

SMARCA 4/BRG1缺失影响SWI/SNF功能 导致肺部恶性肿瘤的临床研究进展

徐晓婉¹ 杨紫娟¹ 刘志波^{2*}

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海红十字医院肿瘤内科 青海西宁 81000

摘要: SMARCA 4 缺失型肺部肿瘤 (SMARCA 4-deficient lung cancer) 属于一种罕见的原发于肺的恶性上皮肿瘤, 具有转移早、恶性程度较高、预后差、生存率低等特点。SMARCA 4 是一种肿瘤抑制因子, 位于19号染色体短臂, 具有调控基因表达, 分化和转录的功能。SWI/SNF 染色质重组复合物, 是一个还含有多个亚基的多蛋白复合体, 通过核小体拓扑结构调节转录, 从而影响染色质修复和调控细胞的增殖分化, SMARCA 4/BRG 1 可以激活SWI/SNF 复合物, 由此可见SMARCA 4/BRG 1 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。

关键词: SMARCA 4; 非小细胞肺癌; 综述

说明

SMARCA4 (也称为BRG1) 是SWI/SNF染色质重塑复合体的核心ATP酶亚基之一。它通过进行ATP依赖的染色质重塑过程来调控基因转录活性。其主要功能是改变染色质的构象, 从而在基因表达、细胞周期控制、DNA修复、细胞分化和增殖等过程中以根本的方式影响DNA的可接近性^[1]。SMARCA4的活性在多种生理过程中至关重要, 因为它不仅在细胞周期的特定节点上调节特定基因的表达, 还参与肿瘤抑制基因和癌基因的动态控制, 确保细胞的正常生长和分化。在非小细胞肺癌中, SMARCA4的突变和表达减少十分常见, 并与恶性进展密切相关。SMARCA4的突变导致其在染色质重塑中的功能丧失, 从而影响正常的基因表达调控过程。更具体地说, 缺乏SMARCA4蛋白使得肿瘤细胞失去了对细胞周期调控的精细控制, 进而加速其分裂和增殖, 促进肿瘤的恶性进展^[2]。除了影响细胞增殖外, SMARCA4的突变还影响肿瘤内的免疫环境。之前的研究表明, SMARCA4的缺失与非小细胞肺癌中的免疫逃逸现象相关, 尤其是在PD-L1表达减少和肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 活性下降的情况下。在这些情况下, 肿瘤细胞可能进一步逃避宿主免疫系统。这一特性使得缺乏SMARCA4的非小细胞肺癌患者通常对传统免疫治疗反应不佳。然而, 一部分高突变负荷的患者在接受PD-1抑制剂治疗时仍表现出一定的疗效^[3]。因此, SMARCA4不仅影响肿瘤细胞的增殖和生长, 还通过调节肿瘤微环

境助长了免疫逃逸^[4]。SMARCA4的另一个重要作用是参与DNA损伤修复。SMARCA4通过染色质重塑复合体参与DNA修复, 并在非同源末端连接 (NHEJ) 介导的双链断裂 (DSB) 修复通路中发挥关键作用。其突变或缺失可能使肿瘤细胞更容易积累遗传损伤, 从而增加肿瘤的遗传不稳定性 and 变异性。因此, 缺乏SMARCA4的细胞对累积的DNA损伤更具耐受性, 这可能进一步促进肿瘤的发展^[5]。这一发现不仅有助于理解SMARCA4在癌变中的作用, 也为开发针对SMARCA4缺失的DNA损伤修复抑制剂提供了理论基础。SMARCA4在肺癌中的失活和异常表达可能通过多种机制影响肿瘤的发生、进展和对治疗的反应。这可能通过改变染色质结构和基因表达直接促进肿瘤细胞的增殖, 同时通过改变免疫微环境间接促进肿瘤的生存。因此, 作为一个肿瘤抑制基因, SMARCA4在非小细胞肺癌中的突变或表达丧失不仅是肿瘤发生的关键驱动因素, 也是潜在的治疗靶点。

