



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200814

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/2021101153.pdf>

## 肌球蛋白轻链9在恶性肿瘤中的研究进展

游伊梦, 刘庭波, 沈建箴

(福建省血液病研究所, 福建省血液病学重点实验室, 福建医科大学附属协和医院血液科, 福州 350001)

**[摘要]** 肌球蛋白轻链9(myosin light chain 9, MYL9)是组成肌球蛋白的调节性轻链, 其在细胞收缩、增殖与侵袭等不同生物学过程中发挥重要作用。该基因在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、恶性黑色素瘤等多种不同类型恶性肿瘤中均有异常表达, 且往往与不良预后密切相关, 其表达的临床意义根据癌组织的不同而不同。MYL9作为分子标志物和潜在的靶标, 在恶性肿瘤的早期诊断、预后预测以及靶向治疗中将具有极大的临床应用价值。

**[关键词]** 肌球蛋白轻链9; 恶性肿瘤; 分子标志物

## Research progress in myosin light chain 9 in malignant tumors

YOU Yimeng, LIU Tingbo, SHEN Jianzhen

(Fujian Institute of Hematology; Fujian Provincial Key Laboratory on Hematology; Department of Hematology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

### ABSTRACT

Myosin light chain 9 (MYL9) is a regulatory light chain of myosin, which plays an important role in various biological processes including cell contraction, proliferation and invasion. MYL9 expresses abnormally in several malignancies including lung cancer, breast cancer, prostate cancer, malignant melanoma and others, which is closely related to the poor prognosis, but the clinical significance for its expression varies with different types of cancer tissues. Further elucidating the molecular mechanism of MYL9 in various types of malignant tumor metastasis is of great significance for cancer prevention and treatment. At the same time, as a molecular marker and potential target, MYL9 may have great clinical value in the early diagnosis, prognosis prediction, and targeted treatment of malignant tumors.

### KEY WORDS

myosin light chain 9; malignant tumor; molecular markers

收稿日期(Date of reception): 2020-10-09

第一作者(First author): 游伊梦, Email: youyimengyym@163.com, ORCID: 0000-0002-4181-4209

通信作者(Corresponding author): 沈建箴, Email: doctorsjz@163.com, ORCID: 0000-0002-8964-611X

基金项目(Foundation item): 福建省科技创新联合基金项目(2019Y9069)。This work was supported by the Joint Funds for the Innovation of Science and Technology, China (2019Y9069).

浸润性生长和远处转移是恶性肿瘤的病理特征,也是其预后差的主要原因。已知恶性肿瘤的侵袭、迁移等恶性生物学行为与细胞自身明显增强的细胞迁移息息相关,这提示与细胞运动相关的分子异常表达都极有可能促发肿瘤的迁移。肌球蛋白是一类ATP依赖型分子马达,对细胞的运动起重要作用。肌球蛋白轻链9(myosin light chain 9, MYL9)是组成肌球蛋白的调节性轻链,其与各种类型的恶性肿瘤的增殖、转移密切相关,这提示MYL9表达异常可能有助于癌变。本文就MYL9的结构、功能及其在各种恶性肿瘤中所发挥的作用,以及基于该基因抗癌的最新研究进展进行总结,以期为进一步深入研究奠定基础。

## 1 肌球蛋白的结构与功能

肌球蛋白是基于肌动蛋白的蛋白质超家族,根据头部运动域的同源性已鉴定出人类总共表达40个肌球蛋白基因,分别代表12类(I、II、III、V、VI、VII、IX、X、XV、XVI、XVIII和XIX类)肌球蛋白<sup>[1]</sup>。不管其来源如何,每个类别都具有N端运动域、“颈部”杠杆臂和C末端尾巴。其中,N端运动域具有极高的同源性,尤其是肌动蛋白和ATP结合的位点高度保守;杠杆臂由1~6个异亮氨酸-谷氨酰胺(isoleucine-glutamine, IQ)基序组成,可通过结合钙调蛋白而放大运动域的构象变化;而C末端尾巴最具多样化,广泛参与蛋白质之间的相互作用,是全酶的调节热点<sup>[2]</sup>。肌球蛋白的分子结构包括重链(myosin heavy chain, MHC)和轻链(myosin light chain, MLC),轻链又分为基础性MLC(MLC I)和调节性MLC(MLC II),其中MHC是运动域,而MLC I起到稳定MHC结构的作用,MLC II主调节肌球蛋白的活性,MHC和MLC结合,形成两个球状的头部和颈部可传递力的杠杆臂,催化ATP水解以促进丝状肌动蛋白的定向运动,即产生肌丝滑动<sup>[3]</sup>。肌球蛋白不仅参与细胞收缩,为细胞运动提供动力,亦在细胞迁移、有丝分裂、细胞器固定、细胞质分裂、信号转导、黏附、物质运输以及组成细胞骨架结构等多种生物学过程中起重要作用。

