

CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展

罗伟, 谭盛葵

罗伟, 谭盛葵, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541004

罗伟, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460515.

作者贡献分布: 本文综述由罗伟完成; 谭盛葵审校.

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市环城北二路109号, 桂林医学院.
sktan2008@sina.com
电话: 0773-2295213

收稿日期: 2016-08-04

修回日期: 2016-08-16

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-09-28

Correlation between CBX8 protein and tumors

Wei Luo, Sheng-Kui Tan

Wei Luo, Sheng-Kui Tan, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460515.

Correspondence to: Sheng-Kui Tan, Professor, Guilin Medical University, 109 Huancheng North Road, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.com

Received: 2016-08-04

Revised: 2016-08-16

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

Abstract

Chromobox protein homolog 8 (CBX8), the core component of the polycomb group (PcG) protein family PRC1 complex, plays an important role in cell proliferation, senescence,

maintenance of stem cell self-renewal and/or relapse, and the occurrence of tumors. Recently, CBX8 was found to be overexpressed in a variety of malignant tumors and closely related to the progression and prognosis of tumors. This paper reviews the current progress in research of CBX8 in tumors.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polycomb group protein; Chromobox protein homolog 8; Tumors

Luo W, Tan SK. Correlation between CBX8 protein and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3899-3904 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3899.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3899>

摘要

色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)是PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 在细胞增殖、衰老、维持干细胞自我更新和全能性及肿瘤发生中发挥重要作用. 目前研究发现CBX8在多种恶性肿瘤中表达增高, 并与肿瘤的进展及预后密切相关, 已成为当前肿瘤领域的研究热点. 本文就当前CBX8在肿瘤中的研究作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PcG蛋白; 色素框同源蛋白8; 肿瘤

核心提要: 肿瘤的发生和发展是极其复杂的

背景资料

表观遗传在肿瘤方面的快速发展是肿瘤研究的一大进步, PcG蛋白是一类在转录过程发挥表观遗传调控作用的蛋白, 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白的核心成员与肿瘤发生发展密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点.

同行评议者

高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

■ 研究前沿

肿瘤的发生是一个多因素、多阶段的演进过程, 涉及原癌基因激活、抑癌基因失活、DNA损伤修复基因等多种基因的突变及其表观遗传改变。研究证实CBX8与多种肿瘤的发生发展密切相关, 但CBX8在肿瘤中的作用及机制仍需进一步明确。

过程, 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白的核心成员, 其在多种实体肿瘤中过度表达并与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为及预后密切相关, 本文就CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展进行综述。

罗伟, 谭盛葵. CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3899–3904 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3899.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3899>

0 引言

肿瘤的发生是一个多因素、多阶段的演进过程, 涉及原癌基因激活、抑癌基因失活、DNA损伤修复基因等多种基因的突变及其表观遗传改变^[1-3]。PcG蛋白是一类在转录过程发挥表观遗传调控作用的蛋白, 在调控干细胞分化及自我更新、细胞周期、细胞命运决定、信号转导、X染色体失活及肿瘤发生等方面发挥着重要作用^[4-10]。色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 可通过直接或间接作用于相关靶点, 在干细胞分化和肿瘤形成等过程中发挥重要作用^[11]。CBX8蛋白在人类多种恶性肿瘤中表达增高, 并与肿瘤的进展和预后密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。因此, 深入研究CBX8在肿瘤发生、发展中的作用及机制, 对寻找肿瘤早期诊断及判断预后的分子标志物, 同时为开发针对CBX8的靶向治疗药物提供依据。现对CBX8与肿瘤关系的研究进展综述如下。

1 CBX8蛋白概述

CBX8基因定位于17号染色体17q25.3, 是1个蛋白编码基因, 全长编码序列为9552 bp, 编码389个氨基酸而得到1个分子量约为43 kDa的CBX8蛋白。CBX8蛋白具有独特的功能结构区域, 已知的功能结构包括: (1)N末端的染色质结构域, 参与绑定CBX8到组蛋白甲基化位点, 介导CBX8蛋白结合到染色质的特定区域。此区域若发生变异, PRC1复合体将发生解体, 其沉默效应也将消失^[12-15]; (2)C末端高度保守的多梳抑制盒, 该功能域是CBX8发挥抑制作用的核心, 也称为PcR box^[16-20]; (3)与N末端相邻高度保守的ATHL结构域, 该功能域常在许多

