

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.014

· 综述 ·

CMTM家族的生物学功能及其作用机制

Biological function and mechanism of CMTM family

丁雨 综述; 蒋敬庭 审阅(苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] CMTM家族作为一个新的基因家族,在免疫、生殖等系统以及多种肿瘤的发病机制中起到重要作用。CMTM家族中,CMTM1可影响细胞增殖,导致肿瘤发生;与非小细胞肺癌(NSCLC)患者的化疗耐药和预后有关。CMTM2通过AP-1、CREB通路一定程度上影响HIV-1转录,同时在男性生殖系统中起重要作用。CMTM3等位基因失活或甲基化使其丧失对细胞增殖的负性调控能力,是胃癌独立的预后指标。CMTM4调控细胞周期影响肿瘤细胞增殖,通过对PD-L1的协同保护参与免疫逃逸。CMTM5在许多肿瘤中沉默表达,参与肿瘤发生发展相关的信号通路。CMTM6协同PD-L1参与免疫逃逸,是潜在的免疫治疗靶点。CMTM7在NSCLC中通过Rab5控制EGFR-AKT信号影响肿瘤发展,且与胃癌发展相关。CMTM8通过MARVEL区域影响EGFR和相关信号通路,调控细胞增殖、分化和凋亡等。上述重要发现,为研究肿瘤的发生发展及肿瘤基因治疗提供了新思路。

[关键词] CMTM家族;免疫治疗;预后;肿瘤;基因

[中图分类号] R392.12; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0463-05

趋化因子作为细胞因子在肿瘤、自身免疫病等过程中发挥重要作用,相关产品已进入临床研究,有望为肿瘤治疗提供新药物。人类趋化素样因子超家族(chemokine-like factor, Suppe family 1-8, CKLFSF1-8)的8个新基因,是北京大学人类疾病基因研究中心通过采用反向生物学的技术路线和生物信息学方法在国际上首先提出,因CKLFSF1-8分子结构特点,而被命名为含MARVEL穿膜域的趋化素样因子超家族1-8(CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 1-8, CMTM1-8)。CMTM家族编码的产物在疾病的发生与发展过程中扮演多种角色^[1-2],在男性生殖系统起重要作用,与多种癌症预后有关,且能通过调控细胞周期和信号通路来发挥抗肿瘤免疫作用。CMTM家族的研究已涉及生命科学的各领域,本文就近年来的最新发现进行综述,以期能为肿瘤免疫治疗提供新思路。

1 CMTM的基本结构和功能

CMTM1-8是一种新型的蛋白质家族,将趋化因子和四次穿膜蛋白超家族(transmembrane 4 superfamily, TM4SF)联系在一起,CMTM1-4和CKLF在16号染色体上形成基因簇,而CMTM6-8则在3号染色体上成基因簇形式存在,CMTM5单独定位于14号染色体上,CMTM家族发现最多的就是MARVEL结构域蛋白。SANCHEZ-PULIDO等^[3]提出MARVEL这个概念,包括了4个穿膜区、2个短的细胞内疏水端和2个含有保守残基的细胞外襻,第3穿膜区起始部

位的保守酸性残基对其功能起重要作用,含MARVEL区域的蛋白对调控穿膜和分泌蛋白起至关重要的作用^[4]。CMTM家族编码的产物蛋白可以激活和趋化免疫细胞对肿瘤细胞的增殖和侵袭产生影响,并参与调控细胞的生长发育,揭示CMTM家族在肿瘤发生发展中的重要作用。

2 CMTM分子的基础研究与临床转化

随着对CMTM家族各个成员结构和功能研究的不断深入,人们已经发现其在男性生殖系统中的重要影响,在多种肿瘤发病机制中起重要作用,是非小细胞肺癌、胃癌、肝癌、口腔鳞癌等的预后指标(表

[基金项目] 国家科技支持计划(No.2015BAI12B12);国家自然科学基金资助项目(No.31570877, No.31570908);海外及港澳学者合作研究基金(No.31729901);江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645);江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心资助项目(No. BM2014404)。Project supported by the National Science and Technology Support Project (No. 2015BAI12B12), the National Natural Science Foundation of China (No.31570877, No.31570908), the Hong-Kong and Macao Scholars Cooperative Research Foundation (No. 31729901), the Key Research and Development Plan Special Fundation of Jiangsu Province (No. BE2018645), and the Tumor Immunotherapy Engineering Technology Research Center of Jiangsu Province (No. BM2014404)

