

DOI: 10.13376/j.cblls/2022075

文章编号: 1004-0374(2022)06-0653-10

表观调控分子HMGN5在肿瘤中的研究进展

牟珈慧^{1,2}, 任 进^{1,2*}

(1 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 高迁移率核小体结合蛋白 5 (high-mobility group nucleosome-binding protein 5, HMGN5) 属于高迁移率核小体结合蛋白 N (HMGN) 家族, 是一种广泛存在于真核生物染色质内的非组蛋白, 可通过与核小体结合调节染色质结构的“开放”与“关闭”, 从而影响下游基因的表达。多项临床研究发现 HMGN5 在不同类型肿瘤组织中都存在表达上调, 可调控包括人前列腺癌、膀胱癌、肺癌、乳腺癌、胶质瘤在内的多种肿瘤细胞的增殖、迁移及耐药等生物学过程。本文总结了 HMGN5 在不同肿瘤中的表达情况与意义, 以及它在肿瘤发生发展中涉及的分子调控, 并探讨了其在肿瘤治疗中的潜在价值。

关键词: HMGN5; 肿瘤发生; 肿瘤转移; 肿瘤耐药; 分子机制; 治疗靶点

中图分类号: R730 **文献标志码:** A

Research advances of epigenetic regulator HMGN5 in tumors

MOU Jia-Hui^{1,2}, REN Jin^{1,2*}

(1 Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China;

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: High-mobility group nucleosome-binding protein 5 (HMGN5) belongs to the high-mobility group N (HMGN) family that is a group of non-histone proteins and widely exists in eukaryotic chromatin. HMGN5 regulates the chromatin structure by binding to nucleosome, thereby affecting the expression of downstream genes. It has been reported HMGN5 is highly expressed in many kinds of cancers including prostate cancer, bladder cancer, lung cancer, breast cancer, glioma, etc. Additionally, HMGN5 regulates tumor cell proliferation, migration, drug resistance and other tumor-related biological process. We summarize the current knowledge concerning the differential expression of HMGN5 in cancers, as well as the molecular mechanism of HMGN5 in tumorigenesis and cancer development. Based on this, we highlight the potential value of HMGN5 in the treatment of cancers.

Key words: HMGN5; tumorigenesis; cancer metastasis; tumor resistance; molecular mechanism; therapeutic target

高迁移率核小体结合蛋白 N 是一个核小体结合蛋白家族, 又称高迁移率核小体结合蛋白 (high mobility group nucleosome-binding protein, HMGN)。HMGNs 在脊椎动物细胞中普遍表达, 它们与核小体特异性结合, 改变染色质的结构, 调节染色质的可接近性, 从而调控基因转录和表达, 进而参与调节多种生物学过程^[1-3]。研究表明, HMGNs 与核小体动态结合, 无 DNA 特异性, 优先结合染色质调节位点, 比如增强子和启动子, 从而影响局部或全局染色质结构^[4-7]。因此, HMGNs 具有广泛的功能^[8]。

HMGN 蛋白家族包括五个成员: HMGN1、

HMGN2、HMGN3、HMGN4 和 HMGN5。各成员含有相同的基本结构: N 端的核定位信号 (NLS)、高度保守的长度为 30 个氨基酸的核小体结合结构域 (NBD) 以及带负电荷且低保守性的 C 端调节结构域 (RD)^[9-10]。其中 HMGN1、HMGN2 和 HMGN4 在所有组织内表达, 而 HMGN3 和 HMGN5 的表达

收稿日期: 2021-12-29; 修回日期: 2022-02-08

基金项目: 上海市科委项目(21DZ2291100)

*通信作者: E-mail: jren@cdser.simm.ac.cn; Tel/Fax: 86-21-58382922

具有组织特异性^[11]。例如, HMGN3 在眼、脑和胰岛 β 细胞中高表达^[12], HMGN5 在颌下腺、胸腺、肾脏和肝脏中高表达^[13]。

HMGN5 基因于 2001 年由 King 和 Francomano^[14] 首次发现。该基因位于人 Xp13 染色体上, 编码蛋白由 282 个氨基酸组成, 相对分子质量约 31.5 kDa。与 HMGN 其他成员类似, HMGN5 包含经典的 HMGN 结构域 (NLS、NBD 和 RD); 但是与 HMGN 家族其他成员不同的是, HMGN5 的 C 端较长且有一段独特的酸性氨基酸重复序列, 这促进了它与组蛋白 H1 的直接作用^[10, 15]。在胚胎发育过程中, HMGN5 只在特定组织中表达, 因此不同细胞或组织中 HMGN5 蛋白表达水平有很大差异^[13]。作为表观遗传调节因子, HMGN5 能与核小体结合从而调节染色体的结构, 进而调节肿瘤相关基因的转录, 参与多种与肿瘤发生发展相关的生物学过程^[16]。

1 HMGN5可作为肿瘤临床预测/预后的生物学指标及治疗靶点

肿瘤发生的诱因非常复杂。即使在同一器官或组织内, 也可能出现由不同的遗传和表观遗传学改变而促成的肿瘤发生, 这给患者的预后和治疗带来了极大的困难。因此, 只有通过精细地研究肿瘤发生发展过程中的分子生物学事件, 才能准确地划分肿瘤, 实现精准治疗。大量研究表明, HMGN5 在多种人类肿瘤组织中呈现高表达, 并与肿瘤的病理分级、临床分期和预后等相关联。

1.1 乳腺癌

HMGN5 首次被认为可能是潜在的致癌基因的时间, 是在它被发现的 5 年之后。有研究者最早于 2006 年在体外发现, 在乳腺癌细胞系 MDA-MB-453 高转移细胞株中 HMGN5 的表达量高于 MDA-MB-453 低转移细胞株, 初步提示 HMGN5 可能调节了乳腺癌细胞的转移能力^[17]。之后, 有研究者对 43 对乳腺癌临床样本分析发现, HMGN5 在乳腺肿瘤组织中的阳性率 (73.5%) 高于癌旁组织 (31%); 进一步体外实验表明, 乳腺癌细胞系中敲低 HMGN5 后细胞增殖迁移能力降低^[18]。同时, HMGN5 可能与乳腺癌治疗中他莫昔芬的耐药性相关, 因为他莫昔芬抗性株中 HMGN5 呈现高表达, 这为克服他莫昔芬的耐药性提供了一条思路, 即 HMGN5 或可作为对他莫昔芬耐药的 ER 阳性乳腺癌患者的潜在治疗靶点, 同时也提示 HMGN5 的表达或可预测 ER 阳性乳腺癌患者对他莫昔芬的反应^[19]。

