

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00117

前列腺癌中 *TMPRSS2-ETS* 基因融合及机制研究进展

郭晓强^{1,2}, 桂耀庭¹, 蔡志明¹

1. 北京大学深圳医院, 广东省和深圳市男性生殖与遗传重点实验室, 深圳 518036;
2. 解放军白求恩医学院生化教研室, 石家庄 050081

摘要: 超过 50% 的前列腺癌中存在跨膜丝氨酸蛋白酶 2(TMPRSS2)和 E26(ETS)转录因子间的基因融合, 其中 *TMPRSS2-ERG* 最为常见。*TMPRSS2-ERG* 基因融合造成的 ERG 过表达参与了前列腺的癌变。雄激素受体结合和遗传毒性胁迫共同诱导了染色体的靠近和 *TMPRSS2-ETS* 的基因融合。*TMPRSS2-ERG* 基因融合可作为前列腺癌诊断的一种生物标志物, 并可通过病人尿液检测来实现。文章对 *TMPRSS2-ETS* 基因融合的特征、融合及致癌及临床应用进行了综述。

关键词: 前列腺癌; 基因融合; 跨膜丝氨酸蛋白酶 2; E26; 融合机制

The progress of *TMPRSS2-ETS* gene fusions and their mechanism in prostate cancer

GUO Xiao-Qiang^{1,2}, GUI Yao-Ting¹, CAI Zhi-Ming¹

1. The Guangdong and Shenzhen Key Laboratory of Male Reproductive Medicine and Genetics, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China;
2. Department of Biochemistry, Bethune Military medical College, Shijiazhuang 050081, China

Abstract: The gene fusions between transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) and E26 (ETS) transcription factors are present in over 50% of patients with prostate cancer. *TMPRSS2-ERG* is the most common gene fusion type. The ERG overexpression induced by *TMPRSS2-ERG* gene fusion contributes to the development of prostate cancer. Both androgen receptor binding and genotoxic stress induce chromosomal proximity and *TMPRSS2-ETS* gene fusions. *TMPRSS2-ERG* gene fusion functions as a biomarker for prostate cancer, which can be easily detected in urine. This review focuses on the characteristics, oncogenic and rearranged mechanism, and clinical application of *TMPRSS2-ETS* gene fusions.

Keywords: prostate cancer; gene fusion; transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2); E26; rearranged mechanism

肿瘤发生常伴发染色体结构异常, 其中染色体易位最为常见。早在上世纪 60 年代就发现了费城染色体, 后证明这是由于 22 号染色体和 9 号染色体易位而产生 *BCR-ABL* 融合基因, 导致 Abl 的酪氨酸激酶结构域组成性激活而引发慢性粒细胞白血病 (Chronic myelogenous leukemia, CML), 随后在淋巴

瘤等多种血液系统肿瘤中发现染色体易位现象, 但实体肿瘤中基因融合发现的较少^[1]。直到最近在前列腺癌、肺癌、膀胱癌等肿瘤中鉴定出频繁发生的基因融合, 从而加深了人们对基因融合重要性的理解, 其中前列腺癌的跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (Transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) 和 E26 (E-twenty six, ETS)

收稿日期: 2010-05-05; 修回日期: 2010-07-20

基金项目: 深圳市重点实验室提升计划项目(编号: CXB200903090055A)资助

作者简介: 郭晓强, 在职博士生, 讲师, 研究方向: 肿瘤分子生物学。Tel: 15820419467; E-mail: xiaoqiangguo123@163.com

通讯作者: 蔡志明, 博士, 教授, 研究方向: 泌尿生殖系统肿瘤。E-mail: caizhiming2000@yahoo.com.cn

转录因子融合研究的最为清晰^[2,3]。

1 TMPRSS2 和 ETS 的基因特征

TMPSRSS2 属于 I 型跨膜丝氨酸蛋白酶家族, 拥有单跨膜结构域, 其 N 端在胞内而 C 端在胞外, 胞外主要由低密度脂蛋白 A 类受体 (Low density lipoprotein receptor class A, LDLA) 结构域、清道夫受体富含半胱氨酸 (Scavenger receptor cys-rich, SRCR) 结构域和丝氨酸蛋白酶结构域构成^[4]。人的 *TMPSRSS2* 基因定位于 21 号染色体 (21q22.3), 由 14 个外显子构成, 最终表达 3.8 kb 的转录本^[5], 该基因在前列腺中表达量最高^[6], 同时还可被雄激素受体调节^[7], 而且在前列腺癌中存在过表达现象^[8,9]。

