表达,帮助折叠癌蛋白并维持其稳定性,抑制其在肿瘤微环境中的聚集或水解,从而成为代谢调节的必要元素^[15]。

2.1 HSP27 在肿瘤的作用

HSP27 在调控肿瘤的发生、发展、转移、细胞凋亡、耐药等方面具有重要作用,可作为疾病预后不良的指标。抑制 HSP27 可以逆转上皮-间质转化(EMT)、降低基质金属蛋白酶(MMP)活性并抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[16]。HSP27 也是整合素连接激酶(ILK)的靶点,能够促进膀胱癌细胞的迁移^[17]。此外,HSP27 过表达与上皮性卵巢癌的腹膜转移相关^[18]。外周血中的 HSP27 通过增加血管内皮生长因子(VEGF)基因转录,促进乳腺癌细胞中 VEGFR2 的活化,从而促进血管生成和细胞迁移^[19]。这些发现提示 HSP27 在调节肿瘤细胞生长、侵袭和转移方面有直接作用。

2.2 HSP27 的分子调控机制

研究发现 HSP27 在肿瘤细胞中可通过抑制 p53 介导的 p21 表达,调控 p53 信号通路,从而抑制细胞衰老^[20]。Cayado-Gutiérrez 等^[13]发现乳腺癌细胞中 HSP27 的下调可诱导肿瘤抑制基因 PTEN 和其磷酸酶同源物的表达,提示 HSP27 负调控 PTEN。Zhang 等^[21]研究报道,HSP27 可通过激活 AP-1 在肺癌中促进肿瘤细胞增殖,从而导致化疗抗性与预后不良。CXC 趋化因子受体 1 型(CXCR1)可以促进肿瘤的发生发展,并在晚期胃腺癌中过度表达,胃癌细胞中 CXCR1 基因的敲除下调了 HSP27 的表达,提示 CXCR1、HSP27 与胃癌发生

相关^[22]。其他研究表明 HSP27 可与细胞色素 c 结合调节其抗凋亡作用,例如,Bruey 等^[23]发现 HSP27 与细胞色素 c 的结合阻止了细胞色素 c 与凋亡蛋白酶激活因子-1(APAF-1)和 procaspase-9 的相互作用,从而抑制了 caspase 激活。此外,可溶性环氧化物水解酶抑制剂 t-AUCB 阻断 HSP27 的激活后可以增加 caspase-3 的活性,进而诱导胶质母细胞瘤细胞的凋亡^[24]。还有研究发现食管鳞状细胞癌的干细胞特征和异常的代谢重编程取决于 HSP27-AKT-HK2 途径,靶向 HSP27 和 HK2 可能成为治疗食道癌的新型治疗策略^[25]。

2.3 肿瘤中 HSP27 的磷酸化效应

HSP27 在人类肿瘤中的表达水平已经得到了深入的研究,其异常表达与肿瘤的侵袭性、化疗的耐药性以及患者预后不良有关。然而,在肿瘤中对 HSP27 磷酸化作用的相关研究报道较少。事实上,各种刺激物可以诱导 HSP27 中丝氨酸残基 15、78 和 82 的磷酸化,这种翻译后修饰影响了 HSP27 的一些细胞功能^[26]。正常情况下,磷酸化的 HSP27 具有抗增殖和抗凋亡作用,并参与血小板颗粒分泌和肌动蛋白丝动力学;HSP27 的异常磷酸化水平与病毒感染、肿瘤异质化、皮肤自身免疫性疾病和肾脏疾病有关^[27-28]。

