

# 结直肠癌中含溴结构域蛋白9的亚细胞定位模式及其临床意义

刘春铖<sup>1</sup>, 刘晓晗<sup>1</sup>, 魏闫若雪<sup>1</sup>, 李梓绮<sup>1</sup>, 刘玉昆<sup>1,2</sup>, 赵然<sup>1,2</sup>

(1.山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250012; 2.济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁 272029)

**摘要:**目的 探讨结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中含溴结构域蛋白9(bromodomain containing 9, BRD9)的蛋白表达水平、亚细胞定位模式及其临床意义。方法 收集CRC手术切除标本,采用免疫组织化学技术EnVision法检测BRD9的蛋白表达水平及其亚细胞定位,并分析其与患者临床病理特征及预后的关系。结果 在508例CRC组织标本中,BRD9高表达患者为71.46%(363/508),BRD9细胞核阳性患者为80.31%(408/508);BRD9的表达与患者肿瘤大小( $P=0.025$ )、淋巴结转移( $P=0.004$ )、神经侵犯( $P=0.043$ )、分化程度( $P=0.017$ )及TNM分期( $P=0.002$ )相关,BRD9的亚细胞定位与患者淋巴结转移( $P=0.040$ )及TNM分期( $P=0.026$ )相关,差异有统计学意义;BRD9高表达可作为患者的独立不良预后因素( $HR=1.994, P=0.002$ ),同时,在BRD9低表达患者中,BRD9细胞浆阳性可作为患者的独立不良预后因素( $HR=8.056, P=0.001$ )。结论 在CRC患者中BRD9的亚细胞定位模式具有异质性,其高表达及细胞浆定位与CRC的发生发展密切相关,并能够作为独立预测因子预测患者的生存预后。

**关键词:**结直肠癌;免疫组织化学;含溴结构域蛋白9;亚细胞定位;预后

中图分类号:R735.3

文献标志码:A

## Subcellular localization pattern of bromodomain containing 9 in colorectal cancer and its clinical significance

LIU Chuncheng<sup>1</sup>, LIU Xiaohan<sup>1</sup>, WEI Yanruoxue<sup>1</sup>, LI Ziqi<sup>1</sup>, LIU Yukun<sup>1,2</sup>, ZHAO Ran<sup>1,2</sup>

(1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the protein expression level, subcellular localization pattern and clinical significance of bromodomain containing 9 (BRD9) in colorectal cancer (CRC). **Methods** Surgical resection specimens of CRC were collected, and immunohistochemistry (EnVision method) was used to detect BRD9 protein expression and subcellular localization. The relationship between BRD9 expression and clinicopathological features and prognosis of CRC patients was analyzed. **Results** Among 508 CRC tissue specimens, BRD9 was overexpressed in 71.46% (363/508) of patients, and 80.31% (408/508) of patients showed nuclear positive staining in immunohistochemistry for BRD9. The expression of BRD9 was correlated with tumor size ( $P=0.025$ ), lymph node metastasis ( $P=0.004$ ), nerve invasion ( $P=0.043$ ), differentiation grade ( $P=0.017$ ) and TNM stage ( $P=0.002$ ). The subcellular localization of BRD9 was correlated with lymph node metastasis ( $P=0.040$ ) and TNM stage ( $P=0.026$ ). The difference was statistically significant. Meanwhile, BRD9 high expression served as an independent poor prognostic factor ( $HR=1.994, P=0.002$ ). More important, in patients with BRD9 low expression, cytoplasmic BRD9 expression was an independent poor prognostic factor of patients ( $HR=8.056, P=0.001$ ). **Conclusion** The subcellular localization of BRD9 is heterogene-

ous in CRC patients. The high expression and cytoplasmic localization of BRD9 are related to the occurrence and development of CRC, and could be used as an independent predictor for the prognosis of CRC patients.

