

肿瘤机制研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002976

过表达 CHL1 基因对乳腺癌细胞瘤细胞活力、侵袭能力和凋亡的影响及其作用机制

盛莉,康延海,王琳,陈邓林,陈俊民

(海南省人民医院/海南医学院附属海南医院肿瘤内科一区,海口 570311)

【摘要】目的:探讨过表达细胞黏附样分子(close homologue of L1, CHL1)基因对乳腺癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响及其可能的作用机制。**方法:**细胞实验分为正常组(细胞常规培养,不进行外界干预)、对照组(细胞转染 pcDNA3.1-CHL1-mimic-NC 后,常规培养)、实验组(细胞转染 pcDNA3.1-CHL1-mimic 后,常规培养);流式细胞术检测各组细胞的凋亡率,Transwell 小室检测细胞的侵袭能力。Western blot 检测各组细胞中 CHL1、分化抗原 44(CD44)表达的水平。**结果:**单因素方差分析显示,正常组、对照组和实验组细胞凋亡率、侵袭细胞个数及 CHL1、CD44 表达水平的差异均具有统计意义($F=2698.000, P=0.000; F=655.973, P=0.000; F=914.107, P=0.000; F=3653.000, P=0.000$)。流式细胞结果显示实验组细胞的凋亡率明显高于对照组($P=0.000$);Transwell 小室显示实验组细胞的细胞侵袭个数明显少于对照组($P=0.000$);Western blot 检测显示实验组细胞中 CHL1 的表达明显高于正常组和对照组($P=0.000$),CD44 表达明显低于正常组和对照组($P=0.000$)。**结论:**过表达 CHL1 能够抑制乳腺癌细胞增殖与侵袭能力,促使其凋亡,这可能与特异性结合 CD44 有关。

【关键词】细胞黏附样分子;乳腺癌;癌细胞增殖、侵袭、凋亡;分化抗原 44

【中图分类号】R737

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-28

Effects of overexpression of CHL1 gene on tumor cell viability, invasive ability and apoptosis of the breast cancer cell and its mechanism

Sheng Li, Kang Yanhai, Wang Lin, Chen Denglin, Chen Junmin

(Department of Medical Oncology 1, Hainan General Hospital/

Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical College)

【Abstract】Objective: To investigate the effect and mechanism of overexpression of close homologue of L1 (CHL1) gene on tumor cell viability, invasive ability and apoptosis of the breast cancer cell. **Methods:** The cell experiments were divided into normal group (cells were routinely cultured without external intervention), control group (cells were transfected with pcDNA3.1-CHL1-mimic-NC, conventional culture), and experimental group (cells were transfected with pcDNA3.1-CHL1-mimic, routine culture). Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate of each group of cells, and Transwell cell was used to detect the cell invasion ability. Western blot was used to detect the expression level of CHL1 and cluster of differentiation antigen 44 (CD44) in cells of each group. **Results:** One-way analysis of variance showed that the differences in the apoptosis rate, the number of invaded cells and the expression levels of CHL1 and CD44 in the normal group, control group and experimental group were statistically significant ($F=2698.000, P=0.000; F=655.973, P=0.000; F=914.107, P=0.000; F=3653.000, P=0.000$). The results of flow cytometry showed that the apoptosis rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P=0.000$); the Transwell chamber showed that the number of cell invasion of the experimental group was significantly less than that of the control group ($P=0.000$); Western blot detection showed the expression of CHL1 in the cells of the experimental group was significantly higher than that of the normal group and the control group ($P=0.000$), and the expression of CD44 was significantly lower than that of the normal group and the control group ($P=0.000$).

作者介绍: 盛莉, Email: gougou1688@163.com,

研究方向: 肿瘤内科学、舒缓医学。

通信作者: 康延海, Email: ihty999@163.com。

基金项目: 海南省科技厅重点项目社发方向课题资助项目(编号: ZDYD20191819)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220118.0934.004.html>

(2022-01-19)

Conclusion: Overexpression of CHL1 can inhibit the proliferation and invasion ability of breast cancer cells and promote their apoptosis, which may be related to the specific binding of CD44.

