

# 结直肠癌肝转移相关基因的生物信息学分析

黄义莲<sup>1</sup>, 邱小凤<sup>1</sup>, 李娜<sup>2</sup>, 赵文睫<sup>2</sup>, 姜艳芳<sup>2</sup>, 孙焯煜<sup>1</sup>, 贺延新<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属青岛市中心医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年6月19日; 录用日期: 2023年7月10日; 发布日期: 2023年7月20日

## 摘要

目的: 通过对美国国家生物技术信息中心(NCBI)的GEO数据库现有的基因表达数据以及相关临床数据进行数据挖掘分析, 以期寻找结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)肝转移发生的关键基因及治疗靶点。方法: 对GEO数据库进行数据检索, 筛选出包含正常结直肠组织、CRC组织以及CRC肝转移组织的基因芯片。采用GEO2R工具筛选CRC和正常结直肠组织的差异表达基因以及CRC与CRC肝转移之间的差异表达基因, 进一步筛选出两基因集的共有差异表达基因。使用注释、注释可视化和集成发现数据库(DAVID)进行基因本体论(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)途径分析。利用STRING数据库和Cytoscape软件进行蛋白-蛋白互作(PPI)网络的构建和Hub基因的筛选。使用R语言分析Hub基因在正常结直肠、CRC以及CRC肝转移组织中的表达情况, 使用基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库分析Hub基因与CRC预后的相关性。结果: 检索得到基因芯片GSE49355, CRC和正常结直肠组织的基因集中存在1394个差异表达基因, CRC与CRC肝转移的基因集中存在125个差异表达基因, 两个基因集共有的差异表达基因有29个。GO分析显示, 它们的生物学过程可能主要富集在补体激活、正向调节多肽酶活性、替代途径等; 细胞组分主要定位于血液微粒以及细胞外周; 分子功能富集于补体和凝血级联、IL-17信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等。KEGG信号通路的富集分析显示, 差异基因主要富集于补体和凝血级联、IL-17信号通路、TNF信号通路等。对蛋白质相互作用分析中有关联的基因进行排序, 前5个Hub基因为SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5, 它们在CRC中的表达均高于正常结直肠组织, SPP1的表达量在正常结直肠、CRC以及CRC肝转移组织逐渐增高, 并且SPP1的高表达与CRC患者较差的生存显著相关。结论: SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5与CRC肝转移具有相关性, 或可为进一步研究CRC肝转移发生发展的分子机制提供一定基础。

## 关键词

结直肠癌, 肝转移, 生物信息学分析, GEO

# Bioinformatics Analysis of Genes Related to Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Yilian Huang<sup>1</sup>, Xiaofeng Qiu<sup>1</sup>, Na Li<sup>2</sup>, Wenjie Zhao<sup>2</sup>, Yanfang Jiang<sup>2</sup>, Yeyu Sun<sup>1</sup>, Yanxin He<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 黄义莲, 邱小凤, 李娜, 赵文睫, 姜艳芳, 孙焯煜, 贺延新. 结直肠癌肝转移相关基因的生物信息学分析[J]. 世界肿瘤研究, 2023, 13(3): 120-132. DOI: 10.12677/wjcr.2023.133017

<sup>1</sup>Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 10<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Purpose:** To find the key genes and therapeutic targets of liver metastasis of colorectal cancer (CRC) by mining and analyzing the existing gene expression data and related clinical data in the GEO database of the National Biotechnology Information Center (NCBI). **Methods:** The GEO database was searched, and the gene chips containing normal colorectal, CRC and liver metastatic tissues of CRC were screened. GEO2R tool was used to screen the differentially expressed genes (DEGs) between CRC and normal colorectal tissues and between CRC and liver metastasis of CRC, and the common DEGs of the two gene sets were further screened. Annotation, Visualization and Integrated Discovery Database (DAVID) was used for Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome (KEGG) pathway analysis. STRING database and Cytoscape software were used to construct Protein-Protein Interaction (PPI) network and screen Hub genes. The expression of Hub genes in normal colorectal, CRC and liver metastatic tissues of CRC was analyzed by R language, and the correlation between Hub genes and the prognosis of CRC was analyzed by Gene Expression Profile Interactive Analysis (GEPIA) database. **Results:** The gene chip GSE49355 showed that there were 1394 genes in CRC and normal colorectal tissues, 125 genes in CRC and liver metastasis of CRC, and 29 DEGs in the two gene sets. GO analysis showed that their biological processes may be mainly concentrated in complement activation, positive regulation of peptidase activity, alternative pathway. Cellular components were mainly located in blood particles and peripheral cells. Molecular functions were enriched in peptidase activator activity, CXCR chemokine receptor binding, extracellular matrix binding and chemokine activity. The enrichment analysis of KEGG signal pathway showed that DEGs were mainly enriched in complement and coagulation cascade, IL-17 signal pathway and TNF signal pathway. According to the sequence of related genes in PPI analysis, the first five Hub genes were SPP1, MMP1, MMP3, CXCL1 and CXCL5. Their expression in CRC was higher than that in normal colorectal tissues. The expression of SPP1 was gradually increased in normal colorectal, CRC and liver metastatic cancer, and the high expression of SPP1 was significantly correlated with poor survival in patients with CRC. **Conclusion:** CRC liver metastasis is related to SPP1, MMP1, MMP3, CXCL1 and CXCL5, which may provide a basis for further research on the molecular mechanism of CRC liver metastasis.

