doi:10.11659/jjssx.10E021005

·综 述·

着丝粒蛋白 M 在恶性肿瘤中的研究进展

张云波,陈聪旺,张 能,罗 旭 (遵义医科大学附属医院泌尿外科,贵州 遵义 563000)

[摘 要] 着丝粒蛋白 M(CENP-M)是着丝粒蛋白家族的重要一员,对着丝粒内部的组装和稳定至关重要,其功能异常可导致有丝分裂停滞以及染色体排列缺陷,进而引起细胞周期异常,可能与肿瘤的发生、发展相关。近年来有研究在多种恶性肿瘤的基因或蛋白层面发现 CENP-M 高表达,但由于研究方法差异及数量较少,对于 CENP-M 在恶性肿瘤发生、发展中起到的作用目前尚无明确定论。本文就目前 CENP-M 在恶性肿瘤中的相关研究作一综述,以期为进一步研究其相关临床应用提供参考。

[关键词] 有丝分裂;着丝粒蛋白 M;恶性肿瘤;高表达

[中图分类号] R730 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-10-04

Research progress of centromere protein M in the malignant tumors

ZHANG Yun-bo, CHEN Cong-wang, ZHANG Neng, LUO Xu (Department of Urology Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

Abstract: Centromere protein M (CENP-M) is an important member of the centromere protein family, which is essential for the internal assembly and stability of the centromere. Its abnormal function can lead to mitotic arrest and chromosomal arrangement defects, and then cause the abnormal cell cycle, which may be related to the occurrence and development of tumors. In recent years, the high expression of CENP-M has been found at the gene or protein level in various malignant tumors. However, due to the differences in methods and a small number of studies, the function of CENP-M in the occurrence and development of malignant tumors is still unclear. This paper reviews the current researches on CENP-M in malignant tumors, in order to provide references for further research on its related clinical applications.

Keywords: mitosis; centromere protein M; malignant tumors; high expression

肿瘤是一类细胞周期紊乱性疾病,对细胞周期的研究是肿瘤诊断、治疗的重要方向。着丝粒是 DNA-蛋白质复合体,是真核生物细胞分裂时参与染色体分离的结构和重要的调控中心,其依靠外侧的动粒与纺锤体微管相结合,发挥相关调控中心作用。在细胞周期中,有丝分裂过程非常复杂且精细,染色体通过纺锤体微管和动粒的相互作用来进行正确分配与分离,一旦某些因素导致调控中心出现异常,如生物节律紊乱、原癌基因的激活和抑癌基因的失活等,可能影响纺锤体微管和动粒的相互作用,从而导致染色体不稳定及非整倍体的形成,进而导致肿瘤的发生[1-4]。

着丝粒作为细胞中最复杂、最精致的表观遗传结构,参与细胞周期的重要进程。现已有多种着丝粒蛋白家族成员被相继发现,包括着丝粒蛋白 A、B、C、D、E、F、I、M 等,它们与肿瘤之间的关系一直是研究的热点。着丝粒蛋白 M(centromere protein M,CENP-M)是着丝粒蛋白家族的重要一员,对着丝粒内部的组装和稳定至关重要,其功能异常可导致有丝分裂停滞以及染色体排列缺陷[5-6]。目前国内外关于 CENP-M 与恶性肿瘤关系的研究较少,且研究方法多为生物信息学分析。为提高临床对 CENP-M 与肿瘤发生及预后关系的认识,进一步研究其临床价值,本文围绕目前 CENP-M 在恶性肿瘤中的研究进展作一综述。

1 CENP-M 与肝癌

1.1 CENP-M 在肝癌中的表达

有学者从 TCGA 数据库中获取了 422 例肝细胞癌患者的病理组织 RNA 测序数据和其中对应的 377 例患者的临床资料,对肝细胞癌中 CENP-M 的表达进行评估,结果显示,CENP-M 在肝细胞癌中的表达与患者的年龄、临床分期以及肿瘤 T 分期有关,且对患者的生存时间和预后有提示意义,其高表达与肿瘤进展密切相关,并可影响患者的总生存期;通过基因富集分析发现,CENP-M 可以影响细胞周期、DNA 复制、RNA 降

