

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.005

· 基础研究 ·

剪接因子 SF3b6 通过 MAPK 信号通路促进胃癌细胞的增殖和迁移

杨晨萌, 王春梅(中国医学科学院 基础医学研究所, 北京 100005)

[摘要] **目的:** 探讨剪接因子 3b 亚基 6 (splicing factor 3b subunit 6, SF3b6) 对胃癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移等的影响及其作用机制。**方法:** 通过组织芯片检测 SF3b6 在胃癌和癌旁组织中的表达, 采用 WB 和 qPCR 检测 SF3b6 在正常永生胃上皮细胞 (GES-1) 和胃癌细胞系 (HGC27、AGS、BGC823、MGC803、SGC7901、MKN45) 中的表达水平。选取 AGS 和 MGC803 细胞转染 SF3b6-siRNA、BGC823 和 SGC7901 细胞转染 SF3b6 过表达质粒进行功能实验, CCK-8 实验检测 SF3b6 对胃癌细胞增殖的影响, Transwell 迁移和侵袭实验检测 SF3b6 对胃癌细胞迁移和侵袭能力的影响, 流式细胞术检测细胞凋亡水平, WB 检测凋亡和迁移相关分子及 MAPK 信号分子在蛋白水平的变化。**结果:** SF3b6 在胃癌细胞 MGC803 和 AGS 表达水平高于正常胃上皮细胞 GES-1, 而在 BGC823 和 SGC7901 细胞中低于 GES-1 细胞 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。敲低 SF3b6 的表达抑制了胃癌细胞系 AGS 和 MGC803 的增殖、迁移和侵袭, 并促进了细胞凋亡 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 过表达 SF3b6 促进了胃癌细胞系 BGC823 和 SGC7901 的增殖、迁移和侵袭 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。机制研究表明, 敲低 SF3b6 表达促进了 JNK 和 P38 的活化, 以及凋亡相关蛋白 cleaved caspase-9、cleaved PARP、Bax 的表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同时抑制胃癌细胞上皮间质转化的进程。**结论:** 剪接因子 SF3b6 通过 MAPK 信号通路增强胃癌细胞增殖和迁移, 促进胃癌的发展进程。

[关键词] 剪接因子 3b 亚基 6; 胃癌; 增殖; 迁移; 凋亡; MAPK 信号通路

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0247-07

Splicing factor SF3b6 promotes proliferation and migration of gastric cancer cells through MAPK signaling pathway

YANG Chenmeng, WANG Chunmei (Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100005, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect and mechanism of splicing factor 3b subunit 6 (SF3b6) on the proliferation, apoptosis, invasion and migration of gastric cancer cells. **Methods:** Tissue microarrays were used to detect the expression of SF3b6 in gastric cancer tissues and adjacent tissues. WB and qPCR were used to detect the expression of SF3b6 in normal immortalized gastric epithelial cells (GES-1) and gastric cancer cell lines (HGC27, AGS, BGC823, MGC803, SGC7901, MKN45). AGS and MGC803 cells were transfected with SF3b6 siRNA, and BGC823 and SGC7901 cells were transfected with SF3b6 over-expression plasmid for functional experiments. CCK-8 assay was used to detect the regulation of SF3b6 on the proliferation of gastric cancer cells; Transwell migration and invasion experiments were used to detect the effect of SF3b6 on the migration and invasion of gastric cancer cells; Flow cytometry was used to detect cell apoptosis; and WB was adopted to detect expressions of apoptosis and migration-related molecules and MAPK signaling pathway associated proteins. **Results:** The expression level of SF3b6 in gastric cancer MGC803 and AGS cells was significantly higher while in BGC823 and SGC7901 cells was significantly lower than that in normal gastric epithelial GES-1 cells ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). SF3b6 knockdown inhibited the proliferation, migration and invasion, but promoted cell apoptosis of gastric cancer cell lines AGS and MGC803 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); However, over-expression of SF3b6 promoted the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cell lines BGC823 and SGC7901 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Mechanism study showed that SF3b6 knockdown promoted the activation of JNK and p38 and expression of apoptosis-related protein cleaved caspase-9, cleaved PARP and Bax ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and meanwhile inhibited the process of epithelial to mesenchymal transition (EMT) in gastric cancer cells. **Conclusion:** The splicing factor SF3b6 enhances cell proliferation and migration via MAPK signaling pathway, thereby promoting tumor progression.

