

## 研究论文

# PARP15在肺腺癌中的表达及其对肺腺癌 细胞生长、凋亡的影响

周晓敏 刘唯洁 吴家雪\*

(复旦大学生命科学学院, 上海 200438)

**摘要** 该文研究了PARP15过表达在肺腺癌中的临床意义及其对肺腺癌细胞生长、凋亡的影响。利用UALCAN和GEPIA数据库比对PARP15基因在肺腺癌组织和正常组织中的表达水平, 利用GEPIA数据库分析PARP15基因对肺腺癌患者预后生存的影响。构建核心质粒pCDH-PARP15, 通过慢病毒包装及感染的方法在人肺腺癌细胞系A549和H1299中获得PARP15过表达稳定株, 用Western blot鉴定PARP15过表达情况。采用CCK-8、克隆形成实验检测过表达PARP15对A549和H1299细胞生长的影响, 流式细胞仪检测PARP15对A549和H1299细胞凋亡和细胞周期的影响。PARP15基因在肺腺癌组织中的表达水平平均低于正常组织( $P < 0.05$ ), 且PARP15基因的表达水平与肺腺癌患者的良好预后呈正相关( $P = 0.0036$ )。过表达PARP15抑制肺腺癌细胞的生长( $P < 0.05$ ), 并诱导细胞凋亡( $P < 0.05$ ), 但对细胞周期没有显著影响。PARP15可通过诱导肺腺癌细胞凋亡从而发挥抑制其生长的作用。

**关键词** ADP-核糖基化; PARP15; 肺腺癌; 细胞增殖; 细胞凋亡

## PARP15 Expression in Lung Adenocarcinoma and Its Effect on the Proliferation and Apoptosis of Lung Adenocarcinoma Cells

ZHOU Xiaomin, LIU Weijie, WU Jiaxue\*

(School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China)

**Abstract** This paper investigated the clinical significance of PARP15 overexpression in lung adenocarcinoma and its effect on lung adenocarcinoma cell growth and apoptosis. The expression levels in lung adenocarcinoma cells and normal cells were compared by using the UALCAN and GEPIA databases, and the effect of PARP15 gene on the prognostic survival of lung adenocarcinoma patients was analyzed by using the GEPIA database. Next, the core plasmid pCDH-PARP15 was constructed. Stable PARP15 overexpression strains were obtained by lentiviral packaging and infection in human lung adenocarcinoma cell lines A549 and H1299, and overexpression was identified by Western blot. CCK-8 and clone formation assay were used to detect the effect of overexpression of PARP15 on the growth of A549 and H1299 cells. The effect of PARP15 on apoptosis and cell cycle of A549 and H1299 cells were detected by flow cytometry. PARP15 gene expression was all reduced in lung adenocarcinoma cells ( $P < 0.05$ ), and PARP15 gene expression was positively correlated with good prognosis of lung adenocarcinoma patients ( $P = 0.0036$ ). PARP15 overexpression inhibited the proliferation of lung adenocarcinoma cells ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2022-12-31 接受日期: 2023-02-28

\*通讯作者。Tel: 18918629672, E-mail: jiaxue@fudan.edu.cn

Received: December 31, 2023 Accepted: February 28, 2023

\*Corresponding author. Tel: +86-18918629672, E-mail: jiaxue@fudan.edu.cn

and induced apoptosis ( $P < 0.05$ ), but had no significant effect on cell cycle. PARP15 may play a role in inhibiting the growth of lung adenocarcinoma cells by inducing apoptosis.

**Keywords** ADP-ribosylation; PARP15; lung adenocarcinoma; cell proliferation; cell apoptosis

最近的流行病学研究表明,肺癌是我国最致命的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。而在所有病理类型的肺癌中肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)占据着主导地位<sup>[2]</sup>。尽管目前由于手术、化疗和靶向治疗的进步,对肺腺癌的治疗已经取得巨大进展,但如何改善肺腺癌患者的预后生存依旧是一个问题<sup>[3]</sup>。因此深入了解肺腺癌的发生发展机制对于发现新的治疗靶点、提高治疗效果具有重要意义。ADP-核糖基转移酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)催化细胞内的ADP-核糖基化反应,通常会招募DNA修复蛋白到单链DNA断裂的部位<sup>[4]</sup>。ADP-核糖基转移酶家族成员15[poly (ADP-ribose) polymerase 15, PARP15]是PARP家族的一员, N-端有两个串联的macro结构域, C-端含有PARP催化活性结构域<sup>[5]</sup>。和大多数PARP家族成员类似, PARP15被认为具有单-ADP-核糖基化修饰(MARylation, MAR)的活性,且能够发生自修饰<sup>[6]</sup>。PARP15由于具有调节基因转录的能力且与细胞凋亡相关,因此成为与肿瘤发生发展相关的潜在基因,然而目前PARP15在肺腺癌发生发展中的作用尚不清楚。本研究分析了PARP15在肺腺癌组织及正常组织中的表达,探究了PARP15对肺腺癌细胞生长、克隆形成及凋亡的影响,并研究其可能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

