

MEF2C 与 TUBB4A 在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义

李思杨^{1,2,3} 刘 硕^{1,4} 曹 璜^{2,3} 郭玉琳^{2,3} 吴绪峰^{2,3} 马全富^{2,3}

¹武汉科技大学医学部 湖北 武汉 430065;

²华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院 湖北 武汉 430070;

³湖北省妇科恶性肿瘤临床医学研究中心 湖北 武汉 430070;

⁴哈尔滨市红十字中心医院 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要 目的:探讨肌细胞增强因子 2C(MEF2C)和微管蛋白 β -4A(TUBB4A)在上皮性卵巢癌组织中的表达及与临床病理学特征和预后间的关系。方法:采用多重荧光免疫组化方法检测 146 例卵巢癌组织芯片中 MEF2C 和 TUBB4A 的表达,并在 SKOV3 细胞株过表达 TUBB4A 后采用 CCK-8 法检测紫杉醇的细胞毒性实验。结果:MEF2C 与 TUBB4A 在卵巢癌组织中均有表达,表达的平均积分光密度(IOD)值分别为 6.01×10^6 、 1.40×10^6 ,二者表达呈正相关($r^2=0.5035$, $P<0.0001$)。MEF2C 的表达与卵巢肿瘤大小相关($Z=2.017$, $P=0.044$),与患者年龄、FIGO 分期、病理类型、淋巴结阳性、远处转移和复发无关($P>0.05$)。TUBB4A 的表达与患者有无复发、患者年龄、FIGO 分期、病理类型、肿瘤大小、淋巴结阳性、远处转移均无关($P>0.05$)。生存曲线显示 MEF2C 与 TUBB4A 的表达与卵巢癌患者总体生存率无关($P>0.05$)。CCK-8 法证实过表达 TUBB4A 与 MEF2C 可以显著增加紫杉醇对卵巢癌细胞株半数抑制浓度。结论:TUBB4A 与 MEF2C 可能参与了卵巢癌的化疗耐药。

关键词 上皮性卵巢癌;MEF2C;TUBB4A;化疗耐药

中图分类号 R711.75

文献标志码 A

Expression and clinical significance of MEF2C and TUBB4A in epithelial ovarian cancer tissues

LI Siyang^{1,2,3}, LIU Shuo^{1,4}, CAO Huang^{2,3}, GUO Yulin^{2,3}, WU Xufeng^{2,3}, MA Quanfu^{2,3}

¹Medical College of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China;

²Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, Hubei, China;

³Hubei Clinical Medical Research Center for Gynecologic Malignancy, Wuhan 430070, Hubei, China;

⁴Harbin Red Cross Central Hospital, Harbin 150076, Heilongjiang, China

Abstract

Objective: To investigate the expression of myocyte enhancer factor 2C (MEF2C) and tubulin beta-4A (TUBB4A) in epithelial ovarian cancer tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods:** Multiplex fluorescence immunohisto-chemistry was used to detect the expression of MEF2C and TUBB4A in 146 ovarian cancer tissue microarrays. After overexpress-

课题来源:湖北省自然科学基金面上项目(编号:2023AFB1064)。

作者简介:李思杨,女,2000—,医学硕士生,主要从事妇科肿瘤基础与临床研究,E-mail:13469897062@163.com。

通信作者:马全富,E-mail:maquanfu@hbfy.com。

ing TUBB4A in the SKOV3 cell line, the cytotoxicity of paclitaxel was assessed using the CCK-8 assay. **Results:** Both MEF2C and TUBB4A were expressed in ovarian cancer tissues, with average integrated optical density (IOD) values of 6.01×10^6 and 1.40×10^6 , respectively, showing a positive correlation ($r^2=0.5035$, $P<0.0001$). The expression of MEF2C was associated with tumor size ($t/Z=2.017$, $P=0.044$), but not with patient age, FIGO stage, pathological type, positive lymph nodes, distant metastasis, or recurrence ($P>0.05$). The expression of TUBB4A was not related to recurrence, patient age, FIGO stage, pathological type, tumor size, positive lymph nodes, or distant metastasis ($P>0.05$). The survival curve showed that the expression of MEF2C and TUBB4A were not associated with the overall survival rate of ovarian cancer patients ($P>0.05$). The CCK-8 assay confirmed that overexpression of TUBB4A and MEF2C in ovarian cancer cells significantly increased their half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of PTX. **Conclusion:** TUBB4A and MEF2C may be involved in the chemoresistance of ovarian cancer.

