

RAB11A 异常高表达促进鼻咽癌侵袭能力

周 禄^{1,2,3}, 杨艳平^{1,2,3}, 周晓慧^{2,3}, 张 哲^{1,2,3}

(1. 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021; 3. 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室, 南宁 530021)

摘要 目的:探索 RAB11A 在鼻咽癌(NPC)中的表达情况及其对 NPC 细胞恶性生物学行为的影响。**方法:**使用公共数据库 GEO 比较 *RAB11A* 在 NPC 组织和正常鼻咽上皮组织(NNE)中转录水平的差异, 并通过 western blotting 以及免疫组织化学染色验证 RAB11A 蛋白表达水平。使用 siRNA 和过表达质粒分别在 NPC 细胞中敲低和过表达 *RAB11A*。通过 Transwell 实验检测细胞的侵袭能力。**结果:**相较于 NNE, RAB11A 在 NPC 中呈高转录和高蛋白表达水平(均 $P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, *RAB11A* mRNA 诊断 NPC 的曲线下面积(AUC)为 0.748 (95%CI: 0.667~0.829), 并且 mRNA 表达水平越高的患者生存时间越短($P=0.00063$)。此外, 敲低 *RAB11A* 可以显著抑制 NPC 细胞的侵袭能力($P < 0.05$), 反之过表达 *RAB11A* 则可以显著增强 NPC 细胞的侵袭能力($P < 0.01$)。**结论:**RAB11A 是 NPC 潜在的肿瘤促进因子, 可能为 NPC 的有效诊断和预后预测分子标志物。

关键词 鼻咽癌; 侵袭; 免疫沉默; 生物标志物; EB 病毒

中图分类号: R973.63 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2025)01-0015-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.003

The abnormally high expression of RAB11A promotes the invasion of nasopharyngeal carcinoma

ZHOU Lu^{1,2,3}, YANG Yanping^{1,2,3}, ZHOU Xiaohui^{2,3}, ZHANG Zhe^{1,2,3}. (1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Key Laboratory of Early Prevention and Treatment of Regional High Incidence Tumor, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Guangxi Regional Key Laboratory of Early Prevention and Treatment of High Incidence Tumors, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the expression of RAB11A in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its effect on the malignant biological behavior of NPC cells. **Methods:** The differences in the transcription level of *RAB11A* in the NPC epithelium and the normal nasopharyngeal epithelium (NNE) were compared using a public database GEO, and protein expression level of RAB11A was verified by western blotting and immunohistochemistry techniques. *RAB11A* was knocked down and overexpressed in NPC cells using siRNA and overexpressed plasmid, respectively. The invasive ability of the cells was detected by Transwell assay. **Results:** Compared with NNE, RAB11A showed higher transcription and protein expression levels in NPC (all $P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the AUC of *RAB11A* mRNA in diagnosing NPC was 0.748 (95% CI: 0.667-0.829), and the survival time of patients with higher mRNA expression level was shorter ($P=0.00063$). In addition, knockdown of *RAB11A* significantly inhibited the invasion ability of NPC cells ($P < 0.05$), whereas overexpression of *RAB11A* significantly enhanced the invasion ability of NPC cells ($P < 0.01$). **Conclusion:** RAB11A is a potential tumor-promoting factor in NPC, and may be an effective molecular marker for diagnosis and prognosis prediction of NPC.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; invasion; immune silencing; biomarker; Epstein-Barr virus

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.U22A20322)

[通信作者] 张哲, E-mail: zhangzhe1975@gmail.com

[收稿日期] 2024-10-16

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)具有显著的地理学分布特征,是中国南方地区尤其是广东及广西的高发性肿瘤^[1]。其起源于鼻咽黏膜上皮,好发于咽隐窝,主要病理类型是非角化型鳞状细胞癌^[2]。NPC的发病与遗传、环境以及EB病毒感染^[3]密切相关。其中遗传因素在NPC病因中占重要作用,EB病毒高危亚型可能与宿主基因相互作用,共同促进NPC进展^[1]。由于鼻咽部的位置隐蔽,NPC早期症状不明显,超过70%的患者在中期或晚期才被确诊^[3],这也是NPC治疗失败的主要因素。因此,有必要探寻可靠的转移相关分子标志物。

*RAB11A*基因属于RAS致癌基因家族成员,该基因编码的蛋白质属于小GTP酶超家族的Rab家族。它与组成型和调节性分泌通路有关,并且可能参与蛋白质转运^[4-6],对控制人体多种细胞生长发育起着重要功能。其不仅控制肠上皮祖细胞的有丝分裂^[7],还对胰腺形态发生、管腔形成和内分泌质量至关重要^[8]。于此同时,它在致癌方面也起着重要的作用。多项研究表明,*RAB11A*与胶质母细胞瘤、肺鳞状细胞癌、卵巢癌等多种肿瘤的增殖、迁移和侵袭等恶性生物学行为呈正相关关系^[9-11],但在NPC中还未有相关文献报道。本研究旨在分析*RAB11A*在NPC中的表达情况,并探索*RAB11A*对NPC细胞恶性生物学行为的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 NPC细胞系HONE1、CNE1、CNE2、5-8F、TW03、HK1和正常鼻咽上皮细胞系NP69、NP460均来自广西医科大学鼻咽癌重点实验室。

