

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525273

· 头颈肿瘤专栏 ·

胎盘特异性蛋白 1 与头颈部鳞状细胞癌的关系

肖清婷¹, 于娟¹, 王有虎²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 胎盘特异性蛋白 1 (PLAC1) 是癌症睾丸抗原 (CTA) 家族的重要成员, 具有典型的肿瘤限制性表达特征, 在多种恶性肿瘤中异常高表达, 而在正常组织中仅见于睾丸和胎盘。研究发现, PLAC1 参与肿瘤发生发展过程, 成为潜在的诊断标志物和治疗靶点, 在头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 中亦表现出显著致癌性。基于其高免疫原性和肿瘤特异性, 针对 PLAC1 的抗体偶联药物、多肽疫苗等疗法正在研发中, 纳米靶向技术也显示出跨癌种治疗潜力。本文将概述 PLAC1 的结构特征、表达调控机制及其在肿瘤发生发展中的作用, 并探讨其在 HNSCC 中的生物学功能和治疗前景。

关键词: 头颈部鳞状细胞癌; 胎盘特异性蛋白 1; 癌症睾丸抗原
中图分类号: R739.91

The relationship of PLAC1 with head and neck squamous cell carcinoma

XIAO Qingting¹, YU Juan¹, WANG Youhu²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department Of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Placenta-specific protein 1 (PLAC1) is an important member of the cancer-testis antigens (CTA) family, which exhibits tumor-specific expression patterns. It is abnormally highly expressed in multiple malignant tumors, while it is only found in the testis and placenta in normal tissues. It has been discovered that PLAC1 is involved in the process of tumor occurrence and development and has become a potential diagnostic marker and therapeutic target. PLAC1 also exhibits significant carcinogenicity in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Based on its high immunogenicity and tumor specificity, antibody-coupled drugs and peptide vaccines of targeting PLAC1, and other therapies are currently under development. Nano-targeting technology also shows potential for cross-species cancer treatment. This paper summarized the structural characteristics, expression patterns, and regulation mechanisms of PLAC1 expression, as well as its role in tumor occurrence and development. The paper also reviewed its biological function and therapeutic prospects in HNSCC.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma; Placenta-specific protein 1; Cancer-testis antigens

头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是起源于口腔、口咽、下咽、喉、鼻腔及唾液腺上皮的恶性肿瘤, 是全球第六大常见恶性肿瘤^[1]。最新统计, 全球每年新发病例达 89 万例^[2], 其 5 年生存率低于 50%, 而伴有远处转移患者的生存率更骤降至 20% 以下^[3]。现今其主要治疗方法基于临床分期, 多采用手术切除联合放/化疗的综合治疗模式, 但此类治疗常导致患者言语

及吞咽功能受损, 且复发率高达 50%^[4]。因此, 探索既能有效控制肿瘤进展又能最大限度保留器官功能的新型治疗策略, 已成为当前研究的重要方向。

胎盘特异性蛋白 1 (placenta-specific protein 1, PLAC1) 是癌症睾丸抗原 (cancer-testis antigens, CTA) 家族的重要成员^[5]。研究发现 CTA^[6] 是由癌症睾丸抗基因编码的一种多功能蛋白质, 其编码基因分为两类: 在 X 染色体上编码的 X-CTA 基因和非

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (21JR7RA363); 西北民族大学生物中心基金 (GC202101); 兰州大学第一医院院内基金 (ldyyyn2021-2025)。
第一作者简介: 肖清婷, 女, 在读硕士研究生。
通信作者简介: 王有虎, 男, 硕士, 主任医师。

X-CTA 基因。其中 *X-CTA* 基因占比超过 50%, 主要分布于 Xp11、Xp22 和 Xq26-27 等染色体位点^[7-8]。而 *PLAC1* 定位于 Xq26.3, 编码 212 个氨基酸, 具有典型的 CTA 特征: 在多种恶性肿瘤(如宫颈癌、乳腺癌、结直肠癌、肝细胞癌、肺癌和胃癌等)中异常表达, 而在正常组织中局限于睾丸和胎盘^[9]。基于这一独特的表达模式, 研究者提出了“癌症-睾丸-胎盘抗原”的新命名, 进一步强调了 *PLAC1* 与其他 CTA 成员共有的生物学特性^[10]。近年来研究表明, *PLAC1* 通过参与肿瘤发生发展过程, 已成为极具潜力的诊断标志物和治疗靶点^[11-16], 其分子机制和临床价值日益受到关注。值得注意的是, 研究者发现 *PLAC1* 在 HNSCC 中高表达, 并通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭等过程驱动恶性进展。但目前国内外关于 *PLAC1* 在 HNSCC 中的作用机制研究不多, 故探究其在 HNSCC 的分子机制对临床治疗具有重要意义。