【Key words】 close homologue of L1; breast cancer; cancer cell proliferation, invasion and apoptosis; cluster of differentiation antigen 44

乳腺癌(breast cancer)是中国女性中最为常见的恶性肿瘤,其高发病率和致死率严重危害患者的健康生活^[1]。由于其发病机制尚未完全阐明,以及其自身的高度异质性特点,加之乳腺癌的复发及恶性转移,给该病的预防、诊断及预后带来诸多挑战^[2]。对乳腺癌的发生发展机制进行深入探索,寻找新的治疗位点,对乳腺癌患者的临床治疗具有重大意义。研究表明垂体瘤转化基因(pituitary tumor transforming gene, PTTG)、X 线修复交叉互补蛋白 1 (X-ray repair cross complementing 1, XRCC1)等多种基因参与调控乳腺癌细胞的发生、发展、侵袭等各个生理过程^[3]。近来,细胞黏附样分子(close homologue of L1, CHL1)基因在肿瘤中的作用引起广泛关注^[4]。CHL1 基因定位于 3p26 染色体,具有 6 个免疫球蛋白结构域,是免疫球蛋白超家族中的重要成员^[5]。研究显示在皮肤癌、直肠癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌、膀胱癌、胰腺癌、食管癌等肿瘤组织中 CHL1 基因表达明显下降,参与调控肿瘤的生成及恶性转变^[6]。Wu YY 等^[7]报道 CHL1 基因在乳腺癌组织中存在表达异常的现象。Martín-Sánchez E 等^[8]研究表明 CHL1 的表达直接影响乳腺癌患者的化疗效果及远期预后。但是 CHL1 基因在乳腺癌中的作用机制报道较少。本研究通过对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的研究,探讨 CHL1 基因对乳腺癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响及可能作用机制,希望能为乳腺癌诊断和治疗提供新的靶向位点。

1 材料和方法

1.1 细胞、动物及主要试剂和仪器

乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 购自上海中科院细胞库,过表达 pcDNA3.1-CHL1-mimic 及其阴性对照 pcDNA3.1-CHL1-mimic-NC 由上海吉玛技术有限公司设计完成。6~8 周无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性 SD 大鼠裸鼠 40 只,体质量 130~180 g,由海南省人民医院实验动物管理中心从海南省药品检验所采购,动物使用许可证号:SYXK(琼)2016-0009;依照本课题组实验动物管理办法,室温下标准饲料、自由饮水、分笼(4 笼)适应性饲养 1 周后用于试验。主要试剂:DMEM 培养基(Gibco);CHL1 抗体、分化抗原 44(CD44)抗体、鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)单克隆抗体(美国 Jackson 公司);Transwell 小室(美国 BD 公司);Western blot 试剂盒(美国 Sigma 公司);全蛋白抽提试剂盒(德国 QIAGEN 公司);PBS 缓冲液(美国 Amresco 公司);主要仪器:苏净 Airtech 超净工作台(北京六一仪器厂),SANYO MCO-15AC 细胞培养箱(美国强生公司);Nikon Ti-U/Ti-s 倒置荧光显微镜(日本三菱公司);5810R 型高速离心机(日本

岛津公司)。

1.2 在不同肿瘤组织中分析 CHL1 的表达情况以及其表达情况与乳腺癌患者总生存期的关系

采用生物信息在线软件 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>, Gene Expression Profiling Interactive Analysis) 对 CHL1 在不同种类肿瘤中的表达情况进行分析,同时对 TCGA 数据库中乳腺癌患者癌组织标本中 CHL1 的表达与对应患者总生存期的关系进行在线数据分析^[9]。

1.3 细胞培养及转染

将 MDA-MB-2317 细胞复苏接种在含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中,37℃、5%CO₂ 生化培养箱中培养,当细胞生长密度达 85%时,胰蛋白酶进行传代。取对数生长期细胞进行转染,实验分为正常组(细胞常规培养,不进行外界干预)、对照组(细胞转染 pcDNA3.1-CHL1-NC 后,常规培养)、实验组(细胞转染 pcDNA3.1-CHL1-mimics 后,常规培养)^[10]。

1.4 MTT 实验检测细胞增殖

调整细胞浓度,以 5×10^4 个/孔接种于 96 孔培养板中,分组处理同上,轻轻混匀后,置入 37℃、5%CO₂ 培养箱常规培养,分别培养 24 h、48 h、72 h、96 h,在不同的时间点添加 MMT 试剂(20 μ L)后,继续在培养箱中培养 4 h,酶标仪测定 450 nm 处的光密度(optical density, OD)值^[11],每组设 3 个复孔,重复实验 3 次。

1.5 Transwell 小室检测细胞侵袭

调整细胞浓度,以 1×10^4 个/孔接种于 24 孔培养板中,分组处理同上,轻轻混匀后,置入 37℃培养箱继续培养 24 h,严格按照 Transwell 小室试剂盒要求进行铺胶,重悬,上样,结晶紫染色^[12],倒置荧光显微镜拍照记录。

