

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000136

CCCTC-结合因子在子宫内膜癌中的表达及诊断意义

胡 俊,袁 瑞

(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨 CCCTC-结合因子(CCCTC-binding factor,CTCF)在子宫内膜癌中的表达及临床诊断意义。**方法:**随机选取 30 例正常子宫内膜标本(其中 15 例增殖期内膜组织,15 例分泌期内膜组织)为对照组,45 例子官内膜癌患者的子宫内膜标本为实验组。采用 Western blot 法检测 CTCF 蛋白和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase,hTERT)在各组中的表达水平以及相关性;半定量 RT-PCR 法检测各组中 CTCF 基因 mRNA 及 hTERT 基因 mRNA 转录水平。**结果:**CTCF 和 hTERT 在各组中均有表达。实验组 CTCF 蛋白和 hTERT 基因蛋白阳性表达率及相对表达量与对照组(分别 88.89% vs. 60% $\chi^2=8.57, P=0.005$;80% vs. 26.67%, $\chi^2=21.11, P=0.000$;t=50.039, $P=0.000$;t=10.662, $P=0.000$)间存在差异;实验组 CTCF 基因 mRNA 和 hTERT 基因 mRNA 相对表达量与对照组(分别 t=67.448, $P=0.000$;t=65.908, $P=0.000$)间同样具有统计学差异性。CTCF 的表达与子宫内膜癌的病理分级和临床手术分期均有关(分别 $\chi^2=8.613, P=0.007$; $\chi^2=11.739, P=0.001$),与病理类型无关($\chi^2=4.906, P=0.086$);hTERT 的表达与子宫内膜癌病理分级、病理类型、临床分期均无关(分别 $\chi^2=0.352, P=0.258$; $\chi^2=1.568, P=0.457$; $\chi^2=0.000, P=1.000$)。子宫内膜癌中 CTCF 和 hTERT 的异常表达存在相关性($\chi^2=5.625, P=0.018$),并呈正相关($r=0.354, P=0.017$)。**结论:**CTCF 与端粒酶 hTERT 在正常子宫内膜组织与子宫内膜癌中表达具有差异性,不同临床参数下 CTCF 与 hTERT 表达情况各异,CTCF 和 hTERT 在预测与临床参数关系密切的子宫内膜癌复发过程中起重要作用。

【关键词】CCCTC-结合因子;人端粒酶逆转录酶;子宫内膜肿瘤

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-09-15

Expression and diagnostic significance of CCCTC-binding factor in endometrial carcinoma

Hu Jun, Yuan Rui

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the expression and diagnostic significance of CCCTC-binding factor(CTCF) in the endometrium. **Methods:** Normal endometrium samples collected from 30 healthy women were served as control group(15 samples at proliferation phase and 15 samples at secretion phase). However, endometrium samples collected from 45 patients with endometrial carcinoma were served as test group. Expression level and correlation of CTCF protein and telomerase gene human telomerase reverse transcriptase(hTERT) protein in two groups were determined by Western blot, while the transcription level of CTCF mRNA and telomerase gene hTERT mRNA was detected by semi-quantitative PCR(RT-PCR). **Results:** CTCF and hTERT were both expressed in two groups. Positive expression percentage and relative expression quantity for CTCF protein and telomerase gene hTERT protein in test group were both different from those in control group(88.89% vs. 60%, $\chi^2=8.57, P=0.005$; 80% vs. 26.67%, $\chi^2=21.11, P=0.000$; t=50.039, $P=0.000$; t=10.662, $P=0.000$). There were differences in mRNA expression of CTCF and hTERT gene between test group and control group(t=67.448, $P=0.000$; t=65.908, $P=0.000$). Expression of CTCF was associated with endometrial carcinoma histological stages and clinical stages($\chi^2=8.613, P=0.007$; $\chi^2=11.739, P=0.001$), while not with histological subtypes($\chi^2=4.906, P=0.086$). Meanwhile, expression of hTERT has nothing to do with histological stages, histological subtypes and clinical stage($\chi^2=0.352, P=0.258$; $\chi^2=1.568, P=0.457$; $\chi^2=0.000, P=1.000$). Expression of CTCF was positively correlated with hTERT in endometrial carcinoma($\chi^2=5.625, P=0.018$; $r=0.354, P=0.017$). **Conclusions:** CTCF and telomerase hTERT are differently expressed in endometrial carcinoma and normal endometrial tissues. Expression of CTCF and telomerase hTERT is also different under different clinical parameters. CTCF and hTERT might play an important role in forecasting endometrial carcinoma recurrence which has close relationship with clinical parameters.

