

## 综述

## SWI/SNF 复合体在肿瘤发生发展中的作用、机制及临床转化研究进展

李军燕, 潘有福

遵义医科大学医学遗传学教研室, 贵州遵义 563000

[中图分类号] R73

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1599.2026.0227

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李军燕,潘有福.SWI/SNF 复合体在肿瘤发生发展中的作用、机制及临床转化研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1599.2026.0227.

[收稿日期] 2025-08-04

[录用日期] 2025-09-19

[上线日期] 2026-02-27

[摘要] 肿瘤的发生发展涉及遗传和表观遗传变化,与多种调控因子相关。开关/蔗糖非发酵(SWI/SNF)复合体参与染色质重塑、调控靶基因表达,并且通过调控DNA的损伤修复维持基因组稳定性。近年来研究发现,编码SWI/SNF复合体的相关基因突变率非常高,且与多种癌症密切相关。此外,该复合体的相关基因被证实可作为多种癌症的潜在治疗靶点。为系统总结SWI/SNF复合体在肿瘤中的功能与应用价值,本文对其结构、在肿瘤发生发展中的作用与分子机制及其临床转化研究进行综述,以期对相关肿瘤的诊疗提供参考。

[关键词] SWI/SNF复合体;肿瘤发生发展;临床转化;生物标志物;免疫检查点治疗

## Research progress on the role, mechanism, and clinical translation of SWI/SNF complex in tumor occurrence and development

Li Jun-Yan, Pan You-Fu\*

Department of Medical Genetics, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

\*Corresponding author, E-mail: panyf9@sina.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32560162, 32360166)

[Abstract] The occurrence and development of tumors involve genetic and epigenetic changes, which are related to multiple regulatory factors. The SWI/SNF complex participates in chromatin remodeling, regulates target gene expression, and maintains genomic stability by regulating DNA damage repair. In recent years, the mutation rate of genes encoding SWI/SNF complexes has been very high, closely related to various cancers. In addition, the related genes of this complex have been shown to be potential therapeutic targets for various cancers. This article mainly reviews the structure of SWI/SNF complexes, their role in tumor development, molecular mechanisms, and clinical translation, in order to provide reference for the diagnosis and treatment of related tumors.

[Key words] SWI/SNF chromatin remodeling complex; tumor occurrence and development; clinical translation; biomarkers; immune checkpoint therapy

基因组DNA需通过染色质重塑进行基因转录并发挥特定生理功能。染色质重塑活动主要由染色质重塑复合体通过ATP水解产生的能量来改变染色体的结构,从而调节转录因子与相应的DNA结合位点结合<sup>[1]</sup>。近年来,开关/蔗糖-非发酵(SWI/SNF)

NonFermentable, SWI/SNF)复合体被证实与各种肿瘤的发生发展密切相关,其结构完整性是维持基因组有序转录及细胞生理活动稳态的重要基础<sup>[2]</sup>。癌症基因组测序发现,编码SWI/SNF复合体亚基的基因突变率非常高<sup>[2]</sup>。因此,本文对SWI/SNF复合体

[基金项目] 国家自然科学基金(32560162, 32360166)

[作者简介] 李军燕,硕士研究生,主要从事肿瘤基因组学方面的研究

[通信作者] 潘有福, E-mail: Panyf9@sina.com

在肿瘤发生发展中的作用、分子机制及相应的临床转化研究进行综述, 以期对相关疾病治疗药物的研发提供参考。

## 1 SWI/SNF复合体的结构和功能

ATP依赖性染色质重塑酶复合体SWI/SNF是哺乳动物中广泛参与基因表达调控的多蛋白复合体, 根据相互排斥的亚单位类型其主要分为3个亚家族: 典型Brg/Brahma相关因子(canonical Brg/Brahma-associated factors, cBAF)、多溴相关BAF(polybromo-associated BAF, PBAF)和非典型BAF(non-canonical BAF, ncBAF)<sup>[3]</sup>。所有SWI/SNF复合体均含有ATP酶亚基[即SWI/SNF相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子A亚家族第2/4成员(SMARCA2/4; 又称BRM/BRG1)]和结构亚基SMARCC1/2, 这是维持体外ATP酶完整和核小体重塑活性的必要条件, 当SWI/SNF复合体利用水解ATP获得的能量来重塑DNA和组蛋白八聚体之间的接触时, 可导致核小体解体<sup>[4]</sup>。cBAF和PBAF是两种大小不同的复合体, 主要区别在于cBAF中含富AT相互作用结构域蛋白1A/1B(ARID1A/1B), PBAF中含ARID2; 而新被鉴定并命名的ncBAF除具有胶质瘤肿瘤抑制候选区基因1蛋白(GLTSCR1)或胶质瘤肿瘤抑制候选区基因1样蛋白(GLTSCR1L)外, 还包含溴结构域蛋白9(BRD9)和cBAF亚基BAF155、BAF60、BAF53a、和滑膜肉瘤易位18号基因(SS18)等<sup>[5]</sup>。复合体的亚基是动态变化的, 在体细胞的发育和分化过程中, 他们可被同源亚基取代, 这与复合体对不同基因作用的特异性相关。SMARCA4(BRG1)及其旁系同源物SMARCA2(BRM)作为SWI/SNF复合体的ATP酶亚基, 可充当肿瘤抑制因子或癌症驱动因子, 抑制BRG1和BRM正成为多种癌症的有效治疗策略<sup>[6]</sup>。研究发现, BRG1通过重塑核小体位置, 直接提高染色质在基因启动子/增强子处的可及性, 从而促进转录因子与其靶位点的结合, 增强RNA聚合酶II的招募与结合并推动转录起始与延伸, 最终增加新生RNA的产生<sup>[7]</sup>。SWI/SNF复合体可使转录因子与其他调控蛋白结合, 进而实现基因表达, 这对于肿瘤细胞类型特异性和共享调控区域的可及性至关重要。

**1.1 cBAF** cBAF复合体是SWI/SNF家族中最丰富且高度突变的复合体, 其包含ATPase亚基、结构亚基和功能亚基<sup>[8]</sup>。SMARCA4(BRG1)作为cBAF复合体的核心亚基, 具有ATP酶活性, 在不同组织和发育阶段可与另一个核心催化亚基SMARCA2(BRM)相互替代以发挥功能<sup>[9]</sup>, 这两种核心亚基也称ATPase亚基, 可通过与组蛋白和DNA结合与核小体相互作用<sup>[10]</sup>。cBAF和PBAF复合体需要ATPase亚基来实现

其独特的生化特征以及染色质上的基因组靶向模式, 并且cBAF复合体上的ATPase亚基能够以独立于催化活性的方式识别转录起始特征<sup>[11]</sup>。cBAF复合体的结构亚基包括SMARCC1/2、SMARCD1/2/3、SMARCB1和SMARCE1, 各亚基主要以分层方式组装为功能复合体, 在这一组装过程中, 部分亚基对复合体的形成与稳定性具有更高的决定性作用<sup>[8]</sup>。例如, SMARCC1和SMARCC2亚基作为该复合体重要的结构亚基, 其缺失可完全破坏cBAF复合体的形成<sup>[12]</sup>, 表明SMARCC二聚体在cBAF复合体形成中发挥重要作用。此外, SMARCC同源或异二聚体可与某一种SMARCD亚基形成初始核心, 进而招募其他功能亚基如ARID1A/1B(cBAF)、ARID2(PBAF)或BRD9(L)(ncBAF)等<sup>[8]</sup>; 其他结构亚基如SMARCB1可通过高度保守的富含精氨酸的序列与核小体的酸性斑块结合接触核小体的“底部”<sup>[13]</sup>。相关研究进一步表明, 哺乳动物特异性SS18亚基可与SMARCA4的N端相互作用从而发挥相应功能, 而其他功能亚基如类肌动蛋白6蛋白(ACTL6)和 $\beta$ -肌动蛋白(ACTB; 也称ARP模块)主要通过交联哺乳动物特异性亚基B细胞淋巴瘤/白血病7(BCL7)实现相关功能<sup>[14]</sup>。此外, 含双PHD指结构域蛋白1-3(DPF1-3)作为cBAF复合体的特定亚基, 可识别组蛋白H3和H4的乙酰化尾部, 将复合体引导至基因组中的特定定位点以对其进行重塑<sup>[15]</sup>。cBAF复合体结构丰富, 在发育过程中会经历不同的转换, 产生不同的转录特征。

**1.2 PBAF** PBAF复合体由ATPase亚基(SMARCA4)、结构亚基(SMARCC1/2、SMARCD1/2/3、SMARCB1和SMARCE1)和特异性辅助亚基[ARID2、多溴蛋白1(PBRM1)、BRD7和含PHD指结构域蛋白10(PHF10)]组成<sup>[16]</sup>。PBAF靶向常染色质和异染色质中核, 具有模拟染色质稳定性的独特基因组结合动力学特征。SMARCA4作为PBAF重要的ATPase亚基, 其异常表达与多种癌症的预后不良相关, 如约30%的生发中心(GC)衍生的伯基特淋巴瘤<sup>[17]</sup>。除与cBAF共有的亚基外, PBAF复合体还包含一些特有亚基如ARID2、BRD7、PHF10和PBRM1。在PBAF复合体中, 首先需要招募ARID2和BRD7, 以允许PHF10顺利加入并稳定地装配进PBAF复合体, 然后招募PBRM1结合, 而在ARID2缺失的情况下, BRD7与PBRM1的结合受损, 导致蛋白质稳定性降低<sup>[8]</sup>。此外, PBRM1与ARID2共同赋予PBAF功能上的特异性, 参与染色质重塑及基因表达调控。研究还发现, 当PBRM1缺乏时, ARID2的蛋白水平会升高, 这可能通过提高ARID2的表达或加强ARID2与SWI/SNF各亚基的相互作用来部分补偿相关功能<sup>[18]</sup>。就亚基功能而言, PBRM1、BRD7

