

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.11.1176

· 论 著 ·

卵巢癌转移体细胞突变及其相关功能通路分析

贺海威^{1△}, 康争春^{2△}, 徐明娟^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院妇产科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院肛肠外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 借助癌症体细胞突变目录(COSMIC)数据库中原发性卵巢癌和转移性卵巢癌两类癌组织的全外显子测序数据, 筛选转移性癌相对于原发性癌突变率差异具有统计学意义的体细胞基因群, 并对其影响的功能和信号通路进行分析。**方法** 从COSMIC数据库下载全部肿瘤的全外显子测序数据, 从中提取全部卵巢癌全外显子测序数据, 在R 3.5.3环境下, 对每个基因突变在原发性卵巢癌和转移性卵巢癌两类样本中的突变率行 χ^2 检验或Fisher确切概率法分析, 寻找突变率差异具有统计学意义的基因群, 并进一步将差异突变基因群进行基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 探寻其显著富集的GO功能和KEGG通路。**结果** 对比原发性卵巢癌与转移性卵巢癌两类组织样本共发现520个突变率差异具有统计学意义的体细胞突变基因, 包括跨膜丝氨酸蛋白酶13(*TMPRSS13*)、高尔基蛋白转运抑制剂A抗性因子1(*GBF1*)、Fos样抗体2(*FOSL2*)、主导控制样蛋白3(*MAML3*)等。突变基因群GO功能富集分析发现显著富集的GO功能包括突触前组织、树突发育、通过质膜黏附分子的细胞黏附、肌动蛋白结合等, 突变基因群KEGG通路富集分析发现显著富集通路包括肌动蛋白细胞骨架的调节、三磷酸腺苷结合盒运载体等。**结论** 探寻原发性卵巢癌与转移性卵巢癌之间差异体细胞突变基因群及其相关功能通路可为深入揭示卵巢癌的转移调控机制提供线索, 显著突变基因群可能成为卵巢癌转移诊治的生物标志物。

[关键词] 卵巢肿瘤; 体细胞突变基因; 卵巢转移; 基因调控网络**[中图分类号]** R 737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)11-1176-07

Analysis of somatic mutations in metastatic ovarian carcinoma and related functional pathways

HE Hai-wei^{1△}, KANG Zheng-chun^{2△}, XU Ming-juan^{1*}

1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To screen the different mutated somatic genes between primary ovarian cancer and metastatic ovarian carcinoma using the whole exon sequencing data of catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC) database, and to analyze their function and signal pathway. **Methods** The whole exon sequencing data of all tumors were downloaded from the COSMIC database, and the whole exon sequencing data of all ovarian cancer were extracted. In the R 3.5.3 environment, mutation rate of each mutated gene in the primary and metastatic ovarian carcinoma samples were performed. The χ^2 test or Fisher's exact probability method was used to identify the mutated gene groups which had statistically significant difference in mutation rate. The mutated gene groups were further analyzed for gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment. **Results** We found a total of 520 somatic mutations with statistically significant differences in mutation rate between primary ovarian cancer and metastatic ovarian carcinoma tissues, such as transmembrane protease serine 13 (*TMPRSS13*), Golgi brefeldin A resistance factor 1 (*GBF1*), Fos-like antigen 2 (*FOSL2*), mastermind-like 3 (*MAML3*), etc. Enriched GO function included presynapse organization, dendrite development, cell-cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules, and actin binding, and so on. KEGG pathway included regulation of actin

[收稿日期] 2019-09-11 **[接受日期]** 2019-10-14**[基金项目]** 国家重点研发计划(2016YFC1303100). Supported by National Key Research and Development Program of China (2016YFC1303100).**[作者简介]** 贺海威, 硕士生. E-mail: hehaiwei0117@126.com; 康争春, 博士, 主治医师. E-mail: ytrkzc@163.com[△]共同第一作者(Co-first authors).^{*}通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

cytoskeleton, tricarboxylic acid carrier, and the like. **Conclusion** It can provide clues for revealing the metastasis regulation mechanism of ovarian cancer by exploring different mutated gene group between primary ovarian cancer and metastatic ovarian carcinoma and its related functional pathways. The significant mutated gene group may be used as biomarkers for the diagnosis and treatment of ovarian metastatic cancer.

