

LAMA3 基因在肿瘤中研究新进展

Research advances of LAMA3 gene in tumor

黄勇志 综述;李力 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科暨区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室,广西南宁 530021)

[摘要] 肿瘤的发生发展是一个受多因素影响的逐步发展的过程,其中全基因组低甲基化和局部性高甲基化是肿瘤产生的重要原因。LAMA3 基因作为层黏连蛋白的编码基因,被证实参与肿瘤的发生发展。基因启动子区的高甲基化往往使得 LAMA3 低表达甚至沉默,miRNA 与 RNA 可变剪接等表观遗传修饰也调控肿瘤细胞中 LAMA3 的表达。LAMA3 的异常表达还与黏着斑和细胞外基质-受体两条信号通路密切相关,从而影响肿瘤细胞的侵袭和转移。本文就 LAMA3 在肿瘤发生发展过程中的作用及其在肿瘤中异常表达与表观遗传学的关系作一综述。

[关键词] LAMA3 ;DNA 甲基化;肿瘤;黏着斑;侵袭;转移

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)06-0680-05

肿瘤的发生发展不仅取决于遗传因素,同时也受到表观遗传修饰的影响。表观遗传是指不改变 DNA 序列的可遗传的基因调控方式,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、miRNA 调控和 RNA 可变剪接等。这些表观遗传现象常发生于肿瘤早期,可作为肿瘤早期诊断的标记,并为肿瘤治疗提供了多种治疗靶点。LAMA3(laminin subunit alpha 3)作为层黏连蛋白的编码基因,被证实参与肿瘤的发生发展,促进肿瘤细胞的增殖,影响肿瘤侵袭和转移。层黏连蛋白 332 是由 LAMA3、LAMB3 和 LAMC2 三种基因分别编码的 $\alpha 3$ 链、 $\beta 3$ 链、 $\gamma 2$ 链组成的异三聚体分子^[1]。其中 LAMA3 基因位于人体 18 号染色体上,包含 76 个外显子^[2],共有 4 种主要转录本,包括短链 LAMA3A 转录本(NM_001127718.1 和 NM_000227.3)和长链 LAMA3B 转录本(NM_001127717.1 和 NM_198129.1)。其中,LAMA3A 转录本由 39 至 76 位外显子转录剪接而成^[3]。LAMA3A 和 LAMA3B 分别是层黏连蛋白 332 及层黏连蛋白 3B32 的 α 亚单位。LAMA3 的球形羧基端结构域与细胞膜上的整合素互作参与细胞内的信号转导,其氨基端结构域(N-terminal domain, LN)具有促进层黏连蛋白聚合和维持上皮细胞基底膜稳定性的功能,然而 LAMA3A 却缺少 LN 这一结构^[4]。LAMA3 基因在多种恶性肿瘤组织中表达异常,与肿瘤的发生发展及预后密切相关。本文综述了 LAMA3 在肿瘤发生发展过程中的作用及其在肿瘤中异常表达与表观遗传学的关系,旨在为临床相关恶性肿瘤的预后提供理论依据。

1 LAMA3 与肿瘤的发生发展

肿瘤的发生是受多种因素影响的逐步发展的过程,同时也是通过多种途径作用导致的。LAMA3 在多种恶性肿瘤中参与肿瘤细胞的增殖和凋亡,促进肿瘤细胞侵袭和转移,通过黏着斑等信号转导通路调控肿瘤的进程^[5-7](表 1)。

1.1 LAMA3 参与肿瘤细胞侵袭和转移过程

侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特性,其中侵袭是恶性肿瘤发生远处转移的前提,而肿瘤转移则是造成癌症患者死亡的主要原因。肿瘤细胞脱离原发部位,穿过基底膜,侵入血管、淋巴道或体腔到达其他部位,继而不断增殖形成肿瘤转移灶。LAMA3 链位于十字状层黏连蛋白 332 的中心位置,一旦 LAMA3 链缺失,层黏连蛋白 332 无法合成,继而促进细胞半桥粒的分解,使得上皮细胞脱离细胞外基质,促使乳腺癌^[11]、胃癌^[12]和膀胱癌^[16]等多种

