

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.005

· 临床研究 ·

E3 泛素连接酶 HECW2 在胃腺癌组织中的表达及其临床意义

李芳¹, 沈慧¹, 王晓霏², 王丽¹, 韩采利¹, 刘俊丽¹, 张静¹ (1. 延安大学医学院 生物化学与分子生物学教研室, 陕西 延安 716000; 2. 西安交通大学医学院 生物医学实验中心, 陕西 西安 710000)

[摘要] **目的:** 采用生物信息学方法分析 E3 泛素连接酶(HECW2)在胃腺癌组织中的表达及其临床意义, 为寻找胃腺癌诊断和预后生物标志物提供新的线索。**方法:** 用 R 语言分析 HECW2 在泛癌中的表达及其与泛癌预后的关系。借助 UCSC Xena、HPA、Kaplan-Meier Plotter 等数据库分析 HECW2 在胃腺癌组织中的表达及其与临床病理特征之间的关系。采用 WB 法检测中国人胃腺癌组织及其癌旁组织中 HECW2 蛋白水平以验证数据库中的分析结果。借助 TIMER 和 Cibersort 数据库分析 HECW2 与胃腺癌免疫浸润的关系。通过 LinkedOmics 数据库对胃腺癌中 HECW2 进行 GO 功能分析和 KEGG 信号通路富集分析及相关性基因分析。**结果:** 生物信息学分析结果表明, 33 种不同类型肿瘤中, 包括胃腺癌在内的 12 种肿瘤中 HECW2 呈显著高表达(均 $P < 0.05$)。WB 法结果显示, 中国人胃腺癌组织中 HECW2 也呈显著高表达($P < 0.05$)。HECW2 表达水平越高, 胃腺癌患者 OS 越短, 包括 CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞在内的免疫细胞浸润丰度越高(均 $P < 0.01$)。此外, HECW2 相关信号通路主要富集于细胞外基质受体相互作用、黏着斑、细胞黏附和氧化磷酸化等生理病理过程(均 $P < 0.01$)。**结论:** HECW2 在胃腺癌组织中呈显著高表达且其与胃腺癌预后不良和免疫细胞浸润密切相关, 有成为胃腺癌预后标志物和治疗靶点的潜力。

[关键词] 胃腺癌; E3 泛素连接酶; HECW2; 免疫浸润; 预后; 标志物

[中图分类号] R735.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0813-09

Expression and clinical significance of E3 ubiquitin ligase HECW2 in gastric adenocarcinoma tissues

LI Fang¹, SHEN Hui¹, WANG Xiaofei², WANG Li¹, HAN Caili¹, LIU Junli¹, ZHANG Jing¹ (1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China; 2. Biomedical Experiment Center, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the expression and clinical significance of E3 ubiquitin ligase (HECW2) in gastric adenocarcinoma using a bioinformatics approach to provide new clues for finding diagnostic and prognostic biomarkers for gastric adenocarcinoma. **Methods:** The expression of HECW2 in pan-cancer and its relationship with the prognosis of pan-cancer were analyzed by R language. The expression of HECW2 in gastric adenocarcinoma tissues and its relationship with clinicopathological features were analyzed with the help of UCSC Xena, HPA, and Kaplan-Meier Plotter databases. The WB method was used to detect HECW2 protein levels in Chinese gastric adenocarcinoma tissues and their paraneoplastic tissues to verify the analysis results in the database. The relationship between HECW2 and immune infiltration of gastric adenocarcinoma was analyzed with the help of TIMER and Cibersort databases. GO functional analysis and KEGG signaling pathway enrichment analysis and correlation gene analysis were performed for HECW2 in gastric adenocarcinoma by LinkedOmics database. **Results:** The results of raw signal analysis showed that HECW2 was significantly highly expressed in 12 tumors including gastric adenocarcinoma among 33 different types of tumors (all $P < 0.05$), and the results of WB method showed that HECW2 was also significantly highly expressed in Chinese gastric adenocarcinoma tissues ($P < 0.05$). Higher HECW2 expression level was associated with shorter OS and higher abundance of infiltration of immune cells including CD4⁺T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells in gastric adenocarcinoma patients (all $P < 0.01$). In addition, HECW2-associated signaling pathways were mainly enriched in extracellular matrix receptor interactions, adherent spots, cell adhesion and oxidative phosphorylation (all $P < 0.01$). **Conclusion:** HECW2 is significantly overexpressed in gastric adenocarcinoma tissues and is closely related to the poor prognosis and immune invasion of gastric adenocarcinoma, and has great potential as a prognostic biomarker and target therapy for gastric adenocarcinoma.

[Key words] gastric adenocarcinoma; E3 ubiquitin ligase; HECW2; immune infiltration; prognosis; marker

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(9): 813-821. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.005]

[基金项目] 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(No.2022JQ-907); 陕西省高校科协青年人才托举计划项目(No.20210309); 2021 年国家级大学生创新创业训练计划项目(No.202110719015)

[作者简介] 李芳(1990—), 女, 讲师, 主要从事肿瘤表观遗传方面的研究, E-mail: 18792873198@163.com

[通信作者] 张静, E-mail: yadxzj@yau.edu.cn

胃腺癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一。据统计,2020年胃腺癌新发病例数和病死人数均居全国第3位,且由于地域环境和饮食习惯的不同,消化道肿瘤尤其是胃腺癌在陕北地区的发病率一直居高不下^[1]。尽管近年来手术切除、化放疗等传统治疗方法取得了显著进展,但晚期胃腺癌患者的预后仍较差。因此寻找胃腺癌预后生物标志物和潜在治疗靶点对于提高患者生存率具有重要意义。泛素化修饰是蛋白质翻译后修饰最常见的类型之一,在多种肿瘤发生发展中发挥重要调控作用^[2-3]。研究^[4-6]表明,E3泛素连接酶(泛素化过程的关键酶之一)可能作为促癌因子或抑癌因子参与调控胃腺癌的发生发展。目前关于E3泛素连接酶HECW2(HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2)的相关报道较少,且其主要聚焦于神经发育障碍与智力障碍方面^[7-8]。尽管也有一些研究^[9-13]证据提示其可能在肿瘤发生发展中扮演重要角色,但鲜有关于HECW2在胃腺癌中的作用及其分子调控机制的相关报道。本研究借助公共数据库来分析HECW2在胃腺癌组织中的表达水平及其与胃腺癌患者临床病理和免疫细胞浸润之间的关系,为寻找胃腺癌的预后标志物和治疗靶点提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 利用TCGA和GTEx数据库分析泛癌组织中HECW2表达水平及其与患者OS的关系

