

SUMO通路相关预后模型： 从跨癌证据到胰腺导管腺癌的分层与免疫治疗策略

海永平¹ 王海久^{2*}

1. 青海大学临床医学院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院普通外科 青海西宁 810000

摘要：小泛素样修饰物（SUMO）通路通过调控染色质稳定性、DNA修复、细胞周期及免疫信号，在多种肿瘤的发生发展中发挥核心作用，其在胰腺导管腺癌（PDAC）中的异常激活尤为显著。近年来，基于SUMO相关基因的预后模型在多癌种中不断涌现，为理解肿瘤异质性及开展风险分层提供了新的思路。本文系统整合跨癌种证据，梳理SUMO通路在肿瘤生物学、免疫调控与治疗响应中的关键环节，并总结已报道的SUMO相关预后模型的构建策略与验证特点。结合现有PDAC研究，我们进一步讨论了SUMO通路在PDAC亚型识别、免疫微环境重塑及靶向治疗（如TAK-981）中的潜在应用价值。综述认为，SUMO通路在预后评估、机制研究及免疫治疗策略开发方面均具有重要转化潜力，但模型的外部验证、一致化构建流程及机制深度仍需进一步加强，以推动其在PDAC中的规范化应用。

关键词：SUMO通路；预后模型；胰腺导管腺癌；免疫微环境；TAK-981

引言

胰腺导管腺癌（PDAC）是预后最差的恶性肿瘤之一，其5年生存率仅约10%左右，且发病率仍在逐年上升^[1]。临床上PDAC不仅缺乏有效的早期诊断手段，在大多数患者确诊时已属局部晚期或转移期，而且目前常用的TNM分期和CA19-9等指标在精确预测个体预后、反映真实生物学恶性程度以及指导治疗方案选择方面仍显不足，很难满足异质性突出的PDAC人群管理需求。因此，探索新的分子预后模型，以更好地对PDAC患者进行风险分层，进而为个体化综合治疗和随访策略提供依据，已成为当前研究的重要方向^[2]。

近年研究越来越关注小泛素样修饰（small ubiquitin-like modifier, SUMO）通路对肿瘤发生发展的调控作用。SUMOylation是指SUMO蛋白共价结合到底物蛋白的可逆修饰过程，在细胞周期、DNA损伤修复和转录调控等方面发挥关键作用。越来越多证据表明，SUMO通路的异常激活与多种癌症的侵袭性、生长优势及治疗抵抗密切相关^[3]。尤其值得关注的是，SUMO通路可能通过干扰I型干扰素（IFN-I）信号等机制重塑肿瘤免疫微环境，促进肿瘤免疫逃逸，从而影响患者预后^[4]。在此背景下，本文将综述跨癌种关于SUMO通路及肿瘤预后的研究证据，重点讨论PDAC中SUMOylation相关预后模型的构建及其对肿瘤免疫微环境（tumor

microenvironment, TME）的影响，最后探讨靶向SUMO通路的PDAC治疗策略及未来展望。

一、跨癌种SUMO通路及预后关联的研究进展

在多种实体瘤中，SUMOylation水平的异常升高往往提示更具侵袭性的生物学行为和更差的预后。相关研究通常基于大样本转录组队列，通过无监督聚类、Cox回归及风险评分构建等方法，利用SUMO相关基因的表达差异对患者进行分层和预后评估，从而在群体层面勾勒出“SUMO高活化亚型”的生物学轮廓^[5]。例如，在结直肠癌中，基于SUMOylation相关基因表达模式可将患者分为不同亚型：SUMO通路高活化的亚型预后较差，伴随免疫抑制的微环境特征^[5]。肺癌的研究也报道了类似现象——SUMO相关基因的高风险评分组显示总生存率显著降低，其中8基因组成的SUMO预后签名可有效预测肺腺癌患者的预后^[6]，另有研究提出两个SUMO通路基因可构成简化的风险模型，用于非小细胞肺癌的生存预测，便于在不同队列间进行验证与迁移^[7]。在肝细胞癌中，SUMO通路活性与细胞周期驱动基因的异常上调和患者生存不良密切相关，也已有相应的预后模型报道，并显示出与肿瘤分期及增殖表型的关联^[8]。