1 *PLAC1* 的分子结构与特征

PLAC1 是位于 X 染色体长臂 XP26.3 区域的新型 X 连锁基因, 其编码的分泌性细胞黏附蛋白在端粒区域与次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶相距 65kb^[14]。该蛋白包含 3 个保守的功能结构域: N 端可切割的信号肽(aa 1-23)、预测氨基酸末端的跨膜结构域(aa 20-50)以及透明带糖蛋白 3 的透明带结构域(ZP domain of zona pellucida glycoprotein 3, ZP3)(aa 58-118)^[17]。根据 ZP 结构域分类, *PLAC1* 的 ZP3 结构域属于 I 型, 其特征是含有 8 个高度保守的半胱氨酸残基(II 型 ZP 结构域如 ZP1 和 ZP2 则含 10 个)^[18]。ZP 结构域由两个亚结构域组成: N 端亚结构域(ZP-N)和 C 端亚结构域(ZP-C)。而已有研究表明, *PLAC1* 的 ZP 结构域与精子受体的 N 末端亚结构域 ZP3 具有显著程度的同源性, 基于此特征将其归类为一种膜蛋白^[19], 并表明强烈的蛋白结合相互作用被认为发生在 ZP3 结构域。Jovine 等^[18]通过质谱分析证实, 小鼠 *PLAC1* 重组 ZP3-N 结构域可在大肠杆菌表达系统中独立正确折叠, 形成由二硫键连接的同型二聚体, 表明该结构域具有保守的自主折叠特性。然而, 两个二硫键的存在使得难以高产率生产可溶形式的功能性重组 *PLAC1*, 这一限制也使 *PLAC1* 的结构研究复杂化。

Nazari 等^[19]通过系统优化重组人 *PLAC1* 的表达条件, 采用包含两种表达载体、5 种大肠杆菌宿主

和 5 种增溶条件的表达矩阵, 成功实现了该蛋白的高效表达。圆二色谱分析揭示 *PLAC1* 的二级结构组成特征为 11.2% 的 α 螺旋、53% 的 β 折叠和转角, 以及 35.8% 的无规卷曲。Ellman 法定量分析进一步证实该蛋白含有 4 个参与二硫键形成的半胱氨酸残基^[19]。现有研究表明, ZP3 蛋白作为典型的 ZP-N 结构域蛋白^[20], 其结构保守性主要依赖于半胱氨酸残基 1~4 和 2~3 之间的特异性相互作用, 这些相互作用对维持蛋白二级和三级结构的完整性至关重要。相比之下, 信号肽(23 个残基)和可变长度 C 端区域的保守性较低^[9]。桥粒核心糖蛋白-2(desmoglein-2, DSG2)是膜相关桥粒复合物的一个组成部分, 近期研究^[20]发现人绒毛膜癌 BeWo 细胞中 *PLAC1* 和 DSG2 之间的内源性相互作用依赖完整的 ZP-N 结构——当该结构域 N 端半胱氨酸发生突变时, 二者的结合能力丧失, 可能破坏胎盘组织中钙黏蛋白结构完整性, 进而引发胎盘组织过度增生。尽管 *PLAC1* 的异常表达已在多种癌症中被证实, 但 ZP3 结构域突变在癌症发生发展中扮演的角色仍需进一步研究阐明。

2 *PLAC1* 基因表达调控

2.1 *PLAC1* 基因表达特点

PLAC1 基因的表达调控具有以下显著特征: ①组织特异性表达: *PLAC1* 在正常组织中几乎不表达, 但特异性表达于胎盘组织和多种恶性肿瘤细胞^[21-22]。②双启动子调控机制: 其转录受 P1(远端)和 P2(近端)两个独立启动子调控, 两者均可被类维生素 X 受体 α (retinoid X receptor alpha, RXR α) 和肝脏 X 受体 (liver X receptor alpha/beta, LXRA α/β) 激活^[23]。③启动子使用差异性: 胎盘组织中主要依赖 P2 启动子, 该过程由转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 β 亚型 2 驱动, 并受中介体复合物亚基 1/甲状腺激素受体相关蛋白复合物调控^[9]; 肿瘤细胞中则倾向于使用 P1 启动子, 其活性受 p53 肿瘤抑制因子调节^[24]。目前, 这种启动子选择偏好的分子机制尚未完全阐明, 现有研究表明肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)突变状态和缺氧微环境可参与调控 P1/P2 启动子的选择性激活。