【Key words】CCCTC-binding factor(CTCF); human telomerase reverse transcriptase(hTERT); endometrial tumor

作者介绍:胡 俊,Email:hjun228@126.com,

研究方向:妇科肿瘤,腹腔镜。

通信作者:袁 瑞,Email:yry96@126.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000136.html>

子宫内膜癌是女性生殖系统常见三大恶性肿瘤之一,成为仅次于宫颈癌发生的第二大常见恶性肿瘤^[1]。目前子宫内膜癌发生发展的病理分子机制研究甚多,尤其近年来在肿瘤侵袭转移方面的研究机制显得尤为突出。Lobanenkov 等^[2]1990 年发现了 CCCTC 结合因子(CCCTC-binding factor,CTCF)。CTCF 作为最突出的核因子之一,是一个高度保守的多功能锌指核蛋白,在启动子激活与抑制、基因沉默与绝缘、基因印记与系统发生、X 染色体失活、细胞生长分化调控等诸多方面都具有非常重要的作用,其功能异常常常导致多种恶性肿瘤的发生,尤其在肿瘤发生发展等方面所发挥的重要作用近年来备受关注,已有研究证实 CTCF 在多种肿瘤中表达异常^[3]。本研究将检测 CTCF 和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase,hTERT)在子宫内膜癌中的表达情况,以探讨其在子宫内膜癌发生发展以及生物学行为中的意义,并分析其与临床病理参数的关系,为临床诊断以及治疗提供一定的参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 实验组 重庆医科大学附属第一医院 2012 年 6 月至 2013 年 6 月 45 例确诊为子宫内膜癌需接受手术治疗的患者。纳入标准:①取得患者本人和重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的同意;②出现异常子宫出血、异常阴道流血等症状;③分段诊断性刮宫或者手术取下组织病理检查诊断为子宫内膜癌,并同时有影像学检查支持病理学诊断,排除合并功能失调性子宫出血等激素依赖性妇科疾病;④术前 3 个月未接受任何激素、化疗、放疗等治疗;⑤排除其他内外科重要疾病。

1.1.2 对照组 重庆医科大学附属第一医院 2012 年 6 月至 2013 年 6 月同期接受宫腔镜检查的患者。纳入标准:①取得患者本人及家属同意和重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的同意;②育龄期妇女;③不在妊娠期或哺乳期;④宫腔镜下未发现任何病变;⑤组织病理学检查确定为符合月经改变的正常子宫内膜组织;⑥近 3 个月未服用任何激素类药物;⑦排除其他内外科重要疾病。从符合纳入标准的患者中随机抽取 15 例正常增殖期,15 例正常分泌期子宫内膜标本作为对照组。

1.2 主要试剂

兔抗人 CTCF 多克隆抗体(10915-1-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司;hTERT 鼠抗人单克隆抗体(AJ1383a)购自 Santa Cruz 公司;HRP 标记的羊抗兔 IgG、HRP 标记的羊