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81572579, No. 81660430);广西科学研究与技术开发计划课题资助项目(No. 14124004);广西自然科学基金资助项目(No. 2014jjAA40637)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81572579, No. 81660430), the Guangxi Scientific Research and Technology Development Program(No. 14124004), and the Guangxi Natural Science Foundation(No. 2014jjAA40637)

[作者简介] 黄勇志(1990-),男,硕士生,主要从事卵巢癌防治的基础研究,E-mail:826477919@qq.com

[通信作者] 李力(LI Li, corresponding author),博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事妇科肿瘤的基础与临床研究,E-mail: lili@gxmu.edu.cn

恶性肿瘤发生侵袭和转移。肿瘤细胞的侵袭不仅依赖肿瘤血管形成和细胞外基质的降解,还与肿瘤细胞黏附有关。研究发现乙酰转移酶基因 p300 在浸润性生长的肿瘤中表达量高于正常组织细胞^[28],尤

其是在基底样乳腺癌中更为显著^[29],乳腺上皮癌细胞 p300 的过表达抑制了 LAMA3 和 LAMC2 的表达,导致细胞黏附能力下降,从而加速肿瘤细胞的侵袭^[30]。

表 1 LAMA3 基因在各类型肿瘤中的研究

肿瘤类型	LAMA3 表达情况	基因表达机制	肿瘤相关进程	分子调控机制	临床相关性
乳腺癌	下调 ^[8-10]	DNA 甲基化 ^[8] MiRNA-17/20a ^[9]	侵袭、转移 ^[9-11]	-	肿瘤分期、肿瘤大小 ^[8] 、 预后差 ^[11]
胃癌	下调 ^[12] 上调 ^[13-14]	DNA 甲基化, 组蛋白去乙酰化 ^[12]	细胞侵袭 ^[12]	-	-
头颈鳞状 细胞癌	上调 ^[4-5]	miRNA-218 调控 ^[5]	细胞黏附 ^[4] 细胞迁移、侵袭 ^[5]	黏着斑 ^[5]	-
膀胱癌	下调 ^[15-16]	DNA 甲基化 ^[16]	侵袭 ^[16]	-	肿瘤分期和分级 ^[16]
肝细胞癌	上调 ^[7]	-	侵袭 ^[17]	黏着斑、细胞外基质- 受体互作 ^[7]	-
卵巢癌	下调 ^[6]	-	细胞增殖 细胞凋亡 ^[6]	Cancer pathway、PI3K- Akt 信号通路、黏着斑、 细胞外基质-受体互作 ^[6]	-
胰腺癌	上调 ^[18-19]	miRNA 调控 ^[19]	侵袭 ^[20]	肿瘤抑制因子 SMAD4 调控 ^[20]	分化程度、浸润深 度和 TNM 分期 ^[18]
喉鳞状细胞癌	上调 ^[21-22]	-	细胞结构 ^[21]	-	-
口腔鳞状 细胞癌	-	-	细胞迁移 ^[23]	-	-
鳞状细胞癌	上调 ^[24]	-	细胞黏附、侵袭 ^[24]	-	-
前列腺癌	下调 ^[15,25-27]	DNA 甲基化 ^[25] miRNA-205 调控 ^[26]	-	-	肿瘤分期和病死率 ^[25]

1.2 LAMA3 参与黏着斑信号转导

黏着斑是细胞骨架与细胞外基质的主要连接方式,负责调节细胞内外各种信号通路。整联蛋白、黏着斑激酶和踝蛋白等细胞骨架蛋白相互作用使黏着斑激酶自磷酸化并部分活化,再与 src 结合相互激活,使得黏着斑激酶完全活化,进而参与信号转导相关通路^[31]。有研究^[6]对人卵巢癌细胞系 SKOV3 进行转录组分析,结果发现藻青蛋白通过调控细胞外基质-受体互作改变 LAMA3 的表达,从而抑制 SKOV3 增殖,加速其凋亡进程。Kinoshita 等^[5]利用 miWalk 和 TargetScan 数据库预测 LAMA3 是肿瘤抑