## 2 MYL9生物学特性

MYL9是组成肌球蛋白的调节性轻链,位于染色体20q11.23,包含4个外显子。迄今为止,已有大量研究<sup>[4-6]</sup>表明MYL9的功能发挥受到MLC激酶和MLC磷酸酶的双重调控,通过Rho同系物家族成员A/Rho

相关蛋白激酶(ras homolog family member A/Rho-associated protein kinase, Rho/ROCK)信号通路对该分子头部/杆部连接处的丝氨酸19(serine 19, Ser19)位点进行快速且局限的磷酸化,以此激活肌球蛋白的运动活性,触发肌丝的组装和作用力的产生,同时,该基因磷酸化促使应力纤维组装和细胞迁移过程中的尾部收缩推进<sup>[6]</sup>。Moreno等<sup>[7]</sup>跟踪观察一对双亲为近亲婚姻的兄妹,该兄妹同患巨膀胱-细小结肠-肠蠕动不良综合征(megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome, MMIHS),表现出胃肠道和泌尿道平滑肌运动障碍以及瞳孔散大的临床症状,随着研究进一步深入,发现患者的MYL9基因外显子4纯合缺失,该基因的纯合缺失破坏了平滑肌中MLC的表达,且阻碍肌动蛋白-肌球蛋白的结合,导致细胞运动和收缩能力大大降低,最终表现为平滑肌收缩不足。MYL9不仅参与平滑肌细胞收缩,还可调控其增殖,实验<sup>[8]</sup>证明该基因的表达依赖于心肌素相关转录因子A(myocardin-related transcription factor-A, MRTF-A),MYL9是MRTF-A的下游靶标,通过Wnt信号通路参与调节平滑肌细胞的增殖和形态变化。在细胞分裂过程中,MYL9与肌球蛋白重链9(myosin heavy chain 9, MYH9)、含IQ基序的GTPase激活蛋白1(IQ motif containing GTPase-activating protein 1, IQGAP1)等相关蛋白在卵裂沟处募集,促进收缩性放线菌素环的形成,从而调节细胞分裂<sup>[9]</sup>。此外,最新研究<sup>[10]</sup>表明MYL9在调节骨骼肌的生长和发育中亦发挥了重要作用,但目前对其作用机制的认识仍十分有限,有待进一步探索。

## 3 MYL9与恶性肿瘤相关性研究

### 3.1 MYL9与肺癌

肺癌是中国最常见以及美国第2常见的恶性肿瘤,作为全球癌症死亡的主要原因之一,约占所有癌症死亡的26%,被列为男性最致命和女性第2致命的癌症<sup>[11]</sup>。尽管近年来肺癌的5年生存率随着时间的推移略有改善,但情况依然不容乐观。在大多数患者中,与肺癌相关的死亡主要是肿瘤转移所致,最常见于骨转移。Xu等<sup>[12]</sup>采用甲基化DNA免疫共沉淀测序技术对肺癌患者进行了循环DNA甲基化分析,发现与健康对照组相比,肺癌患者的MYL9启动子的甲基化程度更高。Sheng等<sup>[13]</sup>分析了402名非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者和231名健康对照者的RNA测序数据,发现在NSCLC组织中MYL9呈低表达。Cai等<sup>[14]</sup>针对肺癌骨转移倾向建立了脊柱转移瘤动物模型,发现与肺癌原始细