[Key words] splicing factor 3b subunit 6 (SF3b6); gastric cancer (GC); proliferation; migration; apoptosis; MAPK signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(3): 247-253. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.03.005]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 31770944)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31770944)

[作者简介] 杨晨萌 (1992-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤与肿瘤免疫方面的研究, E-mail: yangchenmeng@outlook.com

[通信作者] 王春梅 (WANG Chunmei, corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤与肿瘤免疫方面的研究, E-mail: wangcm1977@126.com

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一^[1],也是全球第三大癌症相关死亡因素^[2-3]。随着人们对胃癌发生发展机制的深入研究,越来越多的肿瘤特异性抗原被发现,靶向治疗逐渐成为一种新的治疗方式。目前,针对胃癌的靶点主要有HER2、EGFR、VEGF、VEGFR等^[4],但由于这些靶向药物易产生耐药性,使临床受益率降低,因此,挖掘和鉴定新的、更有效的靶点对于胃癌的靶向治疗具有重要意义。

可变剪接是真核生物中普遍存在的一种基因调控方式^[5]。mRNA剪接的失调与多种类型的癌症的发生和发展进程相关。如HNRNPL介导mRNA剪接促进前列腺癌的发展进程^[6]。有研究^[7]显示,mRNA的可变剪接与胃癌发生显著关联。剪接因子3b亚基6(splicing factor 3b subunit 6, SF3b6)突变或异常表达往往会导致剪接异常,是癌症等重大疾病发生的重要原因^[8]。SF3b家族分子中的SF3b2促进前列腺癌细胞中雄激素受体剪接变体-7的剪接,驱动前列腺癌的发展进程。在可变剪接的过程中,剪接因子SF3b6通过识别分支位点(branch site, BS)与mRNA前体结合,加强U2 snRNA与BS之间相互作用,从而使剪接体稳定在mRNA上。目前SF3b6在肿瘤中的功能研究较少,在胃癌中的作用尚无报道。课题组前期研究发现SF3b6在胃癌组织中高表达,提示SF3b6可能在胃癌恶性进展中发挥重要作用。本研究主要探索了SF3b6在胃癌发生发展中的作用及初步的机制,为胃癌的诊治探索新的思路和潜在的标志物。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

正常永生化胃上皮细胞株GES-1和人胃癌细胞系MKN45、BGC823、HGC27均购买于上海富衡生物技术有限公司,人胃癌细胞系AGS、SGC7901、MGC803由苏州大学唐仲英医学研究院周泉生平台馈赠。DMEM、PRMI 1640培养基购于Gibco公司,胎牛血清购于Biowest公司,胰蛋白酶消化液购于Bio Basic Inc公司,组织芯片(HStmA150CS02)购于上海芯超生物技术有限公司,总RNA极速抽提试剂盒购于上海飞捷生物有限公司,逆转录试剂盒购于TOYOBO公司,SF3b6过表达质粒pcDNA3.1-SF3b6购于广州复能基因有限公司,Transwell小室购于Millipore公司,CCK-8细胞增殖与活性检测试剂盒购于Biolite Biotech公司,Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购于奕杉生物公司,SF3b6-siRNA由吉玛基因公司合成,qPCR引物由泓迅生物公司合成,抗体E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、p-JNK、JNK、p-P38、

P38、PARP、cleaved caspase9、caspase9、 β -actin、HRP标记的羊抗鼠二抗、羊抗兔二抗购于Cell Signaling Technology公司,抗体Bax、SF3b6购于Abcam公司。

1.2 细胞培养

人胃癌细胞系MKN45使用含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素的RPMI 1640培养基,人胃癌细胞系BGC823、HGC27、AGS、SGC7901、MGC803均使用含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素的DMEM培养基,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中常规培养。

1.3 组织芯片免疫组化检测胃癌组织中SF3b6的表达

胃癌组织芯片购于上海芯超生物技术有限公司,该芯片共包含75例胃癌及对应的癌旁组织,收集患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、临床分期、远端转移等临床病例资料。去除组织芯片中资料不完整的病例,共有71例患者样本纳入研究。

采用免疫组织化学染色法检测胃癌及癌旁组织中SF3b6的表达和分布。将固定好的石蜡组织芯片浸没在二甲苯中脱蜡,梯度乙醇水化后蒸馏水洗3次,每次5 min。用EDTA进行抗原修复后,SF3b6一抗按1:500稀释后孵育芯片,4 $^{\circ}$ C过夜。次日洗去未结合的一抗,加入1:1 000稀释的HRP标记的鼠/兔通用型二抗,显色液显色后置于显微镜下拍照。SF3b6的免疫组化阳性结果根据染色强度和阳性细胞比例对结果进行判定:(1)细胞染色强度评分规则,未染色为0分、浅黄色为1分,棕黄色为2分,褐色为3分;(2)阳性染色细胞比例评分规则,未染色为0分,<25%为1分,25%~50%为2分,50%~75%为3分,>75%为4分。(3)把(1)和(2)的分值相乘作为免疫组化结果的最终评分。

1.4 细胞转染

选择对数生长期的细胞,将SF3b6-siRNA与INTERFERin混合后,转染AGS和MGC803细胞,以公司提供的非靶向序列siRNA作为对照组(NC siRNA),转染4~6 h后换液,48 h后鉴定干扰效率;将pcDNA3.1-SF3b6和jetPEI混合后,转染细胞SGC7901和BGC823,设置对照组(NC vector),转染4~6 h后换液,48 h后鉴定过表达效率。