人肺腺癌细胞系A549和H1299购自中国科学院上海细胞库。胎牛血清购自PAN公司。培养基DMEM、培养基RPMI1640、青霉素和链霉素双抗购自美国Gibco公司。PARP15过表达序列引物由擎科生物合成(正向序列: 5'-GAC GAT AAG GCT AGC GAA TTC ATG CTC CAA AGA ATT GGA TTA ATA-3'; 反向序列: 5'-GAT CCT TGC GGC CGC GGA TCC TTA AGC CGT GAA AGT TAT GAG-3')。Flag- $\beta$ -actin一抗购自AB-clonal生物有限公司。辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠/兔抗体、Annexin V-PE/7-AAD双染试剂盒、碘化丙啶(propidium iodide, PI)染料、

Triton购自上海翊圣生物科技有限公司。CCK-8试剂盒购自BD公司。

### 1.2 细胞培养

所有细胞系均在37 °C、5% CO<sub>2</sub>且环境潮湿的培养箱中进行培养。A549细胞的培养基为含有10%的胎牛血清和1%的青霉素和链霉素的DMEM, H1299细胞的培养基为含有10%的胎牛血清和1%的青霉素和链霉素的RPMI1640。

### 1.3 PARP15过表达株构建

使用慢病毒感染以过表达人肺腺癌细胞系A549和H1299中的PARP15。将慢病毒包装系统的三个质粒(pCDH、PS、PM)转染到HEK293T中进行病毒包装,然后用含有病毒的上清液感染A549和H1299细胞。流式分选后培养2周,挑取细胞克隆通过蛋白免疫印迹分析鉴定阳性感染的细胞。

### 1.4 蛋白质印迹法(Western blot)检测

裂解变性A549组(A549-OE-PARP15-1、A549-OE-PARP15-2及Control)、H1299组(H1299-OE-PARP15及Control)细胞,采用半干转方式转膜。实验条件:电压调至80 V,使蛋白样品在浓缩胶中被压缩,至蛋白marker分离且条带可见加压至120 V。室温下使用5%脱脂牛奶对PVDF膜封闭30 min, Flag和 $\beta$ -actin一抗浓度为1:1000,室温孵育1 h,二抗羊抗鼠及羊抗兔浓度为1:500,室温孵育40 min。使用电化学发光法显影。

### 1.5 细胞生长能力测定

采用CCK-8法分别测定A549和H1299细胞的生长能力。收集A549组(A549-OE-PARP15-1、A549-OE-PARP15-2及Control组)和H1299组(H1299-OE-PARP15及Control组)对数生长期细胞,将细胞密度调整至10<sup>3</sup>个/mL,每孔加入100  $\mu$ L细胞悬液,即每孔100个细胞,并设置6个复孔。将细胞放置37 °C、5% CO<sub>2</sub>培养箱培养,贴壁后每孔加入100  $\mu$ L CCK-8溶液(终浓度10%,用无血清培养基稀释),放置暗处培养2 h,用酶标仪在450 nm和630 nm波长下检测各孔的吸光度值。贴壁后记为第0天,

此后连续测定5~7天。

## 1.6 克隆形成实验

收集 A549组 (A549-OE-PARP15-1、A549-OE-PARP15-2及 Control组)和 H1299组 (H1299-OE-PARP15及 Control组)对数生长期细胞,将细胞密度调整至  $10^4$ 个/mL,每孔加入 50  $\mu$ L细胞悬液,即每孔500个细胞,并加入2 mL培养基,设置3个复孔。培养至细胞克隆肉眼可见,室温下用固定液将其固定30 min,结晶紫染色2 h后洗去。拍照,对细胞克隆进行计数。

## 1.7 细胞凋亡实验

采用Annexin V-PE/7-AAD双染试剂盒和流式细胞术测定细胞凋亡,待实验组和对照组的细胞培养至对数生长期后将完全培养基更换为无血清培养基,饥饿36 h后,收集细胞并用PBS冲洗。根据说明书,加入250  $\mu$ L  $1\times$ 结合缓冲液(binding buffer),取出100  $\mu$ L并向其中加入5  $\mu$ L PE和10  $\mu$ L 7-ADD,室温下在暗处放置反应10 min后加入400  $\mu$ L  $1\times$  binding buffer并过滤,上机通过流式细胞仪进行测定细胞凋亡。其中,Annexin V用FL2通道检测,7-AAD用FL3通道检测。

## 1.8 细胞周期实验

将细胞培养至对数生长期后收集细胞并用PBS冲洗,加入400  $\mu$ L 0.01% Triton重悬细胞并进行打孔,再向其中加入4  $\mu$ L PI碘化丙啶染液(20 mg/mL),在暗处放置反应10 min后过滤,上机通过流式细胞仪测定细胞周期。

## 1.9 基因表达分析

使用GEPIA2(<http://gepia2.cancer-pku.cn/#analysis>)的“Expression Analysis-Box Plots”模块来获取GTEX数据库中肿瘤组织与相应正常组织的表达差异<sup>[7]</sup>。UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu/analysis-prot.html>)是一个用于分析癌症组学数据的交互式网络资源<sup>[8]</sup>,使用该网站对PARP15基因在肺腺癌中的基因表达进行分析。