胞系相比, MYL9在脊柱转移瘤细胞系的表达明显增强, 至于其与肿瘤细胞分化程度是否相关尚需进一步深入探索。因此, MYL9基因表达下调在肺癌中导致了与癌症相关的表观遗传失控, 说明该基因可作为肺癌易感性与进展的生物标志物。由于异常甲基化的抑癌基因可以通过去甲基化药物重新激活, 故MYL9亦具有成为肺癌有效的靶向治疗的靶标。此外, 近年来放射疗法获得了国内外科学家的大量关注, 经证实辐射对肿瘤免疫反应具有调节作用, 辐射可上调肺癌细胞MYL9的表达水平<sup>[15]</sup>, 这意味着辐射治疗肺癌具有潜在的应用价值。

### 3.2 MYL9与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第3大最常见的恶性肿瘤, 病死率高居第2位, 西化的饮食习惯和久坐的生活方式导致了CRC的发病率持续上升<sup>[16]</sup>。高发病率和高的死亡率迫切要求现代医学寻找更高效的诊疗策略。Qiu等<sup>[17]</sup>研究发现MYL9上调与患者的不良预后相关, 该基因上调使患者的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)明显缩短, 而低表达则延长了患者的生存时间。但Zhu等<sup>[18]</sup>的研究表明MYL9是个抑癌基因, 上调该基因不仅可以抑制肿瘤进展, 并能促使肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)凋亡。近年来, CSCs备受关注, 已有研究<sup>[19]</sup>支持其具有致癌性, 拥有无限增殖的潜能, 并广泛参与肿瘤的侵袭、转移、复发和耐药性等重要环节。高复发率和高异质性决定了其是肿瘤形成的主要死亡原因之一, 因此通过靶向CSCs以达到降低CRC的发病率和限制肿瘤的发展可能会成为有效的抗癌策略<sup>[20]</sup>。但MYL9在CRC中的表达和功能目前仍存在较大的争议, Zhao等<sup>[21]</sup>发现在早期患者中该基因呈高表达。然而, 不可否认的是MYL9与CRC具有不可忽视的联系, 有待进一步的研究加以佐证。

### 3.3 MYL9与乳腺癌

乳腺癌(breast cancer, BC)是全球女性最常见的恶性肿瘤, 雌激素与其发生具有直接关系, 据美国癌症协会<sup>[22]</sup>报道: 近5年内美国乳腺癌发病率呈现逐年递增0.3%的趋势。MRTF-A是受Rho三磷酸鸟苷-肌动蛋白信号转导途径控制的转录因子, 可促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[23]</sup>。He等<sup>[24]</sup>研究MRTF-A在乳腺癌中呈过表达的同时, 发现MYL9亦有显著上调。基于上述研究, 可初步认为MYL9在乳腺癌中具有促肿瘤作用。其作用机制经验证是MRTF-A通过反式激活MYL9的启动子以激活肌球蛋白, 进一步研

究<sup>[25]</sup>发现MRTF-A的促肿瘤活性是通过结合MYL9的基因启动子元件CArG盒来发挥肌球蛋白的运动作用, 增强BC癌细胞的增殖与迁移能力的, 且相较于远端CArG盒, 其与近端CArG盒的结合能力明显增强, 从而再次验证了MYL9调控癌细胞增殖、迁移而参与了BC的发展, 它可能可作为治疗BC的目标靶点。值得一提的是, 雌激素作为影响BC发生、发展的关键因素, 已有证据<sup>[26]</sup>表明雌二醇通过雌激素受体、G蛋白偶联雌激素受体以及磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMPKII)介导MYL9的磷酸化, 从而增强细胞的收缩运动能力, 但其具体机制尚未完全明确, 有待深入挖掘。

