

CHD5 在恶性肿瘤中的研究进展

苑萌萌, 贾丁柔, 高雪慧, 张志刚

沧州市人民医院, 河北 沧州 061000

【摘要】 染色质结构域解螺旋酶 DNA 结合 5 (CHD5) 位于 1p36.3, 首次被发现于神经母细胞瘤中一个频繁缺失的区域, 是染色质重塑家族 CHD 家族中的第五个成员, 通过核小体重塑以及形成去乙酰化复合体从而调节特定基因的转录。CHD5 已被确定在多种恶性肿瘤中发挥抑癌基因的作用。有研究表明, CHD5 在神经母细胞瘤及其他恶性肿瘤中常通过启动子区超甲基化而表达下调, 其表达降低与不良临床表现及预后密切相关。本文主要围绕 CHD5 在恶性肿瘤中的作用进行综述, 旨在为今后的研究提供理论依据。

【关键词】 染色质结构域解螺旋酶 DNA 结合 5; 甲基化; 神经母细胞瘤; 恶性肿瘤

【中图分类号】 R730.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)13-1973-04

Roles of CHD5 in malignant tumors. YUAN Meng-meng, JIA Ding-rou, GAO Xue-hui, ZHANG Zhi-gang. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, CHINA

【Abstract】 Chromodomain helicase DNA binding protein 5 (CHD5), located on 1p36, was first identified in a region of frequent deletion in neuroblastomas. CHD5 is the fifth member of a family of chromatin remodeling proteins, and it probably functions by forming a nucleosome remodeling and deacetylation complex that regulates the transcription of particular genes. CHD5 has been identified as a tumor suppressor gene (TSG) in many malignant tumors. CHD5 is frequently down-regulated through promoter hypermethylation, and its decreased expression is associated with unfavorable clinical and biological features as well as outcome in neuroblastomas and many other tumor types. This review mainly focuses on the structural characteristics and the role of CHD5 in malignant tumors, aiming to provide a theoretical basis for future clinical research.

【Key words】 CHD5; Methylation; Neuroblastoma; Malignant tumors

近年来,随着社会经济的快速发展,人口老龄化、工业化、城市化进程的加快,生活方式改变等原因,恶性肿瘤发病率日益增高,已成为危害人类健康的主要原因。据估算,2024年美国将有2 001 140例新诊断恶性肿瘤患者,且有611 720例患者死于恶性肿瘤^[1]。

最近的研究表明,染色质重塑在肿瘤发生中起着重要作用。染色质结构域解螺旋酶 DNA 结合 5 (chromodomain helicase DNA binding protein 5, CHD5) 位于 1p36.3 区域,是 CHD 家族成员之一,与 CHD3、CHD4 为同源^[2]。CHD5 作为一个在 2003 年首次发现的肿瘤抑制基因,在多种恶性肿瘤中发挥重要作用。本文主要从 CHD5 的表达与组织分布、在神经系统恶性肿瘤、血液系统恶性肿瘤以及其他恶性肿瘤中的作用与意义进行综述,旨在为今后的研究提供理论依据。

1 CHD5 概述

CHD5 是 CHD (chromodomain-helicase-DNA binding) 蛋白家族的第五位,根据结构特征和序列同源

性,这些蛋白可分为三个亚家族:CHD1 和 CHD2、CHD3-CHD5、CHD6-CHD9。第一和第二亚家族都是潜在的肿瘤抑制因子,它们的失活有助于多种癌症的发生发展。CHD1 纯合缺失是前列腺癌中最常见的突变之一。在前列腺癌细胞中,利用 CRISPR-Cas9 技术敲除 CHD1,PHD2 表达下调,缺氧相关通路上的基因上调,尤其是缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α),从而促进血管生成和糖酵解^[3]。CHD2 基因突变与慢性/急性淋巴细胞白血病有关^[4-6],CHD2 抑制巨核细胞分化,促进细胞增殖^[7],也可以预防乳腺癌的发生^[8-9]。第二亚家族的蛋白质不能与 DNA 直接结合,必须与转录因子或其他 DNA 结合蛋白相互作用来调节转录。CHD3 可与类泛素特异性蛋白酶 1 (SUMO-specific protease 1, SENP1) 相互作用,共同调控多个基因的表达^[10]。CHD4 与胃癌的发生发展密切相关。有研究表明,CHD4 低表达是胃癌进展的独立危险因素^[11],胃癌组织中 CHD4 表达上调,通过 MEK/ERK 信号通路诱导药物外排,导致耐药^[12]。在第二类