ETS 家族是最大的转录因子家族之一, 目前已在人类中发现 29 个成员, 而小鼠中也存在 28 个, 由于该家族第一个成员在研究白血病病毒 E26 基因时被发现, 故得名。所有 ETS 成员都包含一个高度保守的 DNA 结合结构域 (该结构域又被称为 ETS 结构域), 这是一个螺旋-转角-螺旋结构, 可与中心位置为 GGA 的 DNA 序列结合, 此外该结构域还涉及蛋白质之间的相互作用^[10]。ETS 家族在所有组织和器官中均有表达, 涉及广泛的生物学过程, 如细胞分化调节、细胞周期控制、细胞迁移、细胞增殖、细胞凋亡和血管形成等^[11]。目前鉴定出可与 *TMPSRSS2* 发生基因融合的 ETS 成员主要有 *ERG* (ETS-related gene)、*ETV1* (ETS variant-1) 和 *ETV4* (ETS variant-4)^[12,13]。*ERG* 也定位于 21q22.3, 但距离 *TMPSRSS2* 有 3 Mb 的距离, *ETV1* 定位于 7p22, 而 *ETV4* 定位于 17q21, 基因融合一般发生在 *TMPSRSS2* 的 5 非翻译区 (第 1 和第 2 个外显子) 与 *ETS* 的第 2 和第 5 之间的某个外显子^[12,13]。

2 前列腺癌 TMPRSS2-ETS 基因融合

TMPSRSS2-ETS 基因融合在前列腺癌中最为常见, 并表现出融合类型的多样性^[14], 其中 *TMPSRSS2-ERG* 发生最为频繁。瑞典研究人员应用逆转录-聚合酶链式反应 (Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 对 50 例前列腺癌检测结果显示, 36% (18/50) 存在 *TMPSRSS2-ERG* 基因融合, 没有 *TMPSRSS2-ETV1* 类型^[15]; 美国研究人员利用 RT-PCR 和荧光原位杂交 (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 相结合的方法对 82 例石蜡包埋的前列腺癌组织进行检测,

结果发现 43% (35/82) 为 *TMPSRSS2-ERG* 融合^[16]; 另一项对 *TMPSRSS2-ETS* 融合进行了全面研究, 结果发现 *TMPSRSS2-ERG* 占大多数 (55%), *TMPSRSS2-ETV4* 和 *TMPSRSS2-ETV1* 均为 2%^[17], 借助基因组范围内的连锁分析也发现家族性前列腺癌患者中存在 59% (44/75) 的 *TMPSRSS2-ERG* 基因融合^[18]。需要指出的是前列腺癌中除主要存在 *TMPSRSS2-ERG* 基因融合外, 还有少部分是 *ERG* 与 *SLC45A3* (Solute carrier family 45 member 3) 的基因融合, 甚至还可发生 *TMPSRSS2-ERG* 和 *SLC45A3-ERG* 的同时基因融合^[19]。

3 前列腺癌 TMPRSS2-ETS 基因融合的致癌机制

TMPSRSS2-ETS 基因融合在前列腺癌中的频繁发生 (超过 50%) 提示这种现象与肿瘤发生有着密切的联系^[20], *TMPSRSS2-ETS* 基因融合表现出多样性, 而生物功能也较为多样, 可能在肿瘤发生、进展和侵袭等多个过程中发挥了生物学作用^[21], 这预示着 *TMPSRSS2* 基因或 *ETS* 基因甚至二者共同参与了这些过程。目前对 *TMPSRSS2* 的生理功能理解还不够全面, *TMPSRSS2* 基因敲除小鼠未表现出任何表型异常^[22], 但考虑到其他 *TMPSRSS* 家族成员已被证明与癌症相关, 如 *TMPSRSS6* 与乳腺癌, *TMPSRSS14* 与前列腺癌等^[4], 因此也无法排除 *TMPSRSS2* 的致癌可能。一方面前列腺癌病人 *TMPSRSS2* 普遍出现表达增加^[8,9], 同时还常出现细胞定位错误, 正常情况下定位于细胞膜的 *TMPSRSS2* 还同时出现在细胞质中^[23], 这种定位错误可能使一些非生理底物或结合蛋白被识别和催化降解, 从而破坏了细胞正常的生理功能, 这可能也是导致前列腺癌发生的一个重要原因^[24]。另一项研究表明, *TMPSRSS2* 可激活一种 G-蛋白偶联受体 PAR-2 (Protease-activated receptor-2), 而已有研究证明 PAR-2 与前列腺癌的恶性化程度呈正相关^[25]。