DNA结合蛋白中出现, 与AT含量丰富的DNA区域相互作用, 增强CBX8蛋白与染色质和/或DNA的相互作用^[21]。CBX8蛋白主要表达于细胞核, 具有参与高尔基体转运和修饰、SUMO化修饰、绑定到单链RNA及泛素蛋白转运酶活性等功能, 同时作为PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 参与维持许多基因的转录抑制状态, 还直接调控某些基因的表达^[22]。CBX8的mRNA在人体正常组织中广泛表达, 在人的睾丸和输卵管中含量较高, 在肾、小脑、甲状腺、乳腺、肝、脾、胰腺和皮肤组织中含中等, 在骨骼肌中含量最低。CBX8蛋白在人体正常组织也广泛表达, 其在视网膜、胰腺和胎儿脑中表达较高。CBX8蛋白在肿瘤组织中差异表达明显, 在乳腺癌、大肠癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌等组织中表达较高, 在淋巴瘤中表达较低。

2 CBX8蛋白的功能

2.1 调控干细胞分化 DNA、组蛋白、染色体水平的修饰也会造成基因表达模式的变化, 并且这种改变是可以遗传的, 这种现象被称为表观遗传。作为一种重要的调控机制, 表观遗传调控在多种生命过程中扮演着重要角色^[11]。越来越多的证据表明PcG蛋白在胚胎发育、干细胞分化、细胞周期控制、基因表达、细胞记忆、衰老以及肿瘤发生等方面发挥重要作用^[23,24]。CBX8蛋白可通过直接结合到细胞增殖相关调控基因的启动子区域, 与相关信号转导因子、染色质重塑因子、DNA特异序列结合因子等相互作用, 动态调控干细胞分化、细胞周期、基因表达及X染色体失活^[25-27]。Creppe等^[28]通过在分化的小鼠胚胎干细胞中确定CBX8的结合位点, 发现几个分化的基因在其早期活动中短暂招募CBX8, 最后发现包含CBX8蛋白的复合体有助于多梳抑制染色质激活, 在胚胎干细胞分化过程中发挥重要作用。Klauke等^[29]发现CBX7通过整合到PRC1复合体, 然后绑定H3K27me3促进造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)自我更新和诱导白血病发生, 虽然免疫共沉淀发现CBX7与CBX8共享很多作用靶点, 但过表达CBX8反而促进HSCs分化和自身耗尽。O'Loughlin等^[30]发现CBX7可抑制CBX8的表达, 在胚胎干细胞分化时CBX7表达下降而CBX8表达增高, 当

■ 相关报道

CBX8在大肠癌组织中高表达并提示患者预后不良, 下调CBX8可增加p53及其下游效应, 抑制体内、外大肠癌细胞增殖, 同时通过上调整合素β4, 增强RhoA活性, 促进体内、外大肠癌细胞侵袭和转移。

CBX7表达升高, CBX8的表达受到抑制, 胚胎干细胞分化受到抑制并出现X染色体失活. 以上研究表明CBX8在调控造血干细胞自我更新和分化之间的平衡中发挥着重要作用.

