

CHD1L在结肠癌中表达与沉默对人结肠癌细胞迁移与侵袭的影响

邓云刚, 黄文峰, 赖剑, 刘晓平, 邓龙颖, 章新华

邓云刚, 赖剑, 刘晓平, 邓龙颖, 章新华, 赣南医学院第一附属医院胃肠外科 江西省赣州市 341000
黄文峰, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

邓云刚, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础和临床研究。
作者贡献分布: 此课题由邓云刚设计; 研究过程由黄文峰、赖剑、刘晓平、邓龙颖及章新华操作完成; 研究所需标本由邓龙颖与章新华收集; 荧光定量PCR、免疫组织化学和Western blot由邓云刚完成; Transwell实验和划痕实验由赖剑与刘晓平完成; 数据分析由邓云刚与黄文峰完成; 本论文写作由邓云刚完成。

通讯作者: 邓云刚, 主治医师, 341000, 江西省赣州市青年路23号, 赣南医学院第一附属医院胃肠外科。

dengyungang123456@163.com

电话: 0797-8266021

收稿日期: 2014-07-22 修回日期: 2014-08-21

接受日期: 2014-09-03 在线出版日期: 2014-10-18

Role of CHD1L in migration and invasion of human colon cancer cells

Yun-Gang Deng, Wen-Feng Huang, Jian Lai,
Xiao-Ping Liu, Long-Ying Deng, Xin-Hua Zhang

Yun-Gang Deng, Jian Lai, Xiao-Ping Liu, Long-Ying Deng, Xin-Hua Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Wen-Feng Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yun-Gang Deng, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan University, 23 Qingnian Road, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. dengyungang123456@163.com

Received: 2014-07-22 Revised: 2014-08-21

Accepted: 2014-09-03 Published online: 2014-10-18

Abstract

AIM: To examine the expression of chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like gene (*CHD1L*) in colorectal cancer and to investigate its role in colorectal cancer cell migration and invasion.

METHODS: The expression of CHD1L in colorectal cancer and adjacent tissues was detected by fluorescence quantitative PCR and Western blot. The migration and invasion abilities

of colorectal cancer cells overexpressing or underexpressing CHD1L were examined by scratch-wound migration and transwell invasion assays.

RESULTS: CHD1L mRNA and protein expression in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in matched adjacent tissues. CHD1L in colon cancer cell lines also showed high expression. Transfection with CHD1L-shRNA in LOVO and DLD-1 cells significantly reduced the expression of CHD1L mRNA and protein, and inhibited the invasion and migration of cancer cells. *In vivo* experiments further showed that knockdown of CHD1L dramatically decreased the incidence of intrahepatic and lung metastases.

CONCLUSION: CHD1L is highly expressed in colorectal cancer tissues and cells, and it plays an important role in colorectal cancer invasion and migration. CHD1L may become a new target for treatment of colorectal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CHD1L; Colorectal cancer; Invasion; Migration; Target

Deng YG, Huang WF, Lai J, Liu XP, Deng LY, Zhang XH. Role of CHD1L in migration and invasion of human colon cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(29): 4415-4423 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4415>

摘要

目的: 分析chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like gene (*CHD1L*)基因在结直肠癌组织中的表达情况及*CHD1L*基因表达对结直肠癌细胞侵袭和转移能力的影响。

方法: 收集结直肠癌患者癌和癌旁组织, 通过荧光定量PCR、免疫组织化学及Western blot

背景资料
结直肠癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 而转移性结直肠癌患者的生存率明显下降, chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like gene (*CHD1L*)是最近发现与多种肿瘤的起始、恶性进展治疗及化疗耐药等有着密切的关系, 因此, 研究在结直肠癌中*CHD1L*的作用机制十分重要。

同行评议者
李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

研发前沿

近年来,结直肠癌发病率呈逐年上升和年轻化趋势,病死率居高不下,其死亡的主要原因是局部侵袭和远处转移,研究结直肠癌的靶向治疗疗效具有重要意义,但仅部分患者获益,因此,寻找新的合适的标志物对治疗结直肠癌有着至关重要的意义。

检测CHD1L的表达情况,运用Transwell实验、划痕实验研究CHD1L对结直肠癌细胞侵袭和转移能力的影响。

结果: CHD1L mRNA和蛋白在结直肠癌组织中表达水平显著高于与之对应的癌旁组织,差异有统计学意义;此外,结肠癌细胞株中CHD1L的表达普遍呈现高表达。结肠癌细胞LOVO和DLD-1中转染shRNA-CHD1L后,可以明显降低CHD1L的mRNA和蛋白的表达,同时明显抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移能力。体内实验进一步发现降低SW620细胞中CHD1L的表达可以明显抑制肿瘤的肝、肺转移。

结论: CHD1L在结直肠癌组织和细胞中呈现高表达,CHD1L在结直肠癌的侵袭和转移过程中发挥重要作用。CHD1L有可能成为治疗结直肠癌的新的靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: CHD1L; 结直肠癌; 侵袭; 迁移; 靶点

核心提示: Chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like gene(*CHD1L*) 在结直肠癌组织中mRNA水平及蛋白水平都呈现过表达,选用4种结肠癌细胞株中CHD1L水平也都呈现过表达。检测到干扰CHD1L的LOVO、DLD-1两种细胞侵袭转移能力下降,观察到裸鼠成瘤实验干扰CHD1L组侵袭转移较对照组降低。在结直肠癌患者的侵袭转移中CHD1L发挥了重要的作用。

邓云刚, 黄文峰, 赖剑, 刘晓平, 邓龙颖, 章新华. CHD1L在结直肠癌中表达与沉默对人结肠癌细胞迁移与侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(29): 4415-4423 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4415>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是人类最常见的恶性肿瘤之一,结直肠癌的死亡率位居恶性肿瘤的第2位^[1-4]。即使随着外科手术及新辅助化疗等诊疗技术的提高,结肠癌根治术后的5年生存率有所提高,但病死率仍然居高不下,其死亡的主要原因是局部侵袭和远处转移^[5,6]。Chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like gene(*CHD1L*)是从人体肝癌细胞的染色体1q21区分离并克隆的一个新基因,该基因又被称为

