

鼻咽癌转录组学研究的现状与进展*

黄琛** 武明花** 李桂源***

(中南大学肿瘤研究所, 长沙 410078)

摘要 转录组学是一门在整体水平上研究某一时刻某一细胞中基因全部转录本种类、结构和功能及转录调控规律的学科, 它为研究鼻咽癌不同发病阶段的分子机理和调控网络提供全新的手段. 现简要介绍鼻咽癌不同发病阶段相关易感/抑癌基因的分

关键词 鼻咽癌, 转录组学, 转录调控网络

学科分类号 Q74

鼻咽癌是一种多基因参与、环境因素协同作用的多基因遗传性肿瘤, 具有明显的民族聚集性和地域差异性. 大量流行病学调查显示, 鼻咽癌在中国南方和国外中国南方移民及后裔中发病率极高, 中国广东省的发病率明显高于欧美等其他地区 25 至 30 倍^[1,2], 是典型的“中国癌”(Chinese cancer). 多阶段性是鼻咽癌发病的重要特征, 正常的鼻咽粘膜被覆上皮和窝柱状上皮演变到异型增生(癌前病变)、早期浸润癌、中晚期浸润癌和转移癌, 需要经历多个不同的发病阶段和病理阶段, 涉及多种分子事件, 是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 每个阶段或病理类型均存在特定的转录组特征和变化规律. 现就鼻咽癌转录组学的现状和最新进展做一综述.

1 转录组学及转录组概念

转录组学(transcriptomics)是功能基因组学的重要组成部分, 是一门在整体水平上研究某一时刻某一细胞中基因全部转录本种类、结构和功能及转录调控规律的学科, 其目的在于提供构成生物全部基因的表达调节系统和全部蛋白质的功能、相互作用等信息, 以及实现对生物及细胞功能的全部情况的解析等.

转录组(transcriptome)是特定细胞在某一功能状态下全部转录本的总和. 同一细胞在不同的生长时期及生长环境下, 其基因表达情况是不完全相同的, 具有特定的空间性和时间性特征^[3,4].

了解某一个特定组织中的转录组, 必须关注以下几个方面: a. 在这特定组织中, 所有可能表达的转录本, 包括剪接变异体和非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)的类型和拷贝数; b. 所有转录本的时空表达模式, 即在同一组织不同细胞类型和不同环境下的表达改变; c. 这些表达过程的调控因子及其调控机制; d. 转录调控的作用靶点及其对基因表达结果的影响; e. 靶基因表达对相关生物功能和生物学行为的影响.

近年来, 随着“后基因组”时代的来临, 高通量技术的日益成熟, 在收集、整合和数据挖掘的基础上全方位地研究转录组成为可能. 在肿瘤分子生物学研究领域, 运用转录组学理论与技术研究恶性肿瘤的转录组信息, 系统了解恶性肿瘤的基因表达调控规律, 构建其基因调控网络, 已经成为当前生物医学领域备受关注的前沿热点.

2 鼻咽癌转录组学研究现状

2.1 完整鼻咽癌转录谱的构建

鼻咽癌发生发展进程中相关基因的转录调控是

*国家自然科学基金重大项目(30330560), 湖南省卫生厅重大专项(05SK1001-1), 国家重点基础研究发展计划(973)前期研究专项(2005CCA03200)和国家重大科学研究计划(2006CB910502, 2006CB910504)资助项目.

** 并列第一作者.

*** 通讯联系人. Tel/Fax: 0731-4805383, E-mail: ligy@xysm.net

收稿日期: 2007-02-11, 接受日期: 2007-04-02

一个复杂的系统, 比较分析鼻咽癌细胞在不同发病阶段、不同临床进程及病理分期、不同生物学行为及不同诱导环境下的基因转录谱模式, 将原来局限于“癌与非癌”的静态研究转变为“不同阶段”的动态研究, 由此识别大量与鼻咽癌各种生物学行为相关的特征基因, 为临床提供诊断及预测指标, 同时为鼻咽癌不同发病阶段的转录调控规律提供理论依据。

