

CBX6 在肿瘤侵袭与迁移中的作用机制研究进展

刘德勇^{1,*}, 张庆丽¹, 贺冰心¹, 陈弘¹, 黄丹¹, 李祁锋¹, 刘阳¹

湖南环境生物职业技术学院, 湖南衡阳 421005

*通讯作者: 刘德勇, 湖南环境生物职业技术学院, E-mail: 191417990@qq.com

摘要: CBX6 (Chromobox 6) 是多梳抑制复合物 1 (Polycomb Repressive Complex 1, PRC1) 的关键组成部分, 具有表观遗传调控功能, 通过结合 H3K27me3 实现基因转录抑制。近年来, CBX6 在肿瘤侵袭与迁移中的作用受到广泛关注, 研究发现其可能通过调节上皮-间质转化 (EMT)、调控肿瘤微环境以及介导关键信号通路影响肿瘤细胞的迁移和转移。然而, 不同肿瘤类型中 CBX6 的作用和调控机制存在差异, 甚至呈现双向调控效应。本文系统综述了 CBX6 在肿瘤侵袭与迁移中的研究进展, 探讨其可能的分子机制, 分析研究中的争议与挑战, 并展望其作为潜在治疗靶点的应用前景。

关键词: CBX6; 肿瘤; 肿瘤侵袭; 细胞迁移

Abstract: CBX6 (Chromobox 6), a key component of Polycomb Repressive Complex 1 (PRC1), plays a critical role in epigenetic regulation by binding to H3K27me3 and suppressing gene transcription. In recent years, the role of CBX6 in tumor invasion and migration has garnered significant attention. Studies suggest that CBX6 may influence tumor cell migration and metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT), modulating the tumor microenvironment, and mediating key signaling pathways. However, the function and regulatory mechanisms of CBX6 vary across different tumor types, with some studies even reporting bidirectional regulatory effects. This review systematically summarizes recent progress in the study of CBX6 in tumor invasion and migration, explores its potential molecular mechanisms, analyzes current controversies and challenges, and discusses its prospects as a potential therapeutic target.

Keywords: CBX6; Neoplasia; Neoplasm Invasiveness; Cell Migration

基金项目:

湖南省教育厅科学研究项目 (项目编号: No.22C0908)

1 引言

CBX6 属于 CBX (Chromobox) 蛋白家族,是多梳基因复合物 PRC1 的核心亚基组成部分。PRC1 复合物通过与 H3K27me3 标志结合,介导染色质紧密化并抑制基因转录表达。CBX6 以其 chromodomain (染色体结合结构域) 识别 H3K27me3,参与调节染色质状态和转录活性。

在细胞生物学中,CBX6 通常与细胞分化、干细胞命运调控及基因组稳定性相关。在胚胎干细胞中,CBX6 通过维持 H3K27me3 标志与特定基因位点的结合,参与调控基因沉默状态,从而对干细胞的自我更新和多能性维持发挥重要作用。这一过程确保了干细胞能够根据信号变化分化为特定的细胞类型。此外,CBX6 还与其他 PRC1 亚基协同作用,共同调控细胞周期、分裂及分化过程中关键基因的表达。这些功能使 CBX6 成为研究细胞命运决定及其表观遗传机制的重要对象。CBX6 通过介导染色质的紧密结构,限制了 DNA 损伤修复过程中染色质的过度解开,从而有助于维持基因组的稳定性,这种作用在某些应激条件下尤为显著,例如在紫外线或化学试剂诱导的 DNA 损伤情况下,CBX6 可能作为保护基因组的屏障发挥功能^[1-7]。

研究发现,CBX6 的表达在多种肿瘤中异常,提示其可能在肿瘤发生发展及侵袭迁移中发挥重要作用,例如肝癌、乳腺癌、膀

胱癌等。

肿瘤侵袭与迁移是肿瘤转移过程中至关重要的两个步骤,其核心特征是肿瘤细胞从原发部位脱离,突破基底膜并侵入周围组织,最终通过循环系统或淋巴系统扩散至远处器官。这一复杂过程受到细胞内外多种因素和信号通路的精细调控,主要包括以下机制:

1. 上皮-间质转化 (EMT)

