

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.011

c-myc 在胃癌治疗方面的研究进展

杜清¹, 杨巧红², 张新江², 许晓辉³, 李琳琳⁴, 赵波³, 林鹏程¹, 芦永昌¹(¹ 青海民族大学药学院, 青海省青藏高原植物化学重点实验室, 青海 西宁 810007; ² 广州中医药大学, 广东 广州 510006; ³ 兰州市食品药品检验所, 甘肃 兰州 730000; ⁴ 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052)

Research progress of *c-myc* in the treatment of gastric cancer

DU Qing¹, YANG Qiao-Hong², ZHANG Xin-Jiang², XU Xiao-Hui³, LI Lin-Lin⁴, ZHAO Bo³, LIN Peng-Cheng¹, LU Yong-Chang¹¹College of Pharmacy, Key Laboratory of Plant Resources of Qinghai-Tibet Plateau in Chemical Research, Qinghai Nationalities University, Xining 810007, China; ²Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; ³Lanzhou Institutes for Food and Drug Control, Lanzhou 730000, China; ⁴First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 *c-myc* is a powerful proto-oncogene, which plays an important role in the growth, migration and apoptosis of gastric cancer. At present, some breakthroughs and achievements have been made in the study of the drugs for the treatment of gastric cancer. However, these treatments are accompanied by the drug resistance of gastric cancer cells. *c-myc* is also an important inducer of drug resistance in gastric cancer cells. This article will review the pathogenesis of *c-myc* and gastric cancer, the role of *c-myc* in the treatment of gastric cancer and related problems.

【Keywords】 *c-myc*; gastric cancer; mechanism of promoting cancer; treatment of gastric cancer; research progress

【摘要】 *c-myc* 是一种强大的原癌基因, 在胃癌的生长、迁移、凋亡方面发挥着重要的作用, 目前针对胃癌治疗的药物研究取得了一定的突破和成绩, 但是随之而来的就是胃癌细胞的耐药问题, *c-myc* 也是胃癌细胞产生耐药性的一个重要诱导因素。本文将对 *c-myc* 和胃癌的发生机制、*c-myc* 在胃癌治疗中的作用及相关问题作一综述。

【关键词】 *c-myc*; 胃癌; 促癌机制; 胃癌治疗; 研究进展

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A

0 引言

每个 *myc* (myelocytomatosis oncogene) 家族成员 *c-myc*、*l-myc* 和 *n-myc* 都与不同类型的人类癌症有关, 例如, *c-myc* 常与淋巴瘤相关, *n-myc* 扩增也常与神经母细胞瘤相关, *l-myc* 扩增与小细胞肺癌相关^[1]。本文综述了近 5 年关于 *myc* 家族在胃癌治疗方面的研究报道, 从 *c-myc* 基因出发, 论述 *c-myc* 基因参与胃癌增殖、迁移、凋亡和治疗等问题。

1 *myc* 的发现史

myc 来源于与动物癌症相关的逆转录病毒的研究, Ellermann 和 Bang 以及 20 世纪初的 Rous 的实验表明, 鸡白血病和肉瘤不需通过细胞滤液传播, 之后科学家认识到在感染病毒后会引发动物肿瘤发病率

升高。在 20 世纪 60 年代和 70 年代, 4 种不同的逆转录病毒 (MH-2、MC29、CMII 和 OK10) 从禽类肿瘤中分离出来, 体外细胞实验发现这些病毒具有转化单核细胞/巨噬细胞的能力, 并且能够诱导鸡中的髓细胞瘤、内皮瘤以及肾和肝肿瘤的发生, 进一步研究显示这四种逆转录病毒具有与细胞转化密切相关的共同遗传因子, 此外, 这个因子的缺失会削弱逆转录病毒的转化活性, 这个遗传因子被称为病毒骨髓细胞瘤癌基因 (myelocytomatosis viral oncogene, *v-myc*), 而鸡中的称为细胞骨髓细胞瘤癌基因 (cellular-myelocytomatosis oncogene, *c-myc*) 癌基因首次在伯基特淋巴瘤中被发现, 并且研究发现 *c-myc* 是禽类逆转录病毒转化基因 *v-myc* 的细胞同系物^[1]。