ETS 转录因子在肿瘤发生中作用可能更为重要, 因为在前列腺癌中还发现 ETS 因子与其他基因融合的现象^[26], 另一方面 *ERG* 在正常前列腺上皮细胞中表达较少甚至无法检测, 然而在前列腺癌细胞中由于基因融合的原因而导致 *ERG* 过表达现象非常普遍^[27], *ERG* 是 *TMPSRSS2-ERG* 基因融合后表达变化最为显著的一个基因^[28]。对过表达 *TMPSRSS2-ERG* 融合基因的转基因小鼠观察发现, 小鼠形成了前列腺上皮内

瘤(Prostatic intraepithelial neoplasia, PIN), 但最终并未发展成前列腺癌, 尽管如此但小鼠体内与癌症侵袭相关的基因表达却明显增加, 这意味着单独 *TPRSS2-ERG* 基因融合不足以引发前列腺癌, 但却是肿瘤发生过程的一个重要促进因素^[29]。研究还表明前列腺上皮细胞腺瘤中过表达 *ERG* 可增加细胞的侵袭能力^[30], 临床上对正常组织、前列腺癌和PIN中的 *TPRSS2-ERG* 基因融合检测表明, 前列腺癌中基因融合频繁发生(39/80), 而PIN也存在低频基因融合(2/14), 正常组织则不存在这种现象, 这一方面说明基因融合对前列腺发生的重要性(可看作潜在威胁), 另一方面说明基因融合尚需其他表达异常基因的协同作用^[31], 如抑癌基因 *PTEN* 的失活等^[32]。对多发性前列腺癌研究发现相对于不拥有 *ERG* 基因融合的病灶, *ERG* 融合区拥有更大的恶化潜能^[33], 进一步证实了 *ERG* 基因融合与肿瘤发生相关。 *TPRSS2-ERG* 基因融合造成的 *ERG* 过表达还可影响染色体的结构, 如染色体拷贝数的变化^[34], 这被认为是造成肿瘤发生的一个重要原因; *ERG* 基因还可促进组蛋白去乙酰化酶 1(Histone deacetylase 1, HDAC1)表达的增加而改变细胞的表观遗传学状态^[35], 这也是肿瘤发生的一个重要因素; *ERG* 过表达可直接激活H3K27 甲基转移酶 *EZH2* 而抑制雄激素受体基因表达, 达到破坏雄激素受体信号转导的作用^[36]。

4 前列腺癌 *TPRSS2-ETS* 基因融合机制

雄激素和遗传胁迫(如辐射作用)可显著增加 *TPRSS2-ETS* 的基因融合, 同时这种基因融合现象目前只在前列腺癌中鉴定成功, 其他组织癌症中尚未发现, 对这种组织依赖性的基因融合机制一直缺乏详细的了解。最新研究发现雄激素受体一方面可与雄激素调节基因 *TPRSS2* 的 5 端结合, 另一方面还可与 *ETS* 基因(至少 *ERG* 和 *ETV1*)的上游序列结合, 这种结合可诱导两种基因在距离上的靠近^[37, 38]。基因间靠近被认为是染色体重排和基因融合所必需的一个前提条件^[39], 同时这种靠近还造成该位点对遗传损伤的敏感性增加, 因此辐射可引起局部染色体的断裂, 在相关酶的辅助下利用非同源末端连接(Nonhomologous end joining, NHEJ)的机制将 *TPRSS2* 与 *ETS* 实现重新连接, 从而形成融合基因。

