

本文引文格式:董思琴,闫威威,肖成炜. *CBX2* 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控宫颈癌细胞增殖及凋亡[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(5): 731-735.

【论著与临床报道】

CBX2 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控宫颈癌细胞增殖及凋亡

董思琴, 闫威威, 肖成炜

(蚌埠医学院第二附属医院妇产科, 安徽 蚌埠 233000)

摘要:目的 研究色盒同源物 2(Chromobox homolog 2, *CBX2*) 在宫颈癌中表达及影响宫颈癌的作用机制。方法 收集 10 例新鲜宫颈癌及癌旁正常组织样本, 利用 RT-PCR 法检测两组样本中 *CBX2* 表达差异情况。运用 RT-PCR 检测 *CBX2* 在宫颈癌细胞系中的表达情况。通过 CCK8 实验及蛋白印迹实验检测对宫颈癌细胞增殖及凋亡相关基因的影响。蛋白印迹实验研究 *CBX2* 对宫颈癌的作用机制。**结果** *CBX2* 在宫颈癌组织样本中表达水平相比于正常组织样本, 表达水平显著上升。*CBX2* 在宫颈癌细胞系中相比于上皮细胞表达水平显著上升。CCK8 实验结果显示, 敲减 *CBX2* 表达后, 宫颈癌细胞增殖能力受到抑制。蛋白印迹实验结果显示, 敲减 *CBX2* 表达后, 宫颈癌细胞促凋亡基因 Bax 表达升高, 抗凋亡基因 Bcl-2 表达下降。Wnt/ β -catenin 信号通路关键蛋白检测发现下调 *CBX2* 表达后, WNT1、P-GSK3 蛋白水平明显下降。**结论** *CBX2* 在宫颈癌中高表达, 并且可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控宫颈癌细胞的增殖及凋亡能力。

关键词: 色盒同源物 2; 宫颈肿瘤; Wnt/ β -catenin 信号通路

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)05-0731-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.006

CBX2 regulates the proliferation and apoptosis of cervical cancer cells by Wnt/ β -catenin signaling pathway

Dong Siqin, Yan Weiwei, Xiao Chengwei

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of Chromobox homolog 2 (*CBX2*) in cervical cancer (CC) and its mechanisms of action affecting CC. **Methods** Ten cases of fresh CC and adjacent normal tissue samples were collected, the differential expression of *CBX2* in two sets of samples was detected by RT-PCR. The expression of *CBX2* in CC cell lines was detected by RT-PCR. The effects of genes related to proliferation and apoptosis of CC cells were detected by CCK8 assay and Western Blot assay. The mechanisms of action of *CBX2* in CC was studied by Western Blot assay. **Results** The expression of *CBX2* in CC tissue samples was significantly higher than normal tissue samples. The expression of *CBX2* was significantly increased in CC cell lines compared with epithelial cells. The results of CCK8 assay showed that the proliferation ability of CC cells was inhibited after *CBX2* expression was knocked down. The results of Western Blot assay showed that the expression of pro-apoptotic gene Bax increased and the expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 decreased in CC cells after *CBX2* was knocked down. The detection of key proteins in Wnt/ β -catenin signaling pathway showed that the levels of WNT1 and P-GSK3 protein significantly decreased after down-regulation of *CBX2* expression.

Conclusion *CBX2* is highly expressed in CC, and it may regulate the abilities of proliferation and apoptosis in CC cells by Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Key words: Chromobox homolog 2; cervical tumor; Wnt/ β -catenin signaling pathway

第一作者简介: 董思琴(1994-), 女, 本科, 住院医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: dsq13865059392@163.com

通讯作者简介: 肖成炜(1971-), 女, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 妇产科, E-mail: qq1342756505@126.com