1.5 qPCR检测胃癌细胞中相关分子mRNA的表达水平

使用总RNA极速抽提试剂盒进行细胞总RNA抽提,逆转录为cDNA,以cDNA为模板进行PCR,qPCR引物序列见(表1),其反应程序:95 $^{\circ}$ C预变性10 min;95 $^{\circ}$ C变性10 s,60 $^{\circ}$ C退火10 s,72 $^{\circ}$ C延伸18 s,共45个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算SF3b6、N-cadherin、Vimentin、E-cadherin的表达水平。

表1 qPCR引物序列
Tab.1 Primer sequences for qPCR

Primer	Sequence (5'-3')
β -actin-F	CACCATTGGCAATGAGCGGTTCC
β -actin-R	GTAGTTTCGTGGATGCCACAGG
SF3b6-F	AGGGCGAACATTGCGACTTCC
SF3b6-R	TTCAGGTGTGTTCCCCACTC
N-cadherin-F	TCAGGCGTCTGTAGAGGCTT
N-cadherin-R	ATGCACATCCTTCGATAAGACTG
Vimentin-F	AGTCCACTGAGTACCGGAGAC
Vimentin-R	CATTTACGCATCTGGCGTTC
E-cadherin-F	AATTTTGAAGATTGCACCGGT
E-cadherin-R	ACTGTATTACGCGTGAAGTTGGT

1.6 WB检测胃癌细胞中相关蛋白的表达水平

干扰或过表达 SF3b6 48 h, 细胞吸弃上清, PBS 洗涤 2 次, 加入蛋白裂解液冰上裂解 30 min 后, 用刮子将细胞刮下置于 1.5 ml EP 管中, 12 000 \times g、4 $^{\circ}$ C 离心 15 min; 将离心后的裂解上清转移到一个新的 EP 管中, BCA 法检测蛋白浓度。在裂解液中加入 5 \times 上样缓冲液, 煮沸 5 min。进行 12%SDS-PAGE 后将分离的蛋白条带转到硝酸纤维膜上, 5% 牛奶室温封闭 1 h 后, 4 $^{\circ}$ C 孵育一抗过夜; 次日吸弃一抗, TBST 洗膜, 用带 HRP 标记的二抗室温孵育 1 h; 吸弃二抗, TBST 洗膜并加入 ECL 化学发光液, Tanon 化学发光成像仪进行扫描后使用 ImageJ 进行灰度值分析。

1.7 CCK-8 法检测胃癌细胞的增殖能力

取对数生长期的细胞, 胰蛋白酶消化, 计数, 将细胞悬液稀释成 3×10^4 个/ml, 96 孔板每孔中加入 200 μ l 细胞悬液, 设置 5 个复孔, 常规培养 24 h。对细胞进行相应的实验组处理, 转染 SF3b6-siRNA 或 SF3b6 过表达质粒, 常规培养 48 h 后设为 d1; 96 孔板每孔加入 20 μ l CCK-8 工作液作为阴性对照组, 设置只加培养基的孔作为空白对照组, 利用酶标仪(波长 450 nm) 检测每孔的光密度(D)值。连续测 6 d, 根据实验数据绘制细胞生长曲线。

1.8 流式细胞术检测胃癌细胞的凋亡

取对数生长期的细胞, 胰蛋白酶消化计数, 6 孔板铺细胞 2×10^5 个/孔, 第 2 天待细胞完全伸展后转染 siRNA; 转染 48 h 后收集细胞及上清, 用预冷的 PBS 洗 2 次, 室温 1 000 \times g、离心 5 min, 使用奕杉生物公司的凋亡检测试剂盒进行 Annexin V-FITC 和 PI 染色, 室温避光孵育 5 min 后, 流式细胞仪检测胃癌细胞的凋亡情况。

1.9 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力

将转染处理过的细胞使用无血清培养基稀释密度为 2×10^5 个/ml; 取 200 μ l 细胞悬液加入 Transwell 的上室, 下室加入 500 μ l 含 10% 胎牛血清的培养基, 置

于培养箱中常规培养 24 h 后吸弃小室中的培养基, 棉签擦除小室内膜残留的细胞, 使用瑞姬氏染液进行染色, 水洗 2 次, 室温下自然风干; 切下小室的膜, 使用中性树胶进行封片, 在显微镜下拍照并计数。实验重复 3 次。侵袭实验需要将稀释好的 Matrigel 预铺于小室上, 其他步骤同迁移实验。

1.10 统计学处理

使用统计学软件 GraphPad Pris6.0 处理实验数据, 正态分布计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 Student's *t*-test 或 ANOVA 进行组间差异分析, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SF3b6 在胃癌组织和细胞中呈高表达