[Key words] ovarian neoplasms; somatic mutation; neoplasm metastasis; gene regulatory networks

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(11): 1176-1182]

卵巢癌是我国发病率第三、死亡率最高的妇科恶性肿瘤,严重威胁着女性生命健康^[1-2]。手术联合化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、免疫治疗是目前卵巢癌的主要治疗手段^[3]。但是,超过四分之三的卵巢癌患者确诊时已发展至晚期,其治疗效果往往不甚理想,患者 5 年生存率仅为 30%^[4]。卵巢癌的发生、发展、转归是一个受多因素、多分子影响和调控的过程,其内在的精细调控机制十分复杂,其中体细胞突变发挥着至关重要的作用^[5-8]。找出原发性卵巢癌与转移性卵巢癌关键的体细胞突变基因群,分析发挥作用的功能和信号通路,对于探索卵巢癌转移机制具有重要的意义,并可能为寻找卵巢癌转移的诊治靶标提供参考和线索。

本研究拟利用来自癌症体细胞突变目录(catalogue of somatic mutations in cancer, COSMIC)公共数据库的全外显子测序数据,筛选原发性卵巢癌组织和转移性卵巢癌组织之间突变率差异具有统计学意义的体细胞突变基因群,并进行基因本体(gene ontology, GO)功能和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,确定其发挥作用的潜在功能和通路。

1 资料和方法

1.1 下载并预处理公共数据库卵巢癌全外显子测序数据 从 COSMIC 数据库(<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/>)下载其收录的 COSMIC Mutation Data,从中抽提卵巢癌全外显子测序数据。通过下载数据库公开发布的 COSMIC Sample Features 文件(详细记录全外显子测序样本的临床病理等基本信息),查找并整理原发性卵巢癌和转移性卵巢癌两种类型样本的基本信息,并利用样本 ID 进一步从 COSMIC Mutation Data 中提取两类样本的体细胞基因突变数据。

1.2 归纳、整理、统计卵巢癌的基因位点突变率 对 COSMIC 数据库收录的含有全外显子测

序数据的卵巢癌组织样本的体细胞基因突变位点信息进行归纳、整理、统计,统计每个突变位点的 COSMIC ID、突变形式、突变基因、突变数量、突变频率。

1.3 挖掘原发性卵巢癌和转移性卵巢癌差异分布的突变基因 归纳、整理、统计 COSMIC 数据库中全外显子测序数据记录的 12 380 个基因突变情况,分别统计每个基因在原发性卵巢癌和转移性卵巢癌类样本中的基因突变情况。对 12 380 个基因突变在两类样本中的突变率行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析,判断其差异是否具有统计学意义。

1.4 挖掘原发性卵巢癌和转移性卵巢癌差异分布的突变基因位点 归纳、整理、统计 COSMIC 数据库中全外显子测序数据记录的 30 052 个基因突变位点情况,分别统计每个基因突变位点在原发性卵巢癌和转移性卵巢癌两类样本中的突变情况。对 30 052 个基因突变位点在两类样本中的突变率行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析,判断其差异是否具有统计学意义,并对基因突变位点突变率的统计学差异情况在 Manhattan 图中可视化。

1.5 原发性卵巢癌和转移性卵巢癌差异分布突变基因群 GO 功能、KEGG 通路富集分析 在 R 3.5.3 环境下,加载 Cluster Profiler 包,对原发性卵巢癌和转移性卵巢癌两类样本差异分布突变基因群进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,富集差异 $P < 0.05$ 的 GO 功能或 KEGG 通路被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 组织样本的一般情况 共有 902 个卵巢癌组织样本纳入研究,均含有全外显子测序数据。其中原发性卵巢癌组织样本 561 个、转移性卵巢癌组织样本 17 个、局部复发卵巢癌组织样本 4 个、未知类型卵巢癌组织样本 320 个。转移性卵巢癌组织样本转移部位分别为网膜 7 个、腹膜 6 个、腹水 3 个,信息缺失 1 个。

2.2 卵巢癌基因位点突变率一般情况 共发现

692 684 个基因突变位点, 其中突变率前 10 的基因位点为 COSM10662、COSM10758、COSM10660、COSM10648、COSM11089、COSM44492、COSM253906、COSM1738286、COSM1738291、COSM117794 (表 1), 突变率前 30 位的基因位点如图 1 所示。

