

# C - Myc 在食管鳞状细胞癌中的研究进展

潘伟瑜 朱 婷

**摘 要** 食管癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,以鳞状细胞癌多见,其发生是多阶段、多因素、多基因共同作用的结果,研究其发病机制对食管癌的诊断及治疗意义重大。C - Myc 是原癌基因 MYC 编码的转录因子,在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。越来越多的研究证明 C - Myc 可作为食管鳞状细胞癌的治疗靶点,本文就 C - Myc 在食管鳞状细胞癌的研究做一综述。

**关键词** C - Myc 食管鳞状细胞癌

**中图分类号** R73

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.003

食管癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,位居第8位<sup>[1]</sup>。中国作为食管癌的高发及高死亡区,食管癌是中国癌症相关发生率的第6大常见原因,也是中国癌症相关病死率的第4大常见原因<sup>[2]</sup>。食管癌主要分为两种类型:食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC),中国食管癌90%患者为ESCC。但ESCC尚无有效的分子靶向药物。C - Myc作为多条信号通路的下游靶点,其激活是肿瘤发生的起始事件之一。研究发现C - Myc在多种肿瘤中的扩增、染色体易位及异常表达与肿瘤的发生及预后密切相关,是一种有效的抗癌治疗靶点。

## 一、C - Myc 基因和蛋白质的结构

C - Myc 基因位于人类第8号染色体上,是细胞核内癌基因,是MYC基因重要家族成员之一,是多条信号转导的下游靶基因,具有促进细胞增殖和诱导细胞凋亡的功能。其蛋白质的序列主要包括3个结构域,即氨基末端(NTD)、中间区域和羧基末端(CTD)。在氨基末端有转录激活区域(TAD)和3个MYC盒,MYC盒I、II和III(MB I、MB II、MB III),与C - Myc蛋白质的生物学功能密切相关<sup>[3]</sup>。MB I和MB II分别位于45~63和129~143,负责转录和转化的调控。在C - Myc的羧基末端则含有碱性区(basic region)、螺旋-环-螺旋区(helix-loop-helix, HLH)和亮氨酸拉链(leucine zipper, LZ)3个结构元件<sup>[4]</sup>。这3个元件与C - Myc的生物学功能密切相关,共同

赋予MYC蛋白形成同源或异源二聚体的能力,使其能够特异地与DNA结合。

## 二、C - Myc 与肿瘤之间的关系

C - Myc是一种参与调节多种过程的癌蛋白,包括细胞凋亡、细胞生长和侵袭、血管再生和分化。C - Myc主要通过作为转录因子驱动肿瘤发生,该转录因子与众多基因组位点结合并调节大量靶基因的表达<sup>[5]</sup>。正常生理条件下,C - Myc的表达受到严格调控,当受到生长因子等细胞外刺激时表达升高。当染色体易位或信号通路基因突变等情况发生时,C - Myc会发生不依赖于生长因子刺激的扩增,导致不受控制的细胞增殖和肿瘤产生,尤其是在一些恶性、低分化的肿瘤中。C - Myc对于不同的细胞具有不同的恶性转化作用,部分原因是C - Myc基因在不同的组织细胞中具有不同的表达活性,并且还与其他类似的癌基因之间有协同作用有关,如转移相关蛋白1(MTA1)、热刺激蛋白HSP90A。

通过抑制C - Myc的过表达,可以抑制肿瘤的发生和增殖等过程。大约70%的人类肿瘤中有C - Myc不受控制和异常表达现象。结直肠癌、乳腺癌、宫颈癌及前列腺癌,睾丸和卵巢的恶性肿瘤等都有C - Myc基因的过度扩增、异常表达和基因重组。在结直肠癌中,过度活跃的Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导使C - Myc过度表达,这是肿瘤进展的关键驱动因素。但针对该基因的有效策略仍不清楚。最新研究显示,Deptor作为Wnt/ $\beta$ -catenin/C - Myc信号转导重要的下游靶点,可促进结直肠癌细胞的生长,预示Deptor可能是结直肠癌的潜在治疗靶点<sup>[6]</sup>。在乳腺癌中发现,Her-1、Her-2和C - Myc之间存在共扩增合作。C - Myc与侵袭、转移和EMT诱导的乳腺癌干细胞(CSC)样特性相关<sup>[7]</sup>。LINC01638在三阴性

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会(青年项目)基金资助项目(20164Y0092)

