

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.005

· 基础研究 ·

## SPIN1 激活 JAK2/STAT3 通路促进胃腺癌细胞迁移与侵袭

肖瑶<sup>1</sup>, 隋文文<sup>2</sup>, 潘瑜<sup>1</sup>, 赵育龙<sup>3</sup>, 吕蓓蓓<sup>1</sup> (1. 山东第一医科大学附属省立医院 病理科, 山东 济南 250021; 2. 山东省东营市东营区人民医院 病理科, 山东 东营 257000; 3. 山东第一医科大学附属省立医院 胃肠外科, 山东 济南 250021)

**[摘要]** **目的:** 探究纺锤体蛋白1 (SPIN1) 促进胃腺癌细胞迁移与侵袭的分子机制。 **方法:** 通过TCGA数据库数据分析胃腺癌组织中SPIN1 mRNA表达与上皮间质转化(EMT)评分、血管生成评分间的相关性。收集2018年8月至2021年11月期间山东第一医科大学附属省立医院手术切除的52例胃腺癌患者的癌组织制成组织芯片, 每例均包含胃腺癌组织、对应癌旁组织及淋巴结转移灶, 通过免疫组织化学法检测胃腺癌组织中SPIN1与STAT3的蛋白表达水平及相关性。通过Transwell实验研究干扰SPIN1对胃腺癌细胞侵袭与迁移的影响。使用GEPIA2网站分析SPIN1基因与Janus-激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)通路相关因子在胃腺癌中的表达相关性。通过qPCR法、WB法检测干扰SPIN1后JAK/STAT通路相关mRNA和蛋白的表达变化。 **结果:** TCGA数据库数据分析结果显示, SPIN1表达与EMT评分和血管生成评分呈正相关(均 $P < 0.05$ )。SPIN1与STAT3在胃腺癌组织和淋巴结转移灶中表达升高(均 $P < 0.05$ ), 在癌旁胃黏膜组织中阴性表达。SPIN1与STAT3的表达显著正相关( $P < 0.05$ )。干扰SPIN1后胃腺癌细胞的迁移、侵袭能力明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。GEPIA2网站分析结果显示, SPIN1基因与JAK1、JAK2、STAT1、STAT2及STAT3表达均呈显著正相关(均 $P < 0.05$ )。干扰SPIN1后JAK2、STAT3的mRNA水平下降, 而JAK1、STAT1、STAT2的mRNA水平变化不明显。WB法实验结果表明, 干扰SPIN1后JAK2、STAT3、p-JAK2及p-STAT3的蛋白表达均显著降低(均 $P < 0.01$ ), 过表达SPIN1后JAK2、STAT3、p-JAK2及p-STAT3的蛋白表达均显著升高(均 $P < 0.01$ )。 **结论:** SPIN1可通过参与JAK2/STAT3信号通路促进胃腺癌细胞迁移与侵袭。

**[关键词]** 纺锤体蛋白1; 胃腺癌; 迁移; 侵袭; JAK2/STAT3信号通路

**[中图分类号]** R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 01-0037-08

## SPIN1 promotes the migration and invasion of gastric adenocarcinoma cells by activating the JAK2/STAT3 pathway

XIAO Yao<sup>1</sup>, SUI Wenwen<sup>2</sup>, PAN Yu<sup>1</sup>, ZHAO Yulong<sup>3</sup>, LYU Beibei<sup>1</sup> (1. Department of Pathology, Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 2. Department of Pathology, Dongying District People's Hospital, Shandong, Dongying 257000, Shandong, China; 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China)

**[Abstract] Objective:** To explore the molecular mechanism of spindlin1 (SPIN1) in promoting the migration and invasion of gastric adenocarcinoma cells. **Methods:** The correlations between SPIN1 mRNA expression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) score and angiogenesis fraction in gastric adenocarcinoma tissues were analyzed by TCGA database. Tissue microarrays were constructed from a total of 52 surgically resected gastric adenocarcinoma specimens collected in Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University between August 2018 and November 2021. Each case included matched samples of gastric adenocarcinoma tissue, adjacent non-tumor tissue, and lymph node metastasis. The expression levels and correlation of SPIN1 and STAT3 in the gastric adenocarcinoma tissue samples were subsequently detected using immunohistochemistry. The effect of interfering with SPIN1 on the invasion and migration of gastric adenocarcinoma cells was investigated by Transwell chamber experiment. The GEPIA2 website was used to analyze the expression correlation between the SPIN1 gene and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway-related factor in gastric adenocarcinoma. Subsequently, quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) and Western blotting (WB) were employed to detect changes in the expression levels of JAK/STAT pathway-related mRNAs and proteins following SPIN1 interference. **Results:** Analysis of TCGA data showed that SPIN1 expression

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(82103490); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH382)

**[作者简介]** 肖瑶, 硕士生

**[通信作者]** 吕蓓蓓(扫码获取作者通信方式)



was positively correlated with both EMT and angiogenesis scores (both  $P < 0.05$ ). Elevated expressions of SPIN1 and STAT3 were observed in gastric adenocarcinoma tissues and lymph node metastases (both  $P < 0.05$ ) while they were negatively expressed in adjacent gastric mucosal tissues. A statistically significant positive correlation was found between SPIN1 and STAT3 expression ( $P < 0.05$ ). Knockdown of SPIN1 significantly reduced the migratory and invasive capacities of gastric adenocarcinoma cells ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Furthermore, GEPIA2 analysis demonstrated significant positive correlations between the SPIN1 gene and the expression levels of JAK1, JAK2, STAT1, STAT2, and STAT3 (all  $P < 0.05$ ). SPIN1 interference specifically reduced mRNA expressions of JAK2 and STAT3, while no significant changes were detected in JAK1, STAT1, or STAT2 mRNA levels. Western blotting confirmed that SPIN1 knockdown significantly decreased protein expression levels of JAK2, STAT3, phosphorylated JAK2 (p-JAK2), and phosphorylated STAT3 (p-STAT3) (all  $P < 0.01$ ), whereas SPIN1 overexpression significantly upregulated the expressions of these proteins (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** SPIN1 can promote the migration and invasion of gastric adenocarcinoma cells by participating in the JAK2/STAT3 signaling pathway.