2.2 细胞增殖、周期及衰老调控 CBX8作为PRC1复合体核心组分之一, 可通过依赖PRC1复合体或直接作用于相关靶基因, 参与细胞增殖、周期及衰老的调控. 早期研究^[10]发现CBX8调控细胞增殖和衰老可通过依赖和非依赖INK4A-ARF通路, CBX8可直接绑定到INK4A-ARF位点, 使INK4A-ARF位点抑制而绕过衰老, 导致细胞永生, 从而调控成纤维细胞增殖. CBX8还可直接调控许多对细胞生长和存活相关的重要基因和通路, 从而发挥调控细胞增殖的作用. 研究^[31]发现当CBX8耗尽时p21、Wee1、CHK1的磷酸化水平增加, 导致细胞周期依赖性激酶抑制和细胞周期的延迟, 细胞增殖受到抑制. 细胞衰老主要是由DNA损伤所介导, CBX8在细胞衰老过程中也发挥着重要作用. Xiao等^[31]的研究发现CBX8是一种新的DNA修复蛋白, CBX8可与EZH2、EED相互合作参与DNA的损伤修复, 进而促进细胞增殖和参与调控细胞衰老. 周旭^[32]在大鼠椎间盘髓核细胞退变的相关性研究中也发现, CBX8可促进髓核细胞增殖及抑制细胞周期阻滞, 同时对细胞的DNA损伤有一定的修复作用. 以上研究表明, CBX8在细胞增殖、周期及衰老调控方面发挥着重要作用.

3 CBX8与肿瘤

3.1 血液系统肿瘤 PcG家族蛋白CBX可调控造血干细胞自我更新和分化之间的平衡, 而异位表达的CBX蛋白在白血病的发生发展中也扮演着重要角色^[29,33-35]. PcG家族蛋白CBX8作为MLL白血病一个必不可少的组分和潜在的治疗靶点, 在MLL白血病中发挥着重要作用^[36,37]. Tan等^[38]研究发现CBX8蛋白是MLL-AF9诱导的白血病所必需的, 当用点突变的方法在MLL-AF9诱导的白血病细胞中敲低CBX8的表达, *Hox*基因表达上调消失, 同时MLL-AF9诱导生成的白血病细胞发生逆转. 应激诱导性早衰(stress induced premature senescence, SIPS)在慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)中发挥着重要作用, 被认为是一种潜在的抗癌治疗方式, 但具体机制尚且不清. Lee等^[39]通过

使用SIRT1抑制剂Sirtinol诱导白血病K562细胞建立早衰模型, 当在白血病K562细胞中过表达CBX8时早衰被抑制, 而沉默CBX8时抑制作用解除, 最后研究发现在白血病K562细胞中CBX8可通过AKT-RB-E2F1通路调控SIPS, 这个发现为CML治疗提供了新的视角.

3.2 消化系统肿瘤 越来越多的证据表明PcG蛋白表达失调与人类消化系统肿瘤的发生发展关系密切^[4,31,40-46]. CBX8作为PcG家族蛋白核心组成成员, 可直接调控相关基因的表达, 目前研究发现CBX8在食管癌、肝癌、大肠癌中扮演着重要角色. Zhang等^[44]应用全基因组测序及外显子测序对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织样本测序筛选出表达差异显著的*CBX4*、*CBX8*、*AJUBA*、*ZNF750*和*PTCH1*基因, 并对他们进行了功能分析. 发现当*CBX4*、*CBX8*基因被沉默后, ESCC细胞(KYSE2、KYSE510)增殖、侵袭及克隆形成能力下降, 提出*CBX4*、*CBX8*在ESCC中扮演着癌基因角色并有望成为潜在的治疗靶点. Gao等^[47]研究发现CBX8及BMI1在肝细胞癌组织中高表达并提示预后不良, 但并未进一步深入机制研究. Tang等^[43]发现CBX8在大肠癌组织中高表达并提示预后不良, 当在大肠癌HCT116和HT29细胞中敲低CBX8的表达, 大肠癌细胞增殖能力及裸鼠皮下移植瘤形成能力减弱, 细胞侵袭及迁移能力增强, 进一步通过基因芯片技术寻找调控机制, 发现下调CBX8的表达可增加p53及其下游效应, 抑制体内外大肠癌细胞增殖, 同时通过上调整合素 $\beta 4$, 增强RhoA活性, 促进体内外大肠癌细胞侵袭和转移. Yang等^[48]的研究证明胰岛素样生长因子1可以通过促进CBX8的表达从而促进大肠癌细胞增殖. 以上研究表明CBX8与消化系统肿瘤的发生发展密切相关, 扮演着重要的癌基因角色, 有望成为肿瘤靶向治疗的新靶点.

