

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.026>

HoxC10 与胃癌的研究进展

梁丙乾¹ 综述 郭建昇² 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院普通外科, 太原 030000)

[摘要] 同源盒(Homeobox, Hox)基因在基因组水平上高度保守, 在调控细胞凋亡、受体信号转导、分化、运动、血管生成和转移等众多过程中发挥重要作用。研究发现HoxC10与口腔鳞状细胞癌、宫颈癌、甲状腺癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌等肿瘤的发生发展、转移及预后密切相关, 因此HoxC10逐渐成为相关肿瘤的研究热点。胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 目前研究发现HoxC10与胃癌细胞增殖、凋亡、侵袭和转移相关, 涉及MAPK途径、NF- κ B途径和上调促炎因子水平等。未来研究需要进一步阐明HoxC10在胃癌发生中的具体作用机制及其临床意义, 为胃癌的治疗提供新的靶点。

[关键词] 胃癌; HoxC10; 肿瘤转移; 肿瘤标志物

Research progress of HoxC10 and gastric cancer

LIANG Bingqian¹, GUO Jiansheng²

(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000; 2. Department of General Surgery, First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract Homeobox (Hox) genes are highly conserved at the genomic level and have been well-described as important players in regulation of numerous processes including apoptosis, receptor signaling, differentiation, motility, angiogenesis, and metastasis. HoxC10, as a member of the Hox family of genes, was significantly correlated with the occurrence, metastasis, and prognosis of numerous malignancies such as oral squamous cell carcinoma, cervical cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, and lung cancer. Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Recently reported, aberrations in HoxC10 expression was implicated in the proliferation, apoptosis, invasion and metastasis of cancer cells, which was related to the MAPK pathway, NF- κ B pathway, and upregulating proinflammatory cytokines. Future researches need to be further clarified the specific mechanism of HoxC10 in the pathogenesis of gastric cancer and their clinical significance, which may provide new targets for gastric cancer treatment.

Keywords gastric cancer; Homeobox C10; neoplasm metastasis; tumor biomarkers

在人类基因中, 39个同源盒(Homeobox, Hox)基因被组织成位于4条人类染色体(7, 17, 12和2)上的4个不同的基因组簇(HoxA-D)^[1]。Hox

基因在基因组水平上高度保守, 是调节许多过程的重要参与者, 这些过程包括凋亡、受体信号转导、分化、运动、血管生成和转移^[2-3]。研究^[4-9]发

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-02

通信作者 (Corresponding author): 郭建昇, Email: jianshenguo@sina.com

现Hox基因参与多种肿瘤的发生发展、转移及预后。胃癌是一种侵袭性恶性肿瘤,是肿瘤相关死亡的主要原因之一^[10]。大多数患者胃癌确诊时已是晚期,且常常合并有淋巴结转移或远处转移。远处转移灶是胃癌复发的常见原因,与长期生存密切相关^[11]。目前的研究证实HoxC10与胃癌细胞的增殖和转移相关,认为HoxC10有可能是治疗胃癌的潜在靶点。

1 HoxC10与胃癌

近年来的研究表明Hox基因家族在肿瘤的发生发展中起着重要作用。有研究^[4]发现在宫颈鳞状细胞癌中,HoxC10表达升高与侵袭性增加相关。在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据集中,与正常人甲状腺组织相比,HoxC10表达在人甲状腺癌组织中显著增加。此外,HoxC10促进甲状腺癌细胞的迁移和侵袭,提示它可能是人类甲状腺癌预后的新型生物标志物^[5]。HoxC10促进人类肺腺癌的转移并显示不良的生存结果^[6]。在乳腺癌中HoxC10的作用仍存在争议,部分研究认为,HoxC10表达升高有助于乳腺癌细胞在贫血或缺氧条件下存活^[7-9]。这些结果表明:异常表达的HoxC10可能是肿瘤进展的关键因素,而沉默HoxC10基因后,骨肉瘤细胞的增殖减少且凋亡增加^[12]。