## Keywords

Colorectal Cancer, Liver Metastasis, Bioinformatics Analysis, GEO

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是一种常见的消化道恶性肿瘤,全球发病率居第3位[1],是癌症死亡的第二大原因,仅次于肺癌[2]。CRC可能与高脂血症、高蛋白、吸烟、低纤维饮食、饮酒等生活习惯

有关[3] [4], 也与遗传有关[5]。CRC 起病隐匿, 临床症状不明显, 20%的 CRC 表现为远处转移, 最常见的是肝和肺转移[6], 且大多数 CRC 患者多在原发性肿瘤诊断后 5 年内发生远处转移[7], 但其转移机制并不明确, 临床也缺乏预测 CRC 远处转移的分子标志物。随着基因芯片技术的发展, 生物信息学可用于从分子水平揭示肿瘤的发生发展机制。目前一些常用的生物信息学数据库被用来挖掘 CRC 潜在的分子标志物[8] [9] [10], 但 CRC 肝转移相关生物信息学分析报道较少。GEO 数据库收录了世界各研究机构提供的测序数据, 是常用的生物信息学分析数据库[11]。本研究从 GEO 数据库基因芯片中筛选出正常结直肠、CRC 及 CRC 肝转移组织之间的差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs), 进行功能和通路分析, 并分析关键基因的表达及其与患者预后的相关性, 以期为进一步研究 CRC 肝转移发生发展的分子机制提供一定基础。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 数据获取

在 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)检索公开发表的基因芯片数据集, 纳入标准: 1) 芯片样本组织来源为人类; 2) 芯片数据类型为基因表达谱数据; 3) 筛选样本中包含正常结肠、CRC 以及 CRC 肝转移组织对照的序列。最终选取了数据集 GSE49355, 含有 18 个正常结直肠组织样本、20 个 CRC 样本、19 个 CRC 肝转移样本。利用在线工具 GEO2R 对上述数据集中的 DEGs 进行筛选。

### 2.2. 差异表达基因的识别

利用 GEO 数据库提供的在线分析工具 GEO2R 下载差异表达的基因数据, 以差异倍数 $|\log FC| > 1.2$ 、 $P < 0.05$  作为差异基因的筛选条件, 并利用在线工具 Draw Venn Diagram (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>)绘制维恩图。

### 2.3. 绘制差异表达基因热图

使用 Hiplot (<https://hiplot.com.cn/>)分别对 CRC 和正常结直肠组织的 DEGs (差异表达基因集 A)以及 CRC 与 CRC 肝转移之间的 DEGs (差异表达基因集 B)进行热图绘制。

### 2.4. 功能富集分析

利用注释可视化和集成发现数据库(DAVID) (<https://david.ncifcrf.gov/>)对两个数据集共有的 DEGs 进行基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)的功能富集分析。GO 分析包括细胞成分(Cellular Component, CC)、生物过程(Biological Process, BP)和分子功能(Molecular Function, MF)。