**[Key words]** spindlin1 (SPIN1); gastric adenocarcinoma; migration; invasion; JAK2/STAT3 signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(1): 37-44. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.005]

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,是全球第三大癌症死亡原因<sup>[1]</sup>。中国是胃癌的高发大国,且多为进展期胃癌,其病死率高。其中,侵袭与转移是导致胃癌患者死亡的重要原因。纺锤体蛋白1 (spindlin 1, SPIN1)是SPIN/SSTY家族的成员,最初被报道为小鼠中表达的母体转录物<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>发现,SPIN1是一种由3个都铎(tudor)样结构域组成的组蛋白编码阅读器,其通过结合H3第四位赖氨酸三甲基化(histone H3 lysine 4 trimethylation, H3K4me3)促进核糖体RNA(rRNA)的表达进而影响表观遗传调控。近年来的研究<sup>[4-7]</sup>表明,SPIN1在多种恶性肿瘤中高表达,包括乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌及脂肪肉瘤等。在胃癌中,关于SPIN1的研究尚处于起步阶段。本课题组在前期研究中通过生物信息学分析及临床样本免疫组化检测发现,SPIN1在胃癌及淋巴结转移灶中呈高表达,其高表达与胃癌的临床分期、淋巴结转移和远处转移密切相关。Kaplan-Meier生存分析结果显示,SPIN1高表达胃癌患者的总生存期(OS)和首次进展生存期(TTP)短于低表达胃癌患者<sup>[8]</sup>。但SPIN1在胃癌侵袭与转移中的具体作用机制尚未完全阐明。因此,本课题组通过干扰SPIN1后使用全基因组表达谱芯片技术检测其下游相关基因的表达变化,进行通路富集分析发现,部分基因富集在Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路,提示SPIN1可能参与调控JAK/STAT通路,表明JAK/STAT通路在恶性肿瘤的浸润与转移中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。本研究进一步探究SPIN1在促进胃癌浸润与转移中的作用机制,通过细胞及组织学样本验证SPIN1对JAK/STAT通路的调控作用,为胃癌的精准诊疗提供新的生物标志与靶向策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

收集2018年8月到2021年11月期间山东第一医科大学附属省立医院手术切除的52例胃腺癌患者的癌组织制成组织芯片,包含相应的癌旁胃黏膜组织(癌旁组织)、淋巴结转移灶。其中男性43例,女性9例,年龄34~80岁,平均年龄( $59.5 \pm 10.80$ )岁。所有标本均经过病理组织学确诊。纳入标准:(1)患者均未接受过术前的放化疗;(2)未合并其他肿瘤;(3)病历资料完整。本研究获得所在医院伦理委员会批准(审批号:NO.2021-192)。

### 1.2 细胞及主要试剂

胃腺癌细胞AGS和MKN45购自上海富衡生物科技有限公司,细胞培养基RPMI 1640购自Gibco公司,F12K培养基购自凯基生物公司,胎牛血清(FBS)购自Evacell公司,胰蛋白酶、PBS购自凯基生物,细胞转染试剂INTERFERin siRNA Transfection Reagent购自Polyplus公司,细胞转染试剂TurboFect Transfection购自Thermo公司。实时荧光定量PCR(qPCR)试剂盒购自诺唯赞公司,引物购自济南尚博公司,WB快速封闭液、SPIN1(货号12105-1-AP)、STAT3抗体(货号10253-2-AP)购自武汉三鹰公司,p-JAK2(货号abs130650)抗体购自上海优宁维公司,p-STAT3(货号AB267373)抗体购自Abcam公司,羊抗兔二抗(货号AB0101)购自Abways公司。

### 1.3 生物信息学分析

从癌症基因组图谱(TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov>)数据库收集基因表达数据,研究包括375个胃腺癌肿瘤组织和32个对照组织。胃腺癌组织样本的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)评分和血管生成评分采用ssGSEA方法计算,分析胃腺癌组织中SPIN1表达与EMT评分、血管生成评分间的相关性。在GEPIA2网站首页(<http://gepia2.cancer-pku.cn>)选取Correlation Analysis

版块,分别选择 SPIN1 基因与 JAK1、JAK2、STAT1、STAT2 和 STAT3 基因,分析在胃腺癌中 SPIN1 基因与 JAK/STAT 通路相关因子的表达相关性。

#### 1.4 细胞培养、转染和分组

MKN45 细胞在含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基中,于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养;AGS 细胞在含 10% FBS 的 F12K 培养基中,于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。靶向 SPIN1 的小干扰 RNA (si-SPIN1) 及阴性对照 (si-NC) 由锐博公司合成 (干扰序列: GACAGA GGATGGTTCTAAA)。SPIN1 过表达质粒 (SPIN1 OE) 及空载体 (pcDNA3.1) 由科研云公司合成。将细胞接种到 6 孔板中培养,待细胞汇合度达 80% 后进行转染。使用 INTERFERin siRNA Transfection Reagent 将 si-SPIN1 及 si-NC 分别转染至 MKN45 和 AGS 细胞,分为 si-SPIN1 组、si-NC 组;用 TurboFect Transfection 将 SPIN1 OE 及 pcDNA3.1 分别转染至 MKN45 及 AGS 细胞,分为 SPIN1-OE 组、pcDNA3.1 组,转染 24~36 h 后更换培养基和筛选细胞,用于后续相关实验。

