

## INI1 诱导上皮样肉瘤细胞向脂肪方向分化

谢显彪<sup>1,2</sup>, 温丽丽<sup>3</sup>, 吕东明<sup>1,2</sup>, 邹雨桐<sup>1,2</sup>, 姚浩<sup>1,2</sup>, 彭挺生<sup>4</sup>

(1. 中山大学附属第一医院骨肿瘤科, 广东 广州 510080; 2. 广东省骨科学重点实验室, 广东 广州 510080; 3. 中山大学肿瘤防治中心麻醉科, 广东 广州 510060; 4. 中山大学附属第一医院病理科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】本研究旨在探讨INI1在上皮样肉瘤细胞中作用及机制。【方法】利用Western blot检测并比较上皮样肉瘤细胞中INI1表达水平;免疫组化检测上皮样肉瘤组织标本中INI1的表达;利用Tet-on系统重建上皮样肉瘤细胞VA-ES-BJ中INI1表达;诱导VA-ES-BJ细胞中INI1表达后检测细胞形态、增殖、脂肪相关分子标志,进一步Western blot检测脂肪分化相关转录因子表达及油红染色检测向脂肪方向分化的程度。【结果】在上皮样肉瘤细胞和临床标本中均存在INI1蛋白表达缺失的现象( $P<0.05$ )。通过Tet-on系统在VA-ES-BJ细胞中成功重建INI1表达,经过强力霉素诱导后出现INI1表达上调。持续诱导INI1表达,VA-ES-BJ细胞形态发生改变,胞浆出现大量空泡;细胞增殖速度明显抑制( $P<0.05$ );检测上皮来源细胞标记物,发现Cytokeratin明显下调( $P<0.05$ );检测脂肪细胞相关标志物,发现瘦蛋白、脂联素、脂蛋白脂酶表达明显上调( $P<0.05$ );进一步检测诱导INI1表达后脂肪分化相关转录因子PPAR- $\gamma$ 和CEBP- $\alpha$ 表达均明显上调( $P<0.05$ ),油红染色呈显著阳性。【结论】上皮样肉瘤中存在INI1蛋白表达缺失现象,重建INI1表达通过上调转录因子PPAR- $\gamma$ 和CEBP- $\alpha$ 表达,进而诱导上皮样肉瘤细胞向脂肪方向分化。

**关键词:**整合酶相互作用分子1;上皮样肉瘤;分化

**中图分类号:**R738 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2020)05-0690-07

## INI1 Induces Adipocytic Differentiation of Epithelioid Sarcoma Cells

XIE Xian-biao<sup>1,2</sup>, WEN Li-li<sup>3</sup>, LV Dong-ming<sup>1,2</sup>, ZOU Yu-tong<sup>1,2</sup>, YAO Hao<sup>1,2</sup>, PENG Ting-sheng<sup>4</sup>

(1. Department of Musculoskeletal Oncology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Orthopedics and Traumatology, Guangzhou 510080, China; 3. Department of Anesthesiology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 4. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: PENG Ting-sheng; E-mail: pengtsh@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】To study the function and mechanism of INI1 in human epithelioid sarcoma cells. 【Methods】Western blotting was used to test the expression level of INI1 in epithelioid sarcoma cells. The expression of INI1 in clinical specimens of epithelioid sarcoma was detected by immunohistochemistry. Tet-on system was used to establish the expression of INI1 in epithelioid sarcoma cells. Following the induction of INI1 expression, the cell morphology, proliferation and the molecular markers of adipocytic differentiation were detected. Then western blot was employed to detect the transcription factors of adipocytic differentiation, and oil red O staining was also tested. 【Results】The expression of INI1 was absent in both epithelioid sarcoma cells and clinical tissues ( $P<0.05$ ). The INI1 expression in the epithelioid sarcoma cells was successfully established by Tet-on system. After induction by doxycycline, the expression of INI1 was up-regulated. With continuous expression of INI1, the morphology of VA-ES-BJ cells was changed, with the appearance of abundant vacuoles in the cytoplasm. The cell proliferation was obviously inhibited ( $P<0.05$ ). Epithelial cell marker Cytokera-

收稿日期:2020-03-26

基金项目:国家自然科学基金(81202118);中山大学青年教师培育项目(19ykpy198)

作者简介:谢显彪,副主任医师,研究方向:骨与软组织肉瘤,E-mail:xiexbiao@mail.sysu.edu.cn;通信作者:彭挺生,主任医师,研究方向:肿瘤病理,E-mail:pengtsh@mail.sysu.edu.cn

tin was found significantly reduced ( $P<0.05$ ). In addition, the adipocyte markers, leptin, adiponectin and lipoprotein lipase were significantly up-regulated ( $P<0.05$ ). The adipogenic transcriptional factors PPAR- $\gamma$  and CEBP- $\alpha$  were found upregulated ( $P<0.05$ ) and the oil red staining was significantly positive. 【Conclusions】 The expression of INI1 was absent in epithelioid sarcoma. Reconstruction of the expression of INI1 could induce adipocytic differentiation via upregulation of transcriptional factors PPAR- $\gamma$  and CEBP- $\alpha$  in epithelioid sarcoma cells.