表 1 突变率前 10 的基因位点

Tab 1 Top 10 gene loci of mutation rate

COSMIC ID	Mutation	Gene	Sample number	Mutation rate
COSM10662	c.743G>A	TP53	21	0.023 281 596
COSM10758	c.659A>G	TP53	17	0.018 847 007
COSM10660	c.818G>A	TP53	17	0.018 847 007
COSM10648	c.524G>A	TP53	13	0.014 412 417
COSM11089	c.584T>C	TP53	12	0.013 303 769
COSM44492	c.273G>A	TP53	12	0.013 303 769
COSM253906	c.248_262del15	TMPRSS13	12	0.013 303 769
COSM1738286	c.1757G>A	HDAC9	11	0.012 195 122
COSM1738291	c.7033A>C	USP9X	11	0.012 195 122
COSM117794	c.1701G>T	HRNR	11	0.012 195 122

COSMIC: Catalogue of somatic mutations in cancer; TP53: Tumor protein p53; TMPRSS13: Transmembrane protease serine 13; HDAC9: Histone deacetylase 9; USP9X: Ubiquitin-specific protease 9X; HRNR: Hornerin

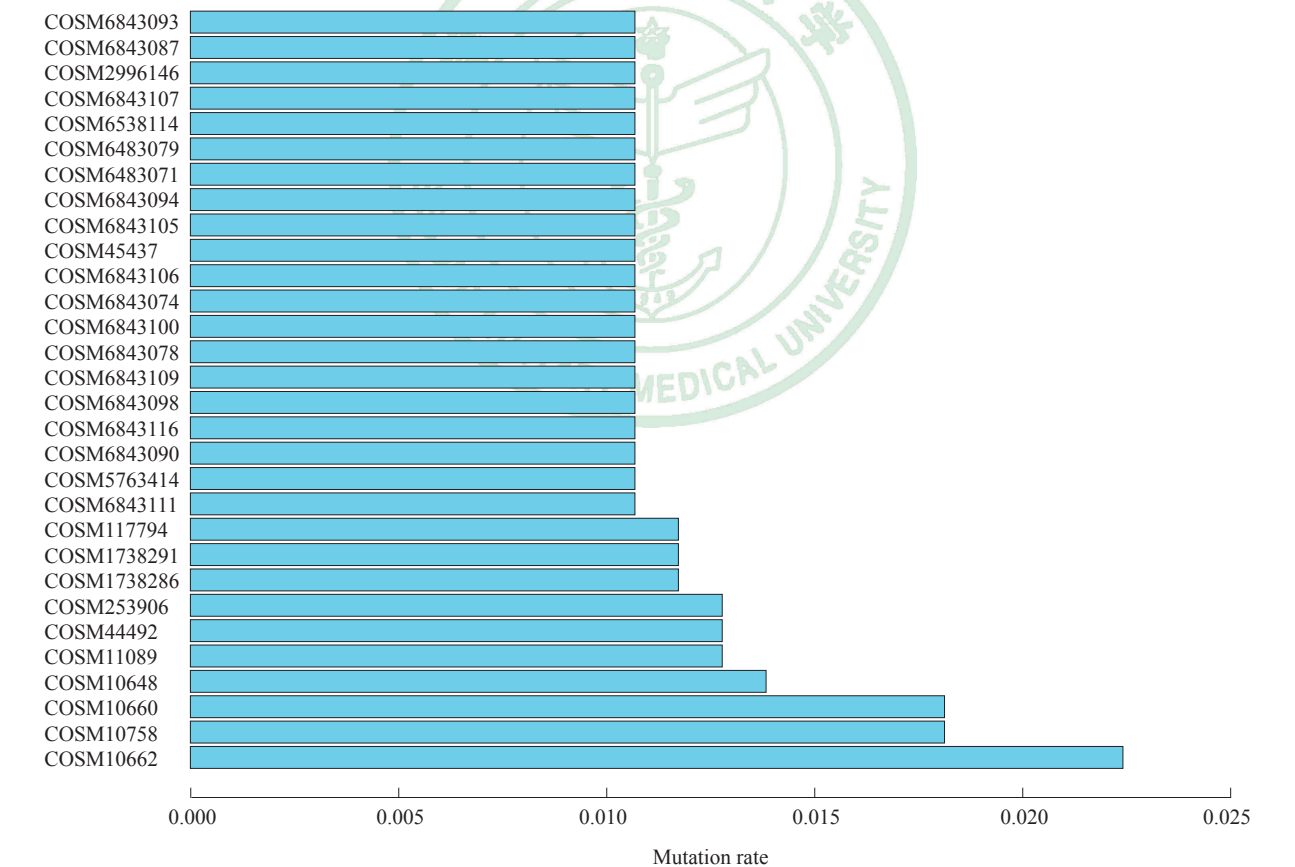


图 1 突变率前 30 位的基因位点

Fig 1 Top 30 gene loci of mutation rate

2.3 原发性卵巢癌和转移性卵巢癌突变率差异基因群 共发现 520 个基因在原发性卵巢癌和转移性卵巢癌组织中突变率差异具有统计学意义 (P 均 <0.05), 分别为跨膜丝氨酸

