

doi: 10.16118/j.1008-0392.2018.06.012

· 基础研究 ·

真核翻译起始因子4G1在非小细胞肺癌中的表达及意义

陆英, 虞珊珊, 马钻, 白宝鑫, 王光学, 徐增光

(同济大学附属东方医院转化医学研究中心, 上海 200120)

【摘要】目的 探讨真核翻译起始因子4G1(eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1, EIF4G1)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的表达及意义。**方法** 收集接受手术治疗的NSCLC患者81例(男性49例,女性32例),应用实时定量聚合酶链反应(PCR)和免疫组织化学方法检测癌组织及配对癌旁组织中EIF4G1 mRNA和蛋白的表达,分析其在NSCLC癌组织中的表达特点及与患者临床病理特征的关系。**结果** EIF4G1 mRNA在NSCLC癌组织中的表达(6.92 ± 1.87)明显低于癌旁组织(8.33 ± 1.69)($t=7.01, P<0.001$)。将NSCLC分为3种不同病理类型:鳞癌、腺癌和其他类型,EIF4G1 mRNA在各组表达差异均具有统计学意义($P<0.05$)。EIF4G1 mRNA在低分化癌组织中的表达水平(8.90 ± 1.33)明显高于在中分化(1.70 ± 0.17)和高分化(0.84 ± 0.15)癌组织($F=14.04, P<0.001$)。EIF4G1 mRNA在IV期癌组织中的表达(15.42 ± 3.99)明显高于I、II、III期癌组织(分别为 $1.67 \pm 0.37, 2.96 \pm 0.77, 5.44 \pm 0.99$)($F=11.84, P<0.001$)。不同年龄、性别和病理类型EIF4G1 mRNA表达水平未见明显差异(均 $P>0.05$)。Logistic回归分析显示EIF4G1高表达与NSCLC癌细胞分化程度密切相关($OR=23.74, P<0.001$)。免疫组化结果显示EIF4G1在低分化癌组织中的蛋白表达水平明显高于中分化和高分化癌组织($P<0.05$)。**结论** EIF4G1在NSCLC中特异性高表达,且其表达强度与癌细胞的分化程度密切相关。

【关键词】 非小细胞肺癌;真核翻译起始因子4G1;实时定量聚合酶链反应;免疫组化

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)06-0060-06

Expression of EIF4G1 in non-small cell lung cancer and its clinicopathological significance

LU Ying, YU Shan-shan, MA Zuan, BAI Bao-xin, WANG Guang-xue, XU Zeng-guang

(Center for Translational Medicine, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression of eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1(EIF4G1) in non-small cell lung cancer(NSCLC) and its clinical significance. **Methods** The cancer tissues and paired adjacent normal lung tissues of 81 patients with NSCLC were collected. The mRNA and protein expression of EIF4G1 was detected by qRT-PCR and immunohistochemistry, respectively. The relationship between EIF4G1 expression and the clinicopathological features of NSCLC was analyzed. **Results** The ΔC_t value of EIF4G1 mRNA in the cancer tissues was significantly lower than that in the matched adjacent tissues(6.92 ± 1.87 vs. $8.33 \pm 1.69, t=7.013, P<0.001$). There

收稿日期: 2018-03-27

基金项目: 国家自然科学基金(81401303);上海市浦东新区优青人才培养计划(PWRq2015-08);上海市科学技术委员会科研计划(16411964800);上海市浦东新区科技发展基金(PKJ2015-Y16)