1.1.2 组织样本 本次鼻咽部组织标本来自广西医科大学第一附属医院耳鼻喉头颈外科门诊就诊患者,且已经过病理科确诊,慢性黏膜炎的患者7例,未分化型非角化型癌的患者13例。所有样本均经过广西医科大学第一附属医院医学伦理审查委员会批准(No.2022-KT-国基-243),患者均知情同意。所使用的NPC组织芯片购自上海芯超生物科技有限公司(中国,阵列编号: NPC-1401)。

1.1.3 主要试剂 DMEM培养基和KFSM培养基(配套生长因子)、澳洲胎牛血清购自Gibco公司。Lipofectamine™ RNAiMAX转染试剂购自Invitrogen公司。siRNA-RAB11A购自Bioneer公司。RAB11A抗体、GAPDH抗体购自Proteintech公司,

蛋白免疫印迹(western blotting)二抗购自LI-COR公司。

1.2 实验方法

1.2.1 差异表达分析 在GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>, 查询时间: 2024-08-19)下载GSE12452、GSE180272、GSE53819、GSE61218和GSE64634数据集。使用sva R包合并数据集,并采用ComBat函数去除批次效应,使用limma R包分析NPC组织和正常鼻咽上皮组织(NNE)之间*RAB11A*的表达差异。使用pROC R包在合并数据集中采用受试者工作特征(ROC)曲线评估*RAB11A*对NPC的诊断价值。

1.2.2 预后分析 使用survminer和survival R包生成Kaplan-Meier曲线,使用surv_cutpoint函数确定理想的截点。使用timeROC R包绘制时间依赖的ROC曲线,评估病例的区分准确性。应用rms R包构建NPC患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)列线图。

1.2.3 基因富集分析 使用clusterProfiler R包进行GO和KEGG分析。通过比较*RAB11A*高表达组和低表达组的基因富集模式,研究*RAB11A*在NPC中的潜在作用及其与之相关的通路。

1.2.4 相关性分析及非负矩阵分解(NMF)聚类

分析*RAB11A*与7个免疫检查点相关基因(*PDCD1*、*CTLA4*、*TIGIT*、*BTLA*、*CD27*、*CD28*、*SIRPA*)以及5个EB病毒潜伏期基因(*EBNA1*、*LMPI*、*LMP2A*、*RPMS1*、*A73*)表达之间的相关性。使用NMF算法将NPC组织分为冷肿瘤或热肿瘤,并分析两者*RAB11A*的表达差异。

1.2.5 细胞转染 提前1 d将细胞铺至6孔板,待细胞长满60%~70%进行转染。使用RNAiMax进行siRNA转染,使用Lipofectamine 3000转染过表达质粒。转染24 h后,通过实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测*RAB11A* mRNA水平变化情况,48 h后通过western blotting检测*RAB11A*蛋白水平。

1.2.6 RT-qPCR 利用TRIZOL法提取RNA。根据逆转录试剂盒(北京全式金生物技术有限公司)说明书将RNA逆转录为cDNA。然后用SYBR Green (Applied Biosystems公司)法,测定反应过程中的CT值,根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 公式计算*RAB11A*基因的相对表达量。

1.2.7 Western blotting 提取细胞系总蛋白,使用BCA试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)

测蛋白浓度,然后将蛋白煮沸使其变性。将制备好的蛋白样品,上样至SDS-PAGE凝胶中,通过220 V电泳,直到蛋白条带可以均匀分开。然后250 mA电转2 h,将蛋白从凝胶中转移至PVDF膜。5%脱脂牛奶封闭1.5 h。加入一抗(Proteintech公司:RAB11A兔源性IgG抗体,GAPDH兔源性IgG抗体,稀释倍数为1:1 000)孵育过夜。第2天用TBST洗膜3次,然后加入二抗(LI-COR公司:山羊抗兔IgG抗体,稀释倍数为1:4 000),室温孵育1.5 h,继续用TBST洗膜3次。使用成像仪器拍摄条带照片Image J进行灰度值分析,蛋白相对表达量=(目的条带灰度值-背景灰度值)/(内参条带灰度值-背景灰度值)。

1.2.8 Transwell 细胞侵袭实验 将侵袭小室放置24孔板中,在小室上层铺基质胶。将转染后的细胞稀释至约 5×10^4 个/mL。在下室加入完全培养基,将细胞悬液均匀加入上室。将小室和孔板放回培养箱中培养24~48 h。用4%多聚甲醛固定小室、1%结晶紫染色,置于显微镜下拍照,计数。