## 1.10 生存预后分析

使用GEPIA2的生存分析模块获取PARP15基因在TCGA中的肺腺癌患者的总体生存期(overall survival, OS)数据。分别截高(50%)和低(50%)值用作分割高表达和低表达群组的表达阈值,假设检验采用对数秩检验,通过GEPIA2的生存分析模块获得生存图。

## 1.11 统计分析

使用GraphPad Prism 9.0.0对细胞生长实验结果进行绘图,并用其对细胞生长、克隆形成、细胞凋亡和细胞周期实验结果进行统计分析,两组之间数据分析使用t检验,结果最终表示为平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )的形式, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PARP15基因在肺腺癌中低表达

使用GEPIA2数据库对TCGA数据库中的临床肿瘤样本进行统计分析,结果表明PARP15基因在肺腺癌肿瘤组织中的表达水平低于相应正常组织( $P<0.05$ )(图1A)。另外通过分析UALCAN中的mRNA以评估PARP15基因在肺腺癌中的表达水平,结果显示PARP15基因在肺腺癌组织中的表达水平显著低于相应正常组织( $P<0.05$ )(图1B),进一步证实PARP15基因在肺腺癌中低表达。

### 2.2 PARP15生存预后分析

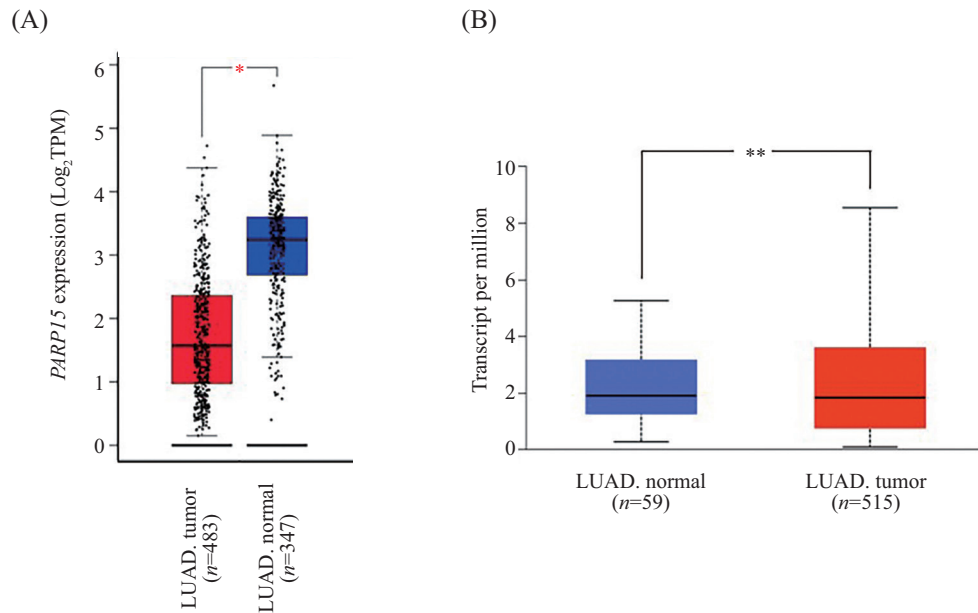
GEPIA2数据库的Kaplan-Meier生存分析表明,PARP15基因高表达的肺腺癌患者总生存期显著长于PARP15基因低表达的患者( $P=0.0036$ )(图2),PARP15基因在高表达和低表达肺腺癌患者中的中位生存时间分别为107和62个月,提示PARP15基因的表达与肺腺癌患者的良好预后呈正相关。

### 2.3 PARP15抑制肺腺癌细胞的生长

构建PARP15在人肺腺癌细胞系A549和H1299中的过表达稳定株(图3A和图3B),以此评估PARP15对肺腺癌细胞的表型影响是否与预后一致。在CCK-8实验中我们发现,无论是A549还是H1299,与对照组相比,PARP15过表达细胞株的生长都会受到抑制( $P<0.05$ )(图4A和图4B)。而在A549和H1299细胞的克隆形成实验中我们发现,PARP15过表达细胞株的克隆形成受到显著抑制( $P<0.05$ )(图5A和图5B),即PARP15是肺癌患者的保护因素。

### 2.4 PARP15促进肺腺癌细胞凋亡

肺腺癌细胞的生长受到PARP15的抑制,有可能是PARP15诱导肺腺癌细胞的细胞凋亡或者细胞周期阻滞而导致的。用流式细胞术进一步探究后我们发现PARP15过表达会显著促进细胞凋亡( $P<0.05$ ),从而抑制肿瘤细胞生长(图6A和图6B),但PARP15过表达对肺腺癌细胞的细胞周期并未有显著影响(图7A和图7B)。

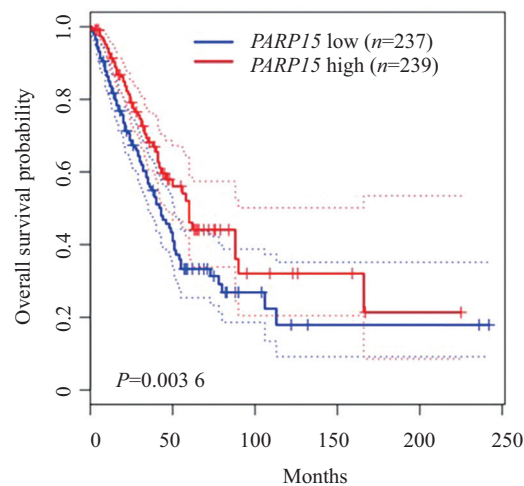


A: GEPIA2数据库中肺腺癌组织与正常组织中 $PARP15$ 基因的mRNA表达量; B: UALCAN数据库中肺腺癌组织与正常组织中 $PARP15$ 基因的mRNA表达量。 $\text{Log}_2(\text{TPM}+1)$ 应用于对数尺度; \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ 。