**Key Words:** integraseinteractor 1; epithelioid sarcoma; differentiation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41 (5): 690-696]

上皮样肉瘤是一种好发于青少年四肢及躯干的软组织恶性肿瘤。本病组织来源不明,现多认为其起源于原始间叶细胞,肿瘤细胞具备向上皮及间叶方向分化能力,同时表达上皮标志物如细胞角蛋白(cytokeratin)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)及间叶标志物如波形蛋白(vimentin)。临床上该肿瘤表现为皮下或深部软组织缓慢生长的无痛性肿块,易通过淋巴道及血道转移,切除后易复发,预后较差。目前手术是该病主要治疗手段,患者五年生存率仅为60%~75%,复发率29%~85%,局部淋巴结转移率22%~48%,远处转移率27%~62.5%,肺是最常见远处转移部位<sup>[1-2]</sup>。近年来研究者们发现约90%上皮样肉瘤中存在特征性的整合酶相互作用分子1(integraseinteractor 1, INI1)表达缺失现象<sup>[3-4]</sup>,然而INI1在上皮样肉瘤中的作用及分子机制尚未阐明。因此,本研究主要是进一步探讨INI1在上皮样肉瘤中的作用及分子机制,为治疗上皮样肉瘤提供相应理论基础及实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 药物与试剂

DMEM 培养基、2.5 g/L 胰酶、胎牛血清、青霉素和链霉素双抗溶液、四甲基偶氮唑盐(MTT)(广州天骏生物科技有限公司,货号:C11995、03-050-1A、10270-106、03-034-1B、A056), pTet-tTS 质粒(Clontech 公司),强力霉素(doxycycline, Dox)购于江苏艾康生物医药研发有限公司(货号:M40613-5g), RIPA 裂解液、DMSO(广州恒研生物科技有限公司,货号:RIPA-EA0002、DMSO-1084ML100), INI1 抗体、Cytokeratin 抗体、Vimentin 抗体、Leptin 抗体、Adiponectin 抗体、LPL 抗体、PPAR- $\gamma$  抗体、CEBP- $\alpha$  抗体、辣根过氧化物酶标

记的二抗(上海艾博抗生物科技有限公司,货号:ab192864、ab756、ab92547、ab3583、ab133347、ab21356、ab45036、ab40764、ab6728),  $\beta$ -actin(CST 公司,货号:4970)。

### 1.2 细胞株与细胞培养

上皮样肉瘤细胞株 VA-ES-BJ、上皮恶性肿瘤细胞株 A549 及 MDA231、其他间质肉瘤细胞株 MFH 及 SK-LMS、正常细胞 NHDF 及 HC-SMC 均购于 ATCC,在含有 100 mL/L 胎牛血清、100 U/mL 青霉素及 100  $\mu$ g/mL 链霉素的 DMEM 培养液中,置于 37  $^{\circ}$ C 及体积分数 5%CO<sub>2</sub> 下培养,2~3 d 传代 1 次。

### 1.3 MTT 法检测细胞增殖速度

取对数生长期的细胞,经胰酶消化制成单细胞悬液并计数,吹匀细胞,接种于 96 孔板中,每组设 3 个复孔,接种密度  $1 \times 10^4$  个/孔。接种后 24 h 分别更换成含 Dox 1 mg/mL 及 0 mg/mL 的培养基,连续 7 d 进行测定,加入 20  $\mu$ L 的 5 g/L MTT 溶液后培养 4 h。弃去培养液,加入 100  $\mu$ L DMSO,待结晶完全溶解后,在 Bio-Rad550 酶联免疫检测仪测定吸光度,绘制增殖曲线。

### 1.4 蛋白印迹法

将  $10^7$  个细胞收集于预冷的 EP 管中,向 EP 管中加入 0.2 mL 的裂解缓冲液(7 mol/L urea, 2 mol/L thiourea, 4% CHAPS, 65 mmol/L DTT, 0.5 mmol/L EDTA, 2 mmol/L PMSF)后反复吹打直至细胞完全裂解;室温静置 30 min,4 $^{\circ}$ C, 15 000  $\times$ g 离心 60 min,取上清即为总蛋白质。按照碧云天的试剂盒说明书抽提细胞浆蛋白。进行 SDS 电泳后电转移至聚偏氟乙烯膜上,5%脱脂奶粉室温封闭 1 h。1:1 000 一抗 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。1:5 000 二抗室温孵育 1 h,最后加入化学发光剂进行检测,X 线片暗室曝光,常规显影定影。使用 Image J 软件进行目标蛋白相对表达水平的分析。

