

# MTA1在肺癌中的表达及作用机制研究进展

洪嘉韞<sup>1</sup>, 韩响<sup>1</sup>, 李文生<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院病理科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年1月9日; 录用日期: 2022年2月3日; 发布日期: 2022年2月11日

## 摘要

肿瘤转移相关基因1 (MTA1)是MTA (metastasis-associated gene)家族中最早被发现的基因, 它与肿瘤的侵袭、转移等有关。MTA1在多种肿瘤组织中高水平表达, 例如乳腺癌、结直肠癌、胃癌等, 并且它被证实与这些肿瘤的预后不良密切相关。近年来的研究发现, MTA1在肺癌中也呈高表达状态, 并且参与肺癌发生发展过程中多种信号通路的调节。因此, 本文对MTA1在肺癌发生发展中的作用及调控机制的研究进展进行阐述。

## 关键词

转移相关基因, MTA1, 肺癌, 侵袭转移, 作用机制

# Study on the Expression and Mechanism of MTA1 in Lung Cancer

Jiayun Hong<sup>1</sup>, Xiang Han<sup>1</sup>, Wensheng Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Pathology, Shaanxi People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Feb. 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Tumor metastasis-associated gene 1 (MTA1) is the earliest gene in the MTA family, which is related to tumor invasion, metastasis, etc. MTA1 is highly expressed in a variety of tumor tissues, such as breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer etc., and it has been proved to be closely related to the poor prognosis of these tumors. Recent studies have found that MTA1 is also highly

\*通讯作者。

expressed in lung cancer and participates in the regulation of a variety of signal pathways in the occurrence and development of lung cancer. Therefore, in this paper, we investigated the role and regulatory mechanism of MTA1 in the development and progression of lung cancer.

## Keywords

Metastasis-Associated Gene, MTA1, Lung Cancer, Invasion and Metastasis, Mechanism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

转移相关基因(metastasis-associated gene, MTA)是一个与肿瘤进展相关的基因家族,而 MTA1 是 MTA 基因家族中的一员。1994 年 Toh 等[1]应用差异 cDNA 杂交技术,首次从 13762NF 大鼠乳腺癌转移组织中筛选出一个与肿瘤转移相关的基因,之后又在人类高转移乳腺癌细胞株中发现了与之对应的同源基因。MTA1 基因编码的蛋白质广泛低水平表达于正常组织中,在肿瘤组织中则高表达,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成等密切相关。对于 MTA1 在肿瘤发生中作用机制,在乳腺癌、结直肠癌等方面已有不少相关研究,但是在肺癌方面相关研究相对较少。肺癌是目前发病率第一位的恶性肿瘤,尽管肺癌免疫分子靶向治疗有了较大的发展,但肺癌的预后仍然较差。因此,研究 MTA1 在肺癌中的表达及作用机制具有重要的临床意义。本文对近年来 MTA1 在肺癌中表达及作用机制研究进展作一综述。

## 2. MTA1 基因及其产物概述

MTA1 基因位于人类染色体 14q32,该基因全长为 51 kb,通过选择性剪接产生了 20 个转录本,长度从 416 bp 到 2.9 kb 不等。编码的蛋白质有 715 个氨基酸,包含 BAH (溴邻同源域)、SANT (SWI, ADA2, N-COR, TFIIB-B)、ELM2、ZnF (GATA 样锌指域)、NLS (核定位信号)、SRC 同源结合结构域(富含脯氨酸区域) [2]。ELM2-SANT 域是 MTA1 的最具特征性的区域之一,招募组蛋白去乙酰酶 1 (Histone deacetylases 1, HDAC1)并磷酸肌醇存在的情况下激活该酶。除了 MTA1 之外,还有两种自然发生的替代剪接变体:MTA1-ZG29p 和 MTA1s。ZG29p 是 MTA1 的 N 端截短变体,在胰腺的酶原颗粒中有特殊的表达[3]。而 MTA1s 是 MTA1 的 C 端截短变体,含有雌激素受体(Estrogen receptor, ER)结合基序“Leu-Arg-Ile-Leu-Leu”(LAILL),并在细胞质中阻断 ER [4]。