作者单位:201700 上海,复旦大学附属中山医院青浦分院

通讯作者:朱婷,电子邮箱:velma\_0\_2000@163.com

乳腺癌进展中具有重要作用,与 C - Myc 相互作用可防止 SPOP 诱导的 C - Myc 泛素化和降解,然后激活 MTDH - Twist1 信号转导以维持具有 EMT 和 CSC 样特征的间充质性状<sup>[8,9]</sup>。

1. C - Myc 对 ESCC 的作用机制:研究表明,在人类癌症中大部分肿瘤是由基因突变的积累引起。ESCC 的发生、发展是由基因和蛋白质的多种改变引起的,这些遗传改变使得 ESCC 在早期阶段转移和侵袭周围组织的速度增加。C - Myc 通过与伴侣蛋白 Max 二聚化而发挥转录因子的作用,随后二聚体与 E 盒序列元件结合以激活靶基因的转录。在正常静止期细胞中,C - Myc 不表达或微量表达。C - Myc 被异常激活后活化转录,使细胞脱离正常生长调节的限制而具有高度增生潜能,并开始向恶性表型转化。大量研究证明,C - Myc 与食管癌的发生关系密切。Liu 等<sup>[10]</sup>在实验中发现,C - Myc 的转录水平受 c - Jun 调控,抑制 c - Jun 可以使 C - Myc 在 mRNA 和蛋白水平上显著降低。敲除 C - Myc 可以提高顺铂在 ESCC 中的细胞毒性作用,而上调 C - Myc 可以减轻这种作用。因此牛痘相关性激酶 1 (VRK1) 可通过激活 c - Jun 上调 C - Myc 以促进顺铂耐药性,并增强 ESCC 中的恶性表型。p63 可以通过 Myc 调节的基因网络调节人类鳞状上皮细胞增殖,因此 Wu 等<sup>[11]</sup>进一步研究  $\beta$  - 连环蛋白 和 C - Myc 是否参与 p63 调节 ESCC 细胞的转移和侵袭。最后发现 p63 敲低显著降低了  $\beta$  - 连环蛋白和 C - Myc 的 mRNA 和蛋白质水平。p63 过表达诱导总  $\beta$  - 连环蛋白的增加和 p -  $\beta$  - 连环蛋白的减少。由此证明 p63 通过激活  $\beta$  - 连环蛋白/C - Myc 途径来调节 ESCC 细胞的转移和侵袭。

Le 等研究发现,前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 显著增加 C - Myc 在 mRNA 和蛋白质水平的表达,C - Myc 和 Max 之间的关联也随着 PGE<sub>2</sub> 治疗而增强。PGE<sub>2</sub> 可增加 C - Myc 在丝氨酸上的磷酸化,在环己酰亚胺存在的情况下,PGE<sub>2</sub> 还可以显著减慢 C - Myc 蛋白质降解速率。这些结果表明 PGE<sub>2</sub> 诱导的 C - Myc 表达有赖于通过激活 ERK 途径增强蛋白的稳定性。同时发现 PGE<sub>2</sub> 主要通过激活 EP<sub>2</sub> 受体来刺激细胞增殖,EP<sub>2</sub> 受体激动剂也可使 C - Myc 表达增加到与 PGE<sub>2</sub> 相似的程度。用 PKC 抑制剂预处理细胞可以消除 PGE<sub>2</sub> 诱导的 ERK 磷酸化和细胞增殖。因此,PGE<sub>2</sub> 主要通过 EP<sub>2</sub>/PKC/ERK 途径上调 C - Myc,以促进 ESCC 细胞的增殖。肿瘤蛋白 p53 诱导的核蛋白 1

(TP53INP1) 是一种应激诱导蛋白,其在细胞周期停滞和 p53 介导的细胞凋亡中起作用,而 Weng 等发现 TP53INP1 是 ESCC 中的肿瘤抑制因子,C - Myc 可通过启动子甲基化抑制食管癌中 TP53INP1 的表达而促进 ESCC 的发生。