和PHF10含组蛋白尾部识别域,参与组蛋白的识别,从而为组蛋白尾部结合提供了结构基础<sup>[19]</sup>。作为PBAF复合体重要的特异性辅助亚基,PBRM1含有6个溴结构域(Bromodomains, BD),具有结合乙酰化组蛋白的典型活性,该结构域通过乙酰基结合BD与溴邻同源结构域(BAH)实现对染色质和细胞骨架活性的协同调控<sup>[20]</sup>。此外,PBRM1的BAH结构域的致癌突变会损害SET结构域蛋白2(SETD2)甲基标记的识别、与纺锤体微管的结合以及基因组稳定性<sup>[20]</sup>。PHF10作为PBAF的特有亚基被广泛磷酸化,其不同的PHF10异构体掺入PBAF会改变整个复合体的功能,因此PHF10广泛磷酸化对于改变PBAF的活性非常重要<sup>[16]</sup>。PHF10参与复制、修复和转录,在ATP水解过程中改变染色质拓扑并重组核小体,其DPF结构域可在转录激活过程的SWI/SNF依赖性染色质重塑中发挥重要作用<sup>[21]</sup>;相比之下,BRD7可识别组蛋白H3(H3Ac)上的乙酰化赖氨酸,充当潜在的肿瘤抑制因子,在少突胶质细胞祖细胞的分化中发挥关键功能<sup>[21]</sup>。

**1.3 ncBAF** 新被鉴定的第3种非经典BAF即ncBAF,其定位于基因组的CTCF基因结合位点和基因启动子区,对于多种恶性肿瘤细胞的存活非常重要<sup>[8]</sup>。ncBAF复合体缺乏BAF和PBAF共享的许多亚

基,如ARID、SMARCB1、SMARCE1、DPF或PHF10,其特点是结合与之对应的特定亚基BICRA(GLTSCR1)或BICRAL(GLTSCR1L)和BRD9<sup>[22]</sup>。

BRD9作为ncBAF复合体的特异性亚基,具有BD和未知功能3512(DUF3512)结构域,其中前者作为表观遗传“读取器”,可识别组蛋白和非组蛋白上的乙酰赖氨酸残基,将ncBAF复合体募集到染色质上,对于将BRD9靶向染色质并影响基因表达至关重要<sup>[23]</sup>。此外,BRD9作为ATP酶模块的组成部分加载到ncBAF复合体上,对其DUF3512结构域起着至关重要的支架作用<sup>[8]</sup>。BRD9的DUF3512结构域与GLTSCR1的GLTSR结构域相互作用,协同介导ncBAF复合体的组装,为SS18等特异性亚基的结合提供结构基础<sup>[24]</sup>。另有研究发现,在没有GLTSCR1的情况下,BRD9不能与SMARCC1-SMARCD1二元复合体形成复合体,这表明BRD9通过与GLTSCR1相互作用组装成ncBAF复合体<sup>[5]</sup>。这一依赖性装配机制提示BRD9在染色质重塑过程中的功能具有重要的生物学意义。此外,BRD9在许多癌症如急性髓系白血病、滑膜肉瘤和恶性横纹肌样瘤等中发挥着重要作用<sup>[21]</sup>。PBAF、cBAF、ncBAF的结构如图1所示。

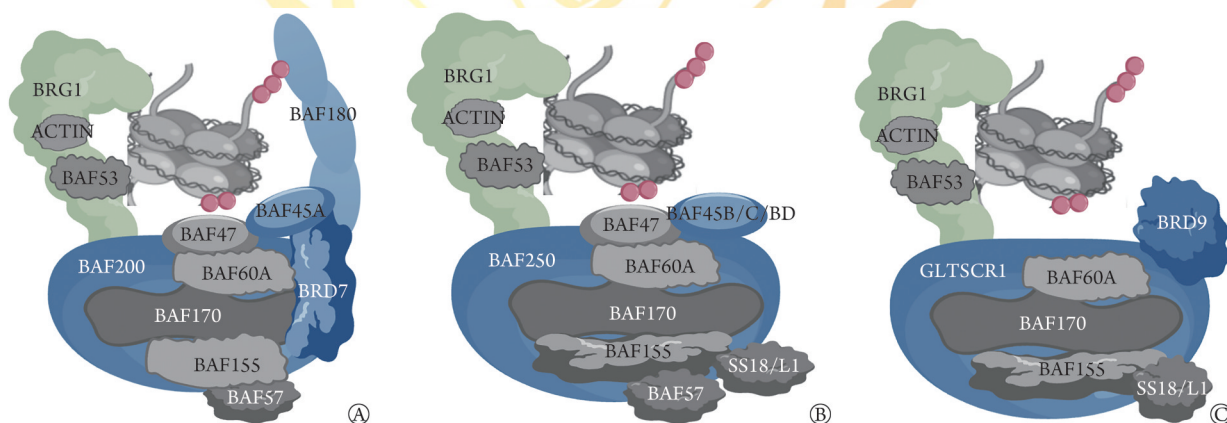


图1 SWI/SNF复合体各亚基结构

Fig.1 Structures of the sub-units of the SWI/SNF complex

A、B、C. PBAF、cBAF、ncBAF的结构示意图。蓝色系表示特殊亚基,绿色系表示ATP酶亚基。A. PBAF特殊亚基: BAF200(ARID2)、BRD7、BAF180(PBRM1)、BAF45A(PHF10); B. cBAF特殊亚基: BAF250(ARID1A/B)、BAF45B/C/BD(DPF1/2/3); C. ncBAF特殊亚基: GLTSCR1(BICRA/L)、BRD9。该图采用BioGDP.com制作。BRG1. Brahma相关基因1; ACTIN. 肌动蛋白; BAF53. Brg1/Brm相关因子53; BAF47. Brg1/Brm相关因子47[又称SMARCB1/INI1(整合酶交互子1)]; BAF60A. Brg1/Brm相关因子60A(又称SMARCD1); BAF170. Brg1/Brm相关因子170(又称SMARCC2); BAF155. Brg1/Brm相关因子155(又称SMARCC1); BAF57. Brg1/Brm相关因子57(又称SMARCE1); BAF200. 转录因子AT富集区2(又称ARID2); BAF45A. PHD锌指蛋白10(又称PHF10); BAF180. 多溴蛋白1(又称PBRM1); BRD7. 溴结构域蛋白7; BAF250. 转录因子AT富集区1A/1B(又称ARID1A/B); BAF45B/C/D. Brg1/Brm相关因子45B/C/D; SS18/L1. SS18-SSX融合蛋白; GLTSCR1. 神经胶质瘤肿瘤抑制候选区域基因1(又称BICRA/L); BRD9. 溴结构域蛋白9

## 2 SWI/SNF复合体各亚基与肿瘤的关系

SWI/SNF复合体参与染色质重塑,调控靶基因

表达,并通过调控DNA的损伤修复维持基因组稳定性。近年来,ATP依赖染色质复合体在染色质重塑和结构变化中的作用机制及其与肿瘤发生发展的关

联成为新的研究热点。SWI/SNF复合体的3个亚家族,即BAF、PBAF和nBAF,含共有亚基和特有亚基,其中ARID1A、PBRM1、SMARCA4和ARID2在各种常见癌症中高度突变,目前已被包含在癌症测序库中进行常规诊断<sup>[25]</sup>。

**2.1 ARID1A(BAF250)** ARID家族是由15个成员组成的超家族,包含一个与富含AT的DNA元件相互作用的区域。ARID1A基因位于人染色体1p36.11,是10种最常见的突变驱动基因之一<sup>[26]</sup>。研究发现,ARID1A可通过调节细胞周期、细胞增殖、DNA损伤修复、细胞分化、线粒体氧化应激等细胞中的多个生命活动发挥肿瘤抑制作用<sup>[27]</sup>。

ARID1A是cBAF复合体的特征性亚基,在所有癌症中,其是最常突变的亚基。具体来说,在超过15%的滤泡性淋巴瘤和超过12%的弥漫性大B细胞淋巴瘤中观察到杂合子功能丧失突变<sup>[28]</sup>。在各类癌症中,ARID1A可通过不同机制影响肿瘤的发生发展。例如,在子宫内膜样癌中,ARID1A缺失导致转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 肿瘤抑制功能丧失,而ARID1A/TGF- $\beta$ 轴失活可促进磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)基因缺失的子宫内膜肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[29]</sup>;在卵巢透明细胞癌中,ARID1A可通过Hippo/TAZ途径调节卵巢癌细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),同时伴随着细胞活力、迁移和集落形成的降低<sup>[30]</sup>;在肝癌中,Zhang等<sup>[31]</sup>发现,ARID1A缺乏可促进转录因子PU.1介导的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)7的转录调控,从而导致烯醇化酶1(ENO1)乙酰化水平降低,以致肝癌细胞恶性增殖;在结直肠癌中,ARID1A缺陷型结直肠癌细胞对激活p53并诱导肿瘤细胞凋亡(RITA)的激活剂表现出敏感性,存在合成致死效应(重新激活p53并诱导肿瘤凋亡),并且可通过下调细胞周期检查点激酶2(CHK2)的磷酸化,加剧RITA诱导的DNA损伤积累<sup>[32]</sup>。此外,在约5%的原发性乳腺癌和约12%的转移性乳腺中均发现ARID1A突变,其发生机制包括与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合前被叉头蛋白A1(FOXA1)招募到ER结合位点,通过招募HDAC1导致组蛋白H4乙酰化减少,限制BRD4募集,从而抑制转录<sup>[33]</sup>。在食管腺癌中,Schallenberg等<sup>[34]</sup>采用免疫组化法对685例食管腺癌患者进行检测,发现ARID1A的缺失可促进乳头状黏液肿瘤(IPMN)前体病变及癌症的加速形成,并伴随肿瘤细胞迁移能力增强和更明显的间质样表型。这些表型及下游靶点的选择[如血小板衍生生长因子受体 $\beta$ (PDGFRB)等]都依赖于ARID1A的缺失,且具有潜在的靶向性<sup>[35]</sup>。最近,合成致死相关治疗方案为各类癌症提供了新