1.2 脑癌

有研究报道 HMGN5 在脑胶质瘤中表达升高, 且与胶质瘤病理分期相关^[20]。在对 117 例星形细胞瘤 (一种很常见的脑胶质瘤) 临床样本的研究中, 通过 HMGN5 免疫组化染色发现, HMGN5 在 WHO III 级和 IV 级的星形细胞瘤标本中表达明显上调, 即 WHO III 级 (21/33) 和 IV 级 (21/34) 的星形细胞瘤标本中的 HMGN5 阳性率显著高于 WHO I 级 (4/20) 和 WHO II 级 (12/30)^[21]。HMGN5 的高表达与 WHO 分级和 Ki67 指数正相关。此外, 生存分析显示 HMGN5 高表达组的平均生存时间明显低于 HMGN5 低表达组, 且累积生存率明显降低, 表明 HMGN5 的高表达通常提示星形细胞瘤患者的不良预后^[21]。另一方面, U87 和 U251 胶质母细胞瘤细胞系中的体外实验证明了 HMGN5 促进胶质母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[22]。HMGN5 的表达与脑膜瘤组织学分级之间也存在正相关, 并且较低的 HMGN5 表达通常提示较低的脑膜瘤复发率^[23]。HMGN5 可促进人恶性脑膜瘤细胞株 IOMM-Lee 和 CH157 的细胞增殖、侵袭, 抑制细胞凋亡; 除此之外, 靶向 HMGN5 对于脑肿瘤的化疗增敏有益, 因为抑制 HMGN5 增加了脑膜瘤细胞对替莫唑胺 (TMZ) 的化学敏感性^[23]。

1.3 膀胱癌

膀胱癌临床样本研究发现, HMGN5 在膀胱肿瘤组织中高表达, 且与膀胱癌的病理分级、淋巴结转移以及临床分期显著相关。临床数据表明 HMGN5 表达量在病理分级为 G1、G2、G3 的组织样本中依次递增; 在临床分级 T1、T2、T3、T4 期中表达量也呈现递增, 这说明 HMGN5 的表达量与膀胱癌的恶性程度呈正相关^[24]。HMGN5 也可作为膀胱癌淋巴结转移的预测因子, 与螺旋 CT 检查相结合, 以提高淋巴结转移诊断的准确性^[25]。在患者术前使用螺旋 CT 扫描联合 HMGN5 免疫组织化学染色检测, 或可为指导膀胱癌术中盆腔淋巴结清扫范围提供参考^[25]。在膀胱癌中 HMGN5 起到了促癌作用, 在体外用 RNA 干扰的方法抑制 HMGN5 表达致使膀胱癌细胞系 EJ 和 5367 周期阻滞, 抑制 5367 的增殖和迁移^[26-27]。HMGN5 被敲低的 T24 细胞系的侵袭能力显著降低, 肿瘤细胞的上皮间质转化 (EMT) 过程也受到了抑制^[28]。此外, 也有研究提示 HMGN5 可能是顺铂治疗膀胱癌的潜在靶标, 因为顺铂以剂量依赖性方式降低了 HMGN5 的表达, 并且抑制 HMGN5 可以增加膀胱癌细胞对顺铂的敏感性^[29]。

1.4 前列腺癌

前列腺癌是男性中发病率居首位的癌症, 死亡率排名第二^[30]。有研究发现前列腺肿瘤组织中HMGNS表达量显著增高, 但未发现与病理分级、临床分期有关, 也未与前列腺特异性抗原(PSA)明显相关^[31]。但是, HMGNS曾被发现与前列腺癌的早期发生相关。新生大鼠短暂接触雌二醇或双酚A会增加它们成年后发生前列腺癌病变的风险, 以HMGNS启动子的低甲基化为代表的表观遗传重编程被认为是生命早期这种诱导事件的分子机制之一^[32]。在功能方面, HMGNS对前列腺癌细胞增殖的促进作用在细胞系和动物模型中得到了验证^[33]。HMGNS的下调诱导雄激素依赖性人前列腺癌细胞系LNCaP凋亡并导致线粒体膜电位降低^[34]。另外有研究发现, HMGNS敲低的前列腺癌细胞对电离辐射敏感, 更利于对肿瘤细胞的杀伤^[35]。在前列腺癌的治疗中, 吉西他滨可以通过抑制HMGNS来抑制癌细胞的增殖。因此, HMGNS表达水平高的前列腺癌细胞对吉西他滨更为敏感, 具有高水平HMGNS的患者将受益于吉西他滨治疗^[36]。

1.5 卵巢癌和子宫腺癌

HMGNS被发现也参与子宫腺癌发生的早期事件。CD-1新生小鼠暴露于己烯雌酚(DES)或染料木素(GEN)会导致衰老时发生卵巢依赖性子宫腺癌^[37]。对于未成熟的小鼠, HMGNS启动子CpG岛(CGI)低度甲基化; 一旦小鼠进入青春期, HMGNS CGI甲基化程度变高, 基因表达进一步下降。但是, 在DES/GEN处理的新生小鼠中, HMGNS CGI异常低甲基化, 并且在整个生命过程中都表现出持续的过度表达^[37]。然而, 如果DES/GEN处理的新生小鼠在青春期前被切除卵巢, HMGNS CGI可保持低度到中度的甲基化, 并且基因表达被抑制^[37]。因此, 子宫中表观遗传调节导致的HMGNS过度表达可能与子宫癌的早期发生相关。

在卵巢癌患者中, HMGNS蛋白的表达与其肿瘤大小、TNM分期和生存状态密切相关, 但与患者年龄、肿瘤位置、病理分级和组织学类型等无相关性^[38-39]。在卵巢癌的临床治疗中, HMGNS似乎与紫杉醇治疗的耐药相关, 因为在紫杉醇抗性细胞系中, 观察到HMGNS的表达是下调的^[40], 提示上调HMGNS或许可以增敏紫杉醇对卵巢癌的治疗效果。

1.6 结直肠癌

关于结直肠癌的临床研究表明, 癌组织的HMGNS阳性率为68.75% (121/176), 显著高于癌

旁组织的26.92% (21/78), 且HMGNS表达与TNM分期有关; 其中III、IV期组织的HMGNS阳性率为81.05% (77/95), 高于I、II期的54.32% (44/81)^[41]。此外, HMGNS高水平表达的结肠癌患者预后不良, 全组患者随访27~143个月, 全组中位总生存期(overall survival, OS)为49.0个月; 其中HMGNS阴性表达者的中位OS为56.0个月, 具有显著性差异($P < 0.05$)^[41]。另一项临床数据表明, HMGNS高表达组的淋巴结转移和远端转移发生率高于HMGNS低表达组; 进一步的体外功能实验表明, HMGNS过表达增加了结直肠癌细胞的增殖和迁移能力^[42]。