收稿日期: 2018-07-30; 接受日期: 2018-08-24

基金项目: 青海省科技厅重点实验室发展专项 (2015-Z-Y09); 广州中医药大学留学归国人员“薪火计划”项目 (XH20170101)

作者简介: 杜清, 博士, 执业药师, 中级制药工程师。研究方向: 植物分子质量控制和肿瘤等疾病。E-mail: hjdqyq@163.com。杨巧红 (共同第一作者)。副教授, 博士。研究方向: 肿瘤分子病理学与消化道肿瘤靶向药物治疗。E-mail: yangqiaohong@gzucm.edu.cn。张新江 (共同第一作者)。本科生。研究方向: 中医药抗肿瘤靶向治疗。E-mail: 2356818753@qq.com

2 *myc* 家族简介

myc 基因包括 *c-myc*、神经母细胞瘤 *myc* (neuroblastoma *myc*, *n-myc*) 和肺癌母细胞瘤 *myc* (lung carcinoma *myc*, *l-myc*), 分别定位于 8 号染色体、2 号染色体和 1 号染色体。*n-myc* 基因在 1983 年被首次发现, Schwab 和 Kohl 等发现有一部分人类神经母细胞瘤细胞系带有多个与 *c-myc* 癌基因相关的 DNA 序列拷贝, 并把该区域命名为 *n-myc*^[2]。*n-myc* 基因主要在神经系统肿瘤中过表达, 并对肿瘤的预后判断有意义; *l-myc* 在 1986 年发现在肺癌组织中过表达, 与基因扩增有关^[3], *l-myc* 扩增与肿瘤的易患性和预后在不同的肿瘤中表现各异。

3 *c-myc* 介导胃癌的发生发展

myc 基因与肿瘤的细胞周期、端粒酶活性和肿瘤的血管生成等因素密切相关, 调控着肿瘤的增殖、凋亡和迁移, 在 *myc* 家族中, 与 *n-myc* 和 *l-myc* 相比, *c-myc* 在胃癌的生物学特性方面发挥着更加重要的作用, 是一种促进胃癌发生发展的驱动基因, 大量的研究集中探讨 *c-myc* 与胃癌的发生机制, 以下将阐述 *c-myc* 与胃癌的增殖、转移和凋亡之间的分子机制。

3.1 *c-myc* 与胃癌细胞的增殖

3.1.1 *c-myc* 与相关致癌基因/蛋白的协同作用 研究^[4]发现, 基因 *DDX6* (DEAD-box 6) 是与 *c-myc* 相关联的基因, *DDX6* 通过与 *c-myc* 的 mRNA (message RNA) 相关联来促进 *c-myc* 表达, 而在胃癌细胞中起到癌基因的作用, 从而促进胃癌的发展。溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 表达失调与肿瘤的发生有关, 研究^[5]发现 *BRD4* 促进胃癌细胞增殖这一过程与 *c-myc* 密切相关, *BRD4* 和 *c-myc* 的表达呈正相关, *c-myc* 是 *BRD4* 的转录靶点, *BRD4* 能够结合并激活 *c-myc* 启动子, 促进 *c-myc* 的表达, 从而增强胃癌细胞的增殖能力。

核仁小 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA) 在癌发生中起重要作用, 而 snoRNA 在胃癌中的作用同样也需要 *c-myc* 的介导, snord105b 的过表达促进了胃癌细胞中 *c-myc* 的表达上调, 使胃癌细胞增殖, 体外胃癌移植瘤体积增大^[6]。*yeats4* 作为癌基因在胃癌组织中呈现高表达, 研究^[7]发现, C-MYC 蛋白是 Wnt/ β -catenin (Canonical Wnt/ β -catenin pathway) 信号通路中下游的靶蛋白, *yeats4* 的过表达能够提高 β -CATENIN 和 C-MYC 蛋白的表达, 促进胃癌 BGC-823