#### 1.5 免疫组织化学法检测胃腺癌组织中 SPIN1 和 STAT3 蛋白的表达

从 52 例胃腺癌患者中收集组织样本,每例均包含胃腺癌组织、对应癌旁组织及淋巴结转移灶。随后,将每例患者的 3 种组织按固定顺序 (癌、癌旁、转移灶) 集成,构建组织芯片。采用链霉亲和素-过氧化物酶连接法 (SP 法) 进行免疫组织化学染色。在稀释比例均为 1:100 的 SPIN1 和 STAT3 一抗中,4 °C 下处理过夜。后续步骤严格按 SP 试剂盒说明书进行。结果判定:SPIN1 和 STAT3 信号定位在细胞核,镜下观察呈棕黄色颗粒为阳性。对蛋白表达采用半定量分析,即根据阳性细胞的染色强度和阳性细胞所占的百分比分别计分。(1) 染色强度计分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;(2) 阳性细胞百分比计分:在每张切片中随机选取至少 5 个代表性高倍视野 ( $\times 400$ ),统计每个视野内 SPIN1 阳性肿瘤细胞数及肿瘤细胞总数,阳性细胞百分比定义为 SPIN1 阳性肿瘤细胞数占肿瘤细胞总数的比例,取各视野平均值,最终结果以 (0~100)% 的连续变量表示。染色强度计分  $\times$  阳性细胞百分比的乘积作为染色指数,最终 SPIN1 染色指数在 5~100 之间,中位数 20;染色指数  $< 20$  为低表达, $\geq 20$  为高表达;STAT3 染色指数在 5~160 之间,中位数 50, $< 50$  为低表达, $\geq 50$  为 STAT3 高表达。

#### 1.6 Transwell 实验检测敲低 SPIN1 对胃腺癌细胞迁移与侵袭的影响

细胞迁移实验:取对数生长期 MKN45 和 AGS 细

胞,胰酶消化后计数,按照  $7 \times 10^4$  个细胞/200  $\mu$ L 接种于 Transwell 上室中;下室中加入 600  $\mu$ L 完全培养基,在培养箱中培养 24 h 后,取出小室,4% 多聚甲醛室温固定 30 min,0.1% 结晶紫染色 15 min,PBS 冲洗 3 次,再用棉签擦去上室面未迁移细胞。双蒸水冲洗后,在显微镜下随机选取 5 个视野拍照并计数穿膜细胞,取平均值。

细胞侵袭实验:除加入上室细胞前需预铺 Matrigel 基质胶和细胞密度  $1 \times 10^5$  个细胞/200  $\mu$ L 外,其余操作步骤与细胞迁移实验相同。

#### 1.7 qPCR 法检测敲低 SPIN1 对胃腺癌 MKN45 细胞 JAK1、JAK2、STAT1、STAT2 和 STAT3 mRNA 表达的影响

取对数生长期胃腺癌 MKN45 细胞,用 TRIzol 裂解细胞,按照试剂盒步骤提取细胞总 RNA。将 RNA 逆转录为 cDNA,采用 SYBR Green 进行 qPCR 检测,引物序列见表 1。PCR 反应条件:95 °C 预处理 30 s;95 °C 10 s、60 °C 30 s,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参照,用 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> 法计算目的基因 mRNA 的相对表达量。

表 1 引物序列

基因名称	引物序列(5'-3')
JAK1-142	F: GAGAGGCACGAGAACACACA R: CTCGAAGAAGGCCAGGGAAA
JAK2-183	F: GATGTGCCGGTATGACCCTC R: AGATTACGCCGACCAGCAC
STAT1-115	F: TGGGCTCCATCCTTTGGTA R: ACTGCCAACTCAGCACTTCT
STAT2-239	F: CGACCCCTCATCCTCAAGAC R: CGTTGCTCCACCAGAGTCAG
STAT3-160	F: CGAAGGGTACATCATGGGCT R: GATCTGGGTCTTACCGCTGA
SPIN1-162	F: GGCCATGCTGGAGTATCTGC R: CTGGGTAACAGGGCCATCC
GAPDH-138	F: GCACCGTCAAGGCTGAGAAC R: TGGTGAAGACGCCAGTGGA

#### 1.8 WB 法检测敲低/过表达 SPIN1 对 MKN45 细胞 JAK/STAT 通路相关蛋白表达的影响

使用 RIPA 裂解液裂解各组细胞,置于摇床冰浴上处理 30 min,之后 4 °C 离心 15 min。收集上清液。加入 1/4 样品体积的 5  $\times$  蛋白上样缓冲液,100 °C 水浴加热 5 min 使蛋白质变性。将样品及 marker 上样至 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,电泳 80 min 后转至 PVDF 膜,根据需求使用 5% 脱脂牛奶或快速封闭液进行封闭,洗膜后加入 SPIN1 (1:3 000)、JAK2 (1:2 000)、STAT3 (1:2 000)、p-JAK2 (1:1 000) 及 p-STAT3 (1:1 000) 和  $\beta$ -actin (1:5 000) 一抗中,4 °C 摇床中处

理过夜。洗膜后,在羊抗兔二抗(1:10 000)中室温反应 1 h, TBST 清洗 3 次后,使用化学发光成像仪显影,用 ImageJ 软件分析蛋白质条带的灰度值。

