

上皮剪切调控蛋白 1 在肿瘤中的研究进展

杨睿睿¹, 李艳丽², 何良³, 凌博², 叶广彬¹

(右江民族医学院¹ 生命科学研究院、² 基础医学院、³ 医学影像学院, 百色 533000)

摘要 上皮剪切调控蛋白 1 (ESRP1) 是一种上皮细胞特异性剪接因子, 参与多个基因的选择性剪接和翻译。在头颈部鳞状细胞癌、结直肠癌、前列腺癌等多种癌症中 ESRP1 通过介导靶基因、调节环状 RNA 的环化和生物生成等方式调控信号通路, 影响细胞增殖和肿瘤生长。通过综合分析 ESRP1 与相关癌症之间的联系, 为以 ESRP1 为关键因素的肿瘤细胞的治疗提供新思路。

关键词 上皮剪接调控蛋白 1; 上皮-间充质转化; 选择性剪接; 结直肠癌; 乳腺癌; 肺癌

中图分类号 R 730.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)09-1681-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.09.027

人类基因约 95% 以上都会发生选择性剪接 (alternative splicing, AS), 这一过程产生的蛋白质会表现出不同或相互拮抗的功能和结构特性。在免疫微环境中 AS 起着重要作用, 已知由剪接调节因子引起的异常 AS 可以诱发癌症。但是许多剪接调节因子的机制作用尚不清楚, 了解其相关的剪接机制与预后不良、复发和转移之间的关系对于癌症的早期诊断至关重要。上皮剪切调节蛋白 1 (epithelial splicing regulatory protein 1, ESRP1)、真核起始因子 4E (eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)、丝氨酸富集剪接因子 1 (serine splicing factor 1, SRSF1) 等剪接调节因子在多种癌症中均已被确定为治疗靶点。其中, ESRP1 在包括乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、结直肠癌、宫颈癌在内的大多数癌症中均存在特异性表达。

1 ESRP1 基因的结构与生物学特性

ESRP1 位于人体的第 8 号染色体 8q22.1, 其 cDNA 长度为 2 046 bp, 能够编码 681 个氨基酸, 其分子质量为 76 ku。ESRP1 是一种上皮细胞特异性

剪接因子, 它与 Pre-mRNAs 上的特定碱基重复序列结合后可以调控外显子的可变剪切。ESRP1 通过调控如 CD44、成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor, FGFR2) 等多种下游靶分子参与上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程。此外, ESRP1 还可通过其他信号通路和作用机制影响包括自噬、脂肪酸代谢、氧化还原反应和细胞周期等在内的细胞功能。

2 ESRP1 在 EMT 中的作用

EMT 本质上是一个生物学过程, 即上皮细胞失去了特有的性质后获得间充质细胞特殊的理化性质, 并具有以前不具备的细胞运动扩散能力和其他生理功能。已知 EMT 在癌症发病和组织纤维化过程中会被激活, 其与肿瘤细胞干性、抗凋亡性、基因组不稳定性、癌症耐药性和代谢适应性等各种细胞程序和功能均有关联。

ESRPs 包括 ESRP1 和上皮剪切调节蛋白 2 (epithelial splicing regulatory protein 2, ESRP2), 是上皮特异性基因最重要的一部分。当 ESRPs 基因表达下调的时候可能诱发细胞进入 EMT 过程, 进入 EMT 时细胞的生理功能和理化性质就会发生改变, 细胞的移动扩散能力增加、粘连性降低。提示当 EMT 发生时肿瘤细胞极有可能正在向身体各个器官组织扩散。已有研究^[1-2] 显示 ESRP1 调控细胞骨架调节蛋白 hMena (the cytoskeleton regulatory protein hMena, ENAH)、FGFR2-IIIb、CTNND1 和 CD44 等下游靶分子后发生特异性剪接会加快肿瘤细胞的 EMT 进程, 而这与结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌等

2024-08-02 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82060540); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (编号: 2022KY0541); 右江民族医学院 2020 年度校级科研课题 (编号: yy2020ky028); 广西壮族自治区区级大学生创新创业训练计划项目 (编号: 2022110599019)

作者简介: 杨睿睿, 女, 硕士, 实验师;

叶广彬, 男, 博士, 实验师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: ygb9064@126.com

癌症预后不良均存在一定联系。例如有研究^[3]显示 ESRP1 的浓度可以直接影响参与人类非小细胞肺癌肿瘤细胞 EMT 的许多剪切过程。在对前列腺癌 TCGA 数据进行 Meta 分析之后发现, ESRP1 表达量升高会抑制原发性前列腺肿瘤中 EMT 过程。现阶段已知 ESRP1 基因表达的变化可以对肿瘤细胞的 EMT 过程产生影响, 但仍有许多作用机制尚未了解, 需要深入探讨。