### 3.4 MYL9与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是全球癌症相关死亡的第2大原因, 发病率位居第4位, 大约5%的患者在40岁之前被诊断<sup>[27]</sup>。由于影响GC发展的因素很多, 因此寻找有效的关键分子标志物对患者的预后具有重大意义。Jin等<sup>[28]</sup>研究发现相比于癌旁正常组织, GC中MYL9的表达水平显著增加; 在用塞来昔布处理过的癌细胞中, 该基因明显下调, 这说明塞来昔布可能通过靶向该基因发挥抗癌作用, 这可能与胃癌中MYL9在黏着斑和白细胞跨内皮迁移途径(transendothelial migration, TEM)中的显著表达相关。TEM通常在癌症进展过程中被激活, 削弱了机体的抗肿瘤反应。由此可见, MYL9基因表达上调与GC发生、发展密切相关。但MYL9在GC中的作用尚有争议, Gu等<sup>[29]</sup>通过微阵列鉴定出MYL9在GC和正常组织中有差异性表达, 并利用PCR技术验证了该基因在GC中下调。目前国内外涉及MYL9在GC中的功能研究的报道较少, 有待更深入的研究, 但值得肯定的是该基因影响GC的进展, 因此明确其在GC中的表达和功能对其是否能作为GC靶向治疗的新靶点至关重要。

### 3.5 MYL9与肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是人类最常见的恶性肿瘤之一, 病死率位居癌症第4位, 据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)<sup>[30]</sup>报道: 2018年约新发84万例HCC, 死亡约78.2万。目前, HCC的有效治疗在临床中仍然是一大挑战, 其不良预后和高病死率大大增加了临床医师的诊疗难度, 主要归结于以下原因: 1)HCC的



生物学行为复杂, 具有通过门脉系统在肝内转移的特性, 为肿瘤的复发和转移提供了得天独厚的条件; 2) 多数患者确诊时已到达晚期, 往往错过了最佳手术时机, 而放射治疗、化学治疗、肝移植等手段在疗效或实际操作上具有局限性, 难以获得理想的治疗效果; 3) CSCs 参与了肿瘤耐药性、复发和转移等关键生物学行为过程<sup>[31]</sup>。因此, 迫切需要寻找特异性分子标志物, 研发新的靶向药物, 尤其是对于不能通过手术切除肿瘤的患者而言, 将具有十分重大的意义。Shen 等<sup>[32]</sup>在研究转移性 HCC 中发现 MYL9 参与 Rho 三磷酸鸟苷激酶(Ras homolog family-guanosine triphosphate, Rho-GTPases)激活 ROCK 途径, 磷酸化后诱导 HCC 细胞迁移。最新研究<sup>[33]</sup>表明: Rho-GTPases 通路是调节和维持 CSCs 的可塑性和适应性的重要分子途径, 参与各种不同类型癌细胞的运动, 影响癌细胞的侵袭和转移。

### 3.6 MYL9 与其他恶性肿瘤

除上述肿瘤之外, 研究<sup>[34]</sup>发现 MYL9 在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cancer, ESCC)、胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)中表达上调, 并与分化程度呈负相关, 极大地降低了患者的 OS 和 DFS, 往往提示预后不良, 此外 MYL9 的表达随着 GBM 的复发而明显增加。以上研究结果提示 MYL9 是影响 ESCC 与 GBM 治愈后 OS 的独立且重要的危险因素。而在前列腺癌(prostatic cancer, PC)中, MYL9 的表达显著降低, 并与年龄呈正相关, 该基因低表达大大缩短了患者的 OS<sup>[35]</sup>。有趣的是, MYL9 不仅参与 NK 细胞诱导黑色素瘤细胞的死亡过程, 并且因为表达水平的差异使黑色素瘤细胞与 NK 细胞接触后呈现出两种不同的形态: MYL9 上调的黑色素瘤细胞呈扭曲态而缓慢死亡, MYL9 低表达的黑色素瘤细胞则呈圆形而在 98 min 内快速死亡。该发现说明下调 MYL9 可能有助于基于 NK 细胞的免疫疗法的疗效<sup>[36]</sup>。尽管 MYL9 在多种恶性肿瘤中均有异常表达的证据, 但具体的机制尚未阐明, 需进一步鉴定不同类型恶性肿瘤中该基因发挥作用的相关途径, 这将有助于提高其作为抗肿瘤药物的分子标志物的潜力。