从TCGA(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)数据库中下载不同类型肿瘤的RNA-seq数据和临床资料,并利用R语言中的Limma软件包分析HECW2在泛癌中的表达水平。鉴于TCGA数据库中正常样本数量较少,本研究结合GTEx(<https://commonfund.nih.gov/GTEx/data>)数据库进一步分析HECW2在泛癌中的差异表达。在此基础上利用R语言中的Survival软件包分析HECW2表达水平与泛癌患者OS的关系,生成HECW2在泛癌患者的生存曲线,并通过建立Cox比例风险回归模型进一步绘制出生存森林图。

1.2 利用UCSC Xena、HPA及Kaplan-Meier Plotter数据库分析胃腺癌组织中HECW2的表达水平及其与患者OS的关系

借助UCSC Xena(<https://xena.ucsc.edu>)数据库下载胃腺癌中HECW2的RNA-seq数据和临床资料。运用The Human Protein Atlas(<https://www.proteinatlas.org>, HPA)数据库分析HECW2在胃腺癌组织及胃正常组织中的蛋白表达水平,设置条件如下:搜索框输入基因HECW2;tissue和pathology模块收集整理相关数据。采用Kaplan-Meier Plotter(<https://kmplot.com/analysis/>)数据库分析胃腺癌中HECW2

表达水平与患者OS的关系,设置条件如下:条目选择pan-cancer里的stomach adenocarcinoma;gene symbol填写HECW2;分组选择auto select best cut off;survival选择OS。

1.3 利用TIMER和CIBERSORT数据库分析胃腺癌组织中HECW2表达水平与免疫细胞浸润程度的相关性

通过TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)中的基因模块分析胃腺癌中HECW2表达水平与6种主要类型免疫细胞(B细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞)浸润丰度的关系。利用CIBERSORT(<https://cibersort.stanford.edu>)数据库下载胃腺癌中以上6种免疫细胞的评分数据,并利用R语言中的Cibersort算法进一步分析HECW2表达水平与免疫评分、基质评分和ESTIMATE联合评分的相关性。

1.4 利用LinkedOmics数据库分析胃腺癌中HECW2相关信号通路的富集情况

通过LinkedOmics数据库(<http://www.linkedomics.org>)对胃腺癌中HECW2进行GO功能分析和KEGG信号通路富集分析。设置条件为STEP-1:TCGA-STAD;STEP-2:Data type-RNA-seq;STEP-3:HECW2;STEP-4:Data type-RNA-seq;STEP-5:Pearson correlation test;Submit query;LinkInterpreter。在此基础上,对胃腺癌中HECW2进行GO功能分析和KEGG信号通路富集分析。用伪发现率(false discovery rate, FDR)和归一化富集评分(normalized enrichment score, NES)对HECW2相关信号通路富集途径进行排序,FDR≤0.05视为显著富集。

1.5 WB检测国人胃腺癌组织中HECW2的表达

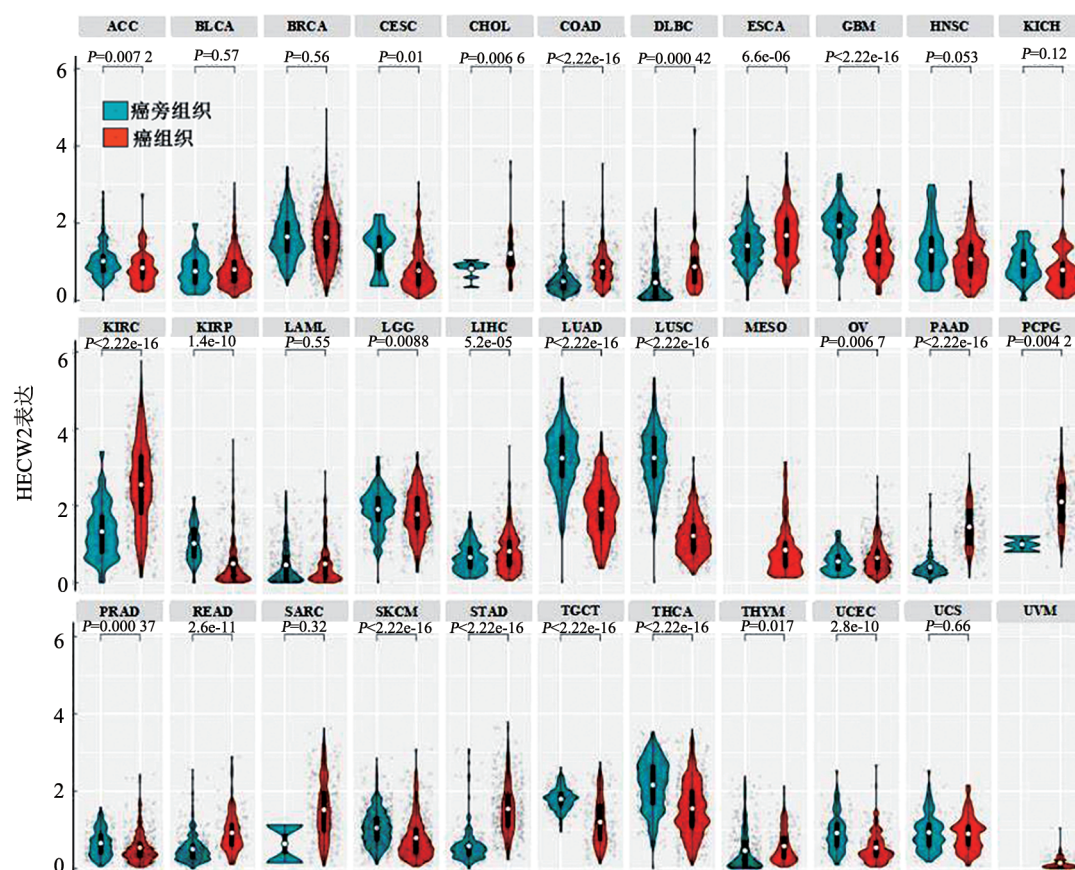
选取2022年1月至2022年3月在延安大学附属医院收治的4例胃腺癌患者资料,其组织标本均经临床病理诊断为胃腺癌。本研究经延安大学医学院伦理委员会批准[批准号:2022077],并征得所有患者同意且签署知情同意书。采用WB法检测胃腺癌组织和癌旁组织中HECW2的蛋白表达水平。用RIPA裂解液将胃腺癌组织和癌旁组织裂解,4℃、12 000×g离心15 min后取上清,用BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。用SDS-PAGE分离蛋白质,并将其转移至PVDF膜上。10%脱脂奶粉室温封闭2 h,加入HECW2(1:1 000,兔多抗,Abcam公司)和β-Actin(1:4 000,鼠单抗,Proteintech公司)一抗,4℃过夜。TBST洗涤3次(10 min/次),加入辣根过氧化物酶标记羊抗兔或鼠IgG(1:4 000)室温反应1.5 h,洗膜后用ECL发光液显色,以β-Actin作为内参。实验重复3次。