[基金项目] 国家自然科学基金(81860524)

[通信作者] 罗 旭,E-mail:2261759240@qq.com

解,进而控制肝癌细胞的发生和发展[7]。为了探讨CENP-M的表达在肝癌患者肝移植术后复发中的临床意义,有研究通过免疫组化检测肝癌组织中CENP-M的表达情况,并收集术后再次复发患者(复发组)与同期手术但未复发患者(未复发组)的相关临床及随访资料进行分析,经校正2组患者在年龄、性别、乙型肝炎病毒感染情况、肝硬化及肝功能分级等方面差异无统计学意义,仅肿瘤TNM分期及CENP-M表达有差异;复发组CENP-M高表达比例(70.7%)高于未复发组(50.0%);在中位随访时间为22个月时,CENP-M高表达组生存17例、死亡41例,中位总体生存时间为25个月;低表达组生存10例、死亡14例,中位总体生存时间为32个月,2组中位总体生存时间比较差异有统计学意义,提示CENP-M与肝移植术后肝癌复发有关,CENP-M高表达可能促进肿瘤的复发与转移[8]。

1.2 CENP-M参与肝癌的发生、发展

上述研究虽证实了CENP-M在肝癌组织中高表达,认为CENP-M可促进肝癌细胞增殖及转移,但均未研究相关作用机制。国内有学者通过聚合酶链反应、蛋白印迹和免疫组化等方法在肝癌组织和相邻正常组织样本中检测了CENP-M的mRNA和蛋白表达,同时分析了从TCGA数据库中下载的肝癌患者的临床资料,结果显示,肝癌组织中CENP-M高表达,并提出CENP-M是肝癌中的癌基因,能促进细胞增殖、侵袭和迁移,其高表达与不良预后相关;此外,CENP-M可以通过P53信号通路调节细胞周期进程,进而抑制细胞凋亡;而miR-1270作为抑制因子参与了CENP-M转录后调控,HBx可以抑制miR-1270的表达从而上调CENP-M以促进肝癌的发生[9]。还有学者对LncRNA在肝癌中的生物学作用进行研究发现,LncRNA HCG18可通过HCG18/miR-214-3p/CENP-M轴参与肝癌的进展;通过荧光定量PCR技术检测60例肝癌组织及相邻正常组织样本发现,HCG18和miR-214-3p在肝癌组织中异常表达,HCG18能促进肝癌细胞的增殖、迁移,抑制肝癌细胞凋亡;miR-214-3p则抑制肝癌细胞的增殖、迁移,促进肝癌细胞凋亡,且miR-214-3p是HCG18的直接靶点,HCG18可通过下调miR-214-3p水平从而发挥致癌作用;CENP-M可能是肝癌细胞中miR-214-3p的直接靶点,且受到miR-214-3p的负调控;LncRNA HCG18作为癌基因,其机制可能是通过下调miR-214-3p水平从而上调CENP-M以促进肝癌的进展[10]。因此,该研究认为HCG18/miR-214-3p/CENP-M可能是肝癌潜在的诊断标志物和预后评估点。

2 CENP-M与胰腺癌

有研究通过Oncomine数据库生物信息学分析和体外细胞培养阐述了CENP-M在胰腺癌中的生物学功能,结果显示,与27例健康人群样本相比,50例胰腺癌或胰腺导管腺癌患者样本中CENP-M表达显著上调,且*Kaplan-Meier*生存分析显示CENP-M高表达的患者生存率下降,CENP-M高表达与胰腺癌的进展相关;细胞系培养检测表明,与正常胰腺细胞系相比,胰腺癌细胞系中CENP-M的相对表达水平升高;敲低CENP-M基因可影响胰腺癌细胞的细胞周期,抑制胰腺癌细胞增殖,且CENP-M的下调可抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭;进一步行蛋白印迹检测也提示,CENP-M的下调抑制了mTOR/p70S6K通路的磷酸化,从而降低了胰腺癌的恶性程度[11]。该研究发现CENP-M的高表达与胰腺癌进展及不良预后有关,且可能通过mTOR/p70S6K信号通路发挥作用,提示CENP-M在胰腺癌的诊治中具有重要的研究价值。

