

• 肿瘤专栏 •

PON₃ 的生物学功能及其癌症相关的研究进展

刘海涛,张敏(综述),范理宏*(审校)

(上海市第十人民医院呼吸内科,上海 240000)

[摘要] 对氧磷酶 3(paraoxonase 3, PON₃)是对氧磷酶家族中定位细胞内的酶类成员,能调节线粒体中超氧阴离子的产生,同时参与内质网应激诱导的细胞凋亡。PON₃在部分人类肿瘤细胞中的表达水平呈现显著升高特征,并通过抗氧化作用防止癌细胞死亡,与癌症的发生发展有密切的联系。因此,PON₃可能成为治疗癌症的潜在靶点。本文通过综述近几年关于 PON₃生物学功能及癌症相关的研究,以期对癌症诊断及其治疗和预后提供新的思路。

[关键词] 肿瘤;诊断;治疗;生物学功能 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.08.004

[中图分类号] R345.61 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)08-0890-05

对氧磷酶 3(paraoxonase 3, PON₃)是对氧磷酶家族的重要成员,定位于细胞内,主要分布于内质网和线粒体,在氧化应激调控中发挥重要作用。本文综述近年来 PON₃的生物学功能及其在癌症中的研究进展,整合其在氧化应激调控、表观遗传修饰及肿瘤耐药中的作用,旨在为癌症诊断标志物的开发及靶向治疗策略的优化提供理论依据。通过解析 PON₃的多维功能网络,有望为恶性肿瘤的精准干预开辟新方向。

1 PON₃ 的结构

PON₃位于7号染色体的长臂上(7q21.31-q22.1),约20 000,与PON1, PON2相邻^[1-2]。PON₃主要合成部位为肝脏,存在于携带胆固醇的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)中,在血浆中, PON₃与HDL和载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)结合后具有很强的抗氧化特性,能快速水解环状碳酸酯和内酯^[3]。该基因结构包含9个长度相近的外显子与8个内含子,其启动子区域不含TATA框^[4]。其编码蛋白由354个氨基酸构成,这些氨基酸序列在人、兔和小鼠物种间完全保守。研究证实, PON₃蛋白链的-41、

-238和-351位点存在3个高度保守的半胱氨酸残基^[5]。

2 PON₃ 的定位

PON₃在多种器官组织中广泛分布,其mRNA在肾脏和肝脏中处于高水平,而在肺、肝、胰腺、肠道及眼组织中亦可检测到蛋白存在^[6]。细胞特异性分析显示,该蛋白在软骨细胞呈低表达特征,而内皮细胞中几乎不表达。值得注意的是,实体瘤细胞被发现是PON₃的主要表达来源。亚细胞定位研究证实, PON₃特异性定位于内质网与线粒体,这种双重定位提示其可能通过调控内质网应激反应(如参与蛋白质折叠及氧化还原平衡)和线粒体功能(如介导抗凋亡作用)发挥生物学功能。

3 PON₃ 的生物学功能

内质网应激是由于未折叠和错误折叠蛋白增加而引起的一种疾病,会激活调节细胞死亡或存活的“未折叠蛋白反应”(unfolded protein response, UPR)^[7], PON₃通过调节钙稳态来防止内质网应激诱导的半胱天冬酶3活化^[8]。此外, PON₃可减少线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成,从而抑制线粒体促凋亡信号,如心磷脂的过氧化和细胞色素C的释放,最终使细胞免于死亡^[9]。

王晓玲等^[10]最先在对PON基因簇序列变异的系统筛查研究中发现了17个新的启动子区单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。并在PON₃基因中检测到-133 C>A多态性,该基因位于转录因子淋巴球功能性抗原1(lymphocyte

[收稿日期]2024-12-09

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(31770131);上海市科学技术委员会一带一路联合实验室项目(20400750600)

[作者简介]刘海涛(1997-),男,四川泸州人,同济大学附属上海市第十人民医院医学硕士研究生,从事呼吸内科疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:1300008@tongji.edu.cn

function-associated antigen 1, LFA-1) 的潜在结合位点, LFA-1 是细胞间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule, ICAM) 的受体, 由整合素 α L 链组成, 该链与 β -2 链结合形成^[11-12]。LFA-1 通过与 ICAM (如 HDL) 相互作用, 在白细胞细胞间黏附中起关键作用^[13-15]。尽管 LFA-1 与 APOA1 和丙酮酸激酶等几种肝脏特异性基因的启动子区域存在相互作用 (结合位点)^[16]。但迄今为止尚无关于 LFA-1 在 PON₃ 活性和表达调控中的作用的报道。因此 PON₃ 与 HDL 的关联和参与免疫应答可能为研究 HDL 免疫调节的进一步作用铺平道路, 特别是由其各自的 SNP 与 PON₃ 活性有着紧密联系, 毕竟 PON₃ 启动子表征对于理解其基因调控以阐明其在治疗中的作用是必要的。