作者简介: 陆英(1982—),女,副主任技师,硕士.E-mail: luying_1010@163.com

通信作者: 徐增光.E-mail: xuzg1998@163.com

were significant differences in EIF4G1 expression among different types of NSCLC ($P < 0.05$). The expression level of EIF4G1 mRNA in poorly differentiated cancer tissues (8.90 ± 1.33) was significantly higher than that in moderately differentiated (1.70 ± 0.17) and highly differentiated (0.84 ± 0.15) cancer tissues ($F = 14.04$, $P < 0.001$). The expression level of EIF4G1 mRNA in cancer tissues from the patients with clinical stage of IV (15.42 ± 3.99) was significantly higher than that in stages I, II and III (1.67 ± 0.37 , 2.96 ± 0.77 and 5.44 ± 0.99 , $F = 11.84$, $P < 0.001$). There was no significant difference in the expression level of EIF4G1 mRNA between subjects with different age, sex and pathological types ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that high EIF4G1 expression was closely correlated with cell differentiation ($OR = 23.74$, $P < 0.001$). The immunohistochemical results showed that the protein expression level of EIF4G1 in the low differentiated carcinoma tissues was significantly higher than that in the moderately and highly differentiated carcinoma tissues ($P < 0.05$).

Conclusion EIF4G1 is highly expressed in NSCLC, and its expression level is closely related to the cell differentiation of NSCLC.

【Key words】 non-small cell lung cancer; eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1; real-time polymerase chain reaction; immunohistochemistry

肺癌是高死亡率的恶性肿瘤,分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类,其中NSCLC占80%~85%^[1]。目前,传统的治疗手段(手术及放化疗)在提高NSCLC的5年生存率方面遇到了瓶颈,而随着近年转化医学的研究推进,一些靶向药物开始应用于临床^[2]。如靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Kirsten鼠肉瘤原癌基因同源体(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[3-4]能延长晚期NSCLC患者的无进展生存期,但最终会出现耐药,因此迫切需要寻找新的分子靶标^[5]。最近研究发现,真核翻译起始因子4G1(eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1, EIF4G1)与肿瘤的发生发展密切相关。EIF4G1是转录起始因子复合物EIF4F的组成蛋白之一^[6],该复合物最重要的功能是将mRNA募集到核糖体上,从而启动蛋白质合成。在蛋白质翻译过程中,EIF4G1作为支架蛋白,使其他与翻译起始有关的因子与之结合并发挥各自的作用^[7]。已有报道显示,EIF4G1基因在卵巢癌、鼻咽癌、乳腺癌中表达明显增高,促进肿瘤细胞蛋白翻译、肿瘤血管生成、细胞恶性转化和抗凋亡^[8-11]。EIF4G1位于染色体3q27上,在50%的肺癌中检测到该区域有非正常的扩增^[12]。本研究通

过检测NSCLC组织中EIF4G1 mRNA和蛋白表达水平,分析其与NSCLC疾病发生及临床病理特征的关系,为NSCLC的诊断及靶向治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2015年10月至2017年12月在同济大学附属东方医院行手术切除治疗的NSCLC患者81例,其中男性49例,女性32例,取其癌组织和癌旁组织进行实验。患者年龄43~79岁,中位年龄63岁;病理类型:鳞癌25例,腺癌46例,其他类型10例(包括大细胞癌3例,腺鳞癌3例,肉瘤样癌1例、类癌2例和未分类癌1例)。采用1997年国际抗癌联盟(UICC)规定的肺肿瘤TMN分期标准进行分期。分化程度:高分化9例,中分化30例,低分化42例。纳入标准:(1)NSCLC标本来源于本院心胸外科手术后标本并经病理学证实;(2)术前均未接受放疗或化疗;(3)各项临床资料完整;(4)项目获同济大学附属东方医院伦理委员会批准,患者按伦理要求已签署知情同意书。

1.2 标本采集

每位患者取手术切除的新鲜肺癌组织及癌旁组织0.1~0.2 g各2份,1份立即置于200 μ L RNAlater[®] Solution(美国Ambion公司)溶液中,4 $^{\circ}$ C冰箱过夜