1.6 统计学处理

统计学分析使用SPSS21.0软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way Anova)。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HECW2基因在泛癌组织中的表达水平



ACC:肾上腺皮质癌;BLCA:膀胱尿路上皮癌;BRCA:乳腺浸润癌;CESC:宫颈鳞癌和腺癌;CHOL:胆管癌;COAD:结肠癌;DLBC:弥漫性大B细胞淋巴瘤;ESCA:食管癌;GBM:多形性胶质细胞瘤;HNSC:头颈鳞状细胞癌;KICH:肾嫌色细胞癌;KIRC:肾透明细胞癌;KIRP:肾乳头状细胞癌;LAML:急性髓细胞样白血病;LGG:脑低级别胶质瘤;LIHC:肝细胞肝癌;LUAD:肺腺癌;LUSC:肺鳞状细胞癌;MESO:间皮瘤;OV:卵巢浆液性囊腺癌;PAAD:胰腺癌;PCPG:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤;PRAD:前列腺癌;READ:直肠癌;SARC:肉瘤;SKCM:皮肤黑色素瘤;STAD:胃腺癌;TGCT:睾丸癌;THCA:甲状腺癌;THYM:胸腺癌;UCEC:子宫内膜癌;UCS:子宫肉瘤;UVM:葡萄膜黑色素瘤

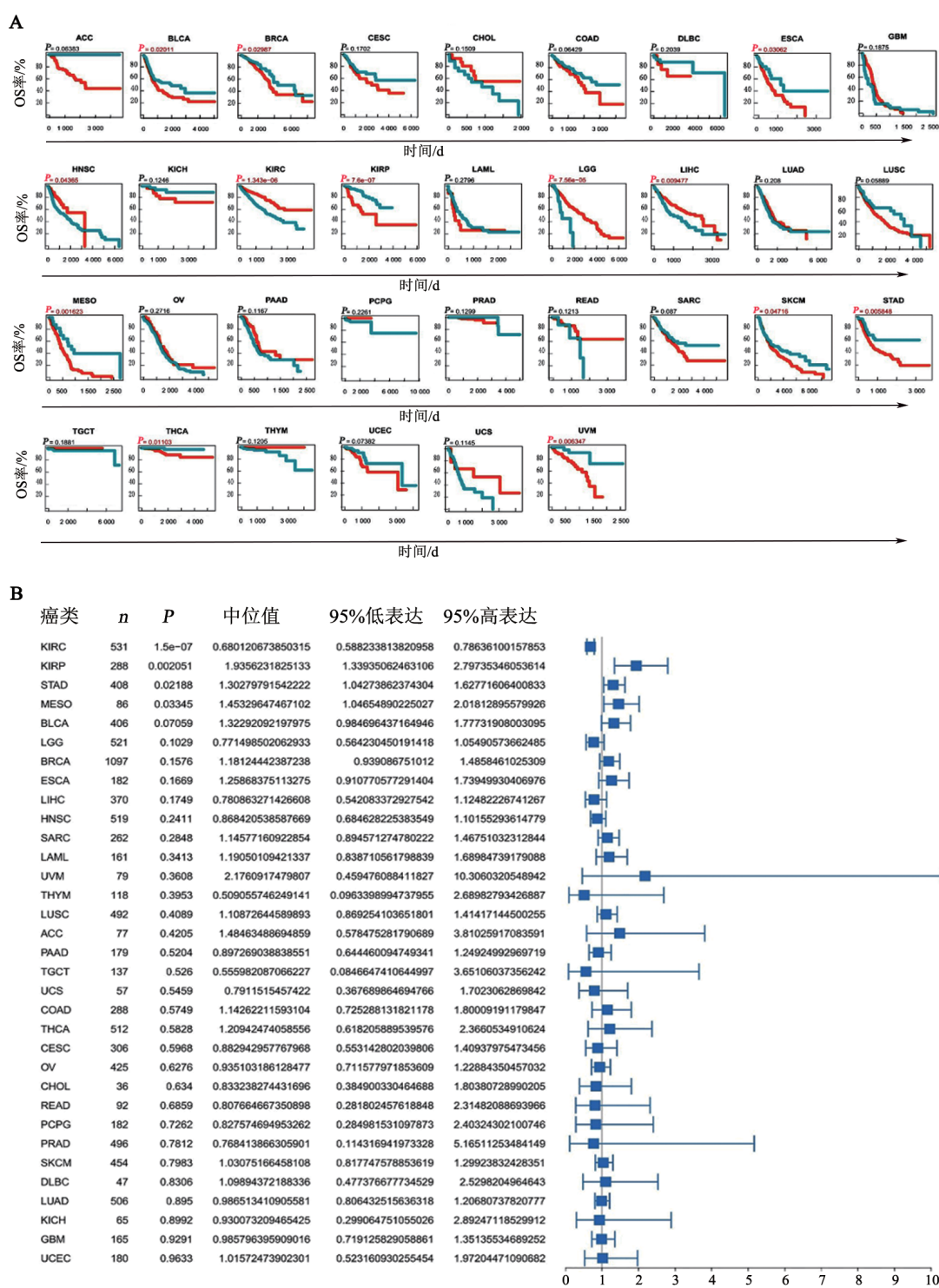
图1 利用TCGA和GTEx数据库中相关数据分析HECW2在泛癌组织中的表达水平