A: mRNA expression of  $PARP15$  gene in lung adenocarcinoma tissues versus normal tissues from the GEPIA2 databases; B: mRNA expression of  $PARP15$  gene in lung adenocarcinoma tissues versus normal tissues from the UALCAN databases.  $\text{Log}_2(\text{TPM}+1)$  applied on a logarithmic scale; \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ .

图1  $PARP15$ 基因在肺腺癌组织及正常肺腺组织中的表达

Fig.1 Expression of  $PARP15$  gene in lung adenocarcinoma tissues and normal lung gland tissues



GEPIA2数据库中 $PARP15$ 基因对肺腺癌患者预后生存的影响,  $PARP15$ 基因高表达有利于肺腺癌患者的生存。

Effect of  $PARP15$  gene on prognostic survival of lung adenocarcinoma patients in the GEPIA2 database, high  $PARP15$  gene expression favors survival of lung adenocarcinoma patients.

图2  $PARP15$ 基因表达与肺腺癌患者生存预后的相关性

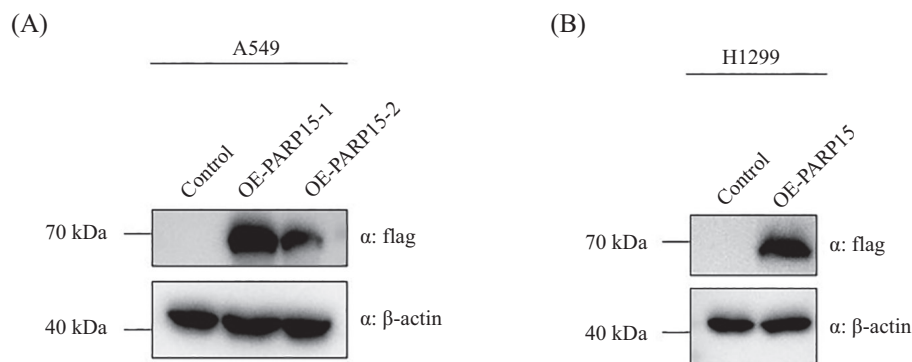
Fig.2 Correlation between  $PARP15$  gene expression and survival prognosis in patients with LUAD

### 3 讨论

肺癌是临床最常见的肿瘤之一, 全球范围内发病率与死亡率都居高不下, 严重威胁着人类的生命安全<sup>[9]</sup>。在我国, 每年约有6万肺癌患者死亡<sup>[10]</sup>。非小细胞肺癌是肺癌的主要组织病理学亚型, 肺腺癌

约占所有非小细胞肺癌病例的60%<sup>[11]</sup>。

目前关于肺腺癌的治疗方式逐渐完善, 但仍有较多患者预后不良, 尤其是晚期患者, 治疗策略无效和耐药性是导致肺腺癌患者肿瘤进展和预后不良的主要因素<sup>[12]</sup>, 因此, 探究肺腺癌患者的潜在治疗靶点

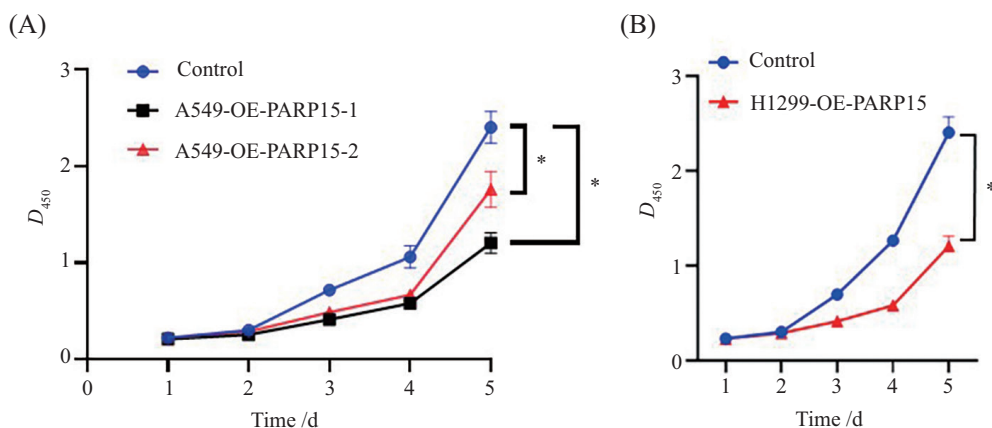


A: 构建人肺腺癌细胞系A549的PARP15过表达株, Western blot进行鉴定; B: 构建人肺腺癌细胞系H1299的PARP15过表达株, Western blot进行鉴定。

A: construction of PARP15 overexpression line in human lung adenocarcinoma cell line A549 and Western blot for identification; B: construction of PARP15 overexpression line in human lung adenocarcinoma cell line H1299 and Western blot for identification.