思路。例如,Barisic等<sup>[36]</sup>发现,ARID1A突变与SMARCA2/4的抑制具有合成致死性,这为高危患者的潜在精确治疗提供了可能;其他肿瘤如胰腺癌<sup>[37]</sup>、黑色素瘤<sup>[38]</sup>、胶质细胞瘤<sup>[39]</sup>中均存在ARID1A的突变或缺失。此外,ARID1A和ARID1B具有60%的相同序列,ARID1A突变的细胞系依赖于密切相关且互斥的类似物ARID1B来维持癌细胞的生长和存活<sup>[8]</sup>;McDonald等<sup>[40]</sup>发现,超过1/3的ARID1A突变细胞系携带ARID1B失活突变。目前尚无针对ARID1A/ARID1B突变肿瘤的临床治疗药物,因此运用各种策略挖掘针对其突变肿瘤的新靶标和治疗方法成为当前研究热点。

**2.2 PBRM1(BAF180)** PBRM1基因定位于人染色体3p21,其编码产物为BAF180蛋白,作为PBAF染色质重塑复合体的亚基,在癌症中经常发生突变。PBRM1的功能丧失突变在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中尤为普遍,且在多种癌症类型中也有发现<sup>[41]</sup>。BAF180蛋白全长1689个氨基酸,具有9个结构域:6个BD结构域、2个BAH结构域和1个高迁移率族盒(HMG)结构域。

研究发现,PBRM1与30多种癌症有关,如ccRCC、乳腺癌、食管鳞状细胞癌、结直肠癌和胆管癌等<sup>[42]</sup>。作为许多肿瘤的抑癌基因,PBRM1的突变或失活可扰动肿瘤细胞内多种信号通路相关基因的表达,进而影响肿瘤发生发展的进程。Varela等<sup>[43]</sup>于2011年首次报道了PBRM1基因在约40%的ccRCC病例中发生突变。PBRM1作为ccRCC中突变频率位居第二的基因,可通过残留的PBRM1缺陷PBAF复合体抑制核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)靶基因的异常释放来保护染色质,从而发挥抑癌作用<sup>[44]</sup>;还可通过改变启动子组蛋白修饰和激活乙醛脱氢酶1A1(ALDH1A1)来驱动肾细胞癌<sup>[18]</sup>。PBRM1缺失在肾癌细胞抑制和p53的调节方面也起着重要作用,如PBRM1可通过BD4识别p53的赖氨酸382(K382Ac),从而使DNA损伤加重<sup>[45]</sup>。作为肾癌中常见的致癌基因,PBRM1缺失还可激活Akt通路和糖酵解通路,影响ccRCC细胞的功能<sup>[46]</sup>。在乳腺癌中,PBRM1低表达与较短的总生存期(OS)相关<sup>[47]</sup>。在结直肠癌中,PBRM1是一种天然免疫信号抑制剂,其缺失可促进程序性死亡受体1(PD-1)的免疫治疗敏感性和CD8 T细胞的趋化作用;此外,作为SWI/SNF复合体的关键成分,PBRM1增加了肿瘤细胞的染色体可及性,并通过激活NF- $\kappa$ B信号通路触发趋化因子(C-C基元)配体5(CCL5)和趋化因子配体10(CXCL10)等细胞因子的释放<sup>[48]</sup>。有研究表明,PBRM1在胆管癌中表达上调,可能通过神经细胞黏附分子1(NCAM1)调节肿瘤基质细胞(包括癌症相关成纤维细胞)的功能和浸润<sup>[49]</sup>。

因此, *PBRM1* 可能是治疗胆管癌的新靶点。

综上, *PBRM1* 缺失在肾透明细胞癌、乳腺癌和结直肠癌等肿瘤中提示患者预后不良; 然而, 在胆管癌患者中却提示预后可能较好。 *PBRM1* 基因发挥抑癌作用的原因可能是其缺失导致染色体结构异常, 影响基因的正常表达与调控, 从而抑制肿瘤细胞的增殖; 此外, *PBRM1* 基因还可能通过增强 T 细胞介导的抗肿瘤反应, 提高患者对免疫检查点治疗的敏感性, 从而发挥抑癌作用。 *PBRM1* 基因起促癌作用则可能是因其缺失, 诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的浸润, 改善肿瘤微环境, 促进肿瘤进展。因此, *PBRM1* 在不同肿瘤预后中的指导作用仍有待进一步探索与研究。对 *PBRM1* 影响肿瘤发生发展机制的探索将有助于寻找有效的治疗靶点, 为控制肿瘤的浸润和转移提供新思路。

**2.3 SMARCA4(BRG1)** *SMARCA4* 位于染色体 19p13.2, 是 SWI/SNF 复合体中的核心亚基, 其包含多个结构域: 进化上保守的催化 ATP 酶结构域、保守的 C 端 BD、AT 钩基序和较少特征的 N 末端区域。 *SMARCA4* 主要通过 ATP 依赖的方式破坏组氨酸-DNA 的接触、改变染色体的结构从而调节基因的表达, 可与多种核蛋白相互作用, 参与转录调节、细胞周期控制、增殖、DNA 修复和重组等过程<sup>[22]</sup>。

*SMARCA4* 是多种脑瘤中反复突变的基因, 相关突变主要发生在重要的催化 ATP 酶域, 该域与肿瘤抑制活性相关。在脑瘤中, *SMARCA4* 同时具有抑瘤和致癌功能, 如在非典型畸胎样/横纹肌样瘤 (ATRT)、WNT 型髓母细胞瘤 (WNT-MB) 及 Group3 型髓母细胞瘤 (G3-MB) 中发挥肿瘤抑制作用, 而在 SHH 型髓母细胞瘤 (SHH-MB) 和 Group4 型髓母细胞瘤 (G4-MB) 中观察到 BRG1 活性上调并促进癌症表型<sup>[50]</sup>。在前列腺癌、结直肠癌和肝癌中, 均观察到 *SMARCA4* 的促癌作用。在前列腺癌中, 敲除 *SMARCA4* 对肿瘤生长具有抑制作用<sup>[51]</sup>; 在结直肠癌中, 敲除 *SMARCA4* 可诱导细胞衰老和凋亡<sup>[52]</sup>; 在肝癌中, *SMARCA4* 高表达可激活白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)、癌蛋白 (Gankyrin)、醛酮还原酶家族 1 成员 B (AKR1B1) 等一系列促癌因子, 从而促进肝癌的发生和转移<sup>[53]</sup>。然而, 有研究显示, *SMARCA4* 可能具有抑癌作用, 如在肺癌中, *SMARCA4* 的缺失以细胞类型依赖的方式增加了肺内棒状细胞分泌蛋白阳性 (CCSP<sup>+</sup>) 细胞对恶性转化的易感性, 从而导致高度晚期去分化肿瘤的形成, 并显著提高转移发生率<sup>[54]</sup>。近年来, 随着对 *SMARCA4* 靶向治疗的研究越来越多, 了解其在细胞自噬和凋亡中的作用以及所涉及的途径, 将成为未来研究的重点。

**2.4 ARID2(BAF200)** *ARID2* 是 SWI/SNF 复合体 PBAF 复合体中的重要亚单位。 *ARID2* 位于人 12q 染色体上, 包含 N 端 ARID 结构域、调节因子 X 结构域 (RFX) 结构域和 C 端的半胱氨酸和组氨酸 (C2H2) 锌指结构域。 *ARID2* 的突变或缺失可能影响其他染色质重塑因子或表观遗传学修饰酶的活性, 如组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 (EZH2)、包含 JMJC 结构域的组蛋白去甲基化酶 (KDM5C) 等, 从而改变染色质的状态和基因表达<sup>[55]</sup>。此外, *ARID2* 敲除通过抑制互补组 G (XPG) 的募集来破坏核苷酸切除修复过程, 导致 DNA 损伤和修复受损, 此机制可能是基因突变频发的原因之一<sup>[56]</sup>。

*ARID2* 在许多肿瘤中充当重要的肿瘤抑制因子。5%~8% 的肝癌患者中存在 *ARID2* 功能失活突变, 且约 60% 的突变为 C2H2 截短型<sup>[57]</sup>。肉瘤样肝细胞癌 (sarcomatoid hepatocellular carcinoma, sHCC) 是一种罕见且极具侵袭性的肝细胞癌亚型, Sun 等<sup>[58]</sup>发现, *ARID2* 突变在 sHCC 中频繁出现, 其突变在缺氧条件下可诱导 HCC 细胞发生 EMT, 这可能是 sHCC 形成和发展的重要机制。有研究发现, 约 20% 的肺癌患者表现出 *ARID2* 缺失或突变, *ARID2* 缺陷可促进肿瘤进展并与肺癌化疗敏感性较高相关<sup>[59]</sup>。在 TP53 突变的口腔癌细胞中抑制 *ARID2* 会增加细胞的活力和入侵, 并导致口腔癌细胞迁移/入侵的标志物如细胞角蛋白 (CK8、CK18) 和整合素 [如孕激素和脂联素受体 4 (TART4)] 的表达水平明显增高<sup>[60]</sup>。此外, *AIDR2* 在早发型散发性直肠癌<sup>[61]</sup>、黑色素瘤<sup>[62]</sup>、多发性骨髓瘤<sup>[63]</sup> 中均有不同程度的抑癌作用, 由此可见 *AIDR2* 基因与多种癌症相关, 有望成为未来疾病相关药物治疗的切入研究热点。