一、SMARCA4缺失对免疫检查点抑制剂的影响

SMARCA4是SWI/SNF染色质重塑复合体的核心亚单位, 对维持染色质稳定性和细胞基因调控至关重要。该复合体的缺失或失活会导致染色质重塑异常, 进而引发细胞周期调控、DNA损伤修复和抗肿瘤免疫反应中的基因表达异常^[6]。在非小细胞肺癌中, SMARCA4的突变或表达丧失与肿瘤的侵袭性和耐药性高度相关, 主要影响免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的有效性, 包括PD-1/

PD-L1抑制剂。免疫检查点蛋白可以使肿瘤细胞逃避宿主的免疫清除，并抑制自然免疫反应。ICIs能够克服这些抑制信号，恢复细胞毒性T细胞的活性，以识别和摧毁癌细胞^[4]。在肿瘤免疫微环境中，SMARCA4的缺失通过多种机制调节免疫细胞的浸润和功能。有研究报告表明，SMARCA4的缺失与肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）活性降低和肿瘤细胞中PD-L1表达减少相关。这使得肿瘤细胞能够逃避免疫监视，从而削弱免疫检查点抑制剂的效果^[5]。类似地，失去SMARCA4的非小细胞肺癌患者通常具有较高的肿瘤突变负荷（TMB），这可能增加肿瘤细胞的抗原性，即增强免疫系统识别和杀死这些细胞的能力。在这种情况下，尽管PD-L1表达水平较低，一些SMARCA4缺失的患者仍可能对PD-1抑制剂产生临床反应^[7]。此外，SMARCA4的缺失最近被发现调节多个免疫相关信号通路。例如，有研究表明，SMARCA4的缺失下调了IFN- γ 信号通路中的关键因子，使得肿瘤细胞无法高效表达免疫相关基因，从而降低其免疫易感性^[8]。IFN- γ 信号通路对免疫检查点抑制剂的有效性至关重要，因为它通过上调PD-L1表达增强了靶向效果。因此，SMARCA4的缺失部分削弱了IFN- γ 信号通路，进一步抑制了PD-1/PD-L1抑制剂的有效性^[9]。因此，SMARCA4缺失对非小细胞肺癌患者的免疫检查点抑制剂疗效具有显著的影响，它不仅通过改变肿瘤的免疫微环境削弱了免疫反应，还通过多种机制阻碍免疫细胞的活性，使得肿瘤对免疫治疗的响应性降低。尽管如此，在高突变负荷的背景下，部分SMARCA4缺失患者仍可能对PD-1抑制剂产生一定的疗效反应，这表明在临床上对SMARCA4状态和TMB综合评估，结合个性化治疗方案，可能为这一亚型患者提供新的治疗机会。

二、免疫治疗和突变负荷在非小细胞肺癌中的应用

（一）突变负荷与免疫治疗效果的相关性

在非小细胞肺癌（NSCLC）免疫治疗中，肿瘤突变负荷（TMB）已成为非小细胞肺癌（NSCLC）中预测免疫检查点抑制剂疗效的重要生物标志物，并显示出临床实用性。高TMB的肿瘤通常具有更多的新抗原，这些新抗原能够更有效地刺激患者的免疫系统。在这种情况下，免疫系统的刺激将引发更强的免疫反应，从而使患者对PD-1/PD-L1抑制剂的敏感性提高。Rizvi等人^[10]首次发现TMB与免疫检查点抑制剂疗效之间存在正相关关系。他们的研究表明，在NSCLC患者中，高TMB患者接受PD-1抑制剂治疗后，其无进展生存期（PFS）和总生存