5 前列腺癌 *TPRSS2-ETS* 基因融合的临床应用

一系列研究确定了 *TPRSS2-ERG* 基因融合在前列腺癌患者中的高频率和特异性, 因此具备了作为一种前列腺癌诊断分子生物标志物的特征^[40]。传统前列腺癌诊断是通过检测血清中前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)来实现, 但该检测的特异性不太理想, 因此需要寻找新的标志物来补充或代替^[41]。大量证据显示, 检测尿液沉渣中前列腺癌抗原 3(Prostate cancer antigen 3, PCA3)的 mRNA 表达情况具有重要的参考价值, 而再联合 *TPRSS2-ERG* 融合基因检测则可极大增强前列腺癌诊断的特异性^[42, 43], 并且尿液检测基本无损伤, 因此更适合临床应用。对 19 例前列腺癌患者尿样利用定量 PCR 方法检测 *TPRSS2-ERG* 融合基因, 结果 42%(8/19)为阳性^[44], 同时还开发出多种检测方法, 分支 DNA 测定(Branched DNA assay)就是重要的一种^[45], 这将极大促进 *TPRSS2-ERG* 诊断的普及。应用 FISH 技术检测 *TPRSS2-ERG*, 可使前列腺癌诊断敏感性达到 78%, 如果联合 *TPRSS2-ETS* 融合, 则进一步增加敏感性^[46]。考虑到 *TPRSS2-ERG* 基因融合的主要效应是增加了 *ERG* 的基因表达, 因此检测尿液中 *ERG* 的 mRNA 含量在前列腺癌诊断中也具有重要意义^[47]。研究还表明 *TPRSS2-ERG* 基因融合与前列腺癌的多种临床症状密切相关^[48], 这也使基因融合检测具有更为重要的应用价值。应用 RT-PCR 和直接测序的方法对 165 位接受手术后的前列腺癌病人进行 *TPRSS2-ERG* 融合基因的测试, 结果发现融合基因阳性病人的 5 年复发率为 58.4%, 而阴性病人复发率只有 8.1%(二者差异极其显著), 进一步应用多变量分析表明, *TPRSS2-ERG* 基因融合是前列腺癌复发最为重要的关联因子, 它的存在可使复发危险性增加 8.6 倍^[49], 因此该项诊断结果可作为前列腺癌预后评价的重要指标^[50]。总之, 以检测 *TPRSS2-ERG* 基因融合为主, 同时联合检测其他前列腺癌标志物, 将对前列腺癌早期诊断具有重要帮助^[51]。

6 结语与展望

前列腺癌是一种最为常见的男性生殖系统恶性肿瘤, 严重威胁男性健康, 随着中国老龄化社会的

到来, 前列腺癌的发生率会进一步增加, 因此进行前列腺癌预防、诊断和治疗的研究具有十分重要的意义。*TMPRSS2-ETS* 基因融合自 2005 年发现至今, 在基因融合的发生频率、与前列腺癌的关联程度、致癌机理和融合机制、临床检验应用等多个方面进行了深入的探索, 并取得一系列重大进展, 可望在前列腺癌的诊治方面有重要应用^[52]。我国前列腺癌人群中存在高频的 *TMPRSS2-ETS* 基因融合^[53], 因此这些进展对我国前列腺癌的防治也具有重要意义。

前列腺癌中的 *TMPRSS2-ETS* 基因融合现象尚有多问题有待进一步的研究, 如基因融合在癌症侵袭性中的具体作用, 基因融合与前列腺癌患者恶性程度的关系性, 基因融合在肿瘤发生中的分子机制(尚有哪些分子参与了该过程), 这对筛选理想的药物靶点具有十分重要的意义。总之, 前列腺癌 *TMPRSS2-ETS* 基因融合的发现极大拓展了人们对肿瘤发生及侵袭机制的理解, 在有利于前列腺癌诊治的同时还为其他实体肿瘤发生机制研究提供了新思路。

参考文献(References):

