

# NCAPD3 通过 EZH2 促进前列腺癌发生发展

刘倩梅,柯 敏,何馨媛,景作磊,刘 平

(南京师范大学生命科学学院,生物化学与生物制品研究所,江苏 南京 210023)

**[摘要]** NCAPD3(non-SMC condensin II complex subunit D3)是凝缩蛋白复合物 II 的非 SMC 亚基之一,能够发挥调节染色质凝缩和分离的功能,在不同类型癌症中发挥促癌作用. 本研究探讨了 NCAPD3 通过调节 EZH2(enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit)蛋白的表达来促进前列腺癌的发生发展. 首先,通过数据库分析 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺正常组织与肿瘤组织间的差异表达. 然后,选取前列腺癌细胞和临床组织样本为实验材料,通过 Western blot、IHC 等实验检测 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌中的表达水平,发现 NCAPD3 和 EZH2 均在前列腺癌细胞及前列腺癌临床组织样本中高表达. 在过表达或敲低 NCAPD3 的细胞中,发现 EZH2 的蛋白和 mRNA 水平都相应地上升或下降,表明 NCAPD3 可以在转录水平调节 EZH2 的表达. 最后,过表达或敲低 AR(androgen receptor),发现 NCAPD3 和 EZH2 蛋白水平相应地上升或下降,提示前列腺癌中存在 AR-NCAPD3-EZH2 信号通路.

**[关键词]** 前列腺癌,NCAPD3,EZH2,AR

**[中图分类号]**R36 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1001-4616(2021)04-0053-07

## NCAPD3 Promotes the Occurrence and Development of Prostate Cancer Through EZH2

Liu Qianmei, Ke Min, He Xinyuan, Jing Zuolei, Liu Ping

(School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Institute of Biochemistry and Biological Products, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** NCAPD3(non-SMC condensin II complex subunit D3) is one of the non-SMC regulatory subunits of Condensin II, which is responsible for the condensation and segregation of chromosomes during mitosis and plays a role in promoting cancer in different cancers. This study explored that NCAPD3 promotes the occurrence and development of prostate cancer by regulating the expression of EZH2(enhancer of Zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit). Firstly, the differential expressions of NCAPD3 and EZH2 between normal and tumor tissues were analyzed through the database. Then, the levels of NCAPD3 and EZH2 in prostate cancer were detected by Western blot and IHC, and found that both NCAPD3 and EZH2 were highly expressed in prostate cancer cells and clinical tissues. After overexpressing or knocking down NCAPD3 in cells, the protein and mRNA levels of EZH2 increased or decreased accordingly, indicating that NCAPD3 regulates the expression of EZH2 at the transcriptional level. Finally, by overexpressing or knocking down AR (androgen receptor), it was found that the levels of NCAPD3 and EZH2 increased or decreased correspondingly, suggesting that there is an AR-NCAPD3-EZH2 signaling pathway in prostate cancer.

**Key words:** Prostate cancer, NCAPD3, EZH2, AR

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性中最常见的非皮肤型恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,严重威胁男性生命健康. 据美国癌症协会统计,前列腺癌已经成为导致美国男性癌症死亡的第二大病因<sup>[2]</sup>. 就中国癌症情况分析,2020 年前列腺癌新发病例 12 万,虽明显低于欧美国家,但随着高龄人口的增多、生活和饮食习惯的改变,前列腺癌发病率和死亡率呈明显上升趋势<sup>[3]</sup>.

NCAPD3 定位于 11q25,包含 37 个外显子序列,全长共 1 498 个氨基酸,有 4 个 HEAT 重复结构域和一个 coiled-coil 结构域<sup>[4]</sup>,是凝缩蛋白复合物 II(Condensin II)的非 SMC 调节亚基之一,在细胞有丝分裂

收稿日期:2021-03-18.

基金项目:国家自然科学基金项目(81472415、81872104).

通讯作者:刘平,博士,教授,研究方向:前列腺肿瘤发生发展和转移的分子基础. E-mail:liuping0805@njnu.edu.cn

过程中扮演了重要的角色,主要负责染色体的凝缩和分离. NCAPD3 的功能异常可能导致染色体凝缩中断,并导致分离错误. 研究发现,当 NCAPD3 缺失后,细胞核的结构和大小都会发生很大改变<sup>[5]</sup>;果蝇中 NCAPD3 发生突变,会导致染色体凝缩和分离存在缺陷<sup>[6]</sup>,不能形成离散的染色体区域<sup>[7]</sup>. 此外,NCAPD3 与肿瘤的发生、发展也密切相关. 有报道称,NCAPD3 的表达与前列腺癌根治术后肿瘤复发有关,与肿瘤病理分期、Gleason 分级和术前 PSA 水平无关,提示 NCAPD3 是一个新的前列腺癌预后因子<sup>[8]</sup>.