制因子 miRNA-218 的靶基因之一,进一步通过慢病毒感染实验验证在头颈部鳞癌中 miRNA-218 下调 LAMA3 等基因的表达,从而影响黏着斑通路,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。同时,该研究还通过转染慢病毒干扰头颈部鳞癌细胞系 FaDu 中 LAMA3 的表达,全基因组表达分析发现随 LAMA3 下调表达量降低的基因共 852 个,尤其是 LAMA3 和 LAMC2,针对下调基因进行 KEGG 数据库通路的功能富集得到黏着斑通路。Zekri 等^[7]利用 cDNA 基因芯片分析 17 个埃及肝细胞癌患者的基因图谱,发现 LAMA3 基因表达上调与 ECM-受体互作及黏着斑这两条信号通

路有关。

1.3 *LAMA3* 与肿瘤临床特征的关系

近年来发现 *LAMA3* 的异常表达不仅与多种恶性肿瘤的发生发展相关,还与肿瘤的临床病理特征密切相关。Sathyanarayana 等^[8]分析 74 例乳腺癌组织 *LAMA3* 甲基化程度与肿瘤临床病理特征的关系,发现 *LAMA3* 甲基化程度与患者年龄、种族、雌激素受体和孕激素受体状态无关,但是与肿瘤分期和肿瘤大小相关。陈俊等^[18]对 96 例胰腺癌组织进行免疫组化检测,结果显示正常胰腺导管中 *LAMA3* 染色呈阴性,癌组织 *LAMA3* 染色集中在癌细胞的胞质,*LAMA3* 阳性与分化程度、浸润深度和 TNM 分期显著相关($P < 0.05$),且 *LAMA3* 高表达的患者预后较差,而膀胱癌中 *LAMA3* 表达降低,临床表现为肿瘤低级别和低分化,预后差^[16]。

2 表观遗传修饰影响肿瘤中 *LAMA3* 基因的表达

近年来具有可逆、广泛调控机制的表观遗传成为肿瘤研究的焦点,基因启动子区的高甲基化往往使得 *LAMA3* 低表达甚至沉默,而 miRNA 则通过结合 mRNA 调节 *LAMA3* 的表达。因此,表观遗传修饰可能是 *LAMA3* 在肿瘤中异常表达的主要调控方式。

2.1 *LAMA3* 甲基化与肿瘤

DNA 甲基化在真核生物基因表达调控中发挥重要作用。DNA 甲基化是指 DNA 甲基转移酶将活性甲基从 S-腺苷甲硫氨酸转移到 DNA 链中特定碱基的位置,在哺乳动物中甲基化主要发生在胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸(5'-CpG-3')的胞嘧啶(C)上。与正常细胞相比,肿瘤细胞的甲基化状态表现为全基因组的低甲基化,伴随着某些基因启动子区的高甲基化。这种全基因组低甲基化和局部性高甲基化并存的现象是肿瘤产生的重要原因。基因组的低甲基化导致基因组整体的不稳定性增加,局部高甲基化抑制抑癌基因的表达,诱发基因突变或基因缺失,这些因素常常可以导致原癌基因的活化和抑癌基因的失活,从而促使肿瘤的发生发展。对 20 个乳腺癌细胞系和 70 例乳腺癌组织进行甲基化特异性 PCR 检测^[8]中发现,两者 *LAMA3* 甲基化水平升高,表达降低。Simonova 等^[32]对乳腺癌组织和正常乳腺组织行甲基化敏感 PCR,结果发现乳腺癌组织和正常乳腺组织 *LAMA3A*、*LAMB3*、*LAMC2* 启动子甲基化水平无明显差异。尽管两者的研究结果并不一致,但是编码层黏连蛋白 332 的基因在乳腺癌中发生甲基化仍然值得进一步研究。Li 等^[12]发现胃癌细胞系