**2.5 其他亚基** SWI/SNF 复合体的其他亚基也在各类肿瘤中发挥不同程度的促癌/抑癌作用。表 1<sup>[64-88]</sup>总结了结构亚基 SMARCC1、SMARCD1/2/3、SMARCB1 和 SMARCE1 以及特异性辅助亚基 PHF10 和 ACTL6A 在不同肿瘤中的作用。图 2 总结了 SWI/SNF 复合体的关键亚基突变与下游通路改变。

### 3 SWI/SNF 复合体临床转化相关研究

SWI/SNF 复合体相关亚基在不同肿瘤的发生发展中发挥着重要作用, 常见机制包括通过调节 DNA 损伤修复来调节基因表达<sup>[89]</sup>, 影响重要转录因子 MYC 从而促进细胞周期凋亡/增殖和癌细胞分化<sup>[90]</sup>, 影响相关抑制肿瘤的物质来调节肿瘤的发生发展 [如磷脂酰肌醇 3-激酶相互作用蛋白 1 (Pik3IP1)<sup>[91]</sup>, 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (CDKN1A)<sup>[92]</sup> 和 Smad 家族成员 3 (SMAD3)<sup>[93]</sup> 等抑癌物质], 以及调节 p53、视网膜母细胞瘤 (RB) 蛋白等经典抑癌基因参与细胞

表1 SWI/SNF复合体其他亚基在肿瘤中的作用

Tab.1 The role of other subunits of the SWI/SNF complex in tumors

| 亚基                       | 基因类型 | 肿瘤类型                          | 机制                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMARCC1(BAF155)          | 促癌基因 | 头颈部鳞状细胞癌、膀胱癌、肝细胞癌、胃癌          | PRMT1与SMARCC1直接相互作用募集SW/SNF复合体,导致胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(IGF2BP2)转录激活,促进肿瘤生长 <sup>[64]</sup> ; SMARCC1表达增加与膀胱癌患者T期升高和预后较差明显相关 <sup>[65]</sup> ; SMARCC1表达与ZBTB40转录因子呈正相关,与DNA甲基化水平呈负相关,且影响免疫浸润,在肝癌中起促癌作用 <sup>[66]</sup> ; SMARCC1高表达导致胃癌患者预后不良,可作为胃癌的预后标志物和治疗靶点 <sup>[67]</sup>                                                                                                 |
| SMARCD1/2/3(BAF60/A/B/C) | 促癌基因 | 头颈部鳞状细胞癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌 | SMARCD1在HNSCC细胞中低表达,导致细胞活力及细胞迁移等特征显著降低 <sup>[68]</sup> ; SMARCD1通过激活mTOR信号通路促进肝癌生长 <sup>[69]</sup> ; 在ER <sup>+</sup> 乳腺癌中, SMARCD3低表达与患者生存率降低相关,并通过调节细胞周期检查点促进肿瘤进展 <sup>[70]</sup> ; SMARCD蛋白家族通过细胞形态的维持和细胞质分裂调节前列腺癌的发生发展 <sup>[71]</sup> ; SMARCD3与FOXAI共同调节脂肪酸代谢,其异常表达与癌症不良预后相关 <sup>[72]</sup> ; SMARCD3通过SMARCD3-WNT5A/TGF-β-MAPK14-SMARCD3正反馈环促进结直肠癌转移 <sup>[73]</sup> |
| SMARCB1(BAF47)           | 抑癌基因 | 恶性横纹肌瘤、脊索瘤、肾髓质癌、膀胱癌           | SMARCB1的丢失激活了患者特异性的表观遗传重编程,从而驱动恶性横纹肌瘤的发生 <sup>[74]</sup> ; 在脊索瘤中, SMARCB1与自噬相关蛋白5(ATG5)启动子直接结合,并抑制ATG5基因的转录,从而降低ATG5蛋白的表达并削弱自噬过程 <sup>[75]</sup> ; 在肾髓质癌中,通过重新表达SMARCB1基因可抑制促肿瘤通路并解除对铁死亡的抑制,从而诱导细胞发生铁死亡 <sup>[76]</sup> ; SMARCB1缺失通过激活信号转导和转录激活因子3(STAT3)驱动膀胱癌患者的疾病进展 <sup>[77]</sup>                                                                                       |
| SMARCE1(BAF57)           | 促癌基因 | 神经母细胞瘤、透明细胞脑膜瘤、结直肠癌           | SMARCE1通过协助肌蛋白介导的转录激活促进神经母细胞瘤的发生 <sup>[78]</sup> ; 在缺乏SMARCE1的透明细胞脑膜瘤中,肿瘤细胞对小分子ncBAF复合体抑制剂表现出更高的敏感性 <sup>[79]</sup> ; 在SMARCE1高表达的样本中,患者总体生存率降低,且SMARCE1表达被认为是结直肠癌长期生存的独立预测因素 <sup>[80]</sup>                                                                                                                                                                                |
| PHF10(BAF45A)            | 促癌基因 | 黑色素瘤、胃癌                       | 在黑色素瘤中, PHF10通过增强原癌基因MYC的转录激活来调节肿瘤发展 <sup>[81]</sup> ; 环状RNA通过调节miR-409-3p/PHF10轴促进胃癌发展 <sup>[82]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ACTL6A(BAF53A)           | 促癌基因 | 肝癌、胃癌、表皮鳞状细胞癌、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、宫颈癌 | 与组蛋白伴侣(VPS72)相互作用增强MYC基因启动子的亲和力,从而促进肝癌发展 <sup>[83]</sup> ; 诱导谷胱甘肽合成保护胃癌细胞免于铁死亡 <sup>[84]</sup> ; 在表皮鳞状细胞癌中, ACTL6A的高表达与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(p21)及其他肿瘤抑制蛋白水平的降低相关 <sup>[85]</sup> ; 通过磷酸甘油酸激酶1(PGK1)调节卵巢癌细胞中促卵泡激素驱动的糖酵解,调节卵巢癌细胞的增殖 <sup>[86]</sup> ; 促进 <sup>[87]</sup> 食管鳞状细胞癌C细胞增殖和DNA合成; 介导宫颈癌细胞的增殖和细胞周期进展 <sup>[88]</sup>                                                       |

ZBTB40. 含锌指和BTB结构域蛋白40; HNSCC. 头颈部鳞状细胞癌; FOXAI. 叉头框蛋白A1; WNT5A. 无翅型MMTV整合位点家族成员5A; TGF-β. 转化生长因子-β; MAPK14. 丝裂原活化蛋白激酶14; STAT3. 信号转导与转录激活因子3

生长及细胞周期调节等。近期研究发现, SWI/SNF复合体各亚基(如 ARID1A、SMARCA4、ARID1B、SMARCB1 和 PBRM1)在不同肿瘤中可作为预测疾病发生发展的生物标志物。多种亚基被证实可能与某些癌症对免疫检查点抑制剂(ICIs)的敏感性相关,下文对现有关于SWI/SNF复合体亚基在ICIs中的作用研究、是否可作为预测疾病的生物标志物以及目前已被FDA批准的ICIs相关药物进行简要介绍,以期

为疾病的治疗提供新思路。

3.1 SWI/SNF复合体ICIs相关生物标志物 程序性死亡配体1(PD-L1)表达、错配修复不足(dMMR)、微卫星不稳定性(MSI)和肿瘤突变负担(TMB)已成为临床相关的ICI肿瘤类型疗效的预测生物标志物。此外, DNA损伤反应和修复(DDR)基因改变也被证实可能与改善ICI疗效有关<sup>[94]</sup>。研究发现, DDR与MSI提高和TMB增加相关,同时, SWI/SNF复合体改变的肿瘤可能因DDR缺陷而具有更多的突变和新抗

原,从而对ICI治疗更敏感,故DDR相关基因有望作为ICI肿瘤类型疗效的预测生物标志物<sup>[94-95]</sup>。

多项临床前研究表明, SWI/SNF复合体各亚基的失活在某些癌症类型中与ICIs的敏感性增强有关<sup>[95]</sup>。ICI蛋白主要通过抑制细胞自身的免疫反应来帮助癌细胞逃避免疫清除。ICIs阻断来自免疫检查点蛋白的负面信号,并激活细胞毒性T细胞以清除癌细胞。Goswami等<sup>[96]</sup>发现, SWI/SNF复合体相关基因的改变与CD8<sup>+</sup>T细胞浸润的增强有关, SWI/SNF复合体相关基因改变后更易受T细胞介导的细胞毒性的影响,从而对ICIs的敏感性增强。在肿瘤免疫治疗方面, SWI/SNF复合体相关基因改变与尿路上皮癌<sup>[96]</sup>、胰腺癌<sup>[97]</sup>、黑色素瘤<sup>[98]</sup>和胃癌<sup>[99-100]</sup>等癌症的免疫治疗疗效相关。在转移性尿路上皮癌(MUCC)中, ARID1A与趋化因子CXCL13组合可提高接受免疫检查点治疗患者疗效的预测能力<sup>[96]</sup>,有望成为预测疾病的生物标志物;此外,部分胰腺癌