EZH2 是多梳蛋白抑制复合物 2 (polycomb repressive complex2, PRC2) 的核心成员,其生物学功能主要是抑制靶基因的转录. 具体机制主要包括以下两种:第一种是 EZH2 发挥 H3K27 甲基转移酶活性<sup>[9]</sup>,第二种是 EZH2 与表观遗传修饰酶合作<sup>[10]</sup>. 研究表明,EZH2 在多种恶性肿瘤中均高表达,典型的有前列腺癌、乳腺癌、胃癌等. Matsika 等通过免疫组化对前列腺癌组织中的 EZH2 进行了染色,发现 EZH2 的表达与分化指数和淋巴结的转移有关<sup>[11]</sup>;EZH2 可以促进前列腺癌细胞的增殖和转移,且激素非依赖型前列腺癌中的 EZH2 蛋白的表达要高于激素依赖型<sup>[12]</sup>,因此 EZH2 可以作为前列腺癌诊断和预后的指标以及一个新的治疗靶点. 有关 NCAPD3 与 EZH2 的关系仍未见报道,本研究旨在探讨前列腺癌中 NCAPD3 对 EZH2 的影响.

## 1 材料方法

### 1.1 材料

RPMI 1640 培养基购自维森特生物技术(南京)有限公司;胎牛血清购自美国 Gibco 公司;胰蛋白酶 (Trypsin) 购自索莱宝生物科技公司;质粒小提试剂盒购自天根生化科技有限公司;免疫组化试剂盒购自博士得生物科技公司;预染蛋白 Marker 购自 Thermo Fisher 公司;Trizol、Lipofectmine 2000 购自美国 Invitrogen 公司;HiScript II 1st Strand cDNA Synthesis Kit (+gDNA wiper)、SYBRE® Premix Ex Taq TM 购自南京诺唯赞生物有限公司;NCAPD3、STAT3、EZH2 抗体购自 Proteintech 公司; $\beta$ -actin、AR 抗体、Cy3 标记的荧光二抗、FITC 标记的荧光二抗购自 ABclonal 公司;Enzalutamide 购自 Sigma 公司.

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 临床样本和细胞系

收集江苏省中医院行机器人辅助腹腔镜前列腺癌切除术的前列腺癌组织及癌旁组织,所有患者均提供书面知情同意书. 正常前列腺上皮细胞 WPMY-1、良性增生前列腺细胞 BPH-1 以及 4 种前列腺癌细胞 PC-3、DU145、CWR22Rv1、LNCaP 购自中国科学院上海细胞库.

#### 1.2.2 细胞培养及传代

细胞培养使用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 完全培养基,放置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养. 细胞传代时使用 0.25% 的胰蛋白酶消化,3 d~4 d 传代一次.

#### 1.2.3 细胞转染

细胞消化后计数种板,待细胞长至密度为 70% 左右时,按质粒:lipofectmine 2000 = 2  $\mu$ g:3  $\mu$ L 的比例进行转染. 用 RPMI 1640 基础培养基分别稀释转染试剂 lipofectmine 2000 和质粒 DNA,轻轻混匀后静置 5 min,然后将稀释后的质粒加入到稀释后的转染试剂中,再次轻轻混匀,静置 18 min,将上述混合物均匀滴加在含 RPMI 1640 基础培养基的细胞中,培养箱中孵育 6 h 左右,更换为含 10% 胎牛血清的完全培养基,继续培养 48 h.

#### 1.2.4 蛋白免疫印迹 (Western blotting) 实验

按照 RIPA:PMSF:cocktail = 9:1:0.1 的比例配制蛋白裂解液,将蛋白裂解液加入到细胞沉淀中,置于冰上放置 40 min,每隔 10 min 涡旋一次,以充分裂解细胞. 12 000 rpm,4 °C 离心 18 min,吸取上清,所得即为蛋白. 用 DC 法对蛋白进行定量,取 20  $\mu$ g 总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳. 电泳结束后,将蛋白质转印至 PVDF 膜上,用含 5% 脱脂奶粉的封闭液室温封闭 90 min;封闭完成后用 1×PBST 清洗 3 次,一抗 4 °C 孵育过夜. 第二天用 1×PBST 清洗 3 次后,二抗室温孵育 90 min,最后将 ECL 显影液滴加在 PVDF 膜上,置于化学发光显影仪中拍照.