目前 microRNA (miRNA) 在 ESCC 中的研究也取得较大进展。已有研究显示 miRNA 在细胞分化、增殖和凋亡的调节中起重要的作用。在 ESCC 患者中 miR - 1294 的表达与 C - Myc 表达之间存在负相关,miR - 1294 通过体外靶向 C - Myc 抑制食管癌细胞增殖、迁移和侵袭能力<sup>[12]</sup>。miR - 942 在 ESCC 中有明确的致癌作用,C - Myc 可直接与 miR - 942 启动子结合,促进 miR - 942 的表达<sup>[13]</sup>。Juan 等<sup>[14]</sup>发现在 ESCC 细胞中增加 MYC 结合蛋白水平可导致细胞生长抑制和 G<sub>1</sub> 期停滞。miR - 26 家族中 miR - 26a 和 miR - 26b 的过表达可降低 MYC 结合蛋白 mRNA 和蛋白的水平,因此 miR - 26 家族可能是通过下调 MYC 结合蛋白水平来抑制 ESCC 细胞增殖。并且发现 C - Myc 可转录抑制 miR - 26a 和 miR - 26b 的表达,miR - 26 也可能负调节 C - Myc 途径,形成 C - Myc 信号的负反馈回路<sup>[15]</sup>。最近更有研究发现,miR - 145 在食管中的双重作用。miR - 145 的表达在 ESCC 中可抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,但在 EAC 中具有明显的致癌作用,miR - 145 的表达可以导致细胞侵袭增强,可能是通过 C - Myc 的下调介导的<sup>[16]</sup>。

2. C - Myc 对 ESCC 的临床意义:ESCC 是一种以预后不良为特征的恶性消化道肿瘤,临床上迫切需要分子标志物以帮助改善 ESCC 患者的预后。已有研究证明,C - Myc 是食管癌发生、发展中一个重要的调控靶点,并且可以作为预测 ESCC 预后不良的标志物。C - Myc 的表达增加加速了 ESCC 的进展,导致预后不良。而 C - Myc 阳性表达与浸润深度和淋巴结转移相关,与组织学分级无关。免疫组织化学结果显示,C - Myc 与 ESCC 的癌症分期和随访无关<sup>[17]</sup>。通过在 ESCC 组织的 23 个细胞系中分析基因扩增和过表达情况,发现 C - Myc 的扩增与食管癌高分化亚型相关。在 ESCC 组织中,C - Myc 表达与 NS1 结合蛋白 (NS1 - BP) 水平呈负相关,并且与较短的 DSS 相关<sup>[18]</sup>。

3. C - Myc 与 EAC 的相关研究:虽然我国食管癌的组织类型以食管鳞癌为主,但是随着世界范围胃食管反流病的增加,我国 Barrett 食管 (Barrett's esoph-

gus)/食管下段柱状上皮化生和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的发生率也在增加,同样威胁着人们的生命。有报道显示,在EAC中80%与Barrett食管密切相关,Barrett食管被公认是EAC的癌前病变。Stairs等<sup>[19]</sup>发现,在Barrett食管中,C-Myc和Cdx1的联合表达可导致杯状细胞中黏蛋白的产生。并且在胃肠化生中,有观察到类似于Barrett食管的C-Myc过表达。结合C-Myc在食管角化细胞的表达,认为C-Myc和Cdx1在Barrett食管的起始阶段即发挥作用。Mathieu等<sup>[16]</sup>发现在EAC中C-Myc和整联蛋白 $\alpha 5$ 和 $\beta 3$ 的表达呈负相关,整联蛋白 $\alpha 5$ 控制纤连蛋白的黏附,整联蛋白 $\beta 3$ 控制部分SK-GT-4细胞的失巢凋亡抗性和细胞侵袭。SK-GT-4中的miR-145表达导致NOD/SCID小鼠中产生更大,更具侵袭性的肿瘤,并且还增加了肺部的转移。因此miR-145的致癌能力可能需要下调miR-145的靶标C-Myc,以使整联蛋白 $\alpha 5$ 和 $\beta 3$ 的表达增加。