有研究^[13]发现在胃癌中有20~25个Hox基因的表达比正常组织高2倍甚至更多,其中包含HoxC10,HoxC10的表达上调与胃癌患者无复发生存率降低相关。一项有关miR-136在胃癌细胞系GC-9811中的功能的研究^[14]表明:通过生物信息学分析,HoxC10作为miR-136的直接靶标,抑制胃癌特定的腹膜转移。这表明HoxC10在胃癌腹膜转移中起抑制转移的作用,同时新鉴定的miR-136/HoxC10轴为胃癌腹膜转移的机制研究提供了新的思路。这项研究首次将胃癌和HoxC10联系起来,随后发现在胃癌组织中HoxC10普遍高表达,且与肿瘤浸润深度、肿瘤分期及临床预后相关,HoxC10高表达是胃癌预后差的一个独立预测因素。沉默HoxC10基因后在体外抑制细胞增殖,迁移和侵袭,在体内抑制肿瘤生长并诱导细胞凋亡^[15]。HoxC10能与p21的启动子区结合并抑制其转录活性,影响其下游周期相关信号分子的表达,从而调控G₁细胞周期,抑制胃癌细胞凋亡,促

进胃癌细胞增殖和裸鼠移植瘤形成,促进胃癌细胞迁移和侵袭,从而发挥促癌基因的作用^[16]。迁移和侵袭是肿瘤细胞循环和建立远处转移的关键过程^[17]。这些研究^[14-16]表明:HoxC10过表达促进胃癌细胞的增殖,抑制胃癌细胞的凋亡,促进胃癌细胞转移和侵袭。

2 HoxC10参与胃癌的机制

HoxC10通过多种途径参与胃癌细胞的增殖和转移,Guo等^[18]的研究发现:与未经处理或空载体转染的细胞相比,胃癌细胞中HoxC10异位表达显著增强了细胞迁移和侵袭性($P < 0.001$)。进一步的机制研究^[18]表明:HoxC10的上调显著增加了促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导相关基因(包括c-myc, c-jun和p53)的mRNA和蛋白表达,同时还调节c-jun N端末端的磷酸化激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和p38。这表明HoxC10通过调节MAPK途径促进胃癌细胞增殖和转移。

基于TCGA mRNA表达数据的基因集富集分析表明,HoxC10表达与核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)途径组成水平相关。蛋白质印迹分析^[19]表明:HoxC10沉默改变了p-ATM(ataxia telangiectasia-mutated, ATM)和磷酸化I κ B激酶 α (I κ B kinase α , I κ B α)水平。生物信息学分析以及癌症基因组数据集指出:HoxC10与关键的NF- κ B激活剂ATM之间可能存在正相关关系^[20]。HoxC10的下调抑制了p-ATM(活化形式)的水平,这与HoxC10可以活化ATM从而调节NF- κ B信号转导的可能性一致。在这项研究^[16]中,HoxC10的耗竭对2个胃癌细胞系中的p-ATM和p-I κ B α 水平具有显著影响。ATM信号对于DNA损伤和修复很重要。核DNA修复途径涉及到与ATM相关的TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)和NF- κ B的激活^[21]。ATM的磷酸化I κ B β 的激活可以促进DNA修复^[22]。激活的ATM可以抑制雷帕霉素复合物1的哺乳动物靶标并诱导自噬^[23]。NF- κ B是癌细胞侵袭和转移的重要参与者,可通过ATM依赖途径激活,该途径涉及I κ B激活和I κ B α 降解。此外,ATM激活通常是NF- κ B激活的先决条件。通过使HoxC10沉默而产生的降低p-ATM的作用表明,HoxC10可以作为转录因子结合ATM启动子,从而调节其表达,并

通过延伸调节NF- κ B途径。总之, HoxC10通过调节ATM/NF- κ B途径促进胃癌细胞增殖和转移。

除ATM/NF- κ B途径外, 体外细胞实验^[15]发现在HoxC10过表达细胞中未检测到明显的凋亡, 且诱导了胃癌细胞的迁移和侵袭, 而HoxC10的沉默则降低了胃癌细胞的迁移和侵袭能力, 且胃癌细胞分化水平越低, HoxC10表达水平越高。这样的结果促使研究者相信HoxC10有可能是胃癌新的预后标志物和潜在的治疗靶标。随后的研究^[15]发现沉默HoxC10会抑制白介素-6, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和表皮生长因子的表达, 并且过表达HoxC10会在体内和体外诱导其表达。荧光素酶基因检测和染色质免疫沉淀表明, HoxC10可能通过与P65启动子结合来调节P65转录活性, 从而激活NF- κ B信号通路。HoxC10可能通过上调炎症细胞因子在胃癌细胞的增殖、细胞周期、迁移、侵袭和转移中发挥重要作用。研究^[24]发现HoxC10可能通过调节Wnt(Wingless-type, Wnt)/上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)信号通路来促进口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)细胞的侵袭和迁移, 但是目前尚缺乏在胃癌细胞中的相关研究。