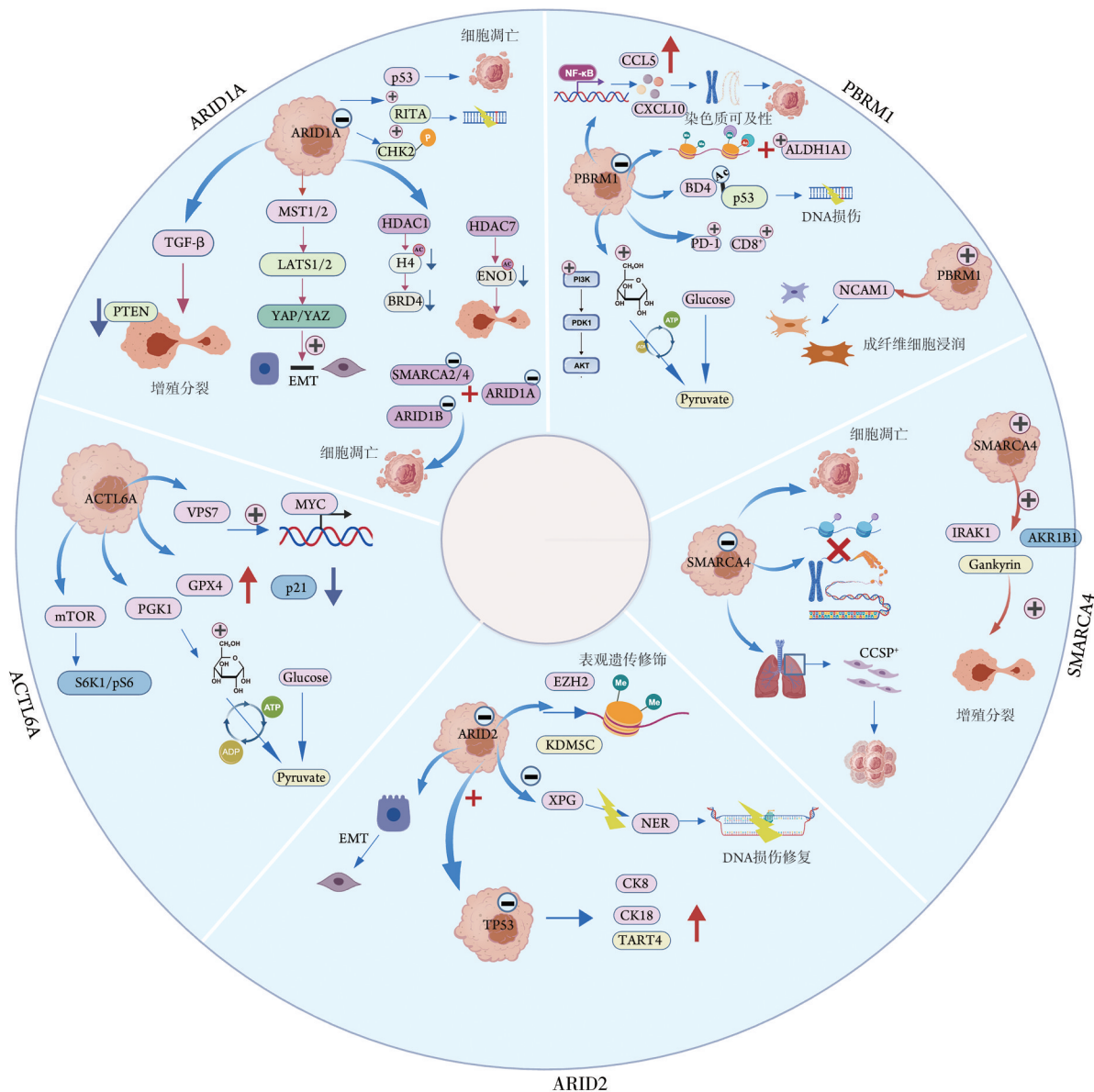


图2 SWI/SNF复合体关键亚基突变与下游通路改变

Fig.2 Mutations in key subunits of the SWI/SNF complex and alterations in downstream pathways

该图展示了SWI/SNF复合体关键亚基ARID1A、PBRM1、SMARCA4、ARID2、ACTL6A与主要的下游通路改变图，主要涉及通路包括Hippo/TAZ、NF-κB、PI3K/AKT和糖酵解等。该图采用BioGDP.com绘制。ARID1A. 富AT互作域蛋白1A；TGF-β. 转化生长因子-β；PTEN. 磷酸酶和张力蛋白同源基因；EMT. 上皮-间质转化；p53/TP53. 肿瘤蛋白53；RITA. 激活p53并诱导肿瘤细胞凋亡-抑制剂；CHK2. 细胞周期检测点激酶2；HDAC7. 组蛋白去乙酰化酶7；ENO1. 烯醇化酶1；HDAC1. 组蛋白去乙酰化酶1；H4. 组蛋白H4基因；BRD4. 溴结构域蛋白4；MST1/2. 哺乳动物Ste20样激酶1/2；LATS1/2. 大肿瘤抑制因子1/2；YAP/TAZ. Yes相关蛋白/带有PDZ结合基序的转录共激活因子；ARID1A/1B. AT富集相互作用域蛋白1A；SMARCA2/4. SWI/SNF染色质重塑复合物亚基A2/4；PBRM1. 多溴蛋白1；NF-κB. 核因子κB；ALDH1A1. 醛脱氢酶1家族成员A1；PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶；PDK1. 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1；Akt. 蛋白激酶B；PD-1. 程序性死亡受体1；CD8<sup>+</sup>. CD8阳性T淋巴细胞；CCL5. 趋化因子配体5；CXCL10. 趋化因子配体10；NCAM1. 神经细胞黏附分子1；SMARCA4. 即BRG1, Brahma相关基因1；IRAK1. 白细胞介素-1受体相关激酶1；AKR1B1. 醛酮还原酶家族1成员B1；Gankyrin. 癌蛋白；CCSP<sup>+</sup>. 棒状细胞分泌蛋白阳性；ARID2. 富含AT序列相互作用域蛋白2；EZH2. Zeste基因增强子同源物2；KDM5C. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶5C；XPG. 着色性干皮病互补组G；NER. 核苷酸切除修复；CK8. 细胞角蛋白8；CK18. 细胞角蛋白18；TART4. 孕激素和脂联素受体4；ACTL6A. 肌动蛋白样蛋白6A；VPS72. 膜泡分拣蛋白72；MYC. 骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物；GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶4；p21. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21；PKG1. 磷酸甘油酸激酶1；mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；SK1/pS6. 丝裂原活化蛋白激酶1/磷酸化核糖体蛋白S6

患者的SWI/SNF染色质重塑成分存在基因组改变如 ARID1A(77%)、 ARID1B(22%)、 SMARCA4(33%)、 SMARCB1(11%)和 PBRM1(11%)，并且可能对ICIs敏感<sup>[97]</sup>。在大鼠肉瘤病毒癌(RAS)基因突变型黑色素瘤

中, PBAF 复合体经常发生克隆突变, 且与免疫疗法治疗时 OS 和无进展生存期(PFS)的改善相关<sup>[98]</sup>。在胃癌中, *ARID1A* 可与转录因子 *STAT5* 协同促进免疫抑制因子 *TGF-β1* 和 NADPH 氧化酶 4(*NOX4*) 的转录<sup>[99]</sup>, 此外, *ARID1A* 突变的胃癌患者中 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润增加, 这显著增强了癌症对 ICI 的敏感性<sup>[99]</sup>。最近, Belk 等<sup>[100]</sup>通过在体外和体内应用成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白 9(CRISPR/Cas9) 技术对 T 细胞衰竭的遗传调控因子进行系统研究, 发现 *ARID1A* 的缺失可以改善 T 细胞的功能, 并减弱与衰竭相关的转录和表观遗传特征, 这表明 SWI/SNF 复合体的基因组改变可能促进机体对免疫治疗产生更为积极的反应。此外, cBAF 复合体亚基(包括 BRG1)被发现可通过物理形式与 MYC 相互作用继而激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞分化为效应 T 细胞, 此作用被认为是改善癌症免疫治疗疗效的新方向<sup>[101]</sup>。

综上, 部分接受 ICI 治疗的 SWI/SNF 复合体相关基因突变肿瘤患者总体生存期有明显改善, 相关

研究对此也有一致观点<sup>[102]</sup>。然而, 也有研究表明, SWI/SNF 复合体相关基因突变与部分肿瘤 ICI 治疗后改善临床结果之间无相关性<sup>[103-104]</sup>。因此, 需要进一步的研究来确定 SWI/SNF 复合体相关基因突变是否可成为 ICI 治疗的有前途的生物标志物。此外, SWI/SNF 复合体相关基因突变还可与其他生物标志物联合应用, 以提高预测 ICI 疗效的准确性。

**3.2 ICI 相关已获 FDA 批准的药物** 研究人员<sup>[25]</sup>使用来自 832 例 ICI 治疗患者的突变和临床数据进行全外显子组测序, 包括对 SWI/SNF 复合体的所有基因(31 个)进行测序, 发现 SWI/SNF 复合体的改变可能显著改善黑色素瘤、ccRCC 和胃肠道癌症的 OS 及非小细胞肺癌的 PFS。SWI/SNF 复合体基因的非同义突变在子宫内膜癌中最为丰富(59.2%), 其次是皮肤黑色素瘤(56.6%)、膀胱尿路上皮癌(56.0%)、透明性肾细胞癌(48.9%)和胃腺癌(42.7%), 可见, SWI/SNF 复合体的突变可能与多种癌症患者对 ICI 治疗的反应相关。表 2 展示了 2019—2024 年 FDA 批准的部分新药。