MTA1 的亚细胞定位提示该蛋白是一个在胞核及胞浆中穿梭并呈周期性分布的蛋白质。在细胞核中,MTA1 以 MTA1K532 甲基化依赖的方式与染色质动态相互作用,而细胞质 MTA1 与微管骨架结合[5]。生理情况下,MTA1 在大脑、肝脏、心肌等组织中广泛分布,通过染色质结构调控, mRNA 调控,细胞骨架相关调控这三大基础功能[6],在昼夜节律、衰老、睾丸发育、免疫调节、炎症进展、造血及分化、DNA 损伤修复等生理病理过程中发挥重要作用[7]。而在肿瘤组织中,MTA1 蛋白作为转录共抑制因子之一,它与组蛋白去乙酰化酶共同参与核小体重塑及组蛋白去乙酰化复合物 NuRD (Nucleosome Remodeling and Histone Deacetylation)的形成[8],在组蛋白去乙酰化过程中发挥重要作用,抑制靶基因的转录。

## 3. MTA1 分子在肺癌的表达

肺癌的组织学类型分为小细胞癌(Small cell lung cancer, SCLC)与非小细胞癌(non-small cell lung can-

cer, NSCLC), 其中 NSCLC 占有原发性肺癌的 75%~80%。目前肺癌发生确切机制尚不清楚, 研究认为 MTA1 可能是在肺癌发生发展多级调节通路中的一个重要分子。

### 3.1. MTA1 在 NSCLC 中的表达及预后情况

免疫组化已经证实 MTA1 在 NSCLC 中表达阳性率高达 71.7% [9], 并且腺癌高于鳞状细胞癌[10]。钟海等人利用 meta 分析研究了中国人肺癌与预后关系, 提示 MTA1 高表达是肺癌患者预后的危险因素 [11]。李浩检测了 MTA1 蛋白在 NSCLC 癌组织、癌旁组织以及发生转移淋巴结中的表达水平, 发现 MTA1 蛋白在癌组织中的表达明显高于癌旁组织, 发生淋巴结转移组的 MTA1 蛋白表达阳性率为 78.57%, 显著高于无淋巴结转移组的 44.44% [12]。Sasaki 等人则进一步在 mRNA 水平检测了 NSCLC 患者的 MTA1 表达情况, 实验结果表明 4 期肺癌 MTA1 的 mRNA 水平显著高于 1 期, 并且有淋巴结转移组 MTA1 的 mRNA 水平显著高于无淋巴结转移组[13]。除此之外, MTA1 高表达还与肿瘤分化程度、分期、肿瘤大小等相关 [14]。近年来, 提出肺腺癌气道播散(spread through air spaces, STAS)与 NSCLC 的术后复发相关, Yang Yang 等人的研究认为 MTA1 的高表达和 STAS 阳性状态应被认为是肺腺癌的协同预后因素[15]。

### 3.2. MTA1 在 SCLC 中表达

自从 Sasaki 在 2002 年报道 MTA1 在 SCLC 中高表达以后, 2014 年薛等人在 SCLC 细胞系 NCI-H466 中, 通过 PCR 及 western blot 检测到 MTA1 高表达, 且较 NSCLC 细胞系 NCI-A549 及 NCI-H1650 表达水平显著增高。在对 40 例 SCLC 组织和 10 例正常肺组织的组织芯片进行免疫组化染色, 显示 SCLC 中的 MTA1 表达率高达 88.9%, 但表达与病人性别、年龄、肿瘤 TNM 分期无显著差异[16] [17]。陈一天等人的研究显示 MTA1 蛋白表达不仅与 SCLC 的转移和预后密切相关, 且与 EP 方案化疗疗效相关, MTA1 表达可能是 SCLC 多发耐药(Multiple drug resistance, MDR)形成的一个重要分子机制[18]。