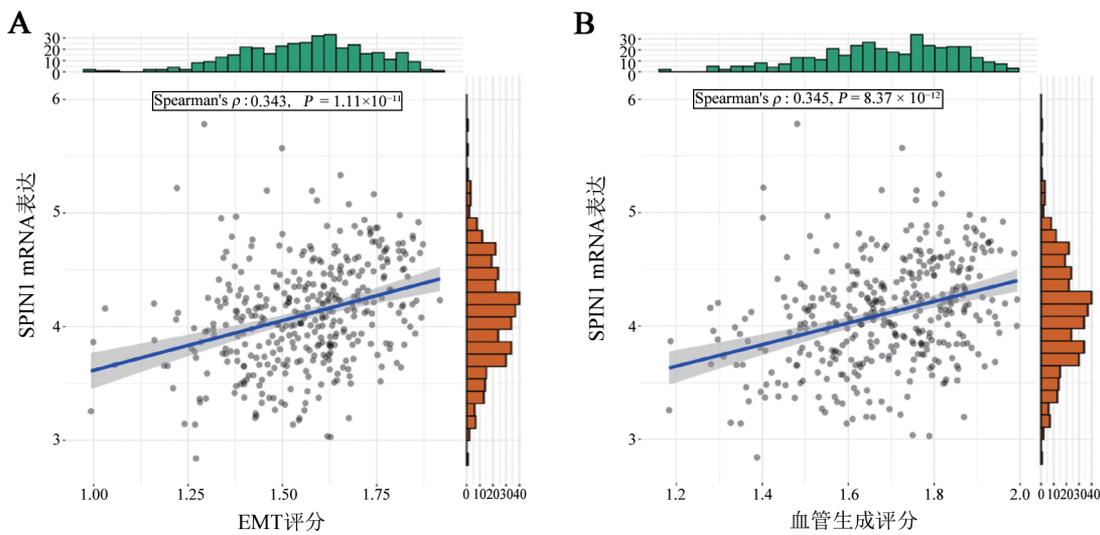
### 1.9 统计学处理

以上主要实验均独立重复 3 次。使用 GraphPad Prism 10 软件进行统计分析。两组间的差异采用 *t* 检验。通过 Pearson 检验分析胃腺癌组织芯片中 SPIN1 与 STAT3 表达的相关性。计数资料以 *n*(%) 表示,组间比较采用卡方检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SPIN1 mRNA 表达与胃腺癌细胞转移的相关性分析

基于 TCGA 胃腺癌临床数据库的生物信息学分析,对 SPIN1 mRNA 表达与胃腺癌转移特征的相关性进行了系统评估。结果(图 1)显示,在 375 例胃腺癌样本中,SPIN1 mRNA 表达与 EMT 评分和血管生成评分呈显著正相关(均  $P < 0.05$ )。



A: SPIN1 mRNA 表达与 EMT 评分呈正相关( $P < 0.05$ ); B: SPIN1 mRNA 表达与血管生成评分呈正相关( $P < 0.05$ )。

图 1 SPIN1 mRNA 表达与 EMT 评分和血管生成评分相关性分析

### 2.2 SPIN1 和 STAT3 蛋白在胃腺癌组织及淋巴结转移灶中表达升高

免疫组织化学染色结果(图 2、表 2)显示,SPIN1、STAT3 蛋白在癌旁组织中均为阴性表达,在 32.7% (17/52)、34.6% (18/52) 的胃腺癌组织中高表达,在 15.4% (8/52)、25% (13/52) 淋巴结转移灶中高表达,与

癌旁组织比较,胃腺癌组织和淋巴结转移灶中 SPIN1 和 STAT3 蛋白阳性表达率显著升高(均  $P < 0.05$ )。Pearson 检验分析(图 3)显示,胃腺癌组织及淋巴结转移灶中 SPIN1 与 STAT3 蛋白表达呈正相关( $R^2 = 0.5048, P < 0.01$ )。

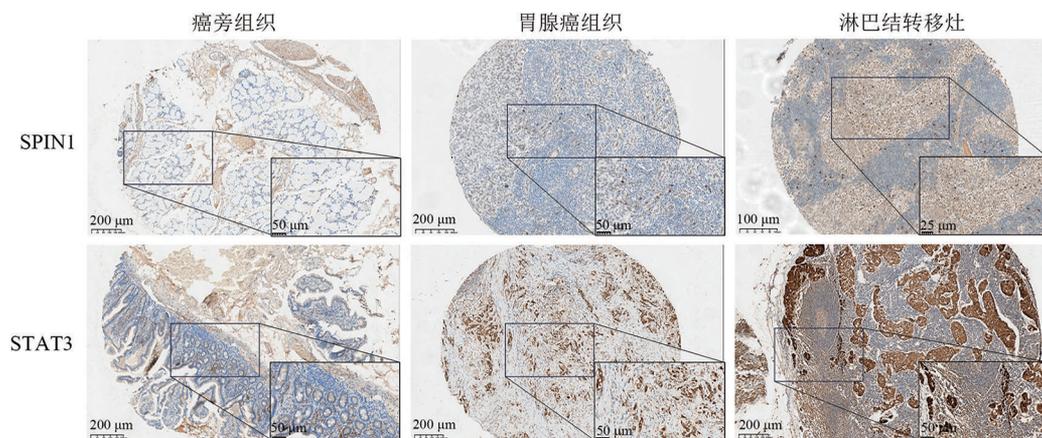


图 2 SPIN1 和 STAT3 蛋白在胃腺癌组织及淋巴结转移灶中的表达情况

表2 SPIN1、STAT3 蛋白在胃腺癌组织和淋巴结转移灶中表达情况比较[n(%)]

分组	N	SPIN1		P	STAT3		P
		低表达	高表达		低表达	高表达	
癌旁组织	52	52(100)	0(0)	< 0.05	52(100)	0(0)	< 0.05
癌组织	52	35(67.3)	17(32.7)*	< 0.05	34(65.4)	18(34.6)*	< 0.05
淋巴结转移灶	52	44(84.6)	8(15.4) <sup>△</sup>	< 0.05	39(75)	13(25)*	0.284