为了探究 SF3b6 在胃癌组织中的表达情况, 通过组织芯片免疫组化分析了 71 例胃癌及癌旁组织中 SF3b6 蛋白表达, 结果显示在胃癌组织中 SF3b6 的表达水平明显高于癌旁组织(图 1A, $P < 0.05$), 提示 SF3b6 可能在胃癌的发生发展过程中发挥重要作用。

qPCR 和 WB 进一步检测了 SF3b6 在胃癌细胞系中的表达情况, 实验结果显示 SF3b6 表达于胃上皮细胞及多种胃癌细胞系, 其中在 MGC803 和 AGS 细胞系中高表达, 表达水平显著高于正常的胃上皮细胞; 在 BGC823 和 SGC7901 细胞系中低表达(图 1B 和 C)。因此, 后续选择胃癌细胞系 BGC823、SGC7901 进行过表达实验, 胃癌细胞系 MGC803 和 AGS 进行干扰实验。

2.2 SF3b6 促进胃癌细胞的增殖

CCK-8 实验检测敲低和过表达 SF3b6 对胃癌细胞增殖的影响, 结果表明, 在胃癌细胞 MGC803 和 AGS 中敲低 SF3b6 表达后细胞的增殖明显低于对照组(图 2C, 均 $P < 0.01$)。过表达 SF3b6 促进了 BGC823 和 SGC7901 细胞的增殖(图 2D, 均 $P < 0.01$)。结果说明, SF3b6 在胃癌细胞中高表达能显著促进细胞增殖。

2.3 敲低 SF3b6 表达促进胃癌细胞的凋亡

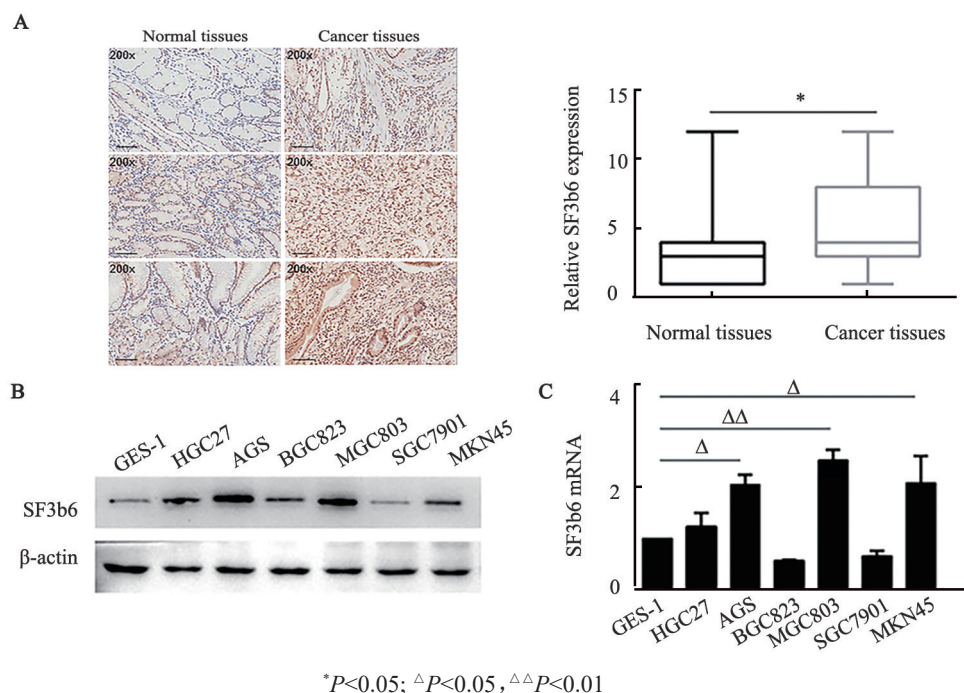
流式细胞术分析 SF3b6 的表达对胃癌细胞凋亡的影响, 结果显示, 敲低 SF3b6 表达促进了 MGC803 和 AGS 细胞的凋亡(图 3A, 均 $P < 0.01$)。WB 检测发现, 在胃癌细胞系 MGC803 细胞中敲低 SF3b6 表达, cleaved caspase-9(图 3B, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、cleaved PARP(图 3B, 均 $P < 0.05$) 和 Bax(图 3B, 均 $P < 0.01$) 的表达显著上调。以上实验结果说明, 敲低 SF3b6 表达能够促进 MGC803 细胞的凋亡。

2.4 SF3b6 促进胃癌细胞的迁移和侵袭

Transwell 迁移实验和侵袭实验结果表明, 在胃癌细胞系 MGC803 和 AGS 细胞中敲低 SF3b6 表达后, 细胞的迁移和侵袭能力明显下降(图 4A, $P < 0.01$);