## 4. MTA1 在肺癌发生、发展中的作用机制

### 4.1. MTA1 对肺癌侵袭、转移的影响

MTA1 通过降低细胞粘附, 改变细胞骨架和极性, 促进细胞迁移和侵袭。Ke Ma 等人利用多种 NSCLC 细胞系, 研究了 MTA1 在上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)和 NSCLC 细胞转移中的作用。MTA1 和 p-AKT 之间存在正反馈环路, 并在 NSCLC 细胞中被结构性激活。MTA1 过表达可以通过激活胞质而非胞核 AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路, 增加 N 钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)水平, 降低 E 钙黏蛋白(E-cadherin)、紧密连接蛋白(Claudin-1、ZO-1)水平[19]。众所周知, E-cadherin 对于维持细胞间连接是必不可少的, E-cadherin 蛋白表达缺失表现为肿瘤生长迅速、早期转移、预后不良等。MTA1 最近也被报道与抑癌基因 PTEN 乙酰化相关, 并间接激活 AKT [20], 参与 AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路调节。Ke Ma 利用 TRITC Phalloidin 染色检测了 MTA1 过表达和沉默对细胞骨架结构的影响, 与对照组相比, 在 MTA1 上调后, 细胞从相对圆形变为不规则形状, 出现延长的“脚” [19], 进一步证实 MTA1 对肿瘤细胞侵袭、转移的影响。SB Pakalaen 等人发现 MTA1 作为 TGF- $\beta$ 1 信号转导的靶点和必要的修饰物, 一旦被诱导, MTA1 与 c-Jun 和 PolII 形成共激活复合物, 并被招募到 FosB 启动子中, 导致诱导 FosB 表达, 反过来通过与 MTA1 和组蛋白去乙酰酶 2 (Histone deacetylases 2, HDAC2)一起招募到其染色质上来抑制 E-cadherin 的转录, 从而参与肿瘤细胞的 EMT [21]。

上皮黏附分子(Epithelial adhesion molecules, EpCAM)作为一种跨膜糖蛋白, 除了在细胞间粘附方面的作用外, 体外和体内研究表明 EpCAM 在细胞信号传导、增殖、分化、器官形成和维持中起着重要作用。Ning Zhou 等人的研究证明了 SCLC 中 MTA1 上调了 EpCAM 的表达, 从而促进肺癌侵袭、转移。他还

提出一些关于阐明 EpCAM 调节的下游信号传导分子如 E-cadherin 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 的报道,可能有助于解释 MTA1 和 EpCAM 对肿瘤侵袭和迁移的影响[22]。

除了上述机制之外,MTA1 还通过调节基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)蛋白的活性,参与肿瘤细胞的迁移和侵袭过程[23]。MMP-9 是一种内肽酶,通过降解周围的基底膜和细胞外基质屏障促进肿瘤细胞的侵袭和转移,使肿瘤细胞易于迁移和扩散。Chunhong Yang 等人的实验表明 MTA1 蛋白募集 HDAC-2 到 MMP-9 的启动子区域,对组蛋白的去乙酰基作用,抑制 MMP-9 的转录。这种抑制作用可部分被 HDACs 抑制剂所拮抗,因为 MTA1 蛋白还可以募集转录抑制因子 Mi2 到 MMP-9 的启动子区域,以不依赖组蛋白去乙酰基的方式重塑染色质结构[24]。

## 4.2. MTA1 对肿瘤血管生成的影响

NSCLC 是一种血管生成依赖的肿瘤,血管生成在肿瘤的进展和血管转移中起着核心作用。研究已显示 MTA1 蛋白在早期 NSCLC 组织中过表达,并且与 CD34 确定的肿瘤内血管密度及所测量的血管生成活性显著相关[25],提示 MTA1 蛋白可能通过诱导肿瘤血管生成来促进 NSCLC 的发展。Shuhai Li 等人在 NSCLC 95D 细胞中,通过 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)下调 MTA1 蛋白可以显著减少条件培养液诱导的人脐静脉内皮细胞血管形成[26],间接证实了 MTA1 蛋白可能的血管生成潜能。

邓万生等人用免疫组化的方法检测了 130 例 NSCLC 中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )及 MTA1 的表达情况,阳性率均高于癌旁组织[27]。在低氧条件下,MTA1 蛋白的表达被强烈诱导,并将缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )去乙酰化,导致 HIF-1 $\alpha$  蛋白的转录活性和稳定性增强,进而增加血管内皮生长因子的表达,促进肿瘤血管生成[28]。除了 HIF-1 $\alpha$ ,Tao 等人将短干扰 RNA (Small interfering RNA, si-RNA)转染人 H1299 NSCLC 细胞系,使 MTA1 沉默后,环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)、血管生成素 1/2 (angiopoietin, Ang1/2)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平也随之降低[29]。值得注意的是,低氧适应是 HIF-1 $\alpha$  上调的特征,是肿瘤获得抗血管生成治疗抵抗的重要机制。通过减少血管生成和 HIF-1 $\alpha$  的表达,抑制 MTA1 的治疗方法可能克服抗血管生成治疗的耐药性。