细胞的增殖, 若沉默 *yeats4* 则会起到相反的作用。

3.1.2 *c-myc* 与 microRNAs (miRNAs) 的协同作用

MiRNAs 是一类内源性和小型的非编码调节 RNA, 在转录后水平上调控基因, 在人类癌症的发展和进展中起重要作用。有些 miRNAs 在人类恶性肿瘤中起抑癌基因或癌基因的作用。miR-561 通过直接结合 *c-myc* 的 3'非翻译区来抑制 *c-myc* 的表达, 从而抑制胃癌细胞的增殖^[8]。

microRNA-25 (miR-25) 在胃癌中高表达, 可能通过抑制抑癌基因 *fbxw7* 的表达从而促进致癌基因 *myc* 的表达, 促进胃癌 AGS 细胞生长^[9]。抑癌基因决定性区域 Y-box 7 (SOX7) 是 miR-935 的直接靶点, 而 miR-935 的过表达抑制了 SOX7 的表达, 但促进了 *c-myc* 的表达水平, 促进胃癌 MNK-28 细胞增殖^[10]。

3.1.3 *c-myc* 与 lncRNA 的协同作用 长的非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 已被证明对肿瘤具有重要的调节作用, lncRNA 胃癌高表达转录物 1 (lncRNA-GHET1) 在胃癌中表达上调, 在胃癌组织中, GHET1 和 *c-myc* 的表达密切相关。研究^[11]发现 GHET1 通过提高 *c-myc* mRNA 的稳定性和表达来促进胃癌细胞增殖。

3.1.4 *c-myc* 与转录因子的协同作用 Islet-1 (ISL1) 是一种 LIM 同源域转录因子, 最初从大鼠胰腺胰岛素分泌细胞中克隆出来。研究^[12]发现其在胃癌组织中高表达, ISL1 通过结合 *c-myc* 启动子或增强子上的保守结合位点来激活胃癌细胞中 *c-myc* 的表达, 促进胃癌细胞增殖。而真核翻译起始因子 5A2 (EIF5A2) 在肿瘤进展和预后评估中起重要作用, 研究^[13]发现, EIF5A2 的表达上调能够引起 *c-myc* 表达上调, EIF5A2 上调在胃癌中起着重要的致癌作用。

3.2 *c-myc* 与胃癌的迁移

3.2.1 *c-myc* 与相关致癌基因/蛋白的协同作用 醛缩酶 A (aldolase A, ALDOA) 能够与 snord105b 结合, snord105b 的过表达促进了胃癌细胞中 ALDOA 的表达, 由此促进肿瘤的侵袭和转移, 并促进基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloprotein 2, MMP2) 的表达, 从而提高胃癌细胞的迁移能力^[6]。

研究^[14]显示, *hoxc10* 基因表达上调显著增加了丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路相关基因 (包括 *c-myc*, *c-jun* 和 *p53*) 的 mRNA 和蛋白质表达, 从而提高胃癌细胞的迁移和侵袭能力。

myc 结合蛋白(*myc* bond-protein, *myc*BP)在胃癌 SGC-7901、MKN-45、BGC-823 和 AGS 细胞中呈现高表达,研究^[15]显示 *myc*BP 可能是 LEF-1 的下游靶点,*myc*BP 与 LEF-1 相互作用提高了胃癌细胞的迁移能力。应激诱导蛋白-1(STIP1)是一种辅助分子伴侣,可直接与热休克蛋白相结合,调节各种类型癌症的活动性,STIP1 通过上调 Wnt/ β -catenin 信号通路中的靶基因(*c-myc* 和 *cyclin D1*)并伴随 β -连环蛋白核易位而促进胃癌细胞迁移^[16]。

泛素结合酶 E2T (ubiquitin conjugating enzyme 2T, UBE2T)在胃癌细胞中高表达,并且沉默 UBE2T 的同时 *c-myc* 的表达也随之降低,抑制了胃癌细胞的转移^[17]。

ywhae 基因和 *myc* 表达之间的负相关关系对胃癌细胞的侵袭和迁移起着重要的调节作用。CDC25B (CDC25B 是磷酸酶 CDC25 家族的成员,CDC25B 具有致癌特性)是 *myc* 的转录靶点,*ywhae* 与 *myc* 和 CDC25B 的表达呈负相关,*ywhae* 通过降低 *myc* 和 CDC25B 的表达抑制了胃癌细胞的侵袭和迁移。相反,*myc* 通过诱导 CDC25B 的高表达并降低 *ywhae* 的表达而诱导胃癌细胞的侵袭和迁移^[18]。