3 肿瘤中 ESRP1 研究现状

3.1 ESRP1 与消化系统肿瘤

3.1.1 头颈部鳞状细胞癌 头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是目前全球难以根治的恶性肿瘤之一, 其中口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是 HNSCC 最常见的亚型。虽然依靠现在的医疗条件和医疗设施能够对 HNSCC 进行具有针对性、系统性的治疗。但是从患者的生存率来看, HNSCC 的治疗效果和预后情况仍不乐观, 有 50% 的 HNSCC 患者存在颈部或者头部的淋巴结转移并且预后情况不佳。

在 HNSCC 中, ESRP1 表达下调时不仅会改变细胞形态结构, 还会改变一些理化性质, 例如细胞的结构以及细胞之间的粘连性, 进而促进 EMT 的发生与发展。Zhao et al^[4] 验证了 ESRP1 可以通过诱导 circUHRF1 的生成并形成 circUHRF1/miR-526b-5p/c-Myc/TGF- β 1/ESRP1 反馈回路调控肿瘤细胞的侵袭, 促进 OSCC 中 EMT 的进程。Ishii et al^[5] 发现 ESRP1 和 ESRP2 在正常的口腔上皮细胞中表达量比较微弱, 而在 OSCC 癌变的过程中表达量升高, 同时也发现了 ESRPs 表达在肿瘤细胞侵袭和转移过程中的可塑性。进一步了解 ESRP1 与 EMT 之间的调控机制可能有助于制定新的 HNSCC 治疗策略, 防止肿瘤发展和转移。

3.1.2 胃癌 胃癌是全球第五大常见癌症, 中国国家癌症中心的研究人员统计发现 2022 年中国新发胃癌达 51 万人, 死亡人数约 40 万人。尽管胃癌的早期检测、诊断和治疗有了新的进展, 但患者在接受胃癌根治术后易出现并发症^[6]。而由于复发和转移患者在术后 5 年内生存率仍旧较低, 其中远处转移患者的生存率仅 5.2%。Lee et al^[7] 证明了 ESRP1 可以抑制胃癌的肿瘤细胞的侵袭和转移, 即在胃部肿瘤细胞中 ESRP1 具有抑制癌症的发生并降低肿瘤细胞转移的能力。

3.1.3 胰腺癌 胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是一种侵袭性极强的人类恶性肿瘤, PC 患者患病 5 年内生存率仅 9%。在晚期和转移性胰腺癌患者通常会使用吉西他滨等药物进行化疗。然而, 患者在治疗过程中会对吉西他滨产生严重的耐药性影响化疗的效果。已知 EMT 可以影响耐药相关的信号通路, 增强化疗耐药性。在多种癌症中环状 RNA (circRNAs) 表达失调通常与疾病的进展和预后有关。有些 circRNAs 作为致癌基因促进肿瘤生长、转移和化疗的耐药性, 而有些 circRNAs 则具有抑制肿瘤的作用。Yu et al^[8] 研究证明, circ_0092367 可以在细胞中直接抑制 miR-1206 的表达, 从而上调 ESRP1 的表达抑制 EMT 进程并提高 PC 细胞对吉西他滨治疗的敏感性。对胰腺导管腺癌基因调控网络研究发现, 与其他癌症类似胰腺导管腺癌中 CD44v 的水平较高^[9]。在 KLM-1 细胞中沉默 ESRP1 会增加 FGFR2 IIIc 的表达, 进而增加细胞的生长、侵袭和迁移能力^[10]。这些研究表明, ESRP1 可能成为影响胰腺癌患者总生存期的潜在因素, 也为 PC 患者的化疗耐药性研究提供了更多思路。

3.1.4 结直肠癌 上皮细胞是肠道的重要物理屏障, 有助于维持肠道平衡。上皮细胞关键细胞成分的失调导致通透性增加就有可能导致炎症性肠病或结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 等疾病的发生。由于细胞和基底膜紧密连接, 上皮细胞不能像间充质细胞一样自由移动, 所以在上皮细胞中 ESRP1 和 ESRP2 替代了 mRNA 异构体的特异性调节作用, 与内含子和外显子中富含 UG 的 RNA 靶序列结合。间充质细胞不表达 ESRP1 和 ESRP2, 但表达特定的转录因子如 SNAIL, 这些因子可以进行间充质转录模式, 见图 1 所示。