中南大学肿瘤研究所分子遗传室收集不同发病阶段的鼻咽癌组织标本, 通过组织显微切割技术和 RNA 线性扩增技术, 获得纯净的正常鼻咽上皮细胞、癌旁、癌周和鼻咽癌细胞的 RNA 样本用于研究, 大大提高了转录组学研究所用样本的纯度和丰度, 并利用 Affimatrix 公司推出的包含 54 675 个基因或 EST 的全基因组 cDNA 芯片和上海博星公司制备的包含 8 378 个基因的 cDNA 芯片, 建立了正常鼻咽上皮、鼻咽癌不同发病阶段转录组差异基因表达谱, 构建了鼻咽癌相应发病阶段的差异基因表达数据库, 并且筛选和鉴定了一批重要的不同发病阶段的鼻咽癌差异表达基因。通过树型聚类分析, 确定了 614 个与鼻咽癌不同病理类型相关的基因与 139 个与鼻咽癌临床进展相关的基因。同时通过分类预测发现, 鼻咽癌上调基因 RB1, STMN1 和 DSP 及下调基因 SERPINB6, AGTRL1 和 SYTL2 的分类预测模型能很好地区分鼻咽癌和鼻咽慢性炎症上皮(33/34, 97.1%的正确率, Fisher's exact test, p -value=8.389 $\times 10^{-8}$), 准确性达到 97.1%, 提示这 6 个基因的联合应用是区分正常鼻咽和鼻咽癌的早期分子诊断标记^[5~7]。韩慧霞等^[8]也应用显微切割和基因芯片杂交技术, 检测鼻咽癌、癌周组织、癌旁组织及鼻咽炎症组织, 发现各组病变组织均存在大量差异表达基因, 涉及多个基因的转录调控和多条信号通路。

2.2 鼻咽癌重要功能基因的发现

易感/抑瘤基因是鼻咽癌发病密切相关的重要功能基因, 作用于鼻咽癌发病阶段的不同环节, 形成功能上密切关联的易感/抑瘤基因群, 其功能的阐明和在鼻咽癌不同发病阶段中作用机制的揭示, 可能成为研究鼻咽细胞癌变机制的重要突破口^[9]。在重要功能基因“基因组-转录组-蛋白质组”的转录和翻译修饰过程中, 基因顺式作用元件、反式作用因子、非编码 RNA 和表观修饰等转录调控相关环节对鼻咽癌不同阶段关键靶基因的表达调控至关重要。

细胞染色体 3p、7q、9p、11q、13q、14q 和 16q 的高频率杂合性缺失是鼻咽癌细胞高发和早期的细胞遗传学变异, 提示缺失区域内可能存在与鼻咽癌发生相关的抑瘤基因。中南大学肿瘤所分子遗传室运用 EST 介导的定位候选克隆、cDNA 代表性差异显示(cDNA-RDA)、抑制性消减杂交、cDNA 微阵列和电子克隆等一系列技术, 分别构建了鼻咽癌细胞株重表达下调基因的消减 cDNA 文库、表达上调基因的 cDNA 文库以及鼻咽上皮组织特异性消减 cDNA 文库, 获得多个鼻咽癌组织或细胞中差异表达的候选抑瘤基因, 且多位于鼻咽癌高频率杂合缺失区^[10~14], 如 SPLUNC1^[10]、LPLUNC^[10]、NOR1^[15]、BRD7^[16]、NAG7^[17,18]、UBAP1^[19]和 NGX6^[20]等。这些基因作用于鼻咽癌发病过程中的不同阶段, 发挥调控细胞周期、细胞凋亡、肿瘤侵袭与转移等重要生物学功能, 导致鼻咽癌细胞不同发病阶段的细胞机制障碍。

位于 3p21.3 的 BLU 基因^[21,22]和位于 3p22.2 的 DLEC1 基因^[23], 在鼻咽癌细胞中因启动子甲基化而失活和表达缺失, 它们在鼻咽癌细胞中的重表达均能明显抑制鼻咽癌细胞克隆形成和裸鼠成瘤。

早期研究表明, 化学致癌物二亚硝基哌嗪(DNP)经过体内生物转化后可诱发小鼠鼻咽粘膜上皮不典型增生、原位癌与浸润癌的发生, 说明硝基化合物体内代谢过程中涉及的硝基盐还原酶或硝基还原酶是鼻咽癌早期病变过程中至关重要的因素之一。NOR1 基因含有硝基还原酶功能结构域, 在鼻咽癌活检组织和鼻咽癌细胞中表达下调。NOR1 基因在鼻咽癌细胞株 HNE1 中的过表达, 可以将单功能烷基化试剂 2-硝基苯氮丙啶类化合物 CB1954 的第 4 位硝基还原成亚硝基, 从而生成细胞毒性物质, 导致鼻咽癌细胞死亡率增加。过表达 NOR1 基因的鼻咽癌 HNE1 细胞, 经过 CB1954 处理后, 生长速度明显减慢^[24,25]。