**Key words:** Colorectal cancer; Immunohistochemistry; Bromodomain containing 9; Subcellular localization; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>,而且在我国CRC的发生率和死亡率仍呈现逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>,同时也呈现明显的年轻化趋势<sup>[3]</sup>。因此,进一步深入探究CRC发生发展的分子机制及分子分型和预后等的生物标志物,仍是目前亟待解决的重要科学问题。含溴结构域蛋白9(bromodomain containing 9, BRD9)是switch/sucrose non-fermentable(SWI/SNF)染色质重塑复合物的一个关键组成部分<sup>[4]</sup>,其在多种恶性肿瘤中高表达,并发挥促癌功能,其中包括CRC<sup>[5]</sup>。但CRC中BRD9蛋白亚细胞定位的异质性及其临床意义目前仍未见报道。本研究中,我们收集了CRC患者临床手术切除标本,检测了BRD9的蛋白表达水平及其在CRC组织中的亚细胞定位,并探讨了其与患者临床病理特征及预后的关系,旨在为CRC患者的分子分型、预后预测等提供潜在标志物,并为BRD9参与CRC发生发展功能机制的研究提供一定的理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

#### 1.1.1 组织标本

收集济宁医学院附属医院2008~2013年病理科存档的CRC手术切除标本508例,其中男274例,女234例,中位年龄为62岁。随访时间为109个月。本研究已获得济宁医学院附属医院伦理委员会正式批准(2023-11-B002)。

#### 1.1.2 主要试剂

无水乙醇、二甲苯等试剂均购自国药集团化学试剂有限公司,抗-BRD9抗体购自武汉爱博泰克生物科技有限公司,即用型快捷免疫组化MaxVision™试剂盒及3,3N-Diaminobenzidine Tetrahydrochloride(DAB)显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司,EDTA抗原修复液(50×)、牛血清白蛋白(BSA)、苏木素染色液购自上海碧云天生物技术有限公司,中性树胶封片剂购自北京索莱宝科技有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色和评分

IHC染色方法参照我们前期已发表文献[6]。

简言之,CRC组织经取材、固定、脱水及石蜡包埋,制备4 μm厚度组织切片,组织切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,用EDTA抗原修复液进行微波煮沸,抗原修复20 min,待其自然冷却至室温,滴加内源性过氧化物酶阻断剂,室温孵育10 min,5% BSA室温孵育15 min,滴加抗-BRD9抗体(1:150)4℃孵育过夜。按照即用型快捷免疫组化MaxVision™试剂盒说明书操作检测免疫复合物,并用DAB显色。最后,苏木素复染,脱水、透明,中性树胶封片。

对于BRD9 IHC染色评分及其亚细胞定位模式的分析,由两名资深病理医师在200倍光学显微镜下进行评估。BRD9 IHC评分参照我们前期已发表文献[7]。简言之,根据视野下细胞染色强度及染色阳性率对BRD9的蛋白表达水平进行综合评估,染色强度包含无着色、棕黄色及褐色,并依次赋值为0、1和2;染色阳性率分为0、1%~25%、26%~50%、51%~75%和76%~100%,依次赋值为0、1、2、3和4,两者之和作为最终的IHC评分,而在BRD9 IHC评分过程中不对BRD9的亚细胞定位情况进行区分,最后所有病例按BRD9 IHC评分分为两组,当IHC评分大于2时,定义为BRD9高表达组,反之则为BRD9低表达组。同时,在BRD9的亚细胞定位模式分析中,根据BRD9抗原表达的亚细胞定位情况将所有病例分为BRD9细胞浆阳性组和BRD9细胞核阳性组。

#### 1.3 统计学处理

采用GraphPad Prism 10软件。采用 $\chi^2$ 检验或者Fisher确切概率法分析BRD9不同表达水平组、不同亚细胞定位模式组间临床病理特征的差异。生存曲线采用Kaplan-Meier法确定,其统计学意义比较采用Log-rank检验。利用单因素和多因素Cox回归分析明确CRC患者及BRD9低表达组CRC患者的独立预后风险因子。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BRD9在CRC组织中的表达及亚细胞定位