LAMA3 高甲基化,mRNA 和蛋白质均不表达。在膀胱癌^[16]、前列腺癌^[25]和卵巢癌^[6]等恶性肿瘤中均发现 *LAMA3* 高甲基化低表达,影响层黏连蛋白 332 合成,基底膜形成受阻,从而促使肿瘤细胞侵袭转移^[15]。

本课题组^[33]采用 450K Infinium Methylation BeadChip 芯片,分别检测 54 例卵巢上皮癌耐药组织、54 例卵巢上皮癌敏感组织、54 例卵巢良性肿瘤和 54 例正常卵巢组织的甲基化位点,筛选出与卵巢上皮癌耐药相关且启动子区甲基化差异显著的基因 *LAMA3*。qRT-PCR 验证结果表明 *LAMA3* 的表达量在耐药组织中显著下调($P < 0.05$),GO 功能分析和 KEGG 通路分析结果均表明 *LAMA3* 基因参与甲基化差异显著基因富集的肿瘤途径、黏附、ECM-受体作用、PI3K-AKT 信号通路,提示 *LAMA3* 基因甲基化在卵巢上皮癌耐药中发挥重要作用。

2.2 miRNA 调控 *LAMA3* 基因表达

miRNA 是一类短链非编码的可调控 RNA。它通过结合 3'非翻译区(3'UTR)到靶信使 RNA 上抑制其翻译进程,从而起到调节基因表达的作用。人体中至少超过 30% 的参与细胞生物学过程的基因受到 miRNA 的调控。因此,miRNA 调节紊乱将破坏决定细胞命运的基因调控网络的平衡,从而引起肿瘤的发生^[34]。口腔癌患者 miRNA-17/20a 表达低与预后差、临床分期高、远处淋巴结转移显著相关,Chang 等^[23]利用信号网络分析(IPA)技术筛选出 miRNA-17/20a 的靶基因 *ITGB8* 和 *LAMA3*,miRNA-17/20a 调控其下游基因 *ITGB8* 从而影响肿瘤细胞迁移。*ITGB8* 和 *LAMA3* 同为细胞膜上的功能性基因,因此推测 *LAMA3* 可能受到 miRNA 调控,从而参与肿瘤的侵袭。有研究等^[26]发现 *LAMA3* 等基因的表达与 miRNA-205 存在功能上的联系,沉默前列腺癌细胞中 miRNA-205,*LAMA3* 等基因的表达随之降低,miRNA-205 的缺失造成 $\alpha3$ 链合成受阻,导致基底膜不完整或严重缺失,从而促使肿瘤侵袭和转移。

2.3 RNA 可变剪接

RNA 可变剪接是指同一个 mRNA 前体(pre-mRNA)通过不同的剪接方式产生不同的成熟 mRNA(转录本亚型)的过程。可变剪接调控因子的改变或肿瘤基因本身的突变都会造成不同剪接体的异常表达,从而引发肿瘤。*LAMA3A* 和 *LAMA3B* 是 *LAMA3* 的不同可变剪接体,Li 等^[4]外显子测序分析发现超过一半的头颈部鳞癌组织过表达 *LAMA3A*,癌组织中 *LAMA3A* 的表达量明显高于正常组织。Moller 等^[35]则发现 *LAMA3A* 的高表达不仅与组织