1.2.9 免疫组织化学染色 将石蜡切片烘干,然后经过二甲苯和梯度酒精浸泡脱蜡和水化,接着在抗原修复液中加热修复,滴加内源性过氧化物酶阻断剂(北京中山金桥生物技术有限公司)孵育10 min, PBS清洗,37℃敷一抗1 h, PBS清洗,37℃敷酶标羊抗小鼠/兔IgG聚合物(北京中山金桥生物技术有限公司)30 min, PBS再次清洗,然后DAB显色,苏木精复染,流水冲洗,封片。在显微镜下拍摄照片。根据染色强度和阳性细胞数综合评分。

1.3 统计学方法

采用SPSS软件进行数据分析,Image J软件进行蛋白条带灰度值分析,GraphPad软件作图。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 RAB11A在NPC组织中转录上调并与不良预后相关

针对选取的数据集的差异表达分析结果表明,RAB11A在NPC组织($n=89$)中的表达显著高于NNE组织($n=56$)($P=5.5e-07$),见图1A。通过绘制ROC曲线,当阈值设置为10.985时,RAB11A预测NPC的灵敏度和特异度分别为66.3%和82.1%,曲线下

面积(AUC)为0.748(95%CI:0.667~0.829),提示RAB11A是区分NPC患者和健康对照者的良好预测因子,见图1B。根据RAB11A表达的最佳截断值,将数据集中的NPC患者分为两组。Kaplan-Meier曲线显示,高RAB11A表达与NPC患者的PFS呈负相关关系($P=0.000\ 63$),见图1C。随着RAB11A的表达升高,NPC患者的死亡风险逐步升高,RAB11A的表达是影响NPC患者预后的不良因素,见图1D。1年和2年时间依赖性ROC的AUC分别为0.792和0.618,可见AUC均大于0.5,RAB11A仍然是区分NPC患者和健康对照者的良好预测因子,见图1E。

针对NPC患者的病理类型、病理分期和RAB11A的表达水平进行多因素COX回归分析,可见RAB11A表达水平是影响NPC患者结局的独立因素,且RAB11A表达越高,患者风险越大($HR=7.83$,95%CI:2.08~29.4, $P=0.002\ 33$),见图1F。根据NPC患者的病理类型、病理分期和RAB11A的表达水平建立的列线图有助于预测1年和2年的生存率,见图1G。校准曲线图显示实际概率与预测概率之间具有良好的预测精度,见图1H。

2.2 RAB11A参与免疫调节

通过对RAB11A基因进行GO富集分析,可见RAB11A及其相关基因主要富集在适应性免疫应答相关区域。通过对RAB11A基因进行KEGG通路分析,可见RAB11A主要参与蛋白质加工、合成、氧化磷酸化等信号通路,图1I。说明RAB11A可能在调节肿瘤微环境的免疫应答中起着重要的作用。基于热肿瘤和冷肿瘤基因特征,使用NMF算法将数据集中的89例NPC患者分为冷肿瘤组和热肿瘤组,可见RAB11A的表达在冷肿瘤组显著高于热肿瘤组($P < 0.05$)。通过评价RAB11A与免疫检查点表达水平的关联,发现RAB11A表达越高,免疫检查点表达越低($P < 0.05$),结果提示他们对免疫检查点抑制剂不敏感,因此RAB11A高表达NPC倾向于免疫沉默,见图1J。