1.6 裸鼠肿瘤异种移植模型

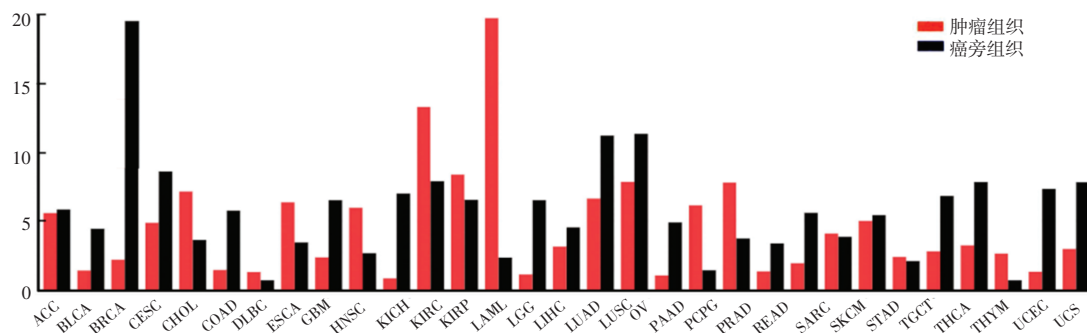
调整细胞浓度,以 1×10^5 个/孔接种于 96 孔培养板中,分组处理同上,轻轻混匀后,置入 37℃培养箱继续培养,待生长密度达到 1×10^6 个/mL 时,消化细胞,200 r/min 离心 5 min,弃上清液,加入 500 μ L PBS 缓冲液,避光放置于冰上,同时备好 2 mL 注射器。用 10%水合氯醛将已经禁食 12 h 的 SD 大鼠麻醉后(每组 10 只),将 1 mL 细胞悬液注射进裸鼠左前肢下部皮肤。接种第 5 天后能观察到原位肿瘤^[13]。同时使用活体成像系统(living imaging system, IVIS)检测生物信号强度(检测前 10 min,需以 150 mg/kg 剂量腹腔注射 Luciferin)。每 5 天检测 1 次,连续检测 40 d,标准饲养裸鼠,记录每日裸鼠瘤体生长情况及肺和淋巴转移情况,7 周后颈部放血处死裸鼠,取出瘤组织,称重。

1.7 电镜观察各组乳腺癌细胞的凋亡形态

调整细胞浓度,以 5×10^3 个/孔接种铺于 6 孔培养板中,分组处理同上,轻轻混匀后,置入 37℃培养箱继续培养 48 h 后用培养基清洗 2 次,刮取细胞,离心后弃上清,以戊二醛固定 4 h,梯度乙醇脱水,环氧树脂包埋,切片,醋酸双氧钨及枸橼酸铅染色,透射电镜检测。

1.8 流式细胞术测定各组细胞凋亡率

调整细胞浓度,以 5×10^3 个/孔接种铺于 6 孔培养板中,分组处理同上,轻轻混匀后,置入 37℃培养箱继续培养 48 h



注:ACC,腺样囊性癌;BLCA:膀胱路上皮癌;BRCA:乳腺浸润癌;CESC:宫颈鳞癌和腺癌;CHOL:胆管癌;COAD:结直肠癌;DLBC:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;ESCA:食管癌;GBM:胶质母细胞瘤;HNSC:头颈鳞状细胞癌;KICH:肾嫌色细胞癌;KIRC:肾透明细胞癌;KIRP:乳头状肾细胞癌;LAML:急性髓细胞样白血病;LGG:脑胶质瘤;LIHC:肝癌;LUAD:肺腺癌;LUSC:肺鳞状细胞癌;OV:卵巢癌;PAAD:胰腺癌;PCPG:嗜铬细胞瘤;PRAD:前列腺癌;READ:直肠腺癌;SARC:软组织瘤;SKCM:黑色素瘤;STAD:胃癌;TGCT:睾丸癌;THCA:甲状腺癌;THYM:胸腺癌;UCEC:子宫内膜癌;UCS:子宫肉瘤

图 1 TCGA 数据库中分析 CHL1 在不同肿瘤组织及其配对癌旁组织中的表达情况

后,以预冷 PBS 清洗细胞 3 次,以不含 EDTA 的胰蛋白酶消化细胞,离心后分别收集细胞,加入 PBS 液重悬细胞后,置于 FITC 标记的 Annexin-V 和 PI 的混合液中 30 min,流式细胞仪上检测。