检测508例CRC患者临床手术切除组织中BRD9的蛋白表达水平,结果显示BRD9主要在肿瘤细胞核内表达(图1),其中71.46%(363/508)的CRC患者中BRD9蛋白高表达(表1),19.69%(100/508)CRC患者中BRD9则为肿瘤细胞浆阳性

表达(图1B、表1)。这些结果表明,在CRC患者中既存在BRD9细胞核阳性表达的病例,也存在BRD9细胞浆阳性表达的病例,即在不同的CRC病

例中,BRD9蛋白的亚细胞定位不同,具有明显的异质性特征。

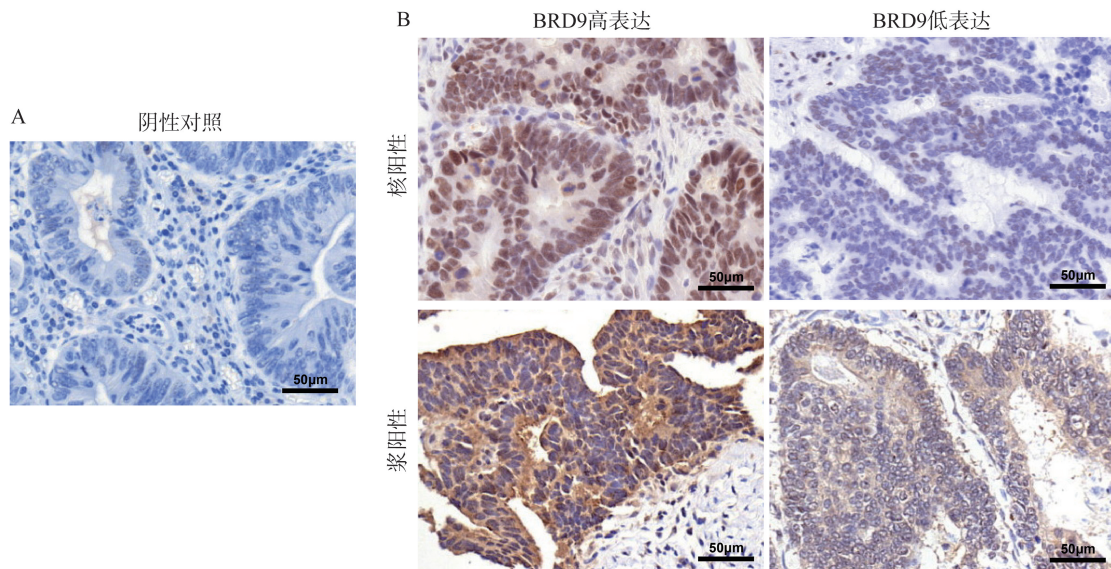


图1 BRD9在CRC组织中的表达及亚细胞定位

A: 阴性对照; B: BRD9的表达水平及定位。

Figure 1 BRD9 expression and subcellular localization in CRC tissues

A: Negative control; B: The expression level and localization of BRD9.

表1 BRD9的表达及亚细胞定位与CRC患者临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between expression and subcellular localization of BRD9 and clinicopathological features in CRC patients

临床病理参数	BRD9 表达		$\chi^2$	P	BRD9 亚细胞定位		$\chi^2$	P
	高表达/例	低表达/例			核阳性/例	浆阳性/例		
年龄/岁			2.286	0.131			0.369	0.544
≤60	151	71			181	41		
>60	212	74			227	59		
性别			0.002	0.967			0.057	0.812
女性	167	67			189	45		
男性	196	78			219	55		
肿瘤部位			—	0.827 <sup>a</sup>			—	>1.000 <sup>a</sup>
结肠	165	69			183	51		
直肠	193	75			220	48		
盲肠	5	1			5	1		
肿瘤大小/cm			5.009	0.025			0.330	0.566
≤4	162	49			172	39		
>4	201	96			236	61		
淋巴结转移			8.550	0.004			4.218	0.040
阳性	156	42			168	30		
阴性	207	103			240	70		
脉管侵犯			0.209	0.648			0.071	0.791
有	48	17			53	12		
无	315	128			355	88		
神经侵犯			4.083	0.043			3.640	0.056
有	38	7			41	4		
无	325	138			367	96		