2.3 RAB11A的表达与EB病毒潜伏期基因相关

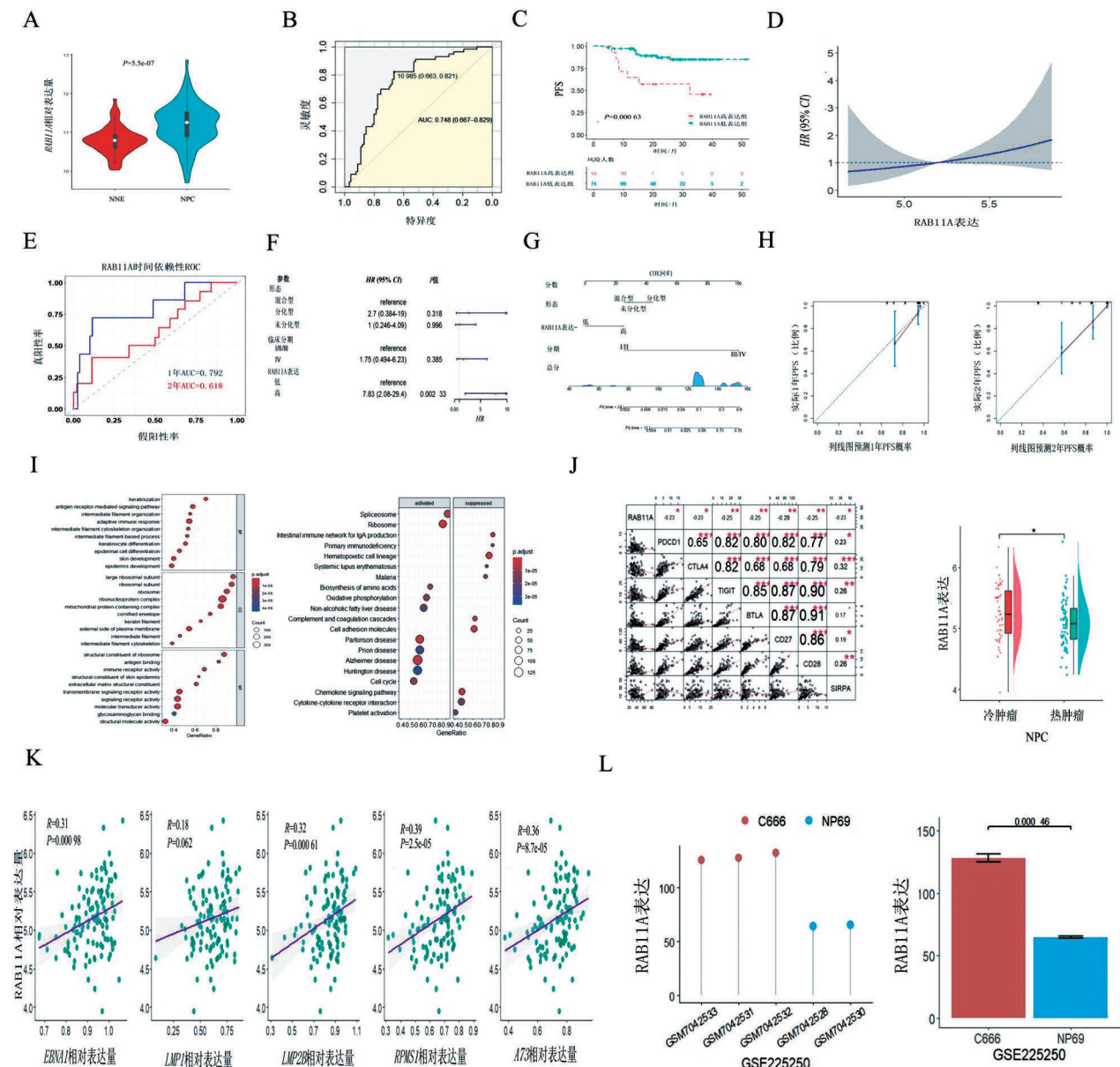
通过分析EB病毒潜伏期基因和RAB11A表达的相关性,发现大部分潜伏期基因(*EBNA1*、*LMP2A*、*RPMS1*、*A73*)与RAB11A之间存在显著正相关关系($R > 0.3$, $P < 0.001$),见图1K。然后在数据库中作进一步的验证,我们关注到C666这种自身携带EB病毒基因的NPC细胞系,通过分析数据集

GSE225250中C666和NNE细胞系NP69中RAB11A的表达量,发现C666中的RAB11A的表达量显著高于NP69($P=0.00046$),说明EB病毒感染与RAB11A过表达密切相关,见图1L。

2.4 RAB11A蛋白在NPC细胞系和NPC组织中呈显著高表达

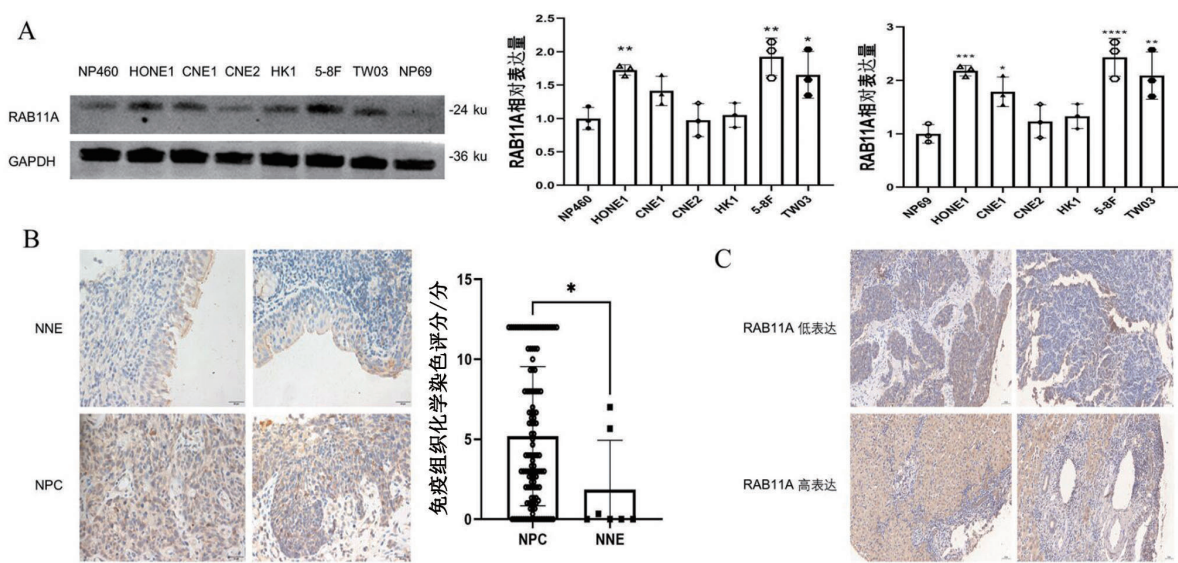
与正常细胞系NP69和NP460相比,RAB11A蛋白在NPC细胞系HONE1、5-8F、TW03中的表达显