宫颈癌是全球第四大常见癌症,对女性健康构成严重威胁^[1-2]。由于人乳头瘤病毒(HPV)感染率的增加和对筛查程序的混淆,宫颈癌的发病率和死亡率不断增加,而发病年龄逐渐下降^[3]。虽然,目前市场上有一种宫颈癌预防疫苗,但是对治疗宫颈癌前病变或宫颈癌女性无效^[4-5]。因此,进一步探索宫颈癌发生发展的分子机制,积极筛选可能治疗宫颈癌的新的特异性分子靶点显得尤为重要。色盒同源物 2(chromobox homolog 2, *CBX2*)被广泛认为是一个促肿瘤基因^[6-7]。如 *CBX2* 与肿瘤大尺寸和淋巴结转移有显著关联,有报道称 *CBX2* 在乳腺癌组织中较邻近正常组织高表达,可能作为预测乳腺癌患者预后的一种新的生物标志物^[8-9]。此外,*CBX2* 在肺腺癌患者中被证实表达上调,这与预后不良密切相关^[10]。*CBX2* 的高表达与胃癌的不良临床结果相关,*CBX2* 通过激活 YAP/ β -catenin 通路,促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[11]。然而,*CBX2* 在宫颈癌中的确切功能尚不清楚。本文通过分析 *CBX2* 在宫颈癌中的表达差异,并且通过基础实验探究 *CBX2* 调控宫颈癌的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本课题组收集蚌埠医学院第二附属医院 2022 年 1 月至 2022 年 12 月妇科手术的 10 例宫颈癌患者相关信息,及其手术切除癌组织及癌旁正常组织(距离癌切缘 ≥ 3 cm)。术中采集的标本立即放入 -80 °C 冰箱保存,留为后续实验使用。所有病人均有明确的诊断,且术前均未接受过任何治疗。所有患者均签署知情同意书,并由蚌埠医学院第二附属

医院伦理委员会批准。

1.2 细胞培养及其主要试剂 正常人源宫颈癌细胞 HcerEpic、宫颈癌细胞 CaSki 和 HeLa 购自上海中科院细胞库;使用 10% 胎牛血清(FBS)[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]的 1640 培养基[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]培养。培养基包含 10% 胎牛血清[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]+1% 青链霉素。细胞在 37 °C、含 5% CO_2 的培养箱中培养。敲减 *CBX2*(si-*CBX2*)及对照 NC 的试剂由合元生物技术股份有限公司设计合成;CCK8 购自上海碧云天生物技术有限公司;Western Blot 试剂盒及 BCA 蛋白浓度测量试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;六孔板购自于耐思生命科学有限公司;一抗 *CBX2*(ab80044)、Bax(ab32503)、Bcl2(ab182858)、Wnt(ab15251)、P-GSK3 β (ab75745)和 GAPDH(ab8245)均购买于艾博抗(上海)贸易有限公司,二抗购于武汉三鹰生物科技有限公司。

1.3 总 RNA 提取及实时荧光定量 PCR 检测 使用 Trizol 法进行总 RNA 的提取。将提取好的癌组织、癌旁组织、HcerEpic 正常细胞、及宫颈癌细胞系 CaSki 和 HeLa 的总 RNA 按照对应的转录试剂盒说明书操作,同时按照 PCR 仪操作要求进行扩增法检测,以 GAPDH 为内参检测 *CBX2* 表达。最终 Ct 值以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析。荧光定量 PCR 按二部分 PCR 扩增标准程序进行,步骤一:预变性(95 °C, 30 s);步骤二:PCR 反应(95 °C 5 s, 60 °C 30 s),共 40 个循环。所有试验均重复 3 次。

表 1 PCR 引物序列信息

基因	正向序列	反向序列
<i>CBX2</i>	5'-CTGTGTCAAGGGCAGTGCTA-3'	5'-ATACGTGCTCGATGAGGCTG-3'
GAPDH	5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTCGTAT-3'	5'-AGCCTTCTCCATGGTGGTGAAGAC-3'

1.4 细胞转染 培养实验细胞,将生长状态良好的对数生长期的 HeLa 细胞于转染前 24 h,将细胞消化,混匀后计数以 4.0×10^4 个细胞/孔接种于 6 孔板;转染操作按照脂质体 Lipofectamine TM2000 转染试剂盒说明书进行操作。对细胞转染敲减 *CBX2* 及对照组试剂,分别记作 si-*CBX2* 及 NC。转染混合均匀后,使用无血清培养基,在 5% CO_2 、37 °C 条件培养箱培养 6 h 后更换正常新鲜培养基,然后进行后续实验。序列:si-*CBX2*:5'-GCTGGTCCTCCAAACATAACA-3'。

1.5 CCK-8 实验 CCK-8(上海碧云天生物技术有限公司)检测细胞增殖情况。将 HeLa 细胞混合均匀后接种于 96 孔板(NEXT 公司),密度为 4×10^3 个细胞/孔,在 5% CO_2 、37 °C 条件下培养过夜。按前述转染步骤进行转染,细胞分为敲减 *CBX2* 组及对照组。分