基金项目:2023年度河北省医学科学研究课题计划(编号:20232091)。

第一作者:苑萌萌(1991—),女,硕士,主管检验师,主要研究方向:遗传学、肿瘤学。

通讯作者:张志刚(1974—),男,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:病理学、恶性肿瘤,E-mail:zhzhg001518@126.com。

亚家族成员中,CHD5 是研究得最充分的蛋白质,与多种肿瘤的发生有关。CHD5 的 N 端有成对的 PHD 结构域,并通过 PHD 结构域与组蛋白 3 结合,PHD 结构域的失活会破坏其与组蛋白 3 的结合,从而影响对靶基因的调节,对肿瘤抑制也至关重要。第三类亚家族在癌症领域尚未得到广泛研究,因为它们在临床中主要与发育障碍和神经综合征相关。

2 CHD5 的表达与组织分布

CHD5 优先表达于神经系统(脑、脊髓,交感神经节)和睾丸,而 CHD3 和 CHD4 的表达无明显的组织特异性。在神经系统中,CHD5 在成熟的神经元细胞中表达量最高,而在胶质细胞始终呈阴性。CHD5 也是精子正常发生和精子染色质凝聚所必需的,有研究显示 CHD5 纯合缺失的雄性小鼠不育^[13],因此,CHD5 在神经系统和睾丸组织中选择性表达也表明 CHD5 可能在这些组织中具有独特的功能。

有研究从 TCGA、GTEx、CCLE 数据库中检索了 CHD5 在癌症及正常对照组织中的表达差异情况,结果显示,CHD5 在 25 种癌症组织中表达显著下调,包括:胶质母细胞瘤(GBM)、脑胶质瘤(Glioma)、低级别神经胶质瘤(LGG)、子宫内膜癌(UCEC)、乳腺浸润性癌(BRCA)、宫颈鳞癌和腺癌(CESC)、肺腺癌(LUAD)、食管癌(ESCA)、胃和食管癌(STES)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、混合肾癌(KIPAN)、结肠癌(COAD)、结直肠癌(COADREAD)、前列腺腺癌(PRAD)、胃腺癌(STAD)、肾透明细胞癌(KIRC)、肺鳞癌(LUSC)、高危肾母细胞瘤(WT)、皮肤黑色素瘤(SKCM)、膀胱尿路上皮癌(BLCA)、甲状腺癌(THCA)、卵巢癌(OV)、睾丸癌(TGCT)、子宫癌肉瘤(UCS)、肾上腺皮质癌(ACC);在 5 种癌症组织中表达显著上调,包括:头颈部鳞状细胞癌(HNSC)、急性淋巴白血病 ALL、急性髓系白血病(LAML)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 PCPG 和胆管癌(CHOL)^[14]。进一步研究发现 CHD5 在大多数癌细胞中表达下调,却在 SCLC-21H(肺)、U-2 OS(骨)和 T-47d(乳腺)癌细胞系中表达较高,且组织病理学研究表明 CHD5 主要表达于大脑,且在细胞中的定位显示是在核质和核斑^[14]。

CHD5 通过 p19^{Arf}/p53 通路和 p16^{Ink4a}/Rb 调控细胞增殖、衰老和凋亡^[15-16]。当 1p36 杂合缺失时,剩余的等位基因表达极低或不表达。事实上,剩余的等位基因很少发生突变,这也就表明它是通过表观遗传机制在转录上沉默的。有研究在不同癌症组织中检测 CHD5 家族的甲基化状态,结果显示 CHD5 启动子区甲基化程度最高^[17]。因此,CHD5 常因启动子区超甲基化而表达下调或沉默。还有研究表明 miR-211 等 miRNAs 能与 CHD5 的 3'-UTR 结合,用 miR-211 过表达载体转染结肠癌细胞,可显著降低 CHD5 的表达^[18]。在结肠