1.7 骨肉瘤

骨肉瘤是最常见的骨癌, 因为其远端转移高发及其多药耐药性, 治疗难度很大。临床发现HMGNS的表达量与骨肉瘤的远端转移呈正相关, 并且有研究者在细胞系U2-OS和SaO2中进行了HMGNS的功能验证, 发现敲低HMGNS可诱导细胞周期停滞、抑制细胞侵袭^[43]。骨肉瘤晚期远端转移患者治疗失败的最主要原因为多药耐药性, 致使预后不良, 生存率低。有研究发现骨肉瘤化疗治疗会导致HMGNS表达升高, 同时促进自噬并且抑制细胞凋亡, 从而使肿瘤细胞对化学药物产生抵抗^[44]。因此, HMGNS是通过调节自噬产生化学抗性的关键因素。另一方面, 低氧环境常与骨肉瘤的转移相关: HMGNS在低氧环境下培养的骨肉瘤细胞系(U2-OS和SaO2)中表达上调, 同时促进了细胞的迁移和侵袭能力^[45]。

1.8 肺癌

2020年发表的肿瘤统计学数据显示, 肺癌是目前死亡率最高的癌症^[30]。多个实验室进行的独立临床样本检测均表明, 肺癌组织中HMGNS表达水平显著高于癌旁组织, 并与病理分级、淋巴结转移以及临床分期相关, 但与年龄和性别的相关性未见报道^[46-48]。体外实验表明, 用siRNA抑制HMGNS的表达会导致A549和H1299的细胞周期阻滞, 增殖减缓^[49]。这些现象提示HMGNS的表达水平与肺癌的发生、发展密切相关。

1.9 胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌(PDAC)是一种具有高度侵袭性的癌症, 预后较差。与正常胰管上皮细胞和邻近的正常胰腺组织相比, HMGNS在PDAC细胞系和组织中的表达显著上调^[50]。在体外沉默HMGNS可以抑制PDAC细胞增殖和EMT^[50]。这说明HMGNS在PDAC细胞的增殖和转移中同样发挥重要作用,

这为对抗 PDAC 提供了一个有希望的靶点。

1.10 其他肿瘤

类似地,研究者在胃癌和透明细胞癌(ccRCC)临床样本中也观察到 HMG5 的过表达,在胃癌细胞系 BGC823 和 SGC7901 以及透明细胞癌细胞系 786-O 中敲低 HMG5,可以抑制细胞增殖,增加细胞凋亡^[51-52]。同样地,敲低 HMG5 会抑制食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞的生长并诱导其凋亡;此外,敲低 HMG5 可以增加 ESCC 细胞对顺铂的敏感性^[53],这表明 HMG5 促进了 ESCC 的肿瘤进展,并且也进一步说明 HMG5 是化学耐药性的重要调节剂。除实体瘤外,在急性髓细胞白血病(AML)和多发性骨髓瘤(MM)患者中也发现 HMG5 是潜在的预后指标,因为 HMG5 高表达者比低表达者具有更短的 OS 和无事件生存期(event-free survival, EFS)^[54-55]。

通过几年来对 HMG5 的研究,人们在多种类型的肿瘤组织中发现了其表达异常,并与肿瘤预后相关(表 1)。同时,研究也表明 HMG5 是一个潜在的肿瘤治疗靶点。一般来说,早期肿瘤(临床分期 I、II 期)患者的预后较好,而出现远端转移的临床 IV 期患者的治愈率则非常低且预后较差。许多患者确诊时已为中晚期,使其预后和生活质量大大降低,故亟须寻找早期诊断和后期治疗的方法。而临床肿瘤标本中 HMG5 的表达量差异,以及体外细胞系中沉默 HMG5 对肿瘤细胞增殖迁移能力的削减,为 HMG5 成为肿瘤分型、评估预后的有

效工具提供了参考。

除此之外, HMG5 与肿瘤细胞的化疗抵抗关系密切。肿瘤细胞中 HMG5 的表达水平升高是各类化疗药物敏感性和有效性降低的原因之一^[29, 44, 53]。该观点也能够很好地解释 HMG5 高表达肿瘤患者预后较差的现象,但这一推论还需要更深入的研究进行证实。

综上所述, HMG5 在肿瘤的发生发展中发挥了重要作用,很有可能参与了肿瘤的恶性进展和远端转移,被认为是一个重要的致癌基因,也是一个有潜力的肿瘤治疗靶点;同时, HMG5 被认为是潜在的肿瘤不良预后标志物;此外, HMG5 还是化学耐药性的重要调节剂。

2 HMG5参与的肿瘤相关生物学过程及下游靶基因

HMG5 是一种染色质结构蛋白,可与核小体特异性结合实现染色质的解压缩^[56],通过诱导染色质结构的变化来直接或间接调节基因的转录。HMG5 在多种癌症的发生发展中都发挥了重要的作用,这种影响涉及多条信号通路,影响多个下游靶基因。目前的研究表明, HMG5 主要影响了肿瘤发生发展的几个关键性事件:细胞周期、增殖、凋亡、自噬、迁移、侵袭和耐药等(图 1)。

2.1 细胞周期和细胞增殖

细胞周期蛋白(Cyclin)是细胞分裂过程中的关键分子,它们与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-

表1 HMG5在多种类型肿瘤组织中的表达及预后情况

肿瘤类型	表达情况	预后相关性	已知下游靶点
乳腺癌	上调 ^[18]	—	PARP、Caspase-3、PCNA、CTGF、MMP-9 ^[18]
脑癌	上调 ^[20]	预后不良 ^[21, 23]	AKT/AMPK ^[22]
膀胱癌	上调 ^[24]	—	Cyclin B1、E-cadherin、VEGF-C、PI3K/AKT、IL6 ^[24, 26-29]
前列腺癌	上调 ^[31]	—	Cyclin B1、Bcl-2、Bax、Caspase-3 ^[33-34, 66]
卵巢癌	上调 ^[38-39]	预后不良 ^[38-39]	—
结直肠癌	上调 ^[41]	预后不良 ^[41]	FGF/FGFR ^[42]
骨肉瘤	上调 ^[43]	预后不良 ^[43]	PCNA、MAPK/ERK、CyclinD1、PI3K/AKT、PARP、Caspase-3 ^[43-45]
肺癌	上调 ^[46-48]	—	—
胰腺导管腺癌	上调 ^[50]	—	Wnt/ β -catenin、E-cadherin、N-cadherin ^[50]
胃癌	上调 ^[51]	—	Bcl-2、Bax ^[51]
透明肾细胞癌	上调 ^[52]	—	Cyclin B1、Bcl-2、Bax、c-fos、c-jun、MMP-2、MMP-9、VEGF、VEGFR-2 ^[52]
食管鳞状细胞癌	上调 ^[53]	—	MRP1 ^[53]
急性髓细胞白血病	—	预后不良 ^[54]	—
多发性骨髓瘤	—	预后不良 ^[55]	—