续表

临床病理参数	BRD9 表达		$\chi^2$	P	BRD9 亚细胞定位		$\chi^2$	P
	高表达/例	低表达/例			核阳性/例	浆阳性/例		
分化程度			—	0.017 <sup>a</sup>			—	0.161 <sup>a</sup>
高	8	4			10	2		
中	155	81			181	55		
低	200	60			217	43		
TNM 分期			9.878	0.002			4.956	0.026
I - II	203	103			236	70		
III - IV	160	42			172	30		

注:<sup>a</sup>表示采用 Fisher 确切概率法。

## 2.2 BRD9 表达和亚细胞定位与 CRC 患者临床病理特征的关系

本研究结果显示, BRD9 不同表达水平患者的肿瘤大小( $P=0.025$ )、淋巴结转移( $P=0.004$ )、神经侵犯( $P=0.043$ )、分化程度( $P=0.017$ )和 TNM 分期( $P=0.002$ )间存在差异, 差异有统计学意义(表 1)。此外, BRD9 不同亚细胞定位组患者的淋巴结转移( $P=0.040$ )和 TNM 分期( $P=0.026$ )间存在差异, 差异有统计学意义(表 1)。这些结果表明, BRD9 蛋白的异常表达及亚细胞定位与 CRC 的进展密切相关。

## 2.3 BRD9 高表达是 CRC 患者不良预后的独立预测因素

我们对不同 BRD9 表达水平的患者进行了生存分析, 结果显示 BRD9 高表达组的总生存率明显低

于 BRD9 低表达组( $P<0.001$ ), 见图 2。同时, 单因素 Cox 回归分析显示, 患者年龄( $HR=2.109, P<0.001$ )、淋巴结转移( $HR=3.137, P<0.001$ )、脉管侵犯( $HR=2.294, P<0.001$ )、神经侵犯( $HR=4.100, P<0.001$ )、分化程度( $HR=1.442, P=0.027$ )、TNM 分期( $HR=3.377, P<0.001$ )及 BRD9 表达水平( $HR=2.273, P<0.001$ )与 CRC 患者的不良预后相关, 差异有统计学意义。我们将单因素分析中有显著统计学意义的危险因素纳入多因素 Cox 回归分析, 结果显示, 患者年龄( $HR=2.227, P<0.001$ )、淋巴结转移( $HR=0.214, P=0.011$ )、脉管侵犯( $HR=1.661, P=0.015$ )、神经侵犯( $HR=2.449, P<0.001$ )、TNM 分期( $HR=12.510, P<0.001$ )以及 BRD9 表达水平( $HR=1.994, P=0.002$ )均是 CRC 患者预后不良的独立预测因素(表 2)。

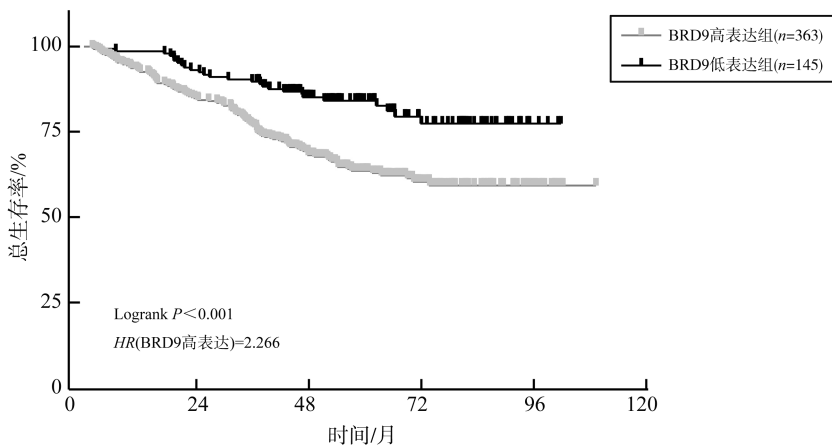


图 2 不同 BRD9 表达水平 CRC 患者的总生存曲线

Figure 2 Overall survival curve of CRC patients with different BRD9 expression levels