癌细胞系中过表达 CHD5,细胞增殖明显受到抑制,而转染 miR-211 可以恢复细胞的增殖^[19]。miR-101 也可以与 CHD5 的 3'-UTR 结合来抑制 CHD5 的表达。在人脐静脉内皮细胞中,miR-101 过表达可显著促进细胞凋亡并抑制细胞迁移。CHD5 的沉默也同样能诱导人脐静脉内皮细胞凋亡并抑制细胞迁移^[20]。

3 CHD5 与恶性肿瘤的关系

3.1 CHD5 与神经系统恶性肿瘤

3.1.1 神经母细胞瘤 神经母细胞瘤是一种来自交感神经系统常见且致命的肿瘤,在儿童肿瘤中发生率为 8%~10%,占儿童癌症死亡病例的 15%。神经母细胞瘤在生物学和临床特征及预后上均表现出明显的异质性。例如,发病年龄<12 个月的神经母细胞瘤通常会自发消退或成为良性神经节神经瘤。相反,大多数>18 岁的神经母细胞瘤常具有侵袭性,且预后不良^[21]。CHD5 的发现主要在神经母细胞瘤频发缺失的 p36 区段,并被定义为 TSG,后续又有更多的证据证明这一点。然而,在 1p36 上发现的还有其他肿瘤抑制基因,也可能在神经母细胞瘤发病过程中发挥重要作用,包括 CAMTA1、miR-34a、KIF1B β 、CASZ1 和 ARID1A。在 1 p36 缺失的神经母细胞瘤细胞系中,CHD5 启动子区甲基化严重,尤其是在 -780 和 -450 之间。此外,CHD5 的表达可以通过甲基转移酶抑制剂恢复。在神经母细胞瘤中,CHD5 过表达能抑制细胞增殖和肿瘤生长^[22],还能抑制肿瘤的转移^[23],CHD5 过表达时,转移抑制基因优先表达上调。有研究对 CHD5 过表达的神经母细胞瘤细胞系进行全基因组 mRNA 测序,结果显示与转移相关的基因或基因集表达降低。在小鼠体内静脉注射过表达 CHD5 的神经母细胞瘤细胞系,发生骨髓和肝脏转移减少或延迟。

3.1.2 胶质瘤 胶质瘤是脑部最常见的原发性肿瘤,占中枢神经系统恶性肿瘤的 81%。它们通常起源于胶质细胞或前体细胞,并发展为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤或少星形细胞瘤。迄今为止很少有药物被 FDA 批准用于治疗胶质瘤,因为血脑屏障,大多数抗肿瘤药物都无法进入大脑发挥作用。CHD5 是神经发育所必需的,表达水平与肿瘤免疫浸润和肿瘤微环境有关,尤其是在胶质瘤中,其低表达与胶质瘤患者预后较差相关。siRNA 介导的 CHD5 下调促进了胶质瘤细胞体外增殖和迁移。在胶质瘤中,CHD5 的表达与年龄呈正相关。在多形性胶质细胞瘤中,CHD5 的表达是性别依赖的,且在胶质瘤不同阶段表达有显著差异^[14]。此外,肿瘤微环境、肿瘤突变负荷、微卫星缺失和免疫浸润可能导致肿瘤中 CHD5 表达失调,说明 CHD5 可能在抗肿瘤免疫中发挥重要作用,因此,有研究表明,CHD5 很可能是胶质瘤免疫治疗的潜在治疗靶点。

3.2 CHD5与血液系统恶性肿瘤 吴明彩等^[24]在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者骨髓中发现CHD5基因甲基化水平(39.06%)明显高于对照组(6.67%),且CHD5基因甲基化与染色体核型分化显著相关($P < 0.01$)。在AML患者中,CHD5的mRNA表达降低,p19^{Arf}、p53和p21^{Cip1}的mRNA和蛋白均表达降低。在慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)细胞系KU812、K562和KBM5中,CHD5表达明显低于正常骨髓细胞^[25]。CHD5过表达可增强p21和cdc2的磷酸化水平,降低了Cyclin B1、抗凋亡蛋白Bcl-2的蛋白水平;CHD5在细胞增殖、细胞周期阻滞和细胞凋亡等方面具有抗肿瘤作用。在肿瘤异种移植裸鼠模型中,CHD5表达增加能显著抑制肿瘤生长。