人类端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)在胃癌中的表达与晚期 TNM 分期,淋巴结转移显著相关,hTERT 通过与 *c-myc* 结合并转移至乙酰肝素酶启动子来上调乙酰肝素酶(乙酰肝素酶能够促进肿瘤转移)的表达,从而促进胃癌细胞的转移。另外,研究^[19]表明,hTERT 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 *c-myc* 的表达,这可能会反过来激活 hTERT 的转录和表达。

3.2.2 *c-myc* 与 miRNAs 的协同作用 miR-135a 在胃癌细胞/组织中表达异常增高,这是由于 *c-myc* 的表达上调对 miR-135a 的调控作用,从而增强胃癌细胞的侵袭性^[20]。

3.3 *c-myc* 与胃癌细胞的凋亡 细胞凋亡研究^[21]表明 miR-122-5p 通过靶向 SCC7901 细胞中的 *myc* 诱导细胞凋亡。小泛素样修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO)在肿瘤细胞的生长过程中发挥着重要的调节作用,与染色体组织功能、基因稳定性,新合成蛋白质的质量控制、DNA 损伤修复密切相关。研究^[22]发现 SUMO-1 基因沉默后,SGC-7901 细胞生长受到抑制,并下调了 *bcl-2*、*c-myc* 和 *p53* 基因突变体的表达,使细胞周期停滞在 G0/G1 期,促进细胞

凋亡。

4 *c-myc* 在胃癌治疗中的机制

近年来,随着抗肿瘤研究的深入开展,越来越多的药物靶点被发现,相对应的抗肿瘤新药层出不穷。在胃癌治疗领域,针对 *c-myc* 基因,目前仍处在基础研究阶段,未见相关药物临床实验报道。目前的研究基本思路是以 *c-myc* 基因为中心,探索药物对 *c-myc* 基因转录水平的影响,以及对相关信号通路中其他因子的连锁反应,从而阐明药物发挥抗肿瘤作用的具体机制。

4.1 *c-myc* 与中药治疗胃癌的机制 *c-myc* 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游转录因子,毛花甙 C 能够抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导并下调 *c-myc* 表达,并且毛花甙 C 使去泛素化水解酶 USP28 与 *c-myc* 的结合能力减弱,促使泛素蛋白酶体途径中的 *c-myc* 降解,从而促使胃癌 MNK-45 细胞周期停滞在 G2/M 期,cleaved-caspase-9 表达上调,推动细胞凋亡^[23]。

莫桑素是桑树(桑科)根皮的提取物。*c-myc* 通过与 CDKs 的 E-Box 区和 Cyclin 启动子的结合诱导胃癌细胞中 CDK 和细胞周期蛋白表达的上调。研究^[24]结果表明莫桑素处理组中的 *c-myc* 表达下降,并且 *c-myc* 蛋白与 E-Box 的结合能力降低,显著抑制了胃癌细胞的增殖,而过表达的 *c-myc* 则逆转了莫桑素对细胞增殖和肿瘤生长的抑制作用。因此莫桑素通过下调 *c-myc* 来抑制胃癌 MNK-45 和 SGC-7901 细胞增殖和肿瘤生长。

硫化砷 (As_4S_4)是雄黄的主要成分,活化 T 细胞的核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)在癌细胞的增殖过程中起重要作用。研究^[25]发现,*c-myc* 可能是活化 T 细胞的核因子 3(NFATc3)的靶基因,NFATc3 通过 *c-myc* 促进胃癌细胞的增殖,而 As_4S_4 能够降低 NFATc3 和 *c-myc* 的表达,从而抑制胃癌细胞的增殖。

H19 是一种癌基因,*c-myc* 能够与 H19 的启动子结合,诱导 H19 表达,促进胃癌细胞增殖。研究^[26]发现姜黄素能够降低胃癌细胞 SGC-7901 细胞中 *c-myc* 的表达,从而降低 H19 的表达,增强抑癌基因 *p53* 的表达,抑制胃癌细胞的增殖,促进胃癌细胞凋亡。另外有研究^[27]发现姜黄素能够降低 Wnt/ β -catenin 信号通路中 *c-myc* 等靶蛋白的表达,抑制胃癌 SNU-1、SNU-5、AGS 细胞的增殖,使体内 AGS 细胞移植瘤的