最近研究证实, 细菌感染可导致正常上皮细胞由炎性增生转化为癌性增生, 而纳米细菌与鼻咽癌的发生早期密切相关^[26]。SPLUNC1 和 LPLUNC 基因编码的蛋白质是一种分泌性的具有抗微生物作用的固有免疫分子, 能与鼻咽癌组织中纳米细菌结合, 从而将纳米细菌阻止于鼻咽上皮细胞之外, 以便集体免疫监视和清除, 从而保护鼻咽上皮免遭恶性攻击。鼻咽上皮细胞中 SPLUNC1 和 LPLUNC 基因表达下调可能是鼻咽癌早期预警标志之一^[27~29]。

KIAA1173 基因在鼻咽正常上皮中强表达, 而

在非典型增生上皮中表达减弱, 鼻咽癌细胞中表达明显下调和缺失, 提示 KIAA1173 基因可能参与鼻咽癌发病演变过程^[30].

NP9 基因在鼻咽癌组织中表达下调甚至缺失, 在鼻咽癌细胞中重表达显示, NP9 蛋白作为一种转录共活化子位于细胞核内, 并通过抑制核转录因子 NF- κ B 的转录活性下调 cyclin D1 的表达, 从而阻止细胞周期 G1~S 期的进展, 抑制 CNE1 细胞的生长, 细胞移植瘤成瘤率明显下降, 裸鼠致瘤明显减少^[31~33].

BRD7 是一个重要的核蛋白因子^[34], 其在鼻咽癌细胞中的过表达抑制 ras/MEK/ERK 和 Rb/E2F 细胞通路中重要分子的活性, 下调 cyclinD1、E2F3 启动子活性, 并能与乙酰化的组蛋白 H3 结合, 从而抑制鼻咽癌细胞周期进程和细胞增殖. BRD7 编码蛋白与溴区结构蛋白 BRD2 存在交互作用, 共同促进鼻咽细胞的凋亡, 提示鼻咽癌细胞中的 BRD7 和 BRD2 表达下调或缺失是鼻咽癌细胞凋亡障碍的因素之一^[35~40].

UBAP1 基因包含 2 个进化上高度保守的 UBA 结构域, 属于泛肽相关蛋白家族, 可通过泛肽途径参与蛋白质的选择性降解, 在鼻咽癌中表达明显下调. 在鼻咽癌细胞中重表达 UBAP1 基因, 可抑制鼻咽癌细胞生长和裸鼠成瘤. UBAP1 蛋白主要定位在细胞核, 并有明显的核膜聚集, 提示 UBAP1 在鼻咽癌中表达上调及由此导致的泛素-蛋白酶体通路异常与鼻咽癌的发生发展相关^[41].

鼻咽癌细胞中过表达 NAG7 基因导致的蛋白质差异表达谱和基因差异表达谱显示, NAG7 基因能上调细胞周期相关基因 GASP (growth arrest specific protein) 的表达、下调 cyclinD1、cyclinE 和细胞周期相关蛋白 Rab-36 的表达, 并且延缓细胞 G1 至 S 期的进程, 从而抑制鼻咽癌细胞的增殖^[42~45].

肿瘤的侵袭转移是其发生发展过程中的晚期事件, 鼻咽癌具有颈部淋巴结转移早, 远处转移发生率高特点, 因此明确肿瘤转移相关基因在鼻咽癌中的作用机理, 对揭示鼻咽癌转移的分子机制、临床治疗和预后判断具有重要的理论和实用价值. 在鼻咽癌细胞中过表达 NGX6 基因, 能负性调控 EGFR ras/MEK/MAPK 通路, 从而阻止细胞周期 G0 到 G1 期的进程, 并且能上调 ezrin、nm23, 下调 α -catenin 等粘附分子的表达, 提高细胞粘附和间隙连接通讯能力, 从而抑制鼻咽癌细胞的侵袭与

转移能力^[46~48].

位于 3p21.3 的 RASSF1A 基因和位于 11q22-23 的 THY1 基因, 在鼻咽癌组织中表达下调, 并与远处转移负相关^[49], 其在鼻咽癌细胞中的表达, 能抑制鼻咽癌细胞的体外增殖和裸鼠成瘤^[50,51].

鼻咽癌组织和细胞中的 DLC1 基因表达明显低于正常鼻咽部组织, T3、T4 期鼻咽癌组织中的表达明显低于 T1、T2 期, 其低表达可能与鼻咽癌的局部侵袭力有关, DLC1 基因第 8 外显子的异常剪接与功能异常有关^[52].