别在转染结束后培养 0 h、24 h、48 h 和 72 h 后,取出培养细胞的 96 孔板后在避光条件下每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂,继续放入 37 °C 的培养箱中培养大约 1 h 后,在吸光度值 OD450 波长的酶标仪下检测 OD 值,检验细胞增殖能力。所有试验均重复 3 次。

1.6 Western Blot 实验 收集所需敲减 *CBX2* 组及对照组的 HeLa 宫颈癌细胞,利用准备好的裂解液提取所需的总蛋白裂解物,随后将其用于蛋白印迹实验。使用 BCA 蛋白检测试剂盒测定提取的蛋白浓度。将定量配平后的蛋白质(40 μ g)加载到凝胶上,在 10% 凝胶电泳分离,然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。将 PVDF 膜用专用 TBST 洗膜液洗膜,5 min 1 次共 3 次。洗膜结束后,用 5% 脱脂乳溶液封闭 PVDF 膜封闭 1 h,然后与一抗抗体(*CBX2*、Bax、Bcl2、Wnt、

P-GSK3 β 和 GAPDH) 的一抗充分混合后孵育, 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育过夜。第 2 天继续使用 TBST 溶液清洗膜 3 次, 再与二抗在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下充分混合后孵育 1 h。最后进行曝光, 记录实验结果。所有试验均重复 3 次。

1.7 统计学方法 统计学分析和作图采用 SPSS 20.0 软件和 GraphPad Prism 7.0 软件。所有数据均进行正态分布和方差齐性检验, 计量数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。两组间的比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CBX2 在宫颈癌中高表达 RT-PCR 实验检测发现, 在本课题组取样的 10 例宫颈癌患者手术癌组织及其对应的癌旁组织中, 癌组织中的 CBX2 的表达显著高于癌旁组织, 两者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果说明, CBX2 在宫颈癌中高表达, 可能是一个促癌基因。见图 1。

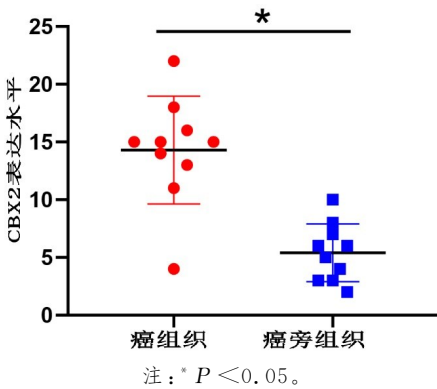


图 1 CBX2 在宫颈癌中表达情况 ($n = 10$)

2.2 CBX2 在宫颈癌细胞中高表达 通过 RT-PCR 实验检测 CBX2 在宫颈癌细胞中的表达情况, 结果显示, 与 HcerEpic 正常细胞相比, 在宫颈癌细胞系 CaSki 和 HeLa 中的 CBX2 表达显著增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。结果说明, CBX2 在宫颈癌细胞系中高表达。由于 HeLa 细胞中 CBX2 表达增高最显著, 因此选择本课题组 HeLa 细胞系为实验对象, 进行后续研究。

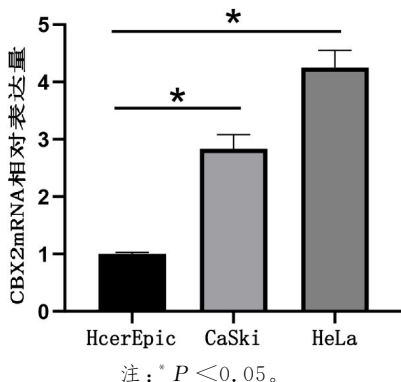


图 2 CBX2 在宫颈癌细胞中表达情况 ($n = 3$)

2.3 CBX2 转染效率检测 利用转染技术, 在转染 24 h 后, 通过蛋白印迹实验检测 CBX2 的表达情况, 确定转染效率。结果显示, 在 HeLa 宫颈癌细胞中, 与 NC 对照组比较, si-CBX2 组中的 CBX2 表达水平显著下降, 差异有统计学意义 (见图 3)。结果说明, CBX2 转染成功, 可以进行下一步实验。