#### 1.2.5 RNA 提取和实时定量 PCR 实验

用 Trizol 提取细胞的总 RNA,用 HiScript II 1st Strand cDNA Synthesis Kit (+gDNA wiper) 试剂盒逆转录 1  $\mu$ g 总 RNA,使用 StepOne Plus 系统和 SYBR green 染料进行实时定量 PCR (qRT-PCR),检测目的基因的

mRNA 表达水平.

#### 1.2.6 免疫组化(Immunohistochemical)实验

肿瘤组织离体后尽快放入 4%多聚甲醛中固定过夜,经梯度脱水后进行石蜡包埋和切片;切片依次进行二甲苯脱蜡、梯度酒精复水、通透及封闭内源性过氧化物酶、微波高温抗原修复、血清封闭、一抗孵育、二抗孵育、DAB 显色、苏木素复染、梯度酒精脱水、中性树脂封片,晾干;最后用倒置荧光显微镜观察并拍照.

#### 1.2.7 免疫荧光(Immunofluorescence)实验

将细胞计数后接种到 12 孔板中,  $1 \times 10^5$  个/孔;转染处理 48 h 后,用 4%的多聚甲醛固定 30 min,0.1% Triton X-100 室温通透 25 min,3% BSA 室温封闭 30 min,4 ℃ 过夜孵育一抗;PBS 洗 3 次,37 ℃ 避光孵育荧光二抗 1 h,避光孵育 DAPI 5 min 染核,荧光显微镜下观察并拍照.

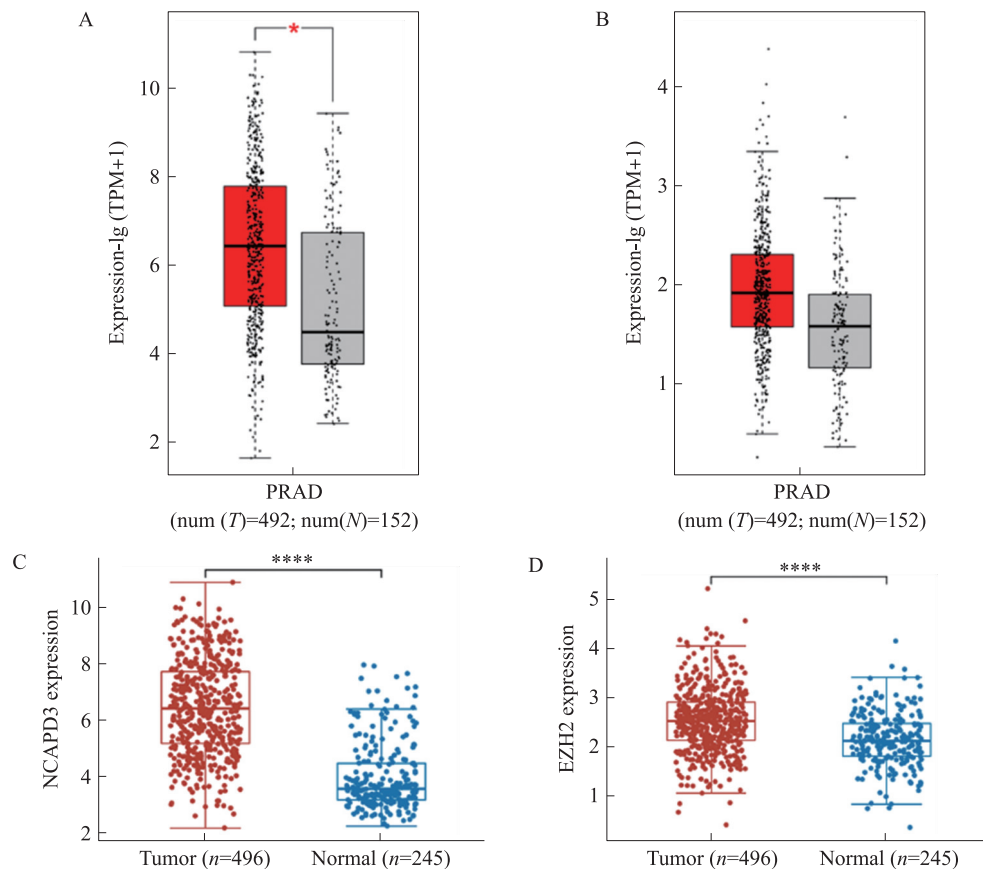
#### 1.2.8 统计分析

采用 SPSS 17.0 软件对实验结果进行统计分析,使用 *t* test 分析实验数据,通过 ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ) 来表示.  $P < 0.05$  表示具有统计学意义,用 \* 表示;  $P < 0.01$  表示差异显著,用 \*\* 表示;  $P < 0.001$  表示差异极显著,用 \*\*\* 表示. 使用 GraphPad Prism 6.0 和 PhotoShop 软件作图.