- [1] Prensner JR, Chinnaiyan AM. Oncogenic gene fusions in epithelial carcinomas. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(1): 82–91. [\[DOI\]](#)
- [2] Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(7): 497–511. [\[DOI\]](#)
- [3] Narod SA, Seth A, Nam R. Fusion in the ETS gene family and prostate cancer. *Br J Cancer*, 2008, 99(6): 847–851. [\[DOI\]](#)
- [4] 郭晓强. 跨膜丝氨酸蛋白酶研究进展. *生理科学进展*, 2009, 40(2): 182–184. [\[DOI\]](#)
- [5] Paoloni-Giacobino A, Chen HM, Peitsch MC, Rossier C, Antonarakis SE. Cloning of the *TMPRSS2* gene, which encodes a novel serine protease with transmembrane, LDLRA, and SRCR domains and maps to 21q22.3. *Genomics*, 1997, 44(3): 309–320. [\[DOI\]](#)
- [6] Vaarala MH, Porvari KS, Kellokumpu S, Kyllönen AP, Vihko PT. Expression of transmembrane serine protease *TMPRSS2* in mouse and human tissues. *J Pathol*, 2001, 193(1): 134–140. [\[DOI\]](#)
- [7] Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, Hood L, Nelson PS. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease *TMPRSS2*. *Cancer Res*, 1999, 59(17): 4180–4184. [\[DOI\]](#)
- [8] Vaarala MH, Porvari K, Kyllönen A, Lukkarinen O, Vihko P. The *TMPRSS2* gene encoding transmembrane serine protease is overexpressed in a majority of prostate cancer patients: detection of mutated *TMPRSS2* form in a case of aggressive disease. *Int J Cancer*, 2001, 94(5): 705–710. [\[DOI\]](#)
- [9] Afar DE, Vivanco I, Hubert RS, Kuo J, Chen E, Saffran DC, Raitano AB, Jakobovits A. Catalytic cleavage of the androgen-regulated *TMPRSS2* protease results in its secretion by prostate and prostate cancer epithelia. *Cancer Res*, 2001, 61(4): 1686–1692. [\[DOI\]](#)
- [10] Gutierrez-Hartmann A, Duval DL, Bradford AP. ETS transcription factors in endocrine systems. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(4): 150–158. [\[DOI\]](#)
- [11] De Val S, Black BL. Transcriptional control of endothelial cell development. *Dev Cell*, 2009, 16(2): 180–195. [\[DOI\]](#)
- [12] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao XH, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005, 310(5748): 644–648. [\[DOI\]](#)
- [13] Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, Smith LR, Roulston D, Helgeson BE, Cao XH, Wei JT, Rubin MA, Shah RB, Chinnaiyan AM. *TMPRSS2:ETV4* gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 3396–3400. [\[DOI\]](#)
- [14] Clark J, Merson S, Jhavar S, Flohr P, Edwards S, Foster CS, Eeles R, Martin FL, Phillips DH, Crundwell M, Christmas T, Thompson A, Fisher C, Kovacs G, Cooper CS. Diversity of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts in the human prostate. *Oncogene*, 2007, 26(18): 2667–2673. [\[DOI\]](#)
- [15] Winnes M, Lissbrant E, Damber JE, Stenman G. Molecular genetic analyses of the *TMPRSS2-ERG* and *TMPRSS2-ETV1* gene fusions in 50 cases of prostate cancer. *Oncol Rep*, 2007, 17(5): 1033–1036. [\[DOI\]](#)
- [16] Tu JJ, Rohan S, Kao J, Kitabayashi N, Mathew S, Chen YT. Gene fusions between *TMPRSS2* and *ETS* family genes in prostate cancer: frequency and transcript variant analysis by RT-PCR and FISH on paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol*, 2007, 20(9): 921–928. [\[DOI\]](#)
- [17] Mehra R, Tomlins SA, Shen R, Nadeem O, Wang L, Wei JT, Pienta KJ, Ghosh D, Rubin MA, Chinnaiyan AM, Shah RB. Comprehensive assessment of *TMPRSS2* and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol*, 2007, 20(5): 538–544. [\[DOI\]](#)