2.3 鼻咽癌转录调控网络的构建

RNA 表达的调控, 是基因组信息转变成为功能性细胞产物过程中最重要的环节之一. 转录因子与转录调控元件的结合, 可上调或抑制基因表达, 是控制基因表达的关键. 因此, 鉴定转录因子的直接靶基因, 是研究基因表达调控的基础目标.

转录调控网络研究, 是利用生物芯片等高通量技术所产生的大量基因表达谱数据, 以及蛋白质-DNA 之间相互作用等信息, 采用生物信息学及计算生物学的手段和方法, 结合其他的实验结果来构建全基因组方位的基因转录调控模型.

曾朝阳等^[53]通过检索 1971~2001 年以来的鼻咽癌发病相关基因的文献报道发现, 鼻咽癌相关基因分别作用于鼻咽癌发病的不同阶段, 通过影响其表达水平和细胞内信号转导通路, 促进鼻咽癌的发生发展. 同时, 鼻咽癌发病过程具有细胞增殖信号的过度表达、生长抑制信号的不敏感性、逃避凋亡、无限制的复制潜能、维持血管生成、肿瘤侵袭与转移等 6 个方面的能力, 每个能力的获得都促进鼻咽癌的发生, 而且每种能力的出现都受到相关信号传导通路的异常调节.

黄仲曦等^[54]根据鼻咽癌微阵列表达谱数据, 采用基于文献轮廓的数据挖掘方法, 从 Medline 文献数据库中提取与基因相关的文献并分析词的频率, 再根据重复发生和共发生的过滤标准提取功能相关的词, 最后根据词的发生频率对基因进行功能聚类. 发现 112 个差异表达基因聚成 16 组功能类别, 4 组与 EBV 感染相关、6 组参与鼻咽癌变过程、2 组参与能量代谢、1 组提示蛋白质的异常磷酸化、2 组与其他疾病相关、1 组与肌肉组织活性相关, 而肿瘤发生发展过程中常见的 P53 和 Rb 信号通路的异常则未发现.

周艳宏等^[55]利用 GenMAPP 软件对鼻咽癌和正常鼻咽上皮基因微阵列表达谱结果进行分析, 从差

异表达基因参与的生物学过程(biological process)、细胞成分(cellular component)和分子功能(molecular function)等方面进行了基因注释,发现差异表达基因主要参与细胞周期调控、细胞骨架、DNA 损伤修复、核孔复合物的信号转导、端粒长度调节、细胞外基质信号调节、代谢和免疫反应等生命活动,并将相应基因归于相关信号转导通路。

李桂源等^[9]根据鼻咽癌发生发展多阶段性的特征,提出鼻咽癌易感基因群及其主导的多米诺骨牌效应发病模式假说,将多个鼻咽癌相关基因在鼻咽癌发病过程中的功能和地位作了系统归类,并绘制了候选抑瘤基因 NGX6、SPLUNC1、NAG7、UBAP1 及 BDR7 在鼻咽癌发病机制研究中的调控网络图。

2.4 非编码 RNA

随着人类基因组计划的完成和哺乳类动物转录组数据的不断积累,发现人类和其他高级真核生物的遗传物质只有极小一部分编码蛋白质,而超过 97% 的转录产物是功能多样的 RNA 分子,即非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[56, 57]。ncRNA 是转录组的一个主要组成部分,功能复杂多样,大大扩展了人们对基因转录调控复杂性的认识,回答了人们对基因组中非编码序列存在意义的部分困惑。这个领域的研究日益成为转录组研究的新焦点。

ncRNA 根据大小分为 3 类。一类是 21~25 bp 的 ncRNA, 包括 microRNA (miRNA) 和小干扰 RNA (small interferin RNA, siRNA), 是真核细胞基因表达的重要调控因子; 一类是 100~200 bp 的 small RNA (sRNA), 在细菌细胞起翻译调节子功能; 还有一类是大于 10 000 bp 的 ncRNA, 参与更高级真核生物的基因沉默^[56, 57]。

越来越多的证据表明, ncRNA 对细胞自身稳定和发育起着重要作用, 具有一些重要的细胞活动调节功能, 如影响染色体结构和基因转录、参与 rRNA 加工成熟和修饰、调节 mRNA 稳定性及其翻译、影响蛋白质运输、参与集体免疫和参与肿瘤发生等疾病过程^[56, 57]。其中 miRNA 调控那些与发育、增殖、凋亡应激反应相关基因的表达已经广为人知, 而且它们的表达异常是人类恶性肿瘤的一个共同特征^[58]。中南大学肿瘤所分子遗传室收集不同发病阶段的鼻咽癌组织标本, 利用 miRNA 芯片技术检测鼻咽癌不同发病阶段 miRNA 水平改变, 该数据正在整理和分析中, 为今后更深入地研究 ncRNA 在肿瘤等疾病发生中的作用机制提供了有