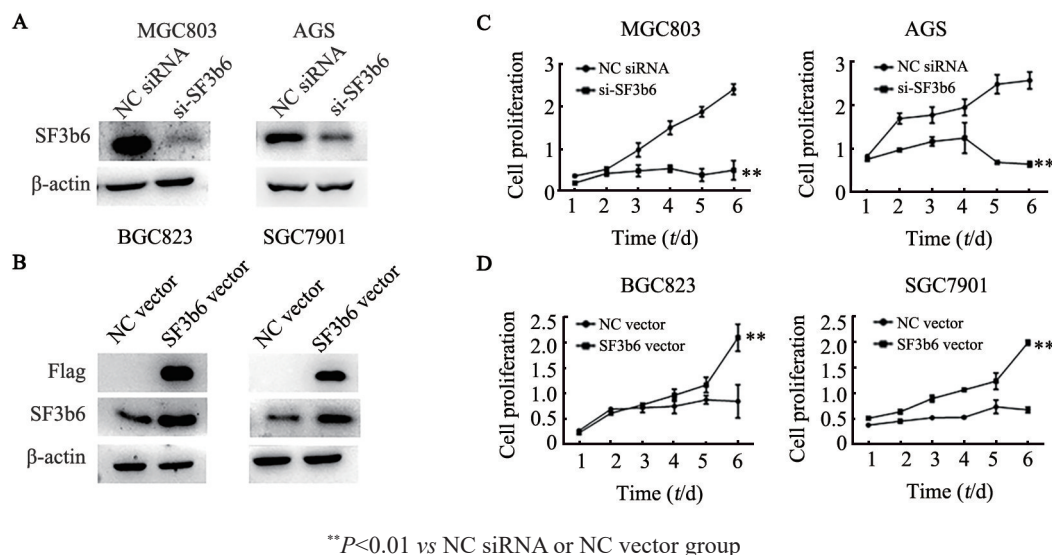
而在胃癌细胞系BGC823和SGC7901中过表达SF3b6则明显促进了细胞的迁移和侵袭(图4B, $P<0.01$ 或 $P<0.01$)。EMT在胃癌的转移中扮演了重要的角色。通过WB对EMT相关分子的检测,结果发现, MGC803细胞中敲低SF3b6表达能显著上调E-cadherin

的表达(图4C, $P<0.01$;图4D, $P<0.01$);同时下调N-cadherin和Vimentin的表达(图4C、D, $P<0.05$)。以上结果表明, SF3b6通过促进EMT增强胃癌细胞的迁移和侵袭从而促进胃癌进展。



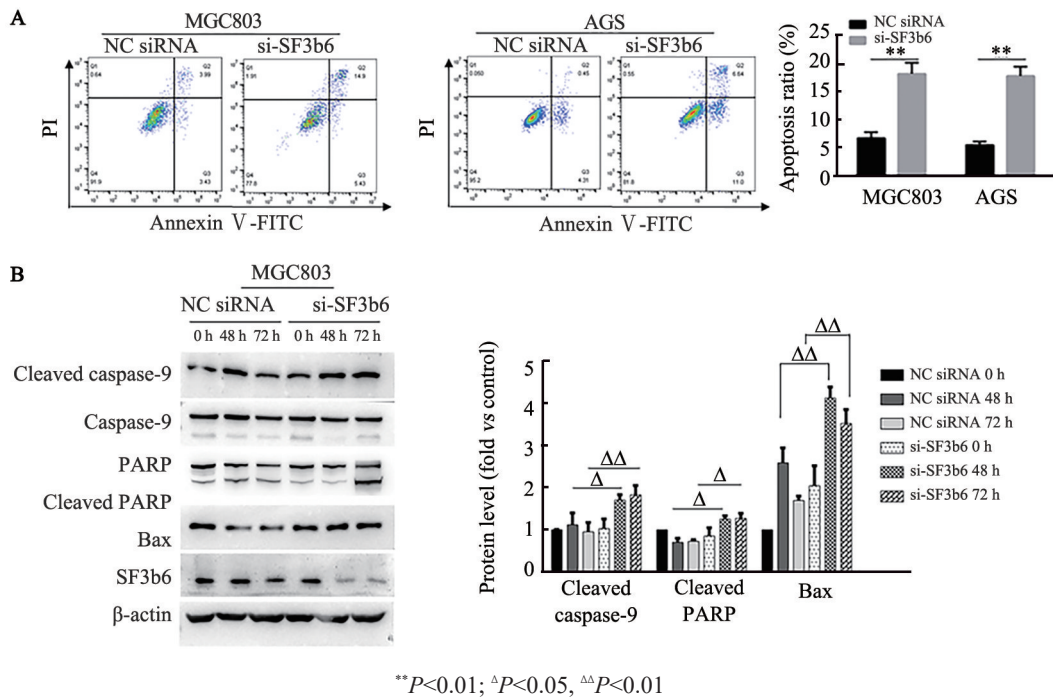
A: Representative immunohistochemistry images of SF3b6 expression (scale bars represent 50 μ m); B and C: Protein and mRNA expressions of SF3b6 in gastric cancer cell lines detected by WB and qPCR

图1 SF3b6在胃癌组织和细胞系中的表达
Fig.1 Expression of SF3b6 in gastric cancer tissues and cell lines



A and B: Detection of interference efficiency of SF3b6 in MGC803 and AGS cells and over-expression efficiency of SF3b6 in BGC823 and SGC7901 cells by WB; C and D: The effect of SF3b6 knockdown/over-expression of SF3b6 on the proliferation of gastric cancer cells was detected by CCK8 assay