## 4 MYL9 在抗肿瘤治疗中的进展

细胞迁移是造成恶性肿瘤转移的关键, 肿瘤细胞在 Ser-19 位点磷酸化 MYL9 以激活肌球蛋白 II, 使其与肌动蛋白相互作用, 促发细胞运动。肌球蛋白的调节亚基活性主要是由 MYL9 的 N 末端受乙酰化和甲基化的双重修饰所调控, 这两种翻译后修饰(post-

translational modification, PTM)差异地影响 MYL9 的功能。Nevitt 等<sup>[37]</sup>研究发现: N $\alpha$ -乙酰化促进 MYL9 作为细胞骨架调节剂的细胞质作用及其在 Ser-19 处的磷酸化, 导致细胞骨架动力学增加, 有利于细胞迁移; N $\alpha$ -甲基化则具有抑制作用。这意味着靶向 MYL9 以达到抑制癌细胞的转移可能是抗癌的一大突破点。除了从细胞机械运动角度提出新的抗癌策略外, 亦有学者从抗肿瘤免疫层面着手。Kimura 等<sup>[38]</sup>提出白细胞表面抗原 69(cluster of differentiation 69, CD69)-MYL9 系统参与调节免疫应答, 且证明炎症时血管受损、血小板活化并产生 MYL9 网络结构以及各种凝血因子, 血小板与白细胞纠缠在 MYL9 网中, MYL9 作为 CD69 的配体可与 CD69 阳性的特异性 T 细胞结合, 促使免疫细胞募集至炎症处, 产生效应细胞因子和趋化因子, 从而有效激活免疫反应。众所周知, 在肿瘤微环境中, 抗原特异性细胞毒性 T 细胞(cytotoxic lymphocytes, CTL)是机体抗肿瘤免疫的重要防线。CD69-MYL9 系统可诱导肿瘤微环境中的效应 T 细胞衰竭, 并削弱抗肿瘤免疫反应。目前认为其可能的作用机制如下: CD69 的表达促进了 CTL 的滞留, 使其受到肿瘤抗原的慢性刺激而导致 T 细胞衰竭; CD69 介导的信号转导直接参与诱导肿瘤浸润 T 细胞衰竭<sup>[39]</sup>。简言之, MYL9 与 CD69 相互作用可有效激活免疫反应, MYL9 网充当着效应 T 细胞迁移的“平台”, 调控 T 细胞迁移和滞留, 诱导肿瘤浸润 T 细胞衰竭, 削弱了抗肿瘤免疫反应。因此, 通过阻断 MYL9 和 CD69 之间的相互作用以减少 CTL 衰竭, 有利于保持较高的抗肿瘤免疫反应, 这意味着抗 MYL9/CD69 可能是癌症免疫疗法的理想治疗靶点, 但仍需更深入的研究以阐明适用的癌症类型。

## 5 结语与展望

目前恶性肿瘤仍是困扰全人类的一大难题, 由于恶性肿瘤易发生侵袭和转移, 导致高复发率和病死率, 因此限制肿瘤细胞转移是抗肿瘤治疗的重要突破口。MYL9 作为肌球蛋白的调节性 MLC, 是激活肌球蛋白运动活性的关键环节, 为细胞运动提供动力。近年来在一些恶性肿瘤中已经发现 MYL9 呈异常表达, 初步阐述了该基因在促进癌细胞的增殖、迁移中发挥了重要作用, 并与不良预后密切相关。MYL9 参与肿瘤细胞侵袭和迁移的作用机制是通过 RhoA/ROCK 信号通路在 MYL9 的 Ser-19 位点进行快速且局限的磷酸化, 这是激活肌球蛋白发挥功能的必要条件。但 MYL9 在各类型肿瘤中的表达和功能不尽一致, 该基因在 BC、HCC、ESCC 和 GBM 中表