著升高($P<0.05$),见图2A。与NNE组织相比,RAB11A蛋白在NPC组织中的表达显著升高($P<0.05$),见图2B。针对NPC组织芯片的免疫组织化学染色结果表明,RAB11A在不同位置的组织呈现不同的表达情况,见图2C。通过免疫组织化学染色评分将所有NPC患者分为RAB11A高表达组和低表达组,结果发现,RAB11A高表达组和低表达组患者临床特征并无显著差异($P>0.05$),见表1。



A: RAB11A在GEO数据库中的差异表达分析;B: RAB11A的ROC曲线;C: RAB11A的生存分析模型;D: RAB11A的风险曲线;E: RAB11A的时间依赖性ROC曲线;F: RAB11A的COX回归森林图;G: RAB11A的COX回归列线图;H: RAB11A的COX回归列线图标准曲线;I: RAB11A的GO分析和KEGG分析;J: RAB11A和免疫检查点的相关性分析矩阵;K: RAB11A和EB病毒潜伏基因的相关性分析;L: RAB11A在C666和NP69中的表达情况;组间比较, $P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.0001$ 。

图1 RAB11A在GEO数据库的表达情况及相关分析



A:western blotting 检测NPC细胞系(HONE1、CNE1、CNE2、HK1、5-8F、TW03)和NNE细胞系(NP460、NP69)的RAB11A蛋白表达水平,并统计分析各NPC细胞系分别与NNE细胞系NP460和NP69的RAB11A蛋白表达水平差异;B:免疫组织化学染色检测在NPC组织样本和NNE组织样本中RAB11A的染色结果;C:免疫组织化学染色检测在NPC组织芯片中的RAB11A高表达和低表达染色结果;与NNE细胞/组织比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$,**** $P<0.0001$ 。

图2 RAB11A在NNE和NPC细胞及组织中的表达情况

表1 RAB11A表达水平和患者临床特征之间的关系

临床特征	n	RAB11A		χ^2/t	P
		低表达	高表达		
年龄,n(%)					
<60岁	91	50(54.95)	41(45.05)	0.121	0.73
≥60岁	29	17(58.62)	12(41.38)		
性别,n(%)					
男	76	47(61.84)	29(38.16)	3.035	0.08
女	44	20(45.45)	24(54.55)		
TMN分期/期,n(%)					
TMN1+TMN2	73	40(54.79)	33(45.21)	0.082	0.78
TMN3+TMN4	47	27(57.45)	20(42.55)		
是否死亡,n(%)					
是	27	16(59.26)	11(40.74)	0.166	0.68
否	93	51(54.84)	42(45.16)		
复发史,n(%)					
复发	51	29(56.86)	22(43.14)	0.038	0.85
未复发	69	38(55.07)	31(44.93)		
远处转移史,n(%)					
远处转移	47	27(57.45)	20(42.55)	0.082	0.78
未远处转移	73	40(54.79)	33(45.21)		
肿瘤体积/ cm^3 , $\bar{x} \pm s$		1.36±0.57	1.31±0.76	0.376	0.71
肿瘤数量/个, $\bar{x} \pm s$		1.54±0.79	1.34±0.71	1.432	0.16
总生存期/月, $\bar{x} \pm s$		87.58±19.38	86.38±18.42	0.346	0.73
PFS/月, $\bar{x} \pm s$		83.21±22.36	78.92±23.89	1.015	0.31