Fagoonee et al^[11] 在分析 CRC 组织样本时发现, 与正常组织相比, ESRP1 在 CRC 组织样本中的表达水平并不稳定, 当沉默 ESRP1 会导致 ENAH 11-12 和 FGFR2 IIIc 剪接形式的表达增加。然而在 Caco-2 细胞中过表达 ESRP1 则会导致 ENAH 11a 和 FGFR2 IIIb 的表达增加, 进而促进 Caco2 细胞增殖。在异种移植模型实验中, ESRP1 的过表达与肿瘤体积增大有关, 敲除 ESRP1 后肿瘤体积会缩小, 发现 ESRP1 可以激活 PI3K/Akt 信号通路导致 CRC 的肿瘤细胞生长。Vadlamudi et al^[12] 也同样发现在 CRC 癌变早期患者组织样本中 ESRP1 会过度表达, 并且沉默 ESRP1 可促进 CRC 肿瘤细胞的死亡。后续有研究者对 CRC 细胞和正常细胞进行的全基因组和

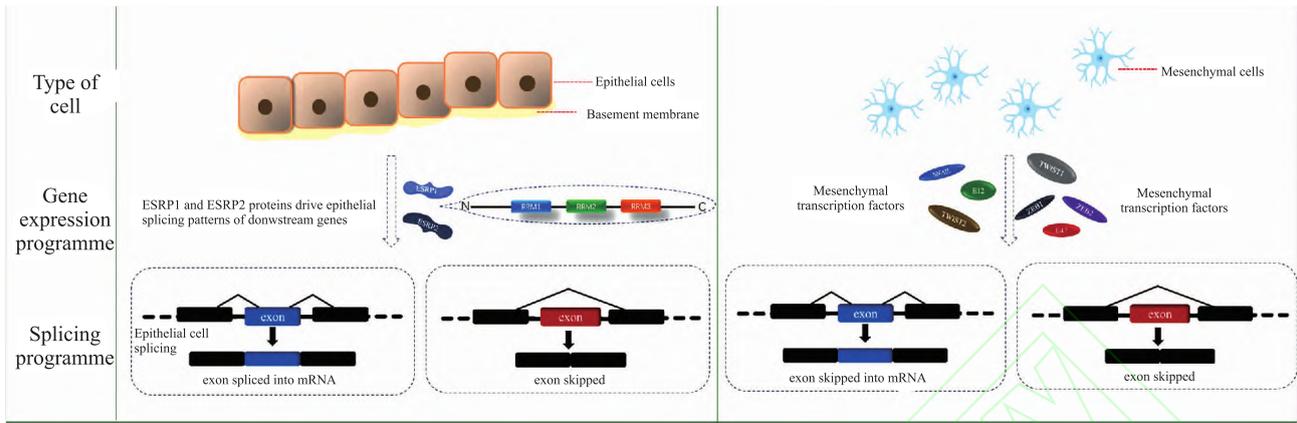


图1 ESRP1 和 ESRP2 在结直肠癌细胞上皮间质转化中的作用

Fig. 1 Role of ESRP1 and ESRP2 in epithelial mesenchymal transition of colorectal cancer cells

昼夜节律过程的转录组分析,结果表明 ESRP1 可以通过表达时间的变化来改变昼夜节律的转录节奏,在这一过程中 FGFR2 和 CD44 的剪接产物也会诱导 EMT 进程,促进肿瘤发生恶性转化^[13]。上述研究结果提示可以将 ESRP1 视为 CRC 的潜在治疗靶点。

3.2 ESRP1 与呼吸系统肿瘤 肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其中约 85% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC),15% 为小细胞肺癌。世界卫生组织将非小细胞肺癌分为 3 大类型:肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD)、鳞状细胞癌和大细胞癌,其中 LUAD 是非小细胞肺癌的主要类型,约占所有 NSCLC 的 60%。Cui et al^[14] 发现与正常肺组织相比,NSCLC 的癌前病变组织和癌症组织中 ESRP1 蛋白的丰度显著增加。进一步分析发现 ESRP1 和 EMT 相关转录因子 Twist 在肺组织中的表达呈正相关,可以确定 ESRP1 是 NSCLC 的独立预后因素。ESRP1 在肿瘤中心细胞中的表达高于侵袭前沿区中的肿瘤细胞,下调 ESRP1 会增加 LUAD 细胞的侵袭性,ESRP1 过表达则会抑制 H1299 和 A549 细胞的侵袭性。在 H460 和 A549 中敲除 circNOL10 后,肿瘤细胞的活力、增殖、侵袭和迁移能力增强,而在 circNOL10 高表达时则会出现相反情况。上述结果在裸鼠实验中也得到进一步证实,即 circNOL10 在肺癌发展过程中会下调表达。后经实验分析证实,ESRP1 与 circNOL10 结合并控制其环化,在 H460 和 A549 细胞中敲除 ESRP1 后 circNOL10 显著下调^[15]。Qu et al^[16] 发现 ESRP1 可以通过参与 CD44 和 FGFR2 的剪接亚型的切换来抑制 LUAD 中的 EMT 进程。Zheng et al^[17] 研究发现 ESRP1 可以通过调节 CARM1 进行选择性的剪接来