蛋白酶 13 (transmembrane protease serine 13, *TMPRSS13*)、高尔基蛋白转运抑制剂 A 抗性因子 1 (Golgi brefeldin A resistance factor 1, *GBF1*)、Fos 样抗体 2 (Fos-like antigen 2, *FOSL2*)、主导

控制样蛋白 3 (mastermind-like 3, *MAML3*)、角蛋白 8 (keratin 8, *KRT8*)、闭眼同源基因 (eyes shut ortholog, *EYS*)、神经元突触膜结合蛋白 2 (RIM-binding protein 2, *RIMBP2*) 等。其中两类组织前 10 个差异突变基因见表 2。

表 2 原发性卵巢癌和转移性卵巢癌前 10 个差异突变基因

Tab 2 Top 10 differentially mutated genes between primary ovarian cancer and metastatic ovarian cancer

Gene	Mutation rate		χ^2 value	P value
	Primary ovarian cancer	Metastatic ovarian cancer		
<i>TMPRSS13</i>	0	0.529 411 765	268.148 384 8	2.87×10^{-60}
<i>GBF1</i>	0.003 565 062	0.352 941 176	123.070 826 7	1.35×10^{-28}
<i>FOSL2</i>	0.003 565 062	0.352 941 176	123.070 826 7	1.35×10^{-28}
<i>MAML3</i>	0.001 782 531	0.294 117 647	110.281 150 7	8.50×10^{-26}
<i>KRT8</i>	0.001 782 531	0.294 117 647	110.281 150 7	8.50×10^{-26}
<i>EYS</i>	0.007 130 125	0.352 941 176	96.607 778 5	8.45×10^{-23}
<i>RIMBP2</i>	0.008 912 656	0.352 941 176	86.988 830 1	1.09×10^{-20}
<i>VPS13B</i>	0.021 390 374	0.470 588 235	86.673 319 2	1.28×10^{-20}
<i>ZNF669</i>	0.001 782 531	0.235 294 118	79.450 928 1	4.94×10^{-19}
<i>MUC12</i>	0.001 782 531	0.235 294 118	79.450 928 1	4.94×10^{-19}

TMPRSS13: Transmembrane protease serine 13; GBF1: Golgi brefeldin A resistance factor 1; FOSL2: Fos-like antigen 2; MAML3: Mastermind-like 3; KRT8: Keratin 8; EYS: Eyes shut ortholog; RIMBP2: RIM-binding protein 2; VPS13B: Vacuolar protein sorting 13, yeast, homologue of B; ZNF669: Zinc finger 669; MUC12: Mucin 12

2.4 原发性卵巢癌和转移性卵巢癌突变率差异基因位点 共发现 635 个基因突变位点在原发性卵巢癌和转移性卵巢癌组织中突变率差异具有统计学意义 (P 均 <0.05), 分别为 *TMPRSS13*|COSM253906|c.248_262del15、*MAML3*|COSM5975003|c.1508_1509insACA、*ZNF669*|COSM5415797|c.1310A>C、*TMPRSS13*|COSM1746060|c.233A>G、*TMPRSS13*|COSM1604153|c.230C>G、*ARF6*|COSM6843623|c.425C>A、*SRPK2*|COSM6843093|c.1023C>G、*ARMC10*|COSM6842546|c.750C>T 等。两类组织前 10 个差异突变基因位点见表 3。图 2 显示了全部差异基因突变位点的染色体位置及基因突变率差异 P 值。

表 3 原发性卵巢癌和转移性卵巢癌前 10 个差异突变基因位点

Tab 3 Top 10 differentially mutated gene loci between primary ovarian cancer and metastatic ovarian cancer