后,置于-80℃冰箱保存,用于 RNA 提取。另 1 份置于 10% 的中性甲醛中,4℃保存,用于免疫组化染色。

1.3 NSCLC 癌和癌旁组织总 RNA 提取

将组织样本从-80℃冰箱取出,吸干 RNAlater® Solution 后,加入 500 μL TRIzol 试剂,用高速乳化分散机将组织块充分匀浆后,按照 5:1 比例加入氯仿 (TRIzol 500 μL:氯仿 100 μL),于漩涡振荡器剧烈震荡,颠倒混匀,置于冰上静置 10 min。4℃12 000 r/min,离心半径 5 cm,离心 15 min,吸取上层水相溶液,加入等体积异丙醇,于冰上静置 10 min,4℃12 000 r/min 离心 10 min。弃上清液,加入 1 mL 预冷的 75%乙醇,4℃12 000 r/min,离心 5 min。弃上清液,室温放置 3~5 min,待乙醇完全挥发后,加入 20~60 μL 预冷的不含 DNA 酶/RNA 酶的双蒸水 (DEPC-ddH₂O),溶解 RNA。

1.4 NSCLC 癌和癌旁组织 RNA 纯度和浓度测定

使用预混了 GelRed 的 1%琼脂糖凝胶,加 1×TAE 电泳缓冲液至液面覆盖凝胶。在超净工作台上,用移液器吸取总 RNA 样品 4 μL 于封口膜上,再加入 5 μL 1×TAE 电泳缓冲液及 1 μL 的 10×载样缓冲液,混匀后,加入点样孔。将电压调节至 100 V,电泳 30 min 后,在紫外透射检测仪上观察 RNA 电泳结果。使用 ADU 600 紫外分光光度仪测定 260、280 nm 吸光度值(A_{260} 、 A_{280}),采用 $A_{260}/A_{280}>1.8$ 的 RNA 纯度较好的标本。

1.5 cDNA 的合成

采用日本 TaKaRa 公司反转录试剂盒,总 RNA 0.5 μg,5×PrimeScript 缓冲液 2 μL,反转录酶复合物 (PrimeScript RT Enzyme Mix) 0.5 μL, Oligo dT Primer (50 μmol/L) 0.5 μL, Random 6 mers (100 μmol/L) 0.5 μL,总体积为 10 μL。反转录反应,37℃,15 min。反转录酶失活反应,85℃,5 s。将得到的反转录 (RT) 反应液加入到下一步的实时聚合酶链反应 (real-time PCR) 体系中。

1.6 real-time PCR 反应检测 EIF4G1 mRNA 表达水平

采用日本 TaKaRa 公司 real-time PCR 试剂盒,美国 ABI 公司 7500 real Time PCR 仪。2×SYBR Primix Ex Taq 10 μL,PCR Primer (10 μmol/L) 0.4 μL,50×ROX Reference Dye II 0.4 μL,DNA 模板 2.0 μL,总反应体积 20 μL。反应条件为:95℃预变性 30 s,

接着进行 40 个循环,95℃变性 5 s,60℃退火延伸 34 s。引物序列:以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参照,正向引物 5'-GTGTCCAGCCT-GAATTCCACT-3',反向引物:5'-CACCCCTGTTGCTGTAGCCAAA-3'。EIF4G1 正向引物:5'-TTGTG-GATGATGGTGGCT-3',反向引物:5'-TTATCTGT-GCTTTCTGTGGGT-3'。采用比较 CT 值的相对定量法 ($\Delta\Delta Ct$ 法) 来比较 mRNA 表达的差异: $\Delta Ct = Ct_{(EIF4G1)} - Ct_{(GAPDH)}$ 表示目的基因 (EIF4G1) 表达的相对拷贝数, ΔCt 值越低,实际拷贝数越高。 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{癌组织}} - \Delta Ct_{\text{癌旁组织}}$,以 $N = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示癌组织 EIF4G1 的表达相对于癌旁组织的变化倍数。

1.7 免疫组织化学染色检测 EIF4G1 蛋白表达

手术切除的肺癌组织及癌旁组织经 10% 的中性甲醛中固定,石蜡包埋,然后切成 5 μm 厚切片。将切片置于抗原修复溶液中 (丹麦 Dako 公司),95℃加热 20 min。加入小鼠抗人单克隆抗体 EIF4G1 (1:200,英国 Abcam 公司),4℃孵育过夜。IgG 抗体作为阴性对照。辣根过氧化物酶结合的山羊抗鼠二抗 (丹麦 Dako 公司试剂盒) 在室温下孵育 30 min。最后,用二氨基联苯胺 (DAB) 底物试剂盒显色、中性树胶封片后,光学显微镜镜检。