### 1.5 石蜡切片免疫组化

将组织切片脱蜡并水化;加入EDTA修复液于微波中档修复10 min;加入3%的过氧化氢灭活;加入5%正常血清37℃封闭30 min;加入一抗(1:200)4℃湿盒孵育过夜,PBS冲洗3次,每次3 min;滴加辣根过氧化物酶标记二抗,37℃孵育30 min;滴加新鲜配制的DAB显色液10 min,水洗;苏木素复染1 min,水洗后用1%的盐酸酒精分化,水洗;脱水固定,滴加中性树脂,加盖玻片,自然晾干,在显微镜下观察并采集图像。染色结果判读标准,把染色肿瘤细胞强度分为0、1、2、3四类,分别为无、弱、中、强信号。把染色肿瘤细胞百分比分为0、1、2、3、4五级,分别对应无染色、1%~10%、11%~50%、51%~80%及81%~100%。每个组织的得分是用染色值乘以百分比分类值来计算的,最后得分取两位病理学家双盲阅片下的平均分,阳性等级:0分为阴性,1~4分为弱阳性,5~8分为阳性,9~12分为强阳性。

### 1.6 油红染色

细胞爬片,用10%中性甲醛固定30 min,60%异丙醇浸洗,0.5%油红O 60℃染色8 min,85%异丙醇洗3 min,蒸馏水洗,Mayer苏木素复染,水洗并甘油明胶封片,倒置显微镜下拍片。

### 1.7 INI1 Tet-on 诱导表达建立

将pTet-tTS质粒以脂质体法转染VA-ES-BJ细胞,通过G418筛选细胞克隆。以双萤光素酶报告基因检测系统筛选挑选高表达低背景的严密型Tet-on细胞克隆。共转染PBI-EGFP-INI1-HA/PTK-Hyg,通过潮霉素B筛选并鉴定相关克隆。加入Dox 1 mg/mL培养基培养后收集细胞提取蛋白做INI1蛋白表达鉴定,同时取部分细胞于倒置荧光显微镜下观察绿色荧光蛋白GFP的表达情况,鉴定出高表达低背景的细胞克隆扩增冻存。

### 1.8 统计学处理

统计学分析使用SPSS 21.0软件,图形绘制使用GraphPad Prism 8.0。每组实验重复3次,数据用均数±标准差描述;两组间比较,各组数据呈正态分布且方差齐时用 $t$ 检验;若呈正态分布但方差不齐时则采用秩和检验。多组计量资料数据比较,符合正态分布及方差齐性的用one-way ANOVA分析方法;组间两两比较用Tukey检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧), $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 INI1在上皮样肉瘤中表达缺失

通过Western blot检测正常细胞间叶细胞-成纤维细胞NHDF及平滑肌细胞HC-SMC,上皮来源性恶性肿瘤-肺癌细胞株A549及乳腺癌细胞株MDA231,上皮样肉瘤细胞株VAESBJ及Epi544,其他间质来源恶性肿瘤-恶性纤维组织细胞瘤细胞株MFH及平滑肌肉瘤细胞株SK-LMS,我们发现正常细胞株、上皮来源恶性肿瘤细胞株及其他间质来源的肉瘤细胞株中均存在INI1表达,仅仅在上皮样肉瘤细胞株VA-ES-BJ、Epi544中存在INI1表达缺失的现象( $P<0.05$ ;图1A)。免疫组化检测上皮样肉瘤临床标本发现91%标本中存在INI1蛋白表达缺失(图1B)。