上皮-间质转化 (Epithelial to mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤细胞获得侵袭性和迁移能力的关键过程。在 EMT 过程中,肿瘤细胞从极性明确、相互黏附的上皮样态转变为具有高度迁移性和侵袭性的间质样态。其特征是细胞黏附分子的表达下降(如 E-cadherin 表达减少),并伴随间质标志物(如 Vimentin 和 N-cadherin)表达上调。此外,EMT 过程中还伴随细胞骨架的重塑,使细胞能够通过细胞外基质 (ECM) 更高效地移动。EMT 受到多种信号通路(如 TGF- β 、Wnt、Notch)的调控,且其激活不仅增强侵袭和迁移能力,还与肿瘤细胞干性、免疫逃逸和化疗耐药等密切相关。

2. 基质降解

基质降解是肿瘤细胞侵袭和迁移过程中不可或缺的环节。基质金属蛋白酶 (MMPs),特别是 MMP-2 和 MMP-9,通过降解细胞外基质中的胶原蛋白、纤维连接蛋白和层粘连蛋白,为肿瘤细胞侵袭性迁移打开通道。MMPs 的表达受到多种信号通路

和微环境因子的调控,例如肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)和免疫细胞分泌的细胞因子。除了直接降解ECM,MMPs还通过释放被ECM捕获的生长因子和细胞因子进一步促进肿瘤细胞迁移和血管生成。

3.信号通路调控

肿瘤侵袭与迁移的信号调控涉及多个关键信号通路,其中Wnt、TGF- β 、Notch信号是公认的重要调控网络。Wnt信号通路通过调控 β -catenin的表达和定位,影响细胞黏附性及基因转录,进而增强侵袭和迁移能力。TGF- β 信号通路既可诱导EMT,又可通过激活下游Smad及非Smad途径促进基质降解和细胞骨架重塑。Notch信号通路则在调控肿瘤细胞-微环境相互作用方面发挥重要作用,通过促进肿瘤干性和抗凋亡能力间接增强迁移性^[8-15]。

此外,PI3K/Akt、MAPK、Hippo等信号通路也参与了侵袭与迁移的调控,协同作用于细胞极性变化、黏附斑形成和细胞运动。这些信号通路相互交织,构成了一个高度动态的网络,使肿瘤细胞能够应对外部微环境变化并在复杂的组织环境中有效迁移。

4.肿瘤微环境的作用

肿瘤微环境(TME)由肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)、免疫细胞、血管内皮细胞、细胞外基质和可溶性因子等组成,对肿瘤侵袭与迁移起着决定性作用。CAFs通过分泌TGF- β 、IL-6等因子诱导EMT,并通过重塑

ECM促进肿瘤细胞侵袭通道的形成;而肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)可通过分泌MMPs和血管生成因子直接促进基质降解和新生血管形成。与此同时,TME中的低氧和酸性环境也通过激活HIF-1 α 和酸性胞外pH相关途径,增强肿瘤细胞的侵袭性和迁移能力。

而CBX6作为表观遗传调控因子,与肿瘤相关基因表达的转录抑制密切相关。在肝癌、乳腺癌、膀胱癌和血液系统肿瘤等多种恶性肿瘤中,CBX6的表达和功能发生改变。其在肿瘤侵袭与迁移中的作用可能通过调节EMT、影响肿瘤微环境及调控关键信号通路实现,这些特性使其成为研究热点和潜在治疗靶点^[16,17]。

2、CBX6在不同肿瘤类型中促进侵袭与迁移的作用机制

1 CBX6在肝癌中的作用

CBX6在肝细胞癌(HCC)中的表达上调,与肝癌患者的肿瘤直径、血管侵袭、肿瘤分化、TNM分期及转移显著相关。Zheng等研究表明,CBX6能够显著促进HCC细胞的增殖和G1/S期过渡。他们通过体外实验,如CCK-8增殖实验和集落形成实验,发现CBX6过表达促进了SMMC-7721细胞的增殖,而CBX6敲减则显著降低了HCC-LM3细胞的增殖率。在机制探索中,Zheng等发现CBX6可能通过S100A9/NF- κ B/MAPK信号通路介导其促进肝癌细胞增值的功能,这一结果表明CBX6

在 HCC 细胞增殖中发挥着重要作用，为 CBX6 在 HCC 进展中的作用提供了新的见解。

CBX6 不仅促进 HCC 细胞的增殖，还增强了 HCC 细胞的迁移、侵袭和 EMT 进展。Wang 等研究显示 CBX6 通过上调 snail 和 zeb1 的表达，导致了 E-cadherin 表达降低、N-cadherin 表达升高，从而加速了 HCC 细胞的 EMT 过程，这是 HCC 侵袭和转移的关键机制之一。此外，通过动物实验，发现 CBX6 过表达显著促进了肿瘤生长，而 CBX6 敲减则显著降低了肿瘤生长。这些发现证实了 CBX6 在 HCC 侵袭和转移中的重要作用^[18-22]。