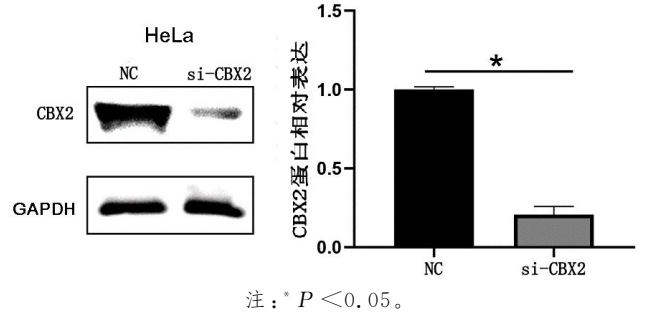


图 3 CBX2 转染效率检测 ($n = 3$)

2.4 敲减 CBX2 表达抑制细胞增殖 转染 24 h 后, 通过 CCK8 检测法, 检测 CBX2 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖的影响。结果显示, 转染培养 72 h 后, si-CBX2 组 OD 值显著低于 NC 对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。说明敲减 CBX2 表达抑制宫颈癌细胞的增殖能力。

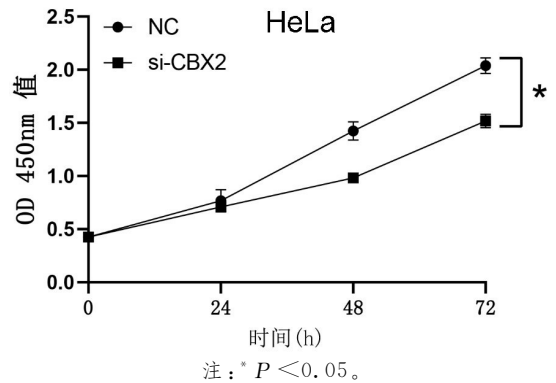


图 4 CCK8 检测宫颈癌细胞增殖能力 ($n = 3$)

2.5 敲减 CBX2 表达促进宫颈癌细胞的凋亡能力 本课题组通过 Western Blot 检测宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡能力。Western Blot 实验显示, 敲减 CBX2 表达水平后, 与 NC 组比较, si-CBX2 组中的 Bax 蛋白表达显著上升, Bcl2 蛋白表达显著下降具有统计学差异 (见图 5)。Bax 与 Bcl2 分子在细胞凋亡过程中起到重要的作用, 实验结果说明敲减 CBX2 表达促进宫颈癌细胞的凋亡能力。

2.6 敲减 CBX2 表达后抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白 本课题组通过 Western Blot 检测 CBX2 调控宫颈癌的作用机制。Western Blot 实验显示, 敲减 CBX2 表达水平后, 与 NC 组比较, si-CBX2 组中的

Wnt 蛋白及 P-GSK3 β 蛋白表达显著下降具有统计学差异(见图 6)。说明 CBX2 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响宫颈癌细胞的发生发展。

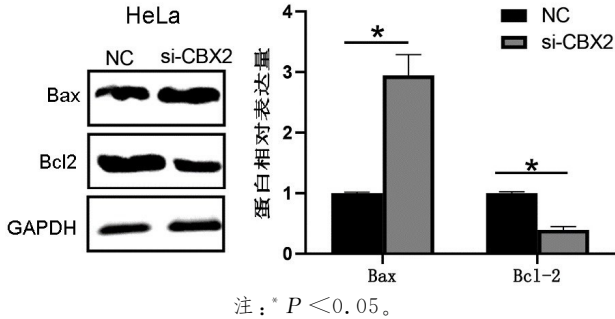


图 5 敲减 CBX2 表达对凋亡能力的影响 ($n=3$)

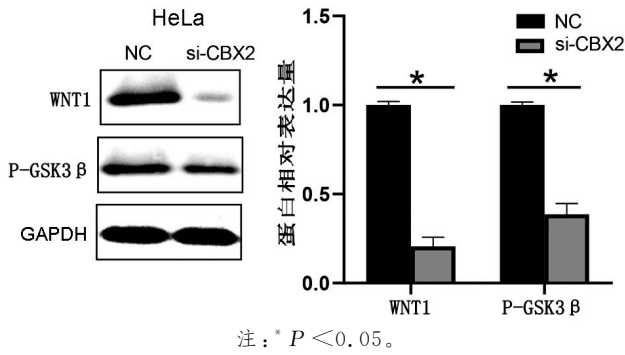


图 6 CBX2 对 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白的影响 ($n=3$)