目前已知 PON₃ 基因的 SNP 包括: C-567T、C-133-A、A-665G、C-746T、G-4105A、A-1091G、T-4970G 和 A-4984G^[17-21]。而人类 PON₃ 基因的 SNP 分别位于 99 位丙氨酸至丙氨酸和 107 位天冬氨酸至天冬酰胺^[22]。这些 SNP 的研究主要涉及对肝脏表达和阿托伐他汀- δ -内酯水解的影响, 对血清 PON₃ 浓度的影响, 对阿托伐他汀- δ -内酯水解的变化关联, 以及对动脉粥样硬化风险的相关性等, 然而值得注意的是, 尽管上述 SNP 位点已被证实与脂代谢调控 (如阿托伐他汀- δ -内酯水解活性变化) 及动脉粥样硬化风险存在关联, 其多态性特征在恶性肿瘤发生发展中的潜在作用机制仍有待阐明。PON₃ 能代谢花生四烯酸的衍生物如 5-羟基二十碳四酸、1,5-内酯和 4-羟基二十二碳六烯酸^[23], 并且在对氧磷酶家族中只有 PON₃ 能水解内酯, 如降脂他汀类药物、前药洛伐他汀和辛伐他汀, 以及利尿剂螺内酯坎利酮, 因此 PON₃ 具有内酯酶活性^[24]。PON₃ 还能穿过含有 HDL 的血脑屏障, 转移到特定的脑细胞类型, 并防止神经胶质细胞如少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞的脂质过氧化^[25]。有研究发现阿尔兹海默症的发病机制之一是期间脑部炎症导致神经胶质细胞产生 ROS, 导致 PON₃ 募集, 以发挥其抗氧化功能, 降低 ROS 水平并减少脂质过氧化^[26]。PON₃ 同时最具芳基酯酶活性, 但对

对氧磷和苯乙酸盐等合成底物缺乏有机磷酸酶活性^[27]。PON₃ 能高效水解 5,6-二羟基二十碳三烯酸内酯和环环氧环戊烯酮, 活性是 PON₁ 的 15 倍左右^[28]。PON₃ 也能催化钙离子^[29], 使其作为氧阴离子稳定底物和反应态。也正因如此, PON₃ 的活性位点大于 PON₂ 和 PON₁^[30]。最新的研究^[31]表明, 5-(3', 4'-二羟基苯基)- γ -戊内酯 [5-(3', 4'-Dihydroxyphenyl)- γ -Valerolactone, γ VL] 是 PON₃ 的底物, 并且能通过 Ca^{2+} 将 γ VL 转化为 5-(3', 4'-二羟基苯基)- γ -戊酸 [5-(3, 4-dihydroxyphenyl) pentanoic acid, γ VAs]。但 PON₃ 的生理底物尚不清楚, 如若研究出明确的反应底物, 这将更有效地辅助评估 PON₃ 作为治疗候选药物的潜力。国内也有一些研究发现 PON₃ 的生物学功能与疾病的发生发展有着密切的关联, 范志亮等^[32] 通过研究 PON₃ Ala99Ala 基因得出 PON₃ 的多态性并不会改变肌萎缩侧索硬化发生的易感性。但在多疾病如老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死, 罗德钦等^[33] 通过相关性分析及受试者工作特征曲线分析 (receiver operating characteristic curve, ROC) 得出这类疾病的患者的血糖波动会影响 PON₃ 的表达水平, 从而使病情恶化。王莹等^[34] 通过研究白内障患者的组织发现在转录组水平中 PON₃ 有较高表达, 引起氧化平衡失衡, 反映出 PON₃ 的基因多态性在白内障疾病中起到重要作用。

4 PON₃ 的表达与癌症

Schweikert 等^[35] 使用 TissueScan 癌症调查数据库, 通过 qRT-PCR 技术测定癌症组织与正常组织中 PON₃ cDNA 的表达水平发现, PON₃ 在卵巢、肾脏、淋巴和结肠肿瘤中表达量是正常组织的 2~3 倍。PON₃ 在胰腺、肺、膀胱等实体瘤中的表达水平较癌旁正常组织显著上调 (≥ 3 倍), 其中胃部及子宫恶性肿瘤的升高幅度尤为显著 (≥ 10 倍)。图 1 为基于 TCGA 数据库 (<http://timer.cistrome.org/>) 绘制有关 PON₃ 在不同肿瘤患者和正常人的表达情况。