3 HoxC10 作为胃癌的生物标志物

尽管有多种方法可以治疗胃癌, 但在进行根治性切除术的患者中经常发生肿瘤转移, 对HoxC10的研究就是为了发现可能的有助于鉴定癌症生物标志物和治疗靶标。Miwa等^[25]研究发现敲除HoxC10抑制了小鼠皮下异种移植模型中胃癌细胞的致瘤性, 证明在没有HoxC10表达的情况下恶性表型减弱, 进一步支持HoxC10与胃癌的恶性表型相关的结论。此外, HoxC10 mRNA的水平随疾病的严重程度增加而增加, 即高水平的HoxC10 mRNA负荷患者往往存在根治术后预后不良和较短的无病生存时间。同时多变量分析确定高水平的HoxC10 mRNA是根治性胃切除术后早期复发的独立预后因素。这些结果突出了HoxC10 mRNA作为胃癌进展的生物标志物的价值。

在胃癌中, HoxC10的表达通过DNA去甲基化而被上调, 而HoxC10的过表达增加了胃癌细胞的增殖和迁移。CST1(Cystatin 1)基因被确定为

HoxC10在胃癌中调控的靶基因之一^[26]。HoxC10和CST1通过NF- κ B途径促进癌症进展。CST1是一种属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的半胱氨酸蛋白酶抑制剂。研究表明CST1促进肺癌^[6]、结直肠癌^[27]和胰腺癌^[28]等多种肿瘤的癌症进展, 包括。在结直肠癌中, 组织蛋白酶B通过细胞外基质降解与结肠癌细胞的侵袭关联。CST1通过与CST3(Cystatin 3)结合来减弱CST3对组织蛋白酶B的抑制作用^[27], 而CST1对组织蛋白酶B的维持通过抑制细胞衰老促进癌症的发展^[29]。此外, CST1是一种参与骨转移的介质^[30-31]。故而Kim等^[26]建议将HoxC10和CST1作为有用的胃癌预后标志物或治疗靶标。

4 结语

随着现代医学的发展, 胃癌的分子靶向治疗取得突破性进展, 但是无论是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗, 还是最近热门的雷莫芦单抗, 均需要针对特定的分子靶点, 目前为止仍有很多晚期胃癌患者因缺乏特异性的靶点药物而不能得到有效治疗。HoxC10是近年来发现的Hox基因家族中的一种, 在胃癌肿瘤细胞中明显高表达, HoxC10 mRNA的水平随疾病的加重而增加, 且通过MAPK、NF- κ B等多种途径以及多种细胞炎症因子参与调节胃癌细胞的增殖、凋亡和转移^[15,18-19], 与胃癌患者预后密切相关。一方面仍需进一步阐明HoxC10在胃癌发生和发展过程中的具体作用机制及其临床意义, 如探索胃癌和Wnt途径的关系, 论证HoxC10作为胃癌转移复发的肿瘤标志物; 另一方面, 可针对HoxC10作用于胃癌细胞增殖和转移的特点, 靶向设计针对HoxC10的特异性抑制剂, 从而为胃癌治疗提供新的方法。

参考文献

1. Alexander T, Nolte C, Krumlauf R. Hox genes and segmentation of the hindbrain and axial skeleton[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2009, 25: 431-456.
2. Mallo M. Reassessing the role of Hox genes during vertebrate development and evolution[J]. Trends Genet, 2018, 34(3): 209-217.
3. Dard A, Reboulet J, Jia Y, et al. Human HOX proteins use diverse and context-dependent motifs to interact with TALE class cofactors[J]. Cell Rep, 2018, 22(11): 3058-3071.
4. Zhai Y, Kuick R, Nan B, et al. Gene expression analysis of preinvasive