2.2 泛癌组织中HECW2基因表达水平与患者OS的关系

对33种肿瘤中HECW2基因表达与患者OS关系进行分析,按基因的表达中位数作为分界点把患者分为低表达组和高表达组,结果发现有13种肿瘤的HECW2高表达组和低表达组患者的OS之间差异有统计学意义。如图2A所示,与HECW2低表达组相比,胃腺癌、肾乳头状细胞癌、间皮瘤和葡萄膜

采用TCGA和GTEx数据库中泛癌基因表达模式检测HECW2在33种不同类型肿瘤中的差异表达,结果表明HECW2在24种肿瘤中呈显著性差异表达。如图1所示,HECW2在胃腺癌、结肠癌和肾透明细胞癌等12种癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织(均 $P < 0.05$),而HECW2在肺鳞状细胞癌和肺腺癌等12种癌组织中的表达水平显著低于癌旁组织(均 $P < 0.05$)。

黑色素瘤等的HECW2高表达组患者的OS均显著缩短(均 $P < 0.01$);而肾透明细胞癌、脑胶质瘤和肝细胞癌等的HECW2高表达组患者的OS显著延长(均 $P < 0.01$)。在Cox比例风险回归模型的基础上绘制出生存森林图,进一步证实了HECW2表达水平越高,胃腺癌、间皮瘤和肾乳头状细胞癌患者的OS越短,预后越差;而肾透明细胞癌患者的OS越长则预后越好(图2B)。



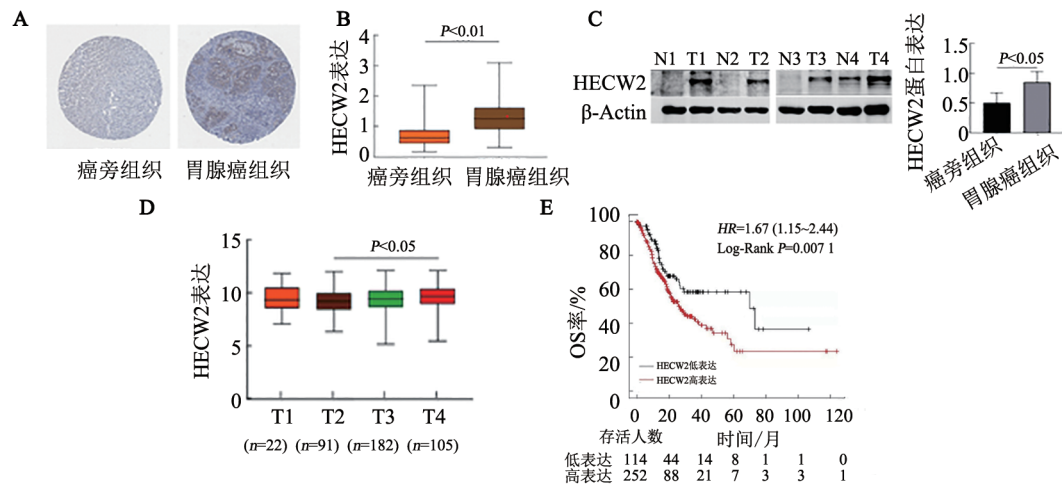
A:泛癌中HECW2表达水平与患者OS的关系;B:HECW2表达水平在泛癌中的生存森林图

图2 泛癌中HECW2基因表达水平与患者生存的关系

2.3 HECW2 基因表达水平与胃腺癌患者临床病理特征之间的关系

TCGA 数据库分析结果(图3A、B)显示,HECW2 在胃腺癌中显著高表达($P<0.01$)。收集4例中国人胃腺癌组织和其相应的癌旁组织,以WB法检测HECW2蛋白表达,结果证实了HECW2在胃腺癌组织中也呈高表达(图3C)。接着利用数据库数据分析

HECW2表达水平与胃腺癌临床T分期之间的关系,如图3D所示,胃腺癌T4期HECW2表达水平显著高于T2期($P<0.05$)。Kaplan-Meier Plotter分析结果表明,与HECW2低表达组相比,HECW2高表达组胃腺癌患者的OS显著缩短(图3E)。综上,HECW2表达水平与胃腺癌患者临床病理特征密切相关,其可能作为促癌因子参与调控胃腺癌发生发展过程。