2. 乳腺癌

CBX6 在乳腺癌组织中表达下调，且其表达水平的降低与肿瘤的恶性程度相关。CBX6 的抑癌作用之一是通过抑制乳腺癌细胞的增殖来实现的。在体外实验中，CBX6 的过量表达能够显著抑制乳腺癌细胞的增殖能力，这一效应可能与其在细胞周期调控中的作用有关。具体来说，CBX6 能够诱导细胞周期停滞，特别是在 G1 期，从而减少细胞进入 S 期合成 DNA 的机会，进而抑制细胞的增殖。此外，CBX6 还通过调控一系列基因的表达来影响乳腺癌细胞的增殖。通过微阵列分析发现，CBX6 能够显著下调骨髓基质细胞抗原 2 (BST2) 的表达，BST2 是一种与乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移密切相关的蛋白质。CBX6 通过与 BST2 启动子

区域的相互作用，减少了 BST2 的转录和翻译，从而抑制了乳腺癌细胞的增殖。这种直接的表观遗传调控机制揭示了 CBX6 在乳腺癌发展中的重要作用。

Deng 等研究表明，CBX6 的过表达能够显著抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力。这一作用可能与其在细胞周期、细胞分化和细胞粘附相关基因表达调控中的功能有关。Deng 等在体外实验中，通过 Transwell 实验和伤口愈合实验评估了 CBX6 对乳腺癌细胞迁移和侵袭的影响。结果显示，与对照组相比，CBX6 过表达的乳腺癌细胞在迁移和侵袭实验中表现出显著的减少，表明 CBX6 能够抑制乳腺癌细胞的运动能力。Deng 等进一步的研究表明，CBX6 可能通过影响细胞内多个信号通路来抑制乳腺癌的侵袭和迁移。例如，CBX6 能够下调骨髓基质细胞抗原 2 (BST2) 的表达，BST2 是一种与肿瘤生存、侵袭和转移有关的蛋白质。通过与 BST2 启动子区域的相互作用，CBX6 减少了 BST2 的转录和翻译，从而抑制了乳腺癌细胞的侵袭和迁移。此外，CBX6 还可能通过影响其他与细胞迁移相关的基因，如细胞周期蛋白和细胞粘附分子的表达，来发挥其抑制侵袭和迁移的作用^[23-27]。

3. 膀胱癌

Li 等通过生物信息学分析发现在膀胱尿路上皮癌 (BLCA) 中，CBX6 的表达水平降低与肿瘤的侵袭性和迁移能力密切相关。Li 等认为 CBX6 的低表达与膀胱癌的不

良预后相关,其可能通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞浸润来影响膀胱癌的进展。具体而言,CBX6可能通过抑制M1型巨噬细胞的极化和促进调节性T细胞(Tregs)的招募,从而促进肿瘤的侵袭和迁移。M1型巨噬细胞具有抗肿瘤活性,而Tregs则通过抑制免疫反应促进肿瘤免疫逃逸。因此,CBX6可能通过改变肿瘤微环境中的免疫细胞组成,特别是减少具有抗肿瘤功能的M1型巨噬细胞和增加免疫抑制性的Tregs,来促进膀胱癌的侵袭和迁移。此外,CBX6的表达水平与免疫细胞浸润的程度显著相关,表明CBX6可能在肿瘤免疫微环境中发挥关键作用。这些发现揭示了CBX6在膀胱癌发展中的重要作用,并为未来的治疗策略提供了新的靶点,即通过调节CBX6的表达或其相关的免疫细胞浸润来抑制膀胱癌的侵袭和迁移,从而改善患者的预后。未来的研究需要进一步探索CBX6在膀胱癌中的具体作用机制,以及如何有效靶向CBX6以改善患者的治疗效果^[28-30]。

3.研究进展与争议

尽管CBX6在多种肿瘤中的作用已被广泛研究,但仍存在一些争议和挑战。首先,CBX6在不同癌症类型中的作用可能不同,这使得其作为一个普遍的生物标志物或治疗靶点的潜力受到限制。例如,在乳腺癌中CBX6表现为肿瘤抑制因子,而在肝癌中则可能促进肿瘤的侵袭和转移。其次,CBX6