Yin 等^[29]在胃癌中研究发现 HSP27 上 82 号丝氨酸上的磷酸化对 TIIA 响应,从而诱导活性氧的产生和未折叠蛋白反应,并且 HSP27 的磷酸化能够调节转录因子 HSF1。Okuno 等^[30]回顾性地评估了吉西他滨治疗前获得的 49 份活检胰腺癌组织样品,发现化疗前 p-HSP27 的高表达与更长的生存期相关,表明 p-HSP27 表达可用于预测胰腺癌的预后。Guo 等^[31]研究证明在胰腺癌细胞系中过表达 HSP27 增强了肿瘤对吉西他滨的敏感性,并认为 HSP27 的非磷酸化形式是使药物敏感性增强的重要原因。但 Kang 等^[32]的另一项研究认为,相对于 HSP27 本身在细胞中的含量,磷酸化与非磷酸化 HSP27 间的比值更为重要。总而言之,HSP27 磷酸化在肿瘤生理学中的确切作用尚不完全清楚,但是磷酸化 HSP27 可能抑制细胞凋亡,并在 HSP27 的核转运与核保护中发挥重要作用。

3 HSP27 与前列腺癌

HSP27 在 PCa 细胞中的一个重要作用是其能

帮助折叠和支持雄激素受体(AR)运输。AR是睾酮和双氢睾酮的甾类受体转录因子,在前列腺癌,尤其是在去势抵抗性前列腺癌中起重要作用^[33]。因此,探索HSP27作为AR伴侣蛋白的机制及作用功能,为进一步靶向HSP27治疗前列腺癌和逆转耐药提供了新的研究思路。

3.1 HSP27在前列腺癌中的生物学作用

3.1.1 调节AR信号通路 在前列腺癌细胞中AR是一种客体蛋白,可与HSP90、HSP70和HSP40(图2)以及诸如p23、FKBP-52和 α -SGT等伴侣蛋白相互作用^[34]。胞质AR与HSP70和HSP40结合,在与HSP90和其他伴随物结合后,HSP70和HSP40发生解离。HSP90能维持适当的AR构象,保证其与配体二氢睾酮具有高亲和力,AR与二氢睾酮的结合会导致其磷酸化并形成二聚体。随后,HSP27与AR同型二聚体结合,支持其转运到细胞核。在细胞核中AR可以结合雄激素反应元件(ARE)的

特定DNA序列,这些结合位点位于某些基因的启动子序列中,从而可以调控其他基因的转录活性^[35],这种作用方式是经典的AR信号传导途径。

除经典途径外,研究结果还表明:雄激素及其他类固醇激素刺激能够使AR定位于膜脂质筏的微区并与AKT相互作用,激活AKT信号传导^[36-37]。Li等^[38]的研究发现,膜相关AR可以通过激活HSP27来增强胞内AR的活性和核输入,从而进一步增强经典AR作用。因此,当AR通路持续激活时,HSP27可以作为抗CRPC治疗的理想靶点。已有研究发现HSP27磷酸化抑制剂KRIBB-3和NF- κ B抑制剂BAY 11-7082联用能使前列腺癌细胞中AR和AR-V7表达水平显著下调,并且对HSP27的抑制作用能够通过对NF- κ B途径抑制而增强^[39]。此外,抑制HSP27也会限制PCa中其他肿瘤蛋白的致癌能力,并改变CRPC细胞中相关的信号传导和转录网络^[15]。