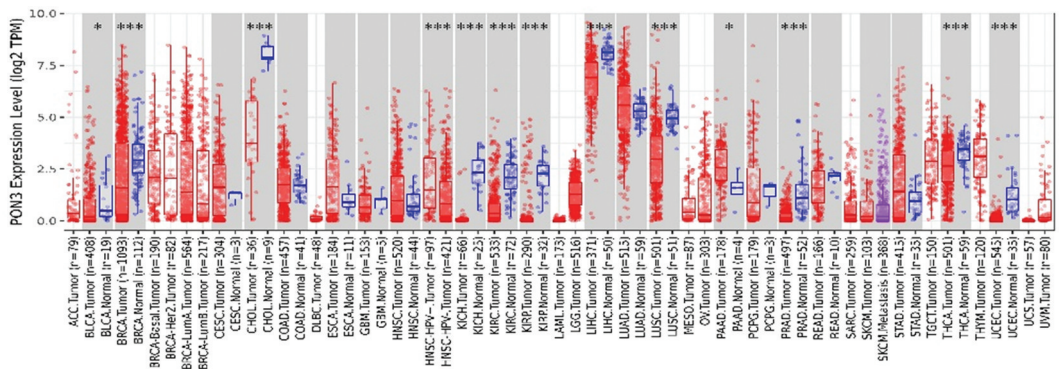


图 1 PON₃ 在不同肿瘤患者和正常人中的表达情况的比较
* P 值<0.05 ** P 值<0.001 与正常组织 PON₃ 表达水平比较

Giovanni Paolino 通过生物信息学研究黑色素瘤患者信息发现,与健康人群相比,II 期 CD81 的小细胞外囊泡中 PON₃ 显著增加。它可能存在支持小细胞外囊泡为黑色素瘤患者的早期诊断、转移行为预测、治疗和随访提供信息的潜力^[36]。而 Wouters 等^[37]通过多中心独立验证队列的临床黑色素瘤样本测序验证,证实 PON₃ 启动子区高度甲基化(甲基化水平>75%)与患者总生存期显著缩短独立相关,从而说明甲基化变化可能是研究黑色素瘤患者血清中游离 DNA 的靶标。Huang 等^[38]在耐药食管癌细胞系 K150 中也发现 PON₃ 被高度甲基化,使其表达下降,并通过体外和体内实验证明 PON₃ 的表达与 EC 细胞的耐药性呈负相关。PON₃ 的高甲基化可作为人类食管癌预后不良的标志物,但食管癌细胞中 PON₃ 调节的耐药性的详细机制需进一步研究阐明。Kitchen 等^[39]通过使用甲基化 BeadChip 阵列技术在全基因组范围内对高级别非肌层浸润性膀胱癌的队列中 DNA 甲基化进行了研究。与中低级别肿瘤中的甲基化水平和基因表达的比较,发现启动子甲基化与基因表达降低显著相关,这表明 PON₃ 可能成为进一步研究膀胱肿瘤背景下甲基化和表达降低的功能意义的重要靶标,但还需要进一步的研究来评估高级别非肌层浸润性膀胱癌的表现遗传变化的功能意义。还有研究人员通过临床样本的对比进行甲基化分析后发现了 PON₃ 的异常甲基化与结肠直肠癌的复发密切相关,并通过 5-FU 和 DNA 甲基化抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-azadC)进行相关的体外研究发现,PON₃ 可能成为化疗耐药患者的新的潜在治疗靶点^[40]。在口腔鳞状细胞癌的临床样本中发现 PON₃ 表达与 PI3K/Akt 下游基因 AP-1 表达呈正相关。AP-1 作为 PON₃ 的转录因子能上调 OSCC 中 PON₃ 的表达,并通过体内实验验证了 PON₃ 下调的动物模型中能降低肿瘤的大小重量,表明 PON₃ 在口腔鳞状

细胞癌恶性肿瘤中发挥着癌基因的作用^[41]。对根治性前列腺切除术患者的肿瘤组织进行 DNA 甲基化分析发现,吸烟导致 PON₃ 在内的 10 个 DNA 甲基化变化可能是吸烟与前列腺癌复发和死亡率相关的重要分子机制之一^[42]。而近期的随机对照研究发现手术切除前列腺癌中的恶性组织 PON₃ 水平升高,可减少氧化应激,表明 PON₃ 水平的测定可能是预测前列腺癌手术后复发的生物标志物^[43]。然而,所研究的标志物存在于人体的许多组织中,这项研究也因此缺乏组织特异性,因此还需要进一步的研究。Zhang 等^[44]通过蛋白质组学和生物信息学综合分析,研究了 24 例肝癌患者预后生物标志物的表达情况。发现 PON₃ 在内的新的生物标志物基因的高表达与较低肝肿瘤细胞分期/风险评分相关。因此,PON₃ 可能是肝细胞癌的潜在预后生物标志物,但仍需要进一步的基础研究来验证这一观点。李航等^[45]通过收集 50 例卵巢癌术后患者的样本,结合细胞及动物实验发现,miRNA-600 可以通过调控 PON₃ 抑制卵巢癌 OVCAR-3 细胞迁移。