达上调,而在肺癌和PC中则是个抑癌基因。需注意的是,该分子在CRC和GC中的表达存在分歧,目前国内外相关研究较少,仍有很大的挖掘空间。

随着当代基因芯片和高通量测序技术的不断发展与成熟,基于mRNA表达水平的基因标记在癌症转移与预后相关方面展现出巨大的潜能。虽然目前国内外针对MYL9抗癌的临床实践经验尚浅,但其作为各类肿瘤治疗的靶标的可能性已得到了越来越多的证据支持,无论是直接靶向MYL9,抑或靶向其上下游的相关分子从而间接靶向MYL9,都将是具有极大应用价值的抗癌手段。根据现有研究,MYL9在多种类型恶性肿瘤中表达上调,参与肿瘤的发生、发展,为癌细胞迁移提供动力,提示MYL9具有作为抗肿瘤靶向治疗的新靶标的极大潜能,这将对改善患者的预后意义重大。而对于部分癌症类型如CRC,该分子低表达与患者较好的预后相关,加之MYL9发挥着抑癌基因的作用,无疑需要进一步的实验以阐明MYL9低表达患者是否对放射治疗或者化学治疗更加敏感。另外,雌激素与乳腺癌密切相关,且对MYL9磷酸化具有正向调节作用,而BC中MYL9过表达且与癌细胞增殖和迁移密切相关。那么靶向MYL9联合阻断雌激素治疗对BC患者(尤其是ER阳性的各期BC患者)是否能取得更好的疗效值得进一步研究。此外,MYL9作为CD69的配体参与诱导肿瘤微环境中的T细胞衰竭,从而削弱抗肿瘤反应。但目前尚不明确靶向MYL9/CD69是否适用于所有类型的恶性肿瘤。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Foth BJ, Goedecke MC, Soldat D. New insights into myosin evolution and classification[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10): 3681-3686.
- [2] Logvinova DS, Levitsky DI. Essential light chains of myosin and their role in functioning of the myosin motor[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2018, 83(8): 944-960.
- [3] Heissler SM, Sellers JR. Kinetic adaptations of myosins for their diverse cellular functions[J]. *Traffic*, 2016, 17(8): 839-859.
- [4] Aguilar-Cuenca R, Llorente-González C, Chapman JR, et al. Tyrosine phosphorylation of the myosin regulatory light chain controls non-muscle myosin II assembly and function in migrating cells[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(13): 2446-2458.
- [5] He WQ, Wang J, Sheng JY, et al. Contributions of myosin light chain kinase to regulation of epithelial paracellular permeability and mucosal homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 993.
- [6] Record J, Malinova D, Zenner HL, et al. Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1[J]. *Blood*, 2015, 126(13): 1527-1535.
- [7] Moreno CA, Sobreira N, Pugh E, et al. Homozygous deletion in MYL9 expands the molecular basis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(5): 669-675.
- [8] Hashemi Gheinani A, Burkhard FC, Rehrauer H, et al. MicroRNA-199a-5p regulates smooth muscle cell proliferation and morphology by targeting WNT2 signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 7067-7086.
- [9] Sundvold H, Sundvold-Gjerstad V, Malerd-Fjeld H, et al. Arv1 promotes cell division by recruiting IQGAP1 and myosin to the cleavage furrow[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(5): 628-643.
- [10] Sitbon YH, Yadav S, Kazmierczak K, et al. Insights into myosin regulatory and essential light chains: a focus on their roles in cardiac and skeletal muscle function, development and disease[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2020, 41(4): 313-327.
- [11] Xing DF, Xu CD, Liao XY, et al. Spatial association between outdoor air pollution and lung cancer incidence in China[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1377.
- [12] Xu W, Lu J, Zhao Q, et al. Genome-wide plasma cell-free DNA methylation profiling identifies potential biomarkers for lung cancer[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 4108474.
- [13] Sheng M, Dong Z, Xie Y. Identification of tumor-educated platelet biomarkers of non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 8143-8151.
- [14] Cai X, Luo J, Yan X, et al. In vivo selection for spine-derived highly metastatic lung cancer cells is associated with increased migration, inflammation and decreased adhesion[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22905-22917.
- [15] Luo L, Lv M, Zhuang X, et al. Irradiation increases the immunogenicity of lung cancer cells and irradiation-based tumor cell vaccine elicits tumor-specific T cell responses in vivo[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 3805-3815.
- [16] Liu X, Wen J, Li C, et al. High-yield methylation markers for stool-based detection of colorectal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(6): 1710-1719.
- [17] Qiu X, Cheng SH, Xu F, et al. Weighted gene co-expression network analysis identified MYL9 and CNN1 are associated with recurrence in colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 2348-2359.
- [18] Zhu K, Wang Y, Liu L, et al. Long non-coding RNA MBNL1-AS1 regulates proliferation, migration, and invasion of cancer stem cells in colon cancer by interacting with MYL9 via sponging microRNA-412-3p[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(1): 101-114.
- [19] Dini V, Belli M, Tabocchini MA. Targeting cancer stem cells: protons versus photons[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1107): 20190225.
- [20] Dou J, Ni Y, He X, et al. Decreasing lncRNA HOTAIR expression inhibits human colorectal cancer stem cells[J]. *Am J*