抗小鼠 IgG、内参 β -Actin 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;逆转录试剂盒、Trizol 试剂和 RNA 提取试剂购自大连宝生物有限公司;化学荧光发光法(ECL)显影剂购自碧云天生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 实验组与对照组中 CTCF 基因和 hTERT 基因 mRNA 转录水平的检测 采用半定量 RT-PCR 法。用 Trizol 试剂分别提取 2 组的组织总 RNA,分别测其浓度,然后取 1 μ l 总 RNA 逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增,CTCF 的上游引物:5'-AGAGGCTGCTGTGGACGATAC-3',下游引物:5'-TGGTGCTGATAGTCTGGGTC-3',扩增片段大小约为 343 bp。内参 β -Actin 的上游引物为 5'-GACCCAGATCAT-GTTTGAGACC-3',下游引物为 5'-ATCTCCTTCTGCATCTC-TGTCG-3',扩增片段大小 594 bp。扩增条件:95 $^{\circ}$ C 5 min 预变性,95 $^{\circ}$ C 10 s,58 $^{\circ}$ C 20 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,循环 25 次,72 $^{\circ}$ C 5 min。hTERT 的上游引物:5'-CTACGGCGACATGGAGAAC-3',下游引物:5'-ACTTCAGCCGCAAGACCC-3',扩增片段大小约为 221 bp。扩增条件:95 $^{\circ}$ C 5 min 预变性,95 $^{\circ}$ C 10 s,57 $^{\circ}$ C 20 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,循环 25 次,72 $^{\circ}$ C 5 min。最后反应产物在琼脂糖凝胶电泳 25 min 后影成像分析,经灰度扫描分析 CTCF、hTERT 分别与 β -actin 吸光度的比值计算相对表达量。

1.3.2 实验组与对照组中 CTCF 和 hTERT 蛋白表达的检测 采用 Western blot 法。组织样本称质量,按 1~2 g 加入 10 ml RIPA 的比例匀浆裂解组织,用 BSA 法检测蛋白质浓度,取 10 μ l 相同总量的蛋白上样,经 10%SDA-PAGE 凝胶电泳分离后,电转移至 PVDF 膜上。经 3%脱脂奶粉封闭 2 h 后,首先孵育内参 β -actin 1 h,TBST 洗膜 3 次后曝光,待内参基本一致即分别加一抗:兔抗人 CTCF(1:600 稀释)、鼠抗人 hTERT(1:500 稀释),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,次日 TBST 洗膜,加 HRP 标记的二抗(1:1 000 稀释)室温孵育 1 h,同时进行内参 β -actin 孵育 50 min,然后 TBST 洗膜 3 次,最后加入化学发光底物于暗室中曝光、显影、定影。凝胶成像仪摄像后用 Quantity One 软件分析各条带灰度值,分别以 CTCF、hTERT 与 β -actin 吸光度的比值计算相对表达量。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,实验数据为正态分布。计数资料的描述统计量以率表示,比较用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关;计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,运用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 子宫内膜癌组织中 CTCF 和 hTERT 的表达情况及 Western blot、RT-PCR 检测结果

正常子宫组织及子宫内膜癌组织中经 Western blot 分析检测均有 CTCF 和 hTERT 表达,子宫内膜癌组织中 CTCF 表达阳性率高于正常子宫内膜组织($\chi^2=8.57, P=0.005$);子宫内膜癌组织中 hTERT 表达阳性率高于正常组($\chi^2=21.11, P=0.000$)。见表 1。

表 1 子宫内膜癌组织及正常子宫组织 CTCF 和 hTERT 的表达情况比较

组名	例数	CTCF		hTERT	
		+	+(%)	+	+(%)
子宫内膜癌组织	45	40	88.89	36	80
正常子宫内膜组织	30	18	60	8	26.67

Western blot 检测结果显示,CTCF 蛋白相对表达量实验组(0.665 8±0.041 3)与对照组(0.132 9±0.026 1)间存在差异性($t=50.039,P=0.000$);hTERT 相对表达量在对照组(0.320 1±0.071 2)与实验组(0.714 1±0.098 5)中存在差异性($t=10.662,P=0.000$)。见图 1。

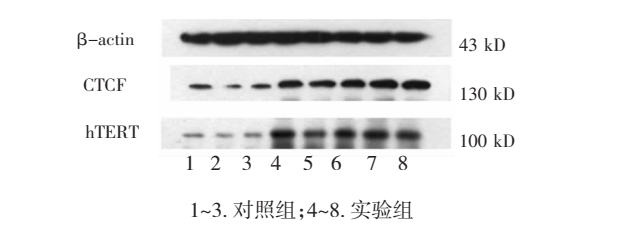


图 1 Western blot 检测子宫内膜癌组与正常组中 CTCF 和 hTERT 蛋白的表达

Fig.1 CTCF and hTERT protein expression in endometrial carcinoma and normal endometrium tissue detected by Western blot