Key Words Epithelial Ovarian Cancer; MEF2C; TUBB4A; Chemotherapy Resistance

卵巢癌是女性生殖系统恶性肿瘤中死亡率最高的疾病之一,其发病率和死亡率持续上升^[1],严重威胁着女性的健康和生命^[1-2]。据世界卫生组织统计,2020年全球新增卵巢癌病例约313 959例,死亡病例约207 252例,5年生存率仅为30%~40%^[2]。超过90%的卵巢癌是上皮性卵巢癌^[3],约70%在初次诊断时就已经是中晚期,许多患者确诊时肿瘤已经发生了扩散和转移,失去了最佳治疗时机^[4]。上皮性卵巢癌初次治疗后两年内约70%的病例会复发,这与卵巢癌的高度侵袭性、转移性和化疗耐药密切相关^[5],即使经过规范的手术和化疗等治疗,仍有较高的复发风险。因此,深入探究卵巢癌的相关分子机制,寻找新的治疗靶点,对于提高卵巢癌患者的生存期具有重要意义。

多种分子机制参与调控卵巢癌的发生发展过程。BRCA1和BRCA2基因突变是遗传性卵巢癌的主要易感因素,其突变导致DNA修复功能缺陷而诱发肿瘤^[6]。此外,PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin和Ras/MAPK等信号通路的异常激活也在卵巢癌的进展中发挥着重要作用^[7]。本实验室前期采用小剂量诱导法建立了紫杉醇耐药的SKOV3/PTX30细胞,并进行了转录组测序,分析列出了耐药细胞与亲本细胞的差异基因。由于紫杉醇的靶点是微管蛋白,我们重点考察了差异基因中微管蛋白亚型的基因,发现在卵巢癌耐药细胞微管蛋白 β -4A(tubulin beta-4A, TUBB4A)明显上调。进一步通过分析TUBB4A的假定启动子区域序列,列出了该区域含有的转录因子结合位点及其对应的转录因子,这些对应转录因子中肌细胞增强因子2C(myocyte enhancer factor 2C, MEF2C)也是在耐药细胞中明显上调。

MEF2C属于MADS转录因子家族,主要在肌肉细胞和心肌细胞中表达,参与肌肉细胞的生长、平滑肌的凋亡和癫痫等相关过程^[8]。TUBB4A是 β -微管蛋白家族的成员,在多种癌症中表达异常,并与肿瘤的侵袭性、转移能力、耐药性以及预后不良有关^[9-10]。目前,关于MEF2C和TUBB4A在上皮性卵巢癌中的研究较少,其潜在的生物学功能和临床意义尚不清楚。本研究旨在探究MEF2C和TUBB4A在上皮性卵巢癌组织中的表达情况,分析其与临床病理特征之间的关系,并探讨其与卵巢癌耐药间的关系,为卵巢癌的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 一般资料 上皮性卵巢癌组织芯片购于上海芯超公司(HOvaC151Su01),其中上皮性卵巢癌组织149例,6例组织脱靶,剩余143例组织可检测。患者年龄20~75岁,中位年龄51岁(其中1例患者年龄资料缺失)。临床特征分组:I~II期43例,III~IV期100例;肿瘤直径 <5 cm 20例,肿瘤直径 ≥ 5 cm 123例;淋巴结阴性109例,淋巴结阳性34例;肿瘤复发115例,未复发28例;有远处转移114例,无远处转移29例;组织类型:浆液性腺癌65例,黏液性腺癌及其他病理类型共78例。

1.2 多重荧光免疫组织化学法及图像分析 鼠抗TUBB4A单克隆抗体购于生物工程(上海)有限公司(D199401)、鼠抗MEF2C单克隆抗体购于生物工程(上海)有限公司(D199419)。组织芯片染色按照Opal Polaris 7 Color IHC DETECTION KIT (NEL871001KT)试剂盒说明书进行。简单步骤如