这些跨癌种的生物信息学分析一致揭示：SUMO通路高活跃的肿瘤往往具有更恶性的表型和免疫抑制倾向，

提示SUMOylation可能是影响肿瘤演进与预后的共同关键因素之一^[9]。有学者在综述中进一步指出,抑制SUMO通路或可作为抗肿瘤免疫的新策略,因为SUMO修饰参与了先天免疫信号的负调控,解除这一“刹车”可能增强机体对肿瘤的免疫监视和效应细胞浸润^[4]。总的来说,这些跨癌种证据不仅为在PDAC中研究SUMO通路的预后意义和治疗靶向价值提供了重要线索,也为后续构建兼顾生存结局和免疫表型的SUMO相关预后模型提供了方法学参考。

二、PDAC中SUMO通路的作用机制与预后意义

针对PDAC的研究逐步揭示了SUMO通路在肿瘤进展中的关键作用。Schneeweis等[1]的综述首先系统整合了PDAC领域有关SUMOylation的零散证据,提出PDAC细胞中致癌基因MYC的异常激活可能在一定程度上依赖SUMO通路,以维持细胞对复制压力和DNA损伤的耐受,这意味着可以通过靶向SUMO上游酶(如SUMO E1激活酶或E2结合酶)来削弱MYC驱动的肿瘤效应。在此基础上,后续实验研究进一步提供了直接证据:Biederstädt等^[9]报道,PDAC中存在一个MYC高表达且SUMO通路共激活的分子亚型,该亚型患者预后不良,肿瘤呈现典型的basal-like表型,并伴有对常规治疗的耐受倾向。令人关注的是,这类PDAC细胞对SUMO E1抑制剂高度敏感:在体外给予SUMO E1小分子抑制剂(如ML-792)可诱导显著的G2/M期细胞周期阻滞和肿瘤细胞凋亡,在患者源性肿瘤类器官和原代细胞模型中也观察到类似的抑制效果^[9]。这一系列结果提示,SUMO通路可能构成PDAC,尤其是MYC驱动型PDAC的潜在脆弱性漏洞,靶向SUMOylation有望对这部分恶性程度高的肿瘤产生相对选择性的杀伤作用。

除了促进肿瘤细胞增殖和存活,SUMO通路在PDAC中的另一个重要影响方面是调控肿瘤的免疫微环境。Duan等通过对TCGA-PAAD数据的生物信息学分析发现,PDAC组织中SUMO家族基因(如SUMO1/2)的高表达伴随多种免疫检查点分子水平的升高以及T细胞浸润程度的降低,反映出SUMO通路活化可能驱动了PDAC的免疫逃逸状态^[2]。进一步的功能富集分析和药物敏感性预测也表明,高SUMO表达的PDAC更倾向于富集细胞周期、DNA修复等增殖相关通路,并可能对放疗产生一定耐受,而抑制SUMO相关通路有潜力提高对常规化疗药物的敏感性^[2]。这些结果从患者肿瘤样本的大数据层面指示:SUMOylation异常高活的PDAC往往形成“冷肿瘤”型免疫微环境,提示可通过干预SUMO通路来改变肿瘤-免疫相互作用,从而改善疾病结局。

三、基于SUMOylation的PDAC预后模型构建与分层

鉴于SUMO通路在PDAC恶性进程和免疫调控中的作用,研究者开始尝试将SUMO相关分子纳入预后模型,以改进对患者预后的风险评估。Wang等^[10]最近构建了一个基于SUMO化底物编码基因的PDAC预后评分模型(称为“Sscore”)。他们首先整合TCGA与GTEX数据库,鉴定出PDAC肿瘤组织中相对于正常胰腺显著差异表达的SUMO底物编码基因(DE-SSEGs),在此基础上通过LASSO回归和Cox回归逐步筛选出三个与总体生存显著相关的关键基因(CDK1、AHNAK2和SAFB2),并据此构建加权风险评分公式,用于计算每例患者的Sscore。多队列验证结果显示,该SUMO相关预后模型对PDAC患者总体生存的预测具有良好区分度:高Sscore组预后显著较差,在训练集与外部验证集中均表现出稳定的风险分层能力,且在多因素Cox分析中仍然是独立的不良预后因子^[10]。