图3 在人肺腺癌细胞系A549和H1299中过表达PARP15

Fig.3 PARP15 overexpression in human lung adenocarcinoma cell lines A549 and H1299



A、B: CCK-8实验分别连续测定A549和H1299的PARP15过表达株在450 nm处的吸光度值, 发现PARP15过表达抑制肺腺癌细胞的生长。\* $P < 0.05$ 。  
A,B: the absorbance values of PARP15 overexpression lines of A549 and H1299 at 450 nm were measured serially in CCK-8 assay, and PARP15 overexpression was found to inhibit the proliferation of lung adenocarcinoma cells. \* $P < 0.05$ .

图4 过表达PARP15抑制A549和H1299细胞生长

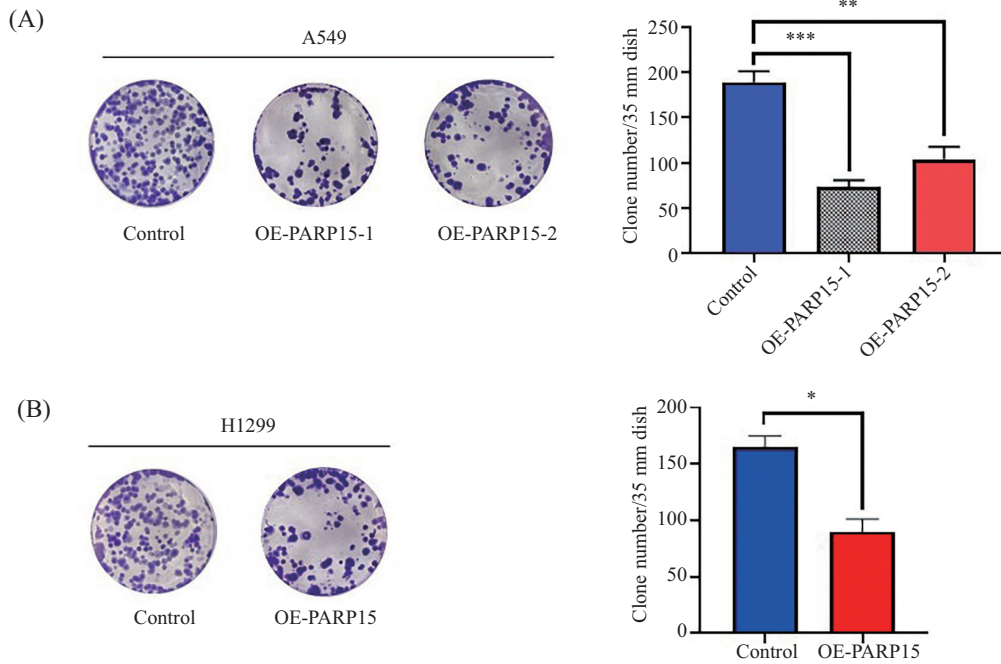
Fig.4 Overexpression of PARP15 inhibits the proliferation of A549 and H1299 cell lines

对于肺腺癌的诊断及治疗尤为重要。

PARP靶向治疗药物是首个在临床上运用合成致死概念取得成功的药物<sup>[13]</sup>。PARP抑制剂主要通过两种机制发挥抗肿瘤作用: (1) PARP抑制剂通过抑制肿瘤细胞DNA损伤修复、促进细胞凋亡, 从而达到增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效; (2) 利用合成致死概念, *BRCA1/2*基因是抑癌基因, 其编码蛋白对DNA损伤修复、细胞生长等的调节具有一定作用。当*BRCA*基因突变时, DNA修复将依赖于*PARP1*, 而使用PARP抑制剂将使得DNA无法完成修复, 从而导致细胞凋亡, 而对于正常细胞, *BRCA*未发生突变, 因此仍可修复DNA, 细胞则得以存活。

PARP15作为PARP家族的一员, 被认为可以

对RNA进行ADP-核糖基化修饰, 可能具有重要的功能<sup>[14]</sup>。虽然PARP15的功能仍不是非常清晰, 但PARP15具有的macro结构域有着能够调解转录的功能<sup>[15]</sup>, 表明PARP15可能也具有相关转录调节的作用。*PARP15*在多维度上被证明为一种抑癌基因。在生物信息学中, PARP15被认为与肺腺癌和肾透明细胞癌相关<sup>[16-17]</sup>。在垂体腺瘤、头颈癌和口腔鳞状细胞癌中, *PARP15*被发现发生突变或启动子甲基化<sup>[18-20]</sup>。除了参与癌症发生外, PARP15还被认为可能参与病毒的宿主-病原体相关反应<sup>[21]</sup>, 参与先天免疫反应过程。另外, 研究表明, PARP15是单抗逆转录病毒药物, 可能在控制基因转录方面具有某些功能<sup>[22]</sup>, 并且还在弥漫性大B细胞淋巴瘤的化学抗性肿瘤中过度