RT-PCR 检测结果显示,对照组 CTCF 基因 mRNA 水平(0.266 1±0.081 6)与实验组(1.758 2±0.076 3)间存在差异($t=67.448,P=0.000$);实验组 hTERT mRNA 水平(1.366 4±0.028 1)与对照组(0.652 8±0.025 4)同样具有统计学差异($t=65.908,P=0.000$)。见图 2。

2.2 子宫内膜癌组织中 CTCF 和 hTERT 的表达与临床病理参数的关系

子宫内膜癌组织中 CTCF 表达与病理类型无关($P=0.08$),

与临床手术分期和病理分级有关(分别 $P=0.001,P=0.007$);子宫内膜癌组织中 hTERT 表达与临床手术分期、病理类型、病理分级无关(分别 $P=1.000,P=0.258,P=0.457$)。详见表 2。

表 2 子宫内膜癌组织中 CTCF 和 hTERT 表达与临床病理参数分析

Tab.2 Analysis of CTCF and hTERT expression in endometrium carcinoma and clinical pathological parameters									
临床病理参数	总例数	CTCF		χ^2	P 值	hTERT		χ^2	P 值
		+	-			+	-		
临床分期									
I ~ II	41	39	2	11.739	0.001	33	8	0.000	1.000
III ~ IV	4	1	3			3	1		
病理分级									
G1-G2	40	38	2	8.613	0.007	33	7	0.352	0.258
G3	5	2	3			3	2		
病理类型									
子宫内膜样腺癌	31	29	2	4.906	0.086	26	5	1.568	0.457
腺鳞癌	9	8	1			7	2		
乳头状癌	5	3	2			3	2		

2.3 子宫内膜癌组织中 CTCF 和 hTERT 表达的相关性

45 例子宫内膜癌患者中 CTCF 和 hTERT 表达均阳性者 34 例,均阴性者 3 例,CTCF 表达阳性、hTERT 表达阴性者 6 例, hTERT 表达阳性、CTCF 表达阴性者 2 例,CTCF 和 hTERT 在子宫内膜癌中的异常表达存在相关性($\chi^2=5.625,P=0.018$),并且呈正相关($r=0.354,P=0.017$)。

3 讨论

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率呈逐年上升趋势。尽管大多数子宫内膜癌患者由于不规则阴道流血或流液增多等症状而得到早期诊断,但仍有部分患者诊断以