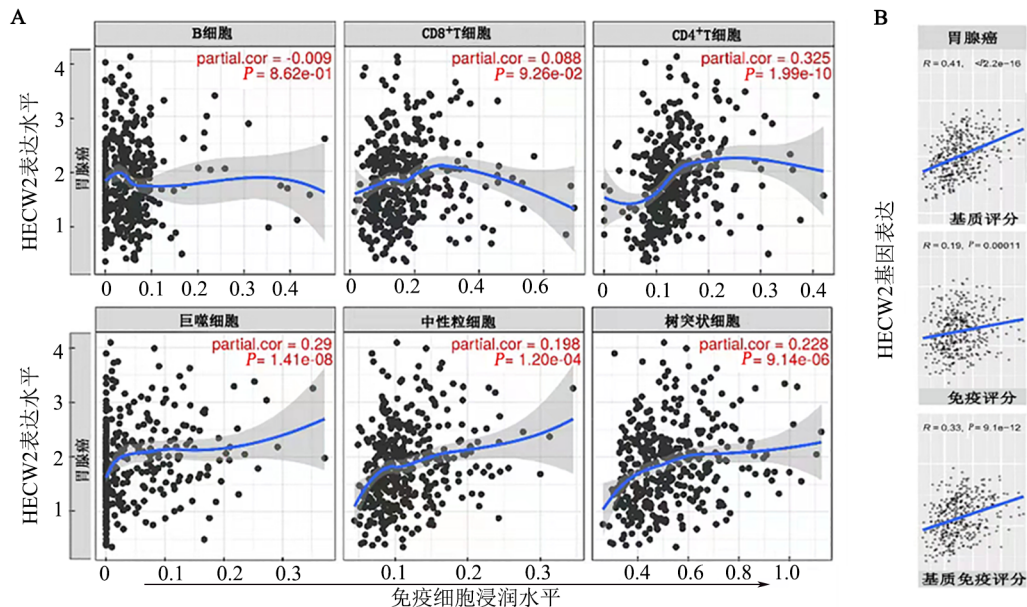
A: HPA 数据库中免疫组织化学染色显示 HECW2 在胃腺癌组织及癌旁组织中的表达($\times 20$); B: TCGA 数据库中胃腺癌组织与癌旁组织中 HECW2 的表达水平; C: WB 法检测国人胃腺癌组织与癌旁组织中 HECW2 的蛋白表达水平; D: TCGA 数据库中 T 分期各阶段胃腺癌组织中 HECW2 表达水平; E: Kaplan Meier Plotter 数据库中 HECW2 表达水平与胃腺癌患者 OS 的关系

图3 HECW2 表达水平与胃腺癌临床病理特征之间的关系

2.4 HECW2 表达水平与胃腺癌免疫浸润的关系

鉴于肿瘤浸润免疫细胞 (tumor-infiltrating immune cell, TIIC) 在胃腺癌发生发展中的重要作用, 本研究通过 TIMER 数据库对 6 种主要类型免疫细胞的浸润丰度进行评分。结果表明 HECW2 表达水平越高, 胃腺癌组织中 $CD4^+$ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的浸润丰度越高 (图 4A, 均 $P < 0.01$)。另外, 肿瘤微环境中的非肿瘤成分 (免疫细

胞和基质细胞) 对于肿瘤的诊断和预后评估具有重要意义^[14]。如图 4B 所示, HECW2 表达水平与胃腺癌基质评分 (stromal-score)、免疫评分 (immune-score) 和免疫基质联合评分 (estimate-score) 呈显著正相关 (均 $P < 0.01$), 即 HECW2 的表达水平越高, 胃腺癌中基质细胞和免疫细胞的浸润丰度越高。综上结果提示, HECW2 表达水平与胃腺癌组织免疫细胞浸润丰度密切相关。



A: TIMER 数据库分析 HECW2 表达水平与免疫细胞评分的相关性; B: 通过 Cibersort 数据库分析胃腺癌中 HECW2 的表达水平与基质评分、免疫评分和免疫基质联合评分之间的相关性