体积明显缩小,并促进细胞凋亡。

养正散结方主要由黄芪、黄芩、白术、熟地、枸杞、姜黄等组成,研究^[28]发现此方能够降低 *c-myc* 的表达水平,从而抑制胃癌细胞增殖,促进胃癌细胞凋亡。另有研究^[29]发现中药复方半夏泻心汤能够降低胃癌 BGC-823 细胞中 *c-myc* 的表达,抑制胃癌细胞的增殖和迁移,促进胃癌细胞凋亡。

4.2 *c-myc* 与西药等化合物治疗胃癌的机制

Dorema glabrum 是分布于外高加索和伊朗西北部伞形科的一种植物,其提取物成分,包括使用正己烷、乙酸乙酯、氯仿和甲醇提取的成分,能够降低 *c-myc* 的表达,使细胞停留在 G1 期,上调 *bax* 和 *caspase-3* 的 mRNA 表达,促进胃癌 AGS 细胞凋亡^[30]。积雪草酸的衍生物, N-(2 α , 3 β , 23-乙酰氧基-12-烯-28-油酰基)-1-脯氨酸甲酯 (AA-PMc) 能够通过抑制 JAK2 的活化来抑制转录激活因子 3 (STAT3) 的活化来使通路下游基因 *c-myc* 的表达降低,抑制胃癌细胞的增殖,使细胞周期停滞在 G0/G1 期,促进细胞凋亡^[31]。

辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA) 是一种合成的异羟肟酸,已获得美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准。SAHA 通过增加组蛋白 3 和 4 的乙酰化,并且乙酰化的组蛋白与 p21、p27、*c-myc*、*cyclin D1* 和 *nangg* 中的启动子结合,使 p21、p27 表达上调,*c-myc*、*cyclin D1* 和 *nangg* 表达下调,诱导 G1 期阻滞,抑制胃癌 MGC-803 和 MNK-45 细胞的生长并促进其凋亡,因此,SAHA 可能作为化疗药物用于临床胃癌的治疗^[32]。

YM155 (sepantronium bromide) 最初作为生存素的特异性抑制剂,是一种新型的咪唑类小分子化合物,可抑制人癌细胞中的 *c-myc* 的表达并诱导细胞凋亡。最近完成的 I/II 期临床研究^[33] 结果显示, YM155 在晚期癌症患者中取得了良好的抗癌作用,这可能与 YM155 在上述所产生的作用有关。

JQ1 是表观遗传修饰蛋白 BRD4 的抑制剂, BRD4 是一种转录调控因子,它将转录调节复合物募集到乙酰化染色质上,从而控制包括 *c-myc* 在内的一系列蛋白质的表达。As₄S₄ 和 JQ1 能够协同抑制 BRD4 和 *c-myc* 的表达,单独使用 As₄S₄ 对细胞生长的抑制率约为 40%,而 JQ1 对细胞生长的抑制率约为 45%,这两种药联合使用对细胞抑制率约为 60%,所以这可能为胃癌提供了新的治疗方案^[34]。

重组人内皮抑素能够抑制 *c-myc* 与碱性成纤维

细胞生长因子 (based fibroblast growth factor, bFGF) 的表达,使胃癌移植瘤的体积明显缩小,实验组中微血管密度明显受到抑制。研究^[35]发现 *c-myc* 与 bFGF 表达呈正相关。重组人内皮抑素可通过抑制胃癌组织中 *c-myc* 和 bFGF 的表达以及抑制血管生成来抑制肿瘤转移。

在肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 逆转胃癌细胞多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 并促进细胞凋亡的过程中,顺铂被证明是 TRAIL 的敏化剂。研究^[36]发现在 TRAIL 存在并发挥正常作用的情况下,顺铂通过上调 *c-myc* 来诱导死亡受体 DR4 和 DR5 的表达上调,并且通过促进细胞色素 c 的释放增强半胱天冬酶的活化,促进细胞凋亡。