Gene loci	Mutation rate		χ^2 value	P value
	Primary ovarian cancer	Metastatic ovarian cancer		
<i>TMPRSS13</i> COSM253906 c.248_262del15	0	0.294 117 647	133.909 905 3	5.72×10^{-31}
<i>MAML3</i> COSM5975003 c.1508_1509insACA	0	0.294 117 647	133.909 905 3	5.72×10^{-31}
<i>ZNF669</i> COSM5415797 c.1310A>C	0	0.235 294 118	100.887 577 9	9.74×10^{-24}
<i>TMPRSS13</i> COSM1746060 c.233A>G	0	0.235 294 118	100.887 577 9	9.74×10^{-24}
<i>TMPRSS13</i> COSM1604153 c.230C>G	0	0.235 294 118	100.887 577 9	9.74×10^{-24}
<i>ARF6</i> COSM6843623 c.425C>A	0	0.176 470 588	68.273 552 9	1.42×10^{-16}
<i>SRPK2</i> COSM6843093 c.1023C>G	0	0.176 470 588	68.273 552 9	1.42×10^{-16}
<i>ARMC10</i> COSM6842546 c.750C>T	0	0.176 470 588	68.273 552 9	1.42×10^{-16}
<i>SYNE1</i> COSM6843596 c.19736G>A	0	0.176 470 588	68.273 552 9	1.42×10^{-16}
<i>AMOTL1</i> COSM6843546 c.2085C>A	0	0.176 470 588	68.273 552 9	1.42×10^{-16}

TMPRSS13: Transmembrane protease serine 13; MAML3: Mastermind-like 3; ZNF669: Zinc finger 669; ARF6: Adenosine diphosphate-ribosylation factor 6; SRPK2: SR-protein-specific kinase 2; ARMC10: Armadillo repeat containing 10; SYNE1: Synaptic nuclear envelope protein 1; AMOTL1: Angiomotin-like protein 1

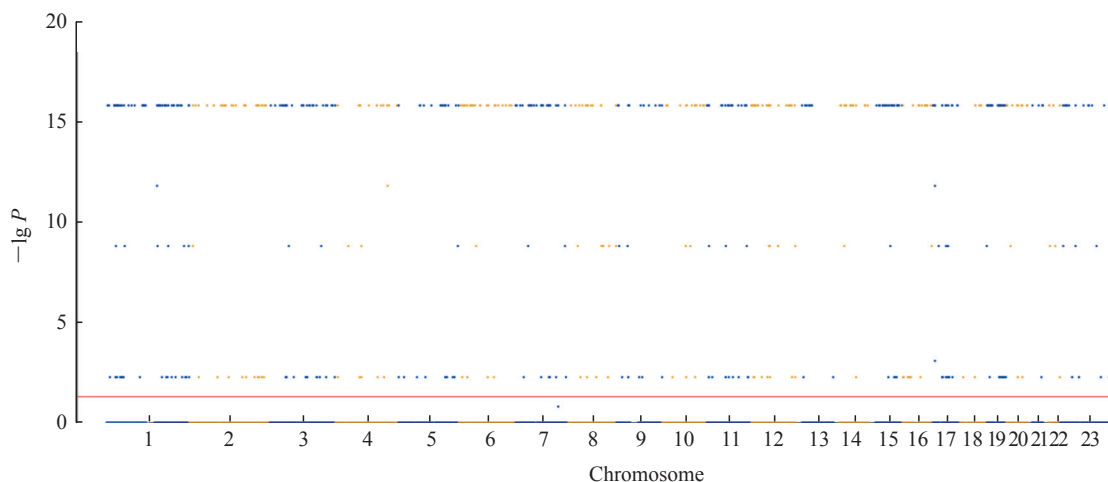


图 2 差异基因突变位点的 Manhattan 图

Fig 2 Manhattan map of differential gene mutation loci

The red line represents P value equals 0.05

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集结果 为了进一步探索突变率差异基因群在卵巢癌中可能参与的生物学功能和信号通路, 我们对其进行了 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 结果发现这些突变率差异基因群在突触前组织、对突触前组织的监管、树突发育、通过质膜黏附分子的细胞黏附、质膜受体复合物、中间丝细胞骨架、角蛋白丝、基于肌动蛋白的细胞投射簇、蛋白质膜锚、

组蛋白去甲基化酶活性、肌动蛋白结合等功能的富集差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见图 3。KEGG 通路富集结果显示, 突变率差异基因群在下列通路中有显著富集, 如肌动蛋白细胞骨架的调节、谷氨酸能突触、三磷酸腺苷结合盒 (adenosine triphosphate-binding cassette, ABC) 运载体、三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环等, 见图 4。