表 2 2019—2024 年 FDA 批准的部分新药—SWI/SNF 复合体相关基因突变相关途径(以肿瘤免疫治疗为主)  
Tab.2 Some new drugs approved by the FDA from 2019 to 2024 — SWI/SNF complex mutation-related pathways (mainly focused on tumor immunotherapy)

| 中文药物名称              | 英文药物名称                                   | 治疗场景                                                                           | 靶点                                              | 批准日期             |
|---------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| 埃纳妥单抗               | Elranatamab-bcmm                         | 治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤成人患者, 这些患者之前接受过至少 3 种疗法, 包括蛋白酶体抑制剂(PI)、免疫调节剂(IMiD)和抗 CD38 单克隆抗体 | 靶向在肿瘤细胞上高表达的 BCMA 和 T 细胞表面的 CD3                 | 2023 年 8 月 14 日  |
| 格菲妥单抗               | Columvi (glofitamab-gxbm)                | 既往已接受过至少二线系统治疗的复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(R/RDLBCL)或由滤泡性淋巴瘤引起的大 B 细胞性淋巴瘤(LBCL)成人患者     | 靶向 CD20 和 CD3 的双特异性抗体                           | 2023 年 6 月 15 日  |
| 帕博利珠单抗注射液           | Pembrolizumab (Keytruda)                 | 治疗不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 的实体瘤成年及儿童患者                                            | PD-1 抑制剂                                        | 2023 年 3 月 31 日  |
| 瑞弗利单抗               | Zynyz (retifanlimab-dlwr)                | 治疗转移性梅克尔细胞癌                                                                    | PD-1 抑制剂                                        | 2023 年 3 月 22 日  |
| 莫托珠单抗               | Lunsumio (mosunetuzumab-axgb)            | 治疗两线或多线全身治疗后复发或难治性滤泡性淋巴瘤的成年患者                                                  | 靶向 B 细胞表面 CD20 和 T 细胞表面 CD3                     | 2022 年 12 月 22 日 |
| 米妥昔单抗               | ELAHERE (mirvetuximabsoravtansine-gynx)  | FRα 阳性铂耐药卵巢癌                                                                   | 靶向 FRα 抗体偶联药物 (ADC)                             | 2022 年 11 月 14 日 |
| 特立妥单抗               | TECVAYLI (teclistamab-cqyv)              | 治疗先前接受过 4 线或多线治疗(包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗 CD38 单抗)的复发或难治性(R/R)多发性骨髓瘤(MM)成人患者          | 靶向 BCMA 和 T 细胞 CD3 双特异性抗体                       | 2022 年 10 月 25 日 |
| 替西木单抗               | IMJUDO (tremelimimab-actl)               | 治疗患有不可切除的肝细胞性肝癌的成人患者                                                           | 靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白                               | 2022 年 10 月 21 日 |
| 帕博利珠单抗注射液           | Keytruda                                 | MSI-H/dMMR 的晚期子宫内膜癌患者                                                          | PD-1 抑制剂                                        | 2022 年 3 月 21 日  |
| 奥普杜拉格(纳武利尤单抗和瑞拉利单抗) | OPDUALAG (nivolumab and relatlimab-rmbw) | 治疗罹患不可切除或转移性黑色素瘤的成人和儿童(12 岁及以上)患者                                              | LAG-3 抗体联合抗 PD-1 抗体                             | 2022 年 3 月 18 日  |
| 可美达克(替本福司)          | KIMMTRAK (tebentafusp)                   | 治疗 HLA-A*02: 01 阳性不可切除性或转移性葡萄膜黑色素瘤(mUM)成人患者                                    | 靶向 gp100 TCR 疗法-双特异性 gp100 肽-HLA 导向的 CD3T 细胞接合剂 | 2022 年 1 月 25 日  |

(续 表)

| 中文药物名称        | 英文药物名称                              | 治疗场景                                             | 靶点                             | 批准日期        |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 帕博利珠单抗+仑伐替尼   | Keytruda+lenvatinib                 | 非微卫星不稳定性高(MSI-H)或dMMR的晚期子宫内腺癌患者                  | PD-1抑制剂                        | 2021年7月1日   |
| 注射用替朗妥昔单抗     | Loncastuximabtesirine-lpyl          | 疗经过二线或以上全身治疗的复发性或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者                  | 靶向CD19的抗体和烷基化剂共轭物              | 2021年4月23日  |
| 多塔利单抗         | Dostarlimab-gxly                    | 错配修复缺陷(dMMR)复发或晚期患者                              | 靶向PD-1/PD-L1                   | 2021年4月22日  |
| 替沃扎尼          | Fotivda (tivozanib)                 | 治疗经过两次或更多次先前的全身疗法后患有复发或难治性晚期肾细胞癌(RCC)的成年患者       | 血管内皮生长因子受体(VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI) | 2021年3月10日  |
| 厄布利塞          | UMBRALISIB/UKONIQ                   | 复发性或难治性淋巴瘤且接受过至少2项包括抗CD20单克隆抗体和烷化剂治疗在内的既往全身治疗的患者 | 磷酸肌醇-3-激酶δ和酪蛋白激酶1-ε双重抑制剂       | 2021年2月5日   |
| 马吉妥昔单抗        | Margenza (Margetuximab)             | 转移性HER2阳性乳腺癌成人患者                                 | 靶向HER2的Fc-工程单克隆抗体              | 2020年12月16日 |
| 那西妥单抗         | Naxitamab-gqgk                      | 复发/难治性高危神经母细胞瘤                                   | 靶向神经节苷脂(GD2)的人源化单克隆抗体          | 2020年11月25日 |
| 玛贝妥单抗注射液      | BLENREP (belantamab mafodotin-blmf) | 成人复发或难治性多发性骨髓瘤                                   | 抗BCMA(B细胞成熟抗原)疗法               | 2020年8月5日   |
| 坦昔妥单抗         | Monjuvi (tafasitamab-cxix)          | 复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(成人)                             | 靶向人源化Fc修饰的溶细胞CD19单克隆抗体         | 2020年7月31日  |
| 艾沙妥昔单抗        | SARCLISA (isatuximab-irfc)          | 治疗至少接受过2种治疗方案的复发或难治性多发性骨髓瘤成年患者                   | 靶向CD38的抗体                      | 2020年3月2日   |
| 他泽司他          | Tazverik (tazemetostat)             | 治疗16岁及以上、不符合完全切除条件的转移性或局部晚期上皮样肉瘤(ES)儿科和成人患者      | EZH2抑制剂                        | 2020年1月20日  |
| 曲妥珠单抗重组冻干粉注射剂 | Fam-trastuzumab deruxtecan-NXKI     | 转移性乳腺癌、Her-2表达胃癌                                 | 靶向HER2的抗体偶联(ADC)药物             | 2019年12月20日 |
| 百悦泽(泽布替尼)     | Brukinsa (zanubrutinib)             | 治疗复发难治的成年套细胞淋巴瘤患者                                | BTK抑制剂(B细胞受体免疫疗法)              | 2019年11月14日 |
| 盐酸吡昔替尼        | Pexidartinib Hydrochloride          | 治疗严重发病或功能障碍的症状性乳突状巨细胞瘤(TGCT)的成年患者                | CSF-1R抑制剂、FLT3抑制剂、c-Kit抑制剂     | 2019年8月2日   |
| 注射用维泊妥珠单抗     | POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq)   | 治疗至少两次以上的复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤                        | CD79b定向的抗体-药物偶联物               | 2019年6月10日  |

BCMA. B细胞成熟抗原; MSI-H. 微卫星高度不稳定; dMMR. 错配修复缺陷; FRα. 叶酸受体α; LAG-3. 淋巴细胞活化基因3; gp100 TCR. 糖蛋白100肿瘤细胞受体

4 总结与展望

近年来，在揭示SWI/SNF复合体各亚家族的组成、结构和功能方面取得了很大进展，SWI/SNF复合体各亚基既通过调控染色质结构和基因表达，又通过DNA损伤修复维持基因组稳定性。关键亚基的功能差异决定了不同肿瘤的表型与治疗响应，如ARID1A在卵巢癌、胃癌、结直肠癌等肿瘤中最为常见，其缺陷与合成致死策略、ER/FOXA1轴及EMT、增殖等过程的调控有关；PBRM1在肾透明细胞癌中突变率高，与组蛋白标记的改变、NF-κB通路的激活以及免疫微环境的改变相关；SMARCA4在多种肿瘤中呈现双重性，既有抑癌也有促癌作用；ARID2的失活则影响核苷酸切除修复(NER)等DNA修复通路并改变治疗反应等。此外，复合体各亚基的突变

可能通过增加T细胞浸润、改变免疫微环境等途径增强ICI的疗效，尽管部分研究未观察到显著相关性，但仍提示需要更细分的分型和组合生物标志物策略。近5年来FDA陆续批准多种肿瘤ICI相关的新药，这些新药的疗效可能与SWI/SNF复合体相关亚基作用于癌症的机制相关，这为临床相关治疗提供了更多选择。

然而，SWI/SNF复合体相关亚基突变特定的作用部位尚不清晰，亚基突变引起效应的具体机制还有待探索，此外，多种突变率高的基因缺乏针对性的临床药物。因此，加强对SWI/SNF复合体在肿瘤中的作用机制的深入研究，开发针对性治疗策略以及探索与ICI的最佳联合策略、时机和剂量，有助于为其突变引起的肿瘤药物开发、临床辅助诊断和个性化治疗提供足够的理论基础。总体而言，SWI/