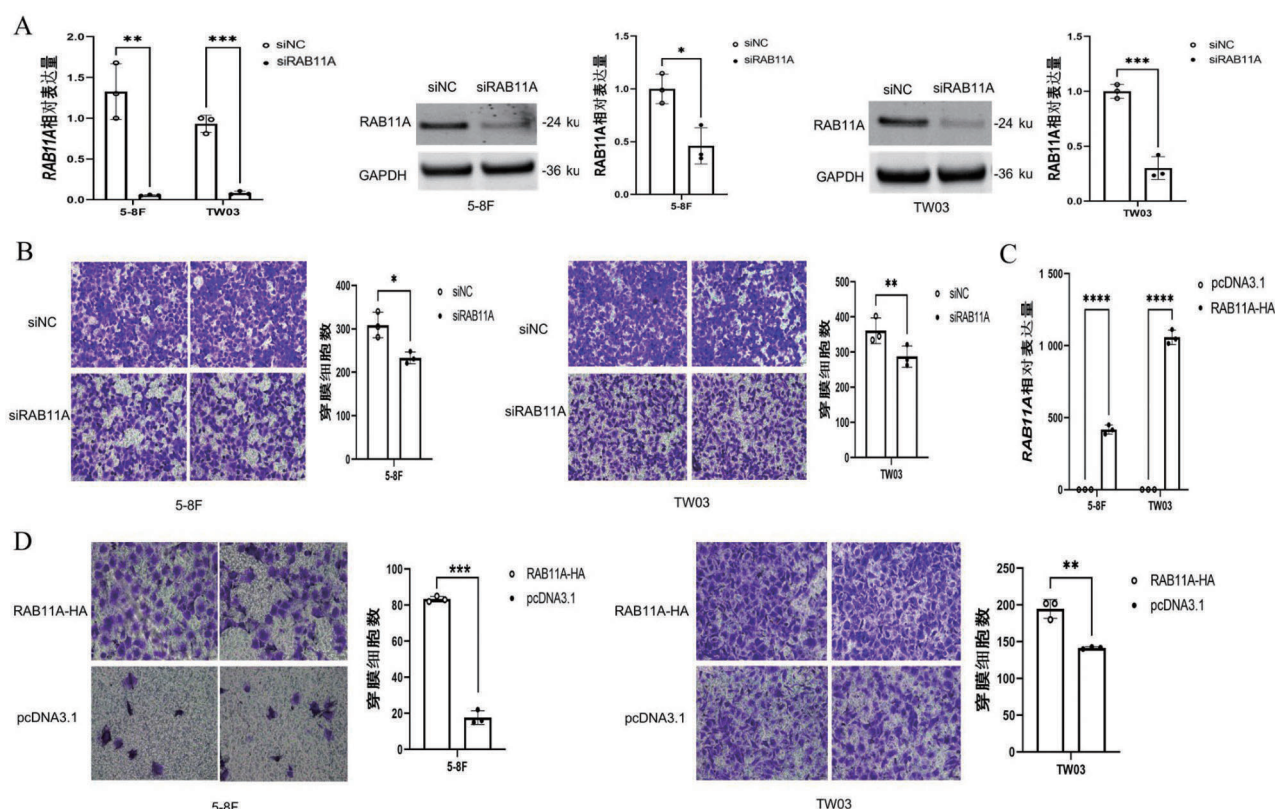
2.5 siRNA 敲低 *RAB11A* 的表达抑制 NPC 细胞的侵袭能力

在 5-8F 和 TW03 细胞系中用 siRNA 敲低 *RAB11A* 的表达,并通过 RT-qPCR 和 western blotting 检测证实敲低成功,见图 3A。与未敲低的对照组相比,敲低 *RAB11A* 表达的 5-8F 和 TW03 细胞在显微镜下的

穿膜细胞数均显著减少($P<0.05$),见图 3B。

2.6 *RAB11A* 过表达增强 NPC 细胞的侵袭能力

成功在 5-8F 和 TW03 细胞系中过表达 *RAB11A*,见图 3C。与对照组细胞(pcDNA3.1-5-8F 和 pcDNA3.1-TW03)相比,过表达 *RAB11A* 的细胞在显微镜下的穿膜细胞数均显著增加($P<0.01$),见图 3D。



A:在NPC细胞系中敲低RAB11A后使用RT-qPCR和western blotting检测RAB11A的mRNA转录水平和蛋白表达水平; B:transwell实验检测在NPC细胞系中敲低*RAB11A*后对侵袭能力的影响; C:在NPC细胞系中过表达*RAB11A*后使用RT-qPCR检测*RAB11A*的mRNA转录水平; D:transwell实验检测在NPC细胞系中过表达*RAB11A*后对侵袭能力的影响;组间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$,**** $P<0.0001$ 。

图3 在NPC细胞中敲低、过表达*RAB11A*对侵袭能力的影响

3 讨论

*RAB11A*在多种肿瘤中呈高表达。Chen等^[12]研究表明,*RAB11A*在前列腺癌细胞中的表达上调并促进肿瘤进展。Du等^[13]揭示了*RAB11A*在胃癌中过表达并促进肿瘤细胞的增殖和侵袭等恶性生物学行为。另一项针对结直肠癌的研究也发现,*RAB11A*在结直肠癌中的表达上调,并具有预测结直肠癌免疫治疗反应和预后的潜力^[14]。在喉癌中的