亚油酸随着浓度依赖性方式抑制 *c-myc* 的表达,从而降低胃癌 AGS 细胞中 hTERT 和端粒酶活性的表达,抑制胃癌细胞生长并诱导胃癌细胞凋亡^[37]。另有研究^[38]显示胃泌素 1 (gastrin 1, GKN1) 能够直接与 *c-myc* 结合并下调其表达,抑制 *c-myc* 与端粒重复序列结合因子 1 (telomeric repeat binding factor, TRF1) 蛋白和 hTERT 启动子的结合,缩短端粒长度,抑制端粒酶活性,从而导致胃癌细胞的衰老和凋亡。

5 *c-myc* 在治疗胃癌中所遇到的问题及对策

目前, *myc* 能够使胃癌细胞产生耐药性是一个亟待解决的问题,相关研究主要集中在 *myc* 介导胃癌细胞耐药的具体机制,对该方面做详细的综述。

5.1 *c-myc* 诱导胃癌细胞耐药的机制 有研究^[39]表明,胃癌细胞耐药与 *myc* 基因扩增有关, *myc* 基因拷贝数增加使受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 激活,导致 PI3 激酶信号传导途径激活,促进胃癌细胞生长和迁移能力的提高,从而导致胃癌细胞对 MET 靶向治疗剂产生耐药性。

极光激酶 A (AURKA) 是一种丝氨酸/苏氨酸细胞周期激酶,它和 *c-myc* 在胃癌细胞对顺铂耐药方面发挥着作用,原因是 AURKA 在胃癌细胞中的异常表达和激活促进了 *c-myc* 的表达^[40]。另有研究^[20]显示, miR-135a 是胃癌细胞耐药的推动因素,而根源在于胃癌组织中 *c-myc* 的高表达使 miR-135a 的表达上调,从而使胃癌细胞对奥沙利铂 (OXA) 耐药。

在接受新辅助化疗的晚期胃癌患者中,发现 Lin28 的高表达与肿瘤的恶性程度呈正相关,体外细

胞实验^[41]发现 Lin28 能够上调 *c-myc* 的表达,从而使这些胃癌细胞(MKN45 和 MKN28)增加了对化疗药物 OXA、紫杉醇(PTX)、多柔比星(ADM)和氟尿嘧啶(5-Fu)的耐药性。

5.2 *c-myc* 诱导胃癌细胞耐药的对策 研究^[40]显示敲除 AURKA 的表达可以降低 *c-myc* 的表达,从而克服胃癌细胞对顺铂的耐药性。另有研究^[42]显示 let-7b 的高表达能够抑制 *c-myc* 基因表达,从而增强 SGC-7901 胃癌细胞对顺铂和长春新碱的敏感性。所以,针对 *c-myc* 诱导的耐药,要以 *c-myc* 为中心,找出促使 *c-myc* 呈现高表达的基因和相关蛋白,然后针对性地开发靶向治疗药物。

6 总结和展望

c-myc 在人类胃癌组织中存在基因和蛋白过度表达的现象,*c-myc* 的过度表达是胃癌细胞增殖、迁移的重要诱因,而且胃癌组织中 *c-myc* 介导了多种抗癌药物抑制肿瘤增殖和转移,促进肿瘤凋亡的过程。同时,基于 *c-myc* 是促进胃癌细胞耐药的一个重要因素,随着相关耐药机制的进一步阐明,更多促进或制约 *c-myc* 高表达的基因将被发现,相信更多新型高效的基因调控治疗药物在不久的将来会被研制并发挥其应用价值。

【参考文献】

[1] Conacci-sorrell M, McFerrin L, Eisenman RN. An overview of myc and its interactome [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4(1):a014357.

[2] Beltran H. The *N-myc* oncogene: Maximizing its targets, regulation, and therapeutic potential [J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(6): 815-822.

[3] Minna J D, Battey J F, Birrer M, et al. Chromosomal deletion, gene amplification, alternative processing, and autocrine growth factor production in the pathogenesis of human lung cancer [J]. Princess Takamatsu Symp, 1986, 17: 109-122.

[4] Taniguchi K, Iwatsuki A, Sugito N, et al. Oncogene RNA helicase DDX6 promotes the process of *c-myc* expression in gastric cancer cells [J]. Mol Carcinog, 2018, 57(5): 579-589.