SNF 复合体及其亚基不仅是肿瘤发生发展的关键驱动因素,也是诊断、预后和治疗决策的重要线索,系统研究与机制解析有望将其转化为更广泛的临床应用。

## 【参考文献】

- [1] Mashtalir N, Dao HT, Sankar A, *et al.* Chromatin landscape signals differentially dictate the activities of mSWI/SNF family complexes [J]. *Science*, 2021, 373(6552): 306-315.
- [2] Malone HA, Roberts CWM. Chromatin remodellers as therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(9): 661-681.
- [3] Padilla-Benavides T, Olea-Flores M, Nshanji Y, *et al.* Differential requirements for different subfamilies of the mammalian SWI/SNF chromatin remodeling enzymes in myoblast cell cycle progression and expression of the Pax7 regulator[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2022, 1865(2): 194801.
- [4] Bayona-Feliu A, Barroso S, Muñoz S, *et al.* The SWI/SNF chromatin remodeling complex helps resolve R-loop-mediated transcription-replication conflicts[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(7): 1050-1063.
- [5] Mo Q, Liu B, Liu C, *et al.* Identification of assembly mode of non-canonical BAF (ncBAF) chromatin remodeling complex core module[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 745: 151238.
- [6] Allen MD, Bycroft M, Zinzalla G. Structure of the BRK domain of the SWI/SNF chromatin remodeling complex subunit BRG1 reveals a potential role in protein-protein interactions[J]. *Protein Sci*, 2020, 29(4): 1047-1053.
- [7] Ren G, Ku WL, Ge G, *et al.* Acute depletion of BRG1 reveals its primary function as an activator of transcription[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4561.
- [8] Mashtalir N, D'Avino AR, Michel BC, *et al.* Modular organization and assembly of SWI/SNF family chromatin remodeling complexes [J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1272-1288.e20.
- [9] Hu B, Lin JZ, Yang XB, *et al.* The roles of mutated SWI/SNF complexes in the initiation and development of hepatocellular carcinoma and its regulatory effect on the immune system: a review [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(4): e12791.
- [10] He S, Wu Z, Tian Y, *et al.* Structure of nucleosome-bound human BAF complex[J]. *Science*, 2020, 367(6480): 875-881.
- [11] Pan J, Mckenzie ZM, D'Avino AR, *et al.* The ATPase module of mammalian SWI/SNF family complexes mediates subcomplex identity and catalytic activity-independent genomic targeting[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 618-626.
- [12] Guo P, Hoang N, Sanchez J, *et al.* The assembly of mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes is regulated by lysine-methylation dependent proteolysis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6696.
- [13] Valencia AM, Collings CK, Dao H T, *et al.* Recurrent SMARCB1 mutations reveal a nucleosome acidic patch interaction site that potentiates mSWI/SNF complex chromatin remodeling[J]. *Cell*, 2019, 179(6): 1342-1356.e23.
- [14] Mashtalir N, Suzuki H, Farrell DP, *et al.* A structural model of the endogenous human BAF complex informs disease mechanisms[J]. *Cell*, 2020, 183(3): 802-817.e24.
- [15] Chugunov AO, Potapova NA, Klimenko NS, *et al.* Conserved structure and evolution of DPF domain of PHF10-the specific subunit of PBAF chromatin remodeling complex[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11134.
- [16] Sheynov AA, Tatarskiy VV Jr, Tatarskiy EV, *et al.* The sequential phosphorylation of PHF10 subunit of the PBAF chromatin-remodeling complex determines different properties of the PHF10 isoforms[J]. *Biol Open*, 2020, 9(1): bio043943.
- [17] Deng Q, Lakra P, Gou P, *et al.* SMARCA4 is a haploinsufficient B cell lymphoma tumor suppressor that fine-tunes centrocyte cell fate decisions[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 605-622.e11.
- [18] Schoenfeld DA, Zhou R, Zairis S, *et al.* Loss of PBRM1 alters promoter histone modifications and activates ALDH1A1 to drive renal cell carcinoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(8): 1193-1207.
- [19] Sundaramoorthy R, Owen-Hughes T. Chromatin remodelling comes into focus[J]. *F1000Res*, 2020, 9.
- [20] Karki M, Jangid RK, Anish R, *et al.* A cytoskeletal function for PBRM1 reading methylated microtubules[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(14): eabf2866.
- [21] Karim RM, Chan A, Zhu JY, *et al.* Structural basis of inhibitor selectivity in the BRD7/9 subfamily of bromodomains[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(6): 3227-3237.
- [22] Centore RC, Sandoval GJ, Soares LMM, *et al.* Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes: emerging mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Trends Genet*, 2020, 36(12): 936-950.
- [23] Wang X, Song C, Ye Y, *et al.* BRD9-mediated control of the TGF- $\beta$ /Activin/Nodal pathway regulates self-renewal and differentiation of human embryonic stem cells and progression of cancer cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(21): 11634-11651.
- [24] Wang X, Wang S, Troisi EC, *et al.* BRD9 defines a SWI/SNF sub-complex and constitutes a specific vulnerability in malignant rhabdoid tumors[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1881.
- [25] Wang D, Wang J, Zhou D, *et al.* SWI/SNF complex genomic alterations as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors in multiple cancers[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(5): 646-656.
- [26] Mendiratta G, Ke E, Aziz M, *et al.* Cancer gene mutation frequencies for the U.S. population[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5961.
- [27] Mandal J, Mandal P, Wang TL, *et al.* Treating ARID1A mutated cancers by harnessing synthetic lethality and DNA damage response [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 71.
- [28] Sievers Q, Abdel-Wahab O. SWI/SNF regulation of germinal center fate and lymphomagenesis[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 507-509.
- [29] Asaka S, Liu Y, Yu ZC, *et al.* ARID1A regulates progesterone receptor expression in early endometrial endometrioid carcinoma pathogenesis[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(2): 100045.
- [30] Xu S, Zhu C, Xu Q, *et al.* ARID1A restrains EMT and stemness of ovarian cancer cells through the Hippo pathway[J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(2): 76.
- [31] Zhang S, Wu G, Shi L, *et al.* ARID1A deficiency promotes malignant proliferation of hepatocellular carcinoma by activating HDAC7/ENO1 signaling pathway[J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(7): e0738.
- [32] Wang Z, Zhang X, Luo Y, *et al.* Therapeutic targeting of ARID1A-deficient cancer cells with RITA (reactivating p53 and inducing tumor apoptosis)[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 375.
- [33] Nagarajan S, Rao SV, Sutton J, *et al.* ARID1A influences HDAC1/BRD4 activity, intrinsic proliferative capacity and breast cancer

- treatment response[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 187-197.
- [34] Schallenberg S, Bork J, Essakly A, *et al.* Loss of the SWI/SNF-ATPase subunit members SMARCF1 (ARID1A), SMARCA2 (BRM), SMARCA4 (BRG1) and SMARCB1 (INI1) in oesophageal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 12.
- [35] Wang W, Friedland SC, Guo B, *et al.* ARID1A, a SWI/SNF subunit, is critical to acinar cell homeostasis and regeneration and is a barrier to transformation and epithelial-mesenchymal transition in the pancreas[J]. *Gut*, 2019, 68(7): 1245-1258.
- [36] Barisic D, Chin C R, Meydan C, *et al.* ARID1A orchestrates SWI/SNF-mediated sequential binding of transcription factors with ARID1A loss driving pre-memory B cell fate and lymphomagenesis [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 583-604.e11.
- [37] Tomihara H, Carbone F, Perelli L, *et al.* Loss of ARID1A promotes epithelial-mesenchymal transition and sensitizes pancreatic tumors to proteotoxic stress[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(2): 332-343.
- [38] Elefanti L, Zamuner C, Del Fiore P, *et al.* The molecular landscape of primary acral melanoma: a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3826.
- [39] Mehrvarz Sarshekeh A, Alshenaifi J, Roszik J, *et al.* ARID1A mutation may define an immunologically active subgroup in patients with microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6): 1663-1670.
- [40] Mcdonald ER 3rd, De Weck A, Schlabach MR, *et al.* Project DRIVE: a compendium of cancer dependencies and synthetic lethal relationships uncovered by large-scale, deep RNAi screening[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 577-592.e10.
- [41] Harrod A, Lane KA, Downs JA. The role of the SWI/SNF chromatin remodelling complex in the response to DNA double strand breaks[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2020, 93: 102919.
- [42] Hopson S, Thompson MJ. BAF180: its roles in DNA repair and consequences in cancer[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(10): 2482-2490.
- [43] Varela I, Tarpey P, Raine K, *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 539-542.
- [44] Yao X, Hong JH, Nargund AM, *et al.* PBRM1-deficient PBAF complexes target aberrant genomic loci to activate the NF- $\kappa$ B pathway in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(5): 765-777.
- [45] Cai W, Su L, Liao L, *et al.* PBRM1 acts as a p53 lysine-acetylation reader to suppress renal tumor growth[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5800.
- [46] Tang Y, Jin YH, Li HL, *et al.* PBRM1 deficiency oncogenic addiction is associated with activated AKT-mTOR signalling and aerobic glycolysis in clear cell renal cell carcinoma cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(14): 3837-3849.
- [47] Pérez-Pena J, Páez R, Nieto-Jiménez C, *et al.* Mapping bromodomains in breast cancer and association with clinical outcome[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5734.
- [48] Li R, He J, Liu C, *et al.* PBRM1 deficiency enhances PD1 immunotherapeutic sensitivity via chromosomal accessibility in colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2025, 15(8): 3316-3331.
- [49] Li L, Li Y, Guo Y, *et al.* Potential roles of PBRM1 on immune infiltration in cholangiocarcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(10): 2661-2676.
- [50] Navickas SM, Giles KA, Brettingham-Moore KH, *et al.* The role of chromatin remodeler SMARCA4/BRG1 in brain cancers: a potential therapeutic target[J]. *Oncogene*, 2023, 42(31): 2363-2373.
- [51] Giles KA, Gould CM, Achinger-Kawecka J, *et al.* BRG1 knockdown inhibits proliferation through multiple cellular pathways in prostate cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 37.
- [52] Yoshikawa T, Fukuda A, Omatsu M, *et al.* Brg1 is required to maintain colorectal cancer stem cells[J]. *J Pathol*, 2021, 255(3): 257-269.
- [53] Kim SY, Shen Q, Son K, *et al.* SMARCA4 oncogenic potential via IRAK1 enhancer to activate Gankyrin and AKR1B10 in liver cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4652-4662.
- [54] Concepcion CP, Ma S, Lafave LM, *et al.* Smarca4 inactivation promotes lineage-specific transformation and early metastatic features in the lung[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(2): 562-585.
- [55] Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms[J]. *Cell Res*, 2011, 21(3): 396-420.
- [56] Oba A, Shimada S, Akiyama Y, *et al.* ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 942-951.
- [57] Jiang H, Cao HJ, Ma N, *et al.* Chromatin remodeling factor ARID2 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis via DNMT1-Snai axis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(9): 4770-4780.
- [58] Sun RQ, Ye YH, Xu Y, *et al.* Integrated molecular characterization of sarcomatoid hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(2): 426-444.
- [59] Moreno T, Monterde B, González-Silva L, *et al.* ARID2 deficiency promotes tumor progression and is associated with higher sensitivity to chemotherapy in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(16): 29232935.
- [60] Shukla P, Dange P, Mohanty BS, *et al.* ARID2 suppression promotes tumor progression and upregulates cytokeratin 8, 18 and  $\beta$ -4 integrin expression in TP53-mutated tobacco-related oral cancer and has prognostic implications[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(12): 1908-1917.
- [61] Bala P, Singh AK, Kavadiyala P, *et al.* Exome sequencing identifies ARID2 as a novel tumor suppressor in early-onset sporadic rectal cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 863-874.
- [62] Fukumoto T, Lin J, Fatkhutdinov N, *et al.* ARID2 deficiency correlates with the response to immune checkpoint blockade in melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(6): 1564-1572.e4.
- [63] Yamamoto J, Suwa T, Murase Y, *Et al.* ARID2 is a pomalidomide-dependent CRL4(CRBN) substrate in multiple myeloma cells[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(11): 1208-1217.
- [64] Liu S, Zhang W, Liu W, *et al.* PRMT1-mediated SWI/SNF complex recruitment via SMARCC1 drives IGF2BP2 transcription to enhance carboplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(22): e2417460.
- [65] Wei Z, Xu J, Li W, *et al.* SMARCC1 enters the nucleus via KPNA2 and plays an oncogenic role in bladder cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 902220.
- [66] Cai X, Zhou J, Deng J, *et al.* Prognostic biomarker SMARCC1 and its association with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 701.
- [67] Liu S, Cao X, Wu S. High expression of SMARCC1 predicts poor prognosis in gastric cancer patients[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12