[作者简介] 丁雨(1991-),男,硕士生,检验师,主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail:726533502@qq.com

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail:jiangjingting@suda.edu.cn

1),可能是潜在的基因治疗靶点。

2.1 CMTM1

CMTM1 是定位在人类染色体 16q22.1 上的基因, cDNA 测序检测出 CMTM1 至少含有 23 种选择性拼接的亚型, 被命名为 CMTM1_v1-v23。CMTM1_v17 是众多剪切体中主要表达形式之一^[5], 是一个富含亮氨酸并在其 N 段形成多个亮氨酸拉链样结构域的蛋白。检测 CMTM1_v17 在正常前列腺组织及肺癌等多种肿瘤组织中广泛表达, 但在其他正常组织中不表达, CMTM1_v17 可能通过促进细胞恶性增殖导致

肿瘤发生^[2]。SI 等^[6]对接受化疗后的 78 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者进行统计分析, 发现 CMTM1_v17 的表达与接受辅助化疗的早期 NSCLC 患者的化疗耐药和不良预后有显著的相关性。CMTM1_v17 的高表达可以提高肿瘤细胞的化学抗性, 化疗后肿瘤组织中 CMTM1_v17 表达水平较低的患者生存时间明显长于 CMTM1_v17 高表达的患者。研究结果表明, CMTM1_v17 在治疗 NSCLC 方面具有一定的临床价值。

表1 CMTM家族各分子的作用机制及临床意义

CMTM	作用机制	临床意义	参考文献
CMTM1	通过影响细胞增殖导致肿瘤发生	与 NSCLC 患者的化疗耐药和不良预后有关	[5-6]
CMTM2	通过 AP-1、CREB 通路一定程度影响 HIV-1 转录; 在内质网近高尔基体处影响精子和睾酮产生	控制 HIV-1 转录的新方法; 在生精过程中起重要作用	[7-9]
CMTM3	等位基因失活或甲基化使其丧失对细胞增殖的负性调控能力	胃癌独立的预后指标	[14-16]
CMTM4	调控细胞周期, 影响肿瘤细胞增殖; 通过对 PD-L1 的协同保护参与免疫逃逸	ccRCC 治疗的有效靶点, 也是肝癌预后不良的因素	[17-20]
CMTM5	在许多肿瘤中沉默表达, 参与部分肿瘤发生发展相关的信号通路	口腔鳞癌预后指标, 可能是肿瘤基因治疗新靶点	[21-26]
CMTM6	协同 PD-L1 参与免疫逃逸	潜在的免疫治疗靶点	[27]
CMTM7	在 NSCLC 中通过 Rab5 控制 EGFR-AKT 信号影响肿瘤发展; SOX10 通过调控 CMTM7 影响胃癌细胞的增殖	与 NSCLC 术后患者生存率相关; 与胃癌的发生发展有关	[30-32]
CMTM8	通过 MARVEL 区域影响 EGFR 和相关信号通路来调控细胞的增殖分化和凋亡	涉及多种肿瘤发生, 是基因治疗新靶点	[34-37]

NSCLC: 非小细胞肺癌; HIV: 人类免疫缺陷病; ccRCC: 肾透明细胞癌

2.2 CMTM2

CMTM2 是位于人 16 号染色体 q22.1 上的基因, 包含 747 个碱基。CMTM2 在正常组织细胞中广泛表达, 在睾丸组织中表达水平较高, 其次在骨髓、外周血白细胞、胰腺等组织中也有表达。SONG 等^[7]评估 CMTM2 对人类免疫缺陷病毒转录的影响, 发现其在细胞内可以通过靶向 AP-1 和 CREB 通路, 在一定程度上抑制 HIV-1 的转录, 探明这一机制可能会为控制 HIV-1 的复制带来新的方法。ZHANG 等^[8]利用精索静脉曲张大鼠模型发现, CMTM2 影响精子的产生和质量。在减数分裂后期精子形态发生改变, 需要内质网、线粒体和高尔基体等细胞器对形态结构进行修饰, CMTM2 位于内质网接近高尔基体处, 其蛋白序列中的 MARVEL 结构与膜定位和载体蛋白有关, 其与类固醇合成时细胞内物质的转运过程有联系, 对睾酮的产生有重要影响。CMTM2 在生精过程中主要在睾丸的精曲小管表达, 在精子产生和精子卵