## 2 结果与讨论

### 2.1 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌组织中高表达

利用 GEPIA 网站 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 分析前列腺肿瘤组织与正常组织中 NCAPD3 与 EZH2 的表达情况,发现 NCAPD3 与 EZH2 在前列腺癌组织中的表达水平都明显高于邻近正常组织(如图 1 A,B 所示). 利用 ASSISTANT for Clinical Bioinformatics 网站 (<https://www.aclbi.com/static/index.html>)



A: GEPIA 网站分析前列腺肿瘤组织与正常组织中 NCAPD3 水平; B: GEPIA 网站分析前列腺肿瘤组织与正常组织中 EZH2 水平; C: ASSISTANT for Clinical Bioinformatics 网站分析 TCGA 数据库中前列腺肿瘤组织与正常组织中 NCAPD3 水平; D: ASSISTANT for Clinical Bioinformatics 网站分析 TCGA 数据库中前列腺肿瘤组织与正常组织中 EZH2 水平.

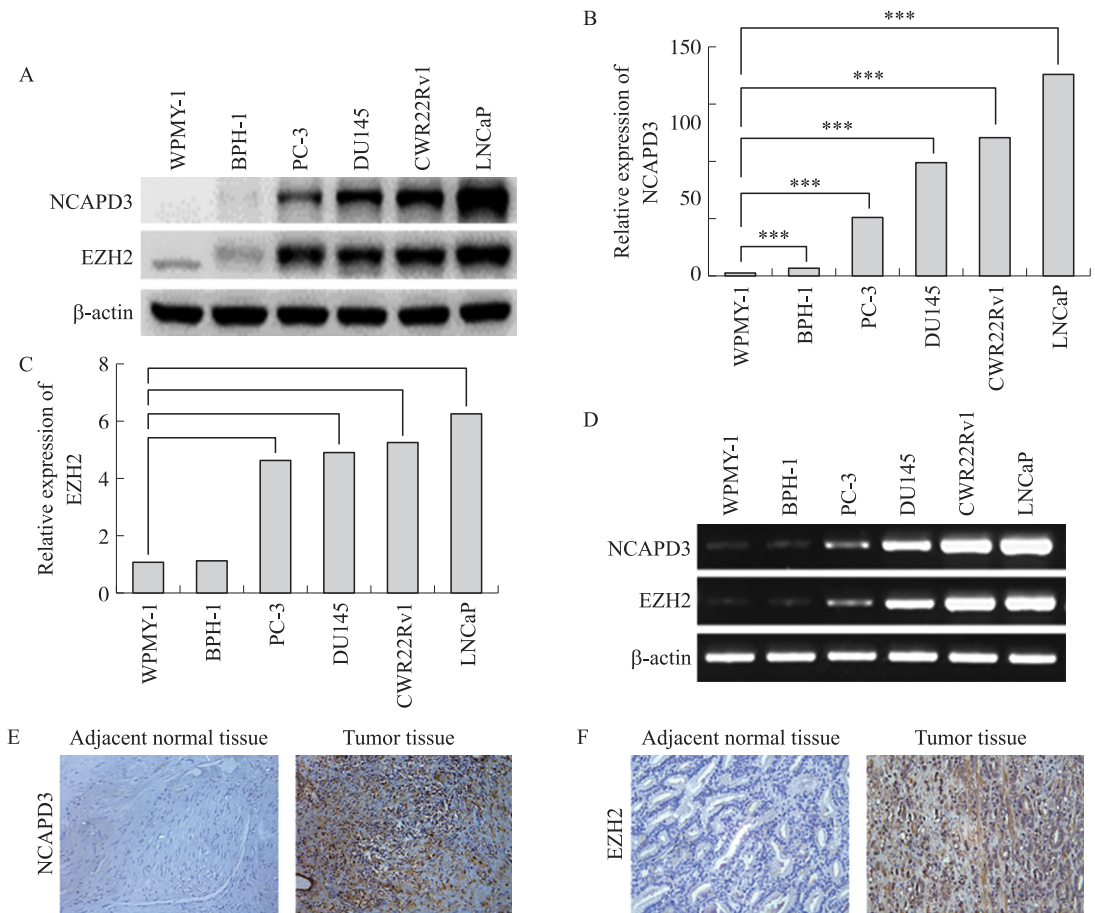
图 1 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌组织中高表达

Fig. 1 NCAPD3 and EZH2 are highly expressed in prostate cancer tissues

#/)分析 TCGA 数据库前列腺肿瘤组织与正常组织中 NCAPD3 与 EZH2 的表达情况,结果发现 NCAPD3 与 EZH2 在前列腺癌组织中的表达水平都明显高于邻近正常组织(如图 1 C,D 所示),进一步验证上述结果. 综上,NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌组织中高表达.