1.8 EIF4G1 蛋白表达的半定量评分

组织细胞的胞质或胞膜呈清晰棕黄色颗粒的瘤细胞定为阳性细胞,每张切片选择 3 个区分别在 400 倍视野下连续计数 200 个瘤细胞,半定量分析 0~4 计分标准:0 分=无阳性细胞,1 分=阳性细胞占比 ≤ 25%,2 分=阳性细胞占比 25%~≤50%,3 分=阳性细胞占比 50%~≤75%,4 分=阳性细胞占比 75%~100%。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两样本均数比较采用 *t* 检验,多个样本均数比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 Denutt 检验。采用 Logistic 回归模型来探讨 EIF4G1 mRNA 高表达的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EIF4G1 mRNA 在 NSCLC 癌和癌旁组织中的表达特点

NSCLC 癌组织中 ΔCt 值 (6.91 ± 1.87) 明显低

于癌旁组织的 ΔCt 值 (8.33 ± 1.69), 差异有统计学意义 ($t = 7.01, P < 0.001$)。鳞癌、腺癌和其他类型肺癌组织的 ΔCt 的值分别为 7.40 ± 1.69 、 6.70 ± 1.92 和 6.22 ± 2.18 , 均明显低于其相应癌旁组织的 8.26 ± 1.58 、 8.35 ± 1.75 和 8.86 ± 2.52 ($t = -2.82, -6.58, -4.19$, 均 $P < 0.05$), 见表1。

表1 EIF4G1 mRNA 在 NSCLC 癌组织和癌旁组织中的表达差异
Tab.1 The mRNA expression of EIF4G1 in NSCLC cancer tissues and the adjacent tissues

组别	n	癌组织	癌旁组织	t	P
NSCLC	81	6.92 ± 1.87	8.33 ± 1.69	7.01	<0.001
鳞癌	25	7.40 ± 1.69	8.26 ± 1.58	-2.82	0.009
腺癌	46	6.70 ± 1.92	8.35 ± 1.75	-6.58	<0.001
其他类型	10	6.22 ± 2.18	8.86 ± 2.52	-4.19	0.002

2.2 EIF4G1 mRNA 表达强度与 NSCLC 临床病理特征的关系

EIF4G1 mRNA 在低分化癌中的表达强度明显高于中分化癌和高分化癌 ($F = 14.034, P < 0.001$), 而其中分化癌和高分化癌中表达的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); EIF4G1 mRNA 在临床分期IV期的表达强度明显高于 I、II、III 期 ($F = 11.84, P < 0.001$), 而其在 I、II、III 之间的表达差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。年龄、性别及病理组织分型间 EIF4G1 mRNA 的表达强度差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表2。

进一步将 EIF4G1 mRNA 在癌组织和癌旁组织中的表达升高倍数 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值 ≥ 2 作为 EIF4G1 mRNA 在癌组织中高表达, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: 癌组织的分化程度与 EIF4G1 的高表达密切相关 ($OR = 23.74, P < 0.001$)。而年龄、性别、组织类型和临床分期与 EIF4G1 的高表达无明显相关性 (均 $P > 0.05$), 见表3。

2.3 NSCLC 组织中 EIF4G1 蛋白水平与 NSCLC 细胞分化程度的关系

免疫组化法结果显示 EIF4G1 在 NSCLC 癌细胞胞质中呈特异性高表达 (图1), 通过对 NSCLC 癌组织中 EIF4G1 含量进行半定量评分发现: EIF4G1 在低分化的鳞癌和腺癌中的表达强度分别为 3.2 ± 0.5 和 2.9 ± 0.4 , 明显高于在中分化 ($2.1 \pm 0.3, t = 8.20; 2.3 \pm 0.4, t = 3.35$, 均 $P < 0.05$) 和高分化癌中