缺氧相关,而且是造成头颈部鳞癌患者预后差的重要原因。*LAMA3A* 的羧基末端经过加工后促进半桥粒的聚集,使得层黏连蛋白 332 连接细胞骨架,从而巩固了真皮层和表皮层的黏附^[3]。在某些上皮性癌中桥粒相关蛋白可作为肿瘤抑制物,其 CpG 岛异常甲基化导致 PNN 表达减少,细胞黏附性降低,迁移增加,从而导致肿瘤的发生^[36]。Akin 等^[37]敲除人角膜上皮细胞的 *PNN* 基因后进行全转录组 RNA 测序分析,结果揭示 *LAMA3* 等子基因的转录谱和剪接模式发生可重复性改变。有研究发现卵巢癌^[38]和乳腺癌^[39]组织的 mRNA 转录后过程发生了可变剪接,证实可变剪接模式影响了肿瘤的发展。因此,在研究探求基因与肿瘤的关系时,不同转录本的功能差异是不可忽视的一点。临床上已有利用可变剪接体作为药物作用靶标来治疗癌症的方法,也可通过改变可变剪接选择性杀死癌细胞。

3 结 语

LAMA3 是层黏连蛋白 332 α 亚基的编码基因,在肿瘤发生发展过程中起到重要作用。一方面,*LAMA3* 链与其他多肽链组成层黏连蛋白,通过 ECM-受体互作活化黏着斑激酶,进而参与细胞信号传导,影响肿瘤细胞的侵袭和转移;另一方面,*LAMA3A* 链的缺失使得细胞无法聚集半桥粒,层黏连蛋白连接不上细胞骨架,导致细胞的黏附性降低,更容易发生肿瘤转移。*LAMA3* 表达异常受到 DNA 甲基化和 RNA 可变剪接等多种表观遗传修饰方式的调控,其中 *LAMA3* 在乳腺癌、胃癌、膀胱癌、前列腺癌和卵巢癌等恶性肿瘤中发生 DNA 甲基化,可作为肿瘤早期诊断的标志物。DNA 甲基化是一种可逆的表观遗传学效应,通过 DNA 甲基化转移酶抑制剂实现基因的去甲基化,使得抑癌基因重新活化。*LAMA3* 的甲基化程度与肿瘤的临床分期相关,也为肿瘤患者的预后提供一定方向。尽管 RNA 可变剪接体的存在为癌症的治疗提出难题,但充分利用不同剪接体的功能差异来靶向治疗癌症已成为一种趋势。

[参 考 文 献]

[1] CHEN J, WANG W, WEI J, et al. Overexpression of beta3 chains of laminin-332 is associated with clinicopathologic features and decreased survival in patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol morphol*, 2015, 23 (7): 516-521. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000115.

[2] KIRITSI D, HAS C, BRUCKNER-TUDERMAN L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa [J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7 (1): 135-141. DOI: 10.4161/cam.22418.

[3] HAMILL K J, PALLER A S, JONES J C. Adhesion and migration, the diverse functions of the laminin alpha3 subunit [J]. *Dermatol Clin*, 2010, 28 (1): 79-87. DOI: 10.1016/j.det.2009.10.009.

[4] LI R, OCHS M F, AHN S M, et al. Expression microarray analysis reveals alternative splicing of *LAMA3* and *DST* genes in head and neck squamous cell carcinoma [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e91263 [2017-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3967989/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0091263.

[5] KINOSHITA T, HANAZAWA T, NOHATA N, et al. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion through targeting laminin-332 in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2012, 3 (11): 1386-1400. DOI: 10.18632/oncotarget.709.

[6] YING J, WANG J, JI H, et al. Transcriptome analysis of phycoerythrin inhibitory effects on SKOV-3 cell proliferation [J]. *Gene*, 2016, 585 (1): 58-64. DOI: 10.1016/j.gene.2016.03.023.

[7] ZEKRI A R, HAFEZ M M, BAHNASSY A A, et al. Genetic profile of egyptian hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus genotype 4 by 15 K cDNA microarray: preliminary study [J/OL]. *BMC Cancer*, 2008, 1: 106 [2017-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584108/>. DOI: 10.1186/1756-0500-1-106.