- and invasive cervical squamous cell carcinomas identifies HOXC10 as a key mediator of invasion[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10163-10172.
5. Feng X, Li T, Liu Z, et al. HOXC10 up-regulation contributes to human thyroid cancer and indicates poor survival outcome[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(11): 2946-54.
 6. Tang XL, Ding BX, Hua Y, et al. HOXC10 promotes the metastasis of human lung adenocarcinoma and indicates poor survival outcome[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 557.
 7. Ansari KI, Hussain I, Kasiri S, et al. HOXC10 is overexpressed in breast cancer and transcriptionally regulated by estrogen via involvement of histone methylases MLL3 and MLL4[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(1): 61-75.
 8. Pathiraja TN, Nayak SR, Xi Y, et al. Epigenetic reprogramming of HOXC10 in endocrine-resistant breast cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(229): 229ra41.
 9. Sadik H, Korangath P, Nguyen N, et al. HOXC10 expression supports the development of chemotherapy resistance by fine tuning DNA repair in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15): 4443-4456.
 10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
 11. Baba H, Kuwabara K, Ishiguro T, et al. Prognostic factors for stage IV gastric cancer[J]. *Int Surg*, 2013, 98(2): 181-187.
 12. 张辉, 程庆, 周现杰. 沉默 HOXC10 基因促进骨肉瘤 MG-63 细胞凋亡及其机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 8(15): 2651-2655.
ZHANG Hui, CHENG Qin, ZHOU Xianjie. HOXC10 gene silencing promotes apoptosis of osteosarcoma MG-63 cells and its mechanism[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019, 8(15): 2651-2655.
 13. Yahagi N, Kosaki R, Ito T, et al. Position-specific expression of Hox genes along the gastrointestinal tract[J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2004, 44(1): 18-26.
 14. Zheng J, Ge P, Liu X, et al. MiR-136 inhibits gastric cancer-specific peritoneal metastasis by targeting HOXC10[J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(6): 1010428317706207.
 15. Li J, Tong G, Huang C, et al. HOXC10 promotes cell migration, invasion, and tumor growth in gastric carcinoma cells through upregulating proinflammatory cytokines[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3579-3591.
 16. 林正铎. HoxC10在胃癌中的作用及其转录调控p21的分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
LIN Zhenghua. The study on the role of HoxC10 in gastric cancer and the molecular mechanism in p21 transcription regulation[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017.
 17. Li S, Zhang W, Wu C, et al. HOXC 10 promotes proliferation and invasion and induces immunosuppressive gene expression in glioma[J]. *FEBS J*, 2018, 285(12): 2278-2291.
 18. Guo C, Hou J, Ao S, et al. HOXC10 up-regulation promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis through MAPK pathway[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(6): 572-580.
 19. Yao S, He L, Zhang Y, et al. HOXC10 promotes gastric cancer cell invasion and migration via regulation of the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(3): 628-635.
 20. Miyamoto S. Nuclear initiated NF-kappa B signaling: NEMO and ATM take center stage[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1): 116-130.
 21. Hinz M, Stilmann M, Arslan SC, et al. A cytoplasmic ATM-TRAF6-cIAP1 module links nuclear DNA damage signaling to ubiquitin-mediated NF-kB activation[J]. *Molecular Cell*, 2010, 40(1): 63-74.
 22. Sakamoto K, Hikiba Y, Nakagawa H, et al. Promotion of DNA repair by nuclear IKK β phosphorylation of ATM in response to genotoxic stimuli[J]. *Oncogene*, 2013, 32(14): 1854-1862.
 23. Zhang J, Tripathi DN, Jing J, et al. ATM functions at the peroxisome to induce pexophagy in response to ROS[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(10): 1259-1269.
 24. Dai BW, Yang ZM, Deng P, et al. HOXC10 promotes migration and invasion via the WNT-EMT signaling pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4540-4551.
 25. Miwa T, Kanda M, Umeda S, et al. Homeobox C10 influences on the malignant phenotype of gastric cancer cell lines and its elevated expression positively correlates with recurrence and poor survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1535-1543.
 26. Kim J, Bae DH, Kim JH, et al. HOXC10 overexpression promotes cell proliferation and migration in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(1): 202-212.
 27. Kim JT, Lee SJ, Kang MA, et al. Cystatin SN neutralizes the inhibitory effect of cystatin C on cathepsin B activity[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(12): e974.
 28. Jiang J, Liu HL, Liu ZH, et al. Identification of cystatin SN as a novel biomarker for pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3903-3910.
 29. Oh SS, Park S, Lee KW, et al. Extracellular cystatin SN and cathepsin B prevent cellular senescence by inhibiting abnormal glycogen accumulation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4): e2729.
 30. Blanco MA, Leroy G, Khan Z, et al. Global secretome analysis identifies novel mediators of bone metastasis[J]. *Cell Res*, 2012, 22(9): 1339-1355.
 31. Cai X, Luo J, Yang X, et al. In vivo selection for spine-derived highly metastatic lung cancer cells is associated with increased migration, inflammation and decreased adhesion[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22905-22917.

本文引用: 梁丙乾, 郭建昇. HoxC10与胃癌的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 423-426. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.026
Cite this article as: LIANG Bingqian, GUO Jiansheng. Research progress of HoxC10 and gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(2): 423-426. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.026