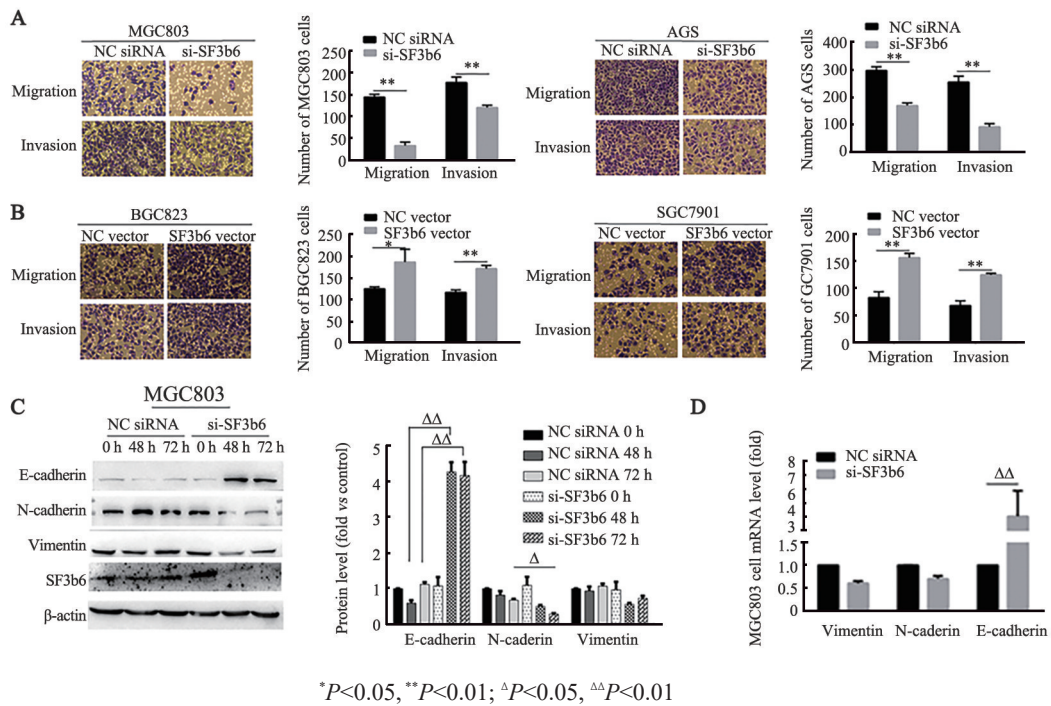
图2 敲低或过表达SF3b6对胃癌细胞增殖的影响
Fig.2 The effect of knockdown or over-expression of SF3b6 on the proliferation of gastric cancer cells



A: Effect of SF3b6 knockdown on the apoptosis detected by Flow cytometry;
B: Apoptosis-related molecules in gastric cancer cells examined by WB

图3 敲低SF3b6促进胃癌细胞的凋亡

Fig.3 SF3b6 knockdown promoted apoptosis of gastric cancer cells



A and B: Knockdown or over-expression of SF3b6 on the migration and invasion of gastric cancer cells detected by Transwell experiment ($\times 20$); C and D: The influence of SF3b6 knockdown on the expression of EMT markers in gastric cancer cells detected by WB and qPCR

图4 SF3b6促进胃癌细胞的EMT、迁移和侵袭

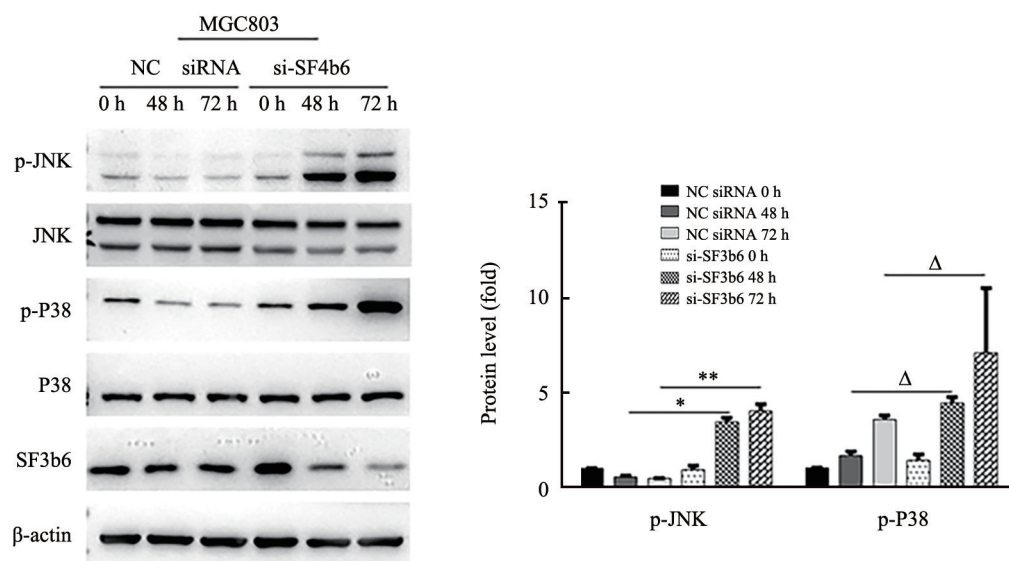
Fig.4 SF3b6 promoted the EMT, migration and invasion of gastric cancer cells