5 展 望

PON₃ 在绝大多数癌症中都呈现高表达的状态,可以减少肿瘤细胞组织中的活性氧而阻止氧化应激的发生,促进肿瘤细胞的发生发展,减少肿瘤细胞的死亡。正因如此,PON₃ 也被认为是提高化疗敏感性和化疗成功率的一种潜在治疗靶点,同时也有望成为多种癌症疾病的预后生物指标。但目前关于 PON₃ 与癌症的研究较少,大部分依赖于生物信息学分析及甲基化的前期研究中,因此还需要开展进一步基础和临床实验的研究,通过阐明其药理药代学的作用以研发出针对 PON₃ 的治疗癌症的靶向药。

[参考文献]

- [1] Mohammed CJ, Lamichhane S, Connolly JA, et al. A PON for all seasons: Comparing paraoxonase enzyme substrates, activity and action including the role of PON3 in health and disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3):590.
- [2] Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, et al. Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 259(Pt B):51-62.
- [3] Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(4):542-547.
- [4] Campo S, Sardo AM, Campo GM, et al. Identification of paraoxonase 3 gene (PON3) missense mutations in a population of southern Italy[J]. *Mutat Res*, 2004, 546(1/2):75-80.
- [5] Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11(5):412-419.
- [6] Witte I, Altenhöfer S, Wilgenbus P, et al. Beyond reduction of atherosclerosis: PON2 provides apoptosis resistance and stabilizes tumor cells[J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(1):e112.
- [7] Sutandy FXR, Gößner I, Tascher G, et al. A cytosolic surveillance mechanism activates the mitochondrial UPR[J]. *Nature*, 2023, 618(7966):849-854.
- [8] Horke S, Witte I, Wilgenbus P, et al. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation [J]. *Circulation*, 2007, 115(15):2055-2064.
- [9] Witte I, Foerstermann U, Devarajan A, et al. Protectors or traitors: The roles of PON2 and PON3 in atherosclerosis and cancer[J]. *J Lipids*, 2012, 2012:342806.
- [10] 王晓玲, 范中杰, 黄建凤, 等. PON 基因簇序列变异筛查研究[J]. *遗传*, 2005, 27(4):539-543.
- [11] Afsharinoori F, Forouzandeh Moghadam M. Isolation and characterization of a novel single-chain variable fragment (scFv) against lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) using phage display method[J]. *Med Oncol*, 2023, 41(1):15.
- [12] Hu Y, Duan Y, Salaita K. DNA nanotechnology for investigating mechanical signaling in the immune system[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(30):e202302967.
- [13] Niu T, Li Z, Huang Y, et al. LFA-1 knockout inhibited the tumor growth and is correlated with treg cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):233.
- [14] Shi H, Shao B. LFA-1 activation in T-Cell migration and immunological synapse formation [J]. *Cells*, 2023, 12(8):1136.
- [15] Hickman A, Koetsier J, Kurtanich T, et al. LFA-1 activation enriches tumor-specific T cells in a cold tumor model and synergizes with CTLA-4 blockade[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13):e154152.
- [16] Wang J, Lenardo MJ. Essential lymphocyte function associated 1 (LFA-1): Intercellular adhesion molecule interactions for T cell-mediated B cell apoptosis by Fas/APO-1/CD95[J]. *J Exp Med*, 1997, 186(7):1171-1176.
- [17] Priyanka K, Singh S, Gill K. Paraoxonase 3: Structure and its role in pathophysiology of coronary artery disease [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12):817.
- [18] Aragonès G, Guardiola M, Barreda M, et al. Measurement of serum PON-3 concentration: Method evaluation, reference values, and influence of genotypes in a population-based study [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(5):1055-1061.
- [19] Sanghera DK, Manzi S, Minster RL. Genetic variation in the paraoxonase-3 (PON3) gene is associated with serum PON1 activity[J]. *Ann Hum Genet*, 2008, 72(1):72-81.
- [20] Erlich PM, Lunetta KL, Cupples LA. Polymorphisms in the PON gene cluster are associated with Alzheimer disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15:77-85.
- [21] Riedmaier S, Klein K, Winter S, et al. Paraoxonase (PON1 and PON3) polymorphisms: Impact on liver expression and atorvastatin-lactone hydrolysis[J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2:41.
- [22] Mahrooz A, Mackness M. Epigenetics of paraoxonases [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(4):200-205.
- [23] Taler-Verčič A, Goličnik M, Bavec A. The structure and function of paraoxonase-1 and its comparison to paraoxonase-2 and -3[J]. *Molecules*, 2020, 25(24):5980.
- [24] Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, et al. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43):33435-33442.
- [25] Zimetti F, Adorni MP, Marsillach J, et al. Connection between the altered HDL antioxidant and anti-inflammatory properties and the risk to develop Alzheimer's disease: A narrative review[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6695796.
- [26] Salazar JG, Marsillach J, Reverte I, et al. Paraoxonase-1 and -3 protein expression in the brain of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3):339.
- [27] Rosenblat M, Draganov D, Watson CE, et al. Mouse macrophage paraoxonase 2 activity is increased whereas cellular paraoxonase 3 activity is decreased under oxidative stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3):468-474.
- [28] Cavallero A, Puccini P, Aprile V, et al. Presence, enzymatic activity, and subcellular localization of paraoxonases 1, 2, and 3 in human lung tissues [J]. *Life Sci*, 2022, 311(Pt A):121147.
- [29] Khalaf FK, Connolly J, Khatib-Shahidi B, et al. Paraoxonases at the heart of neurological disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8):6881.