的表达 ($1.2 \pm 0.2, t = 22.36; 1.3 \pm 0.2, t = 17.89$, 均 $P < 0.05$)。

表2 EIF4G1 mRNA 在 NSCLC 癌组织中的表达强度与患者临床病理特征的关系

Tab.2 Relationship between clinicopathological characteristics and EIF4G1 expression in patients with NSCLC

组别	n	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	t/F	P
年龄				
≥ 65 岁	38	4.51 ± 0.91		
<65 岁	43	6.07 ± 1.29	-0.97	0.34
性别				
男	49	5.49 ± 1.07		
女	32	5.09 ± 1.24	0.24	0.81
组织类型				
鳞癌	25	3.05 ± 0.67		
腺癌	46	4.93 ± 0.81		
其他类型	10	5.12 ± 1.36	8.73	0.06
分化程度				
高分化	9	0.84 ± 0.15		0.001
中分化	30	1.70 ± 0.17		<0.001*
低分化	42	8.90 ± 1.33	14.04	ref
临床分期				
I	13	1.67 ± 0.37		<0.001**
II	24	2.96 ± 0.77		<0.001**
III	34	5.44 ± 0.99		<0.001**
IV	10	15.42 ± 3.99	11.84	ref

*表示高分化、中分化分别与低分化癌比较; **表示 I、II、III 期分别与 IV 期比较; ref 表示对照组

表3 影响 EIF4G1 mRNA 在 NSCLC 癌组织中高表达的 Logistic 回归分析

Tab.3 Logistic regression analysis of high EIF4G1 expression in patients with NSCLC

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄 (≥ 65 岁 / <65 岁)	-0.77	0.74	1.08	0.30	0.46	0.11 1.98
性别 (男/女)	-1.00	0.75	1.75	0.19	0.37	0.08 1.62
组织类型 (鳞癌/其他)	-0.44	0.60	0.53	0.47	0.64	0.20 2.10
分化程度 (高分化+中分化/低分化)	3.17	0.70	20.31	0.00	23.74	5.99 94.12
临床分期 (I + II + III/IV)	0.34	0.43	0.65	0.42	1.41	0.61 3.25

3 讨论

肺癌是最常见的癌症之一, 也是在世界范围内

死亡率最高的癌。NSCLC 治疗难、转移快,大部分患者确诊时已发生癌转移或处于癌晚期。传统的化疗方案虽能够一定程度上改善患者的生存率和死亡率,但总体效果不佳,全身毒副作用大,容易产生耐药,不适合长期运用。目前,治疗 NSCLC 的方案有走向靶向治疗的趋势,针对一些肿瘤靶点的药物,已进入临床使用。以 EGFR 突变型 NSCLC 为例,EGFR-TKI 治疗目前已主要用于 NSCLC 一线、二线和维持治疗中,相比于传统化疗,使用特异性的靶向治疗,患者可以获得更长的生存期,且副作用较小^[13-14]。但是这种针对 EGFR 突变使用酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼等治疗的方法仅对 EGFR 突变型的 NSCLC 患者有效^[15-16],因此需要寻找新的、特异性的肿瘤标志物作为治疗 NSCLC 的靶点。

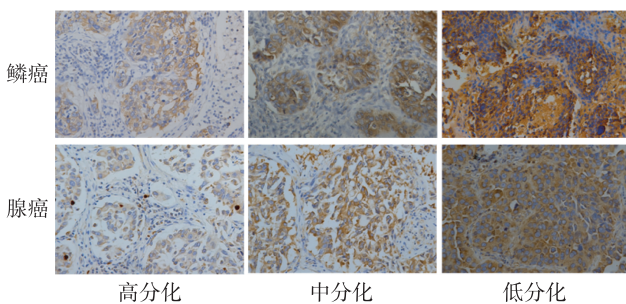


图 1 EIF4G1 在不同分化程度的 NSCLC 癌组织中的表达
Fig.1 The expression of EIF4G1 at the protein level in NSCLC cancer tissues with different differentiation