1.9 Western blot 检测各组细胞中 CHL1、分化抗原 44(CD44) 表达水平

胰酶消化细胞,离心稀释成细胞悬液,分组处理同上,按 1×10^5 个/孔接种至 6 孔板中;置入 5%CO₂、37℃培养箱 24 h,常规提取总蛋白及其浓度,取 50 μg 蛋白上样,经凝胶电泳、转膜、封闭,分别加稀释好的一抗(1:1 000),4℃过夜孵育,次日加适量二抗,PBST 洗膜,显色,拍照及灰度扫描,最后用 Image J 软件分析条带的灰度值,并以 GAPDH 作为内参蛋白,计算蛋白的相对表达量。

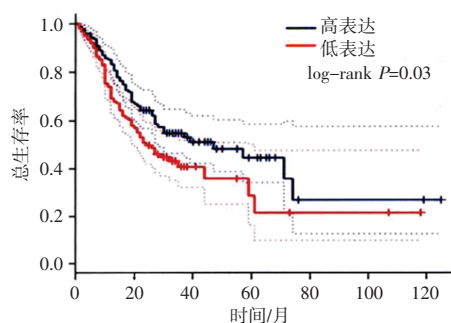
1.10 统计学处理

数据统计采用 SPSS 19.0 软件,作图工具采用 Graph-Pad 5.01。实验数据中符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CHL1 在不同肿瘤组织的表达情况及 CHL1 的表达与乳腺癌患者生存期的关系

采用生物信息在线软件 GEPIA 对不同肿瘤实体瘤组织及其癌旁组织表达图谱进行分析,结果如图 1 所示。CHL1 在不同种类肿瘤中呈现不同的状态,在乳腺癌中表现为低表达状态。提示 CHL1 基因在不同组织中表达存在差异,CHL1 基因对不同肿瘤的调节作用存在差异。CHL1 在乳腺癌与癌旁组织中的表达差异明显,推断 CHL1 基因在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用。同时,使用软件在线分析 CHL1 的表达量与患者生存期的关系,结果如图 2 所示。与 CHL1 低表达的患者相比,CHL1 高表达的患者具有相对较高的生存期。由此提示,过表达 CHL1 可能抑制乳腺癌的发展。

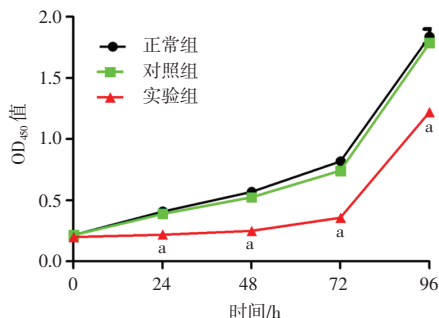


注:不同颜色虚线是拟合生存曲线的基础数据,代表不同观察点组内患者存活人数和患者总人数; $n_{\text{高表达}}=187$, $n_{\text{低表达}}=177$

图 2 Oncolnc 分析 CHL1 不同表达量与乳腺癌患者生存期的关系

2.2 过表达 CHL1 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖能力的影响

MTT 实验结果显示,转染 pcDNA3.1-CHL1-mimic 后,在 0 h 时正常组、对照组、实验组细胞的 OD₄₅₀ 值差异不明显($F=0.507$, $P=0.609$),在 24 h、48 h、72 h 和 96 h 时正常组、对照组、实验组 OD₄₅₀ 值具有统计学差异($F=26.321$, $P=0.000$; $F=86.832$, $P=0.000$; $F=316.541$, $P=0.000$; $F=131.580$, $P=0.000$),两两比较显示,实验组细胞的 OD₄₅₀ 值明显低于对照组和正常组,差异具有统计意义($P=0.000$),说明转染 pcDNA3.1-CHL1-mimic 后,实验组 MDA-MB-231 细胞增殖能力明显降低(图 3)。

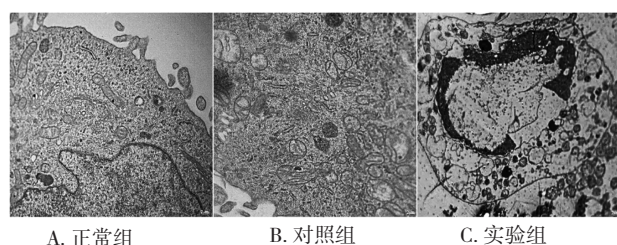


注:a,与正常组相比, $P < 0.05$

图 3 各组细胞增殖能力的比较 ($n=8$)

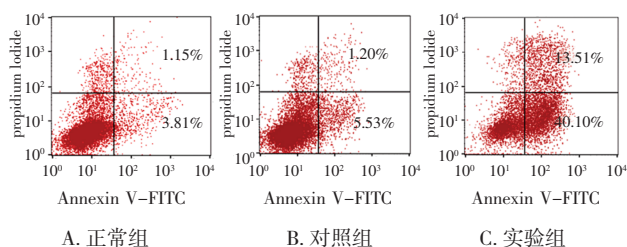
2.3 过表达 CHL1 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡的影响