amplified in liver cancer 1(*ALC1*)^[7-9]。CHD1L属于SNF2类家族,SNF2蛋白家族在转录调控、染色质重构、调节蛋白-DNA结合等方面起十分重要的作用^[10]。CHD1L作为SNF2家族蛋白一员,CHD1L蛋白可能在肿瘤的侵袭转移中发挥了重要的作用^[9-12]。He等^[8]和Tian等^[9]报道在卵巢癌转移组织中CHD1L的阳性表达可以明显缩短患者的生存期。另外,研究报道在肝癌患者中CHD1L的表达情况与临床病理特征如肿瘤的微卫星灶形成、肿瘤的分期、血管浸润和生存时间存在显著相关^[13-15],本实验主要探讨结直肠癌中CHD1L的表达情况,以及对结直肠癌细胞侵袭和转移的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集100例结直肠癌及对应癌旁组织标本,所有标本均经病理学检查确诊,年龄50-78岁。所有患者术前均未接受放化疗。其中男66例,女34例,患者平均年龄64岁±2.9岁,标本收集后立即液氮保存。以上标本采集均由患者本人知情同意并通过医院伦理委员会审核通过。结直肠癌细胞株SW620、SW480、DLD-1、LOVO细胞由本实验室保存;DMEM及L-15培养液培养基(Gibco)、shRNA-CHD1L质粒(上海吉玛公司)、胎牛血清(Gibco)、脂质体Lipfectamine™ 2000(Invitrogen)、总蛋白提取试剂盒(普利莱)、兔抗人单克隆CHD1L抗体(proteintech)、β-actin(全土金);荧光定量PCR分析仪7500(ABI公司)、一步法RT反转录试剂盒(TaKaRa)、BCA法蛋白测定试剂盒(碧云天);荧光定量所用引物由上海生工合成。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测: 将收集的结直肠癌患者的癌组织和癌旁组织制成石蜡切片后置于67℃烘箱中,烘片2 h,用pH 7.4的PBS冲洗3次,取一定量柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0),加热至沸腾,将脱蜡水化后的组织切片置于耐高温塑料切片架上,放入已沸腾的缓冲液中,微波处理10 min,取出微波盒流水自然冷却,从缓冲液中取出玻片,先用蒸馏水冲洗两次, PBS冲洗。每张切片加1滴3% H₂O₂,室温下孵育10 min, PBS冲洗3次。去PBS液,每张切片加1滴相应的第一抗体,室温下孵育2 h。PBS冲洗,每张切片加1滴聚合物增强剂,室温下孵育20 min。每张切片加1滴酶标抗鼠/兔聚合物,室温下孵育30 min。

去PBS液, 每张切片加1滴新鲜配制的DAB液(二氨基联苯胺), 显微镜下观察5 min. 苏木素复染, 0.1% HCl分化, 自来水冲洗, 蓝化, 切片经梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封固, 晾干后观察.

1.2.2 细胞培养及转染: 在37 °C、5%CO₂条件下, SW480、SW620细胞选用含10%胎牛血清的Leibovitz's L-15培养液, DLD1、LOVO选用含10%胎牛血清的DMEM培养液, 根据细胞生长的情况, 进行细胞的传代和冻存. 待细胞数量达到70%-90%, 按照新型脂质体Lipofectamine™ 2000转染试剂说明用不含10%胎牛血清的DMEM培养液进行转染, 于转染4-6 h后更换含有10%胎牛血清的培养液中继续培养24-36 h.

1.2.3 RNA的提取与保存: 将收集的结直肠癌组织和癌旁组织放置研钵中加入液氮进行研磨, 放入加有1 mL TRIzol的DEPC处理后的EP管(如在细胞中提取, 用PBS清洗细胞后将、加入1 mL TRIzol, 反复吹打后移入EP管中), 静置后加入氯仿0.2 mL, 混匀后室温静置5 min, 12000 g离心15 min, 小心吸取上层液体, 不可触及红色液体, 加入0.5 mL异丙醇, 静置15 min, 12000 g离心15 min, 弃上清, 加无水乙醇1 mL混匀, 12000 g离心10 min, 弃上清, DEPC水溶解. 琼脂糖凝胶电泳检测RNA完整性, -80 °C保存.

1.2.4 实时荧光定量PCR检测CHD1L mRNA的表达: 提取组织或细胞中的总RNA, 实时荧光定量检测CHD1L mRNA的表达情况. 首先提取的组织或细胞中的RNA进行逆转录成cDNA, 反应体系为20 μL, 反应条件为: 16 °C 30 min, 45 °C 30 min, 85 °C 5 min. 将获得的cDNA运用SYBR Green法检测, 反应条件: 94 °C 15 min; 94 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 共40个循环, 最后72 °C延伸7 min. 在每个循环的最后增加溶解曲线. 每组样品重复3次, 实验重复3次, 统计分析CHD1L mRNA表达情况.

1.2.5 Western blot检测CHD1L蛋白的表达情况: 提取组织和细胞中的总蛋白, 通过BCA法检测获得蛋白的浓度, 对所有标本进行分类处理. 制作SDS-PAGE凝胶后, 将获得蛋白加入SDS缓冲液中, 上样, 待溴酚蓝跑至底部, 进行转膜后通过封闭、免疫反应观察CHD1L表达情况. 统计分析CHD1L蛋白的表达情况.

1.2.6 Transwell侵袭实验和划痕实验检测细胞侵袭和迁移能力: 侵袭实验: DLD-1、LOVO和

SW480、SW620分别细胞转染shRNA-CHD1L质粒后, 将转染后的细胞计数后分别加入相同数量的已经准备好的Transwell小室中(铺Matrigel胶). 细胞的取出Transwell小室吸除培养基, 利用棉签擦净Transwell小室滤膜上层未穿过滤膜的细胞, 将小室浸入结晶紫染色中染色20 min, 采用蒸馏水冲洗, 实验中每组每次同时做3个重复小室, 显微镜观察, 对细胞计数, 统计分析. 划痕实验: 制备LOVO、SW620细胞悬液, 通过细胞计数, 种植相同数量LOVO、SW620细胞于细胞皿, 培养过夜后细胞均匀成单层铺满于每孔中, 进行划痕, 每孔划痕粗细均匀, PBS清洗划痕脱离下来的细胞, 放入37 °C、5%CO₂培养箱中继续培养, 细胞培养箱中培养, 分别在0、12、24 h倒置显微镜下观察细胞划痕的愈合情况.