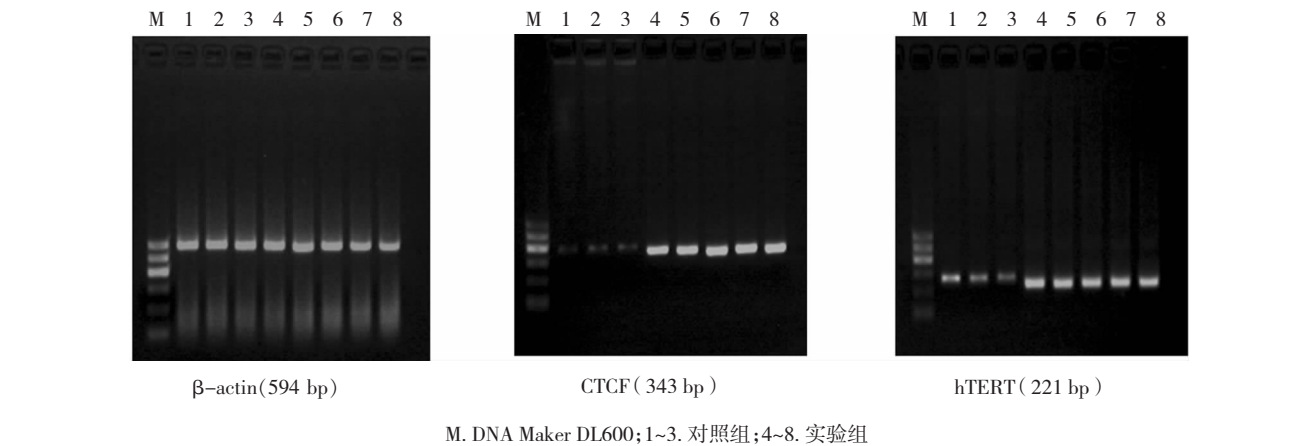


图 2 RT-PCR 检测子宫内膜癌组和正常组中 CTCF 和 hTERT 基因 mRNA 的表达

Fig.2 CTCF and hTERT mRNA expression in endometrial carcinoma and normal endometrium tissues detected by RT-PCR

属晚期或因肿瘤的复发最终致其失去生命,因此临床治疗显得十分棘手。子宫内膜癌的许多临床特征例如病理类型、病理分级、临床分期等已作为估计肿瘤术后复发的因素,而临床上肿瘤复发多是由于肿瘤细胞的浸润转移、肿瘤细胞侵袭迁移能力的增强。因此,通过检测与子宫内膜癌侵袭迁移有关的指标,一方面有利于临床预测肿瘤的复发,另一方面可望通过改变其表达达到控制肿瘤复发的目的。

CTCF是一种具有高度保守的 11 个锌指结构域(ZFs)的调控因子,可以灵活地通过不同的锌指基序结合来识别并结合到不同的 DNA 靶位点上,形成蛋白-DNA 复合物,从而调节靶位点相关基因的表达和介导细胞核的空间组织,国内外相关研究报道,CTCF 在多种类型肿瘤中通过调节肿瘤原癌基因或者抑癌基因参与肿瘤发生发展、恶性增生^[4]。国内任立成等研究发现 CTCF 在不同细胞类型中的表达水平各不相同,与正常细胞比较,CTCF 在 MCF-7 以及淋巴瘤细胞 Jurkat 和 Ramos 中表达水平明显增高,并且 CTCF 的表达水平与肿瘤细胞的恶性增生成正相关性^[5]。Docquier 等^[6]发现与正常乳腺细胞相比,乳腺癌细胞中 CTCF 的表达水平上调并且与乳腺癌抗凋亡能力有关,CTCF 可能参与抑制细胞凋亡过程。另外在未成熟 WEHI231B、乳腺癌、肝癌、肝母细胞瘤 CTCF 的表达与其发生有一定的联系^[7-10]。

本研究中发现子宫内膜癌中 CTCF 呈高表达,正常子宫内膜组织中呈低表达,并且不同的病理分级、不同的临床分期中 CTCF 的表达情况具有统计学差异。早期 Rakha 等^[11]学者发现,CTCF 的细胞分布与乳腺癌的分级及侵袭性密切相关。何莉等^[12]利用 2 种 siRNA 干扰技术首次成功抑制了 CTCF 在 HeLa 细胞系中的表达,其 mRNA 和蛋白水平显著下降并表达出强烈的细胞生长抑制,研究发现 CTCF mRNA 下降幅度和蛋白下降幅度与细胞生长抑制程度之间具有明显的相关性,提示 CTCF 正常表达对细胞生长的重要性。国内有学者初步研究发现 CTCF 表达水平、细胞分布以及肿瘤细胞侵袭性之间的关系:乳腺癌细胞侵袭性较低时,CTCF 表达较高,此时 CTCF 主要分布于细胞核内;乳腺癌细胞侵袭性较高时,CTCF 表达较低,此时 CTCF 主要分布于细胞质内,但该报道未正式发表于刊物上。王荣等^[13]最新研究进一步证实了 CTCF 表达水平、细胞内定位、肿瘤细胞侵袭性三者之间的联系即在 SMMC-7721、HepG2 和 HeLa 细胞中 CTCF 处于高表达时,CTCF