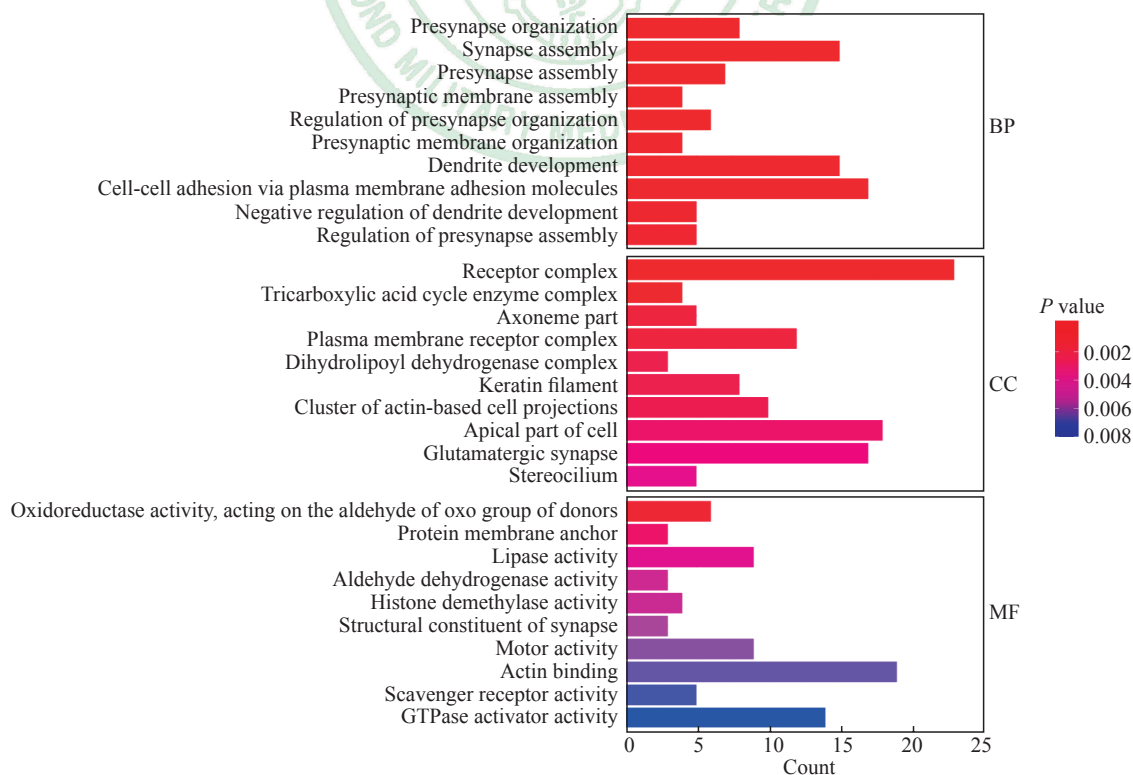


图 3 GO 功能富集结果

Fig 3 Results of GO functional enrichment

GO: Gene ontology; BP: Biological process; CC: Cellular component; MF: Molecular function; GTPase: Guanosine triphosphatase

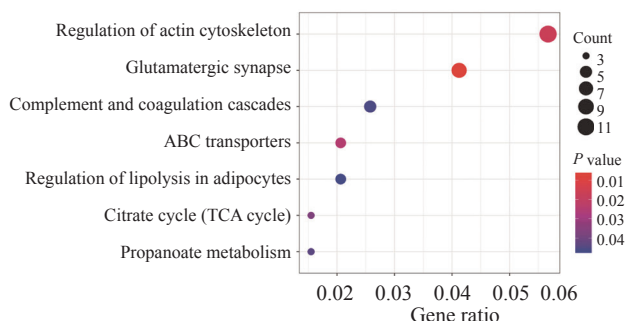


图 4 KEGG 通路富集结果

Fig 4 Enrichment results of KEGG pathway

KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes; ABC: Adenosine triphosphate-binding cassette; TCA: Tricarboxylic acid

3 讨论

我国是卵巢癌的高发地区之一,每年至少有 5 万名女性确诊为卵巢癌且至少有 2 万名女性死于卵巢癌^[9]。由于卵巢癌发病的隐匿性,大部分卵巢癌患者确诊时已为晚期,但目前尚难以对卵巢癌采取有效的早期预测和诊断措施,导致其病死率居高不下,成为妇科工作者面临的一大难题^[10]。目前有观点认为,恶性肿瘤的发生、发展遵循着大自然普适的规律即“突变—选择—适应”,大量的体细胞突变基因经历选择、适应最终成为恶性肿瘤的驱动基因,促进恶性肿瘤的发生、发展^[11]。已有肿瘤科研工作者发现体细胞突变基因对恶性肿瘤生物学行为的改变尤其是侵袭性方面有着很大的驱动作用^[12-14]。因此,深入探索原发性卵巢癌与转移性卵巢癌的突变率差异基因群对于整体了解卵巢癌转移状态下的驱动基因群和信号通路的动态变化具有十分重要的意义。