3 讨论

尽管引入针对人乳头瘤病毒(HPV)的预防性疫苗和筛查手段大大降低宫颈癌的发病率,但它仍然是世界范围内最常见的妇科恶性肿瘤^[12-13]。近年来,由于技术的进步,全球宫颈癌死亡率有所下降^[14-15]。然而,每年大概仍有 57 万例宫颈癌被诊断出来,并且 31.1 万名妇女死于宫颈癌的疾病^[16]。感染高危型 HPV (hrHPV) 是宫颈癌的必要原因。然而,肿瘤抑制基因和癌基因的改变也可能是宫颈癌进展所必需的。宫颈癌通过早期筛查手段以及手术、化疗和放疗的有效治疗相结合,早期发现的宫颈癌可以较好的治愈,5 年总生存率(OS)高达 90%。然而,转移性宫颈癌几乎是无法治愈的。因此,迫切需要更好的宫颈癌预后生物标志物来提高患者的生存率,为宫颈癌的治疗提供新的靶点和治疗策略。

表观遗传学是在不改变基因核苷酸序列的情况下研究基因表达遗传性的遗传学分支。表观遗传学包括 DNA 甲基化、染色质可及性和染色质构象、非编码 RNA 转录后修饰和组蛋白翻译后修饰等。近年来,表观遗传学在各种疾病领域的研究报道越来越多,通过生物信息学技术和多组学技术的结合,可以捕捉不同生物过程中基因表达与表观遗传变化之间的相关性。

CBX2 是色盒家族的一员,是癌症进展和细胞周期的重要调节因子^[17]。CBX2 被认为是一个表观遗传的“读者”。现有文献表明,靶向表观遗传“读者”是一种有效的靶向治疗策略。据报道,CBX2 对卵巢癌的进展具有致癌作用,并促进卵巢癌细胞的增殖和转移^[18]。先前的研究表明,CBX2 敲低可显著抑制肝癌细胞的增殖,促进细胞凋亡^[19]。在本研究中,与正常癌旁组织相比,CBX2 在宫颈癌组织中的表达显著增加。同时,与正常细胞相比,CBX2 在宫颈癌的细胞株中表达显著增高。这些结果提示,CBX2 在宫颈癌中高表达,可能是其致癌因素。

目前关于细胞死亡过程及其调控的研究仍处于初级阶段,最近的研究表明细胞死亡调控在发育、衰老和疾病过程中处于动态平衡^[20-21]。细胞凋亡是一种进化上保守的细胞死亡途径,在真核生物维持机体内环境稳定的过程中负责细胞的程序化死亡和正常发育^[22]。这种途径由 BCL-2 蛋白家族控制,该家族在促凋亡和促生长方面都能发挥作用,是调节细胞内在凋亡的关键,其包括促凋亡和抗凋亡成员。为了进一步研究,CBX2 对宫颈癌的影响,本课题组利用转染技术,通过体外实验检验 CBX2 对增殖及凋亡的影响。CCK8 实验结果显示,敲减 CBX2 后,HeLa 宫颈癌细胞增殖能力受到抑制。蛋白印迹实验结果显示,敲减 CBX2 后促进 HeLa 宫颈癌细胞的凋亡。本课题组研究结果表明 CBX2 可能在宫颈癌的发生和发展中起重要作用,CBX2 可能作为一种新的分子靶点。为进一步探究其调控宫颈癌的作用机制,本课题组利用 Western Blot 检测相关信号通路,探索 CBX2 可能影响宫颈癌的信号通路机制。信号通路在肿瘤的发生发展过程中起着重要作用,一些信号通路调节基本的生物过程,包括细胞增殖、存活和发育。在先前报道中,CBX2 作为一种致癌物,其通过 p38 MAPK 信号通路调节白血病细胞增殖及凋亡^[23]。越来越多的证据表明,Wnt/ β -catenin 信号通路在正常细胞中下调,而在癌细胞中显著上调,这表明它在癌细胞增殖和凋亡中起重要作用^[24-26]。在本研究中,Western Blot 实验结果显示,抑制 CBX2 的表达水平,Wnt/ β -catenin 信号通路中关键分子 WNT1、P-GSK3 β 蛋白水平显著下降。这些结果提示,CBX2 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控宫颈癌。然而,在本文研究中还存在一些不足,如临床样本数量较少,未进行体内实验验证等问题。这些本课题组将在后续的研究中继续予以改进。

综上所述,本研究主要发现 CBX2 在宫颈癌中表达明显升高,可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控宫颈癌细胞增殖及凋亡。因此,CBX2 可能为宫颈癌的临床诊疗及预后评估提供重要的参考价值。