表 2 单因素和多因素 Cox 回归分析 CRC 患者预后的危险因素

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of various prognostic parameters in CRC patients

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR/95%CI	P	HR/95%CI	P
年龄(>60岁 vs ≤60岁)	2.109(1.496~3.024)	<0.001	2.227(1.575~3.201)	<0.001
淋巴结转移(有 vs 无)	3.137(2.266~4.378)	<0.001	0.214(0.077~0.890)	0.011
脉管侵犯(有 vs 无)	2.294(1.527~3.346)	<0.001	1.661(1.089~2.466)	0.015
神经侵犯(有 vs 无)	4.100(2.736~5.978)	<0.001	2.449(1.607~3.637)	<0.001

续表

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR/95%CI	P	HR/95%CI	P
分化程度(低 vs 高-中)	1.442(1.045~1.999)	0.027	1.057(0.757~1.482)	0.747
TNM分期(Ⅲ-Ⅳ vs Ⅰ-Ⅱ)	3.377(2.433~4.733)	<0.001	12.510(2.959~35.930)	<0.001
BRD9表达水平(高表达 vs 低表达)	2.273(1.516~3.545)	<0.001	1.994(1.322~3.123)	0.002

## 2.4 BRD9 细胞浆定位是 BRD9 低表达 CRC 患者不良预后的独立预测因素

基于 BRD9 低表达 CRC 患者中 BRD9 亚细胞定位的异质性,我们进一步分析了 BRD9 的亚细胞定位与 BRD9 低表达 CRC 患者生存预后间的关系,结果显示,BRD9 细胞浆阳性组患者的生存率低于 BRD9 细胞核阳性组患者 ( $P < 0.001$ ),见图 3。同时,单因素 Cox 回归分析显示,患者年龄 ( $HR = 3.290, P = 0.011$ )、神经侵犯 ( $HR = 4.859, P = 0.004$ )、

TNM 分期 ( $HR = 3.309, P = 0.002$ ) 及 BRD9 亚细胞定位 ( $HR = 7.075, P = 0.001$ ) 与 CRC 患者的不良预后相关,差异有统计学意义。我们将单因素分析中有显著统计学意义的危险因素纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示,患者年龄 ( $HR = 2.744, P = 0.033$ )、TNM 分期 ( $HR = 2.910, P = 0.013$ ) 及 BRD9 亚细胞定位 ( $HR = 8.056, P = 0.001$ ) 均为 CRC 患者预后不良的独立预测因素(表 3)。

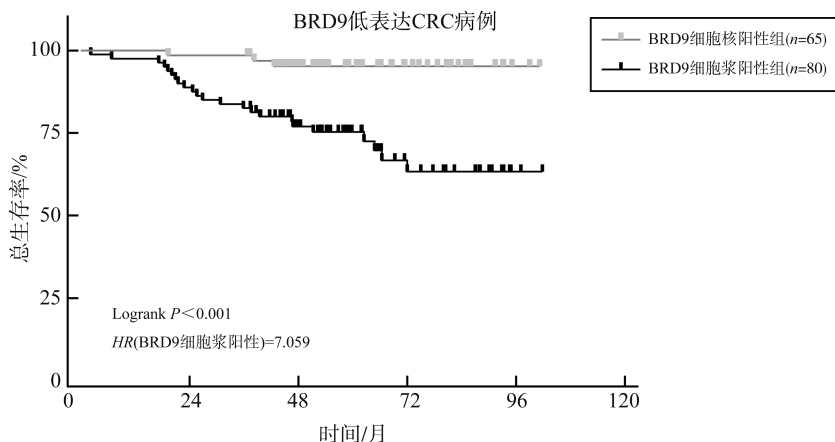


图 3 BRD9 低表达 CRC 患者不同亚细胞定位模式的总生存曲线

Figure 3 Overall survival curves for different subcellular localization patterns in CRC patients with low BRD9 expression