电镜观察细胞 MDA-MB-231 凋亡结果如图 4 所示, 正常组细胞结构完整, 胞膜上的微绒毛清晰可辨, 胞核性状规则, 核质界限清晰, 胞质内容物均匀地分布在细胞核周围。对照组细胞结构排列整齐, 胞质内容物丰富, 线粒体结构完整, 核膜、核仁清晰可见; 实验组细胞呈典型的凋亡改变, 核质界限不明, 染色质固缩、聚集严重, 核膜或凹陷, 或缺失, 或游离, 线粒体空泡样变性明显, 可见较多的细胞碎片。流式细胞术检测各组细胞的凋亡率结果显示, 正常组、对照组、实验组细胞的凋亡率分别为 $(1.15 \pm 0.05)\%$ 、 $(1.18 \pm 0.06)\%$ 、 $(13.36 \pm 0.66)\%$, 单因素方差分析显示 3 组细胞的凋亡率差异具有统计意义 ($F=2698.000, P=0.000$)。两两比较显示, 实验组细胞的凋亡率明显高于正常组和对照组, 差异具有统计意义 ($P=0.000$) (图 5)。



A. 正常组 B. 对照组 C. 实验组

图 4 电镜观察各组细胞的凋亡形态 ($n=8$)

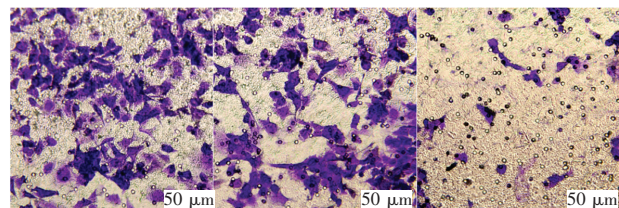


A. 正常组 B. 对照组 C. 实验组

图 5 各组细胞的凋亡 ($n=8$)

2.4 过表达 CHL1 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 体外侵袭能力的影响

Transwell 小室结果显示, 正常组、对照组、实验组细胞侵袭的个数分别为 326.35 ± 19.29 、 323.56 ± 20.28 、 60.73 ± 8.24 , 单因素方差分析显示 3 组细胞侵袭个数的差异具有统计意义 ($F=655.973, P=0.000$)。两两比较显示, 实验组细胞的细胞侵袭个数明显少于正常组和对照组, 差异具有统计意义 ($P=0.000$) (图 6)。



A. 正常组 B. 对照组 C. 实验组

图 6 各组细胞的侵袭 ($n=8$)

2.5 过表达 CHL1 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 体内生长和侵袭能力的影响

单因素方差分析显示, 3 组裸鼠体内移植瘤体质量、

移植瘤体肺转移的病灶比例的差异均具有统计学意义 ($F=914.107, P=0.000; F=3653.000, P=0.000$)。两两比较显示, 实验组裸鼠体内移植瘤体质量、移植瘤体肺转移的病灶比例明显低于正常组和对照组, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$) (图 7、图 8, 表 1)。

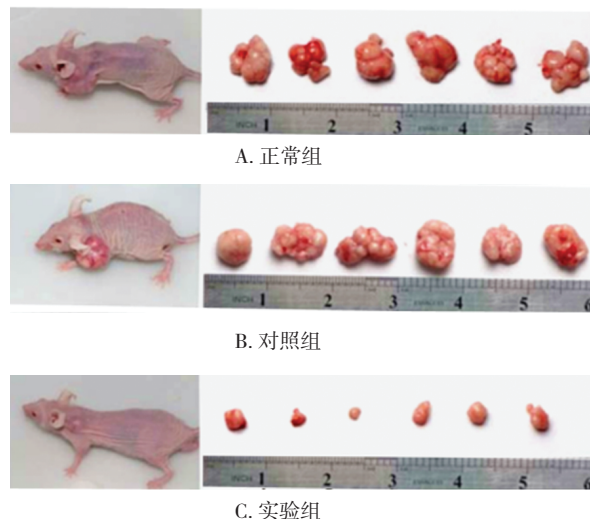
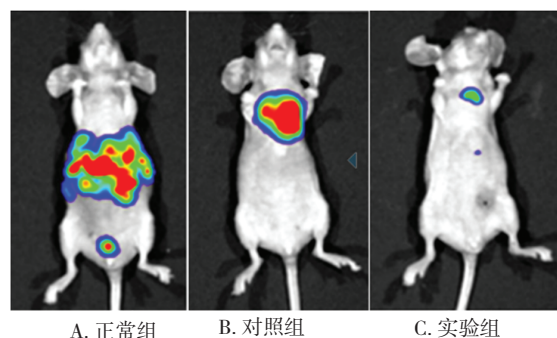