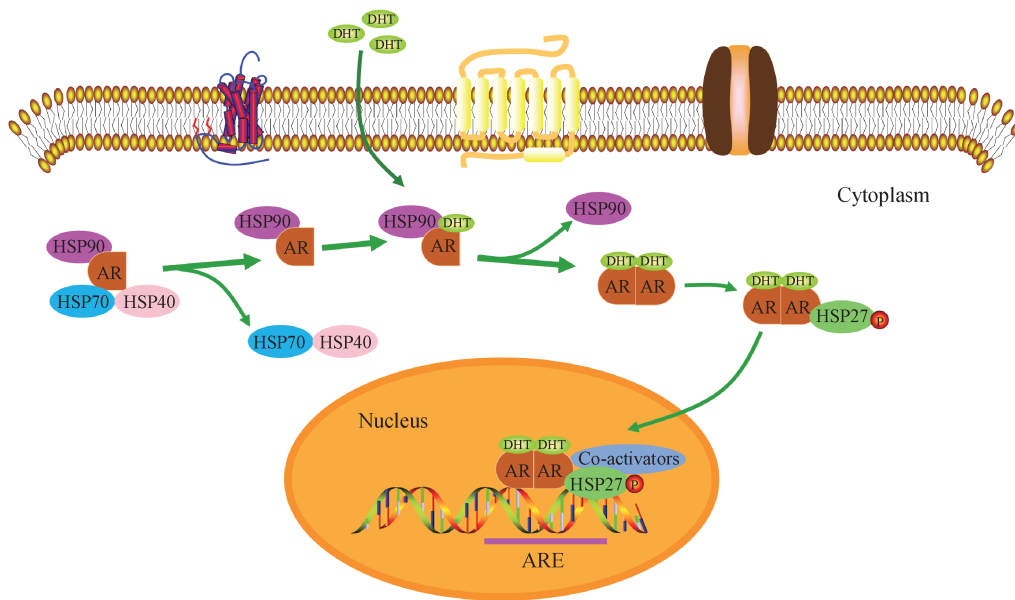


Figure 2 Proposed roles of HSP proteins in the regulation of AR signaling

3.1.2 抗凋亡与促增殖效应 HSP27磷酸化后会形成伴侣分子寡聚物调节多种细胞存活相关信号通路,HSP27能够与细胞色素c结合并抑制caspase活化和细胞凋亡^[40]。并且,HSP27能与STAT3、eIF4E和TCTP相互调节,对雄激素剥夺和紫杉烷类细胞毒性药物诱导的凋亡发挥抵抗作用^[41]。研究发现当抑制STAT3、eIF4E或TCTP时,HSP27的抗凋亡作用严重受损,这表明它们在

HSP27诱导的细胞保护中发挥作用^[42]。Zoubeidi等^[43]研究认为HSP27能以IGF-I依赖的方式促进ERK和Akt磷酸化,维持BAD/14-3-3复合体稳定性,降低细胞凋亡率。Hayashi等^[44]报道HSP27可以控制磷酸化蛋白-15(PEA-15)的活性,从而促进细胞增殖并抑制Fas诱导的细胞凋亡,并且LNCaP细胞中HSP27的过表达可使Akt介导PEA-15在Ser116位磷酸化,磷酸化的PEA-15不再与ERK结

合,而是与 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)结合,导致细胞凋亡被抑制,该研究认为在具有 PTEN 缺失及 Akt 高表达的患者中使用 HSP27 抑制剂会产生积极的治疗效果。这些结果提示 HSP27 在 PCa 细胞中具有双重抗凋亡和促增殖活性,并具有良好的临床应用前景。

3.1.3 介导耐药性产生 临床研究发现,在进行雄激素剥夺或化学药物治疗后,前列腺癌细胞中 HSP27 表达显著增加并作为细胞保护性伴侣分子发挥作用,使细胞具有耐药性^[45]。Cui 等^[46]研究证明 HSP27 与神经内分泌 PCa 细胞(NEPCa)的耐药有关,具有化疗抗性的 NEPCa 细胞很可能是在雄激素剥夺治疗后产生的,他们甚至可以使邻近的 PCa 细胞产生耐药性。由 NEPCa 细胞分泌的 PTHrP 被发现能调节邻近的 PCa 细胞的 p38/MAPK/HSP27 信号,而这些信号分子的激活能够通过增加 AR 的核易位与上调 p21 来影响 AR 的活性,最终导致包括多西他赛在内的许多抗肿瘤药物耐药。Ketteler 等^[47]研究发现整合膜蛋白 caveolin-1 缺失型细胞的 ASase 活性和神经酰胺生成增加,导致 MAPK/HSP27/AKT 信号传导途径改变,最终使肿瘤细胞的凋亡敏感性增强,达到逆转耐药效果。此外,有研究发现 HSP27 能够与真核翻译起始因子 4E(eIF4E)相互作用,减少 eIF4E 的泛素化和蛋白酶体降解,保护蛋白质合成的起始过程,从而提高去势或化疗过程中细胞在应激状态下的存活率^[48]。Ziouziou 等^[49]通过 BRET 分析与分子模拟相结合的方法找到了一种 2,3-二氧吩嗪类衍生物,它能够有效地抑制肿瘤细胞活性并通过干扰 HSP27/eIF4E 相互作用而增加化疗敏感性。