的具体作用机制尚未完全阐明,尤其是在不同癌症背景下如何通过不同的信号通路影响肿瘤行为。此外,CBX6与免疫微环境之间的相互作用复杂,其在不同癌症中可能通过不同的免疫细胞亚群影响肿瘤进展。最后,CBX6作为治疗靶点的潜力需要通过更多的临床研究来验证,包括其在肿瘤治疗中的具体应用和可能的副作用。这些争议和挑战需要未来的研究来进一步解决,以便更好地理解CBX6在肿瘤侵袭与迁移中的作用机制,并探索其在临床治疗中的应用。

4.展望与未来研究方向

1.深入探索CBX6在不同肿瘤类型中的作用机制

CBX6在不同肿瘤中的作用机制存在差异,未来的研究需要深入探索其在各种肿瘤类型中的具体作用,特别是其在肿瘤侵袭和迁移中的作用。例如,在乳腺癌中CBX6可能作为肿瘤抑制因子,而在肝癌中则可能促进肿瘤的侵袭和转移。未来的研究可以聚焦于CBX6如何通过不同的信号通路影响肿瘤行为,以及这些差异是如何受到肿瘤微环境的影响。

2.研究CBX6与肿瘤免疫微环境的相互作用

CBX6与肿瘤免疫微环境之间的相互作用复杂,未来的研究可以探索CBX6如何通过影响免疫细胞浸润来发挥作用。例如,cGAS-STING信号通路在肿瘤免疫治疗中备受关注,CBX6可能通过影响该通路来调

节肿瘤免疫微环境。未来的研究可以探索 CBX6 与 cGAS-STING 通路之间的相互作用,以及这种相互作用如何影响肿瘤免疫反应。

3.多模态靶向嵌合体 (Multi-TAC) 技术的应用

随着多模态靶向嵌合体 (Multi-TAC) 技术的发展,未来的研究可以探索将 CBX6 与其他治疗性小分子和生物分子整合到单一治疗剂中的可能性。这种技术能够在肿瘤-免疫微环境 (TIME) 中同时招募并激活多种免疫细胞以靶向肿瘤。未来的研究可以探索 CBX6 与其他分子的组合,以提高治疗效果。

4.利用高通量筛选技术发现新的作用通路

利用 CRISPR/Cas9 遗传文库筛选平台等高通量筛选技术,可以发现 CBX6 调节的新通路,为肿瘤免疫治疗提供新的潜力靶点。未来的研究可以利用这些技术来发现 CBX6 的新功能和作用机制,从而为肿瘤治疗提供新的策略。

5.生物信息学和系统生物学的应用

随着生物信息学和系统生物学的发展,未来的研究可以利用这些工具来分析 CBX6 在肿瘤中的作用机制,以及其与肿瘤微环境的相互作用。例如,通过分析 CBX6 与免疫系统相关基因之间的关系,可以更好地理解其在肿瘤免疫中的作用。未来的研究可以利用这些工具来预测 CBX6 的预后价值,并开发新的治疗策略。

参考文献

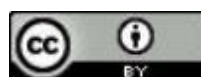
- [1]Senthilkumar R,Mishra R K.Novel motifs distinguish multiple homologues of Polycomb in vertebrates:expansion and diversification of the epigenetic toolkit[J].BMC Genomics,2009,10:549.
- [2]Margueron R,Reinberg D.The Polycomb complex PRC2 and its mark in life[J].Nature,2011,469(7330):343-349.
- [3]Scelfo A,Piunti A,Pasini D.The controversial role of the Polycomb group proteins in transcription and cancer:how much do we not understand Polycomb proteins?[J].The FEBS Journal,2015,282(9):1703-1722.
- [4]Connelly K E,Dykhuisen E C.Compositional and functional diversity of canonical PRC1 complexes in mammals[J].Biochimica et Biophysica Acta. Gene Regulatory Mechanisms,2017,1860(2):233-245.
- [5]Santanach A,Blanco E,Jiang H,et al.The Polycomb group protein CBX6 is an essential regulator of embryonic stem cell identity[J].Nature Communications,2017,8(1):1235.
- [6]Milosevich N,Gignac M C,McFarlane J,et al.Selective Inhibition of CBX6:A Methyl lysine Reader Protein in the Polycomb Family[J].ACS Medicinal Chemistry Letters,2016,7(2):139-144.
- [7]Morey L,Pascual G,Cozzuto L,et al.Non