### 2.5. 蛋白相互作用分析

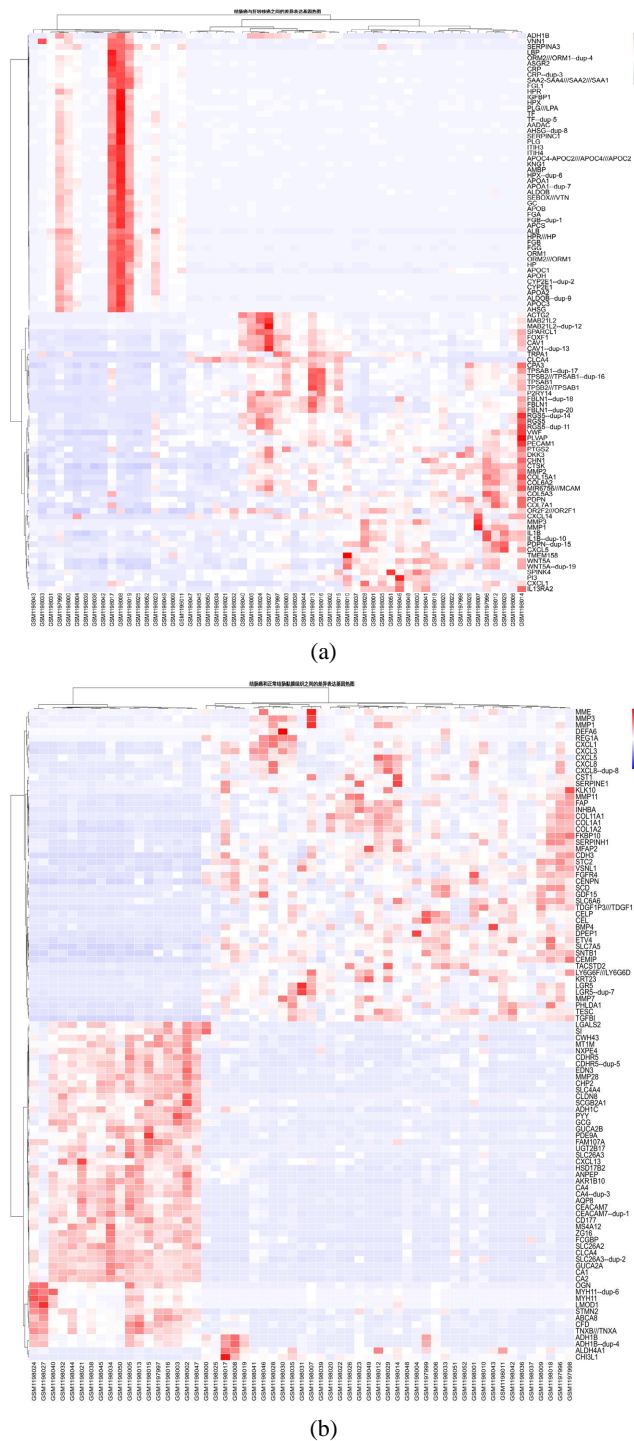
将筛选的两个数据集共有的 DEGs 信息输入 STRING 数据库(<http://string-db.org/>)评估他们之间的功能关联, 构建蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络, 并通过 Cytoscape\_v3.9.1 得到 PPI 网络图, 并根据 CytoHubba 插件, 用 MCC 算法识别 Hub 基因。

### 2.6. 关键基因的统计和生存分析

使用 R 软件(version 4.2.2, <https://www.r-project.org/>)分别对 Hub 基因在正常结直肠、CRC 以及 CRC 肝转移组织中的表达情况进行箱式图的绘制, 再通过 GEPIA 网站(<https://gepia.cancer-pku.cn/>)分析 Hub 基因与患者预后的相关性。

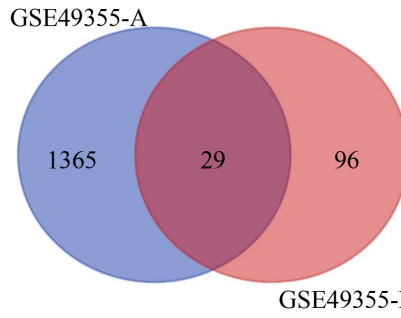
### 3. 结果

#### 3.1. GEO 数据库差异表达基因筛选结果



**Figure 1.** Heat maps of differential gene expression: (a) Differential gene expression heat map of CRC and normal colorectal tissues; (b) Differential gene expression heat map of CRC and CRC liver metastasis