3.1.4 促进细胞迁移和侵袭 HSP27 的表达增加与前列腺癌发展为易转移扩散的 CRPC 有关。有研究报道 HSP27 能够通过翻译控制 PCa 中的相关肿瘤蛋白(如 TCTP)表达,从而促进肿瘤恶性发展^[41]。并且 HSP27 能够促进前列腺癌细胞的转移,通过 MMP-2 增加细胞侵袭性^[50]。例如, Lee 等^[51]发现 HSP27 能够调控前列腺癌中 TGF- β 通路增强 MMP-2 的活性,并通过调节 STAT3 依赖性 MMP-2 表达来增强细胞迁移和侵袭。并且,由 EGF 诱导的 AKT、GSK3 β 磷酸化以及 β -catenin 核转运需要 HSP27 参与,沉默 HSP27 能够降低 β -catenin 的 EGF 依赖性磷酸化,增强 β -catenin 的泛

素化和降解,阻止 β -catenin 核易位及与 Slug 启动子的结合,进而调节前列腺癌中 EGF/ β -catenin 介导的上皮间质转化(EMT)过程^[52]。此外, HSP27 还能够通过激活 IL-6-STAT3-Twist 信号通路来调节 EMT^[53]。

3.2 HSP27 作为前列腺癌的预后标志物

虽然 HSP27 在各种肿瘤类型中都有表达,但许多研究认为 HSP27 是 PCa 的一个独特而重要的标志物。HSP27 在 PCa 细胞中的表达增加间接反映了肿瘤的转移趋势以及不良的预后状态。最近的蛋白组学研究表明, HSP27、ALDH6A1 与抗增殖蛋白可作为 3 种生物标志物来监测前列腺肿瘤早期和晚期的状态变化^[54]。在局部进展性 PCa 患者中发现 HSP27 的高表达与预后不良有关,即使在缺乏典型 ETS 基因重排的病例中也有发生 CRPC 的高风险^[43,55]。HSP27 在大量 CRPC 病例中持续过表达,并且很多病人在雄激素剥夺治疗后 HSP27 水平也出现了相应的升高^[56]。

3.3 以 HSP27 为靶点的前列腺癌治疗方法

与 HSP90 和 HSP70 不同, HSP27 由于其结构中缺少 ATP 结合域,不适合作为小分子抑制剂的直接作用靶点。其他靶向机制,如 Dong 等^[57]将 HSP27 作为 CRPC 的治疗靶标,把 siRNA 压制成纳米颗粒,制造出两亲性磷脂肽树状聚合物(AmPPDs)保护 siRNA 靶向 HSP27 而不被酶降解。反义核苷酸也被运用其中,通过与 HSP27 的 mRNA 结合阻止其翻译,从而抑制 HSP27 在 PCa 细胞中的表达,达到抑制肿瘤的作用。例如, OGX-427 是一种作用于 HSP27 的反义寡核苷酸,能够促进 LNCaP 细胞中 AR 的降解,经 OGX-427 处理的 LNCaP 细胞异种移植的小鼠肿瘤细胞凋亡增加,转移潜能降低,且血清 PSA 水平显著降低^[53]。研究发现包括自噬抑制剂在内的 PCa 治疗组合方案既能增强 OGX-427 的促凋亡作用,又能抑制肿瘤的生长,提示自噬很可能是 HSP27 耗竭的代偿反应^[58]。

Nappi 等^[59]发现 12 个 HSP27 二聚体可组成球形单体复合物,在其末端结构域之间存在由丝氨酸残基组成的磷酸化口袋,通过荧光共振能量转移(FRET)和荧光偏振(FP)分析的组合筛选鉴定出伊维菌素(IVM)。IVM 能够特异性结合 HSP27 复合物的磷酸化口袋,抑制 MAPKAP2 介导的 HSP27 磷酸化和解聚,进而阻断 HSP27 调节的存