[8] SATHYANARAYANA U G, PADAR A, HUANG C X, et al. Aberrant promoter methylation and silencing of laminin-5-encoding genes in breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9 (17): 6389-6394.

[9] JIN L, LIM M, ZHAO S, et al. The metastatic potential of triple-negative breast cancer is decreased via caloric restriction-mediated reduction of the miR-17-92 cluster [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146 (1): 41-50. DOI: 10.1007/s10549-014-2978-7.

[10] KIM B G, AN H J, KANG S, et al. Laminin-332-rich tumor microenvironment for tumor invasion in the interface zone of breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178 (1): 373-381. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.028.

[11] BERGSTRAESSER L M, SRINIVASAN G, JONES J C, et al. Expression of hemidesmosomes and component proteins is lost by invasive breast cancer cells [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147 (6): 1823-1839.

[12] LI M, YAMAMOTO H, TANIGUCHI H, et al. Co-expression of laminin beta3 and gamma2 chains and epigenetic inactivation of laminin alpha3 chain in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39 (3): 593-599. DOI: 10.3892/ijo.2011.1048.

[13] BIZAMA C, BENAVENTE F, SALVATIERRA E, et al. The low-abundance transcriptome reveals novel biomarkers, specific intracellular pathways and targetable genes associated with advanced gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134 (4): 755-764. DOI: 10.1002/ijc.28405.

[14] CHOI M R, AN C H, YOO N J, et al. Laminin gene *LAMB4* is somatically mutated and expressionally altered in gastric and colorectal cancers [J]. *Appl Immunohistochem Mol Microbiol Et Immunol Scand*, 2015, 123 (1): 65-71. DOI: 10.1111/apm.12309.