2.2 *PLAC1* 基因差异化表达途径调控机制

2.2.1 缺氧因子调控机制 体外研究^[21]表明, 缺氧可导致子痫前期胎盘中 *PLAC1* 表达显著下调, 提示 *PLAC1* 异常表达可能参与疾病发生。这一发现

得到了Devor等^[22]进一步验证,并证实子痫前期患者胎盘中PLAC1转录呈剂量依赖性,且该抑制效应主要由P2或近端PLAC1启动子驱动。这种差异启动子的表达调控可以通过MED1/TRAP转录共激活因子复合物介导的缺氧驱动机制来解释,但该机制仍需通过更系统的体内外实验加以验证。

2.2.2 TP53 调控机制 TP53作为重要的肿瘤抑制基因,其编码的p53蛋白通过调控PLAC1转录在肿瘤发生发展中发挥关键作用。研究表明,野生型p53可通过阻断P1与RXR α 和LXR β 转录因子的结合来抑制PLAC1转录^[25]。对38例浆液性卵巢肿瘤的研究发现,PLAC1启动子P1的表达水平与p53状态密切相关:野生型p53显著抑制PLAC1转录,而TP53突变则解除这种抑制^[24]。这一机制在人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)高危型(HPV-16/18)阳性宫颈癌中得到进一步验证^[26]。最近研究^[27]通过p53再激活剂处理TP53错义突变卵巢癌细胞发现,野生型p53通过结合P1启动子上游的非经典结合位点产生空间位阻,从而抑制PLAC1转录;而突变型p53由于丧失结合能力,无法阻断P1与RXR α 和LXR β 的结合,导致PLAC1转录激活。虽然现有证据表明TP53状态是PLAC1表达的关键决定因素,且p53突变往往导致PLAC1表达上调,但突变型TP53在P1启动子调控中的具体作用机制仍需进一步阐明。

转录因子特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1)作为TP53基因的关键转录激活因子,在维持p53蛋白基础表达水平中发挥重要作用,两者之间存在双向调控和反馈回路^[28]。最新研究发现^[29],SP1在HPV阴性HNSCC中呈现显著上调趋势。值得注意的是,SP1的高表达与PLAC1的表达水平呈显著正相关,提示SP1可能通过转录调控促进PLAC1的表达,从而促进HNSCC的进展。然而,这一调控机制是否涉及SP1高表达促进突变的TP53产生更多突变型p53蛋白,进而通过阻断启动子P1与RXR α 和LXR β 的结合来影响PLAC1的表达,目前尚需进一步研究阐明。

3 PLAC1 促肿瘤发生发展的机制

3.1 PLAC1 调控癌症相关信号通路

研究表明,PLAC1在多种癌症中表达上调,并调控相关癌症信号通路、促进癌细胞生物学行为。一项探究表明^[30],乳腺癌中PLAC1与前蛋白转化

酶Furin结合,激活Furin的水解活性从而降解Notch1,增加Notch胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)水平,通过一系列调控过程最终抑制第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)这一抑癌基因的表达而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。此外,该研究^[30]也发现PLAC1通过调节PTEN/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路,上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)2和9表达,有利于肿瘤细胞的侵袭与转移。另一项研究发现^[31],PLAC1作为成纤维细胞生长因子7(fibroblast growth factor 7, FGF7)及成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)信号通路的辅助因子,在体内形成PLAC1-FGF7-FGFR2IIIb三聚体复合物来诱导AKT磷酸化介导癌细胞增殖。先前的研究已证明,缺氧诱导因子-1 α /锌指转录因子Snail轴是PLAC1的关键下游通路;Chen等^[32]进一步研究表明,PLAC1表达上调激活雷帕霉素靶蛋白/缺氧诱导因子-1 α /锌指转录因子Snail轴从而增强宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭能力。亦有研究^[33]表明PLAC1激活PI3K/Akt/NF- κ B信号通路可能对结直肠癌细胞的转移至关重要。近期,Lin等^[34]发现,在鼻咽癌组织和细胞中PLAC1显著高表达,通过与Furin蛋白相互作用,激活Furin/NICD/PTEN信号通路发挥促癌机制。Meng等^[29]发现PLAC1的表达与小窝蛋白(CAV1、CAV2和CDC42)呈正相关,增强表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的内吞和再循环,从而维持EGFR活性并激活下游PI3K/AKT通路,促进肿瘤细胞增殖侵袭;而PLAC1敲除则抑制该通路。