### 三、C-Myc在肿瘤治疗中的应用

靶向C-Myc的治疗策略包括干扰C-Myc的合成、稳定性和转录活性。但由于C-Myc在细胞核的定位以及没有确定的配体结合位点,筛选合适的小分子化学物质和靶向Myc的有效生物抑制剂仍是十分困难<sup>[20]</sup>。目前有关研究表明在体内和体外都有针对C-Myc mRNA和蛋白的潜在治疗策略。如Shan等<sup>[21]</sup>发现,NM23-H2作为C-Myc的转录因子,通过干扰NM23-H2与C-Myc启动子的结合,可使C-Myc转录下调。以及Omomyc作为Myc衍生的bHLH-Zip结构域,可与野生型C-Myc形成异二聚体,通过Myc/Max抑制E盒启动子元件的活化并抑制肿瘤细胞的增殖。另一方面,小分子抑制剂JQ1和THZ1可以通过抑制C-Myc转录过程中的关键因子CDK7和BRD4,下调C-Myc蛋白的表达水平。JQ1可选择性地针对和抑制溴结构域,在恶性胶质瘤及其他恶性肿瘤的预临床模型中已取得成功。而在ESCC中已有研究表明,JQ1可通过抑制细胞周期和PI<sub>3</sub>K/AKT途径发挥其显著的肿瘤抑制作用,特别是在具有C-Myc高表达或扩增的ESCC中。另外发现,表观遗传标记DPY30可促进内源C-Myc的表达,C-Myc可通过影响H3K4甲基化途径促进肿瘤生成,并产生表观遗传易感性。因此DPY30和H3K4甲基化途径可作为治疗某些C-Myc驱动的癌症的表观遗传靶标<sup>[22]</sup>。

尽管分子靶向在癌症治疗中有效,但由于癌细胞

其基因组不稳定性和异质性,未能观察到通过单一药剂实现长期疗效。因此开发联合癌症疗法,将比单药疗法有更好的疗效。ESCC的发生、发展是一个十分复杂的生物学过程,涉及众多信号通路中基因的多种变异。通过最新研究可发现,C-Myc有望成为治疗ESCC的有效靶点。深入研究C-Myc在ESCC中的作用,对了解ESCC的发病机制和开发有效的分子靶向药物具有重要意义。

### 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- 3 Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, *et al.* BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc [J]. *Cell*, 2011, 146(6): 904-917
- 4 Cashman DJ, Buscaglia R, Freyer MW, *et al.* Molecular modeling and biophysical analysis of the c-MYC NHE-III1 silencer element [J]. *J Mol Model*, 2008, 14(2): 93-101
- 5 Kress TR, Sabo A, Amati B. MYC: connecting selective transcriptional control to global RNA production [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(10): 593-607
- 6 Wang Q, Zhou Y, Rychahou P, *et al.* Deptor is a novel target of Wnt/beta-Catenin/c-Myc and contributes to colorectal cancer cell growth [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(12): 3163-3175
- 7 Cho MH, Park JH, Choi HJ, *et al.* DOT1L cooperates with the c-Myc-p300 complex to epigenetically derepress CDH1 transcription factors in breast cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7821
- 8 Geng C, Kaochar S, Li M, *et al.* SPOP regulates prostate epithelial cell proliferation and promotes ubiquitination and turnover of c-MYC oncoprotein [J]. *Oncogene*, 2017, 36(33): 4767-4777
- 9 Luo L, Tang H, Ling L, *et al.* LINC01638 lncRNA activates MTDH-Twist1 signaling by preventing SPOP-mediated c-Myc degradation in triple-negative breast cancer [J]. *Oncogene*, 2018, Doi:10.1038/S41388-018-0396-8
- 10 Liu ZC, Cao K, Xiao ZH, *et al.* Vrk1 promotes cisplatin resistance by up-regulating c-MYC via c-Jun activation and serves as a therapeutic target in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65642-65658
- 11 Wu N, Rollin J, Masse I, *et al.* p63 regulates human keratinocyte proliferation via MYC-regulated gene network and differentiation commitment through cell adhesion-related gene network [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(8): 5627-5638
- 12 Liu K, Li L, Rusidanmu A, *et al.* Down-Regulation of MiR-1294 is related to dismal prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma through elevating C-MYC expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 100-110

(下转第80页)