图 7 各组肿瘤细胞的体内瘤体生长能力 ($n=8$)



A. 正常组 B. 对照组 C. 实验组

图 8 各组肿瘤细胞的体内转移能力 ($n=8$)

表 1 各组细胞体内生长和肺转移能力比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	瘤体质量/g	肺转移病灶比例/%
正常组	3.85 ± 0.14	41.62 ± 0.99
对照组	3.75 ± 0.17	41.58 ± 0.92
实验组	1.16 ± 0.10^a	9.85 ± 0.63^a
F 值	914.107	3 653.000
P 值	0.000	0.000

注: 在裸鼠肿瘤异种移植实验中, 与正常组相比, $^a P < 0.05$; 在 IVIS 实验中, 与正常组相比, $^a P < 0.05$

2.6 Western blot 检测各组细胞中 CHL1 和 CD44 表达水平

本研究首先在 <http://genemania.org> 上查询 CHL1 和 CD44 的相互作用关系, 在乳腺癌中 CHL1 和 CD44 之间存在十分复杂的调控网络, 涉及细胞锚蛋白 (ankyrin 1, ANK1)、磷酸化应激诱导蛋白 1 (stress-inducible protein 1, STIP1)、整合素蛋白 $\beta 7$ ($\beta 7$ -integrin, ITGB7) 等多种与运动相关的跨膜蛋白和酶, CHL1 和 CD44 之间存在特异性结合位点, 因此, CHL1 具有调控 CD44 表达的潜在可能性, 如图 9 所示。单因素方

差分析显示,3 组细胞中 CHL1、CD44 表达的差异均具有统计学意义($F=914.107, P=0.000; F=3653.000, P=0.000$)。两两比较显示,实验组细胞中 CHL1 的表达明显高于正常组和对照组($P=0.000$),CD44 的表达明显低于正常组和对照组($P=0.000$),差异具有统计学意义(图 10,表 2)。

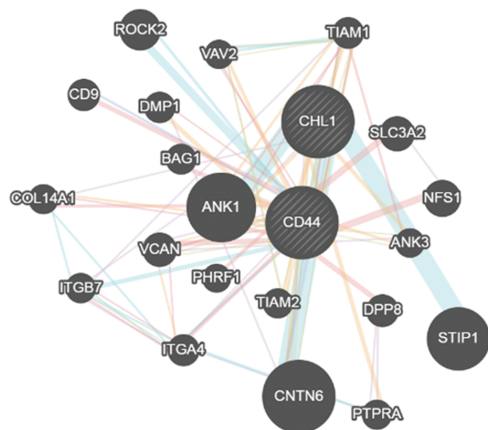


图 9 CHL1 和 CD44 的相互作用关系

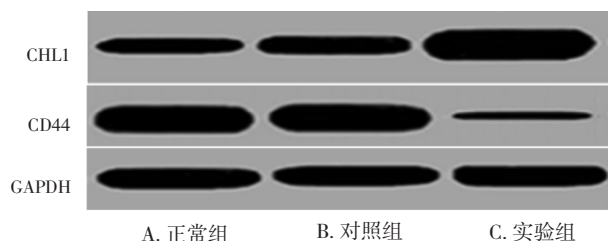


图 10 CHL1 对乳腺癌细胞的作用机制 ($n=8$)

表 2 各组细胞中 CHL1、CD44 的相对表达 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	CHL1	CD44
正常组	1.02 ± 0.04	0.97 ± 0.04
对照组	1.01 ± 0.05	0.98 ± 0.03
实验组	5.61 ± 0.11^a	0.15 ± 0.05^a
F 值	9 775.000	1 163.000
P 值	0.000	0.000

注:a,与正常组相比, $P < 0.05$

3 讨论

流行病学显示,乳腺癌在我国发病率增长迅速,并且年轻患者的比重呈逐年增长的趋势^[14]。尽管乳腺癌的诊治技术明显提高,但是目前的治疗手段不能使所有患者从根本上摆脱肿瘤困扰^[15]。研究表明乳腺癌的迅速生长、恶性转移、反复复发是导致该病高致死率的关键因素^[16],因此揭示乳腺癌的发生机制、寻找乳腺癌发生发展过程中的潜在分子标志物、开展乳腺癌的个体化靶向治疗在乳腺癌诊断