下:烘烤组织芯片、脱蜡及水化、抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、封闭、一抗孵育(TUBB4A 1:100、MEF2C 1:100)、二抗孵育、荧光染色放大信号(TUBB4A Opal Polaris 520、MEF2C Opal 690)、微波洗脱、DAPI复染、封片。组织芯片全景图像采集设备采用Phenoimager HT成像系统(硬件对应的软件Vectra Polaris 1.0.13)。其中TUBB4A蛋白显色为绿色,MEF2C蛋白显色为红色,DAPI显色为蓝色。图片拆分及放大采用Phenochart软件,积分光密度(IOD)值计算采用in Form 2.6.0软件^[11]。

1.3 质粒构建 TUBB4A真核表达载体pcDNA3.1-TUBB4A:从森灵购买的质粒(P4276)扩增TUBB4A的完整ORF序列,经*Xho*I和*Eco*R I酶切后克隆至pcDNA3.1(—)中;TUBB4A Δ 23-108真核表达载体pcDNA3.1-TUBB4A Δ 23-108:从前期构建的pcDNA3.1-TUBB4A分别扩增1-22和109-444氨基酸,使用无缝克隆试剂盒(上海生工公司)插入*Pme*I酶切的pcDNA3.1中;带标签(Flag)的TUBB4A Δ 23-108真核表达载体pcDNA3.1-Flag-TUBB4A Δ 23-108:从前期构建的质粒pcDNA3.1-TUBB4A中扩增TUBB4A Δ 23-108的完整ORF序列,经*Xho*I和*Eco*R I-HF酶切后克隆至实验室前期构建的pcDNA3.1-Flag-RERG中同时将载体中的RERG替换下来,构建带Flag的pcDNA3.1-Flag-TUBB4A Δ 23-108;MEF2C真核表达载体pcDNA3.1-MEF2C-3 $\times$ Flag:从森灵购买的质粒(P54642)扩增MEF2C的完整ORF序列,经*Xba*I和*Hind*III酶切后克隆至pcDNA3.1(—)中。分子克隆使用的引物(5'—3')序列:TUBB4A-*Xho*I-F TCGACTCGAGACCGCCATGCGGGAGATC-GTGACCTG;TUBB4A-*Eco*R I-R TCGAGA-ATTCCTAGGCCACCTCCTCCTCCGCCTCC-TCCCTCGAAC;3.1*Pme*-F GGAGACCCAAGCT-GGCTAGCGTTT;4A-fjdqs-R GACAGCGTC-CACCAGCTCTGCGCCCTCCCAAACTTG-GCCCCGATCT;4A-fjdqs-F AGATCGGGGC-CAAGTTTTGGGAGGGCGCAGAGCT GGTG-GACGCTGTC;3.1*Pme*-R ACAGTCGAGGCT-GATCAGCGTTT;MEF2Flag-*Xba*I-F TCGA-TCTAGAGGGACTATGGGGAGAAAAA-GATTTCAGATT;MEF2Flag-*Hind*III-R TC-GAAAGCTTTCACTACTTGTATCGTCATC。

1.4 细胞培养、转染及细胞毒性实验 本实验所需的SKOV3细胞株由华中科技大学马院士慷慨

馈赠,为卵巢浆液性囊腺癌细胞。在含10%胎牛血清的McCoy's 5A培养基,及含5%二氧化碳的37℃培养箱中培养。亲本株SKOV3以FuGENE HD试剂[FugentLLC(HD-1000)]进行转染质粒pcDNA3.1-Flag-TUBB4A、pcDNA3.1-MEF2C-3 $\times$ Flag、pcDNA3.1。转染后24 h,将细胞铺至96孔板,细胞毒性实验采用CCK-8法测定药物的半数抑制浓度(IC₅₀)值,将2 $\times$ 10³个细胞分别加入含0、5、10、50、100、200 nmol·L⁻¹浓度紫杉醇(PTX,上海生工,A601183-0100)的培养基中,设6个复孔,放入37℃细胞培养箱中培养,24 h时向每个孔中加入10 μ L CCK-8试剂(白鲨生物,BS350A),后分别在0.5、1、2、4 h用酶标仪检测各孔在450 nm处的光密度(OD)值,取每组OD的平均值,用Graphpad Prism8软件计算出细胞株的IC₅₀值^[12]。转染后72 h,提前配制足量细胞裂解液(2 $\times$ Laemmli+2% β -ME+1% 2 mol·L⁻¹ DTT+1% 0.1 mol·L⁻¹ PMSF)。收集细胞并进行蛋白提取,接着使用Western Blot技术检测Flag标记的TUBB4A和MEF2C蛋白的表达。具体操作包括SDS-PAGE电泳、蛋白转膜[PVDF膜孔径0.2 μ m, Millipore(IS-EQ00010)]、抗体孵育[一抗为抗-Flag抗体(上海生工D110005),二抗为辣根过氧化物酶标记的抗兔抗体(上海生工D110058)]以及化学发光检测(ECL发光液(白鲨生物BL520A);发光仪(BG-gdsAU-TO 710 MINI))。通过这一系列步骤,得以分析两种质粒在SKOV3/PTX30细胞中的表达情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 26.0统计软件分析数据,定量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异性的分析采用*t*检验;非正态分布以中位数(四分位数间距)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,组间差异性分析采用非参数秩和检验。使用交叉表分析和卡方检验方法分析数据,以*P*<0.05为差异具有统计学意义。散点图、生存曲线图采用GraphPad Prism 9.0绘制。