1.2.7 活体内检测CHD1L对SW620细胞侵袭迁移能力的影响: 将30只(4-5周龄)裸鼠饲养于无菌环境下. 取对数期生长的稳定低表达CHD1L的SW620细胞(约 2×10^6 个)制成150 μL细胞悬液, 麻醉小鼠后, 运用微量注射器接种于裸鼠回盲部, 饲养9-10 wk后处死裸鼠, 取瘤称质量. 经甲醛固定、石蜡包埋、HE染色后, 在光镜下观察腹腔中肿瘤组织和肝肺转移的肿瘤的病理学特征.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件, 数据以mean±SD表示, 癌及癌旁组织比较采用配对样本t检验, 多组均数之间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD-t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 结直肠癌患者癌组织和癌旁组织中CHD1L mRNA的表达 运用实时荧光定量PCR检测100例结直肠癌患者癌和癌旁组织中CHD1L的表达情况, 结果发现: 结直肠癌组织CHD1L mRNA的表达明显高于相对应的正常癌旁组织, 结果有统计学意义($P < 0.05$); 免疫组织化学检测结果发现: CHD1L蛋白在77%(77/100)病例的结直肠癌组织呈高表达, 而仅有11%(11/100)的癌旁组织中呈高表达, 两者差别有统计学意义. 此外, Western blot结果进一步发现结直肠癌组织中CHD1L蛋白呈过表达, 结果与免疫组织化学结果一致(图1, 2).

2.2 CHD1L基因在结直肠癌细胞系中的表达情

相关报道
He等报道在卵巢癌转移组织中CHD1L的阳性表达可以明显缩短患者的生存期. 另外, 研究报道在肝癌患者中CHD1L的表达情况与临床病理特征如肿瘤的微卫星灶形成、肿瘤的分期、血管浸润和生存时间存在显著相关.

创新盘点
本文较全面的研究了CHD1L在结直肠癌患者中的表达情况,通过体外和体内证实CHD1L促进结直肠癌的转移。

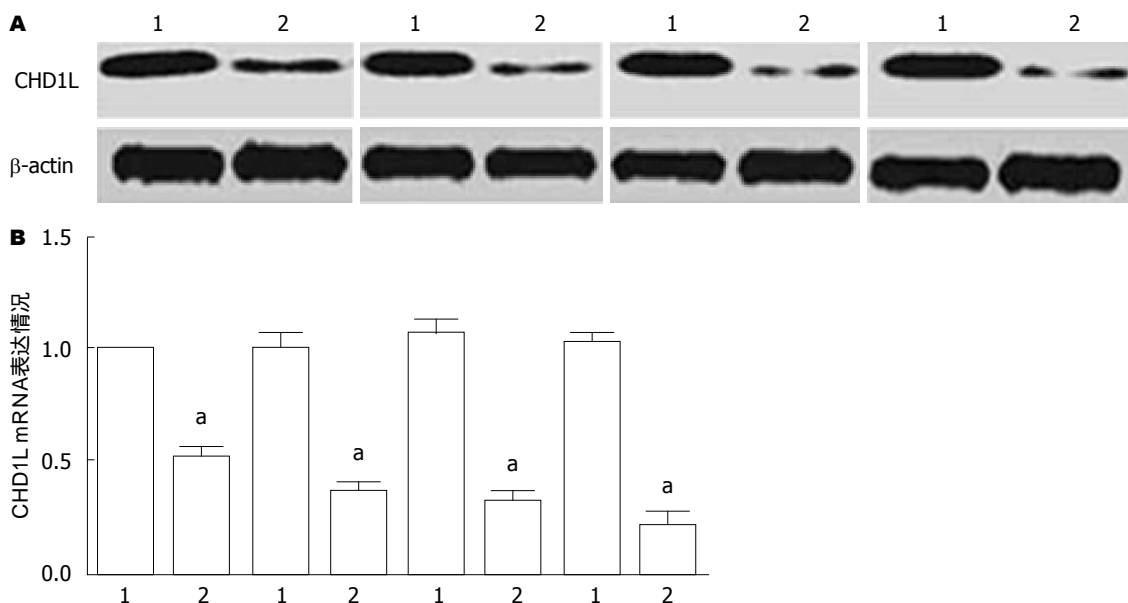


图1 结直肠癌组织及对应的癌旁组织中CHD1L蛋白和mRNA的表达。A: CHD1L蛋白的表达; B: CHD1L mRNA的表达。1: 结肠癌组织; 2: 结肠癌旁组织。^a $P < 0.05$ vs 结肠癌组织。