- Transl Res, 2016, 8(1): 98-108.
- [21] Zhao B, Baloch Z, Ma Y, et al. Identification of potential key genes and pathways in early-onset colorectal cancer through bioinformatics analysis[J]. *Cancer Control*, 2019, 26(1): 1073274819831260.
- [22] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(6): 438-451.
- [23] Kim T, Hwang D, Lee D, et al. MRTF potentiates TEAD-YAP transcriptional activity causing metastasis[J]. *EMBO J*, 2017, 36(4): 520-535.
- [24] He H, Du F, He Y, et al. The Wnt- $\beta$ -catenin signaling regulated MRTF-A transcription to activate migration-related genes in human breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(20): 15239-15251.
- [25] Luo XG, Zhang CL, Zhao WW, et al. Histone methyltransferase SMYD3 promotes MRTF-A-mediated transactivation of MYL9 and migration of MCF-7 breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(1): 129-137.
- [26] Lai S, Collins BC, Colson BA, et al. Estradiol modulates myosin regulatory light chain phosphorylation and contractility in skeletal muscle of female mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(9): E724-733.
- [27] Li J. Gastric cancer in young adults: A different clinical entity from carcinogenesis to prognosis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 9512707.
- [28] Jin GH, Xu W, Sh Y, et al. Celecoxib exhibits an anti-gastric cancer effect by targeting focal adhesion and leukocyte transendothelial migration-associated genes[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2345-2350.
- [29] Gu W, Ren JH, Zheng X, et al. Comprehensive analysis of expression profiles of long non-coding RNAs with associated ceRNA network involved in gastric cancer progression[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2209-2218.
- [30] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [31] Liu F, Wu X, Qian Y, et al. PIK3C3 regulates the expansion of liver CSCs and PIK3C3 inhibition counteracts liver cancer stem cell activity induced by PI3K inhibitor[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 427.
- [32] Shen Y, Bu L, Li R, et al. Expression and biological interaction network of RHOC for hepatic carcinoma with metastasis in PBMC samples[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9117-9128.
- [33] Thomas P, Pranatharthi A, Ross C, et al. RhoC: a fascinating journey from a cytoskeletal organizer to a Cancer stem cell therapeutic target[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 328.
- [34] Kruthika BS, Sugur H, Nandaki K, et al. Expression pattern and prognostic significance of myosin light chain 9 (MYL9): a novel biomarker in glioblastoma[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(10): 677-681.
- [35] Huang YQ, Han ZD, Liang YX, et al. Decreased expression of myosin light chain MYL9 in stroma predicts malignant progression and poor biochemical recurrence-free survival in prostate cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 820.
- [36] Kim JS, Kim B, Lee HK, et al. Characterization of morphological changes of B16 melanoma cells under natural killer cell attack[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 366-371.
- [37] Nevitt C, Tooley JG, Schaner Tooley CE. N-terminal acetylation and methylation differentially affect the function of MYL9[J]. *Biochem J*, 2018, 475(20): 3201-3219.
- [38] Kimura MY, Koyama-Nasu R, Yagi R, et al. A new therapeutic target: the CD69-MyI9 system in immune responses[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 349-358.
- [39] Mita Y, Kimura MY, Hayashizaki K, et al. Crucial role of CD69 in anti-tumor immunity through regulating the exhaustion of tumor-infiltrating T cells[J]. *Int Immunol*, 2018, 30(12): 559-567.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 游伊梦, 刘庭波, 沈建箴. 肌球蛋白轻链9在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(10): 1153-1158. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200814

Cite this article as: YOU Yimeng, LIU Tingbo, SHEN Jianzhen. Research progress in myosin light chain 9 in malignant tumors[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2021, 46(10): 1153-1158. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200814