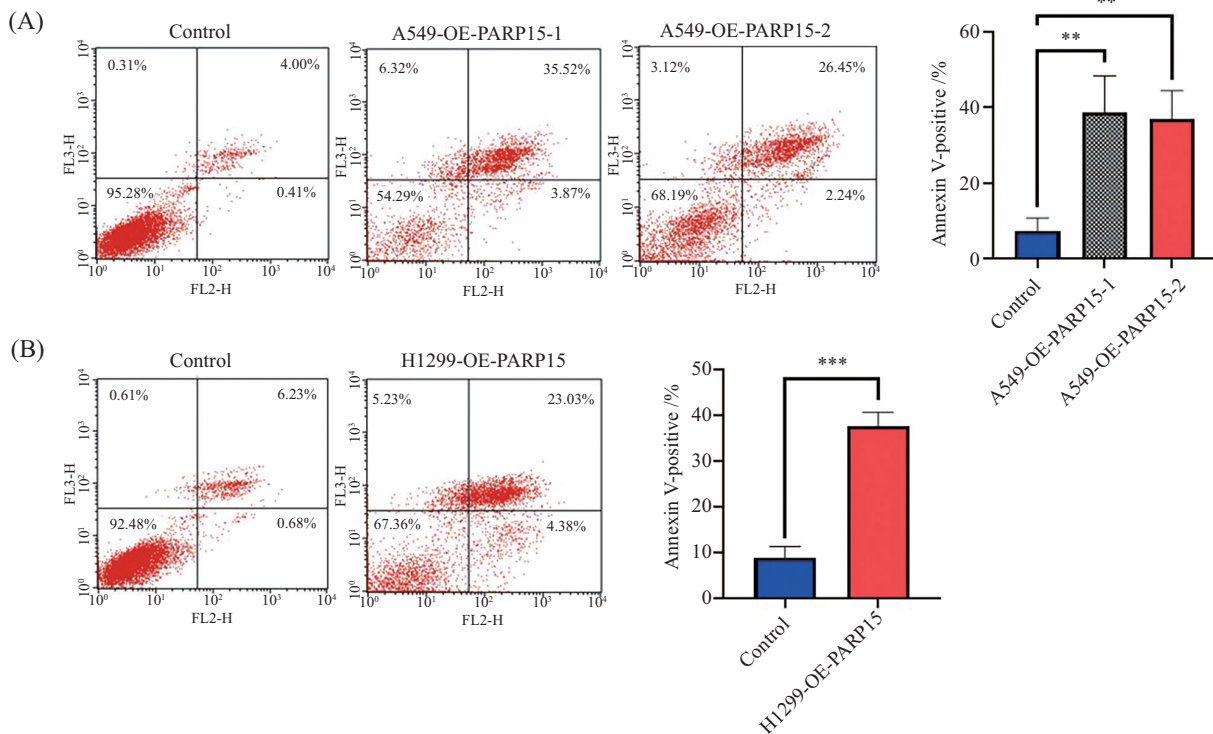


A、B: 分别将A549和H1299的PARP15过表达株进行克隆形成实验, 2周之后观察发现PARP15过表达抑制肺腺癌细胞的克隆形成。\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

A,B: PARP15 overexpression lines of A549 and H1299 were cultured for clone formation assay respectively, and PARP15 overexpression was observed to inhibit clonal formation of lung adenocarcinoma cells after 2 weeks. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

图5 过表达PARP15抑制A549和H1299细胞的克隆形成

Fig.5 Overexpression of PARP15 inhibits clonal formation in A549 and H1299 cell lines