3 CENP-M与宫颈癌

为预测宫颈癌患者的预后,同时为宫颈癌临床基因干预提供证据,国内有学者通过TCGA数据库进行生物信息学分析,建立了宫颈癌的预后模型,他们在宫颈癌组织中发现了654个与宫颈正常组织相区别的差异表达基因,经单变量生存分析和多变量*Cox*回归分析筛选出了甲硫氨酸亚砜还原酶B3(methionine sulfoxide eductase B3,MSRB3)、CENP-M和Zic家族成员2(Zic family member 2,ZIC2)3个特定基因,再根据3个基因的加权表达之和计算患者的风险评分,结果显示,风险评分越高,临床预后越差;*Kaplan-Meier*生存分析亦显示,CENP-M和ZIC2的表达与宫颈癌患者的生存率呈正相关,而MSRB3的表达与宫颈癌患者的生存率呈负相关,提示CENP-M、ZIC2高表达和MSRB3低表达是宫颈癌患者的风险预测指标和独立预后因素[12]。

4 CENP-M与乳腺癌

有研究探讨了CENP-M的表达水平与乳腺癌预后的关系,通过Oncomine数据库分析发现,和正常乳腺

组织相比,CENP-M mRNA 在乳腺癌组织中的表达明显升高;通过 COSMIC 数据库对癌症患者的 CENP-M 基因进行突变评估发现,在胃肠道肿瘤、泌尿系统肿瘤、乳腺癌等 39 种肿瘤组织中 CENP-M 基因的突变率很低,证明 CENP-M 表达升高并不是由基因数量的增加或基因突变导致,而可能与表观遗传有关;利用 bc-GenExMiner进行 *Welch* 检验,比较不同组别乳腺癌患者的 CENP-M 转录水平发现,CENP-M 在分子分型为雌激素受体阴性、孕酮受体阴性、三阴型、基底样亚型乳腺癌中高表达,表明 CENP-M 的表达可能与乳腺癌的分型有关;在组织学分级上,Scarff-Bloom-Richardson(SBR)等级越高,CENP-M 表达上调越显著;同时 Meta 分析显示,CENP-M 表达上调的患者发生肿瘤转移及复发的风险较大;通过 *Kaplan-Meier* 生存分析乳腺癌中 CENP-M 的预后价值,发现 CENP-M 表达上调患者的病死率、复发率和远处转移率明显高于 CENP-M 表达未上调患者,但其高表达与肿瘤进展后患者生存率较低无相关性[13]。因此,该研究提出 CENP-M 可能是预测乳腺癌预后的有效标志物。

5 CENP-M 与膀胱癌

有学者在 GEO 数据库中搜集了包含 58 份癌旁正常组织、165 份原发性膀胱癌组织和 23 份复发性膀胱癌组织的基因表达谱数据集,通过生物信息学分析发现, CCNB1、ESPL1、CENP-M、BLM、ASPM、JUN 和 CDK6 与膀胱癌患者总体生存期相关;且 CENP-M 在膀胱癌的表达水平是正常组织的 8.7 倍;CENP-M 低表达的膀胱癌患者无进展生存期明显长于 CENP-M 高表达的患者,推测 CENP-M 可能是膀胱癌发生和复发的重要基因[14]。然而该研究仍是基于数据库的基因表达分析,没有足够证据表明 CENP-M 高表达时蛋白水平的相应变化。