活信号及癌蛋白相互作用,在前列腺癌和EGFR/HER2驱动的肿瘤模型中增强了抗AR和抗EGFR药物的活性。

HSP27作为伴侣分子协助前列腺癌中AR的核转位与功能激活,并促进AKT的磷酸化,而AR与AKT信号网络在前列腺癌糖酵解作用中发挥着重要作用^[60]。最近研究发现汉黄芩素类衍生药物FV-429能够通过影响p-HSP27与AR间的相互作用,抑制AR入核与磷酸化激活,并扰乱AKT/HK2调控的前列腺癌糖酵解功能,进而促使前列腺癌细胞代谢紊乱与凋亡,达到抑制肿瘤效果。

近年来,靶向HSP27寡聚化方法的出现使以HSP27为靶点的治疗有更多的选择,像zerumbone(ZER)这样的小分子通过其半胱氨酸残基的交联导致HSP27的二聚改变,从而抑制HSP27低聚化,增加肿瘤细胞对放疗的敏感性^[61]。利用计算药物重新定位的方法,Heinrich等^[62]识别出6种化合物,其中5种可以结合HSP27并限制其伴侣活性,体外研究表明这些化合物具有减弱肿瘤细胞耐药的作用,这些方法可能适用于今后PCa的靶向治疗研究。

4 结 论

HSP27在肿瘤发生中发挥重要作用,并且与前列腺癌转移以及去势耐药相关,可作为潜在的临床生物标志物,用于前列腺癌患者的诊断和预后标记。此外,HSP27还可作为前列腺癌治疗的潜在靶点,有助于新型化疗药物的开发。

然而,现阶段研究还没有完全解释清楚肿瘤细胞和正常细胞对HSP的不同需求,而进一步的研究可以为开发更有效、毒性更小的新型抗肿瘤HSP27抑制剂找到一个治疗窗口。现研究开发的一些HSP抑制剂缺乏令人满意的抗肿瘤活性,且具有一定的器官毒性,而对一种HSP的抑制可能会刺激其他HSP过度表达,从而减弱单一HSP抑制剂的抑制作用。例如,HSP27的抑制会刺激热休克反应,导致其他HSPs的过表达。因此,联合使用不同的HSPs抑制剂可能是提高肿瘤治疗疗效的一种良好策略,而进一步了解HSP27的功能和分子机制对于提高前列腺癌诊断的准确性和开发更有效的化疗药物具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Calderwood SK, Gong J. Heat shock proteins promote cancer: it's a protection racket[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, **41**(4): 311–323.
- [2] Saini J, Sharma PK. Clinical, prognostic and therapeutic significance of heat shock proteins in cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, **19**(13): 1478–1490.
- [3] Wu JM, Liu TE, Rios Z, et al. Heat shock proteins and cancer[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, **38**(3): 226–256.
- [4] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2014, **64**(4): 252–271.
- [5] Conteduca V, Jayaram A, Romero-Laorden N, et al. Plasma androgen receptor and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, **75**(3): 368–373.
- [6] Boumahdi S, de Sauvage FJ. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, **19**(1): 39–56.
- [7] Hoter, Rizk, Naim. The multiple roles and therapeutic potential of molecular chaperones in prostate cancer[J]. *Cancers*, 2019, **11**(8): 1194.
- [8] Yun CW, Kim HJ, Lim JH, et al. Heat shock proteins: agents of cancer development and therapeutic targets in anti-cancer therapy[J]. *Cells*, 2019, **9**(1): 60.
- [9] Carra S, Alberti S, Arrigo PA, et al. The growing world of small heat shock proteins: from structure to functions[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, **22**(4): 601–611.
- [10] Katsogiannou M, Ziouziou H, Karaki S, et al. The hallmarks of castration-resistant prostate cancers[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, **41**(7): 588–597.
- [11] Haslbeck M, Weinkauff S, Buchner J. Small heat shock proteins: simplicity meets complexity[J]. *J Biol Chem*, 2019, **294**(6): 2121–2132.
- [12] Jegou G, Hazoumé A, Seigneure R, et al. Targeting heat shock proteins in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, **332**(2): 275–285.
- [13] Cayado-Gutiérrez N, Moncalero VL, Rosales EM, et al. Down-regulation of HSP27 (HSPB1) in MCF-7 human breast cancer cells induces upregulation of PTEN[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2013, **18**(2): 243–249.
- [14] Abisambra JF, Blair LJ, Hill SE, et al. Phosphorylation dynamics regulate HSP27-mediated rescue of neuronal plasticity deficits in tau transgenic mice[J]. *J Neurosci*, 2010, **30**(46): 15374–15382.
- [15] Chatterjee S, Burns TF. Targeting heat shock proteins in cancer: a promising therapeutic approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(9): 1978.
- [16] Gibert B, Simon S, Dimitrova V, et al. Peptide aptamers: tools to negatively or positively modulate HSPB1 (27) function[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, **368**(1617): 20120075.