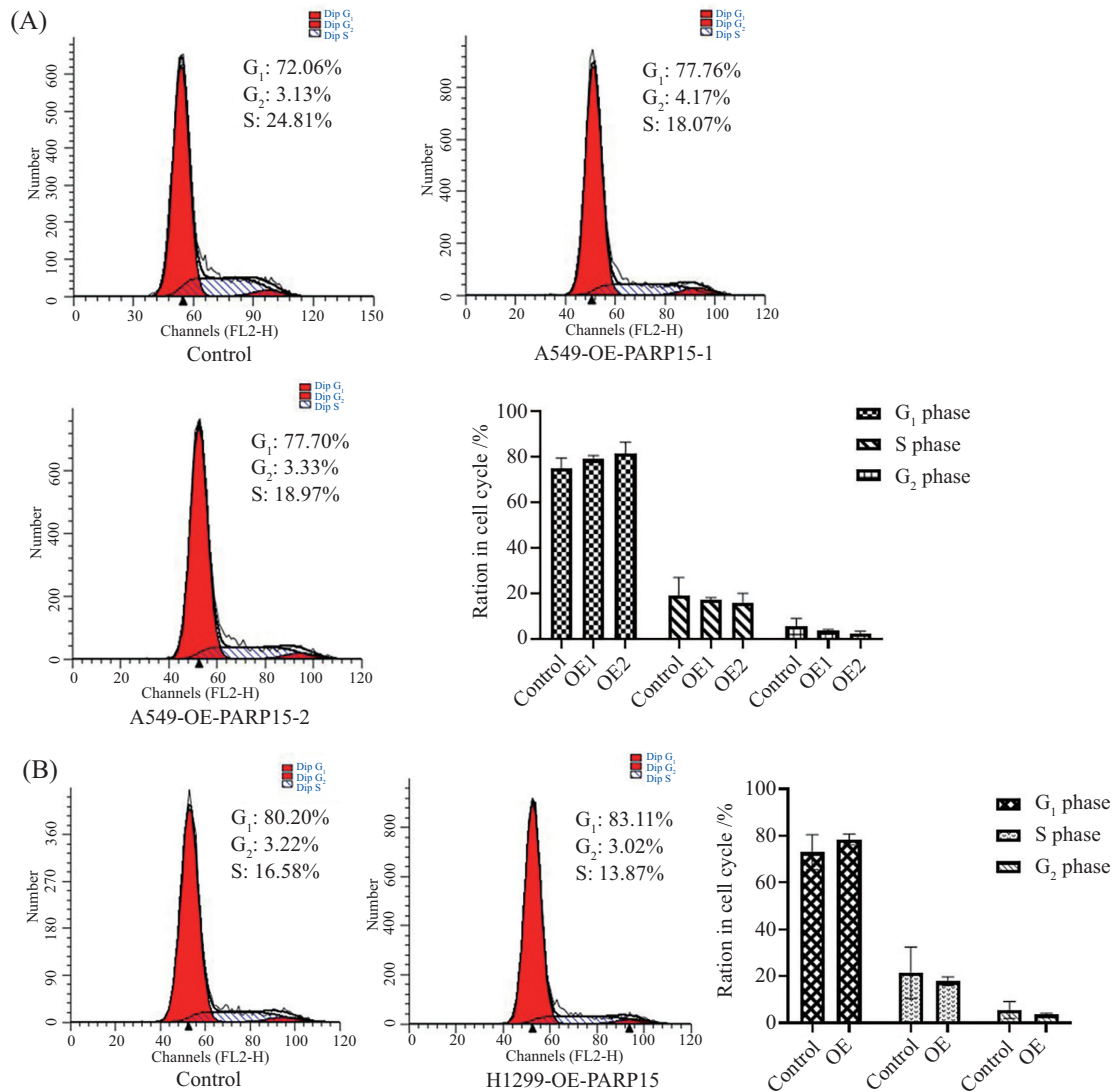


A、B: 用流式细胞术检测细胞凋亡, 发现PARP15过表达促进细胞凋亡。\*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

A,B: apoptosis was detected by flow cytometry and PARP15 overexpression was found to promote apoptosis. \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

图6 过表达PARP15促进A549和H1299细胞凋亡

Fig.6 Overexpression of PARP15 promotes the apoptosis of A549 and H1299 cell lines



A、B: 用流式细胞术检测细胞周期,发现PARP15过表达对细胞周期无显著影响。

A,B: cell cycle was detected by flow cytometry and PARP15 overexpression was found to have no significant effect on cell cycle.

图7 过表达PARP15对A549和H1299细胞周期没有显著影响

Fig.7 Overexpression of PARP15 had no significant effect on cell cycle of A549 and H1299 cell lines

表达。同时, PARP15可能是急性髓性白血病患者的潜在治疗靶点, PARP15的2种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)形式对急性髓性白血病患者总生存率有一定的影响<sup>[23]</sup>。虽然PARP15有望成为肿瘤潜在药物靶标,但是对于PARP15的功能及机制我们仍知之甚少。

本研究发现PARP15在肺腺癌组织中的表达水平显著低于相应正常组织,且PARP15的表达与肺腺癌患者的良好预后呈正相关,因此PARP15有可能是肺腺癌患者的保护因子。进一步在人肺腺癌细胞A549、H1299中过表达PARP15,发现在CCK-8和克隆形成实验的实验组中, PARP15过表达株的生长明

显受到抑制,表明PARP15会抑制肺腺癌细胞的生长。

细胞生长受到抑制可能是因为细胞凋亡或细胞周期受到阻滞,进一步实验发现, PARP15过表达株的凋亡情况与对照组具有显著差异,而细胞周期并无显著差异。上述结果表明, PARP15会抑制肺腺癌细胞生长,而其诱导细胞凋亡有可能是其抑制肺腺癌细胞生长的根本原因之一。细胞凋亡与坏死有着本质区别。细胞凋亡是由于细胞体内死亡程序被触发而导致的一种细胞死亡形式,对于机体体内环境的稳定有着非常重要的作用,如果细胞凋亡不足则可能导致肿瘤、自身免疫性疾病的发生。

但同时,本研究存在一些不足。虽然本研究发现PARP15在肺腺癌进展中具有重要作用,但是对于PARP15参与肺腺癌发生发展的分子机制并未进行深入研究及阐述,此为本文的局限性所在。对于PARP15调控肺腺癌发生发展的分子机制,我们通过富集PARP15蛋白并进行质谱分析,发现SND1为PARP15的潜在互作蛋白,并通过免疫共沉淀实验初步验证了PARP15与SND1的蛋白互作。SND1也被称为Tudor-SN或p100,是RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的一个组成部分<sup>[24]</sup>。SND1的酶活性对于维持细胞活力或防止细胞凋亡至关重要。而最近有研究表明,在结直肠癌细胞中敲低SND1,会降低抗凋亡相关分子如B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、磷酸化蛋白激酶B(phosphorylation-AKT, p-AKT)、磷酸化信号转导子及转录激活子3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)的表达,同时也增加了细胞凋亡相关蛋白即裂解型PARP(cleaved-PARP, c-PARP)的表达,相反, SND1的过表达导致抗凋亡相关分子的表达增加和细胞凋亡相关蛋白的表达降低<sup>[25]</sup>。因此,我们推测SND1可以调控PARP15在肺腺癌中对细胞凋亡的影响,因此,本研究后续将进一步详细探讨PARP15与SND1相互作用的分子机制。另外,我们通过BioCarta和Reactome数据库,利用肺腺癌数据对PARP15高低表达组织进行基因集合富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA),发现了一条与凋亡调控相关的通路,即PARP15抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路以促进细胞凋亡,且当PARP15高表达时,ERK受到抑制,以此调控细胞凋亡。本研究后续也将通过实验对该通路进行进一步验证。