研究也表明*RAB11A*在癌组织的表达明显高于癌旁正常组织^[15]。本次研究首先通过分析GEO数据库的信息,发现*RAB11A*在NPC中的转录水平异常增高,进一步通过实验证实NPC中的*RAB11A*蛋白表达明显高于NNE,这提示了它可能为NPC的致癌因子。此外,*RAB11A*对于区分NPC患者和健康对照者也具有良好的灵敏度和特异度。*RAB11A*的COX回归分析结果表明,*RAB11A*是影响NPC患者结局的独立不良因素,可以较好地用于预测NPC患

者的结局。基于这些发现,我们建议将RAB11A作为临床诊断和预后判断的标志物。本研究进一步补充了RAB11A作为肿瘤促进因子的新证据。

免疫治疗,尤其是免疫检查点抑制剂在包含复发转移性NPC等多种实体肿瘤中显示出较好的疗效和可靠的安全性^[16]。于是我们进一步研究RAB11A与免疫相关基因的关系。对RAB11A的基因富集分析和通路分析揭示了其是一种具有负性调节作用的免疫调节因子。RAB11A表达水平较高的肿瘤细胞更易诱导免疫耐受,从而降低免疫细胞对肿瘤的杀伤能力。因此,对于RAB11A高表达的NPC患者来说,消除该基因的负面影响,并重新激活已经产生耐受的免疫细胞,可能成为治疗NPC的新策略。

EB病毒相关标志物是NPC重要的肿瘤标志物,也是目前临床应用最成熟、最广泛的早期筛查、诊断、预后判断及个体化治疗方案制定的重要参考指标^[17]。通过分析EB病毒潜伏期基因与RAB11A基因表达的相关性,我们揭示了EB病毒感染与RAB11A高表达之间存在一定的联系,可能为NPC的发病机制提供了新的视角。RAB11A作为肿瘤促进因子,其表达上调可能与EB病毒感染后病毒诱导的细胞信号通路改变有关,值得进一步研究。此外,了解RAB11A在EB病毒感染细胞中的具体功能,以及它如何影响肿瘤细胞的免疫逃逸和侵袭性,将有助于开发针对NPC的靶向治疗策略。

我们进一步探索了RAB11A促进NPC发展的具体机制,认为其主要增强NPC侵袭能力。我们发现,敲低RAB11A基因可以显著抑制NPC细胞的侵袭能力,而过表达RAB11A基因则显著增强了该能力。RAB11A可以通过多种信号通路和网络调节肿瘤细胞的侵袭能力,相关的结论在其他的研究中也得到了证实。例如,RAB11A表达通过调节肺鳞状细胞癌中FGFR信号传导促进癌症侵袭性^[10];Wang等^[11]发现,RAB11A可以诱导自噬促进卵巢癌细胞的侵袭。除此之外,Zhao等^[18]的研究表明,RAB11A的敲低通过WNT通路抑制了食管癌细胞的增殖、迁移和侵袭。王云等^[19]针对胰腺癌的研究则发现RAB11A通过PI3K/AKT和Ras/MEK/ERK信号通路调节胰腺癌细胞凋亡和侵袭。本研究证实了RAB11A的高表达促进NPC的侵袭,但具体分子机

制还需要进一步探索。

RAB11A属于小GTP酶超家族的Rab家族成员。目前的研究普遍显示,该家族的成员在多种肿瘤中表达上升并影响恶性生物学行为。例如,RAB22A能够通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路促进上皮间质转化(EMT)过程,从而增强甲状腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[20]。RAB25在卵巢癌和乳腺癌中的高表达显著提升了细胞的锚定依赖性和非依赖性增殖,并增强了癌细胞的体内侵袭性^[21]。RAB31在胃癌中的过表达与肿瘤细胞转移能力的增加呈正相关关系^[22]。此外,由于RAB家族成员还参与蛋白的运输,它们还可以通过调节运输过程从而影响肿瘤进展。Yoon等^[23]的研究揭示,RAB11介导的 $\alpha 6 \beta 4$ 整合素运输有助于增加乳腺癌患者的癌细胞侵袭。还有Caswell等^[24]研究也指出,RAB25通过指导整合素回收囊泡的定位来促进肿瘤进展,从而增强肿瘤细胞侵入细胞外基质的能力。

综上,本研究揭示了RAB11A在NPC中的表达水平较高,且RAB11A的高表达与较差的预后紧密相关,RAB11A对NPC的侵袭性具有显著影响。因此,RAB11A有潜力成为NPC的有效诊断和预后预测的分子标志物,同时也可能成为治疗NPC的新靶点。

参考文献:

- [1] 杜云,张超,冯瑞梅,等.鼻咽癌的流行病学进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1237-1246.
- [2] JO V Y, DEMICCO E G. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: soft tissue tumors[J]. Head and neck pathology, 2022, 16(1): 87-100.
- [3] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. The lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [4] HORGAN C P, HANSCOM S R, JOLLY R S, et al. Rab11-FIP3 links the Rab11 GTPase and cytoplasmic dynein to mediate transport to the endosomal-recycling compartment[J]. Journal of cell science, 2010, 123(Pt 2): 181-191.
- [5] BRYANT D M, DATTA A, RODRÍGUEZ-FRATICELLI A E, et al. A molecular network for de novo generation of the apical surface and lumen[J]. Nature cell biology, 2010,