益线索。

3 结语与展望

近年来, 肿瘤转录组研究受到广泛关注, 但仍然缺乏对肿瘤不同发病阶段转录组表达规律的系统研究。鼻咽癌是一种多基因遗传性疾病, 发病机制极其复杂, 转录组学的研究方法对完善和系统明晰鼻咽癌发生发展多阶段过程中的相关基因调控网络具有重要意义。

传统的肿瘤分型主要依赖于显微镜下细胞学特征、肿瘤生物学性状及大体形态等来判断其组织起源、分化程度等。其准确性常受不断改变的组织病理特征、诊断经验水平、标本制作情况等因素制约, 因此难以体现肿瘤的本质。越来越多的研究者正试图通过构建不同发病阶段肿瘤转录谱, 为鼻咽癌分子亚型鉴定、发病进程和预后诊断提供理论基础。从理论上说, 基于肿瘤转录谱的分析法既可以预测样本的已知肿瘤亚型, 还可以发现未知的肿瘤亚型。

鼻咽癌不同发病阶段相关易感 / 抑瘤基因的分离鉴定及其转录调控机制研究, miRNA 调控模式、调控靶基因类型的鉴定, 组蛋白表观修饰规律、特定基因簇 / 蛋白质群的转录组和蛋白质组的比较研究, 以及各阶段基因转录谱和转录调控网络的构建, 是鼻咽癌转录组学研究极富竞争性的领域, 将为鼻咽癌发病分子机制的阐明和鼻咽癌靶向性个体化诊疗的开展, 提供重要临床与基础研究理论基础。

参考文献

- 1 Wei W I, Sham J S. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 2005, **365** (9476): 2041~2054
- 2 Chan A T, Teo P M, Jahnson P J. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2002, **13** (7): 1007~1015
- 3 Lander E S, Linton L M, Birren B, *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, **409** (6822): 860~921
- 4 Venter J C, Adams M D, Myers E W, *et al.* The sequence of the human genome. *Science*, 2001, **291** (5507): 1304~1351
- 5 周艳宏, 曾朝阳, 熊 炜, 等. 鼻咽癌组织的显微切割及其 RNA 线性扩增. *生物化学与生物物理进展*, 2005, **32** (5): 463~467
Zhou Y H, Zeng Z Y, Xiong W, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2005, **32** (5): 463~467
- 6 刘仲奇, 田勇泉, 黄 河, 等. 纯化鼻咽组织全基因组表达谱在筛选鼻咽癌相关靶基因中的应用. *中南大学学报(医学版)*, 2005, **30** (1): 1~6
Liu Z Q, Tian Y Q, Huang H, *et al.* *J Central South Univ (Medical Sciences)*, 2005, **30** (1): 1~6
- 7 Zeng Z, Zhou Y, Xiong W, *et al.* Analysis of gene expression