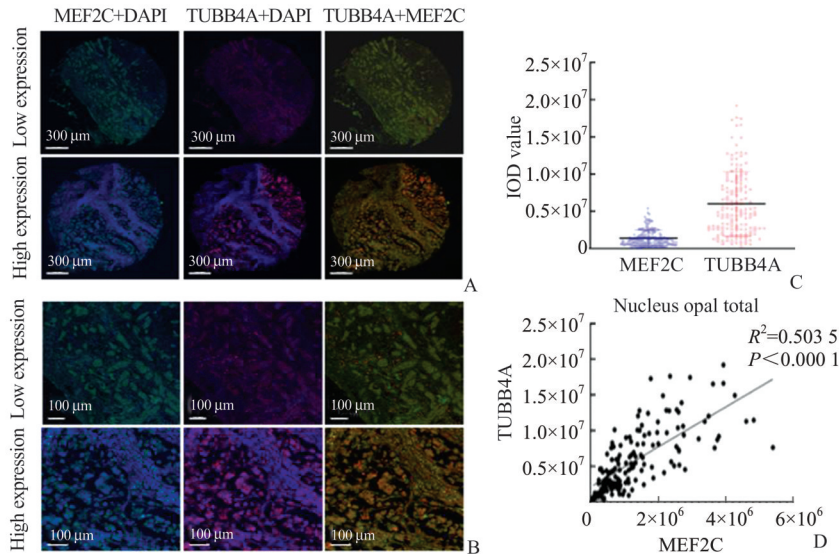
1.6 伦理学审查 本研究已通过湖北省妇幼保健院医学伦理委员会审查。

2 结果

2.1 TUBB4A及MEF2C在上皮性卵巢癌中的表达及二者的相关性 TUBB4A及MEF2C在上皮性卵巢癌组织中均有表达,分别以上皮性卵巢癌患者的TUBB4A及MEF2C的IOD值中位数为界限,小于中位数组为低表达组,大于中位数为高表达

组。其中MEF2C、TUBB4A在卵巢癌组织中表达平均IOD值分别为 6.01×10^6 、 1.40×10^6 。在上皮

卵巢癌组织中,MEF2C的表达与TUBB4A表达呈正相关($r^2=0.5035$, $P<0.0001$)。见图1。



A~B. 分别显示低倍镜($10\times$)和高倍镜($40\times$)下卵巢癌组织中TUBB4A、MEF2C低表达与高表达水平(图中标尺分别为 $300\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$);C. 显示TUBB4A、MEF2C在卵巢癌组织中表达的IOD值;D. 显示卵巢癌组织中TUBB4A表达与MEF2C表达呈正相关。

图1 TUBB4A、MEF2C在卵巢癌组织中的表达及二者相关性

2.2 上皮性卵巢癌组织中TUBB4A及MEF2C的表达与临床病理学参数间的关系 经统计分析,以表达水平的中位数为分组依据时,以上临床特征无统计学意义。受限于样本量及样本组间分布数量不均衡,高表达组及低表达组样本数量差距大,考虑探索分组方式改为四分位数分组以平衡组间样本量差距,取前1/4的为高表达组,另3/4为低表达组,可以得出TUBB4A的表达与患者复发有显著相关性($P=0.049$)。同时,发现MEF2C的表达强度与肿瘤大小显著相关,在肿瘤直径 $\geq 5\text{ cm}$ 的卵巢癌组织中,MEF2C的表达水平明显高于肿瘤直径 $< 5\text{ cm}$ 的卵巢癌组织($P<0.05$)。然而,MEF2C与患者的FIGO分期、病理类型、有无复发、淋巴结状态、年龄及是否有远处转移均无显著相关性($P>0.05$),见表1。