### 2.2 利用Tet-on系统重建VA-ES-BJ细胞中INI1表达

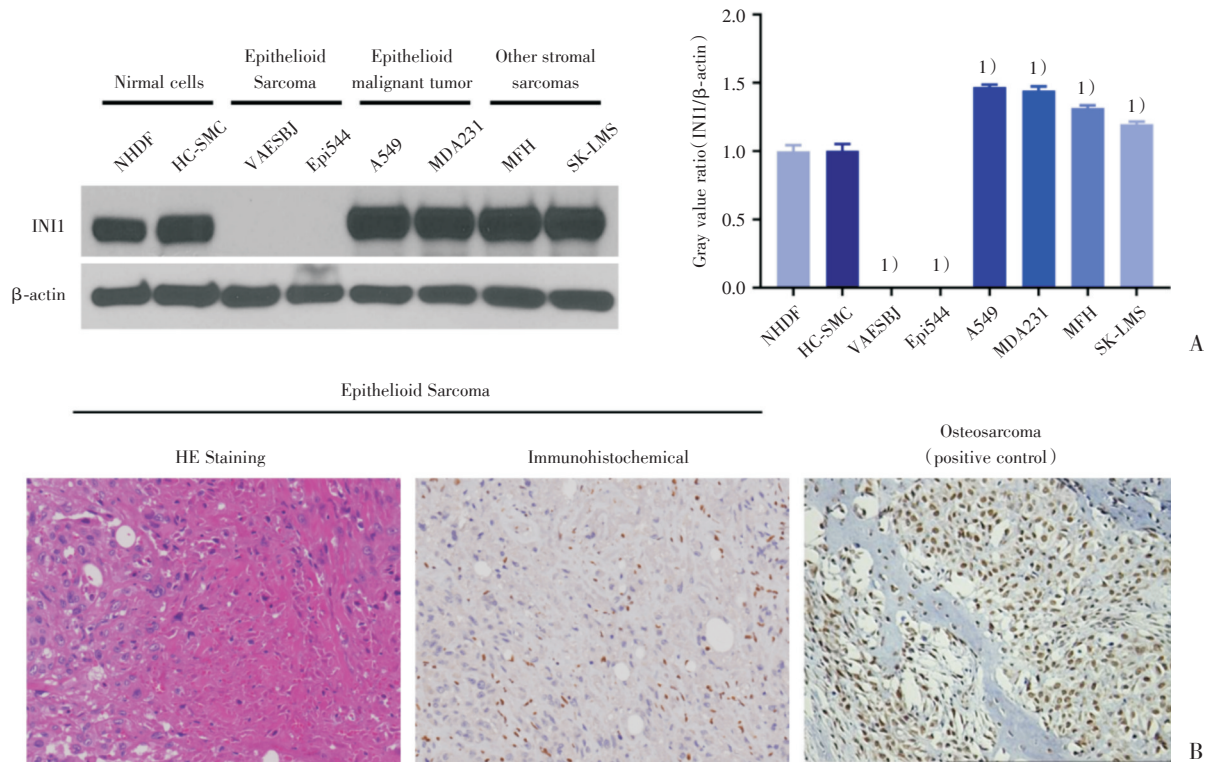
首先转染pTet-tTS质粒建立Tet-on细胞,最后转染PBI-EGFP-INI1-HA/PTK-Hyg,通过潮霉素B筛选并鉴定稳定转染INI1克隆,获得5及21号克隆细胞。在细胞培养液加入Dox 1mg/ml诱导后,可见5、21号克隆细胞中INI1表达显著上调,而对照组INI1表达仍为缺失( $P<0.05$ ;图2)。倒置荧光显微镜下可以观察到Dox 1mg/mL诱导后5、21号克隆细胞中出现明显的绿色荧光(图2)。

### 2.3 重建INI1表达诱导VA-ES-BJ细胞向脂肪方向分化

在加入Dox诱导INI1持续表达7 d后,在普通倒置显微镜下发现细胞形态发生改变,胞浆逐步丰富变,胞浆中出现大量空泡,细胞增殖速度明显抑制( $P<0.05$ ,图3A、B),同时上皮细胞标记分子Cytokeratin明显下调,间质细胞标记分子Vimentin依然大量表达( $P<0.05$ ;图3C),进一步检测脂肪细胞相关标记物,发现瘦蛋白(Leptin)、脂联素(adiponectin)和脂蛋白酯酶(lipoprotein, LPL)表达上调( $P<0.05$ ;图3D)。这些结果提示重建INI1表达可诱导上皮样肉瘤细胞向脂肪方向分化。

### 2.4 重建INI1诱导的VA-ES-BJ细胞中脂肪形成转录因子的表达上调

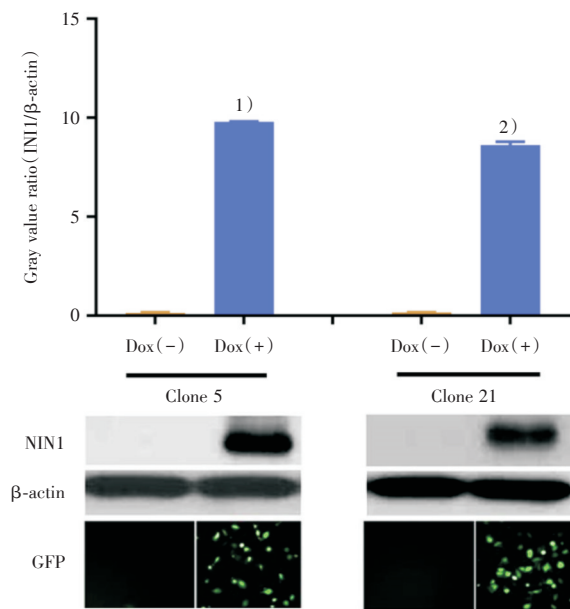
我们进一步在VA-ES-BJ细胞中检测脂肪分化过程中的两种脂肪分化过程中关键转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome prolif-



A: Lack of expression of INI1 in epithelioid sarcoma cell lines.  $F=1367.682, P=0.000$ . 1)  $P<0.05$  vs. NHDF by Tukey-test after One-Way ANOVA,  $n=3$ . B: Immunohistochemistry was used to detect the expression of INI1 in clinical samples, osteosarcoma was used as the positive control,  $\times 200$ .