3.3 其他系统肿瘤 CBX8除了与血液、消化系统肿瘤发生密切相关, 研究还发现CBX8与乳腺癌和多形性胶质母细胞瘤发生发展密切相关. Ghalandary等^[49]通过在乳腺癌组织中检测SUZ12及CBX8的表达, 发现SUZ12与CBX8在乳腺癌中的表达存在关联, CBX8作为SUZ12潜在的靶基因, 二者促进乳腺癌发生的作用机制值得深入研究. Lee等^[50]研究发现CBX8可与

■ 创新盘点

本文阐明CBX8在肿瘤发生、发展、转移和治疗中的作用及机制具有重要的生物学意义和临床应用价值, 但是目前的研究和临床应用十分有限, 值得更进一步研究.

应用要点

本文深入研究CBX8在肿瘤中的作用及分子机制, 将为肿瘤的诊断和治疗带来新的突破。

STR11相互作用, 抑制由应激引起的人乳腺癌MCF细胞过早衰老和生长停滞, 当CBX8被敲低后这种抑制作用减弱或消失。最近的研究^[51]还发现CBX8在乳腺癌中高表达并提示预后不良, 运用shRNA干扰技术敲低CBX8的表达, 人体外乳腺癌细胞克隆形成能力降低, 乳腺癌细胞表型改变, 说明CBX8可维持乳腺癌细胞的表型, 进一步机制分析发现CBX8与Wdr5相互作用, 通过调节H3K4me3促进Notch的表达, 最后通过Notch信号通路促进乳腺癌的发生。Li等^[52]在多样性胶质母细胞瘤的研究中发现CBX8表达升高, 提示CBX8可能促进多样性胶质母细胞瘤形成。

4 结论

肿瘤的发生和发展是极其复杂的过程, 许多肿瘤相关基因、蛋白和信号通路在这一过程中发挥着重要作用。CBX8作为PcG家族蛋白的核心成员, 其在多种实体肿瘤中过度表达并与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为及预后密切相关, 目前研究显示其在多种肿瘤的发生发展中扮演着癌基因角色, 进一步探讨CBX8与肿瘤的关系, 明确其在肿瘤中的作用及分子机制, 对肿瘤的治疗与预后判断有着潜在价值。目前, CBX8与肿瘤的研究仍处于初级阶段, CBX8在肿瘤中的作用及机制仍需进一步探索。