- [17] Yu L, Yuan X, Wang D, *et al.* Selective regulation of p38 β protein and signaling by integrin-linked kinase mediates bladder cancer cell migration[J]. *Oncogene*, 2014, **33**(6): 690–701.
- [18] Zhao M, Shen F, Yin YX, *et al.* Increased expression of heat shock protein 27 correlates with peritoneal metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. *Reprod Sci*, 2012, **19**(7): 748–753.
- [19] Thuringer D, Jegu G, Wettstein G, *et al.* Extracellular HSP27 mediates angiogenesis through Toll-like receptor 3[J]. *Faseb J*, 2013, **27**(10): 4169–4183.
- [20] O'Callaghan-Sunol C, Gabai VL, Sherman MY. Hsp27 modulates p53 signaling and suppresses cellular senescence [J]. *Cancer Res*, 2007, **67**(24): 11779–11788.
- [21] Zhang S, Hu YM, Huang YW, *et al.* Heat shock protein 27 promotes cell proliferation through activator protein-1 in lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, **9**(6): 2572–2576.
- [22] Hu WM, Wang JP, Luo GQ, *et al.* Proteomics-based analysis of differentially expressed proteins in the CXCR1-knockdown gastric carcinoma MKN45 cell line and its parental cell [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, **45**(10): 857–866.
- [23] Bruey JM, Ducasse C, Bonniaud P, *et al.* Hsp27 negatively regulates cell death by interacting with cytochrome C[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**(9): 645–652.
- [24] Li JY, Hu WX, Lan Q. The apoptosis-resistance in t-AUCB-treated glioblastoma cells depends on activation of Hsp27[J]. *J Neuro-oncol*, 2012, **110**(2): 187–194.
- [25] Liu CC, Chou KT, Hsu JW, *et al.* High metabolic rate and stem cell characteristics of esophageal cancer stem-like cells depend on the Hsp27-AKT-HK₂ pathway[J]. *Int J Cancer*, 2019, **145**(8): 2144–2156.
- [26] Kostenko S, Moens U. Heat shock protein 27 phosphorylation: kinases, phosphatases, functions and pathology [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(20): 3289–3307.
- [27] Dubrez L, Causse S, Borges Bonan N, *et al.* Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair[J]. *Oncogene*, 2020, **39**(3): 516–529.
- [28] Chine VB, Au NPB, Ma CHE. Therapeutic benefits of maintaining mitochondrial integrity and calcium homeostasis by forced expression of Hsp27 in chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, **130**: 104492.
- [29] Yin CF, Kao SC, Hsu CL, *et al.* Phosphoproteome analysis reveals dynamic heat shock protein 27 phosphorylation in tanshinone IIA-induced cell death[J]. *J Proteome Res*, 2020, **19**(4): 1620–1634.
- [30] Okuno M, Yasuda I, Adachi S, *et al.* The significance of phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(12): 14291–14299.
- [31] Guo Y, Ziesch A, Hocke S, *et al.* Overexpression of heat shock protein 27 (HSP 27) increases gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cells through S-phase arrest and apoptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, **19**(2): 340–350.