与癌旁组织比较,\* $P < 0.05$ ;与癌组织比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

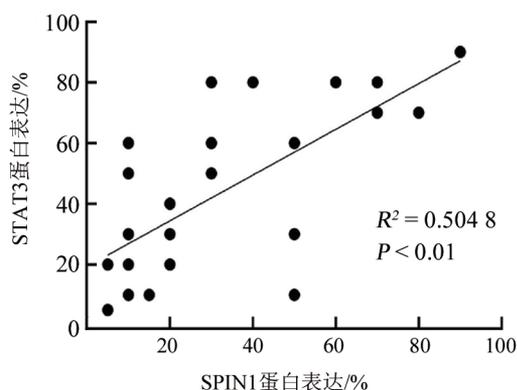


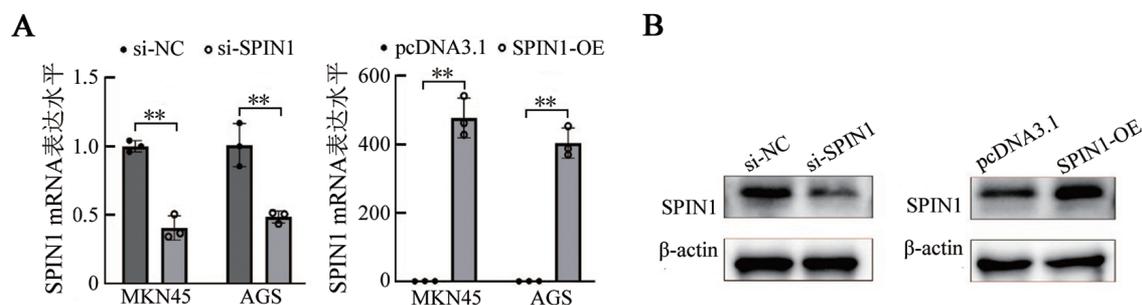
图3 SPIN1 与 STAT3 蛋白表达的相关性分析

### 2.3 敲低 SPIN1 降低胃腺癌细胞的迁移与侵袭能力

qPCR 法检测结果(图 4A)显示,敲低 SPIN1 的

MKN45 和 AGS 细胞中 SPIN1 mRNA 表达水平显著降低(均  $P < 0.01$ ),过表达 SPIN1 的 MKN45 和 AGS 细胞中 SPIN1 mRNA 表达水平显著升高(均  $P < 0.01$ )。WB 实验结果(图 4B)显示,在 MKN45 细胞中,si-SPIN1 组的 SPIN1 蛋白表达水平相较于 si-NC 组降低,SPIN1-OE 组的 SPIN1 蛋白表达水平相较于 pcDNA3.1 组升高。结果表明,成功构建了敲低或过表达 SPIN1 的细胞株,可以进行后续功能实验。

Transwell 实验检测结果(图 5)显示,与 si-NC 组比较,si-SPIN1 组 AGS 和 MKN45 细胞迁移与侵袭数量均显著减少( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。实验结果提示,SPIN1 表达下调可抑制胃腺癌细胞的迁移和侵袭能力。



A:qPCR 法检测 SPIN1 在 MKN45 及 AGS 细胞中的敲低和过表达效率;B:WB 法检测 SPIN1 在 MKN45 细胞中的敲低和过表达效率。\* $P < 0.01$ 。

图4 qPCR、WB 法检测胃腺癌细胞中 SPIN1 的敲低及过表达效率

### 2.4 SPIN1 与 JAK/STAT 通路关键基因表达呈正相关

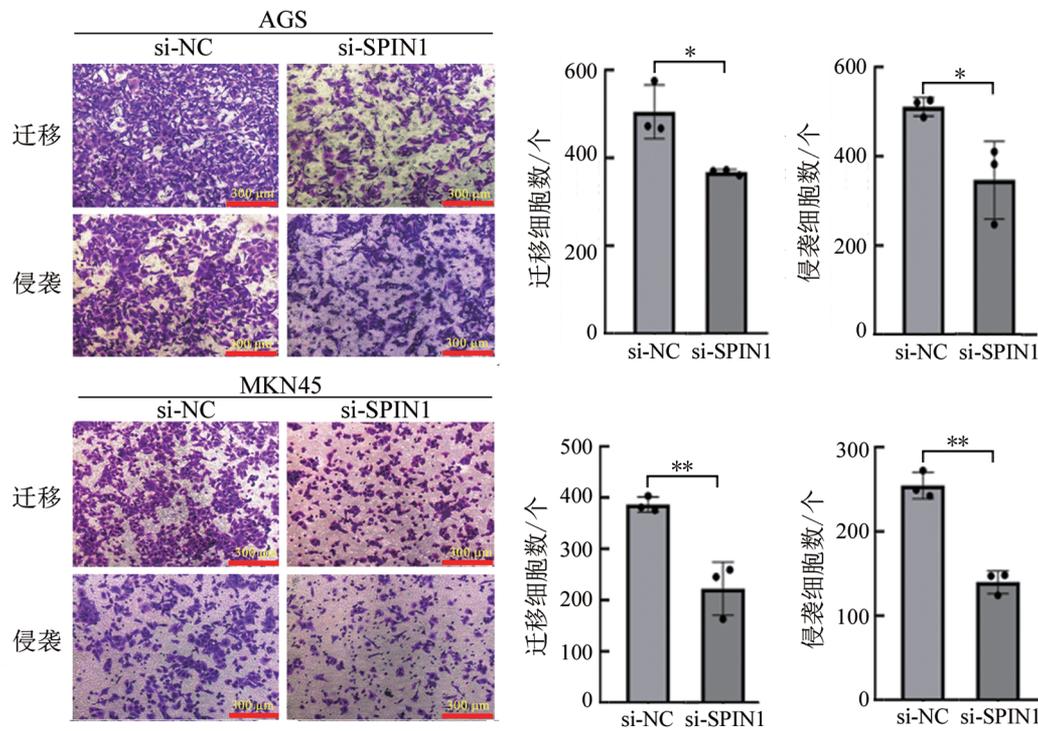
通过 GEPIA2 网站分析结果(图 6)显示,SPIN1 与 JAK1、JAK2、STAT1、STAT2 及 STAT3 基因表达呈现正相关( $R = 0.46、0.097、0.28、0.53、0.47$ ,均  $P < 0.05$ )。结果表明,SPIN1 可能通过 JAK/STAT 信号通路参与胃腺癌进展。