图4 胃腺癌组织中 HECW2 表达水平与免疫细胞浸润的关系

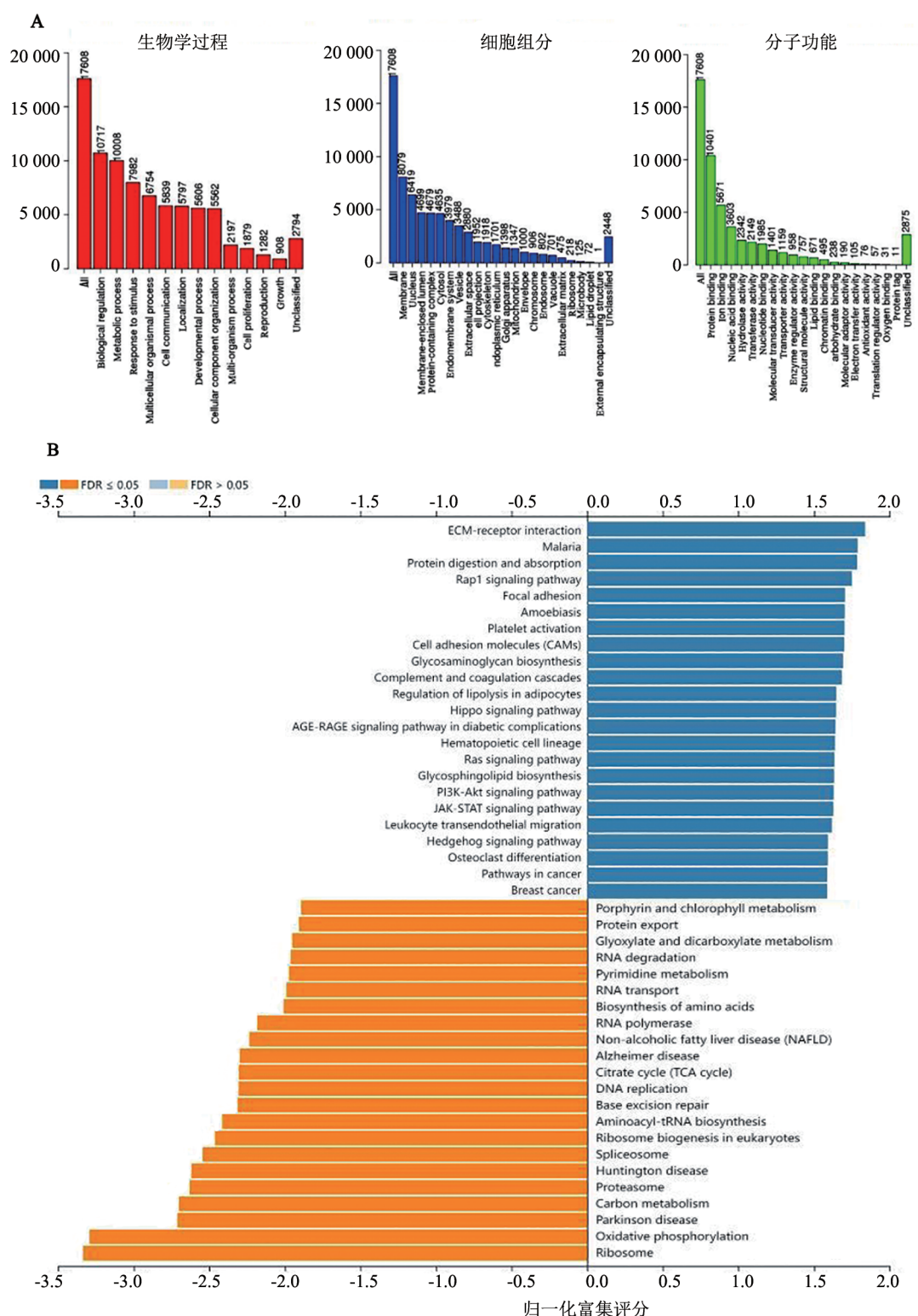
2.5 胃腺癌中 HECW2 的生物学功能及其相关信号通路

如图 5A 所示, GO 功能分析表明 HECW2 在生物学过程上主要集中于生物调节和代谢过程等;

HECW2 基因产物在执行功能时所处细胞成分的结构位置主要集中于膜和核等部位; HECW2 基因或基因产物的分子功能主要集中于蛋白质结合和离子结

合等方面。KEGG 信号通路富集结果表明,胃腺癌中 HECW2 正相关通路主要富集于细胞外基质受体相

互作用、黏着斑及细胞黏附分子等;HECW2 负相关通路主要富集于核糖体和氧化磷酸化等过程(图 5B)。



A:HECW2 在胃腺癌中的 GO 功能分析;B:HECW2 在胃腺癌中的 KEGG 信号通路富集分析

图 5 HECW2 在胃腺癌中的 GO 功能分析与 KEGG 信号通路富集分析

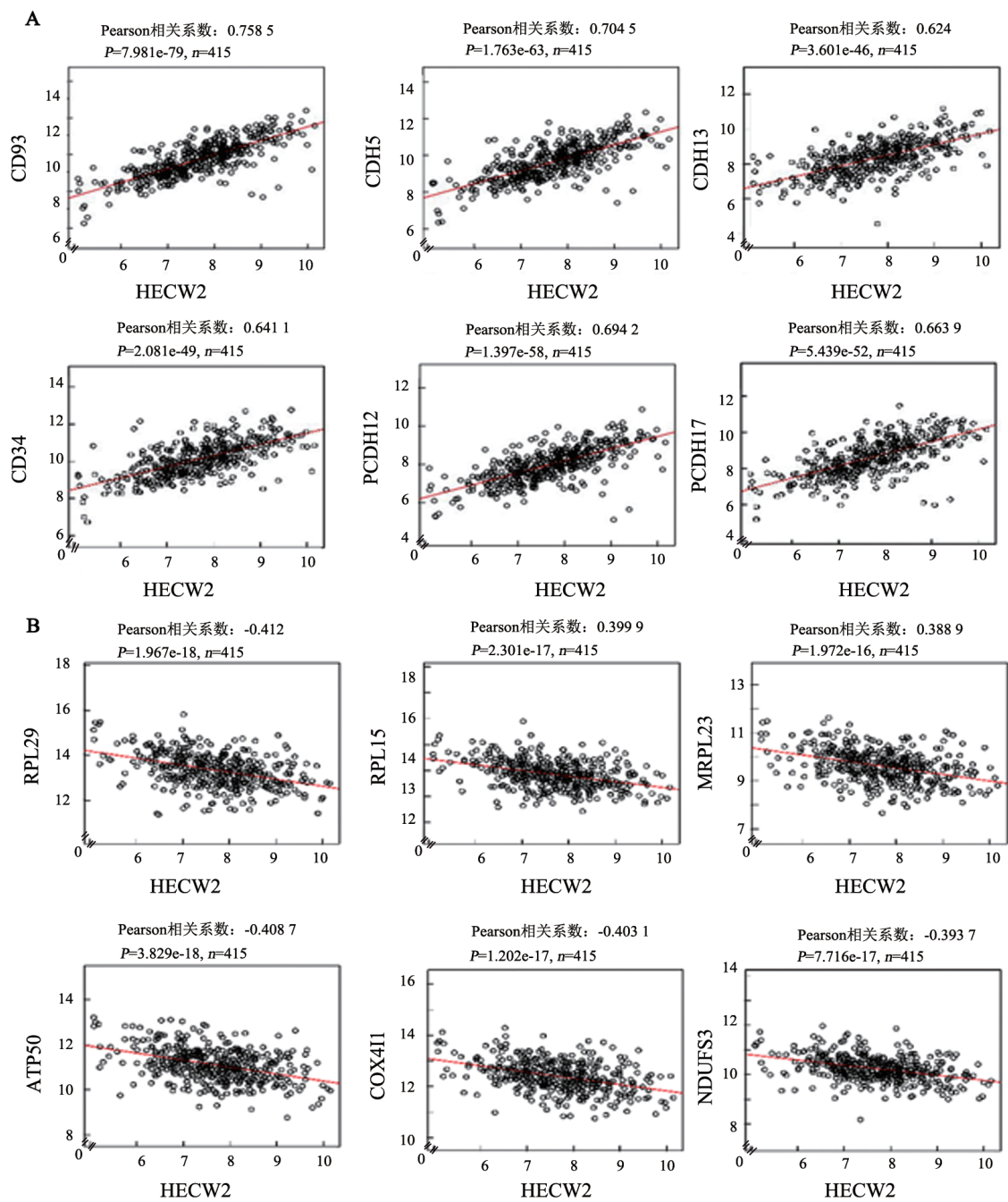
2.6 胃腺癌中与 HECW2 水平呈正、负相关的基因

通过 LinkedOmics 数据库分析胃腺癌中与 HECW2 表达水平相关的基因。如图 6A 所示,胃腺

癌中与 HECW2 水平呈显著正相关的基因有 CD93、CD34、CDH5、CDH13、PCDH12、PCDH17 等,以上这些分子均与细胞黏附密切相关;考虑到胃腺癌中