大量研究证实基因突变在卵巢癌的侵袭转移中发挥作用。Hu 等^[12]发现 *TP53* 突变可以通过调节脂质代谢促进卵巢癌向网膜转移;Ren 等^[13]也有类似发现,他们发现 *TP53* 突变可以通过调节肿瘤分化、转移和对类固醇激素的反应来促进上皮性卵巢癌的进展;还有研究者甚至发现乳腺癌易感基因 1/2 (breast cancer susceptibility gene 1/2, *BRCA1/2*) 突变状态直接影响卵巢癌是否发生脑转移^[15-16];一些肿瘤科研人员通过实验证明转移性浆液性上皮性卵巢癌可能与视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, *RB*) 基因、*p53* 和 *BRCA1* 或 *BRCA2* 的干扰协同诱导密切相关^[17]。然而这些研究也仅仅是从单个或几个基因层面研究基因突变

与卵巢癌转移的内在生物学联系,从整体层面、基因群层面把控基因突变和卵巢癌转移的研究尚待开展。

本研究借助目前关于癌症体细胞突变最大的公共数据库 COSMIC 数据库,通过大数据挖掘筛选原发性卵巢癌和转移性卵巢癌之间突变率差异有统计学意义的基因群,前 10 个差异突变基因为 *TMPRSS13*、*GBF1*、*FOSL2*、*MAML3*、*KRT8*、*EYS*、*RIMBP2*、*VPS13B*、*ZNF669*、*MUC12*。经查阅文献,部分基因在卵巢癌生物学行为中的作用已经被研究,如 Li 等^[18]发现 lncRNA-UCA1 通过调节 miRNA-143/*FOSL2* 信号通路介导卵巢癌细胞对顺铂的抵抗。有意思的是有研究者已经发现 *FOSL2* 在结肠癌转移中发挥促进作用^[19]。本研究发现 *FOSL2* 在转移性卵巢癌中的突变率高于原发性卵巢癌,基于前人的研究,*FOSL2* 是否在卵巢癌转移中发挥促进作用十分值得研究。Onishi 等^[20]通过实验证实靶向沉默重组信号结合蛋白 Jκ (recombination signal binding protein for immunoglobulin-κ-J region, *RBPJ*)、*MAML3* 后,非小细胞肺癌的增殖侵袭活性明显降低,并且更为重要的是已经有研究者发现 *MAML3* 在恶性肿瘤转移中扮演着重要角色,如 Li 等^[21]通过细胞实验技术证明 miRNA-2392 通过靶向 *MAML3* 和沃尔夫-赫施霍恩综合征 1 (Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1, *WHSC1*) 基因抑制胃癌的转移与上皮间质转化。这些研究既支持了本研究的可靠性、科学性,又从创新性的角度为未来卵巢癌转移机制研究和分子标志物研究提供了借鉴与思路。

本研究对原发性卵巢癌和转移性卵巢癌之间突变率显著差异基因群进行了 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,以获知其主要产生生物学功能的 GO 功能和 KEGG 通路。在 GO 功能层面,我们发现这些差异突变基因主要显著富集在突触前组织、树突发育、通过质膜黏附分子的细胞黏附、中间丝细胞骨架、基于肌动蛋白的细胞投射簇、蛋白质膜锚、肌动蛋白结合等功能上;在 KEGG 通路层面,我们发现肌动蛋白细胞骨架的调节、ABC 运载体、谷氨酸能突触、TCA 循环等重要通路均有差异体细胞突变基因的富集,结果提示筛选出的突变率差异基因群可能通过这些重要功能、通路,调控卵巢癌细胞转移、侵袭。

综上所述,本研究借助于 COSMIC 数据库,完成了原发性卵巢癌和转移性卵巢癌两类组织样本突变率差异体细胞基因群的筛选及其 GO 功能和 KEGG 通路的挖掘,为卵巢癌转移调控机制研究提供了一些参考与借鉴,这些差异基因群有可能作为卵巢癌诊治的标志物和治疗靶点应用于临床。

[参考文献]