一项韩国的动物试验侧面验证了 CENP-M 在肿瘤组织的表达与预后有关[15]。为了研究大蒜提取物在膀胱癌中诱导癌细胞凋亡的机制是否与顺铂相似,他们首先建立膀胱癌小鼠模型,并在建模成功后将肿瘤体积在同一水平的小鼠随机分为顺铂治疗组、大蒜提取物治疗组及阴性对照组,利用 PCR 技术检测小鼠癌组织中的基因表达,同时在 NCBI 数据库检索了165 份膀胱癌患者癌组织及相邻正常组织的基因测序数据,结果显示在 17 个选定的基因中,CENP-M 和羟甲基胆碱合酶在大蒜提取物以及顺铂治疗的小鼠中的表达显著低于阴性对照小鼠;在数据库分析资料中,CENP-M 在正常膀胱组织中的表达显著低于在癌组织中的表达。因此,他们认为 CENP-M 在膀胱癌中表达升高,且其可能是大蒜提取物和顺铂的共同治疗靶点;CENP-M 的低表达与各阶段膀胱癌患者更好的无进展生存期相关。

6 CENP-M 与其他肿瘤

为了探讨肺癌的分子分型诊断,有研究通过寡核苷酸芯片技术检测了 15 例肺癌患者的癌组织样本及人肺巨细胞癌细胞株 95D,筛选出与肺癌分子分型相关的基因,发现 CENP-M 是肺腺癌中与肺鳞癌相区别的 7 个特有基因之一,其可能在信号转导和转运激活相关的因子表达方面发挥作用[16]。

为研究黑色素瘤如何发生转移,研究者用生物信息学方法分析了 GEO 数据库中 52 例转移性黑色素瘤和 31 例原发性黑色素瘤患者的肿瘤样本的差异表达基因,并通过 KEGG 信号通路和 PPI 网络分析肿瘤转移的可能机制,发现胞外外泌体进程、阿米巴通路、细胞外基质受体相互作用通路和黏着斑信号通路等可能在转移性黑色素瘤的形成中起重要作用,而 CENP-M 是这些信号通路中的关键基因之一,CENP-M 高表达与总体生存率成反比,提示其可能在黑色素瘤的转移和侵袭过程中起重要作用[17]。

利用 GEO 数据库中关于前列腺癌组织与正常组织的基因表达数据,通过多个公共生物信息学数据库对关键基因和药物靶点进行验证,研究人员发现 CENP-M 是前列腺癌发生、发展过程中的关键基因之一;在癌组织样本中,CENP-M 表达显著上调,且在 Gleason评分为 6~10 分的患者样本中,其高表达更为明显[18]。这为寻找新的前列腺癌诊断及预后判断标志物提供了思路。

7 小结与展望

综上所述,目前关于 CENP-M 与肝癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌等的研究均显示,CENP-M 的表达与肿瘤的进展及不良预后呈正相关,提示其可能促进肿瘤进展或者是肿瘤进展及不良预后的一种表现。但在宫颈癌的预后研究中却发现,CENP-M 的表达与宫颈癌患者的生存率呈正相关。因

此,CENP-M 在恶性肿瘤中的普遍作用目前仍不明确,其在某些肿瘤中可能起到积极作用。但目前多数研究仍停留在 CENP-M 的表达差异上,缺乏对其机制或作用通路的探讨;此外,大部分研究均是单纯基于数据库的生物信息学分析,缺乏 CENP-M 在相应的肿瘤组织中表达情况的验证。因此,进一步完善临床验证,完成肿瘤模型构建及 CENP-M 基因敲除、效果观察,深入探究 CENP-M 在肿瘤发生、发展中的作用及临床意义是后续研究的重要方向。

[参考文献]

[1] 梁前进. 着丝粒和动粒[J]. 生物学通报,2012,47(4):1 - 4. doi:10.3969/j.issn.0006 - 3193.2012.04.001.

[2] Perpelescu M, Fukagawa T. The ABCs of CENPs[J]. Chromosoma, 2011,120(5):425 - 446. doi:10.1007/s00412 - 011 - 0330 - 0.