进一步的通路与功能分析表明,高Sscore的肿瘤往往伴随更多的基因组变异负荷,以及富集上调上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成等侵袭相关通路,并与细胞周期和DNA损伤修复等增殖信号增强相一致^[10]。在多个PDAC队列中,高Sscore组还显示免疫细胞浸润水平显著降低,肿瘤微环境整体更趋免疫抑制,并在药物敏感性分析中对吉西他滨、5-FU等常用化疗药物呈现出更强的耐受倾向,提示Sscore不仅反映了肿瘤内在增殖活性,也在一定程度上捕捉到了对治疗反应的不良特征^[10]。有趣的是,对单细胞RNA测序数据的再分析进一步佐证了上述结论:在PDAC肿瘤中,高Sscore细胞群展示出更强的增殖和干性特征,以及更弱的免疫细胞互作迹象,高风险细胞亚群与恶性克隆和免疫逃逸表型高度吻合,说明SUMO通路活性在单细胞水平上也与PDAC的侵袭性和免疫冷环境直接相关^[10]。

除了生物信息学层面的建模与验证,Wang等还对模型纳入的关键基因进行了功能实验验证,从而部分揭示了SUMO通路影响PDAC进程的分子机制^[10]。其中,他们重点关注到模型中的低风险因子SAFB2在PDAC组织和细胞系中普遍下调。体外功能实验表明,上调SAFB2可明显抑制PDAC细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并诱导恶性表型的逆转,其作用机制与抑制Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路有关^[10]。鉴于SAFB2本身是SUMO修饰底物之一,研究者推测,PDAC中SUMOylation的异常增强可能通过改变SAFB2等关键底物的修饰状态与功能,削弱其抑癌作用,从而促进肿瘤的侵袭进展。

这一发现为SUMO通路在PDAC中的致癌作用提供了新的分子证据，也提示基于SUMO底物谱的预后模型不仅具有临床分层价值，还有助于筛选出具有潜在药物开发前景的抑癌分子及其作用轴。

四、SUMO通路干预的治疗策略及其免疫学效应

SUMO通路在PDAC预后和肿瘤生物学中的重要作用，也提示了以其为靶点开展治疗干预的可行性。目前，针对SUMOylation级联反应的药物主要集中于抑制SUMO激活酶（E1）。其中，TAK-981被鉴定为首个进入临床开发的SUMO激活酶小分子抑制剂，在多种实体瘤和血液肿瘤中已启动早期临床试验，显示出较为明确的药理学活性和可接受的安全性，为SUMO通路“药物化”提供了范例^[11]。在PDAC的前临床研究中，SUMO通路抑制同样表现出显著的抗肿瘤活性和免疫调节效应。Kumar等在小鼠PDAC模型中应用TAK-981，发现该药在免疫正常的小鼠（包括KPC相关模型）中能够显著抑制肿瘤生长，而在严重免疫缺陷小鼠中抗肿瘤效果明显减弱^[12]。这一结果提示，SUMO抑制的抗肿瘤活性并非仅依赖直接毒性，更在很大程度上依托于完好的宿主免疫系统。

后续的机制研究进一步揭示了SUMO抑制触发的免疫效应图景。给予TAK-981后，小鼠外周血和肿瘤局部的CD8⁺ T细胞、NK细胞和树突状细胞比例迅速上升，而B细胞比例显著下降；同时，肿瘤组织内I型干扰素信号通路被激活，下游多种抗病毒和抗肿瘤效应基因表达上调^[13]。这些变化与既往关于SUMO在先天免疫中充当负调控因子的认识相吻合：抑制SUMO E1可解除其对STING等关键信号通路的“刹车”作用，引发类似抗病毒应答的固有免疫激活，从而放大抗肿瘤免疫^[12-13]。从整体来看，TAK-981在PDAC中呈现出“双重作用模式”：一方面通过干扰肿瘤细胞周期进程、诱导DNA损伤和应激死亡直接抑制肿瘤细胞，另一方面通过重塑肿瘤免疫微环境、增强细胞毒性淋巴细胞浸润来提升机体对肿瘤的免疫清除能力^[12]。