- [32] Kang DX, Choi HJ, Kang SJ, *et al.* Ratio of phosphorylated HSP27 to nonphosphorylated HSP27 biphasically Acts as a determinant of cellular fate in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2015, **27**(4): 807–817.
- [33] Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review [J]. *World J Mens Health*, 2019, **37**(3): 288–295.
- [34] Cano LQ, Lavery DN, Bevan CL. Mini-review: foldosome regulation of androgen receptor action in prostate cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, **369**(1/2): 52–62.
- [35] Zoubeidi A, Zardan A, Beraldi E, *et al.* Cooperative interactions between androgen receptor (AR) and heat-shock protein 27 facilitate AR transcriptional activity [J]. *Cancer Res*, 2007, **67**(21): 10455–10465.
- [36] Cinar B, Mukhopadhyay NK, Meng GY, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase-independent non-genomic signals transit from the androgen receptor to Akt1 in membrane raft microdomains [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282**(40): 29584–29593.
- [37] Ciccicarese C, Massari F, Iacovelli R, *et al.* Prostate cancer heterogeneity: discovering novel molecular targets for therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, **54**: 68–73.
- [38] Li J, Fu X, Cao S, *et al.* Membrane-associated androgen receptor (AR) potentiates its transcriptional activities by activating heat shock protein 27 (HSP27) [J]. *J Biol Chem*, 2018, **293**(33): 12719–12729.
- [39] Kiliccioglu I, Konac E, Dikmen AU, *et al.* Hsp-27 and NF- κ B pathway is associated with AR/AR-V7 expression in prostate cancer cells[J]. *Gene*, 2019, **697**: 138–143.
- [40] Zheng G, Zhang Z, Liu H, *et al.* HSP27-mediated extracellular and intracellular signaling pathways synergistically confer chemoresistance in squamous cell carcinoma of tongue [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(5): 1163–1175.
- [41] Baylot V, Katsogiannou M, Andrieu C, *et al.* Targeting TCTP as a new therapeutic strategy in castration-resistant prostate cancer[J]. *Mol Ther*, 2012, **20**(12): 2244–2256.
- [42] Azad AA, Zoubeidi A, Gleave ME, *et al.* Targeting heat shock proteins in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2015, **12**(1): 26–36.
- [43] Zoubeidi A, Zardan A, Wiedmann RM, *et al.* Hsp27 promotes insulin-like growth factor-I survival signaling in prostate cancer via p90Rsk-dependent phosphorylation and inactivation of BAD [J]. *Cancer Res*, 2011, **71**(14): 5054.
- [44] Hayashi N, Peacock JW, Beraldi E, *et al.* Hsp27 silencing coordinately inhibits proliferation and promotes Fas-induced apoptosis by regulating the PEA-15 molecular switch[J]. *Cell Death Differ*, 2012, **19**(6): 990–1002.
- [45] Aloy MT, Hadchity E, Bionda C, *et al.* Protective role of Hsp27 protein against gamma radiation-induced apoptosis and radiosensitization effects of Hsp27 gene silencing in different human