2.2 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌细胞和临床组织样本中高表达

通过数据库分析,发现 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌组织中高表达,因此,进一步在细胞水平和临床组织水平进行验证. 提取正常前列腺上皮细胞 WPMY-1、良性增生前列腺细胞 BPH-1 以及 4 种前列腺癌细胞 PC-3、DU145、CWR22Rv1、LNCaP 的蛋白,采用 Western blot 实验检测 NCAPD3 和 EZH2 在以上 6 种细胞系中的表达情况. 结果表明,NCAPD3 和 EZH2 的蛋白水平在 WPMY-1 和 BPH-1 中较低,在 4 种前列腺癌细胞系中高表达(如图 1 A,B,C 所示). 提取上述 6 种细胞的 RNA,采用 RT-PCR 实验检测 NCAPD3 和 EZH2 在以上 6 种细胞系中的 mRNA 水平,结果与蛋白水平一致(如图 1 D 所示). 收集前列腺癌组织及邻近正常组织,通过免疫组化检测 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌临床样本中的表达情况,结果显示,NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌组织中的染色强度均明显高于邻近正常组织(如图 1 E,F 所示). 综上,得出结论:NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌细胞和临床组织样本中均高表达,提示两者存在一定的相关性.



A: Western blot 检测 NCAPD3 和 EZH2 在正常前列腺上皮细胞系、良性增生前列腺细胞系和 4 种前列腺癌细胞系中的表达情况;B:对图 A 中 NCAPD3 的量化分析图;C:对图 B 中 EZH2 的量化分析图;D:RT-PCR 检测 NCAPD3 和 EZH2 在正常前列腺上皮细胞系、良性增生前列腺细胞系和 4 种前列腺癌细胞系中的表达情况;E:免疫组化检测 NCAPD3 在前列腺癌组织和邻近正常组织中的表达情况;F:免疫组化检测 EZH2 在前列腺癌组织和邻近正常组织中的表达情况.

图 2 NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌细胞和临床组织样本中高表达

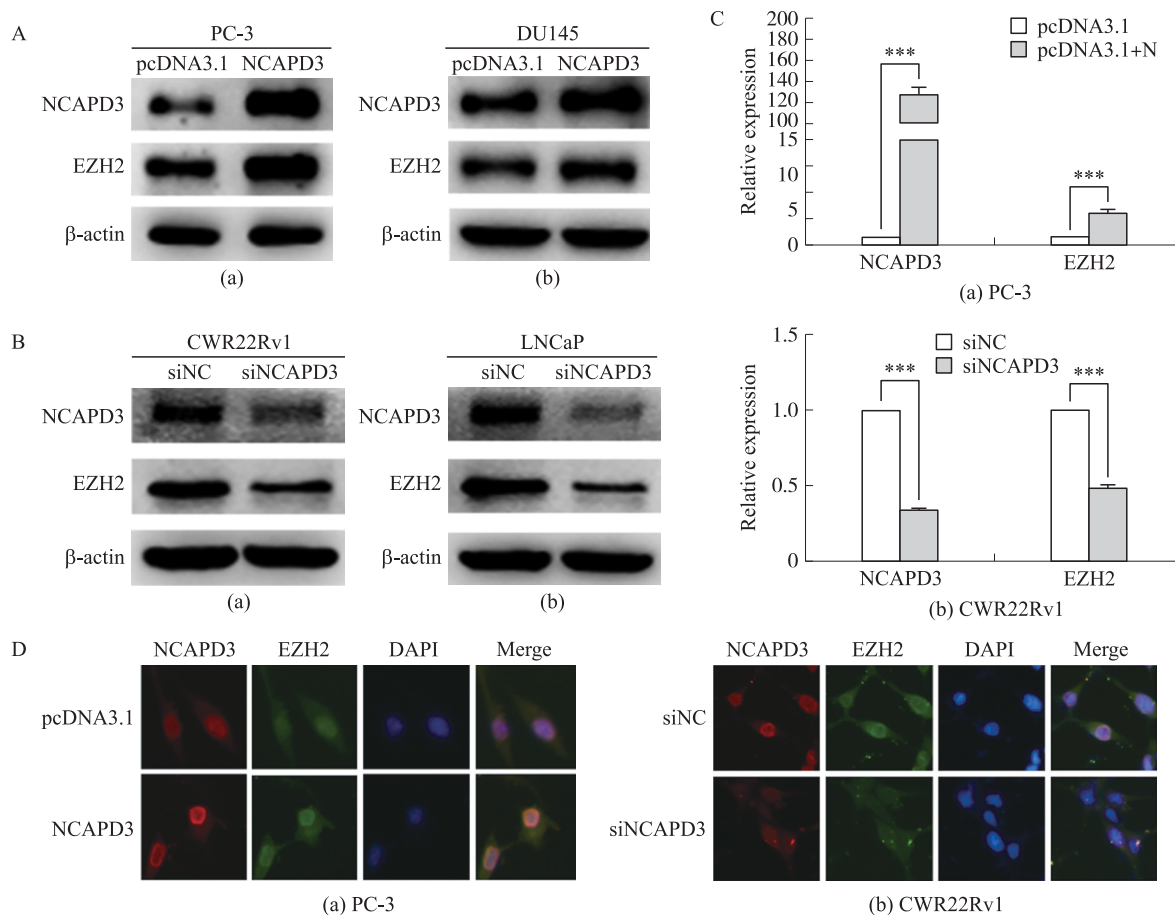
Fig. 2 NCAPD3 and EZH2 are highly expressed in prostate cancer cells and clinical tissues