5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
- 郑丹, 刘彬彬, 刘银坤. 肿瘤表观遗传学研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2631-2637
- Sasaki M, Ikeda H, Itatsu K, Yamaguchi J, Sawada S, Minato H, Ohta T, Nakanuma Y. The overexpression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 is associated with the progression and aggressive biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2008; 88: 873-882 [PMID: 18591938 DOI: 10.1038/labinvest.2008.52]
- Gieni RS, Hendzel MJ. Polycomb group protein gene silencing, non-coding RNA, stem cells, and cancer. *Biochem Cell Biol* 2009; 87: 711-746 [PMID: 19898523 DOI: 10.1139/o09-057]
- Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SW, van Lohuizen M. Stem cells and cancer; the polycomb connection. *Cell* 2004; 118: 409-418 [PMID: 15315754 DOI: 10.1016/j.cell.2004.08.005]
- Aranda S, Mas G, Di Croce L. Regulation of gene transcription by Polycomb proteins. *Sci Adv* 2015; 1: e1500737 [PMID: 26665172 DOI: 10.1126/sciadv.1500737]
- Marino S, Di Foggia V. Invited Review: Polycomb group genes in the regeneration of the healthy and pathological skeletal muscle. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42: 407-422 [PMID: 26479276 DOI: 10.1111/nan.12290]
- Wang W, Qin JJ, Voruganti S, Nag S, Zhou J, Zhang R. Polycomb Group (PcG) Proteins and Human Cancers: Multifaceted Functions and Therapeutic Implications. *Med Res Rev* 2015; 35: 1220-1267 [PMID: 26227500 DOI: 10.1002/med.21358]
- Dietrich N, Bracken AP, Trinh E, Schjerling CK, Koseki H, Rappsilber J, Helin K, Hansen KH. Bypass of senescence by the polycomb group protein CBX8 through direct binding to the INK4A-ARF locus. *EMBO J* 2007; 26: 1637-1648 [PMID: 17332741 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601632]
- Ma RG, Zhang Y, Sun TT, Cheng B. Epigenetic regulation by polycomb group complexes: focus on roles of CBX proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 412-428 [PMID: 24793759 DOI: 10.1631/jzus.B1400077]
- Hansen KH, Bracken AP, Pasini D, Dietrich N, Gehani SS, Monrad A, Rappsilber J, Lerdrup M, Helin K. A model for transmission of the H3K27me3 epigenetic mark. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1291-1300 [PMID: 18931660 DOI: 10.1038/ncb1787]
- Fischle W, Wang Y, Jacobs SA, Kim Y, Allis CD, Khorasanizadeh S. Molecular basis for the discrimination of repressive methyl-lysine marks in histone H3 by Polycomb and HP1 chromodomains. *Genes Dev* 2003; 17: 1870-1881 [PMID: 12897054 DOI: 10.1101/gad.1110503]
- Messmer S, Franke A, Paro R. Analysis of the functional role of the Polycomb chromo domain in *Drosophila melanogaster*. *Genes Dev* 1992; 6: 1241-1254 [PMID: 1628830]
- Bernstein E, Duncan EM, Masui O, Gil J, Heard E, Allis CD. Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2560-2569 [PMID: 16537902 DOI: 10.1128/mcb.26.7.2560-2569.2006]
- Satijn DP, Olson DJ, van der Vlag J, Hamer KM, Lambrechts C, Masselink H, Gunster MJ, Sewalt RG, van Driel R, Otte AP. Interference with the expression of a novel human polycomb protein, hPc2, results in cellular transformation and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 6076-6086 [PMID: 9315667]
- Breiling A, Bonte E, Ferrari S, Becker PB, Paro R. The *Drosophila* polycomb protein interacts with nucleosomal core particles in vitro via its repression domain. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8451-8460 [PMID: 10567570]
- Müller J. Transcriptional silencing by the Polycomb protein in *Drosophila* embryos. *EMBO J* 1995; 14: 1209-1220 [PMID: 7720711]