- [30] Teiber JF, Xiao J, Kramer GL, et al. Identification of biologically active δ -lactone eicosanoids as paraoxonase substrates[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 87-92.
- [31] Momma TY, Kuhnle GGC, Fong RY, et al. 5-(3', 4'-Dihydroxyphenyl)- γ -Valerolactone is a substrate for human paraoxonase: A novel pathway in flavan-3-ol metabolism[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(17): e2300281.
- [32] 范志亮, 李春岩, 姜虹, 等. PON3Ala99Ala 基因多态性与散发性肌萎缩侧索硬化易感性关联研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(11): 661-664.
- [33] 罗德钦, 刘婷婷, 熊青, 等. 老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动幅度对 vWF、血小板活化指标、PON3、ApoA1 表达及预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(13): 3104-3108.
- [34] 王莹, 王雨, 孙鹏飞, 等. PON2 和 PON3 基因多态性与白内障发病的相关性研究[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(9): 1482-1484.
- [35] Schweikert EM, Devarajan A, Witte I, et al. PON3 is upregulated in cancer tissues and protects against mitochondrial superoxide-mediated cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(9): 1549-1560.
- [36] Paolino G, Huber V, Camerini S, et al. The fatty acid and protein profiles of circulating CD81-positive small extracellular vesicles are associated with disease stage in Melanoma patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4157.
- [37] Wouters J, Vizoso M, Martinez-Cardus A, et al. Comprehensive DNA methylation study identifies novel progression-related and prognostic markers for cutaneous melanoma[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 101.
- [38] Huang D, Wang Y, He Y, et al. Paraoxonase 3 is involved in the multi-drug resistance of esophageal cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 168.
- [39] Kitchen MO, Bryan RT, Emes RD, et al. Quantitative genome-wide methylation analysis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Epigenetics*, 2016, 11(3): 237-246.
- [40] Baharudin R, Ab Mutalib NS, Othman SN, et al. Identification of predictive DNA methylation biomarkers for chemotherapy response in colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 47.
- [41] Zhu L, Shen Y, Sun W. Paraoxonase 3 promotes cell proliferation and metastasis by PI3K/Akt in oral squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 712-717.
- [42] Shui IM, Wong CJ, Zhao S, et al. Prostate tumor DNA methylation is associated with cigarette smoking and adverse prostate cancer outcomes[J]. *Cancer*, 2016, 122(14): 2168-2177.
- [43] Bedir F, Kocatürk H, Altay MS, et al. Serum paraoxonase 1 and 3 activities in benign and malignant diseases of the prostate and changes in levels following robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(8): 1872-1878.
- [44] Zhang Q, Xiao Z, Sun S, et al. Integrated proteomics and bioinformatics to identify potential prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 2307-2317.
- [45] 李航, 杨蝶, 刘慧芝. 微小 RNA-600 在卵巢癌组织的表达及其靶向调控对氧磷酶 3 对卵巢癌细胞株 OVCAR-3 侵袭和迁移的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(19): 2357-2361, 2368.

(本文编辑: 刘斯静)