图1 INI1 在上皮样肉瘤中的表达情况

Fig.1 Expression of INI1 in epithelioid sarcoma



INI1 and GFP were expressed in VA-ES-BJ cells after Dox induction,  $\times 100$ .  $t_{\text{Clone 5}}=382.465, t_{\text{Clone 21}}=82.247$ , 1)  $P<0.05$  vs. Dox (-) by Student's  $t$ -test,  $n=3$ .

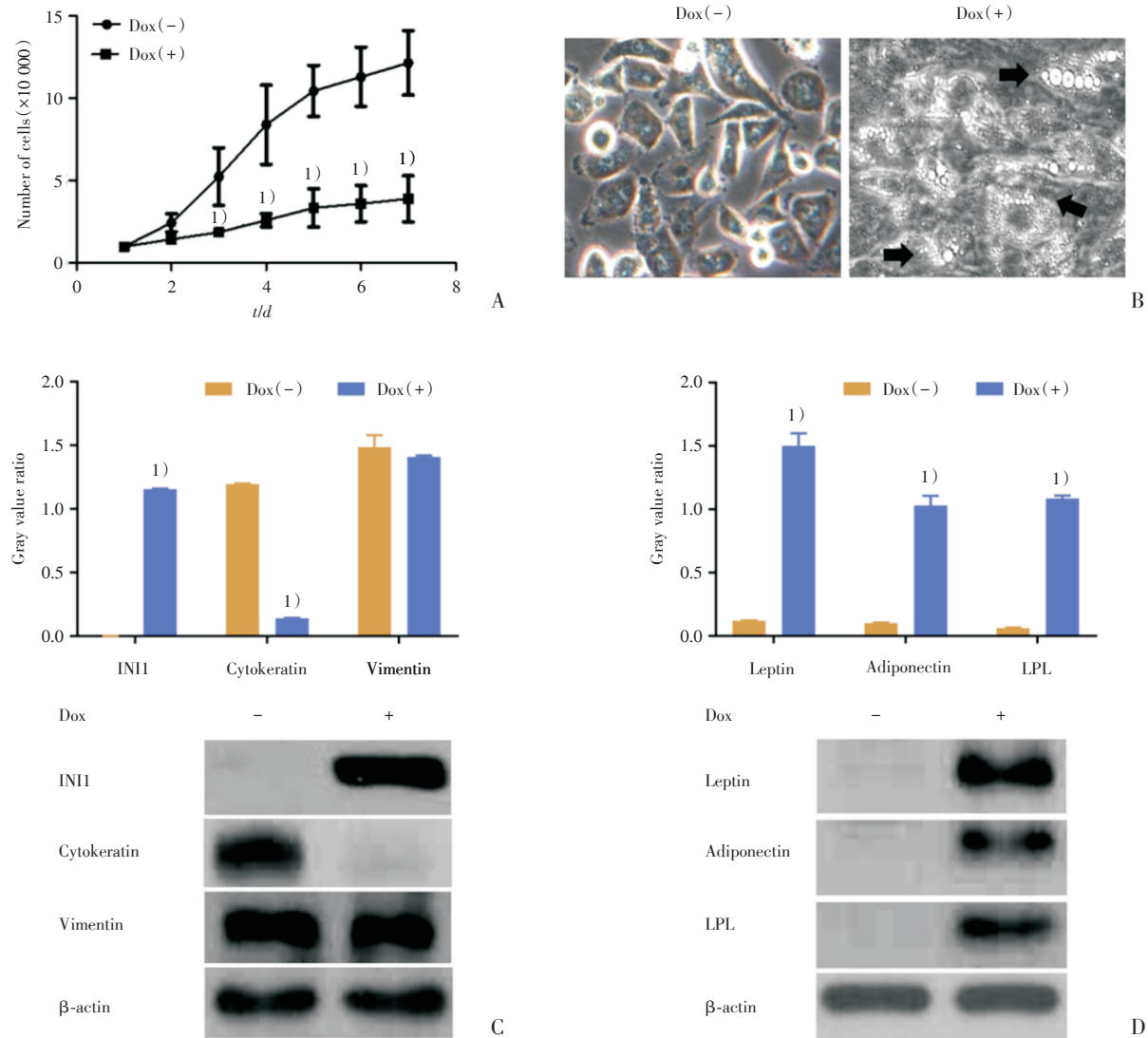
图2 重建 VA-ES-BJ 细胞中的 INI1 表达

Fig.2 Reconstruction of INI1 expression in VA-ES-BJ cells

erators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )及CCAAT增强子结合蛋白- $\alpha$ (CCAATenhancer binding protein- $\alpha$ , CEBP- $\alpha$ )的蛋白表达水平。我们发现随着INI1诱导表达, PPAR- $\gamma$ 和CEBP- $\alpha$ 表达均明显上调( $P<0.05$ ;图4A)。同时,重建INI1后油红染色出现显著阳性(图4B)。上述结果表明INI1可能通过上调脂肪分化中的关键转录因子PPAR- $\gamma$ 和CEBP- $\alpha$ 来促进上皮样肉瘤细胞向脂肪方向分化。

### 3 讨论

本研究证实在上皮样肉瘤细胞VA-ES-BJ及Epi544中INI1蛋白表达缺失,在临床标本中91%存在INI1蛋白表达缺失,与既往报道的基本一致。Hornick<sup>[5]</sup>等报道临床上约90%上皮样肉瘤中存在INI1缺失现象。INI1是ATP依赖的染色质重塑复合物SWI/SNF(switch/sucrose non-fermentable)的核心蛋白亚基之一。SWI/SNF复合物是一种进化保守的多亚单位蛋白复合物,它能够利用ATP水解产生能量动员核小体,通过滑动、重建、



A: Changes of cell proliferation measured by the OD value at 490 nm.  $F=3.318$ ,  $P=0.030$ . B: Changes of cell morphology,  $\times 1000$ . C: Effects of reconstruction INI1 on epithelial cell markers in VA-ES-BJ cells.  $t_{INI1}=394.548$ ,  $t_{Cytokeratin}=304.241$ . D: Effects of reconstruction INI1 on adipocyte markers in VA-ES-BJ cells.  $t_{Leptin}=23.894$ ,  $t_{Adiponectin}=21.196$ ,  $t_{LPL}=77.064$ . 1)  $P<0.05$  vs. Dox (-) by Student's  $t$ -test,  $n=3$ .