注: — 表示尚无报道

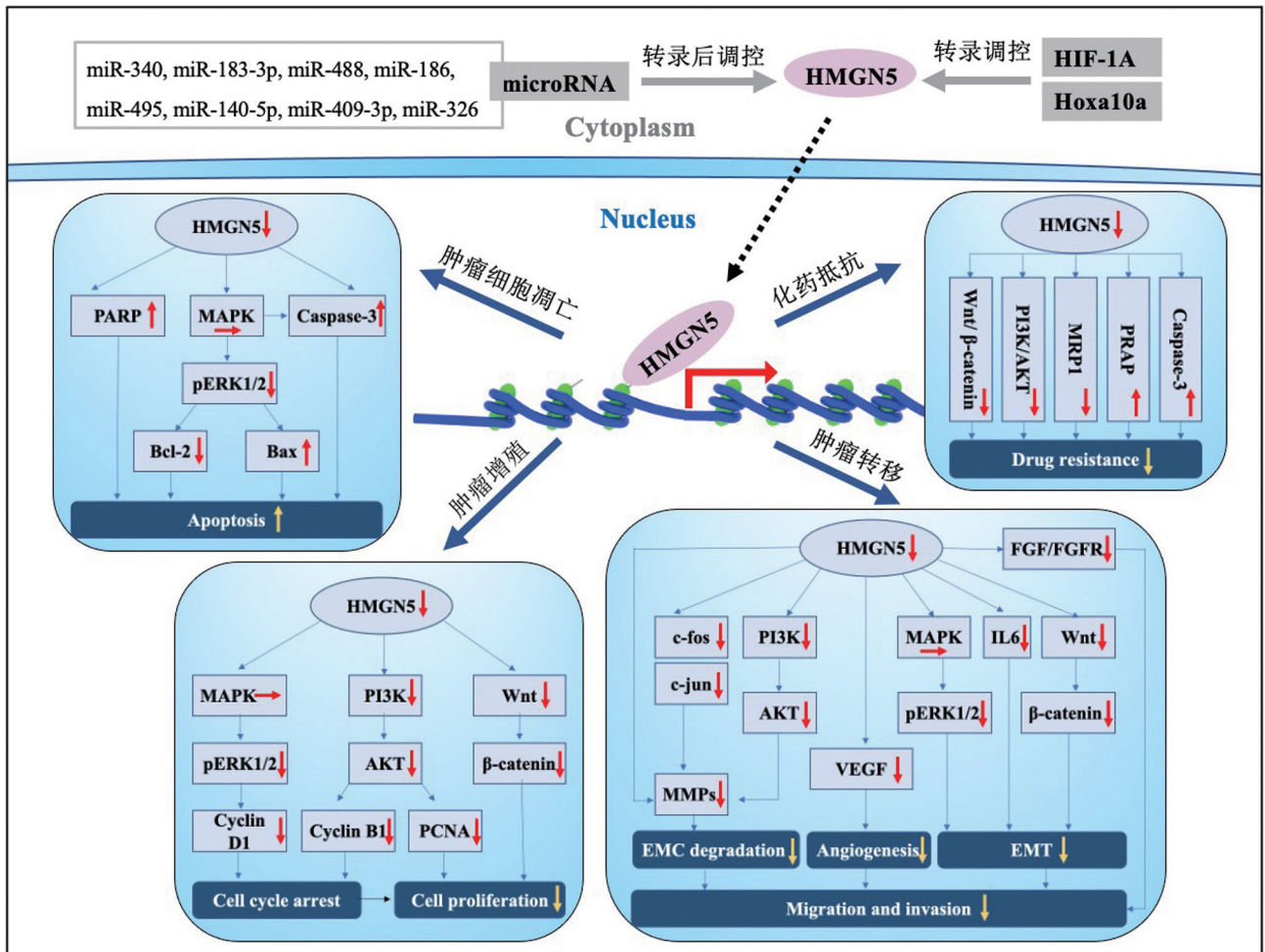


图1 已知HMGNS参与的肿瘤生物学过程及相关信号通路

dependent kinases, CDKs) 结合, 同时调节酶活性, 从而帮助推动和协调细胞周期的进行。现有一些研究表明, 在肿瘤细胞中抑制 HMGNS 可以下调细胞周期蛋白重要家族成员 Cyclin D1 的蛋白表达量, 导致肿瘤细胞周期阻滞^[27]。后来也有研究证明, HMGNS 或是通过 MAPK/ERK 信号通路调节 Cyclin 蛋白的表达^[43]。细胞周期分为间期(G₁期、S期、G₂期)和分裂期(M期)。Cyclin B1/CDK1 复合物是细胞周期由 G₂ 向 M 期转变所必需的, 在 G₂ 期, Cyclin B1 增多促进细胞周期向 M 期转变。在透明细胞肾细胞癌、前列腺癌和膀胱癌细胞中, 敲低 HMGNS 都会下调 Cyclin B1 的表达从而导致肿瘤细胞 G₂/M 期周期阻滞^[52]。增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白是一种生长调控蛋白, 在 DNA 复制、修复、细胞周期调控等事件中协同发挥功能。在骨肉瘤细胞中敲低 HMGNS 的表达时, PCNA 的表达受到抑制; 同时 HMGNS 对 PI3K/AKT 通路也存在调节作用, 也是其调节细胞

增殖的机制之一^[43]。除此之外, HMGNS 还可以通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进胰腺癌细胞增殖^[50]。

2.2 细胞凋亡和细胞自噬

细胞凋亡是指细胞在一定的生理或病理条件下, 受内在遗传机制的控制自主而有序地死亡。许多分子被证明调节细胞凋亡, 如 Bcl-2、Bcl-xl、Bax 等。在胃癌细胞系 BGC823 和 SGC7901 中, 敲降 HMGNS 可以促进细胞凋亡^[51]; 蛋白质印迹分析进一步表明, 敲低 HMGNS 降低了抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平, 同时增加了促凋亡蛋白 Bax 的水平; 但 HMGNS 选择性地下调 Bcl-2 同时上调 Bax 的机制仍不清楚^[51]。在前列腺癌和透明肾细胞癌中, 抑制 HMGNS 也可以导致 Bax 和 Bcl-2 比值增加、细胞凋亡率上升以及线粒体膜电位降低^[34, 52]。除了 Bcl-2 家族蛋白外, 半胱天冬酶 (Caspase) 在细胞凋亡过程中也扮演了至关重要的角色。其中, Caspase-3 是半胱天冬酶蛋白家族中的一个重要成员, 它在敲

低了 HMGN5 的前列腺癌细胞系 LNCaP 中表达上调并且活性增强,这也是抑制 HMGN5 表达后导致细胞凋亡的原因之一^[34]。PARP (poly ADP-ribose polymerase) 是细胞凋亡中的核心调控蛋白半胱天冬酶 (caspase) 的切割底物之一,在细胞凋亡中也发挥着重要作用。有研究表明 HMGN5 对 PARP 的表达以及活性也有调节作用^[34]。HMGN5 也被归为凋亡相关蛋白^[57]。