及治疗中意义重大。

CHL1 基因是神经细胞黏附分子 L1(neural cell adhesion molecule-L1, NCAM-L1)基因中的重要成员。研究显示,CHL1 不仅通过识别 NCAM-L1 参与神经前体细胞的增殖以及神经元的分化,并且作为信号分子激活多种信号转导通路,参与某些神经系统疾病的发展^[17]。最新的研究显示 CHL1 参与调控细胞黏附、侵袭、转移,调控肿瘤的发生发展^[18]。Chen J 等^[19]研究表明 CHL1 靶向调控整合素 $\beta 1$ 的表达,激活 PI3K/Akt 信号,抑制鼻咽癌细胞生长和转移。Hötzel J 等^[20]研究指出 CHL1 低表达是非小细胞肺癌患者预后不佳的独立影响因素,但是未见有关 CHL1 在乳腺癌中作用的报道。本研究首先通过在线数据库分析得出 CHL1 在乳腺癌组织中的表达明显低于正常组织;CHL1 高表达的乳腺癌患者具有相对较高的生存期,提示 CHL1 的表达可能影响乳腺癌的发生,参与调控肿瘤的发生发展。以 pcDNA3.1-CHL1-mimic 转染 MDA-MB-231 细胞后,发现与正常组细胞相比,实验组细胞体外的增殖能力、细胞的体外侵袭个数均明显降低,实验组细胞的凋亡率明显升高;裸鼠肿瘤异种移植模型结果显示,与正常组细胞相比,实验组细胞的体内生长、肺转移病灶比例均明显下降;这些结果均说明在乳腺癌中升高 CHL1 的表达后,MDA-MB-231 细胞的体外与体内增殖与转移明显受到抑制。

CD44 作为透明质酸、层粘连蛋白、纤连蛋白以及胶原蛋白的受体,在多种肿瘤细胞中均有表达,参与调控癌细胞的生长、黏附、迁移、侵袭等生物学行为^[21]。研究显示 CD44 不仅参与细胞与基质之间、细胞之间的特异性粘连,并且在肿瘤细胞中活化的 CD44 分子能明显增强细胞表面黏附分子、生长因子受体等细胞因子表达,保护肿瘤细胞免于损伤和凋亡^[22]。Bai J 等^[23]研究报道抑制 CD44 的表达能明显抑制乳腺癌细胞生长。Henderson T 等^[24]研究表明在肿瘤细胞中 CHL1 能影响 CD44 表达。本研究在生物信息网站上预测到 CHL1 和 CD44 存在特异性结合位点。进一步研究表明,过表达 CHL1 后,与正常组细胞相比,实验组细胞中 CHL1 蛋白表达明显上升,CD44 蛋白表达明显下降。推断 CHL1 可能是通过特异性结合 CD44,限制肿瘤细胞运动以及分子间粘连来抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖与侵袭,促使其凋亡。