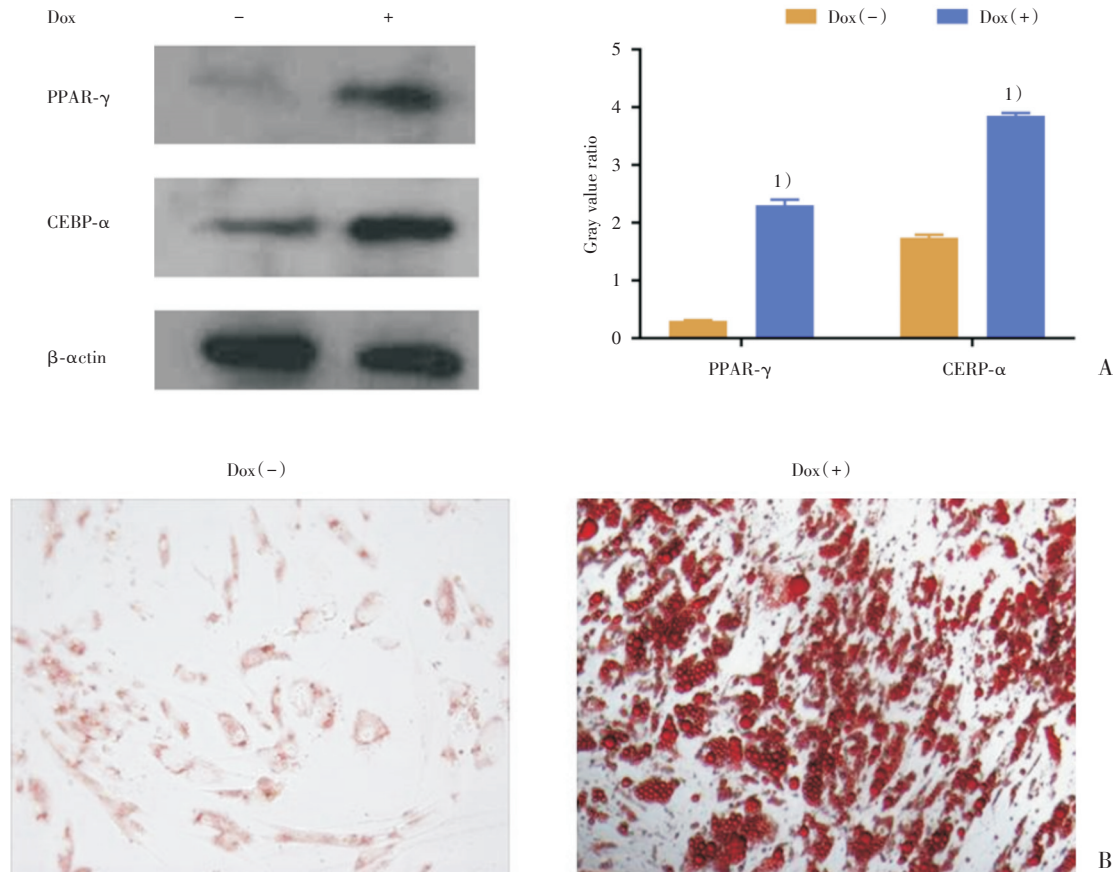
图3 重建INI1诱导VA-ES-BJ细胞向脂肪方向分化的影响

Fig.3 Reconstruction of INI1 induces adipocytic differentiation of VA-ES-BJ

分离、置换等作用介导染色质解压缩、重塑,从而调节靶基因转录,这种基因表达调控方式是表观遗传学重要调控机制之一<sup>[6-7]</sup>。INI1缺失可严重影响SWI/SNF复合物活性,染色质重塑异常,导致基因表达失控<sup>[8-9]</sup>。INI1纯合性缺失的小鼠在胚胎早期死亡,杂合性缺失小鼠中约20%在12个月左右形成低分化或未分化软组织肉瘤,这些肿瘤侵袭性极强,75%发生淋巴结或肺转移<sup>[10]</sup>。Brenca等<sup>[11]</sup>证明上皮样肉瘤细胞系VASEBJ中INI1表达的缺失是由于外显子1突变导致INI1纯合缺失所致,INI1的重建导致细胞增殖和细胞迁移减少,并

增加了对遗传毒性应激的敏感性。而Imura等<sup>[12]</sup>发现AKT/mTOR信号通路在两个INI1缺失的细胞系VAESBJ和Asra-EPS中持续激活,通过干扰mTOR可以抑制肿瘤细胞的增殖。由此可见,INI1在肿瘤发生过程中起到重要的抑癌作用。INI1的缺失通过对基因组稳定性、细胞周期调控及其他信号通路相关靶基因的异常调控导致肿瘤转化<sup>[13]</sup>。由此可见,INI1在上皮样肉瘤发病中具有重要作用。

鉴于INI1的抑癌功能,本研究通过Tet-on系统在上皮样肉瘤细胞中重建INI1表达。最新研究