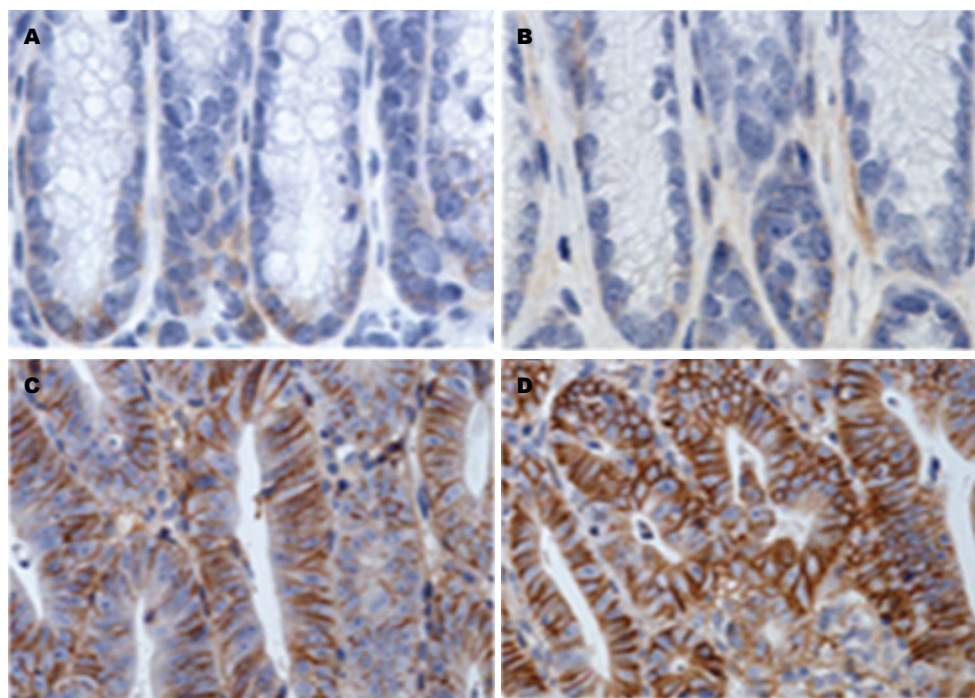


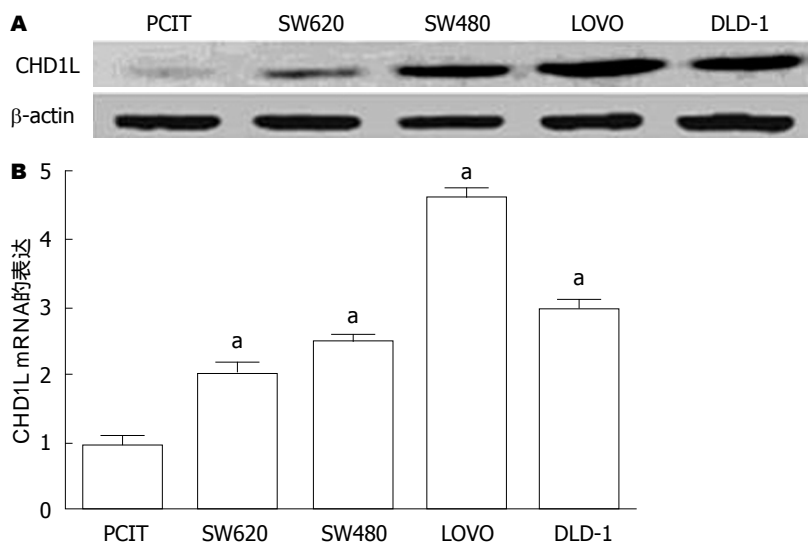
图2 免疫组织化学检测结直肠癌组织及对应的癌旁组织中CHD1L的表达(×400)。A, B: 癌旁组织免疫组织化学; C, D: 结直肠癌组织免疫组织化学。

况 实时荧光定量PCR和Western blot结果发现CHD1L在四种结直肠癌细胞系中的表达比正常癌旁组织高,其中LOVO的CHD1L的表达量最高,SW620的表达量相对较低(图3)。

2.3 Transwell侵袭实验观察抑制CHD1L的表达对结直肠癌细胞侵袭能力的影响 Transwell侵袭实验结果显示: 转染干扰CHD1L质粒的

DLD-1、LOVO细胞侵袭能力较对照组明显降低($P < 0.05$)(图4)。

2.4 划痕实验检测抑制CHD1L基因表达对结直肠癌细胞迁移能力的影响 采用划痕实验检测LOVO、DLD-1结肠癌细胞的迁移能力, 0、6、12 h后, 结果发现, 干扰CHD1L组细胞划痕的愈合率比对照组划痕愈合率明显下降, 差异具有统



应用要点
CHD1L在结直肠癌患者的侵袭转移中发挥了重要的作用, CHD1L可能成为治疗结直肠癌的一个新的靶点。

图 3 CHD1L基因在结直肠癌细胞SW620、SW480、LOVO和DLD-1中的表达情况. A: CHD1L蛋白的表达; B: CHD1L mRNA的表达. ^a $P < 0.05$ vs PCIT.

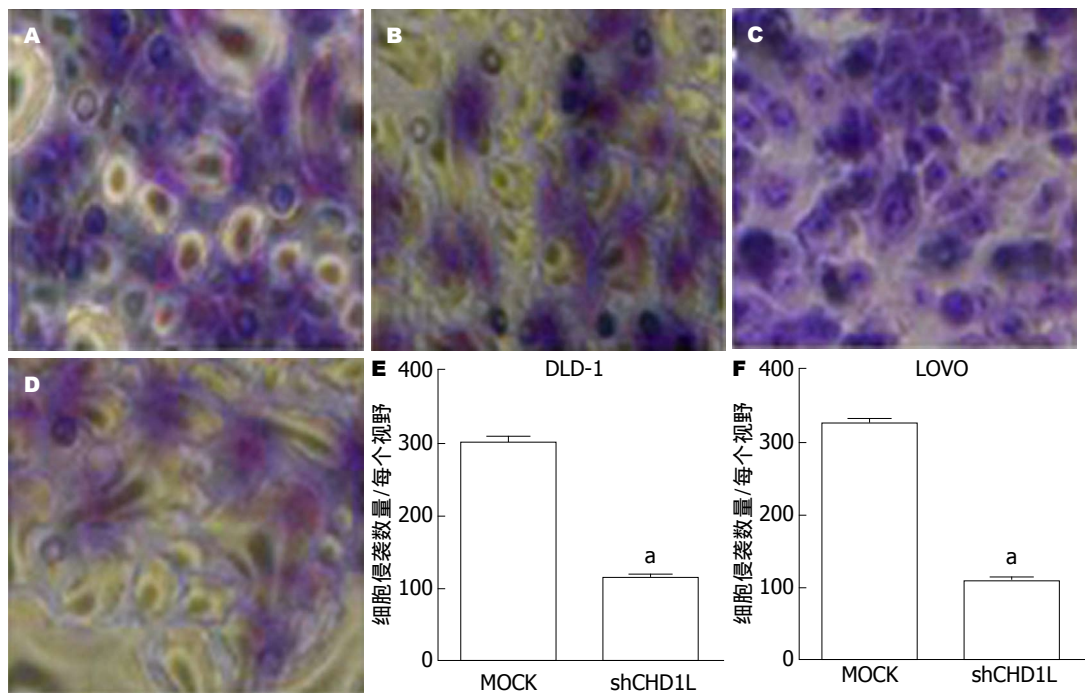


图 4 抑制CHD1L的表达对DLD-1和LOVO细胞侵袭能力的影响. A: 正常的DLD-1组($\times 400$); B: shCHD1L DLD-1组($\times 400$); C: 正常的LOVO组($\times 400$); D: shCHD1L LOVO组($\times 400$); E: DLD-1正常组与shCHD1L组细胞侵袭数量; F: LOVO正常组与shCHD1L组细胞侵袭数量. ^a $P < 0.05$ vs MOCK.

表 1 裸鼠正常组及shCHD1L组的肝肺转移情况

分组	肝转移	肺转移
MOCK	8/15	7/15
shCHD1L	0/15	1/15
P值	<0.01	<0.01

2.5 体内实验观察降低CHD1L的表达对结直肠癌细胞转移能力的影响 裸鼠体内实验结果发现降低CHD1L的表达裸鼠结肠癌发生肝及肺部的转移率明显低于正常对照($P < 0.05$)(表1, 图6, 7).

3 讨论

在我国, CRC发病率居恶性肿瘤的第4-6位, 占消

计学意义($P < 0.05$)(图5).

名词解释

CHD1L: 是从人体肝癌细胞的染色体1q21区分离并克隆的一个新基因, 该基因又被称为*ALCL1*(amplified in liver cancer 1). CHD1L属于SNF2类家族, SNF2蛋白家族在转录调控、染色质重构、调节蛋白-DNA结合等方面起十分重要的作用.