抑制 TGF- β /Smad 信号通路,从而改变肺癌患者在化疗中产生的耐药性。这些研究结果为 ESRP1 下调在 LUAD 发生和发展过程的研究提供了基础,在未来 ESRP1 可能成为肺癌患者的潜在治疗靶点。

3.3 ESRP1 与生殖系统肿瘤

3.3.1 乳腺癌 乳腺癌 (breast cancer, BC) 是在多种致癌因子影响作用下乳腺上皮细胞增殖失控产生的,其发病率居于女性恶性肿瘤的首位。雌激素受体阳性 [estrogen receptor positive, (ER+)] 乳腺癌是最常见的乳腺癌类型,约占所有乳腺癌的 70%。激素治疗在 (ER+) 乳腺癌早期有明显的疗效,但治疗后的 10 年内至少有 20% 的患者会产生耐药性导致癌症的复发。在 (ER+) 乳腺癌中,ESRP1 的表达与预后不良呈正相关。在 ER+BRCA 模型中敲除 ESRP1 会改变剪接特性抑制肿瘤的生长,但不会改变间质表型和关键 EMT 转录因子。此外,ESRP1 沉默还影响脂肪酸代谢过程,进而导致硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 和磷酸甘油脱氢酶 (phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH) 的表达量减少,避免了 (ER+) 乳腺癌患者对他莫昔芬的耐药性。

Xu et al^[18] 对 1 064 例乳腺癌样本研究表明,ESRP1 的选择性剪接与中国汉族女性的乳腺癌易感性有关。在三阴性乳腺癌中 ESRP1 诱导 circANKS1B 表达升高的同时参与促进肿瘤细胞的侵袭和转移,因此可将 ESRP1 视为影响三阴性乳腺癌患者长期生存的关键因素^[19]。在 (ER+) 乳腺癌中,ESRP1 与 PHGDH 的 5' 非翻译区结合会增加肿瘤细胞的 mRNA 稳定性,即 ESRP1 的表达可以显著影响 (ER+) 乳腺肿瘤细胞的生长及代谢,与 (ER

+) 乳腺癌侵袭性和不良预后有关^[20]。ESRP1 的下调表达会提升 CD44s 的水平,降低 CD44v 的水平。CD44s 与乳腺癌的肿瘤干细胞特性和侵袭性表型呈正相关,而 CD44v 与上述特性呈负相关,与肿瘤细胞增殖呈正相关^[21]。ESRP1 在浸润性导管癌、有腋窝淋巴结转移、TNBC 及 HER-2 过表达型乳腺癌患者中均呈现出高表达状态,且预后效果较差^[22]。这些研究也将为治疗乳腺癌提供新策略。

3.3.2 宫颈癌 宫颈癌(cervical cancer, CC)是最常见的妇科恶性肿瘤之一,由宫颈上皮细胞的恶性增殖引起。目前,由于宫颈癌肿瘤细胞增殖机制较为复杂,其发病机制尚不明确。因此,研究宫颈癌肿瘤细胞周期的调控机制将有助于了解 CC 的病因和病变机制,为 CC 的临床预防和治疗提供更多的线索,有助于指导新型药物设计。研究证明,可以通过 ESRP1 去调控 Cyclin A2 的 mRNA 来实现细胞周期的停滞,而当细胞周期停滞在 G1 期时能抑制肿瘤细胞的转移速度^[23]。这一发现表明,ESRP1 不仅可以调节可变剪接抑制肿瘤细胞的 EMT 进程,还可以通过调节肿瘤细胞中的 mRNA 稳定性来抑制肿瘤细胞的增殖。这也预示着 ESRP1 可能会成为宫颈癌抗癌药物的理想候选靶点。

3.3.3 卵巢癌 卵巢癌是世界上第三大最常见同时也是死亡率最高的妇科癌症,其中约 70% 的卵巢癌为上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)。已有文献^[24]证明 ESRP1 可能在 EOC 的病程发展中起到一定作用。虽然 ESRP1 基因在卵巢癌和卵巢畸胎瘤细胞中的表达水平不高,但是在 EOC 中 ESRP1 表达可以影响肌动蛋白细胞骨架重塑并促进肿瘤细胞的 EMT 进程。Yu et al^[25]通过对比卵巢肿瘤组织和正常卵巢组织的基因芯片筛选出了表达差异高的 circ-NOLC1,将来可作为判断 EOC 进展及恶性程度的参考指标之一。而 ESRP1 可以与 circ-NOLC1 结合促进 EOC 肿瘤的发生及发展,这也为 EOC 的治疗提供了新的思考方向。