3.3 CHD5与其他恶性肿瘤

3.3.1 乳腺癌 Wu等^[26]分析了CHD5在乳腺癌中的作用。55例乳腺癌肿瘤患者中,只有1例患者发生基因突变,但伴有频繁的基因组缺失和启动子区超甲基化。乳腺癌中CHD5 mRNA和蛋白表达均降低,CHD5 mRNA表达降低与甲基化、淋巴结转移相关,且CHD5表达缺乏与肿瘤分期升高、ER/ pr 阴性、HER2阳性、远处转移及患者生存率降低有显著相关性。体内外实验都表明,CHD5能抑制乳腺癌细胞增殖。还有研究表明,CHD5与乳腺癌软脑膜转移显著相关^[27]。软脑膜转移是预后极差的一种乳腺癌晚期并发症,患者临床表现缺乏特异性,主要表现为神经受累的相应症状。乳腺癌脑转移手术后发生软脑膜转移的风险尤其高。有研究通过对10例乳腺癌脑转移术后出现软脑膜转移的患者进行全外显子组测序分析,结果显示,9例患者检测到CHD5基因改变,其中4例检测到非同义突变,5例检测到拷贝数缺失;9例患者CHD5蛋白表达缺失,1例患者表达降低;脑转移伴软脑膜转移患者中CHD5基因改变的频率显著高于原发性乳腺癌(2.3%)和乳腺癌脑转移患者(0)。

3.3.2 肺癌 Zhao等^[28]检测肺癌组织和肺癌细胞系中CHD5的表达情况,发现这与启动子区超甲基化有关,且在肺癌细胞系A549和H1299中过表达CHD5,能促进细胞增殖,表明CHD5在肺癌中可能是一个肿瘤抑制基因。Baykara等^[29]为探讨CHD5在非小细胞肺癌中的可能作用,通过qRT-PCR方法检测了59例非小细胞肺癌患者CHD5 mRNA的表达水平,发现其中17例(39.5%)患者CHD5表达下调,24例(55.8%)患者CHD5表达上调,16例(27.1%)患者不表达;在12例(24%)患者中发现启动子区甲基化,而剩余的38例(76%)患者中未发现甲基化,表明CHD5的表达下调与启动子区甲基化无关,这可能是由不同的表达遗传沉默机制导致。Lv等^[30]在Oncomine数据库中检索发现,CHD家族的9个成员在肺癌组织及正常肺组织中表达均存在差

异,其中CHD4/6/7/8在多个数据集中显著上调,而CHD1/2/3/9表达下调。具体来说,在三个数据队列中,CHD4基因表达水平显著上调(Fold Change分别为1.513、1.744、1.75)。同样,CHD5在肺癌(fold change=8.841)和小细胞肺癌(fold change=6.562)两种亚型中表达水平也显著上调^[30];其还发现,507例肺腺癌患者中,188例(37%)CHD基因发生改变;有近1/4的患者中检测到两种或更多的基因改变。值得注意的是,CHD5、CHD6、CHD7和CHD8是四个最常改变的基因(分别为7%、8%、10%和7%)。

3.3.3 结直肠癌 Mokarram等^[31]研究了102例结直肠癌患者的一组癌症候选基因(candidate cancer genes, CAN genes)的甲基化状态,基因的高甲基化可以被认为是结肠癌发生的标志。他们共研究了51名伊朗人(白人群体)和51名非洲裔美国人(黑人群体)的CAN基因启动子区甲基化状态。非洲裔美国人癌症患者的CHD5启动子甲基化状态(78%)明显高于伊朗患者(47%)。在过表达miRNA-211人结肠癌细胞中,CHD5的表达受到抑制,从而促进癌细胞生长。Zhu等^[19]检测685例结肠癌患者miR-211的基因型,发现miR-211的C/T SNP可通过上调CHD5抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭;miR-211 rs187960998位点的SNP与结肠癌患者的肿瘤大小、转移和肿瘤分化相关。