HECW2 相关通路主要富集于细胞外基质受体相互作用、黏着斑和细胞黏附分子等,推测 HECW2 可能通过正调控以上分子从而促进胃腺癌的生长和转移。如图 6B 所示,胃腺癌中与 HECW2 水平呈负相

关的基因有 RPL29、RPL15、MRPL23 等核糖体相关基因和 ATP5D、COX4I1、NDUFS3 等氧化磷酸化相关基因,这与胃腺癌中 HECW2 与核糖体和氧化磷酸化相关通路呈负相关是一致的。



A: CD93、CD34、CDH5、CDH13、PCDH12、PCDH17 与 HECW2 呈正相关的线性图;
B: RPL29、RPL15、MRPL23 和 ATP5D、COX4I1、NDUFS3 与 HECW2 呈负相关的线性图

图 6 胃腺癌中与 HECW2 呈正(A)和负(B)相关的基因

3 讨论

胃腺癌的发生率约占胃癌的95%,其发病机制尚未完全阐明。目前关于 HECW2 与肿瘤相关的功能和调控机制的报道较少,且主要聚焦于神经发育障

碍与智力障碍方面^[7-8]。有研究^[9-12]提示,HECW2 可能在肿瘤进展中发挥重要作用,但目前鲜有关于 HECW2 在胃腺癌中作用的相关报道。泛癌分析结果表明,胃腺癌和结肠癌等癌组织中 HECW2 显著高表达,且 HECW2 表达水平与结肠癌患者 OS 呈显著

负相关。与此一致的是 LU 等^[13]的研究也表明, HECW2 在结直肠癌中呈显著高表达。另有报道^[11,15-16]指出, HECW2 可能通过泛素化修饰核纤层蛋白 B1 使其发生蛋白酶体降解, 进而促进结直肠癌的发生发展。HECW2 可通过介导 ATG5 的非自噬作用激活 NOTCH1 通路, 进而正向调控脂多糖诱导的 EMT^[12]; 而 NOTCH1 信号通路的异常激活和 EMT 均与结直肠癌预后不良显著相关^[17-18]。另外, 本研究发现 HECW2 在宫颈癌组织中显著低表达。而有报道^[9,13]称宫颈癌组织中 HECW2 显著高表达, 其可能是人乳头瘤病毒的潜在致癌因子造成。鉴于 HECW2 在肿瘤中的作用及分子机制研究较少, 且宫颈癌的发生发展是一个极其复杂的过程, HECW2 在宫颈癌中的调控机制还需进一步深入探究。

肿瘤微环境已成为治疗多种恶性肿瘤的潜在方向, 除肿瘤细胞外还包括基质细胞和免疫细胞等非肿瘤细胞成分^[19-20]。YAO 等^[21]研究结果表明, CD4⁺T 细胞是胃癌中的主要浸润免疫细胞。与此一致, 本研究发现胃腺癌组织中 CD4⁺T 细胞浸润丰度随 HECW2 表达水平升高而升高, 且除 CD4⁺T 细胞外, 巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的浸润丰度也会随 HECW2 表达水平的升高而升高, 提示 HECW2 与胃腺癌免疫浸润密切相关。此外, 本研究发现胃腺癌中 HECW2 相关的信号通路主要富集于细胞外基质相互作用、细胞黏附等方面。与此一致, 与 HECW2 水平呈正相关的基因有 CD93、CD34、CDH5、CDH13、PCDH12、PCDH17 等, 而这些基因均与细胞黏附相关^[22-26]。由此推测, HECW2 可能通过正向调控以上分子来促进胃腺癌细胞的迁移、侵袭, 进而介导胃腺癌的转移。另一方面发现, 胃腺癌中与 HECW2 负相关的通路主要富集于氧化磷酸化上; 相应地, 氧化磷酸化相关基因 ATP5D、COX4I1、NDUFS3 等与 HECW2 表达呈显著负相关。有研究^[27-29]表明, 正常分化的细胞主要依靠氧化磷酸化为细胞供能, 而大多数肿瘤细胞则依赖有氧糖酵解, 这一现象被称为 Warburg 效应。结合本研究结果, 推测 HECW2 可能通过负调控 ATP5D、COX4I1、NDUFS3 等基因抑制胃腺癌细胞中的氧化磷酸化过程, 使得胃腺癌细胞主要依赖有氧糖酵解来快速生成 ATP, 以满足自身快速增殖的需求。

综上, HECW2 在胃腺癌中显著高表达且与胃腺癌预后不良、免疫细胞浸润密切相关, 提示其可能作为促癌因子介导胃腺癌的发生发展, 并具有成为胃腺癌新的预后标志物和治疗靶点的潜力。本研究阐明了 HECW2 在胃腺癌中的表达及其临床意义, 但并未揭示其具体的调控作用及分子机制。今后将通过