表 3 BRD9 低表达 CRC 患者各预后参数的单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of various prognostic parameters in CRC patients with low BRD9 expression

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR/95%CI	P	HR/95%CI	P
年龄/岁(>60 vs ≤60)	3.290(1.401~8.998)	0.011	2.744(1.145~7.600)	0.033
神经侵犯(有 vs 无)	4.859(1.415~12.790)	0.004	2.409(0.649~7.408)	0.146
TNM分期(Ⅲ-Ⅳ vs Ⅰ-Ⅱ)	3.309(1.526~7.286)	0.002	2.910(1.221~6.787)	0.013
BRD9亚细胞定位(胞浆阳性 vs 胞核阳性)	7.075(2.462~29.830)	0.001	8.056(2.777~34.160)	0.001

## 3 讨论

BRD9 是 BRD 蛋白家族的重要成员之一,其作为 non-canonical barrier-to-autointegration factor (ncBAF) 复合体的一个关键亚基,主要依赖其溴区结构域介导表观修饰,从而广泛地参与基因的转录调控过程<sup>[8]</sup>。越来越多的研究证据表明,BRD9 异常活化与多种疾病的发生发展密切相关,其中包括恶性肿瘤的发生发展。比如,在炎症反应过程中,BRD9 协

同 BRD4 调控干扰素刺激应答基因的表达,从而参与巨噬细胞的激活过程<sup>[9]</sup>;在骨髓瘤中,BRD9 高表达与患者不良预后显著相关,而且其能够调控核糖体生物合成相关基因的表达,从而影响细胞的蛋白合成,最终参与骨髓瘤细胞的生长<sup>[10]</sup>;BRD9 通过与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 及 CCCTC 结合因子间的蛋白互作,参与 AR 依赖的基因表达过程,并通过调控 AR 信号通路促进前列腺癌的发生发展<sup>[11]</sup>,表明 BRD9 作为一个重要的促癌基因,其异常活化是恶性肿瘤发生发展的核心机制。同

时,有研究探讨了BRD9在CRC中的表达和临床意义,结果表明与结直肠正常上皮组织相比,BRD9在CRC组织中的表达水平显著上调<sup>[5]</sup>。本研究中我们通过大队列的CRC临床组织标本进一步检测了BRD9的表达水平,检测结果显示BRD9在多数CRC患者中均高表达,并与患者肿瘤大小、淋巴结转移、神经侵犯、分化程度及TNM分期等均密切相关。这些结果进一步证实BRD9的高表达是CRC发生发展的关键机制。

越来越多的证据表明,蛋白质的亚细胞定位模式决定其生物学功能,其在细胞质和细胞核之间的异常易位是许多疾病发生的重要原因,其中包括恶性肿瘤的发生发展。例如,高迁移率族蛋白B1,作为一种染色质的结构蛋白,其亚细胞定位模式的转变在不同的生物学过程中发挥了多种不同作用<sup>[12]</sup>;在肝细胞癌中,含YTH结构域的蛋白1通过协调铁蛋白轻链和铁蛋白重链的亚细胞定位来调节铁死亡<sup>[13]</sup>。新近的研究证据表明,尽管BRD蛋白主要定位于细胞核,并通过染色体重塑参与众多基因的转录过程,但BRD蛋白的亚细胞定位模式也具有动态变化的特征<sup>[14]</sup>,一方面其定位于细胞核内发挥转录调控功能;另一方面,其同样存在细胞浆定位的模式,并可能发挥转录非依赖性功能,或者因其亚细胞易位过程异常导致其细胞浆滞留。比如,BRD7是BRD家族的重要成员之一,其作为一种核转录调节因子,主要定位于细胞核,而其胞浆定位与乳腺癌患者的不良预后密切相关<sup>[15]</sup>。本研究显示BRD9主要定位于CRC细胞核,然而,在BRD9低表达的CRC患者中,其主要定位于细胞浆,而且BRD9的胞浆定位与CRC患者的淋巴结转移和TNM分期密切相关。这些结果证实BRD9在CRC患者组织中的亚细胞定位具有异质性,其亚细胞定位的改变与CRC的进展密切相关。