2.5 敲低SF3b6表达激活P38和JNK MAPK信号通路
MAPK信号通路与细胞凋亡密切相关,同时也

在细胞增殖和转移中发挥重要作用。WB检测发现,
在胃癌细胞系MGC803中敲低SF3b6表达能够显著

促进 JNK 和 P38 活化,但对 JNK 和 P38 蛋白水平没有影响(图 5,均 $P>0.05$)。因此可以认为 SF3b6 通过

MAPK 信号通路调控胃癌细胞的增殖、迁移和凋亡。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$;^Δ $P<0.05$

The effect of SF3b6 knockdown on the activation of MAPK signaling pathway in MGC803 cells detected by WB

图5 敲低SF3b6促进胃癌细胞p38和JNK MAPK信号通路

Fig.5 SF3b6 knockdown promoted the activation of p38 and JNK MAPK signaling pathways in gastric cancer cells

3 讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症中导致患者死亡的主要因素。由于胃癌存在生物多样性和遗传多样性,因此传统的治疗方式很难取得令人满意的治疗效果。胃癌的靶向治疗是当前的研究热点^[9],但这些靶向药物的临床受益率比较低^[10]。因此,需要寻找新的靶点来提高胃癌诊断效率和治疗效果。本研究发现剪接因子SF3b6高表达于胃癌组织,并促进了胃癌细胞的增殖和迁移。因此,推测SF3b6可能成为胃癌治疗的潜在靶点。

SF3b复合物是功能性U2小核糖核蛋白的固有成分,参与mRNA的剪接。近年来,研究^[11-12]发现,SF3b家族成员与癌症和遗传疾病的发生有关。在血液肿瘤和实体肿瘤中均发现SF3b1的HEAT结构域突变,导致剪接异常。在肝细胞癌中发现SF3b2^[8]、SF3b4^[13]、SF3b7^[14-16]的表达异常,其中SF3b4的突变诱导异常剪接,使肿瘤抑制剂KLF4失活,是导致癌症发生的重要原因^[13]。本研究也发现,SF3b6可以促进胃癌细胞的增殖、迁移并抑制胃癌细胞凋亡。SF3b6作为pre-RNA剪接因子家族的关键成员,是否是通过相关RNA的剪接来调控关键蛋白的表达则需要进一步研究。

MAPK信号通路是细胞增殖、迁移、分化、凋亡和应激反应的关键调节器。以往研究^[17-18]表明,JNK

和p38 MAPK通路主要与细胞的应激和凋亡有关。MAGNELLI等^[19]发现,在胃癌中人参皂苷Rg5导致ROS增加并激活p38和JNK MAPK通路,将细胞周期阻滞在G2/M期,并促进细胞凋亡和自噬。另外,P38 MAPK信号也参与EMT的进程,通过调节胃癌中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的活性影响细胞侵袭和迁移。有研究^[20-21]报道,SF3b1敲除后乳腺癌细胞中关键癌症通路Ras信号通路和MAPK信号通路发生改变,提示敲低SF3b1可能通过调控RAS和MAPK信号通路抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和促进凋亡。本实验结果也发现,在胃癌细胞中敲低SF3b6表达可促进p38和JNK1/2信号通路的活化而抑制了胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭并促进凋亡,与SF3b1作用相似。此外,还发现SF3b6促进Bcl-2家族蛋白Bax表达。Bcl-2家族的促凋亡成员如Bax、Bad和Bak通过促进细胞色素C释放,继而引发细胞凋亡过程。JNK和p38 MAPK激活能抑制bcl-2或bcl-x1表达从而抑制其抗凋亡活性^[22-23]。因此可以推测,SF3b6通过调控MAPK信号通路促进癌的发生和发展进程,当然还需要进一步实验证实。

综上所述,本研究发现了SF3b6高表达于胃癌组织,促进了胃癌细胞的增殖、迁移并抑制胃癌细胞凋亡;同时还提出了通过MAPK信号通路调控胃癌细胞增殖和进程的新机制,为胃癌的诊断和治疗提供