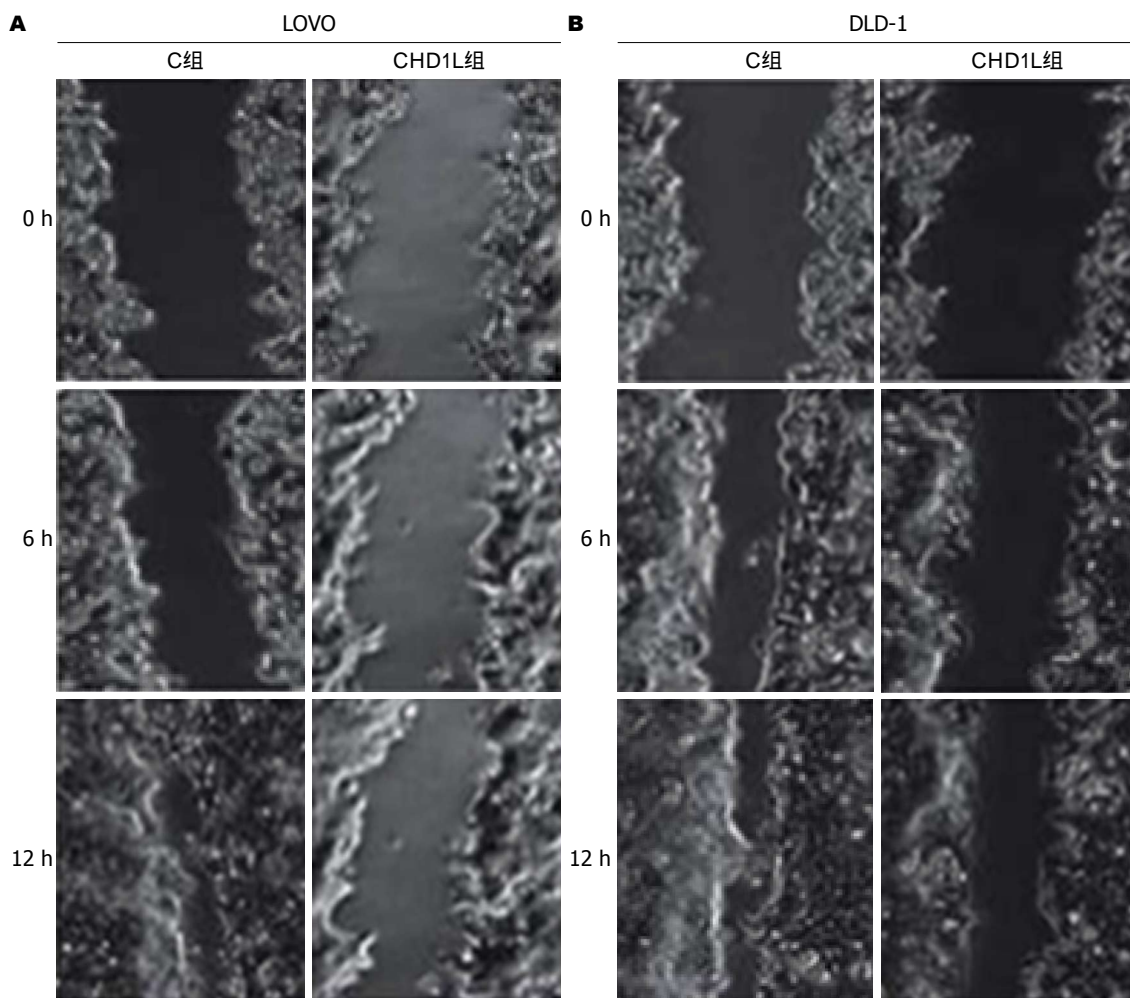


图 5 细胞划痕实验($\times 100$). A: LOVO结肠癌细胞干扰CHD1L; B: DLD-1结肠癌细胞干扰CHD1L. 观察到0、6、12 h 3个时间点的细胞划痕恢复率降低.

化系恶性肿瘤的第2-3位^[1-3]. 近年结直肠癌的发病率呈逐年上升和年轻化趋势, 结肠癌根治术后的5年生存率虽然有所提高, 但病死率仍然居高不下, 其死亡的主要原因是局部侵袭和远处转移^[16-20]. 肿瘤的转移是一个多步骤、多阶段、多基因参与的复杂的过程, 因此探讨结肠癌侵袭、转移相关基因有利于阐明结肠癌侵袭、转移的发生机制^[21-25].

CHD1L是香港大学关新元教授用染色体显微切割技术结合比较基因组杂交技术, 首次从人体肝癌细胞的染色体1q21区分离并克隆的一个新基因, 该基因又被称为*ALCL1*, 基因全长2980 bp, 编码89 kDa分子蛋白^[5-8]. 同源性比较和功能保守域分析结果显示, CHD1L属于SNF2类家族, 其编码的蛋白含有保守的 SNF2_N及解旋酶功能域. SNF2蛋白家族在转录调控、染色质重构、调节蛋白-DNA结合等方面起十分重要的作用^[8-10]. 作为SNF2家族蛋白一员, CHD1L蛋白

可能具有类似的调控基因转录的功能. 近年来, CHD1L在恶性肿瘤侵袭和转移中的作用受到研究者的日益重视^[26-30].

为了深入了解CHD1L在结肠癌发病过程中的具体作用及其对结肠癌细胞生物学行为的影响, 本次实验通过实时荧光定量、免疫组织化学和Western blot首次检测100例结直肠癌患者癌及癌旁组织中的CHD1L的表达情况, 以及在结直肠癌细胞和动物水平上检测降低CHD1L基因表达对结直肠癌细胞的侵袭和远处转移能力影响, 结果发现CHD1L在结直肠癌患者癌组织中的表达较癌旁高. Transwell实验、划痕实验及体内实验进一步证实降低CHD1L的表达可以明显抑制结肠癌细胞的侵袭和转移能力, 与研究报道CHD1L可以促进肝癌细胞的侵袭和转移的结果相一致^[16,17]. 然而CHD1L在结直肠癌中的作用机制我们将进一步研究探讨.