期（OS）显著优于低TMB患者。这一结果在Hellmann等人^[11]对240例晚期NSCLC患者的研究中得到了证实。研究显示，在接受nivolumab联合ipilimumab治疗的患者中，高TMB组的总生存率显著优于低TMB组。这些发现进一步巩固了TMB作为免疫治疗有效性生物标志物的潜力，因此在评估PD-1/PD-L1抑制剂疗效时具有重要意义。类似地，Goodman等人^[12]在多个肿瘤类型中进行了超过1000名患者的回顾性数据分析。总体而言，他们的研究显示，高TMB普遍与大多数肿瘤类型中PD-1和PD-L1抑制剂的临床获益相关。这项研究的重要性在于强调了TMB在不同肿瘤类型中的普适性，从而支持其作为广谱预测生物标志物的潜力。Samstein等人^[13]的研究进一步拓宽了TMB作为生物标志物的应用前景。他们分析了167例不同癌症患者的数据，得出结论认为，无论癌种，高TMB患者在接受免疫检查点抑制剂治疗后均有改善的生存率。这不仅确认了TMB的重要性，还表明其作为免疫治疗预测因子的广泛适用性。总之，来自不同研究的结果明确表明，肿瘤突变负荷（TMB）是定义NSCLC患者对免疫检查点抑制剂反应的关键预测生物标志物之一。同时，尽管TMB可能与其他生物标志物（如PD-L1表达水平）结合使用，以更好地个性化治疗方案，但其最终目标是提高患者的临床疗效和生存率。

（二）免疫治疗在特定遗传背景下的应用

特定的遗传背景在非小细胞肺癌（NSCLC）治疗中对免疫检查点抑制剂的疗效起着关键作用，因此，个性化治疗策略显得尤为必要。例如，EGFR和ALK突变在非吸烟的亚洲NSCLC患者中较为常见，但多项研究报告显示这些患者对PD-1/PD-L1抑制剂的反应较差。具体而言，EGFR突变激活了PI3K-AKT信号通路，抑制了抗肿瘤免疫反应，使肿瘤细胞能够逃避免疫攻击，从而削弱了免疫治疗的效果^[14, 15]。类似地，携带ALK重排的NSCLC患者对PD-1抑制剂的响应率也较低。这一相对低效被认为是ALK融合蛋白对肿瘤免疫微环境中关键因素的影响，尤其是通过降低肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）的活性，从而削弱免疫反应^[16]。另一方面，携带SMARCA4突变的NSCLC患者在免疫治疗中表现出更高的疗效。尽管这些患者通常显示低PD-L1表达，但其肿瘤往往具有较高的肿瘤突变负荷（TMB），这导致了更多新抗原的产生。这种情况促使更强的免疫反应，并增强了免疫检查点抑制剂的有效性^[3]。此外，STK11突变通常与免疫治疗的耐药性相关。研究表明，STK11突变降低了肿瘤微

环境中免疫细胞的活性和浸润,导致“冷肿瘤”表型的形成,进一步降低了PD-1抑制剂的疗效^[17]。因此,这为NSCLC治疗中特定遗传背景的分析 and 分类提供了明确的方法,从而优化免疫检查点抑制剂的疗效,同时减少不必要的副作用。这为患者提供了更具针对性的治疗,逐渐提高了生存率和生活质量。

三、新兴靶点与靶向治疗的进展

(一) 关键信号通路和靶向治疗

精准医学显著提升了非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗策略的发展。一般而言,该方法依赖于分子生物学技术,以识别特定的遗传突变并开发相应的治疗药物。例如,厄洛替尼和阿法替尼的应用显著改善了携带不同表皮生长因子受体(EGFR)突变的NSCLC患者的生存率。研究显示,这些EGFR抑制剂在携带Exon 19缺失和L858R突变的患者中能够显著延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[18, 19]。一旦发现ALK融合基因,便促进了针对ALK阳性NSCLC的各种靶向治疗的开发,包括克唑替尼以及更具效能的第二代和第三代ALK抑制剂,如塞瑞替尼和阿来替尼。这些药物有效靶向ALK驱动的信号通路,从而为患者提供了改善的治疗选择和结果^[20, 21]。相比之下,KRAS突变作为NSCLC中最常见的致癌事件之一,在靶向治疗方面一直面临挑战。然而,最近开发的KRAS G12C抑制剂苏马替尼为解决这一长期难题开辟了新途径。临床试验显示,苏马替尼在KRAS G12C突变的NSCLC患者中表现出良好的疗效^[22]。其他新型MET抑制剂,如卡帕替尼和特泊替尼,也在MET扩增和突变患者中展现了治疗潜力。这些药物有效解决了MET信号通路异常激活的问题,为NSCLC治疗开辟了新的可能性^[23, 24]。最后,达伯拉非尼与曲美替尼联合使用的方案在携带BRAF V600E突变的NSCLC患者中证明了通过多个信号通路节点增强治疗效果的策略的益处。实际上,这种联合疗法利用两种药物在不同信号通路上的协同作用,有效抑制了BRAF激酶的信号传递,从而为携带此突变的患者提供了显著的生存获益^[25]。