3.4 ESRP1 与泌尿系统肿瘤

3.4.1 膀胱癌 膀胱癌(bladder cancer, BC)是指发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤,是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,也是人体十大常见肿瘤之一。部分 BC 患者在患病过程中会发生肺转移,转移之后病情会不断恶化并且预后效果较差。研究人员在分析 BC 患者的标本时发现 ESRP1 表达量明显减少,在 BC 患者肺转移的病例中 ESRP1 表达量则更低。在体外培养实验中,ESRP1 水平变化会影响 FGFR2 在

FGFR2-IIIb 和 FGFR2-IIIc 之间的剪接切换模式,进而改变肿瘤细胞生长和转移能力。在 PDX 动物模型中,在提高 BC 细胞中 ESRP1 的表达量后,不仅抑制了裸鼠异种移植的肿瘤细胞生长,还减少了肺转移的发生概率^[26]。这也预示着 ESRP1 可能会成为发生肺转移的 BC 患者治疗中新的作用靶点。

3.4.2 前列腺癌 前列腺位于男性膀胱的下方,容易发生男性最常见的特异性癌症—前列腺癌(prostatic cancer, PCa)。针对 PCa 患者不同的病情治疗手段会有所不同:有些患者只需监测,而有些患者则需要接受放疗或手术治疗。在诊断时需选用上皮标志物、基底细胞标志物等免疫组化标志物作为 PCa 生物标志物,来进一步对前列腺癌进行诊断和监测。研究^[27]表明,ESRP1 是前列腺上皮细胞中的重要编码基因,并在肿瘤发展过程中发挥重要作用。

在对约 19 000 例 PCa 患者进行免疫组化分析时发现,ESRP1 高水平表达可能会导致肿瘤复发的速度加快、肿瘤分期升高以及淋巴转移^[28]。同时 ESRP1 的表达也与疾病的侵袭发展轨迹有关^[29]。这意味着与侵袭性发展相关的 ESRP1 免疫组化分析也可作为 PCa 生物标志物,未来可能与 Gleason 评分系统同时应用于 PCa 的分级。

4 讨论

在多数以 ESRP1 为关键因素的癌症中,主要通过改变 CD44 的剪接模式影响肿瘤的发生及发展。ESRP1 诱导的 CD44v 剪切模式可增强 LYN 的活性,激活 PI3K/Akt 信号通路最终引起细胞凋亡,PI3K/AKT 信号通路同时与肿瘤发生、发展以及耐药性密切相关。CD44v 剪切模式还可激活 MAPK/ERK 和 STAT 信号通路进一步影响肿瘤细胞特性。在 ESRP1 高水平表达的某些癌症中,FGFRIIIb 剪接形式可以引起肿瘤细胞增殖,而 ESRP1 低水平表达的少数癌症则以 FGFRIIIc 剪接形式为主,导致肿瘤细胞侵袭和转移的增加。ESRP1 也同时参与了 ENAH 的剪接,该蛋白在细胞运动和黏附中发挥着重要作用,并在许多类型的癌症中过度表达^[30]。除了上述 ESRP1 调控选择性剪接外,ESRP1 还介导 circANKS1B、circNOL10 和 circUHRF1 等的环状 RNA 剪接。在 LUAD 中,ESRP1 的低水平表达会减少 circNOL10 的生成,并最终通过调节 SCML1 促进肿瘤生长。ESRP1 剪接后高水平的 circANKS1B 和 circUHRF1 生物合成分别促进了 BC 和 OSCC 的肿瘤进展。上述研究表明 ESRP1 在癌症中的表达具