## 4.3. 肺癌中 MTA1 参与的信号传导通路

### 4.3.1. MTA1 的上游调控基因

MicroRNAs (miRNAs)是一类小的非编码 RNA,在动植物中参与转录后基因表达调控,成熟的 miRNA 是由 19~25 bp 组成的单链 RNA,在许多文献中已经描述了 miRNA 与肿瘤有关的许多功能。最近一些研究发现,miRNA 家族多个成员负向调控 MTA1 进而影响肺癌进展。其中,作为家族成员之一的 miR-30c,直接结合在 MTA1 的 3'-非翻译区域(3'-UTR),进而下调 MTA1 表达,miR-30c 的单核苷酸多态性可能是导致 miR-30c 表达下调的机制[30]。其中,来源于 6 号染色体的 miR-30c-2 和人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)高危亚型 16/18 共同参与了肺癌的发病机制,并与 MTA1 相关[31]。有研究已经显示非吸烟女性 HPV16/18 阳性患者肺癌发生的几率比非吸烟男性患者显著升高[32]。Yi-Liang Wu 等人通过对 319 例 NSCLC 进行 RT-PCR 分析,发现 HPV16E6 癌蛋白的表达与 miR30c-2 的表达呈负相关,与 MTA1 表达呈正相关,并证实 miR-30c-2 被 E6 抑制并通过增加 MTA-1 表达促进肿瘤复发和耐药性[31]。

除了 miR-30c,miR-183 下调 MTA1,抑制人 NSCLC 细胞的增殖、EMT、迁移和侵袭。Cheng-Liang Yang 等人发现 miR-183 模拟组和 siRNA-MTA1 组 G0/G1 期细胞比例明显增加,S 期细胞比例降低,这提示诱导细胞周期阻滞是一种重要的抗增殖机制,最终抑制 NSCLC 细胞生长[33]。另一项研究表明,miR-183 的上调可以增加细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1)的表达和核定位,然而,p21 和 p27 的下调和核定位



导致 NSCLC 细胞 G1 的进展[34]。

Hong Zhang 等人进行了生物信息学和生物功能分析, 确定 miR-125a-3p 是 MTA1 基因的另一个上游调控因子[35]。miR-125a 家族成员包括 miR-125a-3p 和 miR-125a-5p, 它们分别来自前 miR-125a 的 3'和 5'端, 有直接证据表明 miR-125a-3p 的表达与 NSCLC 的病理分期或淋巴结转移呈负相关[36]。在肺癌细胞中, miR-125a-3p 被认为降低了 RhoA 蛋白的表达, RhoA 蛋白是细胞骨架中肌动蛋白的调节因子, 因此抑制了细胞的迁移[37]。

然而, 与 miRNA 家族其他成员相反, 在肺癌中, 分子水平的双荧光素酶实验证实 miR-543 的过表达通过上调 MTA1, 促进了 Ki-67 的表达和肿瘤血管生成, 进而促进肿瘤进展[38]。

### 4.3.2. MTA1 的下游调控分子和相互作用分子

在肿瘤组织中, MTA1 与组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC)结合后可转移至目标基因的启动子区域, 去除组蛋白的乙酰基并改变染色体的状态, 进而抑制目的基因的转录过程。研究比较明确的有 MTA1 募集的 HDAC1 到抑癌基因 p53 启动子区域, 实现其对组蛋白的去乙酰基作用, 导致生长停滞。MTA1 募集 HDAC-2 及 Mi2 到 MMP 的启动子区域, HDAC-2 导致组蛋白的去乙酰化, 抑制 MMP-9 的转录, Mi2 到 MMP-9 的启动子区域, 是以不依赖组蛋白去乙酰基的方式重塑染色质结构[39]。

异粘蛋白(mataderin, MTDH)是肿瘤研究中的热点分子, 在正常组织中表达很低, 与肿瘤的增殖、进展等相关。杨淑慧等人的研究发现肺癌组织中 MTA1 和 MTDH 表达上调, 且两者的表达呈正相关。其细胞学实验证实 MTA1 通过 HIF-1 $\alpha$ -MTDH 通路正向调控 MTDH 在肺癌细胞系中的表达[40]。MTA1 可通过 HDAC1 去乙酰化 HIF-1 $\alpha$  从而增强 HIF-1 $\alpha$  的稳定性和活性, 而 MTDH 的表达受 HIF-1 $\alpha$  的调控, MTDH 介导了 HIF-1 $\alpha$  引起的肿瘤对缺氧的适应性改变[41]。