细胞自噬是细胞面对饥饿或压力的一种应激反应,自噬紊乱是癌症发生的诱因之一。有研究提示在骨肉瘤中, HMGN5 通过调节自噬途径调节肿瘤细胞对化疗的抵抗性,但具体机制仍不清楚^[44]。

2.3 细胞迁移和侵袭

肿瘤转移是指肿瘤细胞从原发位置通过血管或淋巴管等途径到达远端并定植,涉及多步骤的复杂过程。虽然肿瘤的治疗已经取得了很大的进步,但是作为癌症致死的最主要原因,肿瘤转移仍然难以攻克。目前已报道 HMGN5 参与的生物学事件主要是 EMT 和血管生成。

EMT 作为肿瘤转移的重要事件,相关机制繁多。EMT 的特征标志是上皮标志蛋白 E-钙黏着蛋白 (E-cadherin) 和 γ -连环蛋白 (γ -catenin) 减少,以及间充质标志蛋白 N-钙黏着蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (Vimentin) 增加^[58]。研究发现,抑制 HMGN5 的表达可以上调膀胱癌细胞系 5637 中的 E-cadherin 表达量,从而降低其侵袭能力^[25]。在胰腺导管癌细胞 PANC-1 中的研究取得了一致的结果:过表达 HMGN5 导致 E-cadherin 减少, N-cadherin 增多^[50]。这说明 HMGN5 促进了胰腺导管癌细胞 EMT 过程;反之,抑制 HMGN5 则抑制 EMT。但是,过表达 β -连环蛋白 (β -catenin) 显著逆转了这种抑制作用,证明 HMGN5 的调节作用是通过 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的^[50]。2020 年,有研究报道了 HMGN5 调节膀胱癌细胞侵袭的新机制,即 HMGN5 与热休克蛋白 27 (HSP27) 相互作用促进 IL6 诱导的 EMT,从而促进膀胱癌的进展^[28]。

在 EMT 过程中,基质金属蛋白酶 (MMPs) 参与胞外基质的降解和基底膜重构等过程。研究表明,在多个肿瘤细胞系中激活 MMPs 可以增强细胞的迁移侵袭能力,推进肿瘤进程^[59]。上文提到,在包括乳腺癌、膀胱癌、胶质瘤在内的多种肿瘤细胞中都发现敲低 HMGN5 可以抑制肿瘤细胞的迁移侵袭能力。在透明肾细胞癌细胞中的研究发现,敲低 HMGN5 导致基质金属蛋白酶家族成员 MMP-2 和

MMP-9 表达量下调,而且调节 MMP-2 和 MMP-9 的转录因子 c-fos 和 c-jun 的表达也呈现下调,初步提示 HMGN5 通过调控转录因子 c-fos 和 c-jun,进而调控 MMP-2 和 MMP-9 的表达,最终调节肿瘤细胞的迁移侵袭能力^[52]。也有研究指出 HMGN5 可以通过 PI3K/AKT 通路来调节 MMPs 从而调节骨肉瘤细胞的迁移和侵袭^[43]。

肿瘤组织需要进行血管生成来促进肿瘤细胞转移。在此过程中,血管内皮生长因子 (VEGF) 是血管生成的主要介质,而 VEGFR-2 是其主要受体。下调 HMGN5 的表达可以导致 VEGF (主要是 VEGF-A) 和 VEGFR-2 的表达下调,说明 HMGN5 参与了肿瘤血管生成过程^[52]。VEGF-C 作为 VEGF 家族成员之一,能够结合并激活 VEGFR-2 和 VEGFR-3。VEGF-C 主要参与淋巴管形成,也是肿瘤转移所必需的蛋白之一,受到 HMGN5 的正向调节^[27]。另外,最新研究表明, HMGN5 还可以通过结合 FGF12 调节 FGF/FGFR 信号通路,从而促进结肠癌细胞的增殖和迁移^[42]。

2.4 肿瘤耐药

化疗是治疗恶性肿瘤最重要的手段之一,然而,肿瘤细胞对化疗药物产生耐药常常最终导致化疗失败。因此,研究肿瘤耐药性机制对于对抗肿瘤也很重要。化药耐药的发生发展是一个涉及多种因素、多种途径的复杂过程,其机制尚不十分明确。

多个研究提出 HMGN5 参与肿瘤耐药过程,在肿瘤耐药株中发现了差异表达的 HMGN5。一方面,肿瘤细胞耐药株中 HMGN5 高表达^[19,60],可以通过抑制 HMGN5 来增强细胞的化药敏感性^[19,29,43,53,60]。比如, HMGN5 在他莫昔芬抗性的乳腺癌细胞株中呈现高表达,因此根据 HMGN5 的表达量或可预测 ER 阳性乳腺癌患者对他莫昔芬的反应^[19]。同时,敲低 HMGN5 可以增强乳腺癌他莫昔芬耐药株对他莫昔芬的敏感性,为克服他莫昔芬耐药提供了参考^[19]。另外,抑制 HMGN5 可以增强骨肉瘤细胞对阿霉素的敏感性,这种增敏作用是通过上调剪切形式的 PARP 和剪切形式的 Caspase-3 实现的^[43]。抑制 HMGN5 可通过抑制 PI3K/Akt 信号转导来提高膀胱癌细胞系 5637 的化疗敏感性^[29]。也有研究提示 HMGN5 通过调节自噬通路,调节骨肉瘤细胞对多种化疗药物的敏感性^[60]。此外, HMGN5 被发现可以通过调节多药耐药性蛋白 1 (MRP-1) 来调节食管鳞状细胞癌细胞的耐药性^[53]。还有研究报道 HMGN5 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号转导促进胰腺

导管腺癌进程^[50], 而 Wnt/ β -catenin 信号通路是促进肿瘤化疗耐受的经典通路^[61], 这提示 HMGNS 很有可能通过经典 Wnt/ β -catenin 信号通路参与调节肿瘤耐药。另一方面, 在肿瘤细胞耐药株中也发现了 HMGNS 的低表达。因此, 可通过上调 HMGNS 增强细胞敏感性。比如, 在前列腺癌的治疗中发现, HMGNS 表达水平高的前列腺癌细胞对吉西他滨更为敏感, 这是因为 HMGNS 似乎是吉西他滨的靶点之一, 这为吉西他滨的用药提供了指导^[36]。类似地, 在紫杉醇抗性的卵巢癌细胞系中 HMGNS 表达下调^[40], 提示 HMGNS 可能在紫杉醇治疗卵巢癌的耐药中发挥作用。