- [15] MUKHERJEE N, KUMAR A P, GHOSH R. DNA methylation and flavonoids in genitourinary cancers[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2015, 1 (2): 112-120. DOI:10.1007/s40495-014-0004-8.
- [16] SATHYANARAYANA U G, MARUYAMA R, PADAR A, et al. Molecular detection of noninvasive and invasive bladder tumor tissues and exfoliated cells by aberrant promoter methylation of laminin-5 encoding genes[J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (4): 1425-1430. DOI:10.1158/0008-5472. CAN-03-0701.
- [17] INAGAKI Y, SHIRAKI K, SUGIMOTO K, et al. Epigenetic regulation of proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma cells by CBP/p300 histone acetyltransferase activity[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48 (2): 533-540. DOI: 10.3892/ijo.2015.3288.
- [18] 陈俊. 层黏连蛋白-332 α 3/ β 3/ γ 2 链在胰腺癌中的表达研究 [D]. 浙江:浙江大学, 2015.
- [19] ZHANG X, TONG P, CHEN J, et al. Retracted: identification of novel biomarkers for pancreatic cancer using integrated transcriptomics with functional pathways analysis[J/OL]. *J Cell Physiol*, 2016, 2016: 22[2017-05-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.25353/abstract>. DOI: 10.1002/jcp.25353.
- [20] ZBORALSKI D, BOCKMANN M, ZAPATKA M, et al. Divergent mechanisms underlie Smad4-mediated positive regulation of the three genes encoding the basement membrane component laminin-332 (laminin-5) [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 215[2017-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2525660/>. DOI: 10.1186/1471-2407-8-215.
- [21] NI R S, SHEN X, QIAN X, et al. Detection of differentially expressed genes and association with clinicopathological features in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(6): 1354-1360. DOI: 10.3892/ol.2012.920.
- [22] 沈晓辉, 倪荣生, 钱晓云, 等. 基因芯片筛选喉鳞状上皮细胞癌相关基因的实验研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(9): 411-413.
- [23] CHANG C C, YANG Y J, LI Y J, et al. MicroRNA-17/20a functions to inhibit cell migration and can be used a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(9): 923-931. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.430.
- [24] DI ZENZO G, EL HACHEM M, DIOICIAIUTI A, et al. A truncating mutation in the laminin-332 α chain highlights the role of the LG45 proteolytic domain in regulating keratinocyte adhesion and migration[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(5):1056-64. DOI: 10.1111/bjd.12816.
- [25] SATHYANARAYANA U G, PADAR A, SUZUKI M, et al. Aberrant promoter methylation of laminin-5-encoding genes in prostate cancers and its relationship to clinicopathological features[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(17):6395-400.
- [26] GANDELLINI P, PROFUMO V, CASAMICHELE A, et al. MiRNA-205 regulates basement membrane deposition in human prostate: implications for cancer development[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(11):1750-1760. DOI: 10.1038/cdd.2012.56.
- [27] YANG S, LONG M, TACHADO S D, et al. Cigarette smoke modulates PC3 prostate cancer cell migration by altering adhesion molecules and the extracellular matrix[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (5): 6990-6696. DOI: 10.3892/mmr.2015.4302.
- [28] YANG H, PINELLO C E, LUO J, et al. Small-molecule inhibitors of acetyltransferase p300 identified by high-throughput screening are potent anticancer agents[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(5): 610-620. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0930.
- [29] JUDES G, DAGDEMIR A, KARSLI-CEPPIOGLU S, et al. H3K4 acetylation, H3K9 acetylation and H3K27 methylation in breast tumor molecular subtypes[J]. *Epigenomics*, 2016, 8(7): 909-924. DOI: 10.2217/epi-2016-0015.
- [30] MILLER K A, CHUNG J, LO D, et al. Inhibition of laminin-5 production in breast epithelial cells by overexpression of p300[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(11):8176-8182. DOI: 10.1074/jbc.275.11.8176.
- [31] DAO P, SMITH N, TOMKIEWICZ-RAULET C, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel imidazo[1,2-a]triazines and their derivatives as focal adhesion kinase inhibitors with antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(1):237-251. DOI: 10.1021/jm500784e. Epub 2014 Sep 11.
- [32] SIMONOVA O A, KUZNETSOVA E B, PODDUBSKAYA E V, et al. DNA methylation in the promoter regions of the laminin family genes in normal and breast carcinoma tissues [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2015, 49 (4): 667-677. DOI: 10.7868/S0026898415040163.
- [33] 闫冰冰. 卵巢上皮性癌多药耐药与 DNA 甲基化关系的研究 [D]. 广西医科大学, 2015.
- [34] ZHANG B, JI S, MA F, et al. miR-489 acts as a tumor suppressor in human gastric cancer by targeting PROX1[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(9):2021-2030. DOI:
- [35] MOLLER C S, BETTS G N, HARRIS A L, et al. Exon array analysis of head and neck cancers identifies a hypoxia related splice variant of LAMA3 associated with a poor prognosis [J/OL]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5(11): e1000571[2017-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773424/>. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000571.
- [36] SHI Y, OUYANG P, SUGRUE S P. Characterization of the gene encoding pinin/DRS/memA and evidence for its potential tumor suppressor function[J]. *Oncogene*, 2000, 19 (2): 289-297. DOI: 10.1038/sj.onc.1203328.
- [37] AKIN D, NEWMAN J R, MCINTYRE L M, et al. RNA-seq analysis of impact of PNN on gene expression and alternative splicing in corneal epithelial cells[J/OL]. *Mol Vis*, 2016, 22: 40-60[2017-05-01]. <http://xueshu.baidu.com/se9d9fd95e114a4c90a30f40>.
- [38] KLINCK R, BRAMARD A, INKEL L, et al. Multiple alternative splicing markers for ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (3):657-663. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [39] VENABLES J P, KLINCK R, BRAMARD A, et al. Identification of alternative splicing markers for breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9525-9531. DOI: 10.1158/0008-5472.

[收稿日期] 2017 - 04 - 20

[修回日期] 2017 - 05 - 04

[本文编辑] 韩丹