TCGA 数据库发现肺癌中与 MTA1 表达呈正相关的基因约 12,000 个。其中, 干细胞转录因子 2 (Stem cell transcription factor 2, SOX2)与 MTA1 呈中等相关性。SOX2 在 NSCLC、SCLC 中呈现普遍高表达, 既往研究表明过表达 MTA1 和 SOX2 后肿瘤细胞表现为高侵袭性及高转移性生长方式。薛等人的研究也进一步证实了 MTA1 与 SOX2 呈正相关, 并提示 MTA1 可能通过 EMT 方式调控 SOX2 [17]。SOX2 作为 HMG DNA 结合域转录因子家族中的成员对胚胎干细胞全能性的发育起着重要作用, 与肿瘤的发生发展有关。因此, MTA1 在 SCLC 中作为关键调控因子可能涉及肿瘤干细胞调控, 并且在 SCLC 的增殖、凋亡方面具有显著影响。

还有研究显示 miR-125b 也是肺癌细胞中 MTA1 的功能靶点。Yiyi 则通过细胞生物学分析, 证明抑制 miR-125b 促进了 NSCLC 细胞的迁移和侵袭, 并发现 miR-125b 在转录水平上受 MTA1 调节[42]。

## 5. 总结

本文综述了 MTA1 基因的临床和生物学意义, 重点关注其与肺癌发生和进展的相关性及其调控机制。MTA1 在肺癌侵袭转移中受上游 TGF- $\beta$ 1 信号通路调控, 在下游通过 AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路, 抑制 E-cadherin 表达, 促进肺癌 EMT 发生。此外, MTA1 还可以上调肺癌中的 EpCAM49、MMP-9、SOX2 促进肺癌转移。在血管生成方面, HIF-1 $\alpha$  被 MTA1 去乙酰化和稳定, 导致血管生成。在 MTA1 多级调节通路中, MTA1 受到上游 miRNA 家族, 并在下游作用于 P53、c-Myc、HIF-1 $\alpha$ 、SOX2、miR-125b 等分子, 共同促进肺癌的发生和进展。许多研究已揭示 MTA1 基因及其编码蛋白的表达与肺癌的临床相关性, 随着研究工作的不断深入, 将进一步揭示 MTA1 的分子作用机制, 并有可能作为潜在的分子靶点应用于临床。