CRC的发生发展过程具有典型的多阶段、多步骤特征<sup>[16]</sup>,为其分子分型、早筛早诊提供了有力依据<sup>[17]</sup>,然而越来越多的研究证据表明CRC也是一类极具异质性的恶性肿瘤,这不仅是其起源机制解析的巨大障碍,也是CRC患者复发、转移及耐药的重要机制<sup>[18-20]</sup>,其中既包含逐步累积的遗传突变,也包含表观遗传的改变<sup>[21-23]</sup>。溴区包含(bromodomain containing, BRD)蛋白作为表观遗传标记的“读取器”,其不仅在机体正常生理功能的稳态中发挥重要作用,其表达及功能异常也是多种疾病发生发展的核心机制,其中包括恶性肿瘤的发生发展,而且被证实为极具发展潜力的治疗靶点<sup>[24-26]</sup>。研究

结果表明,BRD9高表达不仅与CRC的生长和转移密切相关,其高表达还能够独立预测CRC患者的不良预后( $HR=1.994, P=0.002$ ),这些结果提示BRD9不仅能够作为CRC患者分子分型、预后预测的良好标志物,它也是CRC临床抗肿瘤治疗过程中的潜在靶点。此外,尽管BRD9是染色体重塑复合体的关键亚基,其转录调控功能仍依赖于其细胞核定位。然而,检测结果提示CRC中BRD9的亚细胞定位具有显著的异质性特征,而且在BRD9低表达CRC患者中,BRD9的胞浆定位能够作为患者不良预后的独立预测因子( $HR=8.056, P=0.001$ )。这些研究证据表明,尽管相较于BRD9高表达CRC患者而言,BRD9低表达CRC患者的不良预后风险显著降低,但在BRD9低表达CRC患者中,BRD9细胞浆阳性患者的不良预后风险显著增加,表明BRD9亚细胞定位的异质性是CRC肿瘤异质性的的重要组成部分,其不仅为CRC肿瘤异质性的解析提供理论依据,也为CRC患者分子分型、预后预测等提供更加敏感、有效的潜在标志物。

本研究结果显示,CRC患者中BRD9亚细胞定位的异质性特征,为基于亚细胞定位模式解析CRC肿瘤异质性的研究提供了新方向,但对BRD9细胞浆表达的潜在机制仍未深入解析:是否存在基因突变导致BRD9核输入信号的失活,使其无法完成核输入而被阻滞于细胞浆内;是否存在蛋白构象的改变使得BRD9蛋白与细胞浆表达的蛋白亲和力增强,从而诱导其细胞浆阻滞;是否存在转录调控非依赖性功能,BRD9在其低表达CRC患者中发挥细胞浆定位依赖性功能;BRD9亚细胞定位的异质性是否具有CRC组织特异性,在其他恶性肿瘤中的亚细胞定位模式如何。上述有关BRD9细胞浆定位的潜在机制是本研究后续的重要方向。总体而言,本研究进一步证实了BRD9作为潜在促癌基因参与了CRC的发生发展过程,而且为CRC患者的分子分型及预测预后提供了生物标志物,并从亚细胞定位模式的维度为BRD9参与CRC发生发展分子机制的解析提供了理论依据。

## 参考文献:

- [1] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [J]. Gut, 2023, 72(2): 338-344.
- [2] Li N, Lu B, Luo C, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: a com-