细胞结合中发挥重要作用, 不同阶段生精细胞膜中 CMTM2 的定位也不相同^[9]。

2.3 CMTM3

CMTM3 位于 16 号染色体 q22.1, 有一个亮氨酸拉链结构, 在正常组织中广泛表达。CMTM3 与细胞的增殖、发育和分化相关, 起着抑制细胞过度增殖、调控细胞迁移和抑制肿瘤发生的作用^[10]。在多种肿瘤细胞中 CMTM3 因失活 2 个等位基因, 丧失对细胞增殖的负性调控能力, 从而导致肿瘤细胞的增殖^[11]。CMTM3 在多个肿瘤细胞中常下调或完全沉默表达, 利用重亚硫酸盐基因组测序等方法研究^[12-13]发现, 肿瘤中 CMTM3 的沉默与它的启动子 CpG 甲基化有密切的相关性。CMTM3 在胃癌组织中的甲基化频率很高, SU 等^[14]揭示了 CMTM3 在胃癌细胞中作为肿瘤抑制基因的作用, 其在胃癌细胞中低表达或沉默, 并在原发性胃癌组织中显著下调, 与患者性别、肿瘤大小、浸润深度、分期有关。YUAN 等^[15]发现, 在胃癌

中CMTM3通过促进EGFR的降解,降低EGFR的表达,进而敲除CMTM3可以促进胃癌的转移。LU等^[16]也证实,CMTM3是胃癌治疗的潜在靶点。

2.4 CMTM4

CMTM4是在16q22.1染色体上最保守的趋化因子,具有3种RNA选择性拼接的亚型,分别是CMTM4_v1-v3。其中CMTM4_v1-v2主要的表达形式是在多种组织中广泛表达,均含有MARVEL结构域和潜在的4次穿膜结构。CMTM4在肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinomas, ccRCC)中表现出肿瘤抑制作用,可以作为ccRCC治疗的有效靶点^[17],同时也是肝癌预后不良的危险因素^[18]。PLATE等^[19]研究发现,CMTM4可引起G2/M期细胞堆积,无需通过诱导细胞凋亡即可抑制HeLa肿瘤细胞增殖,揭示其在细胞增殖和细胞周期调控中的重要作用。MEZ-ZADRA等^[20]发现,在肿瘤组织中CMTM4对PD-L1存在协同和保护的关系,CMTM4能有效保护PD-L1成为溶酶体降解的靶点,阻止机体免疫细胞对肿瘤细胞的清除作用,证实了CMTM4在肿瘤免疫治疗中的重要作用。

2.5 CMTM5

CMTM5是人CKLF穿膜域家族成员之一,与家族其他成员不同,基因独立定位于人类14号染色体q11.2上。CMTM5至少存在6种选择性拼接的亚型,分别是CMTM5_v1-v6,以CMTM5_v1形式表达为主。CMTM5在正常组织中广泛表达,在肝癌^[21]、肾癌^[22]和前列腺癌^[23]中都下调或沉默表达。与CMTM3相同的是甲基化介导的启动子沉默可抑制其表达,利用去甲基化药物可恢复肿瘤细胞中CMTM5的表达,进而有效抑制肿瘤细胞的克隆、增殖、黏附、迁移和侵袭,过表达CMTM5对肿瘤细胞系集落形成有明显抑制作用,提示CMTM5可能作为抑癌基因在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[24]。ZHANG等^[25]研究发现,口腔鳞状细胞癌和CMTM5的表达密切相关,CMTM5在年轻患者的病理改变中起重要作用,是临床口腔鳞癌预后的新指标。CMTM5参与了一些与肿瘤发生发展相关的信号通路^[26],可能是肿瘤基因治疗的一个新靶点。