### 2.5 SPIN1 调控 JAK/STAT 通路相关分子的 mRNA 和蛋白的表达

qPCR 法检测结果(图 7)显示,与 si-NC 组比较,si-SPIN1 组 MKN45 细胞中 JAK2、STAT3 mRNA 表达

显著降低(均  $P < 0.01$ ),而 JAK1、STAT1 和 STAT2 mRNA 表达无显著差异(均  $P > 0.05$ )。

WB 法检测结果(图 8)显示,与 si-NC 组比较,si-SPIN1 组 MKN45 细胞中 JAK2、STAT3、p-JAK2 及 p-STAT3 蛋白表达均显著降低(均  $P < 0.01$ ,图 8A);与 pcDNA3.1 组比较,SPIN1-OE 组 MKN45 细胞中 JAK2、STAT3、p-JAK2 及 p-STAT3 蛋白表达显著升高(均  $P < 0.01$ ,图 8B)。结果表明,SPIN1 可正向调控 JAK2/STAT3 相关蛋白及磷酸化水平,其通过激活 JAK2/STAT3 通路促进胃腺癌细胞的恶性表型。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

图5 Transwell 实验检测敲低 SPIN1 对胃腺癌细胞迁移和侵袭的影响

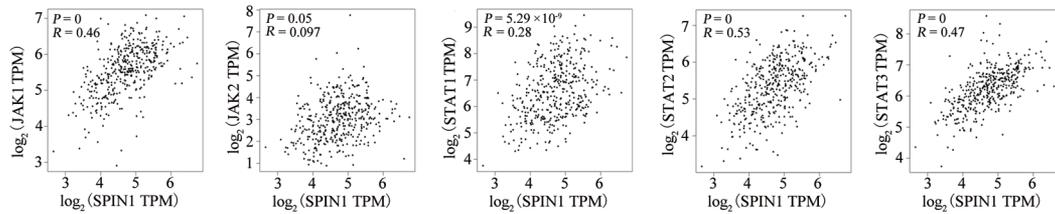
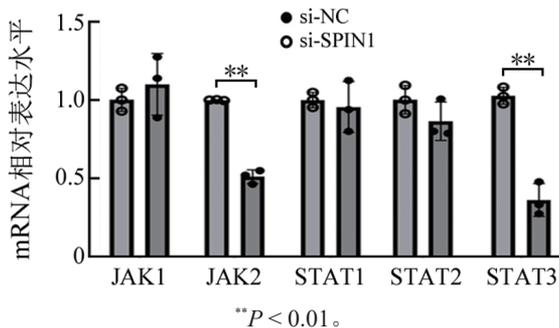


图6 SPIN1 与 JAK/STAT 通路相关因子的相关性分析



\*\* $P < 0.01$ .

图7 qPCR 法敲低 SPIN1 对 JAK/STAT 通路相关分子的 mRNA 表达的影响

### 3 讨论

胃癌是中国常见的恶性肿瘤。研究胃癌侵袭与转移的发生机制、探索有效的转移性生物标志物及潜在的治疗靶点对国民健康有着重要意义。研究<sup>[10]</sup>

表明, SPIN1 在多种恶性肿瘤中高表达, 可增强细胞的侵袭性, 与肿瘤转移密切相关。本课题组前期研究发现, SPIN1 在胃癌中高表达且与肿瘤的侵袭转移密切相关, 进一步通过全基因组表达谱芯片筛选出 SPIN1 可能激活的 JAK/STAT 通路。

JAK/STAT 通路是一种普遍表达的细胞内信号转导途径, 其在细胞分化、凋亡与免疫调节等重要生物过程中发挥关键作用<sup>[11]</sup>; 该通路的异常激活与肿瘤的进展和转移密切相关<sup>[12-13]</sup>。研究<sup>[13-15]</sup>表明, JAK/STAT 通路的过度激活可导致乳腺癌、前列腺癌、肺癌等的不良预后。JAK 蛋白家族的成员包括 JAK1 和 JAK2, STAT 家族则主要由 STAT1、STAT2 及 STAT3 等蛋白质组成<sup>[13]</sup>。JAK/STAT 信号通路由细胞因子激活后, 激活的 JAK 会启动受体的酪氨酸磷酸化并募集相应的 STAT, 然后磷酸化的 STAT 二聚化并进入细胞核以此调控基因转录, 从而调节生理和病理过程<sup>[13,16]</sup>。