基于上述发现，联合免疫治疗成为SUMO通路抑制策略的一个重要拓展方向。已有研究在PDAC动物模型中系统评估了SUMO抑制剂与免疫检查点阻断联用的效果。de la Torre Medina等^[14]报道，在高度转移倾向的PDAC同系移植模型中，将TAK-981与TIGIT单克隆抗体联合应用，不仅显著延长了小鼠生存期，而且部分小鼠获得了持久的“功能性治愈”——在原发肿瘤切除并长期无瘤生存后，再次肿瘤复挑战时，机体能够更有效地控制肿瘤进展。功能分析显示，联合组小鼠外周和肿瘤

局部对肿瘤抗原的T细胞反应显著增强，提示形成了更为稳固的抗肿瘤免疫记忆。组织学和免疫表型分析进一步发现，联合治疗组肿瘤组织中免疫抑制性的调节性T细胞（FOXP3⁺CD4⁺）明显减少，而效应性CD8⁺ T细胞及树突状细胞等抗肿瘤免疫成分较任一单药组更加富集^[14]。

上述证据表明，SUMO通路抑制与免疫检查点阻断之间存在明确的协同关系：通过解除SUMO对先天免疫和适应性免疫多层面的抑制，联合治疗能够更充分地逆转PDAC的免疫抑制微环境，释放检查点抑制剂的潜在效应，从而获得优于单药的抗肿瘤活性。尽管这一策略目前仍停留在临床前阶段，但基于TAK-981已进入多瘤种临床研究的现实基础，这类“SUMO抑制+免疫治疗”的组合，在未来纳入PDAC综合治疗体系具有一定可行性与转化前景。

五、结论与展望

综上所述，SUMO通路在胰腺导管腺癌的发生发展中扮演了多层面的关键角色。从跨癌种研究来看，SUMOylation的异常活化往往意味着更具进攻性的肿瘤表型和更差的预后，PDAC也呈现出类似特征。基于SUMO通路构建的PDAC预后模型（如Sscore）有助于在群体层面识别生存风险显著升高的患者亚群，并在此过程中不断深化我们对SUMO介导肿瘤进程机制的理解，例如揭示了SAFB2下调促进Wnt信号驱动肿瘤进展的作用轴。该类模型不仅从统计学上提高了预后预测的精度，也在一定程度上将“分子异质性—临床结局”之间的联系具象化，为后续开展机制研究和治疗分层提供了支点^[10]。从更广泛的肿瘤学视角看，预后基因表达签名已在乳腺癌、结直肠癌和肝细胞癌等多种肿瘤中被系统归纳和评估，其构建与验证经验同样为SUMO相关模型的规范化开发提供了重要借鉴^[15]。未来如能在真实世界队列和前瞻性临床研究中进一步验证Sscore等模型的稳健性，并探索其在分层随访、辅助治疗决策中的应用边界，有望推动SUMO相关预后模型真正走向临床实践。需要注意的是，目前相关证据仍主要来源于回顾性多中心数据库分析和体外/动物实验，不同数据集之间的批次效应、样本量与临床信息不完整等问题，仍可能影响模型的泛化性能和可解释性，亟待通过设计更严格的前瞻性队列和多中心验证加以克服^[10]。在机制层面，SUMOylation影响PDAC免疫微环境的具体分子路径尚未完全阐明，例如哪些下游分子在SUMO抑制激活I型干扰素信号过程中发挥核心作用、不同免疫细胞亚群对SUMO失衡的响应模式是否存在差异等问题，仍需结合多组学分析与功能实验进一步厘清。

在治疗转化方面，尽管SUMO通路抑制在PDAC模型中展现出令人鼓舞的抗肿瘤和免疫重编程前景，但其临床应用仍面临多重挑战。一方面，目前代表性的SUMO抑制剂（如TAK-981）大多处于早期临床阶段，针对PDAC人群的安全性和有效性数据十分有限，尚不能简单类推于其他癌种；另一方面，SUMO通路广泛参与正常细胞的应激应答和蛋白稳态调控，全身性长期抑制可能带来骨髓抑制、免疫紊乱等非特异性毒副作用。因此，如何在最大程度保留抗肿瘤和免疫激活效应的同时，降低对正常组织的损伤，将成为未来药物开发与给药策略优化的核心问题。可预见的方向包括：开发更具肿瘤趋向性的递送系统以实现SUMO抑制剂的定向富集，筛选与SUMO通路呈合成致死关系的特定突变背景以实现精准用药，以及在临床试验中系统比较SUMO抑制与免疫检查点抑制剂、放化疗和靶向治疗的不同联合方案和时机窗口。总之，SUMO通路相关预后模型为PDAC生物标志物研究提供了新的框架，SUMO抑制策略的免疫重编程效应亦为难治性PDAC带来了潜在的新型治疗契机。随着对SUMOylation在肿瘤免疫调控中作用机制的深入解析，以及更多高质量临床证据的累积，有望在未来将这一通路的基础研究成果真正转化为改善PDAC患者预后的可行方案。