2.3 NCAPD3 可以调节 EZH2 的表达

为了探究 NCAPD3 是否可以调节 EZH2 的表达,在 PC-3 及 DU145 细胞中过表达 NCAPD3,检测 EZH2 蛋白水平变化情况. 结果发现,过表达 NCAPD3 后,EZH2 的蛋白水平明显上调(如图 3 A 所示). 为了进一步验证,在 CWR22Rv1 及 LNCaP 细胞中敲低 NCAPD3,检测 EZH2 蛋白水平变化情况. 结果发现:



敲低 NCAPD3 后,EZH2 的蛋白水平明显下调(如图 3 B 所示).在 PC-3 或 CWR22Rv1 细胞中分别过表达或敲低 NCAPD3,通过 RT-PCR 检测 EZH2 mRNA 水平变化情况.结果显示:过表达 NCAPD3 后 EZH2 的 mRNA 水平升高,敲低 NCAPD3 后 EZH2 的 mRNA 水平降低(如图 3 C 所示),表明 NCAPD3 可以在转录水平调节 EZH2 的表达.免疫荧光实验结果表明,在 PC-3 细胞中过表达 NCAPD3 后,EZH2 的荧光强度明显变强,而在 CWR22Rv1 中敲低 NCAPD3 后,EZH2 的荧光强度变弱(如图 3 D 所示).综上,发现 NCAPD3 可以在转录水平调节 EZH2 的表达.



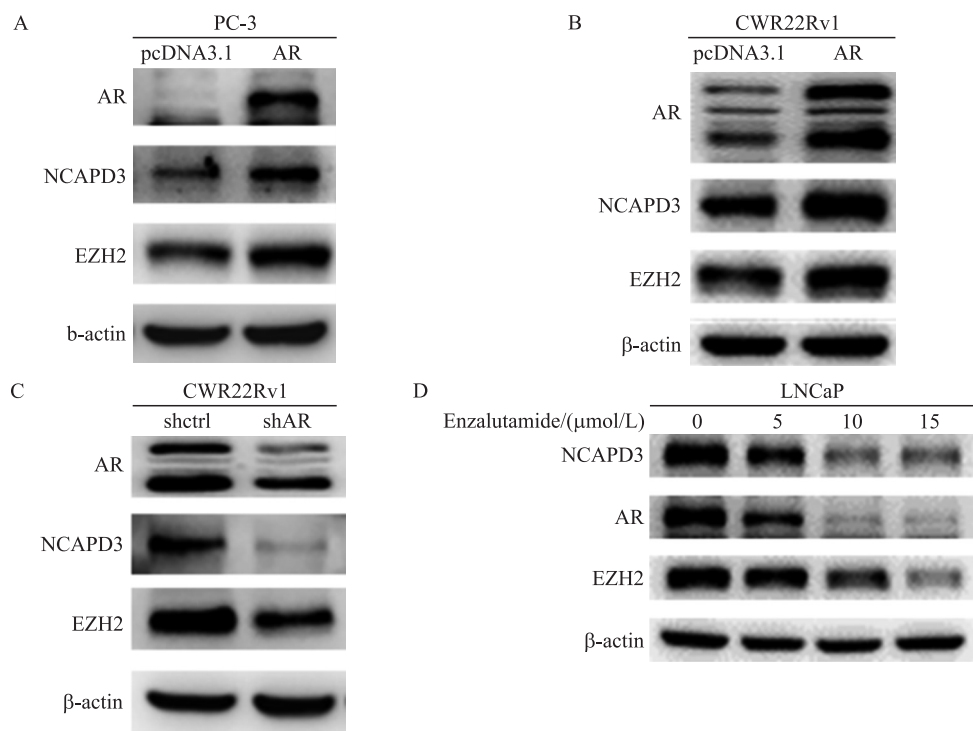
A:在 PC-3 和 DU145 细胞中过表达 NCAPD3,通过 Western blot 检测 EZH2 蛋白水平变化情况;B:在 CWR22Rv1 和 LNCaP 中敲低 NCAPD3,通过 Western blot 检测 EZH2 蛋白水平变化情况;C:在 PC-3 和 CWR22Rv1 细胞中过表达或敲低 NCAPD3,通过 qRT-PCR 检测 EZH2 mRNA 水平变化情况;D:在 PC-3 和 CWR22Rv1 细胞中过表达或敲低 NCAPD3,通过免疫荧光检测 EZH2 荧光强度变化情况.