- 19 Schoorlemmer J, Marcos-Gutiérrez C, Were F, Martínez R, García E, Satijn DP, Otte AP, Vidal M. Ring1A is a transcriptional repressor that interacts with the Polycomb-M33 protein and is expressed at rhombomere boundaries in the mouse hindbrain. *EMBO J* 1997; 16: 5930-5942 [PMID: 9312051 DOI: 10.1093/emboj/16.19.5930]
- 20 Bunker CA, Kingston RE. Transcriptional repression by Drosophila and mammalian Polycomb group proteins in transfected mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1721-1732 [PMID: 7906858]
- 21 Aravind L, Landsman D. AT-hook motifs identified in a wide variety of DNA-binding proteins. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 4413-4421 [PMID: 9742243]
- 22 Vandamme J, Völkel P, Rosnoblet C, Le Faou P, Angrand PO. Interaction proteomics analysis of polycomb proteins defines distinct PRC1 complexes in mammalian cells. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.002642 [PMID: 21282530 DOI: 10.1074/mcp.M110.002642]
- 23 Morey L, Pascual G, Cozzuto L, Roma G, Wutz A, Benitah SA, Di Croce L. Nonoverlapping functions of the Polycomb group Cbx family of proteins in embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 47-62 [PMID: 22226355 DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.006]
- 24 de Nigris F. Epigenetic regulators: Polycomb-miRNA circuits in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 697-704 [PMID: 26975854 DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2016.03.005]
- 25 Müller J, Verrijzer P. Biochemical mechanisms of gene regulation by polycomb group protein complexes. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 150-158 [PMID: 19345089 DOI: 10.1016/j.gde.2009.03.001]
- 26 Richly H, Aloia L, Di Croce L. Roles of the Polycomb group proteins in stem cells and cancer. *Cell Death Dis* 2011; 2: e204 [PMID: 21881606 DOI: 10.1038/cddis.2011.84]
- 27 Aloia L, Di Stefano B, Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013; 140: 2525-2534 [PMID: 23715546 DOI: 10.1242/dev.091553]
- 28 Creppe C, Palau A, Malinverni R, Valero V, Buschbeck M. A Cbx8-containing polycomb complex facilitates the transition to gene activation during ES cell differentiation. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004851 [PMID: 25500566 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004851]
- 29 Klauke K, Radulović V, Broekhuis M, Weersing E, Zwart E, Olthof S, Ritsema M, Bruggeman S, Wu X, Helin K, Bystrykh L, de Haan G. Polycomb Cbx family members mediate the balance between haematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 353-362 [PMID: 23502315 DOI: 10.1038/ncb2701]
- 30 O'Loughlin A, Muñoz-Cabello AM, Gaspar-Maia A, Wu HA, Banito A, Kunowska N, Racek T, Pemberton HN, Beolchi P, Lavial F, Masui O, Vermeulen M, Carroll T, Graumann J, Heard E, Dillon N, Azuara V, Snijders AP, Peters G, Bernstein E, Gil J. MicroRNA regulation of Cbx7 mediates a switch of Polycomb orthologs during ESC differentiation. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 33-46 [PMID: 22226354 DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.004]
- 31 Xiao W, Ou C, Qin J, Xing F, Sun Y, Li Z, Qiu J. CBX8, a novel DNA repair protein, promotes tumorigenesis in human esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4817-4826 [PMID: 25197352]
- 32 周旭. CBX8与小鼠椎间盘髓核细胞退变的相关性研究. 南昌: 南昌大学医学院, 2013
- 33 Prasad P, Rönnerblad M, Arner E, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Daub CO, Forrest AR, Lennartsson A, Ekwall K. High-throughput transcription profiling identifies putative epigenetic regulators of hematopoiesis. *Blood* 2014; 123: e46-e57 [PMID: 24671951 DOI: 10.1182/blood-2013-02-483537]
- 34 Maethner E, Garcia-Cuellar MP, Breitingner C, Takacova S, Divoky V, Hess JL, Slany RK. MLL-ENL inhibits polycomb repressive complex 1 to achieve efficient transformation of hematopoietic cells. *Cell Rep* 2013; 3: 1553-1566 [PMID: 23623499 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.03.038]
- 35 Takamatsu-Ichihara E, Kitabayashi I. The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies. *Int J Hematol* 2016; 103: 634-642 [PMID: 27086351 DOI: 10.1007/s12185-016-2011-5]
- 36 Malik B, Hemenway CS. CBX8, a component of the Polycomb PRC1 complex, modulates DOT1L-mediated gene expression through AF9/MLLT3. *FEBS Lett* 2013; 587: 3038-3044 [PMID: 23891621 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.034]
- 37 Zeisig BB, Arteaga MF, Thirant C, So CW. Collaboration between PcG proteins and MLL fusions in Leukemogenesis: an emerging paradigm. *Cancer Cell* 2011; 20: 551-553 [PMID: 22094247 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.031]
- 38 Tan J, Jones M, Koseki H, Nakayama M, Muntean AG, Maillard I, Hess JL. CBX8, a polycomb group protein, is essential for MLL-AF9-induced leukemogenesis. *Cancer Cell* 2011; 20: 563-575 [PMID: 22094252 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.008]
- 39 Lee SH, Um SJ, Kim EJ. CBX8 antagonizes the effect of Sirtinol on premature senescence through the AKT-RB-E2F1 pathway in K562 leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 884-890 [PMID: 26718407 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.070]
- 40 Jacobs JJ, van Lohuizen M. Polycomb repression: from cellular memory to cellular proliferation and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1602: 151-161 [PMID: 12020801]
- 41 康凯夫, 王晓蔚, 陈小伍, 车爱文, 陈坚平. Bmi-1和EZH2在肝癌中的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2008; 24: 743-744
- 42 张莹莹, 周晓巍, 黄培堂. EZH2在肝癌发生发展中功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3137-3142
- 43 Tang J, Wang G, Zhang M, Li FY, Sang Y, Wang B, Hu K, Wu Y, Luo R, Liao D, Cao J, Wang X, Wang L, Zhang R, Zhang X, Deng WG, Xie D, Xu RH, Kang T. Paradoxical role of CBX8 in proliferation and metastasis of colorectal cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 10778-10790 [PMID: 25360999 DOI: 10.18632/oncotarget.2502]
- 44 Zhang L, Zhou Y, Cheng C, Cui H, Cheng L, Kong P, Wang J, Li Y, Chen W, Song B, Wang F, Jia Z, Li L, Li Y, Yang B, Liu J, Shi R, Bi Y, Zhang Y,