- [18] Hofer MD, Kuefer R, Maier C, Herkommer K, Perner S, Demichelis F, Paiss T, Vogel W, Rubin MA, Hoegel J. Genome-wide linkage analysis of *TMPRSS2-ERG* fusion in familial prostate cancer. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 640–646. [\[DOI\]](#)
- [19] Esgueva R, Perner S, J LaFargue C, Scheble V, Stephan C, Lein M, Fritzsche FR, Dietel M, Kristiansen G, Rubin MA. Prevalence of *TMPRSS2-ERG* and *SLC45A3-ERG* gene fusions in a large prostatectomy cohort. *Mod Pathol*, 2010, 23(4): 539–546. [\[DOI\]](#)
- [20] Huang W, Waknitz M. ETS gene fusions and prostate cancer. *Am J Transl Res*, 2009, 1(4): 341–351. [\[DOI\]](#)
- [21] Wang JH, Cai Y, Yu WD, Ren CX, Spencer DM, Ittmann M. Pleiotropic biological activities of alternatively spliced *TMPRSS2/ERG* fusion gene transcripts. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8516–8524. [\[DOI\]](#)
- [22] Kim TS, Heinlein C, Hackman RC, Nelson PS. Phenotypic analysis of mice lacking the *Tmprss2*-encoded protease. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(3): 965–975. [\[DOI\]](#)
- [23] Lucas JM, True L, Hawley S, Matsumura M, Morrissey C, Vessella R, Nelson PS. The androgen-regulated type II serine protease *TMPRSS2* is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma. *J Pathol*, 2008, 215(2): 118–125. [\[DOI\]](#)
- [24] Chen YW, Lee MS, Lucht A, Chou FP, Huang W, Havighurst TC, Kim K, Wang JK, Antalis TM, Johnson MD, Lin CY. *TMPRSS2*, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol*, 2010, 176(6): 2986–2996. [\[DOI\]](#)
- [25] Wilson S, Greer B, Hooper J, Zijlstra A, Walker B, Quigley J, Hawthorne S. The membrane-anchored serine protease, *TMPRSS2*, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J*, 2005, 388(Pt 3): 967–972. [\[DOI\]](#)
- [26] Hu Y, Dobi A, Sreenath T, Cook C, Tadase AY, Ravindranath L, Cullen J, Furusato B, Chen Y, Thangapazham RL, Mohamed A, Sun C, Sesterhenn IA, McLeod DG, Petrovics G, Srivastava S. Delineation of *TMPRSS2-ERG* splice variants in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(15): 4719–4725. [\[DOI\]](#)
- [27] Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, Helgeson BE, Cao XH, Morris DS, Menon A, Jing XJ, Cao Q, Han B, Yu JD, Wang L, Montie JE, Rubin MA, Pienta KJ, Roulston D, Shah RB, Varambally S, Mehra R, Chinnaiyan AM. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature*, 2007, 448(7153): 595–599. [\[DOI\]](#)
- [28] Barwick BG, Abramovitz M, Kodani M, Moreno CS, Nam R, Tang W, Bouzyk M, Seth A, Leyland-Jones B. Prostate cancer genes associated with *TMPRSS2-ERG* gene fusion and prognostic of biochemical recurrence in multiple cohorts. *Br J Cancer*, 2010, 102(3): 570–576. [\[DOI\]](#)
- [29] Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, Cao XH, Yu JD, Helgeson BE, Cao Q, Prensner JR, Rubin MA, Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM. Role of the *TMPRSS2-ERG* gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia*, 2008, 10(2): 177–188. [\[DOI\]](#)
- [30] Klezovitch O, Risk M, Coleman I, Lucas JM, Null M, True LD, Nelson PS, Vasioukhin V. A causal role for *ERG* in neoplastic transformation of prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2105–2110. [\[DOI\]](#)
- [31] Furusato B, Gao CL, Ravindranath L, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, Dobi A, Srivastava S, Petrovics G, Sesterhenn IA. Mapping of *TMPRSS2-ERG* fusions in the context of multi-focal prostate cancer. *Mod Pathol*, 2008, 21(2): 67–75. [\[DOI\]](#)
- [32] Zong Y, Xin L, Goldstein AS, Lawson DA, Teitell MA, Witte ON. ETS family transcription factors collaborate with alternative signaling pathways to induce carcinoma from adult murine prostate cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(30): 12465–12470. [\[DOI\]](#)
- [33] Perner S, Svensson MA, Hossain RR, Day JR, Groskopf J, Slaughter RC, Jarleborn AR, Hofer MD, Kuefer R, Demichelis F, Rickman DS, Rubin MA. *ERG* rearrangement metastasis patterns in locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2010, 75(4): 762–767. [\[DOI\]](#)
- [34] Cerveira N, Ribeiro FR, Peixoto A, Costa V, Henrique R, Jerónimo C, Teixeira MR. *TMPRSS2-ERG* gene fusion causing *ERG* overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions. *Neoplasia*, 2006, 8(10): 826–832. [\[DOI\]](#)
- [35] Iljin K, Wolf M, Edgren H, Gupta S, Kilpinen S, Skotheim RI, Peltola M, Smit F, Verhaegh G, Schalken J, Nees M, Kallioniemi O. *TMPRSS2* fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10242–10246. [\[DOI\]](#)
- [36] Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, Wang X, Wu L, Li J, Hu M, Gong Y, Cheng H, Laxman B, Vellai-chamy A, Shankar S, Li Y, Dhanasekaran SM, Morey R, Barrette T, Lonigro RJ, Tomlins SA, Varambally S, Qin ZS, Chinnaiyan AM. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and *TMPRSS2-ERG* gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*, 2010, 17(5): 443–454.