## 基金项目

陕西省人民医院领军人才项目(2021LJ-12); 陕西省重点研发计划项目(2019SF-089)。

## 参考文献

- [1] Toh, Y., Pencil, S.D. and Nicolson, G.L. (1995) Analysis of the Complete Sequence of the Novel Metastasis-Associated Candidate Gene, MTAL, Differentially Expressed in Mammary Adenocarcinoma and Breast Cancer Cell Lines. *Gene*, **159**, 97-104. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(94\)00410-T](https://doi.org/10.1016/0378-1119(94)00410-T)
- [2] Kumar, R. and Wang, R.-A. (2016) Structure Expression and Functions of MTA Genes. *Gene*, **582**, 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.02.012>
- [3] Kleene, R., Zdziebło, J., Wege, K. and Kern, H.F. (1999) A Novel Zymogen Granule Protein (ZG29p) and the Nuclear Protein MTA1p Are Differentially Expressed by Alternative Transcription Initiation in Pancreatic Acinar Cells of the Rat. *Journal of Cell Science*, **112**, 2539-2548. <https://doi.org/10.1242/jcs.112.15.2539>
- [4] Kumar, R., Wang, R.A., Mazumdar, A., et al. (2002) A Naturally Occurring MTA1 Variant Sequesters Oestrogen Receptor-Alpha in the Cytoplasm. *Nature*, **418**, 654-657. <https://doi.org/10.1038/nature00889>
- [5] Liu, J., Wang, H., Huang, C., et al. (2014) Subcellular Localization of MTA Proteins in Normal and Cancer Cells. *Cancer & Metastasis Reviews*, **33**, 843-856. <https://doi.org/10.1007/s10555-014-9511-7>
- [6] 刘健. 肿瘤转移相关基因 MTA1 的定位与功能研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [7] Sen, N., Gui, B. and Kumar, R. (2014) Physiological Functions of MTA Family of Proteins. *Cancer & Metastasis Reviews*, **33**, 869-877. <https://doi.org/10.1007/s10555-014-9514-4>
- [8] Nicolson, G.L., et al. (2003) Tumor Metastasis-Associated Human MTA1 Gene and Its MTA1 Protein Product: Role in Epithelial Cancer Cell Invasion, Proliferation and Nuclear Regulation. *Clinical & Experimental Metastasis*, **20**, 19-24. <https://doi.org/10.1023/A:1022534217769>
- [9] 张标, 等. 通过免疫组化方法研究 MTA1 与 Bcl-2 在肺腺癌的表达与关系[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(1): 93-94.
- [10] 徐彩华, 等. MTA1 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 江苏医药, 2014(13): 1530-1532+1484.
- [11] 钟海, 唐云, 王英, 等. MTA1 表达与中国肺癌患者预后关系的 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(10): 29-35.
- [12] 李浩, 闫聪颖, 侯殿臣. MTA1, Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及相关性分析[J]. 中国当代医药, 2017(11): 90-92.
- [13] Sasaki, H., et al. (2002) Expression of the MTA1 mRNA in Advanced Lung Cancer. *Lung Cancer*, **35**, 149-154. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00329-4](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00329-4)
- [14] Yu, Y., et al. (2011) Relation between Prognosis and Expression of Metastasis-Associated Protein 1 in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **30**, 166-169. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.243741>
- [15] Liu, Y.Y., et al. (2018) Relationship between MTA1 and Spread through Air Space and Their Joint Influence on Prognosis of Patients with Stage I-III Lung Adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **124**, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.040>
- [16] Xue, H., Wang, H., Liu, J., et al. (2014) MTA1 Downregulation Inhibits Malignant Potential in a Small Cell Lung Cancer Cell Line. *Oncology Reports*, **33**, 885-892. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3671>
- [17] 薛洪省, 韩丽, 李建新, 等. MTA1 基因同小细胞肺癌生物学行为的相关性研究[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(9): 6-11.
- [18] 陈一天, 等. 小细胞肺癌中 MTA1 蛋白的表达及其与化疗敏感性和后的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014(2): 102-106.
- [19] Ma, K., et al. (2017) MTA1 Promotes Epithelial to Mesenchymal Transition and Metastasis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **8**, 38825-38840. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16404>
- [20] Dhar, S., Kumar, A., Li, K., Tzivion, G. and Levenson, A.S. (2015) Resveratrol Regulates PTEN/Akt Pathway through Inhibition of MTA1/HDAC Unit of the NuRD Complex in Prostate Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1853**, 265-275. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.11.004>
- [21] Pakala, S.B., Singh, K., Reddy, S., et al. (2011) TGF- $\beta$ 1 Signaling Targets Metastasis-Associated Protein 1, a New Effector in Epithelial Cells. *Oncogene*, **30**, 2230-2241. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.608>
- [22] Zhou, N., Wang, H., Liu, H., et al. (2015) MTA1-Upregulated EpCAM Is Associated with Metastatic Behaviors and Poor Prognosis in Lung Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **34**, 157. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0263-1>
- [23] Li, S.H., et al. (2013) Down-Regulation of MTA1 Protein Leads to the Inhibition of Migration, Invasion, and Angiogenesis of Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Line. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **45**, 115-122. <https://doi.org/10.1093/abbs/gms113>