综上所述,该研究为PARP15在肺腺癌中的研究提供了一定的理论基础,同时为治疗与单-ADP-核糖基转移酶相关的癌症提供了新思路。我们将继续开展基于PARP15作用的分子机制的探索,从而进一步明确PARP15在肺腺癌发生发展中的作用。

### 参考文献 (References)

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] ZHANG S, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. JNCC, 2020, 1(1): 2-11.
- [3] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2016, 389(10066): 299-311.
- [4] HELLEDAY T, RUDD S G. Targeting the DNA damage response and repair in cancer through nucleotide metabolism [J]. Mol Oncol, 2022, 16(21): 3792-810.
- [5] JC A, SPENLEHAUER C, DE M G. The PARP superfamily [J]. Bioessays, 2004, 26(8): 882-93.
- [6] VYAS S, MATIC I, UCHIMA L, et al. Family-wide analysis of poly(ADP-ribose) polymerase activity [J]. Nat Commun, 2014, 5: 4426.
- [7] TANG Z, KANG B, LI C, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(1): 556-60.
- [8] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-58.
- [9] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-49.
- [10] WANG L, LI X, REN Y, et al. Cancer-associated fibroblasts contribute to cisplatin resistance by modulating *ANXA3* in lung cancer cells [J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1609-20.
- [11] LI R, LIU J, FANG Z, et al. Identification of mutations related to cisplatin-resistance and prognosis of patients with lung adenocarcinoma [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 572627.
- [12] MA L, XUE X, ZHANG X, et al. The essential roles of m6A RNA modification to stimulate ENO1-dependent glycolysis and tumorigenesis in lung adenocarcinoma [J]. J Exp Clin Oncol, 2021, 41(1): 36.
- [13] KIM D, NAM H J. PARP inhibitors: clinical limitations and recent attempts to overcome them [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8412.
- [14] DEEKSHA M, EDWARD B, PETRA M, et al. Reversible ADP-ribosylation of RNA [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(11): 5658-69.
- [15] AGUIAR R, TAKEYAMA K, HE C, et al. B-aggressive lymphoma (BAL) family proteins have unique domains which modulate transcription and exhibit PARP activity [J]. Blood, 2005, 106(11): 2400.
- [16] SHEN J, LIU T, LÜ J, et al. Identification of an immune-related prognostic gene *CLEC5A* based on immune microenvironment and risk modeling of ovarian cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 746932.
- [17] ZANNIKOU M, BARBAYIANNI I, FANIDIS D, et al. *MAP3K8* regulates *Cox-2*-mediated prostaglandin E2 production in the lung and suppresses pulmonary inflammation and fibrosis [J]. J Immunol, 2021, 206(3): 607-20.
- [18] GUARALDI F, MORANDI L, ZOLI M, et al. Epigenomic and somatic mutations of pituitary tumors with clinical and pathological correlations in 111 patients [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 97(6): 763-72.
- [19] GUERRERO P R, MICHAILIDI C, MARCHIONNI L, et al. Key tumor suppressor genes inactivated by "greater promoter" methylation and somatic mutations in head and neck cancer [J]. Epigenetics, 2014, 9(7): 1031-46.



- [20] MORANDI L, GISSI D, TARSITANO A, et al. CpG location and methylation level are crucial factors for the early detection of oral squamous cell carcinoma in brushing samples using bisulfite sequencing of a 13-gene panel [J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 85.
- [21] ECKEI L, KRIEG S, BÜTEPAGE M, et al. The conserved macrodomains of the non-structural proteins of Chikungunya virus and other pathogenic positive strand RNA viruses function as mono-ADP-ribosylhydrolases [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41746.
- [22] VENKANNAGARI H, FALLARERO A, FEIJS K L H, et al. Activity-based assay for human mono-ADP-ribosyltransferases ARTD7/PARP15 and ARTD10/PARP10 aimed at screening and profiling inhibitors [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2): 148-56.
- [23] LEE M K, CHEONG H S, KOH Y, et al. Genetic association of PARP15 polymorphisms with clinical outcome of acute myeloid leukemia in a Korean population [J]. *Genet Test Mol Bioma*, 2016, 20(11): 696-701.
- [24] OCHOA B, CHICO Y, MARTÍNEZ M J. Insights into *SND1* oncogene promoter regulation [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 606.
- [25] DENG J, LIU S, ZHAO L, et al. *SND1* acts as a functional target of miR-330-5p involved in modulating the proliferation, apoptosis and invasion of colorectal cancer cells [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2022, 615: 116-22.