总之, CHD1L在结直肠癌中呈现过表达,

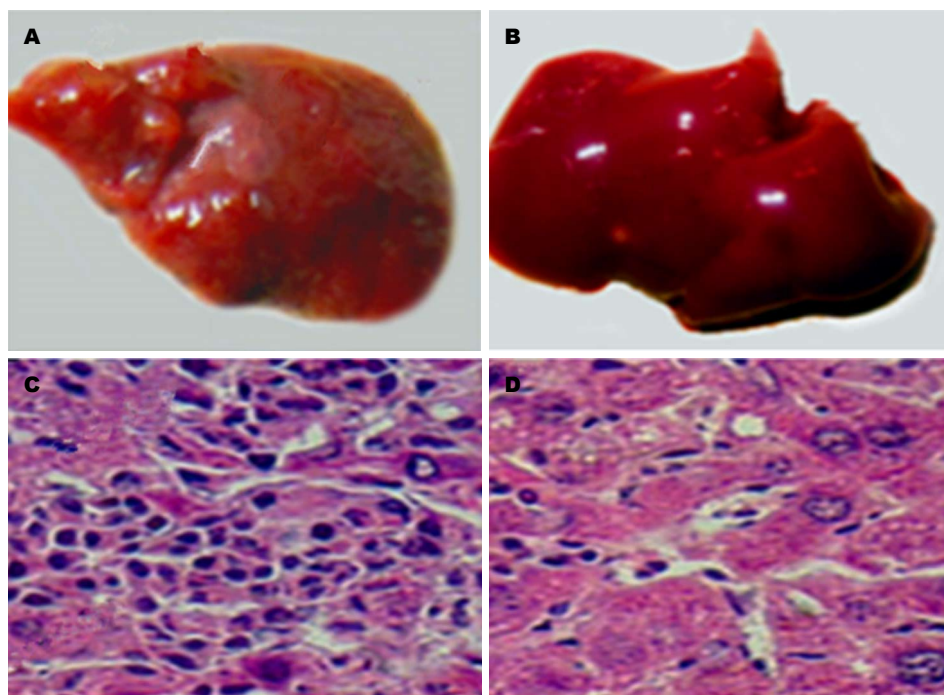


图 6 shCHD1L结肠癌细胞对裸鼠结肠癌远处肝转移的影响. A: 正常组裸鼠肝脏转移; B: shCHD1L组裸鼠肝脏转移; C: 正常组裸鼠肝脏组织(HE × 400); D: shCHD1L组裸鼠肝脏组织(HE × 400).

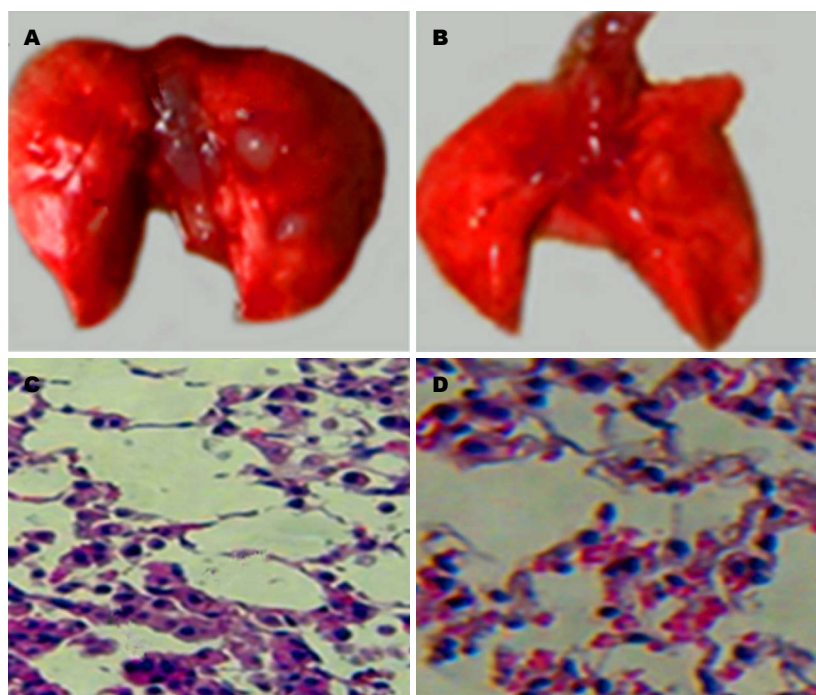


图 7 shCHD1L结肠癌细胞对裸鼠结肠癌远处肺转移的影响. A: 正常组裸鼠肺转移; B: shCHD1L组裸鼠肺转移; C: 正常组裸鼠肺组织(HE × 400); D: shCHD1L组裸鼠肺组织(HE × 400).

CHD1L在结直肠癌患者的侵袭转移中发挥了重要的作用, CHD1L可能成为治疗结直肠癌的一个新的靶点.

4 参考文献

1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.

Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249 [PMID: 19474385 DOI: 10.3322/caac.20006]
2 Naishadham D, Lansdorp-Vogelaar I, Siegel R, Cokkinides V, Jemal A. State disparities in colorectal cancer mortality patterns in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1296-1302 [PMID: 21737410 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0250]

同行评价
本文就CHD1L在结肠癌中的表达以及其对癌细胞侵袭转移的影响进行了相关的研究,有一定的创新性,实验设计合理,结论有指导意义.