- [24] 谢海健. MTA1 基因的研究概况[J]. 包头医学, 2013, 37(3): 4.
- [25] Li, S.H., *et al.* (2011) Overexpression of Metastasis-Associated Protein 1 Is Significantly Correlated with Tumor Angiogenesis and Poor Survival in Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 2048-2056. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1510-5>
- [26] Li, S.H., *et al.* (2013) Down-Regulation of MTA1 Protein Leads to the Inhibition of Migration, Invasion, and Angiogenesis of Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Line. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **45**, 115-122. <https://doi.org/10.1093/abbs/gms113>
- [27] 邓万生, 孙振, 王伟, 等. 非小细胞肺癌组织 MAGE-A3, HIF-1 $\alpha$ , MTA1 表达与临床病理参数及复发转移的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 945-949.
- [28] Hyo-Eun, M., *et al.* (2006) Metastasis-Associated Protein 1 Enhances Angiogenesis by Stabilization of HIF-1 $\alpha$ . *Oncology Reports*, **16**, 929-935.
- [29] Tao, *et al.* (2019) Metastasis-Associated 1 (MTA1) Gene Expression Promotes Angiogenesis in Mouse Xenografts from Human Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cells. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **17**, 484-491. <https://doi.org/10.12659/MSM.912321>
- [30] Xia, Y., Chen, Q., Zhong, Z., *et al.* (2013) Down-Regulation of MiR-30c Promotes the Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting MTA1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **32**, 476-485. <https://doi.org/10.1159/000354452>
- [31] Wu, Y.L., Hsu, N.Y., Lin, F., *et al.* (2016) MiR-30c-2\* Negative Regulated MTA-1 Expression Involved in Metastasis and Drug Resistance of HPV-Infected Non-Small Cell Lung Cancer. *Surgery*, **160**, 1591-1598. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.025>
- [32] Cheng, Y.W., Chiou, H.L., Sheu, G.T., Hsieh, L.L., Chen, J.T., Chen, C.Y., *et al.* (2001) The Association of Human Papillomavirus 16/18 Infection with Lung Cancer among Non-Smoking Taiwanese Women. *Cancer Research*, **61**, 2799-2803.
- [33] Yang, C.L., *et al.* (2018) MicroRNA-183 Acts as a Tumor Suppressor in Human Non-Small Cell Lung Cancer by Down-Regulating MTA1. *Cellular Physiology & Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology Biochemistry & Pharmacology*, **46**, 93-106. <https://doi.org/10.1159/000488412>
- [34] Kang, J., *et al.* (2017) TFAP2C Promotes Lung Tumorigenesis and Aggressiveness through miR-183- and miR-33a-Mediated Cell Cycle Regulation. *Oncogene*, **36**, 1585-1596. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.328>
- [35] Hong, Z., Zhu, X., Na, L., *et al.* (2015) MiR-125a-3p Targets MTA1 to Suppress NSCLC Cell Proliferation, Migration, and Invasion. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **47**, 1-8. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv039>
- [36] Jiang, L., Huang, Q., Zhang, S., Zhang, Q., Chang, J., Qiu, X. and Wang, E. (2010) Hsa-miR-125a-3p and hsa-miR-125a-5p Are Downregulated in Non-Small Cell Lung Cancer and Have Inverse Effects on Invasion and Migration of Lung Cancer Cells. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-318>
- [37] Huang, B., Luo, W., Sun, L., Zhang, Q., Jiang, L., Chang, J., Qiu, X., *et al.* (2013) MiRNA-125a-3p Is a Negative Regulator of the RhoA-Actomyosin Pathway in A549 Cells. *International Journal of Oncology*, **42**, 1734-1742. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1861>
- [38] Wang, D., Cai, L., Tian, X., *et al.* (2020) MiR-543 Promotes Tumorigenesis and Angiogenesis in Non-Small Cell Lung Cancer via Modulating Metastasis Associated Protein 1. *Molecular Medicine*, **26**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00175-1>
- [39] Li, D.Q., Pakala, S.B., Nair, S.S., *et al.* (2012) Metastasis-Associated Protein 1/Nucleosome Remodeling and Histone Deacetylase Complex in Cancer. *Cancer Research*, **72**, 387-394. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2345>
- [40] 杨淑慧, 周琳, 李银珍, 等. MTA1 通过 HIF-1 $\alpha$  上调 MTDH 基因表达促进肺癌细胞增殖与活力[J]. 重庆医学, 2021(9): 1451-1455+1460.
- [41] Wang, T., Li, W., Huang, H., *et al.* (2019) Metastasis-Associated 1 (MTA1) Gene Expression Promotes Angiogenesis in Mouse Xenografts from Human Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cells. *Medical Science Monitor*, **25**, 484-491. <https://doi.org/10.12659/MSM.912321>
- [42] Li, Y., Chao, Y., Yuan, F., *et al.* (2013) MTA1 Promotes the Invasion and Migration of Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Downregulating miR-125b. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **32**, 33. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-33>