- p>overlapping functions of the Polycomb group Cbx family of proteins in embryonic stem cells[J].Cell Stem Cell,2012,10(1):47-62.
- [8]Wang J,Yang B,Zhang X,et al.Chromobox proteins in cancer:Multifaceted functions and strategies for modulation(Review)[J].International Journal of Oncology,2023,62(3):36.
- [9]van Wijnen A J,Bagheri L,Badreldin A A,et al.Biological functions of chromobox (CBX) proteins in stem cell self-renewal, lineage-commitment,cancer and development [J].Bone,2021,143:115659.
- [10]Wang J,He H,Jiang Q,et al.CBX6 Promotes HCC Metastasis Via Transcription Factors Snail/Zeb1-Mediated EMT Mechanism[J].Onco Targets and Therapy,2020,13:12489-12500.
- [11]Deng H,Guan X,Gong L,et al.CBX6 is negatively regulated by EZH2 and plays a potential tumor suppressor role in breast cancer[J].Scientific Reports,2019,9(1):197.
- [12]Li X X,Li L L,Xiong X,et al.Identification of the Prognostic Biomarkers CBX6 and CBX7 in Bladder Cancer[J].Diagnostics (Basel,Switzerland),2023,13(8):1393.
- [13]Zhang Y,Weinberg R A.Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities[J].Frontiers of Medicine,2018,12(4):361-373.
- [14]Huang Y H,Hong W Q,Wei X W.The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J].Journal of Hematology&Oncology,2022,15(1):129.
- [15]Pastushenko I,Blanpain C.EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis[J].Trends in Cell Biology,2019,29(3):212-226.
- [16]Tian H,Shi H H,Yu J,et al.Biophysics Role and Biomimetic Culture Systems of ECM Stiffness in Cancer EMT[J].Global Challenges(Hoboken,NJ),2022,6(6):2100094.
- [17]Xu J,Lamouille S,Derynck R.TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J].Cell Research,2009,19(2):156-172.
- [18]Dofara S G,Chang S L,Diorio C.Gene Polymorphisms and Circulating Levels of MMP-2 and MMP-9:A Review of Their Role in Breast Cancer Risk[J].Anticancer Research,2020,40(7):3619-3631.
- [19]Gonzalez-Avila G,Sommer B,García-Hernández A A,et al.Matrix Metalloproteinase's Role in Tumor Microenvironment[J].Advances in Experimental Medicine and Biology,2020,1245:97-131.
- [20]Niland S,Riscanevo A X,Eble J A.Matr

- ix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression[J].International Journal of Molecular Sciences,2021,23(1):146.
- [21]Liu J Q,Xiao Q,Xiao J N,et al.Wnt/ β -catenin signalling:function,biological mechanisms,and therapeutic opportunities[J].Signal Transduction and Targeted Therapy,2022,7(1):3.
- [22]Lee J H,Massagué J.TGF- β in developmental and fibrogenic EMTs[J].Seminars in Cancer Biology,2022,86(Pt 2):136-145.
- [23]Meurette O,Mehlen P.Notch Signaling in the Tumor Microenvironment[J].Cancer Cell,2018,34(4):536-548.
- [24]Wang J Q,Yang K,Yang X,et al.HHLA2 promotes hepatoma cell proliferation,migration,and invasion via SPP1/PI3K/AKT signaling pathway[J].Molecular Carcinogenesis,2024,63(7):1275-1287.
- [25]Lv F,Du Q,Li L,et al.Eriodictyol inhibits glioblastoma migration and invasion by reversing EMT via downregulation of the P38 MAPK/GSK-3 β /ZEB1 pathway[J].European Journal of Pharmacology,2021,900:174069.
- [26]Arneth B.Tumor Microenvironment[J].Medicina(Kaunas,Lithuania),2019,56(1):15.
- [27]Zheng H,Jiang W H,TIAN T,et al.CBX6 overexpression contributes to tumor progression and is predictive of a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J].Oncotarget,2017,8(12):18872-18884.
- [28]Wang J M,He H,Jiang Q C,et al.CBX6 Promotes HCC Metastasis Via Transcription Factors Snail/Zeb1-Mediated EMT Mechanism[J].OncoTargets and Therapy,2020,13:12489-12500.
- [29]Deng H L,Guan X W,Gong L C,et al.CBX6 is negatively regulated by EZH2 and plays a potential tumor suppressor role in breast cancer[J].Scientific Reports,2019,9(1):197.
- [30]Li X M,Gou J H,Li H J,et al.Bioinformatic analysis of the expression and prognostic value of chromobox family proteins in human breast cancer[J].Scientific Reports,2020,10(1):17739.

版权所有 © 2024 本文作者和香港科技出版集团。本作品根据知识共享署名国际许可证 (CC BY 4.0) 获得许可。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access