体内实验进一步探讨此问题, 从而为胃腺癌的致病机制研究及其靶向治疗提供实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] HUMPHREYS L M, Smith P, CHEN Z Y, *et al.* The role of E3 ubiquitin ligases in the development and progression of glioblastoma[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 522-537. DOI: 10.1038/s41418-020-00696-6.
- [3] CHAN C H, LI C F, YANG W L, *et al.* The Skp2-SCF E3 ligase regulates Akt ubiquitination, glycolysis, herceptin sensitivity, and tumorigenesis[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1098-111. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.065.
- [4] ZHANG Y, XU J, FU H, *et al.* UBE3C promotes proliferation and inhibits apoptosis by activating the β -catenin signaling via degradation of AXIN1 in gastric cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2): 285-293. DOI: 10.1093/carcin/bgaa098.
- [5] ZHU Z Y, WANG Y, ZHANG C H, *et al.* TRIM25 blockade by RNA interference inhibited migration and invasion of gastric cancer cells through TGF- β signaling[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19070[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754079/>. DOI: 10.1038/srep19070.
- [6] YAO Y Y, LIU Z, HUANG S S, *et al.* The E3 ubiquitin ligase, FBXW5, promotes the migration and invasion of gastric cancer through the dysregulation of the Hippo pathway[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 79[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210431/>. DOI: 10.1038/s41420-022-00868-y.
- [7] BERKO E R, CHO M T, ENG C, *et al.* De novo missense variants in HECW2 are associated with neurodevelopmental delay and hypotonia[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(2): 84-86. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103943.
- [8] ACHARYA A, KAVUS H, DUNN P, *et al.* Delineating the genotypic and phenotypic spectrum of HECW2-related neurodevelopmental disorders [J/OL] *J Med Genet*, 2021, 2021-107871[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321324/>. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-107871.
- [9] FENG Y C, WANG S Y, Zhang Y, *et al.* Genome-wide profiling of human papillomavirus DNA integration into human genome and its influence on PD-L1 expression in Chinese Uygur cervical cancer women[J/OL]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 6284960[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411801/>. DOI: 10.1155/2020/6284960.
- [10] WEI B, GU J, DUAN R, *et al.* Transcriptome analysis of large to giant congenital melanocytic nevus reveals cell cycle arrest and immune evasion: identifying potential targets for treatment[J/OL]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8512200[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34912899/>. DOI: 10.1155/2021/8512200.
- [11] KRISHNAMOORTHY V, KHANNA R, PARNAIK V K. E3 ubiquitin ligase HECW2 targets PCNA and lamin B1[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(8): 1088-1104. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.05.008.
- [12] YANG L, HAN B, ZHANG Y, *et al.* Engagement of circular RNA

- HECW2 in the nonautophagic role of ATG5 implicated in the endothelial-mesenchymal transition[J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 404-418. DOI:10.1080/15548627.2017.1414755.
- [13] LU L, HU S H, WEI R F, *et al.* The HECT type ubiquitin ligase NEDL2 is degraded by anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C)-Cdh1, and its tight regulation maintains the metaphase to anaphase transition[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(50): 35637-35650. DOI:10.1074/jbc.M113.472076.
- [14] FENG Y, LI F, YAN J, *et al.* Pan-cancer analysis and experiments with cell lines reveal that the slightly elevated expression of DLGAP5 is involved in clear cell renal cell carcinoma progression [J/OL]. *Life Sci*, 2021, 287: 120056[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687756/>. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120056.
- [15] LIU L, WANG J, SHI L, *et al.* β -Asarone induces senescence in colorectal cancer cells by inducing lamin B1 expression[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(6): 512-520. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.12.008.
- [16] IZDEBSKA M, GAGAT M, GRZANKA A. Overexpression of lamin B1 induces mitotic catastrophe in colon cancer LoVo cells and is associated with worse clinical outcomes[J]. *Inter J Oncol*, 2018, 52(1): 89-102. DOI:10.3892/ijo.2017.4182. Epub 2017 Nov 1.
- [17] JACKSTADT R, VAN HOOFF S R, LEACH J D, *et al.* Epithelial NOTCH signaling rewires the tumor microenvironment of colorectal cancer to drive poor-prognosis subtypes and metastasis[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 36(3): 319-336.e7[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526760/>. DOI:10.1016/j.ccell.2019.08.003.
- [18] WEI R, XIAO Y, SONG Y, *et al.* FAT4 regulates the EMT and autophagy in colorectal cancer cells in part *via* the PI3K-AKT signaling axis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 112 [2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30832706/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1043-0.
- [19] RIHAWI K, RICCI A D, RIZZO A, *et al.* Tumor-associated macrophages and inflammatory microenvironment in gastric cancer: novel translational implications[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3850 [2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916915/>. DOI: 10.3390/ijms22083805.
- [20] LI C, TEIXEIRA A F, ZHU H J, *et al.* Cancer associated-fibroblast-derived exosomes in cancer progression[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 154[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34852849/>. DOI:10.1186/s12943-021-01463-y.
- [21] YAO F, ZHAN Y, PU Z, *et al.* LncRNAs target ferroptosis-related genes and impair activation of CD4⁺ T Cell in gastric cancer[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 797339[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966745/>. DOI:10.3389/fcell.2021.797339.
- [22] LUGANO R, VEMURI K, YU D, *et al.* CD93 promotes beta1 integrin activation and fibronectin fibrillogenesis during tumor angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3280-3297. DOI: 10.1172/JCI97459.
- [23] KAPOOR S, SHENOY S P, BOSE B. CD34 cells in somatic, regenerative and cancer stem cells: Developmental biology, cell therapy, and omics big data perspective[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5-6): 3058-3069. DOI: 10.1002/jcb.29571.
- [24] WANG M, LONG K, LI E, *et al.* DNA polymerase beta modulates cancer progression *via* enhancing CDH13 expression by promoter demethylation[J]. *Oncogene*, 2020, 39(33): 5507-5519. DOI: 10.1038/s41388-020-1386-1.
- [25] HIGUCHI K, INOKUCHI M, TAKAGI Y, *et al.* Cadherin 5 expression correlates with poor survival in human gastric cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(3): 217-221. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203640.
- [26] RAMPON C, PRANDINI M H, BOUILLLOT S, *et al.* Protocadherin 12 (VE-cadherin 2) is expressed in endothelial, trophoblast, and mesangial cells[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 302(1): 48-60. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.08.024.
- [27] LU J, TAN M, CAI Q. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt A): 156-164. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.04.001.
- [28] LIU Y, ZHANG Z, WANG J, *et al.* Metabolic reprogramming results in abnormal glycolysis in gastric cancer: a review[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1195-1204[2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863087/>. DOI:10.2147/OTT.S189687.
- [29] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-33. DOI: 10.1126/science.1160809.

[收稿日期] 2022-05-21

[修回日期] 2022-07-12

[本文编辑] 向正华,沈志超