2.6 CMTM6

CMTM6定位在富含抑癌基因的区域,在人类染色体3p23上成簇存在,它和其他家族成员的蛋白质产物有序列同源性,具有潜在的4次穿膜结构。CMTM6是细胞表面的一种非特征性蛋白。BURR等^[27]通过使用全基因组CRISPR-Cas9发现,在许多肿瘤细胞中CMTM6可作为PD-L1的关键调控因子,与PD-L1结合并维持其在细胞表面的表达。PD-L1的

成熟不需要CMTM6,但在细胞膜和循环核小体中CMTM6与PD-L1共存,CMTM6阻止PD-L1成为溶酶体介导降解的靶点。PD-L1的减少大大减轻了体内抑制肿瘤特异性T细胞活性的作用。PD-1/PD-L1抑制剂能有效治疗肿瘤,但其抗肿瘤活性及安全性的研究仍在继续^[28]。CMTM6在PD-L1中表现出明显的特异性,并没有通过MHC I类分子进行抗原表达,表明CMTM6可以作为一种特殊的治疗靶点,在一定程度上增强抗肿瘤免疫。此外,CMTM6的表达情况与肝癌转移及肝癌患者的生存预后有关^[29]。

2.7 CMTM7

CMTM7位于3p22.3基因簇中,由4个内含子和5个外显子组成,可以编码175个氨基酸,有2个可变剪切体分别为CMTM7_v1-v2,以CMTM7_v1的形式表达为主。CMTM7在各类组织中广泛表达,而在一些恶性肿瘤中不表达或表达下调,是多种肿瘤的抑制位点^[11]。CMTM7启动子区有典型的CpG岛,启动子甲基化是CMTM7表达下调的机制。CMTM7可能在NSCLC的发展中发挥重要作用。LIU等^[30]发现,CMTM7通过Rab5控制EGFR-AKT信号,可能为NSCLC的诊断和治疗提供一个潜在的靶点。在对180例NSCLC临床组织标本免疫组化和Wb实验结果的分析^[31]显示,患者术后生存率与CMTM7的表达相关,CMTM7表达是NSCLC患者生存的一个独立预后因素。同时JIN等^[32]发现,SOX10可以通过调控CMTM7的表达来影响胃癌细胞的增殖和肿瘤形成。

2.8 CMTM8

CMTM8是由173个氨基酸组成的新型趋化性细胞因子,基因定位在人类3号染色体p22.3的基因簇上,全长1 185 bp^[33]。CMTM8在各类生物中都有同源序列,选择性拼接亚型CMTM8_v2是主要的表达形式之一。CMTM8需要MARVEL区域的表达来加速配体诱导的EGFR从细胞表面清除,同时CMTM8通过降低ERK磷酸化水平影响EGFR介导的信号通路^[34]。过表达的CMTM8通过线粒体影响半胱天冬酶的表达,从而介导相关信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡。CMTM8与肝癌^[34]、骨肿瘤^[35]、膀胱癌^[36]、ccRCC^[37]发生都相关,涉及控制肿瘤发生和发展的各种信号通路,是肿瘤基因治疗的新靶点。

3 结 语

CMTM家族是中国科研人员首先发现并克隆的一个崭新家族,广泛存在于机体各个系统,在免疫、生殖和血液等系统中的作用相继被发现,与肿瘤的发生发展密切相关。CMTM家族可调控细胞周期,参与部分肿瘤发生的信号通路,从而影响肿瘤的发

展和患者预后;通过 AP-1、CREB 通路一定程度上影响 HIV-1 转录,在男性生殖系统中影响精子和睾酮的产生;通过对 PD-L1 的协同保护参与免疫逃逸,在 NSCLC 中通过 Rab5 控制 EGFR-AKT 信号影响 EGFR 和相关信号通路来调控细胞的增殖、分化和凋亡等。目前的研究还比较局限,尽管已经发现 CMTM 家族在肿瘤发生发展中起重要作用,但是具体的分子机制仍不够清楚。CMTM6、CMTM4 与 PD-L1 协同关系的发现尤为重要,PD-L1 依赖于 CMTM6/4 才能有效抑制肿瘤特异性 T 细胞的活性,为阻断 PD-1/PD-L1 通路提供了潜在的新途径。因此,进一步探索 CMTM 在肿瘤中的表达情况、分子机制和相关信号通路,将为肿瘤免疫治疗提供新策略。