(二) 新兴治疗靶点的探索

在个性化医疗领域,对新兴靶点的研究确保了非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的快速进展。随着高通量基因测序和分子生物学技术的发展,研究人员发现了几个与难治性肺癌相关的新治疗靶点。TP53基因的突变广泛存在于多种癌症中,而NSCLC的突变率尤其高。TP53基因编码的肿瘤抑制蛋白在细胞周期调控和DNA修复中发挥

着关键作用。然而,这些突变可能导致其保护机制的功能丧失。近期研究表明,一些小分子可以恢复突变p53的功能或抑制其致病聚集,从而降低其致瘤效应^[26]。此外,STK11基因突变在NSCLC中也是常见的遗传改变,特别是在腺癌亚型中。STK11基因功能的丧失会导致肿瘤细胞的代谢改变以及对免疫微环境的适应性生长,从而显著增加对传统化疗的耐药性。研究人员正在探讨通过靶向与STK11基因相关的信号通路来提高携带STK11突变患者的治疗效果^[27]。与此同时,c-MET基因的扩增或突变被视为NSCLC中的另一个主要致癌因素。c-MET受体的异常激活和发展与NSCLC的进展密切相关,尤其是在基因扩增或跳跃突变的情况下。针对c-MET的临床应用,如卡马替尼和特泊替尼等MET抑制剂,显示出通过显著抑制c-MET介导的信号传导而带来的临床益处,从而改善患者的治疗结果^[23, 24]。在NSCLC中,新发现的致癌突变,尤其是在没有EGFR卡马替尼R突变或ALK重排的患者中,主要是RET融合基因。两种新型选择性RET抑制剂塞尔帕替尼和普拉替尼显示出高选择性和低毒性,并在RET阳性患者中取得了显著疗效^[28]。传统上,KRAS突变,特别是KRAS G12C突变,被认为是不可靶向的致癌突变。然而,随着索托拉西布的问世,这一看法发生了改变。这种首创药物成功阻断了该突变体的活性,从而成为该亚群患者的有效治疗选择^[22]。与此同时,尽管BRAF突变在NSCLC中的发生频率相对较低,V600E突变却为靶向治疗提供了可能。达伯拉非尼与曲美替尼的联合治疗有效阻断了BRAF激酶的活性,从而抑制了MAPK信号通路,显著延长了携带BRAF V600E突变患者的无进展生存期和总生存期^[25]。这些新兴靶点的研究不仅揭示了NSCLC的分子机制,还表明靶向特定的遗传改变能够提供更为精准的治疗选择,从而改善治疗效果,提高患者的生活质量。

四、结论及未来展望

本篇综述总结了SMARCA4及其相关基因在非小细胞肺癌(NSCLC)中的关键作用,特别是在染色质重塑、基因表达调控以及免疫逃逸等方面的重要影响。综述从分子机制层面深入剖析了SMARCA4的突变如何改变肿瘤细胞的生物学特性,从而加剧癌症的进展。尽管现有的研究揭示了SMARCA4突变在免疫治疗反应中的潜在调节作用,并初步展现了其作为新型治疗靶点的可行性,但尚存大量未知领域需进一步探索。未来的研究应聚焦于SMARCA4缺失如何具体影响肿瘤微环境的动态变化,