- 3 Wan DS. [Epidemiologic trend of and strategies for colorectal cancer]. *Ai Zheng* 2009; 28: 897-902 [PMID: 19728903 DOI: 10.5732/cjc.008.10833]
- 4 Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21 [PMID: 11782440 DOI: 10.1101/gad.947102]
- 5 Eisen JA, Sweder KS, Hanawalt PC. Evolution of the SNF2 family of proteins: subfamilies with distinct sequences and functions. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 2715-2723 [PMID: 7651832 DOI: 10.1093/nar/23.14.2715]
- 6 Pazin MJ, Kadonaga JT. SWI2/SNF2 and related proteins: ATP-driven motors that disrupt protein-DNA interactions? *Cell* 1997; 88: 737-740 [PMID: 9118215 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81918-2]
- 7 Su Z, Zhao J, Xian G, Geng W, Rong Z, Wu Y, Qin C. CHD1L is a novel independent prognostic factor for gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 702-707 [PMID: 24258459 DOI: 10.1007/s12094-013-1136-8]
- 8 He WP, Zhou J, Cai MY, Xiao XS, Liao YJ, Kung HF, Guan XY, Xie D, Yang GF. CHD1L protein is overexpressed in human ovarian carcinomas and is a novel predictive biomarker for patients survival. *BMC Cancer* 2012; 12: 437 [PMID: 23020525 DOI: 10.1186/1471-2407-12-437]
- 9 Tian F, Xu F, Zhang ZY, Ge JP, Wei ZF, Xu XF, Cheng W. Expression of CHD1L in bladder cancer and its influence on prognosis and survival. *Tumour Biol* 2013; 34: 3687-3690 [PMID: 23807680 DOI: 10.1007/s13277-013-0951-4]
- 10 Chen L, Yuan YF, Li Y, Chan TH, Zheng BJ, Huang J, Guan XY. Clinical significance of CHD1L in hepatocellular carcinoma and therapeutic potentials of virus-mediated CHD1L depletion. *Gut* 2011; 60: 534-543 [PMID: 21068133 DOI: 10.1136/gut.2010.224071]
- 11 Hyeon J, Ahn S, Park CK. CHD1L Is a Marker for Poor Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Korean J Pathol* 2013; 47: 9-15 [PMID: 23482400 DOI: 10.4132/KoreanJ-Pathol.2013.47.1.9]
- 12 Ji X, Li J, Zhu L, Cai J, Zhang J, Qu Y, Zhang H, Liu B, Zhao R, Zhu Z. CHD1L promotes tumor progression and predicts survival in colorectal carcinoma. *J Surg Res* 2013; 185: 84-91 [PMID: 23746766 DOI: 10.1016/j.jss.2013.05.008]
- 13 Du X, An Y, Yu L, Liu R, Qin Y, Guo X, Sun D, Zhou S, Wu B, Jiang YH, Wang Y. A genomic copy number variant analysis implicates the MBD5 and HNRNP genes in Chinese children with infantile spasms and expands the clinical spectrum of 2q23.1 deletion. *BMC Med Genet* 2014; 15: 62 [PMID: 24885232 DOI: 10.1186/1471-2350-15-62]
- 14 Li N, Chen J. ADP-ribosylation: activation, recognition, and removal. *Mol Cells* 2014; 37: 9-16 [PMID: 24552704 DOI: 10.14348/molcells.2014.2245]
- 15 Singh HR, Ladurner AG. ACF takes the driver's seat. *Mol Cell* 2014; 55: 345-346 [PMID: 25105485 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.07.014]
- 16 Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134: 2513-2522 [PMID: 23852704 DOI: 10.1002/ijc.28384]
- 17 Bignell GR, Greenman CD, Davies H, Butler AP, Edkins S, Andrews JM, Buck G, Chen L, Beare D, Latimer C, Widaa S, Hinton J, Fahey C, Fu B, Swamy S, Dalglish GL, Teh BT, Deloukas P, Yang F, Campbell PJ, Futreal PA, Stratton MR. Signatures of mutation and selection in the cancer genome. *Nature* 2010; 463: 893-898 [PMID: 20164919 DOI: 10.1038/nature08768]
- 18 Chen L, Chan TH, Yuan YF, Hu L, Huang J, Ma S, Wang J, Dong SS, Tang KH, Xie D, Li Y, Guan XY. CHD1L promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis in mice and is associated with these processes in human patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 1178-1191 [PMID: 20335658 DOI: 10.1172/JCI40665]
- 19 Chen M, Huang JD, Hu L, Zheng BJ, Chen L, Tsang SL, Guan XY. Transgenic CHD1L expression in mouse induces spontaneous tumors. *PLoS One* 2009; 4: e6727 [PMID: 19701453 DOI: 10.1371/journal.pone.0006727]
- 20 Chen L, Hu L, Chan TH, Tsao GS, Xie D, Huo KK, Fu L, Ma S, Zheng BJ, Guan XY. Chromodomain helicase/adenosine triphosphatase DNA binding protein 1-like (CHD1l) gene suppresses the nucleus-to-mitochondria translocation of nur77 to sustain hepatocellular carcinoma cell survival. *Hepatology* 2009; 50: 122-129 [PMID: 19441106 DOI: 10.1002/hep.22933]
- 21 Westin SN, Broaddus RR. Personalized therapy in endometrial cancer: challenges and opportunities. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 1-13 [PMID: 22198566 DOI: 10.4161/cbt.13.1.18438]
- 22 Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Barker AD, Bell C, Bernabé RR, Bhan MK, Calvo F, Eerola I, Gerhard DS, Gutmacher A, Guyer M, Hemsley FM, Jennings JL, Kerr D, Klatt P, Kolar P, Kusada J, Lane DP, Laplace F, Youyong L, Nettekoven G, Ozenberger B, Peterson J, Rao TS, Remacle J, Schafer AJ, Shibata T, Stratton MR, Vockley JG, Watanabe K, Yang H, Yuen MM, Knoppers BM, Bobrow M, Cambon-Thomsen A, Dressler LG, Dyke SO, Joly Y, Kato K, Kennedy KL, Nicolás P, Parker MJ, Rial-Sebbag E, Romeo-Casabona CM, Shaw KM, Wallace S, Wiesner GL, Zeps N, Lichter P, Biankin AV, Chabannon C, Chin L, Clément B, de Alava E, Degos F, Ferguson ML, Geary P, Hayes DN, Hudson TJ, Johns AL, Kasprzyk A, Nakagawa H, Penny R, Piris MA, Sarin R, Scarpa A, Shibata T, van de Vijver M, Futreal PA, Aburatani H, Bayés M, Botwell DD, Campbell PJ, Estivill X, Gerhard DS, Grimmond SM, Gut I, Hirst M, López-Otín C, Majumder P, Marra M, McPherson JD, Nakagawa H, Ning Z, Puente XS, Ruan Y, Shibata T, Stratton MR, Stunnenberg HG, Swerdlow H, Velculescu VE, Wilson RK, Xue HH, Yang L, Spellman PT, Bader GD, Boutros PC, Campbell PJ, Flicek P, Getz G, Guigó R, Guo G, Haussler D, Heath S, Hubbard TJ, Jiang T, Jones SM, Li Q, López-Bigas N, Luo R, Muthuswamy L, Ouellette BF, Pearson JV, Puente XS, Quesada V, Raphael BJ, Sander C, Shibata T, Speed TP, Stein LD, Stuart JM, Teague JW, Totoki Y, Tsunoda T, Valencia A, Wheeler DA, Wu H, Zhao S, Zhou G, Stein LD, Guigó R, Hubbard TJ, Joly Y, Jones SM, Kasprzyk A, Lathrop M, López-Bigas N, Ouellette