- identifies candidate molecular markers in nasopharyngeal carcinoma using microdissection and cDNA microarray. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, **133** (2): 71~81
- 8 韩慧霞, 姚连生, 王 爽, 等. 人鼻咽癌不同部位组织相关基因表达谱的研究. 第一军医大学学报, 2004, **24** (10): 1126~1129
Han H X, Yao L S, Wang S, *et al.* *J First Mil Med Univ*, 2004, **24** (10): 1126~1129
 - 9 李桂源, 刘华英, 周 鸣, 等. 鼻咽癌癌变的分子机理. 生物化学与生物物理进展, 2006, **33** (10): 922~931
Li G Y, Liu H Y, Zhou M, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2006, **33** (10): 922~931
 - 10 Zhang B C, Nie X M, Li G Y, *et al.* Identification of tissue-specific genes in nasopharyngeal epithelial tissue and differentially expressed genes in nasopharyngeal carcinoma by suppression subtractive hybridization and cDNA microarray. *Gene Chromosome Canc*, 2003, **38** (1): 80~90
 - 11 余 鹰, 谢 奕, 朱诗国, 等. 应用混合探针文库筛选法克隆多个肿瘤差异表达基因. 癌症, 2000, **19** (7): 709~712
Yu Y, Xie Y, Zhu S G, *et al.* *Chin J Cancer*, 2000, **19** (7): 709~712
 - 12 张必成, 曹 利, 钱 骏, 等. 人胚鼻咽上皮细胞 cDNA 文库的构建及鼻咽癌相关基因的筛选. 生物化学与生物物理进展, 2002, **29** (2): 302~306
Zhang B C, Cao L, Qian J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2002, **29** (2): 302~306
 - 13 张必成, 周 洁, 朱诗国. 鼻咽癌上皮细胞株 HNE1 差异表达基因的分离与鉴定. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, **19** (6): 743~750
Zhang B C, Zhou J, Zhu S G, *et al.* *Chin J Biochem Mol Biol*, 2003, **19** (6): 743~750
 - 14 余 鹰, 张必成, 谢 奕, 等. 鼻咽癌中差异表达基因的分析与克隆. 生物化学与生物物理学报, 2000, **32** (4): 327~332
Yu Y, Zhang B C, Xie Y, *et al.* *Acta Biochim Biophys Sin*, 2000, **32** (4): 327~332
 - 15 Nie X M, Zhang B C, Li G Y, *et al.* Cloning, expression and mutation analysis of NOR1, a novel human gene down-regulated in HNE1 nasopharyngeal carcinoma cell line. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, **129** (7): 410~414
 - 16 余 鹰, 谢 奕, 曹 利, 等. 一个新鼻咽癌抑瘤候选基因的克隆及其功能初步分析. 生物化学与生物物理进展, 2000, **27** (3): 319~323
Yu Y, Xie Y, Li G Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2000, **27** (3): 319~323
 - 17 谢 奕, 邓龙文, 江 宁, 等. 一个定位于染色体 3p25.3 的新基因及在鼻咽癌中的表达分析. 中华医学遗传学杂志, 2000, **17** (4): 225~228
Xie Y, Deng W L, Jiang N, *et al.* *Chin J Med Genet*, 2000, **17** (4): 225~228
 - 18 Xie Y, Bin L, Yang J, *et al.* Molecular cloning and characterization of NAG-7: a novel gene downregulated in human nasopharyngeal carcinoma. *Chin Med J*, 2001, **114** (5): 530~534
 - 19 钱 骏, 王洁如, 向 秋, 等. 一个定位于染色体 9p21-22 的新基因 UBAP1 的克隆及在鼻咽癌中的表达分析. 中国生物化学与分子生物学报, 2001, **17** (3): 299~305
Qian J, Wang J R, Xiang Q, *et al.* *Chin J Biochem Mol Biol*, 2001, **17** (3): 299~305
 - 20 李 江, 谭 琛, 向 秋, 等. 用双向电泳和质谱技术检测 NGX6 转染后人鼻咽癌细胞表达差异的蛋白质. 生物化学与生物物理进展, 2001, 28(4): 573~578
Li J, Tan C, Li G Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2001, 28(4): 573~578
 - 21 Yau W L, Lung H L, Zabarovsky E R, *et al.* Functional studies of the chromosome 3p21.3 candidate tumor suppressor gene BLU/ZMYND10 in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 2006, **119** (12): 2821~2826
 - 22 Qiu G H, Tan L K, Loh K S, *et al.* The candidate tumor suppressor gene BLU, located at the commonly deleted region 3p21.3, is an E2F-regulated, stress-responsive gene and inactivated by both epigenetic and genetic mechanisms in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*, 2004, **23** (27): 4793~806
 - 23 Kwong J, Chow L S, Wong A Y, *et al.* Epigenetic inactivation of the deleted in lung and esophageal cancer 1 gene in nasopharyngeal carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, **46** (2): 171~180
 - 24 聂新民, 肖炳燧, 李小玲, 等. 新克隆的硝基还原酶基因 NOR1 的表达及其产物的纯化. 癌症, 2003, **22** (2): 136~139
Nie X M, Xiao B Y, Li X L, *et al.* *Chin J Cancer*, 2003, **22** (2): 136~139
 - 25 聂新民, 桂 嵘, 李登清, 等. 新克隆的基因 NOR1 对鼻咽癌细胞株 HNE1 细胞生长的影响. 生物化学与生物物理进展, 2005, **32** (8): 777~780
Nie X M, Gui R, Li D Q, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2005, **32** (8): 777~780
 - 26 Zhou H D, Li G Y, Yang Y X, *et al.* Intracellular co-localization of SPLUNC 1 protein with nanobacteria in nasopharyngeal carcinoma epithelia HNE1 cells depended on the bactericidal permeability increasing protein domain. *Mol Immunol*, 2006, **43** (11): 1864~1871
 - 27 Zhou H D, Fan S Q, Zhao J, *et al.* Tissue distribution of the secretory protein, SPLUNC 1, in the Human Fetus. *Histochem Cell Biol*, 2006, **125** (3): 315~324
 - 28 周后德, 李小玲, 李桂源. 新的天然免疫保护分子——PLUNC 家族蛋白. 生物化学与生物物理进展, 2004, **31** (9): 767~771
Zhou H D, Li X L, Li G Y. *Prog Biochem Biophys*, 2004, **31** (9): 767~771
 - 29 Ghafouri B, Kihlstrom E, Stahlbom B, *et al.* PLUNC (palate, lung and nasal epithelial clone) proteins in human nasal lavage. *Biochem Soc Trhans*, 2003, **31** (Pt 4): 810~814
 - 30 张三泉, 彭 宏, 宋兰英, 等. 组织芯片技术检测人鼻咽癌组织及细胞株 KIAA1173 基因的表达. 癌症, 2005, **24** (11): 1322~1326
Zhang S Q, Peng H, Song L Y, *et al.* *Chin J Cancer*, 2005, **24** (11): 1322~1326
 - 31 刘启才, 方 綱, 李晓艳, 等. NP9 基因的克隆及对细胞周期素 D1 转录活性的影响. 癌症, 2003, **22** (7): 725~728
Liu Q C, Fang Y, Li X Y, *et al.* *Chin J Cancer*, 2003, **22** (7): 725~728