2.3 TUBB4A及MEF2C的表达与上皮性卵巢癌患者术后生存率的关系 经统计分析,MEF2C与TUBB4A的表达与卵巢癌患者的术后生存率无明显相关性,差异无统计学意义($P>0.05$),见图2A、2B。

2.4 TUBB4A、MEF2C与耐药的相关性 实验室前期转录组测序结果中TUBB4A、MEF2C在SKOV3紫杉醇耐药细胞中上调,进一步分析测序结果发现上调的TUBB4A转录本缺少对应氨基酸 $\Delta 23-108$ 的编码序列,因此我们使用 $\Delta 23-108$ 表示缺

少的序列。在SKOV3亲本株细胞中,过表达pcDNA3.1-Flag-TUBB4A $\Delta 23-108$,并使用pcDNA3.1空载体作为对照组。CCK-8结果显示,在SKOV3亲本细胞中过表达TUBB4A和MEF2C后,实验组的 IC_{50} 显著高于对照组,见图3A、3C。Western Blot结果发现,与对照组相比TUBB4A、MEF2C过表达显现出Flag条带而对照组不显示Flag条带,说明成功将TUBB4A、MEF2C在SKOV3中过表达,见图3B、3D。

3 讨论

微管蛋白是细胞骨架的重要组成部分,不仅参与维持细胞形态和功能,还涉及细胞分裂、信号传导和细胞迁移等关键生物学过程^[13]。近年来,研究^[14-15]发现微管蛋白在多种癌症中表达异常,并与肿瘤的发生发展和治疗密切相关。多种癌症中,微管蛋白亚型的异常表达与肿瘤的侵袭性、转移能力、耐药性以及预后不良有关^[16]。例如, β -微管蛋白亚型TUBB3的过表达与肾癌细胞的高级别组织学、不良预后、P53表达和癌症干细胞标志物相关^[17]。此外,微管蛋白还是多种抗癌药物的作用靶点,例如紫杉醇和长春碱类药物,它们通过与微管蛋白结合,抑制细胞分裂,从而达到抗癌作用^[15, 18]。因此,微管蛋白及其调控机制已成为癌症耐药研究的热点之一。

TUBB4A是 β -微管蛋白家族的成员,已被证实

表 1 MEF2C 及 TUBB4A 与卵巢癌患者临床病理特征的关系

临床特征	例数	TUBB4A			MEF2C		
		IOD($\times 10^6$) [△]	Z	P	IOD($\times 10^6$) [△]	Z	P
年龄			-0.150	0.881		0.478	0.633
≤51 岁	73	1.14(0.61, 1.99)			4.89(2.51, 8.37)		
>51 岁	71	1.05(0.56, 1.85)			5.25(2.61, 9.32)		
FIGO 分期			-0.158	0.874		0.313	0.755
I + II	43	1.14(0.59, 1.86)			4.73(2.59, 7.86)		
III + IV	100	1.09(0.56, 1.99)			4.84(2.55, 9.15)		
病理类型			0.210	0.833		-0.103	0.918
浆液性腺癌	79	1.05(0.62, 2.01)			5.28(2.56, 8.29)		
其他类型 [‡]	66	1.15(0.49, 1.83)			4.74(2.60, 9.03)		
肿瘤大小			-0.348	0.728		2.017	0.044*
<5 cm	21	0.77(0.59, 1.72)			0.74(0.57, 1.79) [△]		
≥5 cm	124	1.13(0.58, 1.99)			4.60(2.55, 8.41)		
淋巴结状态			0.849	0.396		1.290	0.197
阴性	109	1.04(0.54, 1.86)			4.60(2.57, 8.12)		
阳性	34	1.16(0.73, 2.15)			4.92(2.45, 9.12)		
远处转移			0.351	0.725		0.377	0.707
无	114	1.08(0.55, 2.00)			4.84(2.56, 8.55)		
有	29	1.12(0.75, 1.69)			5.28(2.74, 8.86)		
复发			1.923	0.054		1.124	0.261
无	28	0.75(0.50, 1.35)			4.43(2.39, 7.62)		
有	115	1.16(0.59, 2.15)			5.18(2.59, 9.32)		