[3] 高东晓,刘 丹,郭 强,等. 生物钟在肿瘤调控中的研究进展[J]. 基础医学与临床,2020,40(11):1561 - 1564. doi:10.3969/j.issn.1001 - 6325.2020.11.025.

[4] 李海丽,邵驰浩,周若宇,等. 抑癌基因与癌基因的最新研究进展[J]. 基础医学与临床,2018,38(7):1029 - 1033. doi:10.3969/j.issn.1001 - 6325.2018.07.027.

[5] Lermontova I, Sandmann M, Mascher M, et al. Centromeric chromatin and its dynamics in plants[J]. Plant J,2015,83(1):4 - 17. doi:10.1111/tpj.12875.

[6] Dhatchinamoorthy K, Mattingly M, Gerton JL. Regulation of kinetochore configuration during mitosis[J]. Curr Genet, 2018, 64(6):1197 - 1203. doi:10.1007/s00294 - 018 - 0841 - 9.

[7] Wu ZH, Yang DL. High CENPM mRNA expression and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma: a study based on data mining [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:406. doi:10.1186/s12935 - 020 - 01499 - y.

[8] 黄 倩,张 坤,张 霞,等. CENPM 表达在肝移植术后肝癌复发患者中的临床意义[J]. 中国临床新医学,2020,13(12):1199 - 1203. doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2020.12.04.

[9] Xiao Y, Najeeb RM, Ma D, et al. Upregulation of CENPM promotes hepatocarcinogenesis through multiple mechanisms[J]. J Exp Clin Canc Res,2019,38(1):1 - 13. doi:10.1186/s13046 - 019 - 1444 - 0.

[10] Zou Y, Sun Z, Sun S. LncRNA HCG18 contributes to the progression of hepatocellular carcinoma via miR-214-3p/CENPM axis[J]. J Biochem,2020,168(5):535 - 546. doi:10.1093/JB/MVAA073.

[11] Zheng C, Zhang T, Li D, et al. Upregulation of CENPM facilitates tumor metastasis via the mTOR/p70S6K signaling pathway in pancreatic cancer[J]. Oncol Rep,2020,44(3):1003 - 1012. doi:10.3892/OR.2020.7673.

[12] Ding TT, Ma H, Feng JH. A three-gene novel predictor for improving the prognosis of cervical cancer[J]. Oncol Lett,2019,18(5):4907 - 4915. doi:10.3892/ol.2019.10815.

[13] 晁晓钰,郭 莹,李祥会,等. 一种新的乳腺癌预后标志物:着丝粒蛋白 M[J]. 解剖学报,2020,51(6):897 - 905. doi:10.16098/j.issn.0529 - 1356.2020.06.014.

[14] Chen Q, Hu J, Deng J, et al. Bioinformatics analysis identified key molecular changes in bladder cancer development and recurrence[J]. Biomed Res Int,2019,2019:3917982. doi:10.1155/2019/3917982.

[15] Kim WT, Seo SP, Byun YJ, et al. The anticancer effects of garlic extracts onbladder cancer compared to cisplatin: a common mechanism of action via centromere protein M[J]. Am J Chin Med,2018,46(3):689 - 705. doi:10.1142/S0192415X18500362.

[16] 常 艳,陈良安,梁志欣,等. 基于个体化治疗的肺癌分子分型相关基因芯片的初步研究[J]. 中国医刊,2012,47(11):67 - 70. doi:10.3969/j.issn.1008 - 1070.2012.11.024.

[17] Chen J, Wu F, Shi Y, et al. Identification of key candidate genes involved in melanoma metastasis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2):903 - 914. doi:10.3892/mmr.2019.10314.

[18] 佟延秋. 基于生物信息学的前列腺癌与结直肠癌肿瘤标志物预测研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020. doi:10.27674/d.cnki.gcyku.2020.000060.

(编辑:龙小芬)