A: Effects of reconstruction INI1 on adipogenic transcription factors in VA-ES-BJ cells.  $t_{PPAR-\gamma}=34.396$ ,  $t_{CEBP-\alpha}=51.088$ , 1)  $P<0.05$  vs. DOX (-) by Student's *t*-test,  $n=3$ . B: Oil red staining of VA-ES-BJ cells,  $\times 100$ .

图4 INI1上调脂肪形成转录因子的表达

Fig.4 INI1 up-regulates expression of adipogenic transcription factors

发现 INI1 在胚胎发育和细胞分化中扮演重要角色。Gresh 等<sup>[14]</sup>采用肝脏特异性 INI1 敲除动物模型发现 70%与正常肝脏发育相关的基因下调,表明 INI1 与肝细胞分化密切相关。在鼠 3T3-L1 脂肪前体细胞及人间充质干细胞中,干扰 INI1 表达可抑制其向脂肪及神经细胞方向分化<sup>[15]</sup>,鼠 PC12 细胞中干扰 INI1 表达可抑制神经生长因子诱导的神经细胞向分化<sup>[16]</sup>。诱导表达 INI1 后我们发现胞浆丰富,胞浆中出现大量空泡,细胞增殖速度明显抑制,上皮细胞相关标志物 Cytokeratin 消失,脂肪细胞相关标记物如瘦蛋白、脂联素、脂蛋白脂酶表达上调,同时油红染色出现特征性阳性,提示肿瘤细胞出现向脂肪方向分化。

既往有研究报道,棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞分化都需要转录因子 PPAR- $\gamma$ 和 CEBP- $\alpha$ ,它们在细胞向脂肪方向分化中起到关键作用<sup>[17-18]</sup>。脂肪生成刺激信号通过激活 PPAR- $\gamma$ 诱导前脂肪