3.3.4 肝癌 肝癌患者中CHD5甲基化水平明显高于对照组患者,且mRNA水平明显降低,CHD5与肝癌的发生率及严重程度有关^[32]。还有研究表明,SLC16A1-AS1通过靶向miR-301b-3p/CHD5轴在肝癌中发挥抑瘤作用^[33],这可能是一种有希望的诊断生物标志物,为肝癌患者提供有希望的治疗。Lnc RNA SLC16A1-AS1在肝癌组织和细胞中表达明显下调^[33]。SLC16A1-AS1过表达抑制肝癌细胞增殖、侵袭和上皮-间质转化过程,促进细胞凋亡。此外,SLC16A1-AS1被证实可以增强肝癌细胞的放射敏感性。

3.3.5 胃癌 Hashimoto等^[34]通过免疫组化的方法检测了154例胃癌患者CHD5的表达,发现37%的患者呈低表达,且生存期明显缩短,并且与淋巴浸润显著相关。Cox多因素分析显示,CHD5是与年龄和pN状态相关的独立预后因素。在CHD5低表达的胃癌细胞中,CHD5表达上调可显著降低细胞的增殖、迁移和侵袭。由于CHD5是调节多种癌症相关靶点,其表达极可能成为胃癌患者良好预后的生物标志物。

4 结语

CHD家族是ATP依赖性染色质重塑复合物的一个亚家族,可以利用ATP水解产生的能量调节核小体的间距和转录因子的通路。此外,CHD家族的失活与多种人类癌症有关,CHD5作为研究最为广泛的一个