- BF, Spellman PT, Teague JW, Thomas G, Valencia A, Yoshida T, Kennedy KL, Axton M, Dyke SO, Futreal PA, Gerhard DS, Gunter C, Guyer M, Hudson TJ, McPherson JD, Miller LJ, Ozenberger B, Shaw KM, Kasprzyk A, Stein LD, Zhang J, Haider SA, Wang J, Yung CK, Cros A, Liang Y, Gnaneshan S, Guberman J, Hsu J, Bobrow M, Chalmers DR, Hasel KW, Joly Y, Kaan TS, Kennedy KL, Knoppers BM, Lowrance WW, Masui T, Nicolás P, Rial-Sebbag E, Rodriguez LL, Vergely C, Yoshida T, Grimmond SM, Biankin AV, Bowtell DD, Cloonan N, deFazio A, Eshleman JR, Etemadmoghadam D, Gardiner BB, Kench JG, Scarpa A, Sutherland RL, Tempero MA, Waddell NJ, Wilson PJ, McPherson JD, Gallinger S, Tsao MS, Shaw PA, Petersen GM, Mukhopadhyay D, Chin L, DePinho RA, Thayer S, Muthuswamy L, Shazand K, Beck T, Sam M, Timms L, Ballin V, Lu Y, Ji J, Zhang X, Chen F, Hu X, Zhou G, Yang Q, Tian G, Zhang L, Xing X, Li X, Zhu Z, Yu Y, Yu J, Yang H, Lathrop M, Tost J, Brennan P, Holcatova I, Zaridze D, Brazma A, Egevard L, Prokhorov E, Banks RE, Uhlén M, Cambon-Thomsen A, Viksna J, Ponten F, Skryabin K, Stratton MR, Futreal PA, Birney E, Borg A, Børresen-Dale AL, Caldas C, Foekens JA, Martin S, Reis-Filho JS, Richardson AL, Sotiriou C, Stunnenberg HG, Thoms G, van de Vijver M, van't Veer L, Calvo F, Birnbaum D, Blanche H, Boucher P, Boyault S, Chabannon C, Gut I, Masson-Jacquemier JD, Lathrop M, Pauporté I, Pivot X, Vincent-Salomon A, Tabone E, Theillet C, Thomas G, Tost J, Treilleux I, Calvo F, Bioulac-Sage P, Clément B, Decaens T, Degos F, Franco D, Gut I, Gut M, Heath S, Lathrop M, Samuel D, Thomas G, Zucman-Rossi J, Lichter P, Eils R, Brors B, Korbel JO, Korshunov A, Landgraf P, Lehrach H, Pfister S, Radlwimmer B, Reifemberger G, Taylor MD, von Kalle C, Majumder PP, Sarin R, Rao TS, Bhan MK, Scarpa A, Pederzoli P, Lawlor RA, Delledonne M, Bardelli A, Biankin AV, Grimmond SM, Gress T, Klimstra D, Zamboni G, Shibata T, Nakamura Y, Nakagawa H, Kusada J, Tsunoda T, Miyano S, Aburatani H, Kato K, Fujimoto A, Yoshida T, Campo E, López-Otín C, Estivill X, Guigó R, de Sanjosé S, Piris MA, Montserrat E, González-Díaz M, Puente XS, Jares P, Valencia A, Himmelbauer H, Quesada V, Bea S, Stratton MR, Futreal PA, Campbell PJ, Vincent-Salomon A, Richardson AL, Reis-Filho JS, van de Vijver M, Thomas G, Masson-Jacquemier JD, Aparicio S, Borg A, Børresen-Dale AL, Caldas C, Foekens JA, Stunnenberg HG, van't Veer L, Easton DF, Spellman PT, Martin S, Barker AD, Chin L, Collins FS, Compton CC, Ferguson ML, Gerhard DS, Getz G, Gunter C, Guttmacher A, Guyer M, Hayes DN, Lander ES, Ozenberger B, Penny R, Peterson J, Sander C, Shaw KM, Speed TP, Spellman PT, Vockley JG, Wheeler DA, Wilson RK, Hudson TJ, Chin L, Knoppers BM, Lander ES, Lichter P, Stein LD, Stratton MR, Anderson W, Barker AD, Bell C, Bobrow M, Burke W, Collins FS, Compton CC, DePinho RA, Easton DF, Futreal PA, Gerhard DS, Green AR, Guyer M, Hamilton SR, Hubbard TJ, Kallioniemi OP, Kennedy KL, Ley TJ, Liu ET, Lu Y, Majumder P, Marra M, Ozenberger B, Peterson J, Schafer AJ, Spellman PT, Stunnenberg HG, Wainwright BJ, Wilson RK, Yang H. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010; 464: 993-998 [PMID: 20393554 DOI: 10.1038/nature08987]
- 23 Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458: 719-724 [PMID: 19360079 DOI: 10.1038/nature07943]
 - 24 Hoffmann MJ, Schulz WA. Causes and consequences of DNA hypomethylation in human cancer. *Biochem Cell Biol* 2005; 83: 296-321 [PMID: 15959557 DOI: 10.1139/o05-036]
 - 25 Hall JA, Georgel PT. CHD proteins: a diverse family with strong ties. *Biochem Cell Biol* 2007; 85: 463-476 [PMID: 17713581]
 - 26 Liu W, Lindberg J, Sui G, Luo J, Egevad L, Li T, Xie C, Wan M, Kim ST, Wang Z, Turner AR, Zhang Z, Feng J, Yan Y, Sun J, Bova GS, Ewing CM, Yan G, Gielzak M, Cramer SD, Vessella RL, Zheng SL, Grönberg H, Isaacs WB, Xu J. Identification of novel CHD1-associated collaborative alterations of genomic structure and functional assessment of CHD1 in prostate cancer. *Oncogene* 2012; 31: 3939-3948 [PMID: 22139082 DOI: 10.1038/onc.2011.554]
 - 27 Huang S, Gulzar ZG, Salari K, Lapointe J, Brooks JD, Pollack JR. Recurrent deletion of CHD1 in prostate cancer with relevance to cell invasiveness. *Oncogene* 2012; 31: 4164-4170 [PMID: 22179824 DOI: 10.1038/onc.2011.590]
 - 28 Larsen DH, Poinssignon C, Gudjonsson T, Dinant C, Payne MR, Hari FJ, Rendtlew Danielsen JM, Menard P, Sand JC, Stucki M, Lukas C, Bartek J, Andersen JS, Lukas J. The chromatin-remodeling factor CHD4 coordinates signaling and repair after DNA damage. *J Cell Biol* 2010; 190: 731-740 [PMID: 20805324 DOI: 10.1083/jcb.200912135]
 - 29 Marom R, Shur I, Hager GL, Benayahu D. Expression and regulation of CReMM, a chromodomain helicase-DNA-binding (CHD), in marrow stroma derived osteoprogenitors. *J Cell Physiol* 2006; 207: 628-635 [PMID: 16523501]
 - 30 Tsushimi T, Noshima S, Oga A, Esato K, Sasaki K. DNA amplification and chromosomal translocations are accompanied by chromosomal instability: analysis of seven human colon cancer cell lines by comparative genomic hybridization and spectral karyotyping. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 126: 34-38 [PMID: 11343776]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