- 12(11): 1035-1045.
- [6] ROLAND J T, BRYANT D M, DATTA A, et al. Rab GTPase-Myo5B complexes control membrane recycling and epithelial polarization[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 2011, 108(7): 2789-2794.
- [7] JOSEPH I, FLORES J, FARRELL V, et al. RAB11A and RAB11B control mitotic spindle function in intestinal epithelial progenitor cells[J]. *EMBO reports*, 2023, 24(9): e56240.
- [8] BARLOW H R, AHUJA N, BIERSCHEK T, et al. Rab11 is essential to pancreas morphogenesis, lumen formation and endocrine mass[J]. *Developmental biology*, 2023, 499: 59-74.
- [9] CHENG C D, TU J H, HU Z C, et al. SREBP2/Rab11s/GLUT1/6 network regulates proliferation and migration of glioblastoma[J]. *Pathology-research and practice*, 2022, 240: 154176.
- [10] GOMBODORJ N, AZUMA Y, YOKOBORI T, et al. RAB11A expression is associated with cancer aggressiveness through regulation of FGFR-signaling in lung squamous cell carcinoma[J]. *Annals of surgical oncology*, 2022, 29(11): 7149-7162.
- [11] WANG Y Z, REN Y N, LI N, et al. Rab11a promotes the malignant progression of ovarian cancer by inducing autophagy[J]. *Genes & genomics*, 2022, 44(11): 1375-1384.
- [12] CHEN W F, WANG J J. RAB11A promotes cell malignant progression and tumor formation of prostate cancer via activating FAK/AKT signaling pathway[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2023, 2023(1): 5885387.
- [13] DU J, FU L, HAO J, et al. Rab11a is overexpressed in gastric cancer and regulates FAK/AKT signaling[J]. *Journal of oncology*, 2020, 2020(1): 3494396.
- [14] JIANG X F, YANG L L, GAO Q L, et al. The role of RAB GTPases and its potential in predicting immunotherapy response and prognosis in colorectal cancer[J]. *Frontiers in genetics*, 2022, 13: 828373.
- [15] 金秀琳, 詹俊杰, 范宗宪. miR-509-3p与Rab11a在喉鳞状细胞癌中的表达及其意义[J]. *黑龙江医药科学*, 2021, 44(5): 79-81.
- [16] 刘溪溪, 孙亚洁, 杨坤禹. 局部晚期鼻咽癌免疫治疗的研究现状及展望[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(9): 1296-1303.
- [17] 陈洁, 梁树铭, 刘丽婷, 等. 基于EB病毒特异性标志物的鼻咽癌早期诊断和个体化综合治疗[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(9): 1289-1295.
- [18] ZHAO D Y, WANG B, CHEN H W. RAB11A mediates the proliferation and motility of esophageal cancer cells via WNT signaling pathway[J]. *Acta biochimica polonica*, 2020, 67(4): 531-538.
- [19] 王云, 朱星枚, 罗玉梅, 等. Rab11a通过PI3K/AKT和Ras/MEK/ERK信号通路调节胰腺癌细胞凋亡和侵袭[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5): 811-818.
- [20] LUO X, WANG J P, LU J X, et al. Rab22a promotes epithelial-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma by activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *BioMed research international*, 2022, 2022(1): 1874550.
- [21] CHENG K W, LAHAD J P, KUO W L, et al. The RAB25 small GTPase determines aggressiveness of ovarian and breast cancers[J]. *Nature medicine*, 2004, 10(11): 1251-1256.
- [22] WU S, TANG C T, ZHANG Q W, et al. Overexpression of RAB31 in gastric cancer is associated with released exosomes and increased tumor cell invasion and metastasis[J]. *Cancer medicine*, 2023, 12(12): 13497-13510.
- [23] YOON S O, SHIN S, MERCURIO A M. Hypoxia stimulates carcinoma invasion by stabilizing microtubules and promoting the Rab11 trafficking of the alpha6beta4 integrin[J]. *Cancer research*, 2005, 65(7): 2761-2769.
- [24] CASWELL P T, SPENCE H J, PARSONS M, et al. Rab25 associates with alpha5beta1 integrin to promote invasive migration in 3D microenvironments[J]. *Developmental cell*, 2007, 13(4): 496-510.

本文引用格式:

周禄, 杨艳平, 周晓慧, 等. RAB11A异常高表达促进鼻咽癌侵袭能力[J]. *广西医科大学学报*, 2025, 42(1): 15-22. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.003

ZHOU L, YANG Y P, ZHOU X H, et al. The abnormally high expression of RAB11A promotes the invasion of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(1): 15-22. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.003