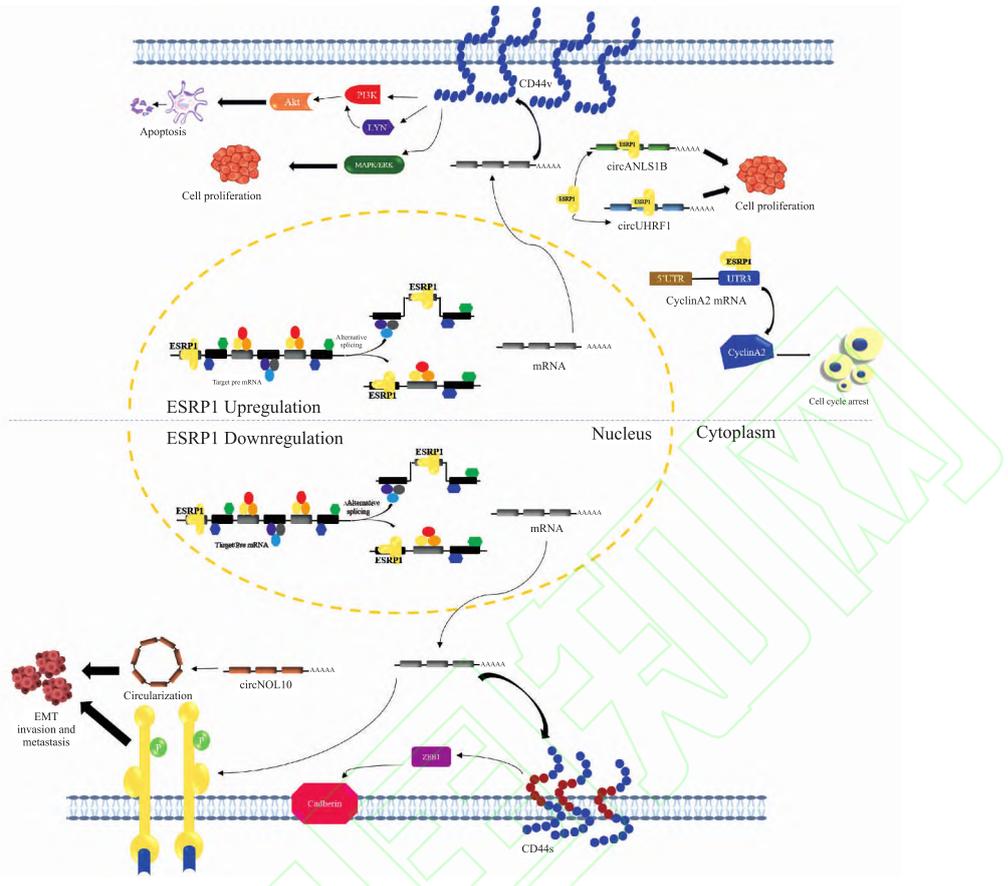


图2 ESRP1 表达水平变化及其影响的信号通路

Fig. 2 The variation of ESRP1 expression level and its influence on the signaling pathway

有组织特异性。ESRP1 高表达时能促进肿瘤生长和对化疗的抵抗性,而 ESRP1 低水平表达则促使肿瘤细胞进入 EMT 进程诱导肿瘤细胞的侵袭和迁移,表现出癌症晚期的症状。因此 ESRP1 可作为早期肿瘤的预后标志物,靶向调控 ESRP1 可能会对癌症患者的早期诊断和预后产生积极影响。基于现有实验证据对 ESRP1 机制作用的初步研究见图 2。

5 结语

现有研究数据表明,ESRP1 在人类癌症中的作用十分复杂。ESRP1 的高水平表达可以影响多种癌症中细胞的增殖,与此同时会削弱肿瘤细胞的转移能力。而 ESRP1 在肿瘤发展过程中表达量降低则极有可能出现肿瘤细胞的侵袭和转移。目前仍有许多肿瘤细胞中 ESRP1 基因调控机制尚不明确,需要进一步研究。

参考文献

[1] Fici P, gallerani G, morel AP, et al. Splicing factor ratio as an index of epithelial-mesenchymal transition and tumor aggressive-

ness in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2423 - 36. doi:10.18632/oncotarget.13682.

- [2] Deloria A J, hoffmayer D, kienzl P, et al. Epithelial splicing regulatory protein 1 and 2 paralogues correlate with splice signatures and favorable outcome in human colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73800 - 16. doi: 10.18632/oncotarget.12070.
- [3] Yae T, Tsuchihashi K, Ishimoto T, et al. Alternative splicing of CD44 mRNA by ESRP1 enhances lung colonization of metastatic cancer cell[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 883. doi: 10.1038/ncomms1892.
- [4] Zhao W, Cui Y, Liu L, et al. Splicing factor derived circular RNA circUHRF1 accelerates oral squamous cell carcinoma tumorigenesis via feedback loop[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 919 - 33. doi: 10.1038/s41418-019-0423-5.
- [5] Ishii H, Saitoh M, Sakamoto K, et al. Epithelial splicing regulatory proteins 1 (ESRP1) and 2 (ESRP2) suppress cancer cell motility via different mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(40): 27386 - 99. doi: 10.1074/jbc.M114.589432.
- [6] 张倩,黄鹏. 胃癌根治术后并发感染的危险因素及优化预防策略探讨[J]. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(5): 757 - 61,772. doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05011.
- [6] Zhang Q, Huang P. Study on the risk factors and optimal prevention strategies for postoperative infections after radical gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Youjiang Med Univ Natl*, 2023, 45(5): 757 - 61,772. doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05011.