- (9): 4428-4438.
- [68] Adduri RSR, George SA, Kavadiyala P, *et al.* SMARCD1 is a transcriptional target of specific non-hotspot mutant p53 forms[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4559-4570.
  - [69] Zhou Y, Xu Q, Tao L, *et al.* Enhanced SMARCD1, a subunit of the SWI/SNF complex, promotes liver cancer growth through the mTOR pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(12): 1457-1472.
  - [70] Tropée R, De La Peña Avalos B, Gough M, *et al.* The SWI/SNF subunit SMARCD3 regulates cell cycle progression and predicts survival outcome in ER<sup>+</sup> breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(3): 601-614.
  - [71] Ertl IE, Brettner R, Kronabitter H, *et al.* The SMARCD family of SWI/SNF accessory proteins is involved in the transcriptional regulation of androgen receptor-driven genes and plays a role in various essential processes of prostate cancer[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 124.
  - [72] Ferguson LP, Gatchalian J, Mcdermott ML, *et al.* Smarcd3 is an epigenetic modulator of the metabolic landscape in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 292.
  - [73] Jiang M, Wang H, Chen H, *et al.* SMARCD3 is a potential prognostic marker and therapeutic target in CAFs[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20835-20861.
  - [74] Liu NQ, Paassen I, Custers L, *et al.* SMARCB1 loss activates patient-specific distal oncogenic enhancers in malignant rhabdoid tumors[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7762.
  - [75] Li M, Shen Y, Xiong Y, *et al.* Loss of SMARCB1 promotes autophagy and facilitates tumour progression in chordoma by transcriptionally activating ATG5[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(12): e13136.
  - [76] Vokshi BH, Davidson G, Tawanaie Pour Sedehi N, *et al.* SMARCB1 regulates a TFCP2L1-MYC transcriptional switch promoting renal medullary carcinoma transformation and ferroptosis resistance[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3034.
  - [77] Amara CS, Kami Reddy KR, Yuntao Y, *et al.* The IL6/JAK/STAT3 signaling axis is a therapeutic vulnerability in SMARCB1-deficient bladder cancer[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1373.
  - [78] Hu X, Liu R, Hou J, *et al.* SMARCE1 promotes neuroblastoma tumorigenesis through assisting MYCN-mediated transcriptional activation[J]. *Oncogene*, 2022, 41(37): 4295-4306.
  - [79] St Pierre R, Collings CK, Samé Guerra DD, *et al.* SMARCE1 deficiency generates a targetable mSWI/SNF dependency in clear cell meningioma[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(6): 861-873.
  - [80] Suzumura H, Tsuruta M, Okabayashi K, *et al.* BAF57 is a potential determinant of colorectal cancer malignancy[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(11): 5445-5452.
  - [81] Soshnikova NV, Tatarskiy EV, Tatarskiy VV, *et al.* PHF10 subunit of PBAF complex mediates transcriptional activation by MYC[J]. *Oncogene*, 2021, 40(42): 6071-680.
  - [82] Wang Y, Zhang J, Chen X, *et al.* Circ\_0001023 promotes proliferation and metastasis of gastric cancer cells through miR-409-3p/PHF10 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4533-4544.
  - [83] Liu F, Liao Z, Qin L, *et al.* Targeting VPS72 inhibits ACTL6A/MYC axis activity in HCC progression[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5): 1384-1401.
  - [84] Yang Z, Zou S, Zhang Y, *et al.* ACTL6A protects gastric cancer cells against ferroptosis through induction of glutathione synthesis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4193.
  - [85] Shrestha S, Adhikary G, Xu W, *et al.* ACTL6A suppresses p21 (Cip1) expression to enhance the epidermal squamous cell carcinoma phenotype[J]. *Oncogene*, 2020, 39(36): 5855-5866.
  - [86] Zhang J, Zhang J, Wei Y, *et al.* ACTL6A regulates follicle-stimulating hormone-driven glycolysis in ovarian cancer cells via PGK1[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 811.
  - [87] Li RZ, Li YY, Qin H, *et al.* ACTL6A promotes the proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells and correlates with poor clinical outcomes[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 199-211.
  - [88] Wang Q, Cao Z, Wei Y, *et al.* Potential role of SWI/SNF complex subunit actin-like protein 6A in cervical cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 724832.
  - [89] Zhou C, Lin A, Cao M, *et al.* Activation of the DDR pathway leads to the down-regulation of the TGF $\beta$  pathway and a better response to ICIs in patients with metastatic urothelial carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 634741.
  - [90] Srikanth S, Ramachandran S, Mohan SS. Construction of the gene regulatory network identifies MYC as a transcriptional regulator of SWI/SNF complex[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 158.
  - [91] Rehman H, Chandrashekar DS, Balabhadrapatruni C, *et al.* ARID1A-deficient bladder cancer is dependent on PI3K signaling and sensitive to EZH2 and PI3K inhibitors[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(16): e155899.
  - [92] Xiao M, Cui X, Xu C, *et al.* Deep-targeted gene sequencing reveals ARID1A mutation as an important driver of glioblastoma[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4): e14698.
  - [93] Ren T, Wang J, Tang W, *et al.* ARID1A has prognostic value in acute myeloid leukemia and promotes cell proliferation via TGF- $\beta$ 1/SMAD3 signaling[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(3): 777-785.
  - [94] Ricciuti B, Recondo G, Spurr LF, *et al.* Impact of DNA damage response and repair (DDR) gene mutations on efficacy of PD-L1 immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 4135-4142.
  - [95] Guo A, Huang H, Zhu Z, *et al.* cBAF complex components and MYC cooperate early in CD8<sup>+</sup> T cell fate[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 135-141.
  - [96] Goswami S, Chen Y, Anandhan S, *et al.* ARID1A mutation plus CXCL13 expression act as combinatorial biomarkers to predict responses to immune checkpoint therapy in mUCC[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(548): eabc4220.
  - [97] Botta G P, Kato S, Patel H, *et al.* SWI/SNF complex alterations as a biomarker of immunotherapy efficacy in pancreatic cancer[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(18): e150453.
  - [98] Conway JR, Dietlein F, Taylor-Weiner A, *et al.* Integrated molecular drivers coordinate biological and clinical states in melanoma[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(12): 1373-1383.
  - [99] Sun M, Gu Y, Fang H, *et al.* Clinical outcome and molecular landscape of patients with ARID1A-loss gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(3): 905-915.
  - [100] Belk JA, Yao W, Ly N, *et al.* Genome-wide CRISPR screens of T cell exhaustion identify chromatin remodeling factors that limit T cell persistence[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(7): 768-786.e767.
  - [101] Li J, Dong T, Wu Z, *et al.* The effects of MYC on tumor immunity and immunotherapy[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 103.
  - [102] Courtet K, Laizet Y, Lucchesi C, *et al.* Inactivating mutations in genes encoding for components of the BAF/PBAF complex and immune-checkpoint inhibitor outcome[J]. *Biomarker Res*, 2020,

8: 26.

- [103] Wang N, Qin Y, Du F, *et al.* Prevalence of SWI/SNF genomic alterations in cancer and association with the response to immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J].

Gene, 2022, 834: 146638.

- [104] Hakimi AA, Attalla K, Dinatale RG, *et al.* A pan-cancer analysis of PBAF complex mutations and their association with immunotherapy response[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4168.

(责任编辑: 纪方方)