- tumor cells[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2008, **70**(2): 543–553.
- [46] Cui Y, Sun Y, Hu S, *et al.* Neuroendocrine prostate cancer (NEPCa) increased the neighboring PCa chemoresistance via altering the PTHrP/p38/Hsp27/androgen receptor (AR)/p21 signals[J]. *Oncogene*, 2016, **35**(47): 6065–6076.
- [47] Ketteler J, Wittka A, Leonetti D, *et al.* Caveolin-1 regulates the ASMase/ceramide-mediated radiation response of endothelial cells in the context of tumor-stroma interactions[J]. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(4): 228.
- [48] Andrieu C, Taieb D, Baylot V, *et al.* Heat shock protein 27 confers resistance to androgen ablation and chemotherapy in prostate cancer cells through eIF4E[J]. *Oncogene*, 2010, **29**(13): 1883–1896.
- [49] Ziouziou H, Andrieu C, Laurini E, *et al.* Targeting Hsp27/eIF4E interaction with phenazine compound: a promising alternative for castration-resistant prostate cancer treatment[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(44): 77317–77329.
- [50] Voll EA, Ogden IM, Pavese JM, *et al.* Heat shock protein 27 regulates human prostate cancer cell motility and metastatic progression[J]. *Oncotarget*, 2014, **5**(9): 2648–2663.
- [51] Lee JW, Kwak HJ, Lee JJ, *et al.* HSP27 regulates cell adhesion and invasion via modulation of focal adhesion kinase and MMP-2 expression[J]. *Eur J Cell Biol*, 2008, **87**(6): 377–387.
- [52] Cordonnier T, Bishop JL, Shiota M, *et al.* Hsp27 regulates EGF/ β -catenin mediated epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, **136**(6): E496–E507.
- [53] Shiota M, Bishop JL, Nip KM, *et al.* Hsp27 regulates epithelial mesenchymal transition, metastasis, and circulating tumor cells in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, **73**(10): 3109–3119.
- [54] Cho SY, Kang S, Kim DS, *et al.* HSP27, ALDH6A1 and prohibitin act as a trio-biomarker to predict survival in late metastatic prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, **38**(11): 6551–6560.
- [55] Foster CS, on behalf of the Trans Atlantic Prostate Group, Dodson AR, *et al.* Hsp-27 expression at diagnosis predicts poor clinical outcome in prostate cancer independent of ETS-gene rearrangement[J]. *Br J Cancer*, 2009, **101**(7): 1137–1144.
- [56] Lorient Y, Zoubeidi A, Gleave ME. Targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: beyond the androgen receptor[J]. *Urol Clin North Am*, 2012, **39**(4): 517–531.
- [57] Dong Y, Chen Y, Zhu D, *et al.* Self-assembly of amphiphilic phospholipid peptide dendrimer-based nanovectors for effective delivery of siRNA therapeutics in prostate cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2020, **322**: 416–425.
- [58] Kumano M, Furukawa J, Shiota M, *et al.* Cotargeting stress-activated Hsp27 and autophagy as a combinatorial strategy to amplify endoplasmic reticular stress in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, **11**(8): 1661–1671.
- [59] Nappi L, Aguda AH, Nakouzi NA, *et al.* Ivermectin inhibits HSP27 and potentiates efficacy of oncogene targeting in tumor models[J]. *J Clin Invest*, 2020, **130**(2): 699–714.
- [60] Martin PL, Yin JJ, Seng V, *et al.* Androgen deprivation leads to increased carbohydrate metabolism and hexokinase 2-mediated survival in Pten/Tp53-deficient prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2017, **36**(4): 525–533.
- [61] Kim JH, Jung YJ, Choi B, *et al.* Overcoming HSP27-mediated resistance by altered dimerization of HSP27 using small molecules[J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(33): 53178–53190.
- [62] Heinrich JC, Donakonda S, Haupt VJ, *et al.* New HSP27 inhibitors efficiently suppress drug resistance development in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(42): 68156–68169.

·本刊讯·

本刊编辑部参加学术活动宣传期刊

11月2号,医药大数据和人工智能学科研讨会暨理学院四十年院庆论坛第一次报告会在江宁理学院C116会议室召开,理学院师生100余人参加了本次活动。这是先进技术赋能药物研发的思考的一次学术交流盛会,与会专家学者充分交流前沿课题,分享研究成果,深入思考人工智能时代新药研发人员面临的挑战和机遇,《中国药科大学学报》编辑部参加了本次会议。

为了扩大本刊的影响力和吸引优质稿件,《中国药科大学学报》编辑部利用这次机会向与会专家重点宣传推介了本刊。通过宣传,参会代表对本刊表示出了极大的关注,纷纷前来领取宣传资料。编辑人员进行了征稿宣传,向与会专家发放期刊和工作历等宣传册子,会后主动向专家约稿。编辑部走到学术活动中主动宣传、组稿的工作作风受到广泛好评。

(本刊编辑部)