3 HMGNS的表达调控

如前总结, HMGNS 与肿瘤的发生发展密切相关, 其在多种肿瘤相关的生物学过程中发挥重要的调节作用。但在病理情况下 HMGNS 在体内是如何被激活, 目前还并不清楚。研究其表达调控, 不仅利于人们探索 HMGNS 在肿瘤中高表达的诱因并进行早期干预, 还有助于寻求针对 HMGNS 的靶点干预策略。

3.1 转录水平

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 被报道可上调 HMGNS 表达并促进骨肉瘤远端转移^[45]。研究人员分别构建了敲低 HMGNS 或 GATA1 的稳转细胞株 (U2-OS 和 SaO2), 并通过荧光实时定量 PCR 和蛋白质免疫印迹检测证明了过表达 HIF-1 α 通过上调表达转录因子 GATA1 进而促进了 HMGNS 的表达^[45]。

HOXA10 是子宫内膜蜕膜化过程的重要调节因子^[62], 而 HMGNS 在蜕膜基质细胞中的表达升高, 参与调节子宫内膜蜕膜化过程^[63]。关于二者的联系, 研究发现 HMGNS 在 HOXA10 下游发挥作用, 调节子宫基质细胞的增殖和分化^[63]。

3.2 转录后水平: miRNA

近些年, 非编码 RNA 的研究受到极大关注。其中, 微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是在真核生物中的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 其大小为 20~25 个核苷酸。成熟的 miRNA 是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进 RNA 诱导的沉默复合体。miRNA 通过碱基互补配对的方式识别靶 mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶 mRNA 或者阻遏靶 mRNA 的翻译。随着针对 miRNA 的研究增多, 其被认为是癌症中重要基因的调节剂; 也

有许多研究报道它们对于 HMGNS 的调节同样非常重要。比如, miR-183-3p 在前列腺癌细胞和原发性组织中下调, 并且 miR183-3p 的表达量与 HMGNS 的表达量呈现负相关^[64]。在生物信息学预测的基础上, 研究者通过萤光素酶报告基因检测证实 miR-183-3p 直接作用于 HMGNS 的 3'-UTR 区域, 抑制其转录后表达; 而 HMGNS 的过表达可以显著逆转 miR-183-3p 对前列腺癌细胞增殖和侵袭的抑制作用^[64]。另外, HMGNS 也是 miR-140-5p 的直接靶点^[60]: miR-140-5p 在化疗后的骨肉瘤组织中表达下调, 其通过靶向 HMGNS 调节的自噬通路, 调节骨肉瘤细胞对多种化疗药物的敏感性; 过表达 HMGNS 增强了自噬, 抵消了 miR-140-5p 介导的化学敏感性。除上述 miRNAs 外, 研究还发现多个 miRNA 通过种子区序列直接靶向 HMGNS 的 3'-UTR 区域, 从而调节 HMGNS 的转录 (表 2)^[60, 64-71]。

4 小结

本文总结了关于表观遗传调控分子 HMGNS 的一些重要发现, 这些发现加深了人们对 HMGNS 作为癌症发生发展过程中的致癌基因的理解。临床研究发现 HMGNS 在前列腺癌、骨肉瘤、乳腺癌、膀胱癌和前列腺癌等十几种实体瘤中高表达, 并且与肿瘤的组织分级、病理分期和淋巴结转移有关。HMGNS 的作用不仅限于实体瘤, 它还被发现与白血病的预后相关, 这表明 HMGNS 作为致癌基因在癌症中的调节作用具有广泛性。

另一方面, 作为染色质重塑蛋白, HMGNS 通过改变染色质结构广泛地调节基因的转录, 从而参与多种肿瘤相关的生物学行为, 包括已有报道的肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成、迁移、侵袭等。但是仍有许多重要的肿瘤生物学过程与 HMGNS 的关系没有被研究或只有少量报道。比如, HMGNS 对于肿瘤代谢、肿瘤免疫和肿瘤细胞干性的作用都还

表2 直接靶向HMGNS的microRNAs

MicroRNA	癌症类型
miR-140-5p	骨肉瘤 ^[60]
miR-183-3p	前列腺癌 ^[64]
miR-326	非小细胞肺癌 ^[65]
miR-340	前列腺癌 ^[66]
miR-409-3p	神经胶质瘤 ^[67]
miR-495	骨肉瘤 ^[68]
miR-488	肾细胞癌 ^[69] 、非小细胞肺癌 ^[70]
miR-186	膀胱癌 ^[71]

不明确。但是,在 HMGN5 基因敲除小鼠中,观察到明显的代谢组改变^[72],尤其是谷胱甘肽的关键代谢酶谷胱甘肽过氧化物酶 6 (Gpx6) 和己糖激酶 1 (Hk1) 的表达量显著降低,使得谷胱甘肽的代谢受到抑制,进而导致小鼠肝脏谷胱甘肽水平显著增加^[72]。这一现象提示, HMGN5 在肿瘤代谢中的作用也值得研究。另外, HMGN 家族另一成员 HMGN1 被报道参与调节肿瘤特异性免疫反应^[73], 这为 HMGN5 参与肿瘤免疫提供了可能性。除上述生物学过程外, HMGN5 还可以调节催乳素基因家族成员的表达^[74]。催乳素是参与乳腺发育和重塑的关键激素,与乳腺癌密切相关。值得一提的是,催乳素又可以激活包括 STAT5 在内的多个转录因子,从而调控乳腺癌^[75], 但该过程涉及的复杂调控机制仍存在很大程度未知。