- 参考文献:
- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
 - [2] KALLIALA I, ATHANASIOUS A, VERONIKI A A, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 213-227.
 - [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
 - [4] SIMMS K T, HANLEY S J B, SMITH M A, et al. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(4): e223-e234.
 - [5] ZHU T J, CEN Y X, CHEN Z Y, et al. Oncogenic circTTCRR suppresses autophagy via binding to HuR protein and stabilizing GLUD1 mRNA in cervical cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 479-485.
 - [6] NAQVI A A T, RIZVI S A M, HASSAN M I. Pan-cancer analysis of Chromobox (CBX) genes for prognostic significance and cancer classification[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(1): 166561-166569.
 - [7] ZHOU H, XIONG Y F, LIU Z L, et al. Expression and prognostic significance of *CBX2* in colorectal cancer: database mining for CBX family members in malignancies and vitro analyses[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 402-407.
 - [8] BILTON L J, WARREN C, HUMPHRIES R M, et al. The epigenetic regulatory protein *CBX2* promotes mTORC1 signalling and inhibits DREAM complex activity to drive breast cancer cell growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3491.
 - [9] CHEN W Y, ZHANG X Y, LIU T, et al. Chromobox homolog 2 protein: a novel biomarker for predicting prognosis and Taxol sensitivity in patients with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1149-1156.
 - [10] HU F F, CHEN H, DUAN Y, et al. *CBX2* and *EZH2* cooperatively promote the growth and metastasis of lung adenocarcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 670-684.
 - [11] ZENG M M, LI B X, YANG L, et al. *CBX2* depletion inhibits the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by inactivating the YAP/ β -catenin pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2): 137.
 - [12] MANRRIQUEZ E N, ZAKHOUR M, SALANI R. Precision medicine for cervical cancer[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2022, 34(1): 1-5.
 - [13] WADE M E, OGDEN J A, DAVIS C D. Intrauterine fetal transfusion-analysis of the experience at the Yale-New Haven Medical Center, 1965-1968[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1969, 9(2): 67-74.
 - [14] FAN H, HE Y J, XIANG J Q, et al. ROS generation attenuates the anti-cancer effect of CPX on cervical cancer cells by inducing autophagy and inhibiting glycolysis[J]. *Redox Biol*, 2022, 53: 102339-102345.
 - [15] PARK J Y, LEE J Y, LEE Y Y, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2021[J]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(2): e43.
 - [16] JI H H, ZHANG J N, LIU H J, et al. Comprehensive characterization of tumor microenvironment and m6A RNA methylation regulators and its effects on PD-L1 and immune infiltrates in cervical cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 976107-976112.
 - [17] WANG L, ZHAO L, ZHANG Y J, et al. Comprehensive analysis of the expression and prognosis of chromobox family members in breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2023, 23(4): e206-e218.
 - [18] MA Y J, LIU L, WEI Z, et al. Loss of *CBX2* causes genomic instability and Wnt activation in high grade serous ovarian carcinoma cells[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(4): 479-492.
 - [19] XU Z M, WU Y H, YANG M, et al. *CBX2*-mediated suppression of *SIAH2* triggers *WNK1* accumulations to promote glycolysis in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 426(1): 113513-113519.
 - [20] LOPEZ A, REYNA D E, GITEGO N, et al. Co-targeting of BAX and BCL-XL proteins broadly overcomes resistance to apoptosis in cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1199-1208.
 - [21] LIU X Q, JIANG L, LI Y Y, et al. Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 96-110.
 - [22] FLORES-ROMERO H, HOHORST L, JOHN M, et al. BCL-2-family protein tBID can act as a BAX-like effector of apoptosis[J]. *EMBO J*, 2022, 41(2): e108690-e108696.
 - [23] DEL GAUDIO N, DI COSTANZO A, LIU N Q, et al. *CBX2* shapes chromatin accessibility promoting AML via p38 MAPK signaling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 125-135.
 - [24] ZHANG W, RUAN X H, LI Y S, et al. *KDM1A* promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1500-1517.
 - [25] MIETE C, SOLIS G P, KOVALI A, et al. *Gai2*-induced conductin/axin2 condensates inhibit Wnt/ β -catenin signaling and suppress cancer growth[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 674-679.
 - [26] 赵论, 张浩然, 石默哈. miR-183 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进非小细胞肺癌特性肿瘤干细胞及上皮间质转化[J]. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(3): 424-428, 449.

收稿日期: 2023-07-17; 修回日期: 2023-08-30