了新的思路和方向,为临床抗肿瘤研究提供了新的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1-7. DOI: 10.1177/1010428317714626.
- [2] STRONG V E. Progress in gastric cancer[J]. *Updates Surg*, 2018, 70(2): 157-159. DOI: 10.1007/s13304-018-0543-3.
- [3] YAREMA R, OHORCHAK M, HYRYA P, et al. Gastric cancer with peritoneal metastases: Efficiency of standard treatment methods[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(5): 569-581. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i5.569.
- [4] FARRAN B, MÜLLER S, MONTENEGRO R C. Gastric cancer management: kinases as a target therapy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(6): 613-622. DOI: 10.1111/1440-1681.12743.
- [5] PAN Q, SHAI O, LEE L J, et al. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(12): 1413-1415. DOI: 10.1038/ng.259. Epub 2008 Nov 2.
- [6] FEI T, CHEN Y, XIAO T, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies HNRNPL as a prostate cancer dependency regulating RNA splicing[J/OL]. *Proc Nat Acad Sci*, 2017, 114(26): E5207-E5215[2020-11-08]. <https://www.pnas.org/content/114/26/E5207>. DOI: 10.1073/pnas.1617467114.
- [7] SHI Y, CHEN Z, GAO J, et al. Transcriptome-wide analysis of alternative mRNA splicing signature in the diagnosis and prognosis of stomach adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2014-2022. DOI:10.3892/or.2018.6623.
- [8] KAWAMURA N, NIMURA K, SAGA K, et al. SF3B2-mediated RNA splicing drives human prostate cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5204-5217. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3965.
- [9] YE D M, XU G, MA W, et al. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 17-29. DOI: 10.3892/ol.2019.11078.
- [10] MERZ V, ZECCHETTO C, SIMIONATO F, et al. A phase II trial of the FGFR inhibitor pemigatinib in patients with metastatic esophageal-gastric junction/gastric cancer trastuzumab resistant: the FiGhTeR trial [J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1-11[2020-11-08]. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1758835920937889>. DOI: 10.1177/1758835920937889.
- [11] KUMAR D, DAS M, SAUCEDA C, et al. Degradation of splicing factor SRSF3 contributes to progressive liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4477-4491. DOI: 10.1172/JCI127374.
- [12] DI C, SYAFRIZAYANTI, ZHANG Q, et al. Function, clinical application, and strategies of Pre-mRNA splicing in cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(7): 1181-1194. DOI: 10.1038/s41418-018-0231-3.
- [13] SHEN Q, EUN J W, LEE K, et al. Barrier to autointegration factor 1, procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3, and splicing factor 3b subunit 4 as early-stage cancer decision markers and drivers of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1360-1377. DOI: 10.1002/hep.29606.
- [14] YANG Q, ZHANG J, XU S, et al. Knockdown of PHF5A inhibits migration and invasion of HCC cells via downregulating NF- κ B signaling[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1621854[2020-11-08]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/1621854/>. DOI: 10.1155/2019/1621854.
- [15] MAO S, LI Y, LU Z, et al. PHD finger protein 5A promoted lung adenocarcinoma progression via alternative splicing[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2429-2441. DOI: 10.1002/cam4.2115.
- [16] ZHENG Y Z, XUE M Z, SHEN H J, et al. PHF5A Epigenetically inhibits apoptosis to promote breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(12): 3190-3206. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3514.
- [17] GUO J, QIU X, ZHANG L, et al. Smurf1 regulates macrophage proliferation, apoptosis and migration via JNK and p38 MAPK signaling pathways[J/OL]. *Mol Immunol*, 2018, 97: 20-26[2020-11-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589018300567>. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.005.
- [18] SHAN L, YANG D, ZHU D, et al. High glucose promotes annulus fibrosus cell apoptosis through activating the JNK and p38 MAPK pathways[J/OL]. *Biosci Rep*, 2019,39(7): BSR20190853[2020-11-08]. <https://portlandpress.com/biosci/rep/article/39/7/BSR20190853/219248>. DOI:10.1042/BSR20190853.
- [19] MAGNELLI L, SCHIAVONE N, STADERINI F, et al. MAP kinases pathways in gastric cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2893[2020-11-08]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2893>. DOI: 10.3390/ijms21082893.
- [20] ZHANG L, ZHANG X, ZHANG H, et al. Knockdown of SF3B1 inhibits cell proliferation, invasion and migration triggering apoptosis in breast cancer via aberrant splicing[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(3): 464-476. DOI: 10.1007/s12282-020-01045-8.
- [21] ESCOBAR-HOYOS L F, PENSON A, KANNAN R, et al. Altered RNA splicing by mutant p53 activates oncogenic RAS signaling in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 1-14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.05.010.
- [22] WANG L, SONG L F, CHEN X Y, et al. MiR-181b inhibits P38/JNK signaling pathway to attenuate autophagy and apoptosis in juvenile rats with kainic acid-induced epilepsy via targeting TLR4 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(1): 112-122. DOI: 10.1111/cns.12991.
- [23] MARKOU T, DOWLING A A, KELLY T, et al. Regulation of Bcl-2 phosphorylation in response to oxidative stress in cardiac myocytes [J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(9): 809-816. DOI: 10.1080/10715760903071649.

[收稿日期] 2020-11-15

[修回日期] 2021-02-25

[本文编辑] 沈志超