[参考文献]

- [1] YUAN W, LIU B, WANG X, et al. CMTM3 decreases EGFR expression and EGF-mediated tumorigenicity by promoting Rab5 activity in gastric cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 77-86[2018-12-12]. <http://sciencedirect.com/science/journal/03043835>. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.015.
- [2] DELIC S, THUY A, SCHULZE M, et al. Systematic investigation of CMTM family genes suggests relevance to glioblastoma pathogenesis and CMTM1 and CMTM3 as priority targets[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54 (7): 433-443. DOI:10.1002/gcc.22255.
- [3] SANCHEZ-PULIDO L, MARTIN-BELMONTE F, VALENCIA A, et al. MARVEL: a conserved domain involved in membrane apposition events[J]. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27 (12): 599-601. DOI: 10.1016/s0968-0004(02)-02229-6.
- [4] LU J, WU Q Q, ZHOU Y B, et al. Cancer research advance in CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member family (review)[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17 (6): 2741-2744.
- [5] WANG J, ZHANG G, ZHANG Y, et al. CMTM1_v17 is a novel potential therapeutic target in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32 (5): 1829-1836. DOI:10.3892/or.2014.3429.
- [6] SI J, ZHANG P, TIAN D, et al. CMTM1_v17 is associated with chemotherapy resistance and poor prognosis in non-small cell lung cancer[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15 (1): 34[2018-12-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5273821/>. DOI:10.1016/j.jtho.2016.11.1261.
- [7] SONG H S, SHI S, LU X Z, et al. Intracellular CMTM2 negatively regulates human immunodeficiency virus type-1 transcription through targeting the transcription factors AP-1 and CREB[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123 (17): 2440-2445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.17.027.
- [8] ZHANG X W, DUN Y J, TANG X, et al. Expression of chemokine like factor-like myelin and lymphocyte and related proteins for vesicle trafficking and membrane link transmembrane domain-containing protein 2 in rats with varicocele[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016, 48 (1): 579-583.
- [9] ZHANG X W, LAN K, YANG W B, et al. Expression and localization of transmembrane protein CMTM2 in human testis and sperm [J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 49 (4): 575-579.
- [10] HU F Z, SHENG Z Z, QIN C P, et al. Research advances in CKLFSF-like MARVEL transmembrane domain containing member 3[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2016, 38 (3): 360-363. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2016.03.022.
- [11] LI H, LI J, SU Y, et al. A novel 3p22.3 gene CMTM7 represses oncogenic EGFR signaling and inhibits cancer cell growth[J]. *Oncogene*, 2014, 33 (24): 3109-3118. DOI:10.1038/ncr.2013.282.
- [12] ZHANG Y, WANG R, SONG H, et al. Methylation of multiple genes as a candidate biomarker in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2011, 303 (1): 21-28. DOI:10.1016/j.canlet.2010.12.011.
- [13] OGAWA T, LIGGETT T E, MELNIKOV A A, et al. Methylation of death-associated protein kinase is associated with cetuximab and erlotinib resistance[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11 (8): 1656-1663. DOI: 10.4161/cc.20120.
- [14] SU Y, LIN Y, ZHANG L, et al. CMTM3 inhibits cell migration and invasion and correlates with favorable prognosis in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105 (1): 26-34. DOI: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00484.
- [15] YUAN W, LI T, MO X, et al. Knockdown of CMTM3 promotes metastasis of gastric cancer via the STAT3/Twist1/EMT signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (20): 29507-29519. DOI:10.18632/oncotarget.8789.
- [16] LU M, HUANG Y, SUN W, et al. miR-135b-5p promotes gastric cancer progression by targeting CMTM3[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(2): 589-598. DOI:10.3892/ijo.2017.4222.
- [17] LI T, CHENG Y, WANG P, et al. CMTM4 is frequently downregulated and functions as a tumour suppressor in clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 122[2018-12-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609138/>. DOI:10.1186/s13046-015-0236-4.
- [18] BEI C, ZHANG Y, WEI R, et al. Clinical significance of CMTM4 expression in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5439-5443[2018-12-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694205/>. DOI:10.2147/ott.s149786.
- [19] PLATE M, LI T, WANG Y, et al. Identification and characterization of CMTM4, a novel gene with inhibitory effects on HeLa cell growth through inducing G2/M phase accumulation[J]. *Mol Cells*, 2010, 29 (4): 355-361. DOI:10.1007/s10059-010-0038-7.
- [20] MEZZADRA R, SUN C, JAE L T, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549 (7670): 106-110. DOI:10.1038/nature23669.
- [21] GUAN L, JI D, LIANG N, et al. Up-regulation of miR-10b-3p promotes the progression of hepatocellular carcinoma cells via targeting CMTM5[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (7): 3434-3441. DOI: 10.1111/jcmm.13620.
- [22] CAI B, XIAO Y, LI Y, et al. CMTM5 inhibits renal cancer cell growth through inducing cell-cycle arrest and apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (2): 1536-1542. DOI:10.3892/ol.2017.6350.
- [23] XIAO Y, YUAN Y, ZHANG Y, et al. CMTM5 is reduced in prostate cancer and inhibits cancer cell growth in vitro and in vivo[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17 (6): 431-437. DOI: 10.1007/s12094-014-1253-z.
- [24] ZHANG J W, LIU T F, CHEN X H, et al. Validation of aspirin response-related transcripts in patients with coronary artery disease