- [7] Lee J, Pang K, Kim J, et al. ESRP1-regulated isoform switching of LRRFIP2 determines metastasis of gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2022; 13(1): 6274. doi: 10.1038/s41467-022-33786-9.
- [8] Yu, S, Wang, M, Zhang, H, et al. Circ_0092367 inhibits EMT and gemcitabine resistance in pancreatic cancer *via* regulating the miR-1206/ESRP1 axis[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11). doi: 10.3390/genes12111701.
- [9] Zhou Y J, Zhu G Q, Zhang Q W, et al. Survival-associated alternative messenger RNA splicing signatures in pancreatic ductal adenocarcinoma: a study based on RNA-sequencing data[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(11): 1207-22. doi: 10.1089/dna.2019.4862.
- [10] Ueda J, Matsuda Y, Yamahatsu K, et al. Epithelial splicing regulatory protein 1 is a favorable prognostic factor in pancreatic cancer that attenuates pancreatic metastases[J]. *Oncogene*, 2014, 33(36): 4485-95. doi: 10.1038/onc.2013.392.
- [11] Fagoonee S, Picco G, Orso F, et al. The RNA-binding protein ESRP1 promotes human colorectal cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10007. doi: 10.18632/oncotarget.14318.
- [12] Vadlamudi Y, Kang S C. Silencing ESRP1 expression promotes caspase-independent cell death *via* nuclear translocation of AIF in colon cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2022, 91:110237. doi:10.1016/j.cellsig.2021.110237.
- [13] El-Athman R, Fuhr L, Relógio A. A systems-level analysis reveals circadian regulation of splicing in colorectal cancer[J]. *EBioMedicine*, 2018, 33: 68-81. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.012.
- [14] Cui J, Ren P, Li Y, et al. ESRP1 as a prognostic factor of non-small-cell lung cancer is related to the EMT transcription factor of Twist[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(18): 2449-57. doi: 10.1111/1759-7714.14088.
- [15] Nan A, Chen L, Zhang N, et al. Circular RNA circNOL10 inhibits lung cancer development by promoting SCLM1-mediated transcriptional regulation of the humanin polypeptide family[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(2): 1800654. doi: 10.1002/advs.201800654.
- [16] Qu T, Zhang W, Qi L, et al. ISG15 induces ESRP1 to inhibit lung adenocarcinoma progression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):511. doi: 10.1038/s41419-020-2706-7.
- [17] Zheng M, Niu Y, Bu J, et al. ESRP1 regulates alternative splicing of CARM1 to sensitize small cell lung cancer cells to chemotherapy by inhibiting TGF- β /Smad signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(3): 3554-72. doi: 10.18632/aging.202295.
- [18] Xu X, Yang J, Zhou W, et al. Genetic variations within alternative splicing associated genes are associated with breast cancer susceptibility in Chinese women[J]. *Gene*, 2019, 706: 140-5. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.022.
- [19] Zeng K, He B, Yang B B, et al. The pro-metastasis effect of circANKS1B in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 1-19. doi: 10.1186/s12943-018-0914-x.
- [20] Gökmen-Polar, Y, Gu, Y, Polar, A, et al. The role of ESRP1 in the regulation of PHGDH in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Lab Invest*, 2023, 103(3): 100002. doi: 10.1016/j.labinv.2022.100002.
- [21] Zhang H, Brown R L, Wei Y, et al. CD44 splice isoform switching determines breast cancer stem cell state[J]. *Genes Dev*, 2019, 33(3-4): 166-79. doi: 10.1101/gad.319889.118.
- [22] 高亚莉. ESRP1 在乳腺癌中的表达及临床相关性分析[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2021. doi:10.27258/d.cnki.gnxye.2021.000265.
- [22] Gao Y L. The expression and clinical correlation of ESRP1 (epithelial splicing regulatory protein) in breast cancer ESRP1[D]. Ning Xia: Ningxia Medical University, 2021. doi:10.27258/d.cnki.gnxye.2021.000265.
- [23] Chen Z H, Jing Y J, Yu J B, et al. ESRP1 induces cervical cancer cell G1-phase arrest *via* regulating cyclin A2 mRNA stability[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3705. doi: 10.3390/ijms20153705.
- [24] Chen, L, Yao, Y, Sun, L, et al. Snail driving alternative splicing of CD44 by ESRP1 enhances invasion and migration in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2489-504. doi: 10.1159/000484458.
- [25] Yu S, Wang M, Zhang H, et al. Circ_0092367 inhibits EMT and gemcitabine resistance in pancreatic cancer *via* regulating the miR-1206/ESRP1 axis[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11). doi: 10.3390/genes12111701.
- [26] Zhao, Y, Li, M, Wu, W, et al. Downregulated ESRP1/2 promotes lung metastasis of bladder carcinoma through altering FGFR2 splicing and macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1161273. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161273.
- [27] Atala A. Re: Molecular evolution of early-onset prostate cancer identifies molecular risk markers and clinical trajectories[J]. *J Urol*, 2019, 202(2): 213-4. doi: 10.1097/JU.0000000000000330.
- [28] Freytag M, Kluth M, Bady E, et al. Epithelial splicing regulatory protein 1 and 2 (ESRP1 and ESRP2) upregulation predicts poor prognosis in prostate cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1220. doi: 10.1186/s12885-020-07682-8.
- [29] Lee H H, Lee A J, Park W S, et al. Epithelial splicing regulatory protein (ESRP1) expression in an unfavorable prognostic factor in prostate cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:556650. doi: 10.3389/fonc.2020.556650.
- [30] Chen D, Xu L, Li X, et al. Enah overexpression is correlated with poor survival and aggressive phenotype in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 998. doi: 10.1038/s41419-019-1573-6.