然而,目前的研究结果还远远不能阐明PLAC1在肿瘤中的具体作用机制,期待更多的研究者加入这一研究,为PLAC1尽早应用于临床诊断及治疗提供更为充分的证据。

3.2 PLAC1 参与肿瘤微环境的调节

PLAC1在肿瘤免疫微环境调控中发挥着多方面的关键作用。研究表明^[35],在小鼠乳腺肿瘤模型中,PLAC1敲低导致炎症相关基因(尤其是CXCL1基因)表达显著下调,同时伴随髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)减少,而巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和CD8⁺T细胞等抗肿瘤免疫细胞显著增加,最终抑制肿瘤增殖。值得注意的

是,在 PLAC1 敲低细胞中过表达 CXC 趋化因子配体 1 可部分恢复肿瘤生长能力,证实 PLAC1 通过 CXC 趋化因子配体 1 与 CXC 趋化因子受体 2 信号轴诱导免疫耐受性微环境。这一调控机制在不同肿瘤类型中表现出高度保守性。亦有研究^[36]发现在肾透明细胞癌中,PLAC1 高表达与独特的免疫特征相关:CD4⁺记忆 T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞和 Tregs 比例升高,而单核细胞、M1 型巨噬细胞和肥大细胞减少,同时伴随细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4,CTLA4)、CD44 分子等免疫检查点分子表达上调,促进免疫逃逸。最新研究^[37]发现,PLAC1 通过“双重免疫抑制”机制重塑肿瘤微环境:一方面通过促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)进程和细胞外基质沉积形成物理屏障,限制 CD8⁺T 细胞等免疫细胞浸润;另一方面通过调控树突细胞-巨噬细胞相互作用进一步增强免疫抑制效应。Meng 等^[29]进一步实验,揭示了 PLAC1、肿瘤细胞通过 CXC 趋化因子配体 11 与 CXC 趋化因子受体 3 信号轴募集 CD4⁺T 细胞,经由脊髓灰质炎病毒受体与其受体 T 细胞免疫球蛋白相互作用诱导 Tregs 分化,形成 HNSCC 的免疫抑制肿瘤微环境,促进免疫逃逸;同时 Tregs 分泌淋巴毒素 α ,与 PLAC1、肿瘤细胞表面淋巴毒素 β 受体结合,激活下游 PI3K/AKT 信号通路正反馈回路,促进肿瘤进展。

因此,我们强调 PLAC1 作为肿瘤免疫调节的关键分子,通过相关信号网络轴塑造免疫抑制性微环境,为解析肿瘤免疫逃逸机制提供了新视角。

3.3 PLAC1 调控肿瘤细胞周期进程

细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)和细胞周期依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4,CDK4)是调控 G1/S 期转换的关键蛋白,其表达减少会抑制细胞周期进程,从而抑制肿瘤细胞增殖。研究发现^[13],在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)中 PLAC1 的敲低导致 G1 期细胞周期阻滞,同时伴随 cyclin D1 和 CDK4 表达的下调,抑制肝细胞癌恶变进展。糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK-3 β)是一种响应各种刺激信号调节细胞增殖的激酶,可以磷酸化 cyclin D1 使其降解。Liu 等^[16]进行的一项体外实验研究发现,PLAC1 过表达激活 AKT/GSK-3 β /cyclin D1 信号通路,具体而言,过表达 PLAC1 激活 AKT,使 GSK-3 β 失活,促进 cyclin D1 表达从而加速胃癌细胞周期进展来促进肿瘤细胞增殖;相反 AKT 磷酸化可以抑制这一作用。先前

的研究已经证明,p53 通过调节细胞周期和凋亡而抑制肿瘤进展。在 Wu 等^[13]研究中发现 PLAC1 沉默通过激活 p53 信号通路,上调促凋亡蛋白 Bax 并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 抑制 HCC 肿瘤生长。通过上述研究表明 PLAC1 通过控制细胞周期相关蛋白的水平来调节细胞周期分布,因而我们是否可以想象在 HNSCC 细胞周期蛋白中如何发挥促凋亡机制有待更深的探讨。