注: * $P<0.05$ 表示具有统计学意义。△非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; [‡]黏液性卵巢癌、内膜样癌、透明细胞癌等病理类型。

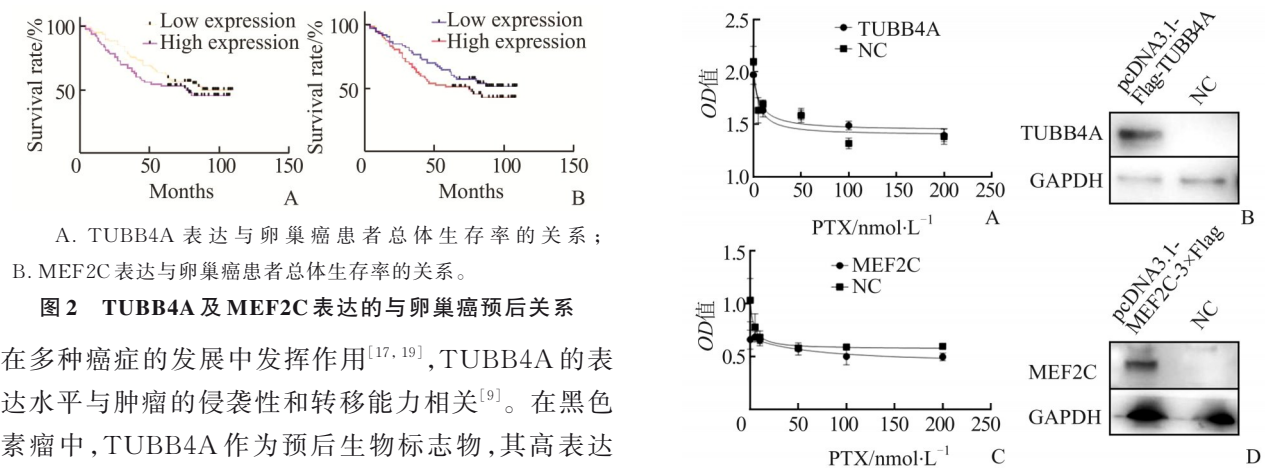


图 2 TUBB4A 及 MEF2C 表达的与卵巢癌预后关系

在多种癌症的发展中发挥作用^[17, 19],TUBB4A 的表达水平与肿瘤的侵袭性和转移能力相关^[9]。在黑色素瘤中,TUBB4A 作为预后生物标志物,其高表达水平与患者总体生存率降低相关^[20]。体外实验^[20]表明,抑制 TUBB4A 的表达阻止黑色素瘤细胞的增殖和迁移,揭示了其在肿瘤生长和转移中的作用。在前列腺癌中,TUBB4A 与 MYH9 相互作用,保护细胞核在细胞迁移过程中不受损害,并通过 GSK3 β / β -catenin 信号通路促进癌症进展^[9]。在结直肠癌中,TUBB4A 的表达上调与肿瘤的分期和转移相关,且 TUBB4A 的高表达预示患者预后不良。此外,TUBB4A 还可能参与肿瘤血管生成,为肿瘤生长提供营养物质和氧气^[21]。这些发现强调了

图 3 过表达 TUBB4A 和 MEF2C 对 SKOV3 紫杉醇 (PTX) 耐药性的影响

TUBB4A 作为诊断和治疗过表达 TUBB4A 癌症的潜在靶点的可能性。

MEF2C 是 MADS 转录因子家族成员之一,主要在肌肉细胞和心肌细胞中表达,参与肌肉细胞的生长、平滑肌的凋亡和癫痫等过程^[8]。近年来的研

究^[22-23]表明,MEF2C与多种神经精神疾病的发展有关,包括孤独症谱系障碍(ASD)、癫痫、精神分裂症和阿尔茨海默病(AD)。在癌症领域,MEF2C的作用也日益受到关注。它在肝细胞癌中的表达通过血管内皮生长因子和Wnt/ β -catenin信号通路调节肿瘤的发展^[24]。此外,MEF2C在T细胞急性淋巴细胞性白血病中作为潜在的致癌基因,通过影响NKX2-1和MEF2C的表达,可能在肿瘤的发生中起作用^[25]。MEF2C的表达水平与肿瘤的增殖、侵袭、转移等特征相关^[26]。此外,MEF2C还可能参与肿瘤细胞的耐药机制^[27-28]。