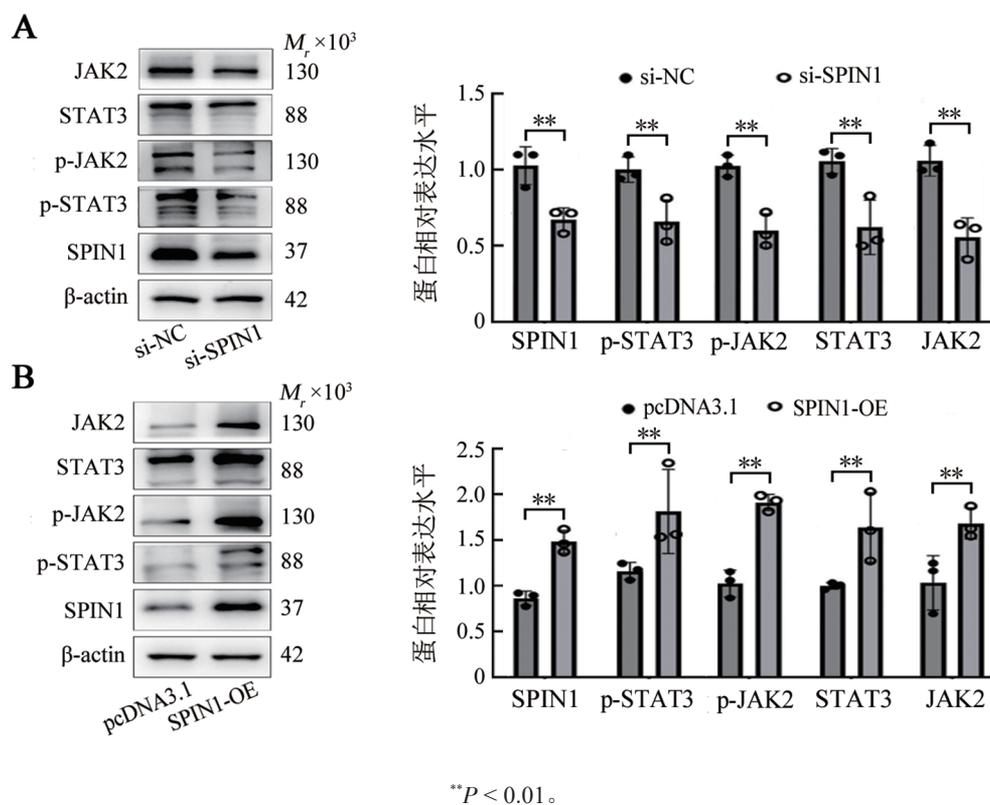


图8 敲低(A)或过表达(B)SPIN1对JAK/STAT通路相关蛋白及磷酸化水平的影响

本研究通过 GEPIA2 网站分析胃腺癌组织中 SPIN1 与 JAK/STAT 通路相关因子 JAK1、JAK2、STAT1、STAT2 和 STAT3 表达的相关性,发现 SPIN1 与 JAK/STAT 通路具有一定相关性。为进一步验证 SPIN1 与 STAT3 在组织层面的表达关系,在胃腺癌组织样本中通过免疫组化实验检测了 SPIN1 和 STAT3 的表达情况。结果显示,两者在胃腺癌组织和淋巴结转移灶中均呈高表达,且与表达水平呈正相关。在此基础上,通过 qPCR 法和 WB 法实验验证了 SPIN1 在胃腺癌细胞中对 JAK2/STAT3 通路的调控作用,表明 SPIN1 可激活 JAK2/STAT3 通路,并可能参与调控 JAK2 与 STAT3 的基因及蛋白表达水平。以上结果提示,SPIN1 可能参与调控 STAT3 的表达及激活 JAK2/STAT3 通路,从而促进胃腺癌的进展。

胃癌侵袭转移与 JAK/STAT 信号通路,尤其是 STAT3 的激活有着密切的联系。STAT3 是 EMT 的上游调控因子,能够诱导 EMT 介导的脑肿瘤和胃肠道肿瘤转移等<sup>[17]</sup>。STAT3 的异常表达不仅有助于肿瘤细胞的增殖和存活,还可促进 EMT 过程<sup>[18-20]</sup>。在宫颈癌中 STAT3 通过调控 slug 蛋白,从而参与 EMT 过程<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22]</sup>发现,抑制 JAK2/STAT3 通路可阻断肺癌细胞的 EMT 进程。在前期研究<sup>[23]</sup>中发现,SPIN1 可通过正向调控 slug 蛋白促进 EMT 过程,从而促进胃腺癌的侵袭与转移。本实验通过探究 SPIN1 与胃腺癌细胞侵袭与迁移的关系,发现 SPIN1 可以参与调控

JAK2/STAT3 信号通路,据此推测 SPIN1 可能通过激活 JAK2/STAT3 通路进而调控 slug 介导的 EMT 进程,参与胃腺癌的侵袭与转移。

SPIN1 的致癌机制在不同肿瘤类型中呈现出显著的异质性。在脂肪肉瘤中 SPIN1 通过 RET 信号通路促进肿瘤进展<sup>[5]</sup>,在非小细胞肺癌中 SPIN1 通过 FOXO3a/FOXO1 轴导致肿瘤的恶性进展和放疗抵抗<sup>[24]</sup>。在乳腺癌的研究<sup>[4]</sup>中发现,SPIN1 通过激活 PI3K/AKT 通路促进肿瘤的化疗耐药及恶性进展。本研究初步揭示了 SPIN1 在胃腺癌中通过调控 JAK2/STAT3 通路促进侵袭与转移的独特机制,为开发胃癌特异性靶向治疗提供了理论依据,但对其具体分子机制的认识仍存在不足。SPIN1 作为一种组蛋白编码阅读器,多个研究<sup>[5,8]</sup>表明 SPIN1 通过与 H3K4me3 结合,促进下游靶基因的转录激活,从而在肿瘤发生发展中发挥作用。基于此,后续研究将继续探讨 SPIN1 能否通过识别 H3K4me3 等表观遗传修饰激活 JAK2 或 STAT3 的转录,或通过直接结合 JAK2 或 STAT3 促进其磷酸化。考虑到信号通路的复杂性,SPIN1 介导的 JAK/STAT 通路能否与 PI3K/AKT、WNT 等重要信号通路形成交叉调控网络共同参与胃癌的发生发展,以及肿瘤微环境中是否存在某种因子影响 SPIN1-JAK2/STAT3 轴的功能,这些潜在的调控机制将是本课题组后续研究的重点方向。