目前已有许多研究表明,抑制 HMGN5 的表达可以显著抑制多种肿瘤细胞的增殖和迁移,还可以增强肿瘤细胞对化学药物的敏感性。这提示 HMGN5 可被作为各种常见癌症的潜在治疗靶标,应用特异性抑制剂和靶向药物来阻碍 HMGN5 的促肿瘤作用,进而发挥抗肿瘤效应是有可能的。尽管 HMGN5 可能与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 以及 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,但是其在肿瘤中发挥作用的确切机制仍存在大量未知。而且,目前已知的 HMGN5 上游的调节分子也非常少,只有 2 种蛋白质 (HIF-1 α 、HOXA10) 和 8 种 miRNA (miR-340、miR-183-3p、miR-488、miR-186、miR-495、miR-140-5p、miR-409-3p、miR-326) 被发现以 HMGN5 为靶标。为了明确 HMGN5 在肿瘤病理学中的重要性及其作为预测或预后生物标志物的可能性,仍需要对其潜在的信号通路进行进一步的深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gao X, Tian W, Liu B, et al. High-mobility group nucleosomal binding domain 2 protects against microcephaly by maintaining global chromatin accessibility during corticogenesis. *J Biol Chem*, 2020, 295: 468-80
- [2] Deng T, Postnikov Y, Zhang S, et al. Interplay between H1 and HMGN epigenetically regulates OLIG1&2 expression and oligodendrocyte differentiation. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: 3031-45
- [3] Zhang S, Deng T, Tang W, et al. Epigenetic regulation of REX1 expression and chromatin binding specificity by HMGNs. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 4449-61
- [4] Zhang S, Postnikov Y, Lobanov A, et al. H3K27 acetylated nucleosomes facilitate HMGN protein localization at regulatory sites to modulate the interaction of transcription factors with chromatin. *bioRxiv*, 2021: 2021.05.03.442466
- [5] He B, Deng T, Zhu I, et al. Binding of HMGN proteins to cell specific enhancers stabilizes cell identity. *Nat Commun*, 2018, 9: 5240
- [6] Rochman M, Taher L, Kurahashi T, et al. Effects of HMGN variants on the cellular transcription profile. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 4076-87
- [7] Mallik R, Kundu A, Chaudhuri S. High mobility group proteins: the multifaceted regulators of chromatin dynamics. *Nucleus*, 2018, 61: 213-26
- [8] Nanduri R, Furusawa T, Bustin M. Biological functions of HMGN chromosomal proteins. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 449
- [9] Kugler J, Deng T, Bustin M. The HMGN family of chromatin-binding proteins: dynamic modulators of epigenetic processes. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1819: 652-6
- [10] Rochman M, Malicet C, Bustin M. HMGN5/NSBP1: a new member of the HMGN protein family that affects chromatin structure and function. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799: 86-92
- [11] Gerlitz G. HMGNs, DNA repair and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799: 80-5
- [12] Li D, Guo C, Yue L, et al. Expression, regulation and function of Hmgn3 during decidualization in mice. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 413: 13-25
- [13] Shirakawa H, Landsman D, Postnikov Y, et al. NBP-45, a novel nucleosomal binding protein with a tissue-specific and developmentally regulated expression. *J Biol Chem*, 2000, 275: 6368-74
- [14] King L, Francomano C. Characterization of a human gene encoding nucleosomal binding protein NSBP1. *Genomics*, 2001, 71: 163-73
- [15] Nizovtseva E, Polikanov Y, Kulaeva O, et al. Opposite effects of histone H1 and HMGN5 protein on distant interactions in chromatin. *Mol Biol (Mosk)*, 2019, 53: 1038-48
- [16] Shi Z, Tang R, Wu D, et al. Research advances in HMGN5 and cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37: 1531-9
- [17] Li D, Hou Y, Wu J, et al. Gene expression profile analysis of an isogenic tumour metastasis model reveals a functional role for oncogene AF1Q in breast cancer metastasis. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 3274-86
- [18] Weng M, Song F, Chen J, et al. The high-mobility group nucleosome-binding domain 5 is highly expressed in breast cancer and promotes the proliferation and invasion of breast cancer cells. *Tumor Biol*, 2015, 36: 959-66
- [19] Elias D, Suntharalingam L, Vever H, et al. High HMGN5 expression confers resistance to tamoxifen and its expression is predictive of response to tamoxifen in ER⁺ breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 2016, 61: S197
- [20] Qu J, Yan R, Chen J, et al. HMGN5: a potential oncogene in gliomas. *J Neurooncol*, 2011, 104: 729-36
- [21] 马爽, 杨奚卓. 星形细胞瘤中HMGN5的表达及与临床病理因素的关系. *解剖科学进展*, 2018, 24: 296-9

- [22] Ma Q, Wang X, Wang H, et al. HMG5 silencing suppresses cell biological progression via AKT/MAPK pathway in human glioblastoma cells. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8610271
- [23] He J, Liu C, Wang B, et al. HMG5 blockade by siRNA enhances apoptosis, suppresses invasion and increases chemosensitivity to temozolomide in meningiomas. *Int J Oncol*, 2015, 47: 1503-11
- [24] Wahafu W, He Z, Zhang X, et al. The nucleosome binding protein NSBP1 is highly expressed in human bladder cancer and promotes the proliferation and invasion of bladder cancer cells. *Tumour Biol*, 2011, 32: 931-9
- [25] 李丹姚, 刘芳, 孔凡磊, 等. 螺旋CT扫描联合HMG5免疫组织化学染色检测预测膀胱癌患者盆腔淋巴结转移风险的价值. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17: 122-5
- [26] Wu J, Wang J. HMG5 expression in bladder cancer tissue and its role on prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 970-5
- [27] Gan Y, Tan J, Yang J, et al. Knockdown of HMG5 suppresses the viability and invasion of human urothelial bladder cancer 5637 cells *in vitro* and *in vivo*. *Med Oncol*, 2015, 32: 136
- [28] Yao K, He L, Gan Y, et al. HMG5 promotes IL-6-induced epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer by interacting with Hsp27. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 7282-98
- [29] Gan Y, He L, Yao K, et al. Knockdown of HMG5 increases the chemosensitivity of human urothelial bladder cancer cells to cisplatin by targeting PI3K/Akt signaling. *Oncol Lett*, 2017, 14: 6463-70
- [30] Siegel R, Mitter K, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70: 7-30
- [31] Song G, Zhou L Q, Weng M, et al. Expression of nucleosomal binding protein 1 in normal prostate benign prostate hyperplasia, and prostate cancer and significance thereof. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86: 1962-5
- [32] Tang W, Morey L, Cheung Y, et al. Neonatal exposure to estradiol/bisphenol A alters promoter methylation and expression of Nsbp1 and Hpcal1 genes and transcriptional programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the rat prostate gland throughout life. *Endocrinology*, 2012, 153: 42-55
- [33] Jiang N, Zhou L, Zhang X. Downregulation of the nucleosome-binding protein 1 (NSBP1) gene can inhibit the *in vitro* and *in vivo* proliferation of prostate cancer cells. *Asian J Androl*, 2010, 12: 709-17
- [34] Zhang X, Guo Z, Ji S, et al. Small interfering RNA targeting HMG5 induces apoptosis via modulation of a mitochondrial pathway and Bel-2 family proteins in prostate cancer cells. *Asian J Androl*, 2012, 14: 487-92
- [35] Su B, Shi B, Tang Y, et al. HMG5 knockdown sensitizes prostate cancer cells to ionizing radiation. *Prostate*, 2015, 75: 33-44
- [36] Guo Z, Zhang X, Li X, et al. Expression of oncogenic HMG5 increases the sensitivity of prostate cancer cells to gemcitabine. *Oncol Rep*, 2015, 33: 1519-25
- [37] Tang W, Newbold R, Mardilovich K, et al. Persistent hypomethylation in the promoter of nucleosomal binding protein 1 (Nsbp1) correlates with overexpression of Nsbp1 in mouse uteri neonatally exposed to diethylstilbestrol or genistein. *Endocrinology*, 2008, 149: 5922-31
- [38] 张洁, 张培先, 龙轶, 等. 卵巢癌组织HMG5基因表达与临床病理特征关系分析. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27: 95-8
- [39] 郭汝亚, 魏力, 陈颖, 等. HMG5蛋白在上皮性卵巢恶性肿瘤中的表达及意义. *现代肿瘤医学*, 2019, 27: 4053-6
- [40] Januchowski R, Sterzynska K, Zawierucha P, et al. Microarray-based detection and expression analysis of new genes associated with drug resistance in ovarian cancer cell lines. *Oncotarget*, 2017, 8: 49944-58
- [41] 邓先锐, 万顷, 伍洪彬. 结直肠癌组织中HMG5表达及其临床意义. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23: 533-6
- [42] Zhu G, Liu F, Xu Y, et al. HMG5 promotes invasion and migration of colorectal cancer through activating FGF/FGFR pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25: 1330-8
- [43] Zhou X, Yuan B, Yuan W, et al. The expression and clinical significance of high mobility group nucleosome binding domain 5 in human osteosarcoma. *Tumour Biol*, 2014, 35: 6539-47
- [44] Yang C, Gao R, Wang J, et al. High-mobility group nucleosome-binding domain 5 increases drug resistance in osteosarcoma through upregulating autophagy. *Tumour Biol*, 2014, 35: 6357-63
- [45] Xu E, Ji Z, Jiang H, et al. Hypoxia-inducible factor 1A upregulates HMG5 by increasing the expression of GATA1 and plays a role in osteosarcoma metastasis. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5630124
- [46] 许彦, 邬麟, 吴宏伟, 等. HMG5基因在肺癌中的表达及其意义. *现代肿瘤医学*, 2017, 25: 3780-3
- [47] 谭真, 王善宗, 葛运贞. 肺癌组织HMG5基因表达水平及与临床病理特征的相关性分析. *中国医学创新*, 2017, 14: 122-5
- [48] 张金平, 石晓鹏. HMG5在非小细胞肺癌中的表达及临床意义. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19: 151-3
- [49] Chen P, Wang X, Ma Z, et al. Knockdown of HMG5 expression by RNA interference induces cell cycle arrest in human lung cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 3223-8
- [50] Zhao J, Wang Y, Wu X. HMG5 promotes proliferation and invasion via the activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*, 2018, 16: 4013-9
- [51] Liu L, Lang Z, Wang P, et al. The nucleosome binding protein 1 promotes the growth of gastric cancer cells. *J Cancer*, 2019, 10: 1132-7
- [52] Ji S, Yao L, Zhang X, et al. Knockdown of the nucleosome binding protein 1 inhibits the growth and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 22
- [53] Liu X, Ma W, Yan Y, et al. Silencing HMG5 suppresses cell growth and promotes chemosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31: e21996
- [54] Cui W, Liu Y, Tan Y, et al. Prognostic value of HMG5