肿瘤的形成和发生发展过程是一个复杂的多方联合、多因子参与的连续过程,期间涉及一些关键的癌基因和抑癌因子的作用。EIF4G1 除了促进蛋白翻译,在真核细胞翻译起始阶段发挥重要作用外,也与肿瘤的发生、发展密切相关。目前已经研究证实 EIF4G1 作为潜在的分子靶点,有望成为部分肿瘤的预后指标,对肿瘤的诊断、治疗和预后监控等具有重要意义。如在鼻咽癌中的研究发现,EIF4G1 蛋白的表达水平与肿瘤分级、临床分期和淋巴结转移呈正相关,并且是影响鼻咽癌患者总生存率的危险因素^[9]。在乳腺癌研究中发现,EIF4G1 在晚期患者癌组织中的表达明显高于早期,EIF4G1 表达增高与增强癌细胞 DNA 损伤修复、防止细胞自噬和凋亡密切相关^[10]。然而 EIF4G1 在 NSCLC 患者中的表达规律暂未见报道。因此本研究通过 real-time PCR 和免疫组化技术在 81 例 NSCLC 患者中发

现,EIF4G1 mRNA 和蛋白水平在癌组织中的表达明显升高,且 EIF4G1 的表达强度与肿瘤细胞的分化程度密切相关,分化越差,EIF4G1 的表达越高。晚期 NSCLC 患者 EIF4G1 的表达强度明显高于早期。而 EIF4G1 的表达强度在肿瘤病理类型、年龄和性别之间无统计学差异。综合上述研究,提示 EIF4G1 是一个与 NSCLC 肿瘤生长密切相关的分子。本研究结果填补了 EIF4G1 在 NSCLC 中的研究空白,其结果符合 EIF4G1 在部分其他肿瘤中的表达特征,丰富了 EIF4G1 与肿瘤关系的临床病理研究。

本研究中应用 Logistic 回归模型分析 EIF4G1 mRNA 在 NSCLC 癌组织中高表达的影响因素,发现 EIF4G1 mRNA 的高表达与癌组织的分化程度密切相关,其局限性在于:(1) 本研究只收集到 81 例 NSCLC 肿瘤样本,标本量较小,但是 EIF4G1 mRNA 高表达与癌组织分化程度之间具有相关性的初步研究结果还是具有一定的临床意义;(2) 本研究为对照研究,Logistic 回归模型分析提示 EIF4G1 mRNA 高表达与癌组织分化程度具有相关性,但是无法确定两者之间的因果关系。为进一步明确 EIF4G1 mRNA 高表达的影响因素,尚有待于大规模、前瞻性的研究加以证实。

有研究者通过串联亲和纯化及质谱分析(TAP-MS)发现 EIF4G1 与定位于细胞质的去泛素化酶 USP10 为互作蛋白,而 USP10 已证实能特异的去泛素化并稳定 p53,从而调节 p53 依赖的下游功能。在 DNA 损伤应激条件下,USP10 42 位苏氨酸及 337 位丝氨酸被 ATM 激酶磷酸化,磷酸化修饰能稳定 USP10 并促使 USP10 入核并去泛素化 p53,从而调节 p53 下游网络功能^[17]。迄今为止,p53 是人类所发现最重要的抑癌因子之一。作为转录因子,p53 通过调控下游靶基因调节多种细胞学反应。例如,p53 通过作用于 CDK 抑制因子 p21 调节细胞周期 G₁ 阻滞,通过作用于凋亡先导因子 PUMA 和 Bax 调控细胞凋亡,通过作用于糖酵解调节因子 TIGAR 调控能量代谢,通过作用于 AMPK 调控细胞自噬作用^[18-20]。除了转录因子依赖的功能以外,p53 还能通过蛋白质相互作用的方式调控细胞凋亡。通过作用于野生型 p53,USP10 能行使抑癌因子的功能。而本研究组前期应用免疫共沉淀方法发现,EIF4G1

在肺癌细胞系 A549 中可与 USP10 相互结合。关于靶分子 EIF4G1 是否能通过与 USP10 结合,抑制 USP10 稳定 P53 的功能,从而抑制 P53 调控的抑癌作用,最终在癌细胞中发挥促癌作用,其确切的作用机制还有待进一步的深入研究。