成员,主要是通过基因缺失或表观遗传学调控致其表达沉默,被认为是肿瘤抑制基因,且在某些特定的癌症中有望成为新的生物标志物或新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] Thompson PM, Gotoh T, Kok M, et al. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system [J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 1002-1011.
- [3] Wang Y, Qian Y, Yang W, et al. CHD1 deletion stabilizes HIF1 α to promote angiogenesis and glycolysis in prostate cancer [J]. *Asian J Androl*, 2023, 25(2): 152-157.
- [4] Rodriguez D, Bretones G, Quesada V, et al. Mutations in CHD2 cause defective association with active chromatin in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(2): 195-202.
- [5] Ten HE, Sewastianik T, Yin S, et al. *In Vivo* modeling of CLL transformation to richter syndrome reveals convergent evolutionary paths and therapeutic vulnerabilities [J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 4(2): 150-169.
- [6] Othman MA, Melo JB, Carreira IM, et al. High rates of submicroscopic aberrations in karyotypically normal acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8: 45.
- [7] Shahin VF, Palau A, Dong W, et al. A regulatory role for CHD2 in myelopoiesis [J]. *Epigenetics*, 2020, 15(6-7): 702-714.
- [8] Russo J, Russo IH. Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer prevention [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2012, 9(1): 3-10.
- [9] Koch JG, Gu X, Han Y, et al. Mammary tumor modifiers in BALB/cJ mice heterozygous for p53 [J]. *Mamm Genome*, 2007, 18(5): 300-309.
- [10] Rodriguez-Castaneda F, Lemma R B, Cuervo I, et al. The SUMO protease SENP1 and the chromatin remodeler CHD3 interact and jointly affect chromatin accessibility and gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(40): 15439-15454.
- [11] Wang Y, Huang X, Wang P, et al. The hsa_circ_0007396-miR-767-3p-CHD4 axis is involved in the progression and carcinogenesis of gastric cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(6): 2885-2902.
- [12] Wu J, Zhou Z, Li J, et al. CHD4 promotes acquired chemoresistance and tumor progression by activating the MEK/ERK axis [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 66: 100913.
- [13] Zhuang T, Hess RA, Kolla V, et al. CHD5 is required for spermiogenesis and chromatin condensation [J]. *Mech Dev*, 2014, 131: 35-46.
- [14] Xu L, Shao F, Luo T, et al. Pan-cancer analysis identifies CHD5 as a potential biomarker for glioma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8489.
- [15] Bagchi A, Mills AA. The quest for the 1p36 tumor suppressor [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2551-2556.
- [16] Bagchi A, Papazoglu C, Wu Y, et al. CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36 [J]. *Cell*, 2007, 128(3): 459-475.
- [17] Mulero-Navarro S, Esteller M. Chromatin remodeling factor CHD5 is silenced by promoter CpG island hypermethylation in human cancer [J]. *Epigenetics*, 2008, 3(4): 210-215.
- [18] Cai C, Ashktorab H, Pang X, et al. MicroRNA-211 expression promotes colorectal cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* by targeting tumor suppressor CHD5 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29750.
- [19] Zhu L, Wang R, Zhang L, et al. rs187960998 polymorphism in miR-211 prevent development of human colon cancer by deregulation of 3'UTR in CHD5 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 405-412.
- [20] Cao S, Li L, Geng X, et al. The upregulation of miR-101 promotes vascular endothelial cell apoptosis and suppresses cell migration in acute coronary syndrome by targeting CDH5 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9): 3320-3328.
- [21] Shao F, Wang Z, Wang S. Identification of MYCN-related gene as a potential biomarker for neuroblastoma prognostic model by integrated analysis and quantitative real-time PCR [J]. *DNA and Cell Biology*, 2021, 40(2): 332-347.
- [22] Fujita T, Igarashi J, Okawa ER, et al. CHD5, a tumor suppressor gene deleted from 1p36.31 in neuroblastomas [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(13): 940-949.
- [23] Laut AK, Dorneburg C, Furstberger A, et al. CHD5 inhibits metastasis of neuroblastoma [J]. *Oncogene*, 2022, 41(5): 622-633.
- [24] Wu MC, Jiang M, Dong T, et al. Methylation of CHD5 gene promoter regulates p19Arf/p53/p21Cip1 pathway to facilitate pathogenesis of acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(4): 1001-1007.
- 吴明彩, 蒋明, 董婷, 等. CHD5 基因启动子甲基化调控 p19-(Arf)/p53/p21-(Cip1) 信号通路促进急性髓系白血病发病的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1001-1007.
- [25] Xiong S, Yan Q, Peng Y, et al. Overexpression of chromodomain helicase DNA binding protein 5 (CHD5) inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest and apoptosis in chronic myeloid leukemia [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(2): 768-778.
- [26] Wu X, Zhu Z, Li W, et al. Chromodomain helicase DNA binding protein 5 plays a tumor suppressor role in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(3): R73.
- [27] Otani R, Sadato D, Yamada R, et al. CHD5 gene variant predicts leptomeningeal metastasis after surgical resection of brain metastases of breast cancer [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2023, 163(3): 657-662.
- [28] Zhao R, Yan Q, Lv J, et al. CHD5, a tumor suppressor that is epigenetically silenced in lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 324-331.
- [29] Baykara O, Tansarikaya M, Bulut P, et al. CHD5 is a potential tumor suppressor in non small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Gene*, 2017, 618: 65-68.
- [30] Lv Y, Lin W. Comprehensive analysis of the expression, prognosis, and immune infiltrates for CHD5 in human lung cancer [J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1): 29.
- [31] Mokarram P, Kumar K, Brim H, et al. Distinct high-profile methylated genes in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7012.
- [32] Heidari Z, Asemi-Rad A, Moudi B, et al. mRNA expression and epigenetic-based role of chromodomain helicase DNA-binding 5 in hepatocellular carcinoma [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(7): 665801024.
- [33] Pei S, Chen Z, Tan H, et al. SLC16A1-AS1 enhances radiosensitivity and represses cell proliferation and invasion by regulating the miR-301b-3p/CHD5 axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(34): 42778-42790.
- [34] Hashimoto T, Kurokawa Y, Wada N, et al. Clinical significance of chromatin remodeling factor CHD5 expression in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 1066-1073.

(收稿日期:2024-03-05)