图 3 NCAPD3 可以调节 EZH2 的表达

Fig. 3 NCAPD3 can regulate the expression of EZH2

## 2.4 前列腺癌中存在 AR-NCAPD3-EZH2 信号通路

有研究发现,AR 和 EZH2 在前列腺癌的发生、发展过程中发挥了重要的作用,本实验室前期已经证实 NCAPD3 受 AR 调控.为了进一步证实 AR、NCAPD3、EZH2 三者之间的关系,在 PC-3 细胞中过表达 AR,发现 NCAPD3 及 EZH2 的蛋白水平都有所上调(如图 4 A 所示).为了进一步验证上述结果,在 CWR22Rv1 细胞中过表达 AR,检测 NCAPD3 及 EZH2 的蛋白水平变化情况,结果与图 4 A 一致(如图 4 B 所示).在 CWR22Rv1 中敲低 AR,检测发现 NCAPD3 及 EZH2 的蛋白水平都有所下调(如图 4 C 所示).Enzalutamide 是雄激素受体信号传导的抑制剂,通过竞争性阻断雄激素与其受体的结合而发挥作用,已被批准用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者.使用不同浓度的 Enzalutamide 处理 LNCaP 细胞,发现 NCAPD3 及 EZH2 都呈浓度依赖的方式下调,进一步证实二者受 AR 调控(如图 4 D 所示).综上,AR 可以调节 NCAPD3 和 EZH2 的表达,并通过 NCAPD3-EZH2 信号通路促进前列腺癌的发生发展.



A:在 PC-3 细胞中过表达 AR,检测 NCAPD3 及 EZH2 的蛋白水平变化情况;B:在 CWR22Rv1 细胞中过表达 AR,检测 NCAPD3 及 EZH2 的蛋白水平变化情况;C:在 CWR22Rv1 细胞中敲低 AR,检测 NCAPD3 及 EZH2 的蛋白水平变化情况;D:分别使用浓度为(0、5、10、15)  $\mu\text{mol/L}$  的 Enzalutamide 处理 LNCaP 细胞,检测 AR、NCAPD3 及 EZH2 蛋白水平变化情况。

图 4 前列腺癌中存在 AR-NCAPD3-EZH2 信号通路

Fig. 4 AR-NCAPD3-EZH2 signaling pathway exists in prostate cancer

3 结论

前列腺癌是目前全球男性中最常见的恶性肿瘤之一,具有发病率高、起病隐匿等特点,出现相关病症时往往已伴有局部浸润或远处转移. 前列腺癌的早期诊断和治疗十分重要,在早期诊断方面,PSA 检测大大提高了前列腺癌的诊出率,但其低特异性也造成了过度医疗,因此,新型肿瘤标志物的研究成为一大热点. 此外,就病因学角度而言,引发前列腺癌发生、发展的分子机制十分复杂,涉及的分子信号通路和分子网络以及引起病变的因素众多,需要更深入的大量的基础研究来不断完善.