综上所述,过表达 CHL1 能够抑制乳腺癌细胞的增殖与侵袭能力,促使其凋亡,这可能与特异性

结合 CD44 有关。如何就 CHL1 开展针对乳腺癌的靶向治疗还有待更深入的探索。

参 考 文 献

- [1] Bidard FC, Michiels S, Riethdorf S, et al. Circulating tumor cells in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(6): 560–567.
- [2] Kuipers AJ, Middelbeek J, Vrenken K, et al. TRPM7 controls mesenchymal features of breast cancer cells by tensional regulation of SOX4[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(7): 2409–2419.
- [3] Chen J, Wu X, Christos PJ, et al. Practice patterns and outcomes for patients with node-negative hormone receptor-positive breast cancer and intermediate 21-gene recurrence scores[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 26.
- [4] 杨建丽, 杨俊梅. 过表达 CHL1 基因对神经母细胞瘤细胞活力侵袭能力和凋亡的影响及其作用机制[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 748–752.
- Yang JL, Yang JM. Effect of CHL1 gene on cell viability, invasiveness and apoptosis in neuroblastoma cells[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(10): 748–752.
- [5] 何丽宏, 史业辉, 贾勇圣, 等. CHL1 基因在肿瘤中的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(1): 74–76.
- He LH, Shi YH, Jia YS, et al. Research progress of CHL1 gene in tumor[J]. Adv Physiol Sci, 2016, 47(1): 74–76.
- [6] Yu WH, Zhu KX, Wang YL, et al. Overexpression of miR-21-5p promotes proliferation and invasion of colon adenocarcinoma cells through targeting CHL1[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 36.
- [7] Wu YY, Wan XY, Jia GL, et al. Aberrantly methylated and expressed genes as prognostic epigenetic biomarkers for colon cancer[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(11): 1961–1969.
- [8] Martín-Sánchez E, Mendaza S, Ulazia-Garmendia A, et al. CHL1 hypermethylation as a potential biomarker of poor prognosis in breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 15789–15801.
- [9] 蔡 娇, 李 甫, 段江洁, 等. 人乙酰脱氢酶家族 1 成员 A3 调控胰腺癌细胞的侵袭能力[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(17): 1642–1648.
- Cai J, Li F, Duan JJ, et al. ALDH1A3 regulates invasion ability of pancreatic cancer cells[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(17): 1642–1648.
- [10] 李 琳, 聂 芳, 杨 健, 等. GE11 多肽对表皮生长因子受体阳性乳腺癌脑转移瘤的靶向性研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(8): 543–548.
- Li L, Nie F, Yang J, et al. Affinity characterization of GE11 peptide to brain metastases from epidermal growth factor receptor overexpressing human breast cancer[J]. Chin J Nuc Med Mol Imag, 2018, 38(8): 543–548.
- [11] 赖明华, 杨岚淞. 靶向抑制乳腺癌细胞 GLS1 基因表达对癌细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 634–636.
- Lai MH, Yang LS. Targeted inhibition of GLS1 gene expression in breast cancer cells affects cancer cell apoptosis[J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(3): 634–636.
- [12] Zhang Q, Lu SH, Li TF, et al. ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGFa/VEGFR2/ERK pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 173.
- [13] 周利利, 曾凡军, 涂珍珍, 等. 转录因子 GRHL3 抑制 SNX16 表达促进乳腺癌细胞迁移和侵袭[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(3): 391–396.
- Zhou LL, Zeng FJ, Tu ZZ, et al. GRHL3 promotes breast cancer cells migration and invasion via downregulation of SNX16[J]. Acta Univ Med Anhui, 2019, 54(3): 391–396.
- [14] 张彦武, 李帅萍, 吕以东, 等. UHRF1 基因在乳腺癌循环肿瘤细胞中的表达研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(7): 3248–3252.
- Zhang YW, Li SP, Lü YD, et al. Expression of UHRF1 gene in circulating breast cancer cells[J]. Genomic Appl Biol, 2019, 38(7): 3248–3252.
- [15] Ulker D, Ersoy YE, Gucin Z, et al. Downregulation of SCARA5 may contribute to breast cancer via promoter hypermethylation[J]. Gene, 2018, 673: 102–106.
- [16] 孔繁云, 何 勇. 乳腺癌腋窝淋巴结转移的超声声像特点及诊断分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5): 660–663.
- Kong FY, He Y. Analysis of ultrasound image characteristics and diagnosis of axillary lymph node metastasis of breast cancer[J]. Chin J Gener Surg, 2018, 27(5): 660–663.
- [17] Kleene R, Chaudhary H, Karl N, et al. Interaction between CHL1 and serotonin receptor 2c regulates signal transduction and behavior in mice[J]. J Cell Sci, 2015, 128(24): 4642–4652.
- [18] Ognibene M, Pagnan G, Marimpietri D, et al. CHL1 gene acts as a tumor suppressor in human neuroblastoma[J]. Oncotarget, 2018, 9(40): 25903–25921.
- [19] Chen J, Jiang C, Fu L, et al. CHL1 suppresses tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma by repressing PI3K/Akt signaling pathway via interaction with Integrin β 1 and Merlin[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(9): 1802–1815.
- [20] Hötzel J, Melling N, Müller J, et al. Protein expression of close homologue of L1 (CHL1) is a marker for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(9): 2285–2292.
- [21] Chen C, Zhao SJ, Karnad A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression; therapeutic implications[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 64.
- [22] 王霖沛, 马筱秋, 黄卫锋, 等. 微小 RNA-145 对 CD44 表达以及肝癌细胞影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(3): 179–183.
- Wang LP, Ma XQ, Huang WF, et al. Effects of microRNA-145 on CD44 expression and hepatocellular carcinoma cells[J]. Chin J Hepat Surg, 2019, 25(3): 179–183.
- [23] Bai J, Chen WB, Zhang XY, et al. HIF-2 α regulates CD44 to promote cancer stem cell activation in triple-negative breast cancer via PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. World J Stem Cells, 2020, 12(1): 87–99.
- [24] Henderson T, Chen MY, Darrow MA, et al. Alterations in cancer stem-cell marker CD44 expression predict oncologic outcome in soft-tissue sarcomas[J]. J Surg Res, 2018, 223: 207–214.

(责任编辑: 冉明会)