细胞终末分化,随后 PPAR- $\gamma$ 和 CEBP- $\alpha$ 协同调控下游脂肪细胞相关基因的表达<sup>[19]</sup>。特异性靶向抑制 PPAR- $\gamma$ 基因可促进人骨髓基质干细胞向成骨分化,同时抑制其成脂肪分化<sup>[20]</sup>。最新研究报道 PPAR- $\gamma$ 激动剂吡格列酮和曲贝替定的联用能促进粘液样脂肪肉瘤的终末脂肪分化<sup>[21]</sup>。本研究在上皮样肉瘤细胞中重建 INI1 后发现细胞向脂肪方向分化,伴随 PPAR- $\gamma$ 和 CEBP- $\alpha$ 的上调,表明 INI1 可能通过上调 PPAR- $\gamma$ 和 CEBP- $\alpha$ 的表达,促使上皮样肉瘤细胞向脂肪方向分化,刺激并维持脂肪细胞的表型。

综上所述,上皮样肉瘤组织起源于原始间叶细胞,同时具备上皮及间叶方向分化能力,肿瘤细胞中 INI1 蛋白表达缺失。在上皮样肉瘤细胞中重建 INI1 表达,通过上调转录因子 PPAR- $\gamma$ 和 CEBP- $\alpha$ 表达,诱导其向脂肪方向分化,为该肿瘤提供了诱导分化治疗的潜在靶点。

## 参考文献:

- [1] Thway K, Jones RL, Noujaim J, et al. Epithelioid sarcoma: diagnostic features and genetics [J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(1): 41-49.
- [2] Elsamna ST, Amer K, Elkattawy O, et al. Epithelioid sarcoma: half a century later [J]. *Acta Oncol*, 2020, 59(1): 48-54.
- [3] Forrest SJ, Al-Ibraheemi A, Doan D, et al. Genomic and immunologic characterization of INI1-deficient pediatric cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3089.
- [4] 李莉,夏秋媛,饶秋,等. 上皮样肉瘤免疫表型和INI1基因改变的研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(06): 389-393.  
Li L, Xia QY, Rao Q, et al. Molecular genetics and immunophenotype of INI1/SMARCB1 in epithelioid sarcoma [J]. *Chin J Pathol*, 2014, 43(6): 389-393.
- [5] Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 542-550.
- [6] Wang X, Lee RS, Alver BH, et al. SMARCB1-mediated SWI/SNF complex function is essential for enhancer regulation [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 289-295.
- [7] Mittal P, Roberts CWM. The SWI/SNF complex in cancer—biology, biomarkers and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020. doi: 10.1038/s41571-020-0357-3.
- [8] Lu C, Allis CD. SWI/SNF complex in cancer [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 178-179.
- [9] Sen P, Luo J, Hada A, et al. Loss of Snf5 induces formation of an aberrant SWI/SNF complex [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2135-2147.
- [10] Guidi CJ, Sands AT, Zambrowicz BP, et al. Disruption of Ini1 leads to peri-implantation lethality and tumorigenesis in mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(10): 3598-3603.
- [11] Brenca M, Rossi S, Lorenzetto E, et al. SMARCB1/INI1 genetic inactivation is responsible for tumorigenic properties of epithelioid sarcoma cell line VAESBJ [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(6): 1060-1072.
- [12] Imura Y, Yasui H, Outani H, et al. Combined targeting of mTOR and c-MET signaling pathways for effective management of epithelioid sarcoma [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 185.
- [13] Noujaim J, Thway K, Bajwa Z, et al. Epithelioid sarcoma: opportunities for biology-driven targeted therapy [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 186.
- [14] Gresh L, Bourachot B, Reimann A, et al. The SWI/SNF chromatin-remodeling complex subunit SNF5 is essential for hepatocyte differentiation [J]. *EMBO J*, 2005, 24(18): 3313-3324.
- [15] Sakakura M, Ohta S, Yagi M, et al. Smarcb1 maintains the cellular identity and the chromatin landscapes of mouse embryonic stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 705-713.
- [16] Albanese P, Belin MF, Delattre O. The tumour suppressor hSNF5/INI1 controls the differentiation potential of malignant rhabdoid cells [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(14): 2326-2334.
- [17] Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(12): 885-896.
- [18] Siersbaek R, Mandrup S. Transcriptional networks controlling adipocyte differentiation [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76: 247-255.
- [19] Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(11): 722-734.
- [20] 张晖,程惊秋,黄强,等. 瞬时干扰PPAR $\gamma$ 基因促进酒精诱导下人骨髓基质干细胞成骨分化的实验研究 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(37): 2603-2608.  
Zhang H, Cheng JQ, Huang Q, et al. Increasing alcohol-induced osteogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal cells using siRNA transient suppression of peroxisome proliferator activated receptor gamma: an in vitro experiment study [J]. *Natl Med J Chin*, 2008, 88(37): 2603-2608.
- [21] Frapolli R, Bello E, Ponzio M, et al. Combination of PPARgamma agonist pioglitazone and trabectedin induce adipocyte differentiation to overcome trabectedin resistance in myxoid liposarcomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7565-7575.

(编辑 孙慧兰)