- parison among China, Europe, and northern America [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 255-268. doi: 10.1016/j.canlet.2021.09.034.
- [3] Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(2): 109-131.
- [4] Ali MM, Naz S, Ashraf S, et al. Epigenetic modulation by targeting bromodomain containing protein 9 (BRD9): Its therapeutic potential and selective inhibition [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 230: 123428. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123428.
- [5] Chen P, Du R, Chang Z, et al. Bromodomain-containing protein 9 activates proliferation and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer via the estrogen pathway in vivo and in vitro [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(2): 980-996.
- [6] Zhao R, Liu Y, Wu C, et al. BRD7 promotes cell proliferation and tumor growth through stabilization of c-Myc in colorectal cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 659392. doi: 10.3389/fcell.2021.659392.
- [7] Liu Y, Zhao R, Wei Y, et al. BRD7 expression and c-Myc activation forms a double-negative feedback loop that controls the cell proliferation and tumor growth of nasopharyngeal carcinoma by targeting oncogenic miR-141 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 64. doi: 10.1186/s13046-018-0734-2.
- [8] Chen Y, Gao Z, Mohd-Ibrahim I, et al. Pan-cancer analyses of bromodomain containing 9 as a novel therapeutic target reveals its diagnostic, prognostic potential and biological mechanism in human tumours [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2): e1543. doi: 10.1002/ctm2.1543.
- [9] Ahmed NS, Gatchalian J, Ho J, et al. BRD9 regulates interferon-stimulated genes during macrophage activation via cooperation with BET protein BRD4 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(1): e2110812119. doi: 10.1073/pnas.2110812119.
- [10] Kurata K, Samur MK, Liow P, et al. BRD9 degradation disrupts ribosome biogenesis in multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(9): 1807-1821.
- [11] Alpsy A, Utturkar SM, Carter BC, et al. BRD9 is a critical regulator of androgen receptor signaling and prostate cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 820-833.
- [12] Liu T, Li Q, Jin Q, et al. Targeting HMGB1: A potential therapeutic strategy for chronic kidney disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15): 5020-5035.
- [13] Hao SH, Ma XD, Xu L, et al. Dual specific phosphatase 4 suppresses ferroptosis and enhances sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 101052. doi: 10.1016/j.drug.2024.101052.
- [14] Crodian JS, Weldon BM, Tseng YC, et al. Nuclear trafficking dynamics of Bromodomain-containing protein 7 (BRD7), a switch/sucrose non-fermentable (SWI/SNF) chromatin remodelling complex subunit, in porcine oocytes and cleavage-stage embryos [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(9): 1497-1506.
- [15] Vivenza D, Garrone O, Brizio R, et al. Expression and subcellular localization of the bromodomain-containing protein 7 is a prognostic biomarker in breast cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(4): 423-430.
- [16] Dariya B, Aliya S, Merchant N, et al. Colorectal cancer biology, diagnosis, and therapeutic approaches [J]. *Crit Rev Oncog*, 2020, 25(2): 71-94.
- [17] Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 852. doi: 10.3390/ijms23020852.
- [18] Chen H, Zhai C, Xu X, et al. Multilevel heterogeneity of colorectal cancer liver metastasis [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 16(1): 59. doi: 10.3390/cancers16010059.
- [19] Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(4): 235-246.
- [20] Saoudi González N, Salvà F, Ros J, et al. Unravelling the complexity of colorectal cancer: heterogeneity, clonal evolution, and clinical implications [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(16): 4020. doi: 10.3390/cancers15164020.
- [21] Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 291-302.
- [22] Hong SN. Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer [J]. *Intest Res*, 2018, 16(3): 327-337.
- [23] Singh MP, Rai S, Soyal S, et al. Genetic and epigenetic markers in colorectal cancer screening: recent advances [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(7): 665-685.
- [24] Pan Z, Zhao Y, Wang X, et al. Targeting bromodomain-containing proteins: research advances of drug discovery [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1): 13. doi: 10.1186/s43556-023-00127-1.
- [25] Marmorstein R, Zhou MM. Writers and readers of histone acetylation: structure, mechanism, and inhibition [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(7): a018762. doi: 10.1101/cshperspect.a018762.
- [26] Fujisawa T, Filippakopoulos P. Functions of bromodomain-containing proteins and their roles in homeostasis and cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(4): 246-262.