况等。期待研究者能充分利用现代技术,更系统、深入地研究免疫治疗与化疗药物之间的相互作用,推荐更优化的联合治疗方案应用于临床。

### 参考文献

- 1 胡彬彬,陈宝清,卢轴. 贝伐单抗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(3):129-135
- 2 姜战胜. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(2):138-142
- 3 张坦,王艺瞳,方翼. 非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11):1054-1057
- 4 武国栋,张毅,钱坤,等. 胸腔镜肺段切除术治疗 60 岁以上 I A 期非小细胞肺癌的近期疗效[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(1):15-18
- 5 陈诗雪,胡毅. PD-1/PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌临床治疗中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 23(11):1092-1094
- 6 乔梦,蒋涛,赵沙,等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他方式治疗在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤, 2017, 37(6):663-669
- 7 杜军华,乔洪源,尹宜发. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平对中外晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2):137-140
- 8 Mayodelascasas C, Garzón MI, Jordanaariza N, *et al.* An update on liquid biopsy analysis for diagnostic and monitoring applications in non-small cell lung cancer[J]. *Exp Rev Mol Diagnost*, 2018, 18(1):35-45
- 9 Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer; a review[J]. *Jama Oncol*, 2016, 2(9):12-17
- 10 张盼,张俊萍. 晚期非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 单抗治疗临床转化现状[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 16(4):426-430
- 11 Gong J, Jian-Qiang LI, Respiratory DO. Application of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *China Modern Med*, 2018, 25(3):68-71
- 12 庄敬旗,陆舜,张明凤. Pembrolizumab 与化疗在 PD-L1 阳性非小细胞肺癌患者中的疗效比较[J]. 循证医学, 2017, 17(1):34-36
- 13 Yang M, Fan WF, Pu XL, *et al.* The role of thymidylate synthase in non-small cell lung cancer treated with pemetrexed continuation maintenance therapy[J]. *J Chemother*, 2017, 29(2):106-112
- 14 Park S, Kim JY, Lee SH, *et al.* KRAS G12C mutation as a poor prognostic marker of pemetrexed treatment in non-small cell lung cancer[J]. *Korean J Int Med*, 2017, 32(3):514-522
- 15 刘红柳,杨家梅. 培美曲塞单药或联合吉非替尼治疗 EGFR-TKI 耐药后晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(2):135-139
- 16 Mishra A, Singh N, Sahu DK, *et al.* 33P Expression of biomarkers IDH1, CEA, TPA and CYFRA21-1 in peripheral blood and tissue of non-small cell lung carcinoma patients detected by real-time PCR [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4):18-21
- 17 Sone K, Oguri T, Ito K, *et al.* Predictive role of CYFRA21-1 and CEA for subsequent docetaxel in non-small cell lung cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9):125-128
- 18 Li X, Zhang Q, Jin X, *et al.* Combining serum miRNAs, CEA, and CYFRA21-1 with imaging and clinical features to distinguish benign and malignant pulmonary nodules; a pilot study[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1):107-110
- 19 Zhuo M, Chen H, Zhang T, *et al.* The potential predictive value of circulating immune cell ratio and tumor marker in atezolizumab treated advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 22(3):467-471
- 209(1):6-9
- 13 Ge C, Wu S, Wang W, *et al.* miR-942 promotes cancer stem cell-like traits in esophageal squamous cell carcinoma through activation of Wnt/beta-catenin signalling pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):10964-10977
- 14 Li J, Liang Y, Lv H, *et al.* miR-26a and miR-26b inhibit esophageal squamous cancer cell proliferation through suppression of c-MYC pathway [J]. *Gene*, 2017, 625:1-9
- 15 Huang H, Jiang X, Wang J, *et al.* Identification of MLL-fusion/MYC dash, verticalmiR-26 dash, verticalTET1 signaling circuit in MLL-rearranged leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2016, 372(2):157-165
- 16 Derouet MF, Dakpo E, Wu L, *et al.* miR-145 expression enhances integrin expression in SK-GT-4 cell line by down-regulating c-Myc expression [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(20):15198-15207
- 17 Gomes TS, Noguti J, Forones NM, *et al.* Correlation analysis of c-myc, p21(WAF/CIP1), p53, C-erbB-2 and COX-2 proteins in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(1):6-9
- 18 Wang Y, Cheng J, Xie D, *et al.* NS1-binding protein radiosensitizes esophageal squamous cell carcinoma by transcriptionally suppressing c-Myc [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):33
- 19 Stairs DB, Nakagawa H, Klein-Szanto A, *et al.* Cdx1 and c-Myc foster the initiation of transdifferentiation of the normal esophageal squamous epithelium toward Barrett's esophagus [J]. *PLoS One*, 2008, 3(10):e3534
- 20 Whitfield JR, Beaulieu ME, Soucek L. Strategies to inhibit Myc and their clinical applicability [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5:10
- 21 Shan C, Lin J, Hou JQ, *et al.* Chemical intervention of the NM23-H2 transcriptional programme on c-MYC via a novel small molecule [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(14):6677-6691
- 22 Yang Z, Shah K, Busby T, *et al.* Hijacking a key chromatin modulator creates epigenetic vulnerability for MYC-driven cancer [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8):3605-3618

(收稿日期:2018-09-24)

(修回日期:2018-09-25)

(上接第 11 页)

(收稿日期:2018-09-03)

(修回日期:2018-09-04)