及其对免疫治疗和靶向治疗的长期疗效影响。此外，针对SMARCA4与其他分子通路的交互关系，深入揭示其对多维度治疗策略的调控作用，将有助于提高非小细胞肺癌的治疗效果和个体化医疗水平。随着精准医学和基因编辑技术的进步，开发出特异性更高、副作用更小的SMARCA4靶向治疗药物，或联合基于突变负荷（TMB）的免疫治疗方案，将为非小细胞肺癌患者提供更加有效的治疗选择。综上所述，SMARCA4作为一种重要的染色质重塑因子，其在非小细胞肺癌中的独特作用不仅为理解肿瘤发生机制提供了新的视角，也为制定更精准的治疗方案带来了机遇。未来通过大规模临床研究和更深入的分子生物学实验，SMARCA4在非小细胞肺癌治疗中的潜力有望得到全面验证和应用。

参考文献

- [1] WILSON B G, ROBERTS C W M. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(7): 481–92.
- [2] MEDINA P P, CARRETERO J, FRAGA M F, et al. Genetic and epigenetic screening for gene alterations of the chromatin-remodeling factor, SMARCA4/BRG1, in lung tumors [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 41(2): 170–7.
- [3] NAITO T, UMEMURA S, NAKAMURA H, et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(5): 1285–8.
- [4] HELMING K C, WANG X, ROBERTS C W M. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 309–17.
- [5] DYKHUIZEN E C, HARGREAVES D C, MILLER E L, et al. BAF complexes facilitate decatenation of DNA by topoisomerase IIalpha [J]. *Nature*, 2013, 497(7451): 624–7.
- [6] 吴娟, 黄曦, 李佳嘉, et al. SMARCA4缺失型非小细胞肺癌的SPP1表达及其与PD-L1的关系 [J]. *中国临床药理学与治疗学* [J]. 1–15.
- [7] BITLER B G, WU S, PARK P H, et al. ARID1A-mutated ovarian cancers depend on HDAC6 activity [J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(8): 962–73.
- [8] HOLSTEIN S A, MCCARTHY P L. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience [J]. *Drugs*, 2017, 77(5): 505–20.
- [9] SCHOENFELD A J, BANDLAMUDI C, LAVERY J A, et al. The Genomic Landscape of SMARCA4 Alterations and Associations with Outcomes in Patients with Lung Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5701–8.
- [10] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124–8.
- [11] HELLMANN M D, NATHANSON T, RIZVI H, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 843–52 e4.
- [12] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598–608.
- [13] SAMSTEIN R M, LEE C H, SHOUSHTARI A N, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 202–6.
- [14] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585–93.
- [15] JIANG T, ZHOU C, REN S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy [J]. *OncoImmunology*, 2016, 5(6).
- [16] RIZVI H, SANCHEZ-VEGA F, LA K, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(7): 633–41.
- [17] SKOULIDIS F, GOLDBERG M E, GREENAWALT D M, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822–35.
- [18] MOK T S, WU Y-L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or Carboplatin - Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma [J]. *New England Journal of Medicine*,

2009, 361(10): 947–57.

[19]SEQUIST L V, YANG J C-H, YAMAMOTO N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(27): 3327–34.

[20]SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167–77.

[21]KWAK E L, BANG Y-J, CAMIDGE D R, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(18): 1693–703.

[22]SKOULIDIS F, LI B T, DY G K, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371–81.

[23]PAIK P K, FELIP E, VEILLON R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14

Skipping Mutations [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 931–43.

[24]WOLF J, SETO T, HAN J Y, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 944–57.

[25]PLANCHARD D, SMIT E F, GROEN H J M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307–16.

[26]LEVINE A J, OREN M. The first 30 years of p53: growing ever more complex [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(10): 749–58.

[27]SKOULIDIS F, HEYMACH J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9): 495–509.

[28]DRILON A, OXNARD G R, TAN D S W, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 813–24.