综上所述,本研究初步验证了 SPIN1 通过 JAK2/

STAT3 信号通路促进胃腺癌细胞的侵袭与迁移, 为 SPIN1 的致癌机制研究提供了全新的理论视角。但是本研究还存在一定的局限性: 首先, 受实验条件所限, 未能在 AGS 等其他胃腺癌细胞中补充相同通路层面的验证实验; 其次, 关于 SPIN1 在该通路中的具体作用靶点及上游调控机制尚不明确。针对这些不足, 后续研究将在多种胃腺癌细胞(包括 AGS 细胞)中进一步验证 SPIN1 对 JAK/STAT 通路的调控作用, 并深入探究 SPIN1 与 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白的直接互作关系, 以期进一步拓展 SPIN1 的分子调控网络。

### [参考文献]

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [2] OH B, HWANG S Y, SOLTER D, et al. Spindlin, a major maternal transcript expressed in the mouse during the transition from oocyte to embryo[J]. *Development*, 1997, 124(2): 493-503. DOI: 10.1242/dev.124.2.493.
- [3] WANG W X, CHEN Z, MAO Z, et al. Nucleolar protein Spindlin1 recognizes H3K4 methylation and stimulates the expression of rRNA genes[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(11): 1160-1166. DOI: 10.1038/embor.2011.184.
- [4] CHEN X, WANG Y W, XING A Y, et al. Suppression of SPIN1-mediated PI3K-Akt pathway by miR-489 increases chemosensitivity in breast cancer[J]. *J Pathol*, 2016, 239(4): 459-472. DOI: 10.1002/path.4743.
- [5] FRANZ H, GRESCHIK H, WILLMANN D, et al. The histone code reader SPIN1 controls RET signaling in liposarcoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4773-4789. DOI: 10.18632/oncotarget.3000.
- [6] SONG Q, JI Q B, XIAO J B, et al. miR-409 inhibits human non-small-cell lung cancer progression by directly targeting SPIN1[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 154-163. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.08.020.
- [7] ZHAO M, BU Y N, FENG J Y, et al. SPIN1 triggers abnormal lipid metabolism and enhances tumor growth in liver cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 54-63. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.032.
- [8] LV B B, MA R R, CHEN X, et al. E2F1-activated SPIN1 promotes tumor growth via a MDM2-p21-E2F1 feedback loop in gastric cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(10): 2629-2645. DOI: 10.1002/1878-0261.12778.
- [9] LIU M Y, LI H M, ZHANG H J, et al. RBMS1 promotes gastric cancer metastasis through autocrine IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 287. DOI: 10.1038/s41419-022-04747-3.
- [10] LI D, GUO J H, JIA R. Histone code reader SPIN1 is a promising target of cancer therapy[J]. *Biochimie*, 2021, 191: 78-86. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.09.002.
- [11] XIN P, XU X Y, DENG C J, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
- [12] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [13] XUE C, YAO Q F, GU X Y, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204. DOI: 10.1038/s41392-023-01468-7.
- [14] THOMAS S J, SNOWDEN J A, ZEIDLER M P, et al. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3): 365-371. DOI: 10.1038/bjc.2015.233.
- [15] 孙雪琴, 包广发, 王绍波. JAK2/STAT3 信号通路在肺癌中的作用与潜在治疗意义的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(6): 664-669. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.014.
- [16] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 311-328. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
- [17] SADRKHANLOO M, ENTEZARI M, OROUEI S, et al. STAT3-EMT axis in tumors: Modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106311. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106311.
- [18] KANDA N, SENO H, KONDA Y, et al. STAT3 is constitutively activated and supports cell survival in association with survivin expression in gastric cancer cells[J]. *Oncogene*, 2004, 23(28): 4921-4929. DOI: 10.1038/sj.onc.1207606.
- [19] KHANNA P, CHUA P J, BAY B H, et al. The JAK/STAT signaling cascade in gastric carcinoma (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1617-1626. DOI: 10.3892/ijo.2015.3160.
- [20] YANG Y, ZHANG Q, LIANG J K, et al. STAM2 knockdown inhibits proliferation, migration, and invasion by affecting the JAK2/STAT3 signaling pathway in gastric cancer[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(6): 697-706. DOI: 10.1093/abbs/gmab038.
- [21] MIAO J W, LIU L J, HUANG J. Interleukin-6-induced epithelial-mesenchymal transition through signal transducer and activator of transcription 3 in human cervical carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 165-176. DOI: 10.3892/ijo.2014.2422.
- [22] WANG L N, ZHANG Z T, WANG L, et al. TGF- $\beta$ 1/SH2B3 axis regulates anoikis resistance and EMT of lung cancer cells by modulating JAK2/STAT3 and SHP2/Grb2 signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 472. DOI: 10.1038/s41419-022-04890-x.
- [23] 吕蓓蓓, 刘海亭, 陈旭, 等. SPIN1 通过调控上皮-间质转化促进胃癌细胞的迁移、浸润[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(3): 341-344. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2021.03.021.
- [24] ZHONG M, FANG Z, ZOU J T, et al. SPIN1 accelerates tumorigenesis and confers radioresistance in non-small cell lung cancer by orchestrating the FOXO3a/FOXO1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 832. DOI: 10.1038/s41419-024-07225-0.

[收稿日期] 2025-03-21

[修回日期] 2025-12-28

[本文编辑] 党瑞山