- and preliminary investigation on CMTM5 function[J/OL]. *Gene*, 2017, 624: 56-65[2018-12-12]. <http://sciencedirect.com/science/journal/03781119>. DOI:10.1016/j.gene.2017.04.041.
- [25] ZHANG H, NAN X, LI X, et al. CMTM5 exhibits tumor suppressor activity through promoter methylation in oral squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(2): 304-310. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.03.158.
- [26] YUAN Y Q, XIAO Y B, LIU Z H, et al. Research advances in CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member 5 [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2012, 34 (6): 625-628. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.06.018.
- [27] BURR M L, SPARBIER C E, CHAN Y C, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105. DOI:10.1038/nature23643.
- [28] 赵宇飞, 陈晓, 李薇, 等. PD1/PD-L1 抑制剂治疗肿瘤[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(8): 904-911. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.08.016.
- [29] ZHU X, QI G, LI C, et al. Expression and clinical significance of CMTM6 in hepatocellular carcinoma[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 38 (2): 193-197. DOI:10.1089/dna.2018.4513.
- [30] LIU B, SU Y, LI T, et al. CMTM7 knockdown increases tumorigenicity of human non-small cell lung cancer cells and EGFR-AKT signaling by reducing Rab5 activation[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6 (38):41092-41107[2018-12-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747392/>. DOI:10.18632/oncotarget.5732.
- [31] LIU Q, SU Y, JIANG GC, et al. Change of CMTM7 expression, a potential tumor suppressor, is associated with poor clinical outcome in human non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (16): 3006-3012.
- [32] JIN Y, QIN X, JIA G. SOX10-dependent CMTM7 expression inhibits cell proliferation and tumor growth in gastric carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1/4): 91-99. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.172.
- [33] GAO D H, HU H, FANG Z W, et al. Research advances in chemokine-like factor super family member 8[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2016, 38 (6): 746-749. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.06.021.
- [34] ZHANG W, MENDOZA M C, PEI X, et al. Down-regulation of CMTM8 induces epithelial-to-mesenchymal transition-like changes via c-MET/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (15): 11850-11858. DOI: 10.1074/jbc.m111.258236.
- [35] BOTH J, KRIJGSMAN O, BRAS J, et al. Focal chromosomal copy number aberrations identify CMTM8 and GPR177 as new candidate driver genes in osteosarcoma[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115835[2018-12-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281204/>. DOI:10.1371/journal.pone.0115835.
- [36] GAO D, HU H, WANG Y, et al. CMTM8 inhibits the carcinogenesis and progression of bladder cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 2853-2863. DOI:10.3892/or.2015.4310.
- [37] 胡浩, 陈京文, 许克新, 等. CMTM8与E-cadherin在原发性和转移性肾透明细胞癌中的表达[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2013, 45 (4): 537-541. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2013.04.007.

[收稿日期] 2018-12-14

[修回日期] 2019-03-16

[本文编辑] 党瑞山