4 PLAC1 在 HNSCC 诊疗中的应用前景

4.1 PLAC1 作为生物标志物

肿瘤生物标志物在癌症的早期筛查、诊断、治疗选择和预后评估中发挥着越来越重要的作用。一项研究发现 CRC 组织中的 PLAC1 与 Netrin-1 表达显著高于正常黏膜,二者的联合检测显示出卓越的预测效能,两者高表达与肝转移、肿瘤分期及不良预后显著相关(中位生存期缩短 14~16 个月),提示其作为独立危险因素的临床意义^[38]。骨肉瘤患者血浆 PLAC1 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著高于对照组,且 PLAC1 的高表达与肺转移和生存率下降密切相关^[39]。Jiang 等^[40]研究发现,吸烟相关致癌物可显著促进结直肠癌细胞恶性进展,并鉴定出由醛酮还原酶家族 1 成员 B10、钙结合蛋白 2、PLAC1 和鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 亚基 15 组成的四基因特征可作为结直肠癌的新型预后标志物。最新的一项研究进一步证实肾透明细胞癌中,PLAC1 高表达与肿瘤分级、临床分期、转移及患者总生存期缩短显著相关,且通过体内外实验验证了其促癌机制,提示 PLAC1 是肾透明细胞癌患者预后的独立预测因子^[36]。研究表明,CTA 在 HNSCC 中呈现高表达特征^[41],其中 PLAC1 被确定为一种 HNSCC 特异性 CTA,其表达水平与晚期肿瘤分期和不良预后显著相关,提示其可作为评估疾病进展的新型标志物^[29]。

综上所述,PLAC1 在多种恶性肿瘤中展现出特异性表达特征,更在肿瘤预后评估和转移风险预测方面表现出重要临床价值。然而需要指出的是,当前研究结果主要基于小样本队列分析,若能通过大样本多中心临床研究进一步验证,PLAC1 有望成为临床肿瘤筛查和精准诊疗的重要辅助指标。

4.2 基于 PLAC1 的抗体靶向药

基于 PLAC1 在多种恶性肿瘤组织中呈现高度特异性表达的特点,以及其自身所具备的强免疫原性特征,该蛋白已被科学界广泛认为是一种极具开

发潜力的药物靶点。研究人员正致力于通过开发针对 PLAC1 的特异性抗体或构建抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 等策略,将其转化为具有临床应用价值的肿瘤靶向治疗手段。Nejad-moghaddam 等^[42]将抗肿瘤药物 7-乙基-10-羟基喜树碱与 PLAC1 抗体偶联成 ADC,其抗肿瘤效果显著优于单独抗体,半抑制浓度仅为游离 SN38 的 1/15,且该 ADC 未引起小鼠主要器官的明显病理损伤。同法, Mahmoudi 等^[43]设计将抗 PLAC1 抗体与 SN38 通过高碘酸钠氧化法偶联,发现对比单独使用游离 SN38, ADC 的对黑色素瘤细胞毒性显著更高,尤其在胞内高 PLAC1 表达的细胞系中差异更明显。有趣的是,这种毒性作用且呈剂量和时间依赖性。因此,用 PLAC1 抗体联合多种抗肿瘤药物研发偶联药物,有助于提高肿瘤治疗的特异性,降低抗肿瘤药物对非肿瘤组织的毒性,为靶向免疫治疗提供新策略。

4.3 PLAC1 作为肿瘤疫苗靶点

肿瘤疫苗是一种新型主动免疫疗法,可刺激针对癌症的体液免疫和/或细胞免疫,改善机体对肿瘤的免疫抑制状态。研制 PLAC1 多肽疫苗的关键在于 PLAC1 的高免疫原性及抗原表位的预测。一项研究^[44]用 PLAC1 与沙门氏菌 fliC 佐剂构建具有高稳定性和亲水性的嵌合疫苗 (PLAC1-fliC),其含有多个高亲和力抗原表位,包括主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex class, MHC)-I 表位 (如 FMLNNDVCV, 7.53nM)、MHC-II 表位 (如 DTTIALDNSTFKASA, 15.5nM) 以及 20 个 B 细胞表位,能同时激活乳腺癌患者细胞免疫和体液免疫。来自 Rahdan 等^[45]设计的重组蛋白疫苗作用于黑色素瘤模型小鼠,通过在 PLAC1 胞外域基础上整合破伤风毒素片段 P2P30 和 PADRE 肽段 (ED+P2P30+PADRE+KDEL3) 诱导了更强的 PLAC1 免疫原性和 CTL 反应,使 33% 的免疫小鼠在 90 d 内完全阻止了肿瘤发生,而发生肿瘤的小鼠其肿瘤发生时间从对照组的 12 d 延迟至 24 d,同时显著减小肿瘤体积。此外, Hayashi 等^[46]鉴定出一个具有重要免疫原性的 PLAC1 肽段,该肽段能激活 CD4⁺ T 细胞并诱导其对 PLAC1 阳性肿瘤细胞的杀伤作用,提示其作为治疗性疫苗的潜在价值。值得注意的是,研究还发现 HNSCC 患者体内存在针对该 PLAC1 辅助表位肽反应的前体 T 细胞。这些发现为 HNSCC 的靶向治疗和免疫治疗提供了新的分子靶点。