Advances in the study of ESRP1 in tumors

Yang Ruirui¹, Li Yanli², He Liang³, Ling Bo², Ye Guangbin¹

(¹*Institute of Life Sciences*, ²*College of Basic Medical Sciences*,

³*College of Medical Imaging, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000*)

Abstract Epithelial splicing regulatory protein 1 (ESRP1) is an epithelial cell-specific splicing factor that in-

involved in selective splicing and translation of multiple genes. ESRP1 regulates signaling pathways that affect cell proliferation and tumor growth *via* mediating target genes and regulating cyclic RNA cyclization and biogenesis in a variety of cancers, including head and neck squamous cell carcinoma, carcinoma of colon, and prostate cancer. Through integrating and analyzing the link between ESRP1 and related cancers, provide new ideas for the treatment of tumor cells in which ESRP1 as a key factor.

Key words ESRP1; EMT; alternative splicing; colorectal cancer; breast cancer; lung cancer

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No: 82060540); Project for Enhancing Young and Middle-aged Teacher's Research Basis Ability in Colleges of Guangxi (No: 2022KY0541); Research Projects of the School Level in 2020 at Youjiang Medical University for Nationalities (No: yy2020ky028); Guangxi Zhuang Autonomous Region level College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (No: 202210599019)

Corresponding author Ye Guangbin, E-mail: ygb9064@126.com

(上接第 1674 页)

The root canal microbiota in apical periodontitis and pulpitis based on 16S rDNA sequencing

Li Yuzhi^{1,2}, Su Xu², Chen Xiaotao², Xu Jie², Zhao Li²

¹*Dept of Stomatology, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000;*

²*Dept of Stomatology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000)*

Abstract Objective To analyze the relationship between microorganisms and endodontic disease by using 16S rDNA sequencing to compare the composition of the microbial community in the root canals of teeth with pulpitis and apical periodontitis. **Methods** Clinical samples were collected from teeth requiring root canal treatment. The total DNA of the bacteria in the samples and the gene fragments of the V3-V4 highly variable region on the 16S rDNA fragments were amplified through PCR. After sequencing by NovaSeq, statistical and bioinformatic analysis, including phylogenetic analysis, diversity analysis and analysis of group differences, were performed. **Results** In total, 6 teeth with pulpitis and 7 teeth with apical periodontitis were collected, and a total of 8,510 OTUs were obtained after next-generation sequencing, and the analysis of bacterial diversity showed that the difference between pulpitis and apical periodontitis in terms of the composition of the bacterial flora was statistically significant ($P < 0.05$). In particular, the relative abundance of Proteobacteria, Acidobacteriota and Actinobacteriota phylum was significantly higher in the roots of teeth affected by pulpitis than apical periodontitis. The relative abundance of Bacteroidota phylum and Synergistota phylum was significantly higher in the root canals of teeth with apical periodontitis. **Conclusion** There is a complex diversity of infecting microorganisms in the root canals of teeth affected by endodontic diseases. The microbial communities in the infected root canals of pulpitis and apical periodontitis show some differences, and changes in the microbial composition of the root canals may be associated with the development of endodontic diseases.

Key words pulpitis; apical periodontitis; microbiome; oral flora; 16S rDNA; sequencing

Fund programs Xinjiang Uygur Autonomous Region Regional Collaborative Innovation Special Fund (No. 2021E02071); Xinjiang Second Medical College Scientific Research Project (No. ZR202401)

Corresponding author Zhao Li, E-mail: rmyzhaoli@163.com