- 32 刘启才, 李晓艳, 韦拔雄, 等. NP9 基因在鼻咽癌中的表达及对 CNE1 细胞生长的影响. 中华医学杂志, 2004, **84** (12): 1009~1011
Liu Q C, Li X Y, Wei B X, *et al.* Natl Med J China, 2004, **84** (12): 1009~1011
- 33 Briegel K J, Joyner A L. Identification and characterization of Lbh, a novel conserved nuclear protein expressed during early limb and heart development. Dev Biol, 2001, **233** (2): 291~304
- 34 周 鸣, 徐晓杰, 彭 聪, 等. BRD7 的亚细胞定位及其假定核输出信号序列的分离与鉴定. 中国生物化学与分子生物学报, 2006, **22** (5): 373~378
Zhou M, Xu X J, Peng C, *et al.* Chin J Biochem Mol Biol, 2006, **22** (5): 373~378
- 35 余 鹰, 朱诗国, 张必成, 等. 应用酵母双杂交系统筛选 BRD7 相互作用的蛋白质. 中国科学 C 辑, 2002, **32** (2): 153~158
Yu Y, Zhu S G, Zhang B C, *et al.* Sci China (Ser C), 2002, **32** (2): 153~158
- 36 余 鹰, 朱诗国, 张必成, 等. BRD7 基因转染对鼻咽癌细胞生长的抑制作用. 癌症, 2001, **20** (6): 4~10
Yu Y, Zhu S G, Zhang B C, *et al.* Chin J Cancer, 2001, **20** (6): 4~10
- 37 Zhou J, Ma J, Zhang B C, *et al.* BRD7, A novel bromodomain gene, inhibits G1-S progression by transcriptionally regulating some important molecules involved in Ras/MEK/ERK and E2F Pathways. J Cell Physiol, 2004, **200** (1): 89~98
- 38 Zhou M, Liu H Y, Xu X J, *et al.* Identification of nuclear localization signal that governs nuclear import of BRD7 and its essential roles in inhibiting cell cycle progression. J Cell Biochem, 2006, **98** (4): 920~930
- 39 Peng C, Zhou J, Liu H Y, *et al.* The transcriptional regulation role of BRD7 by binding to acetylated histone through bromodomain. J Cell Biochem, 2006, **97** (4): 882~892
- 40 Zhou M, Xu X J, Zhou H D, *et al.* BRD2 is one of BRD7-interacting proteins and its over-expression could initiate apoptosis. Mol Cell Biochem, 2006, **292** (1~2): 205~212
- 41 曾朝阳, 钱 骏, 熊 炜, 等. UBAP1 蛋白在鼻咽癌细胞中的表达和定位. 中南大学学报(医学版), 2005, **30** (6): 621~624
Zeng Z Y, Qian J, Xiong W, *et al.* J Central South Univ (Medical Sciences), 2005, **30** (6): 621~624
- 42 Tan C, Li J, Xie Y, *et al.* Preliminary function study of NAG7 using two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. Acta Biochim Biophys Sin, 2001, **33** (4): 373~378
- 43 谭 琛, 李 江, 王洁如, 等. NAG7 基因转染对鼻咽癌细胞生长的影响. 生物化学与生物物理进展, 2002, **29** (3): 372~377
Tan C, Li J, Wang J R, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2002, **29** (3): 372~377
- 44 谭 琛, 李 江, 彭 聪, 等. cDNA 微阵列技术分析 NAG7 基因对鼻咽癌细胞基因表达谱的影响. 生物化学与生物物理进展, 2003, **30** (1): 99~106
Tan C, Li J, Peng C, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2003, **30** (1): 99~106
- 45 Tan C, Li J, Wang J R, *et al.* Proteomic analysis of differential protein expression in human nasopharyngeal carcinoma cells induced by NAG7-transfected. Proteomics, 2002, **2** (3): 306~312
- 46 Ma J, Li J, Zhou J, *et al.* Profiling genes differentially expressed in NGX6 overexpression nasopharyngeal carcinoma cells by cDNA array. J Cancer Res Clin Oncol, 2002, **128** (12): 683~690