在细胞分裂过程中,基因组的正确分离是所有生物生存的先决条件,凝缩蛋白复合物是此任务的主要控制者<sup>[13]</sup>. 有研究发现,凝缩蛋白复合物中亚基的功能异常或表达异常与癌症的发生密切相关<sup>[14-16]</sup>. 凝缩蛋白有多种亚基,目前的研究均较少. 本实验室前期通过临床组织样本的转录组测序分析了 NCAP 家族成员,发现 NCAPD3 在前列腺癌组织中高表达. 利用 Western blot 和 IHC 检测,进一步验证 NCAPD3 在前列腺癌细胞及临床组织中高表达. 暗示:NCAPD3 的异常高表达与前列腺癌的发生发展密切相关. 此外,EZH2 作为一种表观遗传修饰酶在多种癌症中发挥着促癌作用. 有研究发现,EZH2 可以促进前列腺癌细胞的增殖和转移,有望作为前列腺癌诊断和预后的指标以及一个新的治疗靶点<sup>[13]</sup>. 由此可见,在前列腺癌中进行关于 NCAPD3 及 EZH2 的研究是很有必要的. 本研究发现,NCAPD3 和 EZH2 在前列腺癌细胞和组织中均高表达,且 NCAPD3 可以调节 EZH2 的表达. 但是,NCAPD3 调节 EZH2 表达的具体分子机制尚不清楚,需要进一步探究.

AR 在前列腺癌的发生、发展过程中发挥了重要的作用,过表达或敲低 AR 后发现 NCAPD3、EZH2 的表达相应地上升或下降. Enzalutamide 作为雄激素受体抑制剂,于 2018 年被美国 FDA 批准用于治疗去势抵抗性前列腺癌,不同浓度的 Enzalutamide 处理可使 NCAPD3 和 EZH2 呈浓度依赖性下调,进一步证实 AR 可以调节 NCAPD3 和 EZH2 的表达,且提示 AR 可通过 NCAPD3-EZH2 通路促进前列腺癌的发生发展.

综上所述,NCAPD3 在前列腺癌的发生发展中扮演了重要的角色,相关的机制研究结果为不断完善前列腺癌的分子病因学提供实验依据,也为前列腺癌的治疗提供新的潜在的分子靶点。

#### [参考文献]

- [1] AUCHUS R J,SHARIFI N. Sex hormones and prostate cancer[J]. Annual review of medicine,2020,71:33-45.
- [2] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics,2019[J]. CA:cancer journal for clinicians,2019,69(1):7-34.
- [3] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA:journal for clinicians,2016,66(2):115-132.
- [4] YEONG F M,HOMBAUER H,WENDT K S,et al. Identification of a subunit of a novel Kleisin-beta/SMC complex as a potential substrate of protein phosphatase 2A[J]. Current biology,2003,13(23):2058-2064.
- [5] GEORGE C M,BOZLER J,NGUYEN H Q,et al. Condensins are required for maintenance of nuclear architecture[J]. Cells,2014,3(3):865-882.
- [6] LONGWORTH M S,HERR A,JI J Y,et al. RBF1 promotes chromatin condensation through a conserved interaction with the Condensin II protein dCAP-D3[J]. Genes & development,2008,22(8):1011-1024.
- [7] HARTL T A,SWEENEY S J,KNEPLER P J,et al. Condensin II resolves chromosomal associations to enable anaphase I segregation in Drosophila male meiosis[J]. PLoS genetics,2008,4(10):e1000228.
- [8] LAPOINTE J,MALHOTRA S,HIGGINS J P,et al. hCAP-D3 expression marks a prostate cancer subtype with favorable clinical behavior and androgen signaling signature[J]. American journal of surgical pathology,2008,32(2):205-209.
- [9] KONDO Y,SHEN L,CHENG A S,et al. Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation[J]. Nature genetics,2008,40(6):741-750.
- [10] VIRÉ E,BRENNER C,DEPLUS R,et al. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation[J]. Nature,2006,439(7078):871-874.
- [11] MATSIKA A,SRINIVASAN B,DAY C,et al. Cancer stem cell markers in prostate cancer;an immunohistochemical study of ALDH1,SOX2 and EZH2[J]. Pathology,2015,47(7):622-628.
- [12] SARAMÄKI O R,TAMMELA T L,MARTIKAINEN P M,et al. The gene for polycomb group protein enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)is amplified in late-stage prostate cancer[J]. Genes,chromosomes & cancer,2006,45(7):639-645.
- [13] DEKKER J,MIRNY L. The 3D genome as moderator of chromosomal communication[J]. Cell,2016,164(6):1110-1121.
- [14] FENG X D,SONG Q,LI C W,et al. Structural maintenance of chromosomes 4 is a predictor of survival and a novel therapeutic target in colorectal cancer[J]. Asian pacific journal of cancer prevention,2014,15(21):9459-9465.
- [15] JE E M,YOO N J,LEE S H. Mutational and expressional analysis of SMC2 gene in gastric and colorectal cancers with micro-satellite instability[J]. Apmis,2014,122(6):499-504.
- [16] YIN L,JIANG L P,SHEN Q S,et al. NCAPH plays important roles in human colon cancer[J]. Cell death & disease,2017,8(3):e2680.

[责任编辑:黄 敏]