- [1] 李克敏,宋亮,尹如铁. 2017 年第 4 版 NCCN 卵巢癌临床实践指南解读[J]. 华西医学,2018,33:398-402.
- [2] 王欣. 联合用药对卵巢癌晚期患者的疗效观察[J]. 中国城乡企业卫生,2019,34:113-114.
- [3] SMITH R A, ANDREWS K S, BROOKS D, FEDEWA S A, MANASSARAM-BAPTISTE D, SASLOW D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 297-316.
- [4] 王英. EGFR、COX-2、Caspase-3、Bcl-2 及 MMP 与卵巢癌患者化疗耐药的关系[J]. 实用癌症杂志, 2018,33:721-723,727.
- [5] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 280-304.
- [6] 何松原,雷开键. A549 和 SK-OV-3 细胞株中 CD44v6、整合素 $\alpha v \beta 3$ 、EGFR 及 E-钙黏素的表达差异与远处转移关系[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30:225-228.
- [7] 张婧. WAVE1 在上皮性卵巢癌恶性行为中的作用及其机制的初步研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2013.
- [8] PETLJAK M, ALEXANDROV L B, BRAMMELD J S, PRICE S, WEDGE D C, GROSSMANN S, et al. Characterizing mutational signatures in human cancer cell lines reveals episodic APOBEC mutagenesis[J/OL]. Cell, 2019, 176: 1282-1294.e20. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.012.
- [9] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, ZHANG S, ZENG H, BRAY F, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [10] KOPPER O, DE WITTE C J, LÖHMUSSEAR K, VALLE-INCLAN J E, HAMI N, KESTER L, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity[J]. Nat Med, 2019, 25: 838-849.
- [11] ROZHOK A, DEGREGORI J. A generalized theory of age-dependent carcinogenesis[J/OL]. Elife, 2019, 8. pii: e39950. doi: 10.7554/eLife.39950.
- [12] HU J, LIU Z, WANG X. Does *TP53* mutation promote ovarian cancer metastasis to omentum by regulating lipid metabolism?[J]. Med Hypotheses, 2013, 81: 515-520.
- [13] REN Y A, MULLANY L K, LIU Z, HERRON A J, WONG K K, RICHARDS J S. Mutant *p53* promotes epithelial ovarian cancer by regulating tumor differentiation, metastasis, and responsiveness to steroid hormones[J]. Cancer Res, 2016, 76: 2206-2218.
- [14] MIRCETIC J, DIETRICH A, PASZKOWSKI-ROGACZ M, KRAUSE M, BUCHHOLZ F. Development of a genetic sensor that eliminates *p53* deficient cells[J/OL]. Nat Commun, 2017, 8: 1463. doi: 10.1038/s41467-017-01688-w.
- [15] STASENKO M, CYBULSKA P, FEIT N, MAKKER V, KONNER J, O'CEARBHAILL R E, et al. Brain metastasis in epithelial ovarian cancer by *BRCA1/2* mutation status[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154: 144-149.
- [16] ROOT K, ARMAGHANY T. Solitary brain metastasis in a patient with ovarian cancer with *BRCA2* mutation[J/OL]. J Clin Oncol, 2012, 30: e239-e240. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5919.
- [17] SZABOVA L, YIN C, BUPP S, GUERIN T M, SCHLOMER J J, HOUSEHOLDER D B, et al. Perturbation of Rb, p53, and Brca1 or Brca2 cooperate in inducing metastatic serous epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2012, 72: 4141-4153.
- [18] LI Z, NIU H, QIN Q, YANG S, WANG Q, YU C, et al. LncRNA UCA1 mediates resistance to cisplatin by regulating the miR-143/FOSL2-signaling pathway in ovarian cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 92-101.
- [19] LI S, FANG X D, WANG X Y, FEI B Y. Fos-like antigen 2 (FOSL2) promotes metastasis in colon cancer[J]. Exp Cell Res, 2018, 373(1/2): 57-61.
- [20] ONISHI H, ICHIMIYA S, YANAI K, UMEBAYASHI M, NAKAMURA K, YAMASAKI A, et al. RBPJ and MAML3: potential therapeutic targets for small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38: 4543-4547.
- [21] LI J, LI T, LU Y, SHEN G, GUO H, WU J, et al. MiR-2392 suppresses metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting *MAML3* and *WHSC1* in gastric cancer[J]. FASEB J, 2017, 31: 3774-3786.

[本文编辑] 商素芳