参考文献

[1]Schneeweis C, Hassan Z, Schick M, Keller U, Schneider G. The SUMO pathway in pancreatic cancer: insights and inhibition. *British Journal of Cancer*. 2021;124(3):531–538.

[2]Duan Y, Du Y, Mu Y, Gu Z, Wang C. Prognostic value, immune signature and molecular mechanisms of the SUMO family in pancreatic adenocarcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:1096679.

[3]Gu Y, Fang Y, Wu X, Xu T, Hu T, Xu Y, et al. The emerging roles of SUMOylation in the tumor microenvironment and therapeutic implications. *Experimental Hematology & Oncology*. 2023;12(1):58.

[4]Chen Y. A new immuno-oncology target – SUMOylation. *Trends in Cancer*. 2023;9(8):606–608.

[5]Peng W, Yang Z, Yan R, Mu L, Li L, Jin S, et al. SUMOylation-regulated genes in colon cancer: expression patterns and clinical implications. *Discover Oncology*. 2025;16(1):837.

[6]Chen Z, Yang J, Tang L, Sun X, Li Y, Sheng Z,

et al. SUMOylation patterns and signature characterize the tumor microenvironment and predict prognosis in lung adenocarcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1094588.

[7]Wang J, Cong P, Jin Z, Liu L, Sun D, Zhu W, et al. A novel prognostic signature for hepatocellular carcinoma based on SUMOylation-related genes. *Scientific Reports*. 2023;13(1):11233.

[8]Wu X, Li J-H, Xu L, Li Y-X, Zhu X-X, Wang X-Y, et al. SUMO specific peptidase 3 halts pancreatic ductal adenocarcinoma metastasis via deSUMOylating DKC1. *Cell Death & Differentiation*. 2023;30(7):1742–1756.

[9]Biederstädt A, Hassan Z, Schneeweis C, Schick M, Schneider L, Muckenhuber A, et al. SUMO pathway inhibition targets an aggressive pancreatic cancer subtype. *Gut*. 2020;69(8):1472–1482.

[10]Wang X, Yang C, Liu Y, Wang J. SUMOylation substrate encoding genes as prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma with functional assessment of SAF-B2. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1532658.

[11]Langston SP, Grossman S, England D, Afroze R, Bence N, Bowman D, et al. Discovery of TAK-981, a first-in-class inhibitor of SUMO-activating enzyme for the treatment of cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64(5):2501–2520.

[12]Kumar S, Schoonderwoerd MJA, Kroonen JS, de Graaf IJ, Sluijter M, Ruano D, et al. Targeting pancreatic cancer by TAK-981: a SUMOylation inhibitor that activates the immune system and blocks cancer cell cycle progression in a preclinical model. *Gut*. 2022;71(11):2266–2283.

[13]Erdem S, Lee HJ, Shankara Narayanan JSN, Tharuka MDN, de la Torre J, Ren T, et al. Inhibition of SUMOylation induces adaptive antitumor immunity against pancreatic cancer through multiple effects on the tumor microenvironment. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2024;23(11):1597–1612.

[14]de la Torre Medina J, Joshi U, Sonowal H, Kuang Y, Ren T, Chen D-H, et al. Immunomodulation of pancreatic cancer via inhibition of SUMOylation and CD155/TIGIT pathway. *bioRxiv*. 2025:2025.02.06.636475.

[15]Qian Y, Daza J, Itzel T, Betge J, Zhan T, Marmé F, et al. Prognostic cancer gene expression signatures: current status and challenges. *Cells*. 2021;10(3):648.