- family expression in acute myeloid leukemia. *Future Oncol*, 2021, 17: 541-8
- [55] Liu X, Yin X, Meng X, et al. Development and validation of a 9-gene prognostic signature in patients with multiple myeloma. *Front Oncol*, 2018, 8: 615
- [56] Furusawa T, Rochman M, Taher L, et al. Chromatin decompaction by the nucleosomal binding protein HMGN5 impairs nuclear sturdiness. *Nat Commun*, 2015, 6: 6138
- [57] Chen H, Li L, Chen X, et al. The mechanism of Jurkat cells apoptosis induced by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin. *Apoptosis*, 2017, 22: 841-51
- [58] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 178-96
- [59] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 2010, 141: 52-67
- [60] Meng Y, Gao R, Ma J, et al. MicroRNA-140-5p regulates osteosarcoma chemoresistance by targeting HMGN5 and autophagy. *Sci Rep*, 2017, 7: 416
- [61] Zhao Y, Tao L, Yi J, et al. The role of canonical Wnt signaling in regulating radioresistance. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48: 419-32
- [62] Ashary N, Laheri S, Modi D. Homeobox genes in endometrium: from development to decidualization. *Int J Dev Biol*, 2020, 64: 227-37
- [63] Li D, Zhao S, Yang Z Q, et al. Hmgn5 functions downstream of Hoxa10 to regulate uterine decidualization in mice. *Cell Cycle*, 2016, 15: 2792-805
- [64] Li Y, He S, Zhan Y, et al. MicroRNA-183-3p inhibits progression of human prostate cancer by downregulating high-mobility group nucleosome binding domain 5. *DNA Cell Biol*, 2019, 38: 840-8
- [65] Li D, Du X, Liu A, et al. Suppression of nucleosome-binding protein 1 by miR-326 impedes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer cells. *Oncol Rep*, 2016, 35: 1117-24
- [66] Wei P, Qiao B, Li Q, et al. MicroRNA-340 suppresses tumorigenic potential of prostate cancer cells by targeting high-mobility group nucleosome-binding domain 5. *DNA Cell Biol*, 2016, 35: 33-43
- [67] Cao Y, Zhang L, Wei M, et al. MicroRNA-409-3p represses glioma cell invasion and proliferation by targeting high-mobility group nucleosome-binding domain 5. *Oncol Res*, 2017, 25: 1097-107
- [68] Jiang W, Zheng J, Yu T, et al. Overexpression of microRNA-495 suppresses the proliferation and invasion and induces the apoptosis of osteosarcoma cells by targeting high-mobility group nucleosome-binding domain 5. *Oncol Rep*, 2017, 38: 1099-107
- [69] Wei X, Yu L, Kong X. MiR-488 inhibits cell growth and metastasis in renal cell carcinoma by targeting HMGN5. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 2205-16
- [70] 孙伟, 丁静. 微小RNA-488靶向调控HMGN5表达及对肺癌细胞侵袭迁移的影响. *肿瘤学杂志*, 2019, 24: 973-77
- [71] Yao K, He L, Gan Y, et al. MiR-186 suppresses the growth and metastasis of bladder cancer by targeting NSBP1. *Diagn Pathol*, 2015, 10: 146
- [72] Ciappio E, Krausz K, Rochman M, et al. Metabolomics reveals a role for the chromatin-binding protein HMGN5 in glutathione metabolism. *PLoS One*, 2014, 9: e84583
- [73] Wei F, Yang D, Tewary P, et al. The alarmin HMGN1 contributes to antitumor immunity and is a potent immunoadjuvant. *Cancer Res*, 2014, 74: 5989-98
- [74] Shirakawa H, Rochman M, Furusawa T, et al. The nucleosomal binding protein NSBP1 is highly expressed in the placenta and modulates the expression of differentiation markers in placental Rcho-1 cells. *J Cell Biochem*, 2009, 106: 651-8
- [75] Holloran S, Nosirov B, Walter K, et al. Reciprocal fine-tuning of progesterone and prolactin-regulated gene expression in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 511: 110859