■名词解释

PcG蛋白: 主要由PRC1和PRC2两个核心复合体组成并行使不同的生物学功能。哺乳动物典型的PRC1由RING1A/B)、CBX蛋白(包括CBX2/4/6/7/8)、PCGF蛋白(包括PCGF1/2/3/4/5/6)以及HPH1/2/3)组成, PRC1中CBX蛋白被认为是维持靶基因稳定沉默的主要成分。

同行评价

本文首先叙述了CBX8调节干细胞分化、细胞增殖及周期等方面的生物学功能, 然后分别叙述了CBX8在血液肿瘤、消化系统肿瘤中的研究进展, 有一定价值。

- Wang J, Zhao Z, Hu X, Yang J, Li H, Gao Z, Chen G, Huang X, Yang X, Wan S, Chen C, Li B, Tan Y, Chen L, He M, Xie S, Li X, Zhuang X, Wang M, Xia Z, Luo L, Ma J, Dong B, Zhao J, Song Y, Ou Y, Li E, Xu L, Wang J, Xi Y, Li G, Xu E, Liang J, Yang X, Guo J, Chen X, Zhang Y, Li Q, Liu L, Li Y, Zhang X, Yang H, Lin D, Cheng X, Guo Y, Wang J, Zhan Q, Cui Y. Genomic analyses reveal mutational signatures and frequently altered genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 597-611 [PMID: 25839328 DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.02.017]
- 45 邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1和Me1-18基因在大肠癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 397-402
- 46 王伯庆. CBX4在肝细胞癌中的生物学功能及其对肝癌预后的影响和分子机制. 新疆: 新疆医科大学, 2013
- 47 Gao SB, Sun SL, Zheng QL, Zhang L, Zhu Y, Jin GH, Xue LX. Genetic alteration and misexpression of Polycomb group genes in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2969-2979 [PMID: 26693053]
- 48 Yang S, Liu W, Li M, Wen J, Zhu M, Xu S. Insulin-Like Growth Factor-1 Modulates Polycomb Cbx8 Expression and Inhibits Colon Cancer Cell Apoptosis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1503-1507 [PMID: 25398592 DOI: 10.1007/s12013-014-0373-y]
- 49 Ghalandary M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M. Evaluating of suppressor of zeste 12 and chromobox homolog 8 genes expression showed two possible origins for gastric cancer development. *Indian J Cancer* 2015; 52: 27-31 [PMID: 26837964 DOI: 10.4103/0019-509x.175566]
- 50 Lee SH, Um SJ, Kim EJ. CBX8 suppresses Sirtinol-induced premature senescence in human breast cancer cells via cooperation with SIRT1. *Cancer Lett* 2013; 335: 397-403 [PMID: 23474493 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.051]
- 51 Chung CY, Sun Z, Mullokandov G, Bosch A, Qadeer ZA, Cihan E, Rapp Z, Parsons R, Aguirre-Ghiso JA, Farias EF, Brown BD, Gaspar-Maia A, Bernstein E. Cbx8 Acts Non-canonically with Wdr5 to Promote Mammary Tumorigenesis. *Cell Rep* 2016; 16: 472-486 [PMID: 27346354 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.002]
- 52 Li G, Warden C, Zou Z, Neman J, Krueger JS, Jain A, Jandial R, Chen M. Altered expression of polycomb group genes in glioblastoma multiforme. *PLoS One* 2013; 8: e80970 [PMID: 24260522 DOI: 10.1371/journal.pone.0080970]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T¹/₂, V_{max}不能V_{max}, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