目前的研究结果表明, PLAC1 疫苗虽然能够诱导特异性免疫应答,但其临床疗效仍需进一步提升。

如何通过优化疫苗设计、改进递送系统或联合其他治疗策略来增强 PLAC1 疫苗的抗肿瘤效果,同时确保其安全性,仍是肿瘤免疫治疗领域亟待解决的重要科学问题。

4.4 PLAC1 与肿瘤靶向纳米技术

肿瘤靶向纳米医学是抗癌研究的重要方向,其核心在于利用功能化纳米颗粒 (functionalized nanoparticles, FNP) 通过表面修饰的配体 (如肽、抗体或适配体) 与肿瘤特异性抗原或受体结合,实现对癌细胞的特异性识别与精准干预。Haider 等^[47]开发的一种被肽 (GILGFVFTL) 共价偶联标记的肽功能化氧化石墨烯量子点与 PLAC1 的限制性表位 HLA-A*0201 特异性结合,显著提高其在 PLAC1 阳性结直肠癌细胞中摄取量,增强了对 PLAC1 阳性细胞的毒性作用,且呈时间-剂量依赖性,显著抑制结直肠癌细胞的增殖和侵袭。Cagliani 等^[48]用相同的靶向肽修饰氧化锌纳米颗粒,结果显示该纳米体系同样能选择性识别 PLAC1 阳性乳腺癌细胞,并表现出与结直肠癌模型中相似的抗肿瘤效果。

肿瘤靶向纳米药物通过特异性配体修饰实现精准抗癌,研究表明 PLAC1 靶向的量子点和氧化锌纳米颗粒分别在结直肠癌和乳腺癌模型中展现出显著的选择性细胞毒性和抗肿瘤效果,证实了该靶向策略的跨癌种应用潜力。

5 总结和展望

PLAC1 作为 CTA 家族的重要成员,因其在多种恶性肿瘤中的异常高表达和促癌作用而备受关注。大量研究表明, PLAC1 不仅可作为独立的预后标志物,更在肿瘤的发生、发展及转移中扮演关键角色。然而,其在 HNSCC 中的研究仍相对缓慢。关于 PLAC1 在 HNSCC 中具体的促癌分子机制及其在临床诊疗预防中的应用价值,仍存在诸多亟待解决的科学问题。针对这些研究空白,未来研究应重点关注以下方向:首先, PLAC1 对肿瘤作用的分子机制有待进一步研究,尤其是其与 HPV 感染、TP53 突变等 HNSCC 特征性分子事件的交互作用;其次,需通过大样本临床队列验证 PLAC1 作为 HNSCC 诊断和预后标志物的可靠性与特异性;最后,基于 PLAC1 的靶向治疗策略 (如抗体偶联药物、多肽疫苗、TCR-T 细胞疗法及纳米靶向技术) 的研发亟待加强。总之, PLAC1 在 HNSCC 作用中的深入研究,不仅有助于揭示 HNSCC 进展新型分子机制,更为早期诊断、

精准分型及靶向治疗提供了潜在突破口。我们有理由相信,基于 PLAC1 的临床应用研究将为 HNSCC 的治疗带来显著的临床获益。

参考文献:

- [1] 郭丹丹, 杨梅, 龙丹, 等. 人乳头状瘤病毒阳性的头颈鳞状细胞癌特异性基因生物信息学研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(5): 56-62.
- [2] Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, et al. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Med Sci, 2023, 11(2): 42.
- [3] Wang Q, Meng D, Shen S, et al. P4HA3 promotes head and neck squamous cell carcinoma progression via the WNT/ β -catenin signaling pathway[J]. Pathol Res Pract, 2024, 260: 155481.
- [4] Gao RW, Smith JD, Malloy KM. Head and neck cancer and social media: The patient experience and cancer survivorship[J]. Laryngoscope, 2021, 131(4): E1214-E1219.
- [5] Mahmoudian J, Nazari M, Ghods R, et al. Expression of human placenta-specific 1 (PLAC1) in CHO-K1 cells[J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2020, 12(1): 24-31.
- [6] Carter JA, Matta B, Battaglia J, et al. Identification of pan-cancer/testis genes and validation of therapeutic targeting in triple-negative breast cancer: Lin28a-based and Siglec-based vaccination induces antitumor immunity and inhibits metastasis[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(12): e007935.
- [7] Nin DS, Deng LW. Biology of cancer-testis antigens and their therapeutic implications in cancer[J]. Cells, 2023, 12(6): 926.
- [8] Ren S, Zhang Z, Li M, et al. Cancer testis antigen subfamilies: Attractive targets for therapeutic vaccine (Review) [J]. Int J Oncol, 2023, 62(6): 71.
- [9] Mahmoudian J, Ghods R, Nazari M, et al. PLAC1: biology and potential application in cancer immunotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(7): 1039-1058.
- [10] Rahdan S, Razavi SA, Nazari M, et al. Optimization of expression and purification of recombinant mouse plac1[J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2022, 14(1): 61-69.
- [11] Yuan H, Chen V, Boisvert M, et al. PLAC1 as a serum biomarker for breast cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192106.
- [12] Yang L, Zha TQ, He X, et al. Placenta-specific protein 1 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 53-60.
- [13] Wu Y, Lin X, Di X, et al. [Corrigendum] Oncogenic function of Plac1 on the proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 2068.
- [14] Chen R, Sheng C, Ma R, et al. PLAC1 is an independent predictor of poor survival, and promotes cell proliferation and invasion in cervical cancer[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 800.
- [15] Ren Y, Lv Y, Li T, et al. High expression of PLAC1 in colon cancer as a predictor of poor prognosis: A study based on TCGA data[J]. Gene, 2020, 763: 145072.
- [16] Liu D, Shi K, Fu M, et al. Placenta-specific protein 1 promotes cell proliferation via the AKT/GSK-3 β /cyclin D1 signaling pathway in gastric cancer[J]. IUBMB Life, 2021, 73(9): 1131-1141.
- [17] Conese M, Napolitano O, Laselva O, et al. The oncogenic theory of preeclampsia: Is amniotic mesenchymal stem cells-derived PLAC1 involved? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3612.
- [18] Jovine L, Janssen WG, Litscher ES, et al. The PLAC1-homology region of the ZP domain is sufficient for protein polymerisation [J]. BMC Biochem, 2006, 7: 11.
- [19] Nazari M, Zamani AH, Ghods R, et al. Optimized protocol for soluble prokaryotic expression, purification and structural analysis of human placenta specific-1 (PLAC1) [J]. Protein Expr Purif, 2017, 133: 139-151.
- [20] Chen Y, Stagg C, Schlessinger D, et al. PLAC1 affects cell to cell communication by interacting with the desmosome complex [J]. Placenta, 2021, 110: 39-45.
- [21] Wan L, Sun D, Xie J, et al. Declined placental PLAC1 expression is involved in preeclampsia [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(44): e17676.
- [22] Devor EJ, Santillan DA, Warriar A, et al. Placenta-specific protein 1 (PLAC1) expression is significantly down-regulated in preeclampsia via a hypoxia-mediated mechanism[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 8419-8425.
- [23] Chen Y, Moradin A, Schlessinger D, et al. RXR α and LXR activate two promoters in placenta- and tumor-specific expression of PLAC1[J]. Placenta, 2011, 32(11): 877-884.
- [24] Devor EJ, Gonzalez-Bosquet J, Warriar A, et al. p53 mutation status is a primary determinant of placenta-specific protein 1 expression in serous ovarian cancers [J]. Int J Oncol, 2017, 50(5): 1721-1728.
- [25] Chen Y, Schlessinger D, Nagaraja R. T antigen transformation reveals Tp53/RB-dependent route to PLAC1 transcription activation in primary fibroblasts[J]. Oncogenesis, 2013, 2(9): e67.
- [26] Devor EJ, Reyes HD, Gonzalez-Bosquet J, et al. Placenta-specific protein 1 expression in human papillomavirus 16/18-positive cervical cancers is associated with tumor histology[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(4): 784-790.
- [27] Devor EJ, Schickling BM, Lapierre JR, et al. The synthetic curcumin analog HO-3867 rescues suppression of PLAC1 expression in ovarian cancer cells[J]. Pharmacol Methods (Basel), 2021, 14(9): 942.
- [28] Yu JY, Hsieh BY, Tsai SF, et al. Effects of p53 on the regulation of carbonic anhydrase 8 in human colorectal cancer cells: interaction between p53 and Sp1 [J]. Cell Biochem Funct, 2025, 43(5): e70081.
- [29] Meng X, Liu Z, Zhao L, et al. Plac1(+) tumor cell-treg interplay supports tumorigenesis and progression of head and neck cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(17): e2417312.
- [30] Li Y, Chu J, Li J, et al. Cancer/testis antigen-plac1 promotes invasion and metastasis of breast cancer through Furin/NICD/PTEN