[5] Ba M, Long H, Yan Z, et al. BRD4 promotes gastric cancer progression through the transcriptional and epigenetic regulation of *c-myc* [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 973-982.

[6] Zhang C, Zhao LM, Wu H, et al. C/D-box snord105b promotes tumorigenesis in gastric cancer via ALDOA/*c-myc* pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2471-2482.

[7] Ji S, Zhang Y, Yang B. YEATS domain containing 4 promotes gastric cancer cell proliferation and mediates tumor progression via

activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Oncol Res, 2017, 25(9): 1633-1641.

[8] Qian K, Mao B, Zhang W, et al. MicroRNA-561 inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion by downregulating *c-myc* expression [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(9): 3802-3811.

[9] Zhang Y, Peng Z, Zhao Y, et al. MicroRNA-25 inhibits cell apoptosis of human gastric adenocarcinoma cell line AGS via regulating CCNE1 and *myc* [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1415-1420.

[10] Yang M, Cui G, Ding M, et al. miR-935 promotes gastric cancer cell proliferation by targeting SOX7 [J]. Biomed pharmacother, 2016, 79: 153-158.

[11] Yang F, Xue X, Zheng L, et al. Long non-coding RNA GHET1 promotes gastric carcinoma cell proliferation by increasing *c-myc* mRNA stability [J]. FEBS J, 2014, 281(3): 802-813.

[12] Shi Q, Wang W, Jia Z, et al. ISL1, a novel regulator of CCNB1, CCNB2 and *c-myc* genes, promotes gastric cancer cell proliferation and tumor growth [J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 36489-36500.

[13] Meng QB, Kang WM, Yu JC, et al. Overexpression of eukaryotic translation initiation factor 5A2 (EIF5A2) correlates with cell aggressiveness and poor survival in gastric cancer [J]. PLoS ONE, 2015, 10(3): e0119229.

[14] Guo C, Hou J, Ao S, et al. HOXC10 up-regulation promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis through MAPK pathway [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(6): 572-580.

[15] Gong L, Xia Y, Qian Z, et al. Overexpression of *myc* binding protein promotes invasion and migration in gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5243-5249.

[16] Huang L, Zhai E, Cai S, et al. Stress-inducible Protein-1 promotes metastasis of gastric cancer via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 6.

[17] Luo C, Yao Y, Yu Z, et al. UBE2T knockdown inhibits gastric cancer progression [J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 32639-32654.

[18] Leal MF, Ribeiro HF, Rey JA, et al. YWHAЕ silencing induces cell proliferation, invasion and migration through the up-regulation of CDC25B and *myc* in gastric cancer cells: new insights about YWHAЕ role in the tumor development and metastasis process [J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85393-85410.

[19] Tang B, Xie R, Qin Y, et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promotes gastric cancer invasion through cooperating with *c-myc* to upregulate heparanase expression [J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 11364-11379.

[20] Yan LH, Chen ZN, Li-Li, et al. miR-135a promotes gastric cancer progression and resistance to oxaliplatin [J]. Oncotarget, 2016, 7(43): 70699-70714.

[21] Pei ZJ, Zhang ZG, Hu AX, et al. MiR-122-5p inhibits tumor cell proliferation and induces apoptosis by targeting *myc* in gastric cancer cells [J]. Pharmazie, 2017, 72(6): 344-347.

[22] Jin L, Shen K, Chen T, et al. SUMO-1 gene silencing inhibits proliferation and promotes apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3): 987-998.