- [37] Mani RS, Tomlins SA, Callahan K, Ghosh A, Nyati MK, Varambally S, Palanisamy N, Chinnaiyan AM. Induced chromosomal proximity and gene fusions in prostate cancer. *Science*, 2009, 326(5957): 1230. [\[DOI\]](#)
- [38] Lin C, Yang L, Tanasa B, Hutt K, Ju BG, Ohgi K, Zhang J, Rose DW, Fu XD, Glass CK, Rosenfeld MG. Nuclear receptor-induced chromosomal proximity and DNA breaks underlie specific translocations in cancer. *Cell*, 2009, 139(6): 1069–1083. [\[DOI\]](#)
- [39] Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, Medvedovic M, Fagin JA, Nikiforov YE. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science*, 2000, 290(5489): 138–141. [\[DOI\]](#)
- [40] Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, Hofer MD, Paris PL, Simko J, Collins C, Bismar TA, Chinnaiyan AM, De Marzo AM, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(6): 882–888. [\[DOI\]](#)
- [41] Laxman B, Morris DS, Yu JJ, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, Lonigro RJ, Tsodikov A, Wei JT, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res*, 2008, 68(3): 645–649. [\[DOI\]](#)
- [42] Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17): 5103–5108. [\[DOI\]](#)
- [43] Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, Baranov V, Mincheva-Nilsson L, Breakefield XO, Widmark A. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer*, 2009, 100(10): 1603–1607. [\[DOI\]](#)
- [44] Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, Shah RB, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Noninvasive detection of TMPRSS2: ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia*, 2006, 8(10): 885–888. [\[DOI\]](#)
- [45] Mosquera JM, Perner S, Demichelis F, Kim R, Hofer MD, Mertz KD, Paris PL, Simko J, Collins C, Bismar TA, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Morphological features of TMPRSS2-ERG gene fusion prostate cancer. *J Pathol*, 2007, 212(1): 91–101. [\[DOI\]](#)
- [46] 孙其鹏, 庞俊, 李辽源, 周祥福, 邱剑光, 温星桥, 高新. 荧光原位杂交技术在前列腺癌诊断中的临床应用. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2010, 4(1): 64. [\[DOI\]](#)
- [47] Rice KR, Chen YM, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M, Elsamanoudi S, Brassell S, Furusato B, Stingle N, Sesterhenn IA, Petrovics G, Miick S, Rittenhouse H, Groskopf J, McLeod DG, Srivastava S. Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1572–1576. [\[DOI\]](#)
- [48] Lu B, Maqsoodi B, Yang W, McMaster GK, Perner S, Regan M, Bubley GJ, Balk SP, Rubin M, Sanda MG. Detection of TMPRSS2-ERG fusion gene expression in prostate cancer specimens by a novel assay using branched DNA. *Urology*, 2009, 74(5): 1156–1161. [\[DOI\]](#)
- [49] Nam RK, Sugar L, Yang W, Srivastava S, Klotz LH, Yang LY, Stanimirovic A, Encioiu E, Neill M, Loblaw DA, Trachtenberg J, Narod SA, Seth A. Expression of the TMPRSS2: ERG fusion gene predicts cancer recurrence after surgery for localised prostate cancer. *Br J Cancer*, 2007, 97(12): 1690–1695. [\[DOI\]](#)
- [50] Nam RK, Sugar L, Wang Z, Yang W, Kitching R, Klotz LH, Venkateswaran V, Narod SA, Seth A. Expression of TMPRSS2: ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(1): 40–45. [\[DOI\]](#)
- [51] Cao DL, Yao XD. Advances in biomarkers for the early diagnosis of prostate cancer. *Chin J Cancer*, 2010, 29(2): 229–233. [\[DOI\]](#)
- [52] Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, Schalken JA. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol*, 2009, 56(2): 275–286. [\[DOI\]](#)
- [53] 戴美洁, 陈俐丽, 郑彦博, 陈伟, 陶志华, 翁志梁, 吴秀玲, 李澄棣, 陈占国, 陈晓东, 石少波. 前列腺癌组织中 TMPRSS2 基因与 ETS 家族基因的多种融合亚型及其意义. *中华医学杂志*, 2008, 88(10): 669–673. [\[DOI\]](#)