主要定位于细胞核内,肿瘤细胞的侵袭及迁移能力降低;当 CTCF 处于低表达时,CTCF 主要定位于细胞质,肿瘤细胞的侵袭能力增强。本研究同样证实了子宫内膜癌不同临床分期和病理分级下肿瘤自身表现不同侵袭转移能力时 CTCF 表达的差异性即临床手术分期越高,肿瘤表达 CTCF 越低;病理分级越高,表达 CTCF 越低。这与文献报道 CTCF 在肿瘤中所表现出的某些特征是相符的,但具体机制即模式仍需进一步探索。

hTERT 在肿瘤方面的研究一直是关注的热点,与包括子宫内膜癌在内的多种肿瘤的发生发展密切相关。早期 Oshita 等^[14]研究证实 hTERT 在子宫内膜癌中高表达 97.2%,正常组表达仅 11.1%。本实验的研究结果也发现子宫内膜癌组 hTERT 表达率 80%明显高于正常内膜组 26.67%,hTERT mRNA 和蛋白水平与对照组间存在显著差异性,这与文献报道^[31]相符,并且分析了子宫内膜癌组 hTERT 表达与临床分期、病理分级、病理类型相关参数的相关性,结果均显示并无统计学上相关性。通过 hTERT 的检测为临床提供了肿瘤早期诊断更灵敏的特异标志物,为基因治疗提供切入点。

文献^[15]报道,正常细胞中 CTCF 可作为一种重要的转录调节因子结合到 hTERT 核心启动子的转录调控点抑制 hTERT 的转录,从而使得端粒酶表达阴性,但 85%肿瘤中 CTCF 将因为在 hTERT 上的结合位点发生高甲基化而不与之结合从而对 hTERT 抑制作用解除,端粒酶得以表达。本研究中子宫内膜癌组织中 CTCF 与 hTERT 的异常表达情况呈正相关,该结果可以从实际上部分解释在子宫内膜癌组织中 CTCF 没有抑制或者不完全抑制 hTERT 的表达,但具体的机制有待进一步研究。介于 CTCF 与 hTERT 两者在子宫内膜癌中异常的表达及表达相关性,两者各自与子宫内膜癌临床病理参数所表现不同侵袭转移方面的能力之间的联系,与临床单一指标检测相比,二者联合检测更有助于肿瘤的早期发现以及预测肿瘤复发情况。

子宫内膜癌的发生、浸润、侵袭转移是一个极其复杂的多环节多因素过程。进一步研究 CTCF 在子宫内膜癌中的表达模式及信号机制,探索 CTCF 和 hTERT 间的关系,对预测子宫内膜癌的复发具有重要意义,并且可望改变两者的表达达到控制肿瘤复发的目的,为子宫内膜癌临床治疗带来新的途径。

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000127

Has-miRNA-96 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义

周 雯,郝辰璐,关 婷

(广州军区广州总医院妇产科,广州 510010)

【摘要】目的:探讨 Has-miRNA-96(miR-96)在宫颈癌组织中的表达情况及其与临床病理特征间的关系。**方法:**采用茎环 real-time PCR 方法检测 52 例宫颈癌、28 例正常宫颈组织中 miR-96 的表达,分析 miR-96 表达与宫颈癌常见临床病理特征的关系。**结果:**miR-96 在宫颈癌组织中的相对表达量(127.045 ± 235.424)高于正常宫颈组织(0.995 ± 0.236),差异有统计学意义($P=0.000$);在中、低分化癌的相对表达量(137.778 ± 249.981)高于高分化癌中的相对表达量(75.766 ± 147.237),差异有统计学意义($P=0.005$);在腺癌中相对表达量为(196.213 ± 172.519),明显高于鳞癌(110.576 ± 246.910)($P=0.004$);临床 I 期、II 期、III~IV 期子宫颈癌患者组织中 miR-96 相对表达量分别为(22.614 ± 25.828)、(122.493 ± 78.043)、(672.902 ± 476.169),III~IV 期高于 I 期、II 期($P=0.000$ 、 $P=0.001$),II 期高于 I 期,差异有统计学意义($P=0.000$);有淋巴结转移组相对表达量为(142.537 ± 104.673)明显高于无淋巴结转移组(19.787 ± 26.204 , $P=0.000$);浸润深度: $\geq 1/2$ 间质相对表达量为(75.323 ± 94.822),高于 $<1/2$ 间质者(27.449 ± 49.728 , $P=0.025$);而与患者年龄无明显关系($P=0.385$)。**结论:**miR-96 在宫颈癌组织中存在异常高表达,提示其可能在宫颈癌的发生发展中发挥致癌基因的作用,并且与宫颈癌的演进及不良预后密切相关。