[23] Hu Y, Yu K, Gang W, et al. Lanatoside C inhibits cell proliferation and induces apoptosis through attenuating Wnt/ β -catenin/*c-myc* sig-

- naling pathway in human gastric cancer cell [J]. *Biochem Pharmacol*,2018,150:280-292.
- [24] Wang F, Zhang D, Mao J, et al. Morusin inhibits cell proliferation and tumor growth by down-regulating c-myc in human gastric cancer [J]. *Oncotarget*,2017,8(34):57187-57200.
- [25] Zhang X, Kang T, Zhang L, et al. NFATc3 mediates the sensitivity of gastric cancer cells to arsenic sulfide [J]. *Oncotarget*,2017,8(32):52735-52745.
- [26] Liu G, Xiang T, Wu QF, et al. Curcumin suppresses the proliferation of gastric cancer cells by downregulating H19 [J]. *Oncol Lett*,2016,12(6):5156-5162.
- [27] Zheng R, Deng Q, Liu Y, et al. Curcumin inhibits gastric carcinoma cell growth and induces apoptosis by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*,2017,23:163-171.
- [28] Deng HX, Yu YY, Zhou AQ, et al. Yangzheng Sanjie decoction regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by enhancing let-7a expression [J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(30):5538-5548.
- [29] Liu XP, Ming HX, Li PQ. Intervention effect of pinelliae decoction for purging stomach-fire on malignant transformation of bone marrow mesenchymal stem cells in the gastric cancer microenvironment [J]. *Am J Transl Res*,2016,8(7):2937-2946.
- [30] Jafari N, Zargar SJ, Yassa N, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by dorema glabrum root extracts in a gastric adenocarcinoma (AGS) cell line [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2016,17(12):5189-5193.
- [31] Wang G, Jing Y, Cao L, et al. A novel synthetic Asiatic acid derivative induces apoptosis and inhibits proliferation and mobility of gastric cancer cells by suppressing STAT3 signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*,2017,10:55-66.
- [32] Lu H, Yang XF, Tian XQ, et al. The in vitro and vivo anti-tumor effects and molecular mechanisms of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) and MG132 on the aggressive phenotypes of gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*,2016,7(35):56508-56525.
- [33] Cheng XJ, Lin JC, Ding YF, et al. Survivin inhibitor YM155 suppresses gastric cancer xenograft growth in mice without affecting normal tissues [J]. *Oncotarget*,2016,7(6):7096-7109.
- [34] Zhang L, Tong Y, Zhang X, et al. Arsenic sulfide combined with JQ1, chemotherapy agents, or celecoxib inhibit gastric and colon cancer cell growth [J]. *Drug Des Devel Ther*,2015,9:5851-5862.
- [35] Guo ZY, Yao GD, Fu LP, et al. Effect of recombinant human endostatin on the expression of c-myc and bFGF in mouse gastric cancer cells [J]. *Genet Mol Res*,2015,14(2):5258-5265.
- [36] Zhu X, Zhang K, Wang Q, et al. Cisplatin-mediated c-myc overexpression and cytochrome c (cyt c) release result in the up-regulation of the death receptors DR4 and DR5 and the activation of caspase 3 and caspase 9, likely responsible for the TRAIL-sensitizing effect of cisplatin [J]. *Med Oncol*,2015,32(4):133.
- [37] Choi YH. Linoleic acid-induced growth inhibition of human gastric epithelial adenocarcinoma AGS cells is associated with down-regulation of prostaglandin E2 synthesis and telomerase activity [J]. *J Cancer Prev*,2014,19(1):31-38.
- [38] Yoon JH, Seo HS, Choi WS, et al. Gastrokine 1 induces senescence and apoptosis through regulating telomere length in gastric cancer [J]. *Oncotarget*,2014,5(22):11695-11708.
- [39] Pollmann SE, Calvert VS, Rao S, et al. Acquired resistance to a MET antibody in vivo can be overcome by the MET antibody mixture sym015 [J]. *Mol Cancer Ther*,2018,17(6):1259-1270.
- [40] Wang L, Arras J, Katsha A, et al. Cisplatin-resistant cancer cells are sensitive to Aurora kinase A inhibition by alisertib [J]. *Mol Oncol*,2017,11(8):981-995.
- [41] Teng R, Hu Y, Zhou J, et al. Overexpression of Lin28 Decreases the Chemosensitivity of Gastric Cancer Cells to Oxaliplatin, Paclitaxel, Doxorubicin, and Fluorouracil in Part via microRNA-107 [J]. *PLoS ONE*,2015,10(12):e0143716.
- [42] Yang X, Cai H, Liang Y, et al. Inhibition of c-myc by let-7b mimic reverses multidrug resistance in gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*,2015,33(4):1723-1730.