目前,二者在卵巢癌研究较少,本研究通过多重荧光免疫组化技术检测了MEF2C和TUBB4A在卵巢癌组织中的表达情况,发现TUBB4A在肿瘤直径较大的卵巢癌组织中表达显著升高,MEF2C的表达与肿瘤复发相关,且MEF2C和TUBB4A的表达呈正相关,提示两者可能协同参与卵巢癌的发生发展,可能成为癌症治疗的新靶点。

TUBB4A的表达与肿瘤大小相关,提示其可能参与卵巢癌的侵袭和转移过程。研究^[29]表明,微管蛋白是细胞骨架的重要组成部分,参与细胞分裂、细胞迁移等重要生命活动。TUBB4A作为微管蛋白的一种亚型,其表达水平的升高可能导致微管结构改变,进而影响细胞的运动能力和侵袭能力,促进肿瘤细胞的扩散和转移^[19]。MEF2C作为一种转录因子,可以调控多种基因的表达,参与细胞的分化、生长和凋亡等过程^[30]。在肿瘤发生过程中,MEF2C的表达异常可能导致相关基因的表达失衡,进而影响细胞的正常功能,促进肿瘤的发生发展^[31]。这些肿瘤生物学行为与肿瘤复发密切相关。虽然TUBB4A的表达与患者复发按照表达量中位数分组方式无统计学差异,但是根据我们的研究发现,如果将分组方式改为四分位数,取前1/4作为高表达组,另3/4为低表达组,可以得出TUBB4A的表达与患者复发有显著相关性($P<0.05$)。据此推测TUBB4A的表达需要高到一定的程度,才与患者复发有显著相关性。

MEF2C和TUBB4A的表达呈正相关,提示两者可能协同参与卵巢癌的发生发展。使用JASPAR工具(<https://jaspar.elixir.no/>)^[32]分析发现TUBB4A的启动子区域内有转录因子MEF2C的结合位点,推测MEF2C可能调控TUBB4A的表达,影响微管结构,进而影响细胞的运动能力和侵袭能力,促进肿瘤细胞的扩散和转移。此外,

MEF2C和TUBB4A还可能通过其他途径协同作用,例如影响肿瘤血管生成^[33]、调节细胞凋亡等,共同促进肿瘤的恶性进展。

本研究的局限性在于样本量相对较小,且未进行充分功能学研究,无法明确MEF2C和TUBB4A在卵巢癌发生发展中的具体作用机制。未来研究可以进一步探究MEF2C和TUBB4A在卵巢癌发生发展中的作用机制,为卵巢癌的诊断和治疗提供新的靶点和思路。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] HUANG J J, CHAN W C, NGAI C H, et al. World-wide burden, risk factors, and temporal trends of ovarian cancer: A global study[J]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2230.
- [2] CABASAG C J, FAGAN P J, FERLAY J, et al. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and human development index using GLOBOCAN 2020[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(9): 1535-1541.
- [3] ARORA T, MULLANGI S, VADAKEKUT E S, et al. Epithelial Ovarian Cancer[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2024.
- [4] YUE C B, ZHAO T Y, ZHANG S C, et al. Comprehensive characterization of 11 prognostic alternative splicing events in ovarian cancer interacted with the immune microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 980.
- [5] BHARDWAJ V, TAN Y Q, WU M M, et al. Long non-coding RNAs in recurrent ovarian cancer: Therapeutic perspectives[J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 97-107.
- [6] PETRUCELLI N, DALY M B, PAL T. BRCA1- and BRCA2- associated hereditary breast and ovarian cancer[M]. Seattle (WA): University of Washington, 1993.
- [7] OSAKI M, OSHIMURA M, ITO H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer[J]. *Apoptosis*, 2004, 9(6): 667-676.
- [8] DONG C, YANG X Z, ZHANG C Y, et al. Myocyte enhancer factor 2C and its directly-interacting proteins: A review[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017, 126: 22-30.
- [9] GAO S, WANG S B, ZHAO Z Y, et al. TUBB4A interacts with MYH9 to protect the nucleus during cell migration and promotes prostate cancer *via* GSK3 β / β -catenin signalling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2792.