【关键词】Has-miRNA-96(miR-96);宫颈癌;茎环 real-time PCR;临床意义

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-14

作者介绍:周 雯,Email:zwen1988@163.com,

研究方向:妇科肿瘤。

通信作者:关 婷,Email:lgdut@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000127.html>

参 考 文 献

- [1] Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorqe J, et al. Advances in the management of recurrent endometrial cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2013[Epub ahead of print].
- [2] Lobanekov VV, Nicolas RH, Adler VV, et al. A novel sequence-specific DNA binding protein which interacts with three regularly spaced direct repeats of the CCCTC-motif in the 5'-flanking sequence of the chicken c-myc gene[J]. Oncogene, 1990, 5(12): 1743-1753.
- [3] Dunn KL, Davie JR. The many roles of the transcriptional regulator CTCF[J]. Biochem Cell Biol, 2003, 81(3): 161-167.
- [4] Filippova GN, Qi CF, Ulmer JE, et al. Tumor-associated zinc finger mutations in the CTCF transcription factor selectively alter its DNA-binding specificity[J]. Cancer Res, 2002, 62(1): 48-52.
- [5] 任立成, 王 洋, 师明磊, 等. CTCF 是一种细胞类型特异性表达的核内定位蛋白因子[J]. 国际遗传学杂志, 2012, 35(3): 146-150.
- [6] Docquier F, Farrar D, D'Arcy V, et al. Heightened expression of CTCF in breast cancer cells is associated with resistance to apoptosis[J]. Cancer Res, 2005, 65(12): 5112-5122.
- [7] Awad TA, Bigler J, Ulmer JE, et al. Negative transcriptional regulation mediated by thyroid hormone response element 144 requires binding of the multivalent factor CTCF to a novel target DNA sequence[J]. J Biol Chem, 1999, 274(38): 27092.
- [8] Rodriguez BAT, Weng YI, Liu TM, et al. Estrogen-mediated epigenetic repression of the imprinted gene cyclin dependent kinase inhibitor IC in breast cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(6): 812-821.
- [9] Wu J, Qin Y, Li B, et al. Hypomethylated and hypermethylated profiles of H19 DMR are associated with the aberrant imprinting of IGF2 and H19 in human hepatocellular carcinoma[J]. Genomics, 2008, 91(5): 443-450.
- [10] Honda S, Arai Y, Haruta M, et al. Loss of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma[J]. Br J Cancer, 2008, 99(11): 1891-1899.
- [11] Rakha EA, Pinder SE, Paish CE, et al. Expression of the transcription factor CTCF in invasive breast cancer: a candidate gene located at 16q22.1[J]. Br J Cancer, 2004, 91(8): 1591-1596.
- [12] 何 莉, 朱旭东, 黄培堂. 多功能转录因子 CTCF 研究进展[J]. 生物技术通报, 2004, 15(6): 600-603.
- [13] 王 荣, 黄培堂, 朱旭东. CCCTC-结合因子的表达水平影响其在细胞内的分布[J]. 生物技术通报, 2011, 22(4): 519-521.
- [14] Oshita T, Naqai N, Ohama K. Expression of telomerase reverse transcriptase mRNA and its quantitative analysis in human endometrial cancer[J]. Int J Oncol, 2000, 17(6): 1225-1230.
- [15] Wong TC, Sokol ES, Schep AN. Transcriptional repression by the proximal exonic region at the human TERT gene[J]. Gene, 2011, 486(1-2): 65-73.

(责任编辑:冉明会)