- signaling pathway[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(8): 1233-1248.
- [31] Roldán DB, Grimmer M, Hartmann C, et al. PLAC1 is essential for FGF7/FGFR1b-induced Akt-mediated cancer cell proliferation [J]. *Oncotarget*, 2020, 11(20): 1862-1875.
- [32] Chen R, Hou Y, Chen J, et al. PLAC1 augments the malignant phenotype of cervical cancer through the mTOR/HIF-1 α /Snail signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2024, 359: 123242.
- [33] Ma J, Li L, Du J, et al. Placenta-specific protein 1 enhances liver metastatic potential and is associated with the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2021, 30(3): 220-231.
- [34] Lin C, Qian P, Zhang Y, et al. Plac1 promotes nasopharyngeal carcinoma cells proliferation, migration and invasion via Furin/NICD/PTEN pathway[J]. *Tissue Cell*, 2021, 69: 101480.
- [35] Yuan H, Wang X, Shi C, et al. Plac1 is a key regulator of the inflammatory response and immune tolerance in mammary tumorigenesis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5717.
- [36] Kong Y, Jia Z, Sun Y, et al. Identification of PLAC1 as a prognostic biomarker and molecular target in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cell Signal*, 2025, 127: 111606.
- [37] Meng X, Liu Z, Zhang L, et al. Plac1 remodels the tumor immune evasion microenvironment and predicts therapeutic response in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 919436.
- [38] Wang Z, Deng L, Xu X, et al. Differential expression of PLAC1 and netrin-1 in liver metastasis of colorectal cancer and its predictive value[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 275.
- [39] Yu Y, Xu Y, Cai W, et al. Expression level of PLAC1 in osteosarcoma patients and its regulatory effect on the development of osteosarcoma[J]. *J BUON*, 2021, 26(2): 592-598.
- [40] Jiang M, Zhang X, Huang H, et al. A novel four-gene biomarker for tobacco smoking-induced colorectal cancer progression [J]. *Nicotine Tob Res*, 2024, 26(10): 1286-1295.
- [41] Wu SC, Mürger K. Role and clinical utility of cancer/testis antigens in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5690.
- [42] Nejadmoghaddam MR, Zarnani AH, Ghahremanzadeh R, et al. Author correction: placenta-specific1 (PLAC1) is a potential target for antibody-drug conjugate-based prostate cancer immunotherapy[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 15939.
- [43] Mahmoudi AR, Ghods R, Rakhshan A, et al. Discovery of a potential biomarker for immunotherapy of melanoma; PLAC1 as an emerging target[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(6): 604-613.
- [44] Taheri-Anganeh M, Amiri A, Movahedpour A, et al. In silico evaluation of PLAC1-fliC as a chimeric vaccine against breast cancer[J]. *Iran Biomed J*, 2020, 24(3): 173-182.
- [45] Rahdan S, Razavi SA, Shojaeian S, et al. Immunization with placenta-specific 1 (plac1) induces potent anti-tumor responses and prolongs survival in a mouse model of melanoma[J]. *Adv Med Sci*, 2022, 67(2): 338-345.
- [46] Hayashi R, Nagato T, Kumai T, et al. Expression of placenta-specific 1 and its potential for eliciting anti-tumor helper T-cell responses in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10(1): 1856545.
- [47] Haider M, Cagliani R, Jagal J, et al. Peptide-functionalized graphene oxide quantum dots as colorectal cancer theranostics[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 630(Pt A): 698-713.
- [48] Cagliani R, Fayed B, Jagal J, et al. Peptide-functionalized zinc oxide nanoparticles for the selective targeting of breast cancer expressing placenta-specific protein 1 [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 227: 113357.

(收稿日期:2025-06-15;网络首发:2025-09-18)

本文引用格式:肖清婷,于娟,王有虎. 胎盘特异性蛋白1与头颈部鳞状细胞癌的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026, 32(1): 35-41. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525273

Cite this article as: XIAO Qingting, YU Juan, WANG Youhu. The relationship of PLAC1 with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2026, 32(1): 35-41. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525273