- [10] XI X R, CHEN S Q, ZHAO X L, et al. TUBB4A inhibits glioma development by regulating ROS-PINK1/parkin-mitophagy pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(3): 3125-3142.
- [11] YAN B, DAI X, MA Q F, et al. Stromal neutrophil extracellular trap density is an independent prognostic factor for cervical cancer recurrence[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 659445.
- [12] LE BERRE M, GERLACH J Q, DZIEMBAŁA I, et al. Calculating half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values from glycomics microarray data using GraphPad prism[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2460: 89-111.
- [13] BINAROVÁ P, TUSZYNSKI J. Tubulin: Structure, functions and roles in disease[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1294.
- [14] WATTANATHAMSAN O, PONGRAKHANANON V. Emerging role of microtubule-associated proteins on cancer metastasis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935493.
- [15] KHWAJA S, KUMAR K, DAS R, et al. Microtubule associated proteins as targets for anticancer drug development[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 116: 105320.
- [16] LUO J Y, HU Q P, GOU M L, et al. Expression of microtubule-associated proteins in relation to prognosis and efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 680402.
- [17] SEKINO Y, HAN X R, BABASAKI T, et al. TUBB3 is associated with high-grade histology, poor prognosis, p53 expression, and cancer stem cell markers in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncology*, 2020, 98(10): 689-698.
- [18] JORDAN M A, WILSON L. Microtubules as a target for anticancer drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 253-265.
- [19] KANAKKANTHARA A, MILLER J H. β III-tubulin overexpression in cancer: Causes, consequences, and potential therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188607.
- [20] ZHANG J Q, ZHANG Y, LIU J, et al. Identification of TUBB4A as a prognostic biomarker of melanoma by transcriptomic data and *in vitro* experiments[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231184842.
- [21] LIANG X L, GONG M, WANG Z K, et al. LncRNA TubAR complexes with TUBB4A and TUBA1A to promote microtubule assembly and maintain myelination[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 54.
- [22] CHO J Y, RUMSCHLAG J A, TSVETKOV E, et al. MEF2C hypofunction in GABAergic cells alters sociability and prefrontal cortex inhibitory synaptic transmission in a sex-dependent manner[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2024, 4(2): 100289.
- [23] ZHANG Z K, ZHAO Y X. Progress on the roles of MEF2C in neuropsychiatric diseases[J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 8.
- [24] BAI X L, ZHANG Q, YE L Y, et al. Myocyte enhancer factor 2C regulation of hepatocellular carcinoma *via* vascular endothelial growth factor and Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2015, 34(31): 4089-4097.
- [25] CANTÉ-BARRETT K, MEIJER M T, CORDO' V, et al. MEF2C opposes Notch in lymphoid lineage decision and drives leukemia in the thymus[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(13): e150363.
- [26] CANTÉ-BARRETT K, PIETERS R, MEIJERINK J P. Myocyte enhancer factor 2C in hematopoiesis and leukemia[J]. *Oncogene*, 2014, 33(4): 403-410.
- [27] ZHANG H, LIU W, WANG Z, et al. MEF2C promotes gefitinib resistance in hepatic cancer cells through regulating MIG6 transcription[J]. *Tumori*, 2018, 104(3): 221-231.
- [28] KANG H, KIM C, JI E, et al. The microRNA-551a/MEF2C axis regulates the survival and sphere formation of cancer cells in response to 5-fluorouracil[J]. *Mol Cells*, 2019, 42(2): 175-182.
- [29] GUDIMCHUK N B, RICHARD MCINTOSH J. Regulation of microtubule dynamics, mechanics and function through the growing tip[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(12): 777-795.
- [30] MOLKENTIN J D, LU J R, ANTOS C L, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy[J]. *Cell*, 1998, 93(2): 215-228.
- [31] PON J R, MARRA M A. *MEF2* transcription factors: Developmental regulators and emerging cancer genes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 2297-2312.
- [32] RAULUSEVICIUTE I, RIUDAVETS-PUIG R, BLANC-MATHIEU R, et al. JASPAR 2024: 20th anniversary of the open-access database of transcription factor binding profiles[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D174-D182.
- [33] JAIN R K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.

(2024-12-18 收稿)

编辑 张 峻