- 47 Ma J, Zhou J, Fan S Q, *et al.* Role of a novel EGF-like domain-containing gene NGX6 in cell adhesion modulation in nasopharyngeal carcinoma cells. Carcinogenesis, 2005, **26** (2): 281~291
- 48 Wang L L, Ma J, Li J, *et al.* NGX6 gene inhibits cell proliferation and plays a negative role in EGFR pathway in nasopharyngeal carcinoma cells. J Cell Biochem, 2005, **95** (1): 64~73
- 49 彭 宏, 赵 彤, 姚开泰. 鼻咽癌组织 RASSF1A 基因的表达. 第一军医大学学报, 2003, **23** (7): 673~676
Peng H, Zhao T, Yao K T. J First Mil Med Univ, 2003, **23** (7): 673~676
- 50 Chow L S, Lo K W, Kwong J, *et al.* RASSF1A is a target tumor suppressor from 3p21.3 in nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer, 2004, **109** (6): 839~847
- 51 Lung H L, Bangarusamy D K, Xie D, *et al.* THY1 is a candidate tumour suppressor gene with decreased expression in metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oncogene, 2005, **24** (43): 6525~6532
- 52 彭 宏, 赵 彤, 姚开泰. 鼻咽癌 DLC1 基因的表达研究. 中华耳鼻喉科杂志, 2002, **37** (6): 454~457
Peng H, Zhao H, Yao K T. Chin J Otorhi, 2002, **37** (6): 454~457
- 53 曾朝阳, 熊 炜, 李小玲, 等. 鼻咽癌相关基因文献数据库的建立及分析. 湖南医科大学学报, 2003, **28** (1): 1~4
Zeng Z Y, Xiong W, Li X L, *et al.* Bull Hunan Med Univ, 2003, **28** (1): 1~4
- 54 黄仲曦, 姚开泰. 用文献轮廓挖掘鼻咽癌微阵列表达数据. 第一军医大学学报, 2004, **24** (7): 798~801
Huang Z X, Yao K T. J First Mil Med Univ, 2004, **24** (7): 798~801
- 55 周艳宏, 张必成, 曾朝阳, 等. 利用 GenMAPP 筛查鼻咽癌差异表达基因. 生物化学与生物物理进展, 2005, **32** (12): 1121~1129
Zhou Y H, Zhang B C, Zeng Z Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2005, **32** (12): 1121~1129
- 56 Eckstein F. Small non-coding RNAs as magic bullets. Trends Biochem Sci, 2005, **30** (8): 445~452
- 57 Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell, 2004, **116** (2): 281~297
- 58 Croce C M, Calin G A. miRNA, cancer, and stem cell division. Cell, 2005, **122** (1): 6~7

The Present and Advance in Transcriptomics of Nasopharyngeal Carcinoma*

HUANG Chen**, WU Ming-Hua**, LI Gui-Yuan***

(Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract Transcriptomics studies the variety, structure, function and regulation of all transcripts in a given cell and in a given time. It provides a novel procedure for revealing the molecular mechanism and regulatory network of different development stages of nasopharyngeal carcinoma. The progress of isolation, identification and function study of tumor susceptibility/suppressor gene, gene transcription profiling and transcription regulatory networks have been introduced.

Key words nasopharyngeal carcinoma, transcriptomics, transcription regulatory network

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30330560), Special Program of Hunan Provincial Department of Health (05SK1001-1) and National Basic Research Program of China (2005CCA03200, 2006CB910502, 2006CB910504).

**These authors are the co-first authors.

***Corresponding author . Tel/Fax: 86-731-4805383, E-mail: ligy@xysm.net

Received: February 11, 2007 Accepted: April 2, 2007