综上所述,EIF4G1 在 NSCLC 癌组织中特异性高表达,并与肿瘤细胞的分化程度及临床分期密切相关,说明 EIF4G1 与 NSCLC 肿瘤的生长及转移相关。在后续研究中将深入探讨 EIF4G1 参与肿瘤发生发展的分子机制,为 NSCLC 疾病的诊断及治疗提供新的分子靶点。

【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [2] LIU S Y, MOK T, WU Y L. Novel targeted agents for the treatment of lung cancer in China [J]. Cancer, 2015, 121 Suppl 17: 3089 - 3096.
- [3] RECK M, POPAT S, REINMUTH N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25 Suppl 3: iii27 - 39.
- [4] VILLALVA C, DURANTON-TANNEUR V, GUILLOTEAU K, et al. EGFR, KRAS, BRAF, and HER-2 molecular status in brain metastases from 77 NSCLC patients[J]. Cancer Med, 2013, 2(3): 296 - 304.
- [5] SPIEGEL M L, GOLDMAN J W, WOLF B R, et al. Non-small cell lung cancer clinical trials requiring biopsies with biomarker-specific results for enrollment provide unique challenges [J]. Cancer, 2017, 123 (24): 4800 - 4807.
- [6] PRÉVÔT D, DARLIX J L, OHLMANN T. Conducting the initiation of protein synthesis: the role of eIF4G[J]. Biol Cell, 2003, 95(3/4): 141 - 156.
- [7] SILVERA D, FORMENTI S C, SCHNEIDER R J. Translational control in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(4): 254 - 266.
- [8] LI L, LUO Q, XIE Z, et al. Characterization of the expression of the RNA binding protein eIF4G1 and its clinicopathological correlation with serous ovarian cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163447.
- [9] TU L, LIU Z, HE X, et al. Over-expression of eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 correlates with tumor progression and poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Cancer, 2010, 9: 78.
- [10] BADURA M, BRAUNSTEIN S, ZAVADIL J, et al. DNA damage and eIF4G1 in breast cancer cells reprogram translation for survival and DNA repair mRNAs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(46): 18767 - 18772.
- [11] SILVERA D, ARJU R, DARVISHIAN F, et al. Essential role for eIF4G1 overexpression in the pathogenesis of inflammatory breast cancer [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(7): 903 - 908.
- [12] COMTESSE N, KELLER A, DIESINGER I, et al. Frequent overexpression of the genes FXR1, CLAPM1 and EIF4G located on amplicon 3q26 - 27 in squamous cell carcinoma of the lung[J]. Int J Cancer, 2007, 120 (12): 2538 - 2544.
- [13] NG T L, CAMIDGE D R. Lung cancer's real adjuvant EGFR targeted therapy questions [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 15 - 17.
- [14] 王凯玲, 费广茹, 任涛. CpG-ODN 对肺癌 A549 细胞化疗的协同作用[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(3): 14 - 18.
- [15] JEAN F, TOMASINI P, BARLESI F. Atezolizumab: feasible second-line therapy for patients with non-small cell lung cancer? A review of efficacy, safety and place in therapy[J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(12): 769 - 779.
- [16] WEISS J. Bevacizumab in adjuvant treatment of non-small-cell lung cancer [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (12): 1558 - 1560.
- [17] YUAN J, LUO K, ZHANG L, et al. USP10 regulates p53 localization and stability by deubiquitinating p53 [J]. Cell, 2010, 140(3): 384 - 396.
- [18] VOGELSTEIN B, LANE D, LEVINE A J. Surfing the p53 network[J]. Nature, 2000, 408(6810): 307 - 310.
- [19] RILEY T, SONTAG E, CHEN P, et al. Transcriptional control of human p53-regulated genes[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(5): 402 - 412.
- [20] MOLL U M, WOLFF S, SPEIDEL D, et al. Transcription-independent pro-apoptotic functions of p53 [J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17(6): 631 - 636.