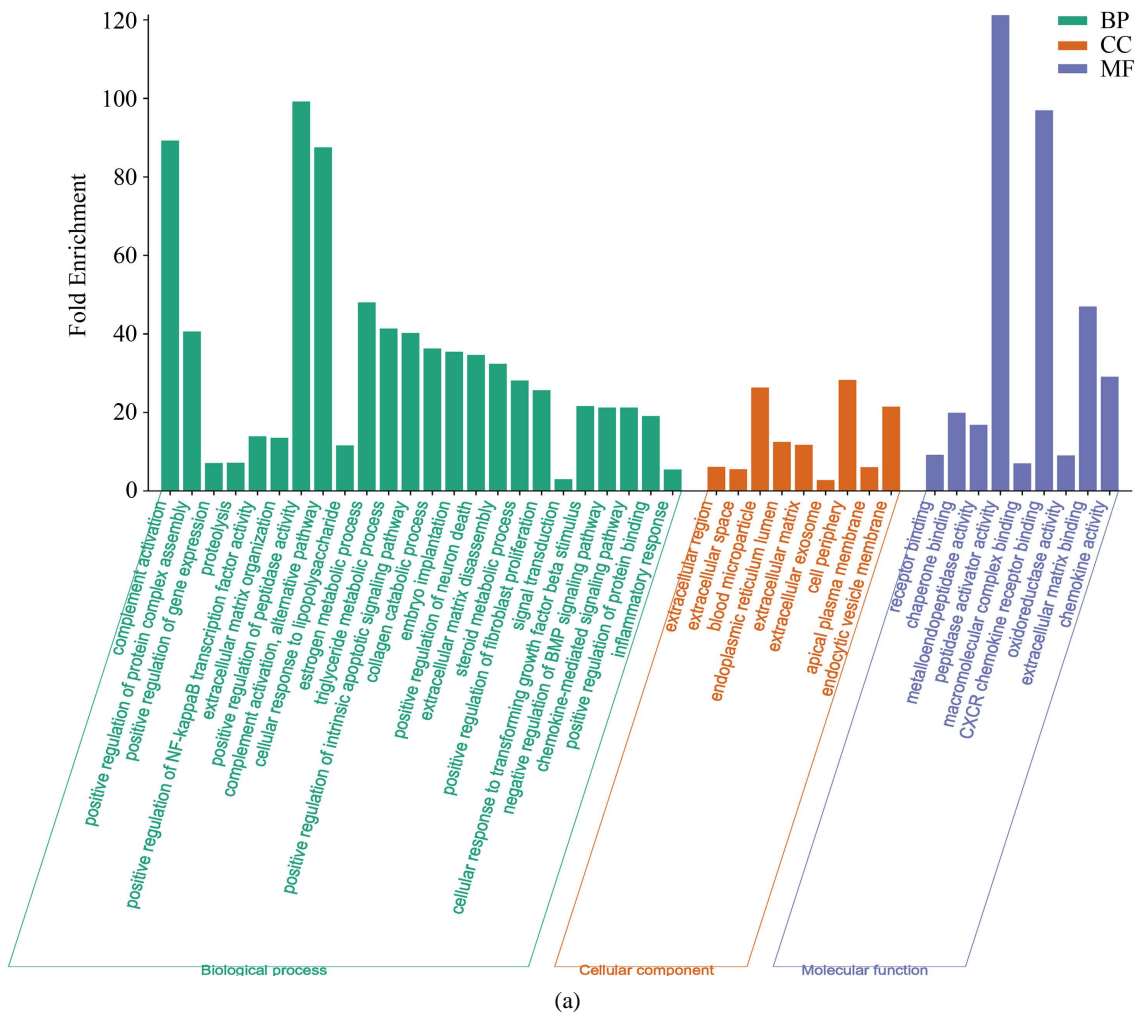
**图 1.** 差异基因表达热图：(a) CRC 和正常结肠直肠组织的差异基因表达热图；(b) CRC 与 CRC 肝转移的差异基因表达热图



**Figure 2.** Venn diagram of gene intersection of two data sets  
**图 2.** 两个数据集基因交集韦恩图

利用 GEO2R 对基因芯片 GSE49355 分析后，分别得到 CRC 和正常结直肠组织之间的 DEGs (差异表达基因集 A) 以及 CRC 与 CRC 肝转移组织之间的 DEGs (差异表达基因集 B)。基因集 A 中存在 1394 个基因，基因集 B 中存在 125 个基因，分别筛选出这两个基因集中差异性排名前 100 的基因及其相关数据，绘制热图(图 1(a)-(b))。由韦恩图显示，两个差异表达基因集间重叠的 DEGs 有 29 个(图 2)。

### 3.2. GO 富集分析与 KEGG 信号通路富集分析





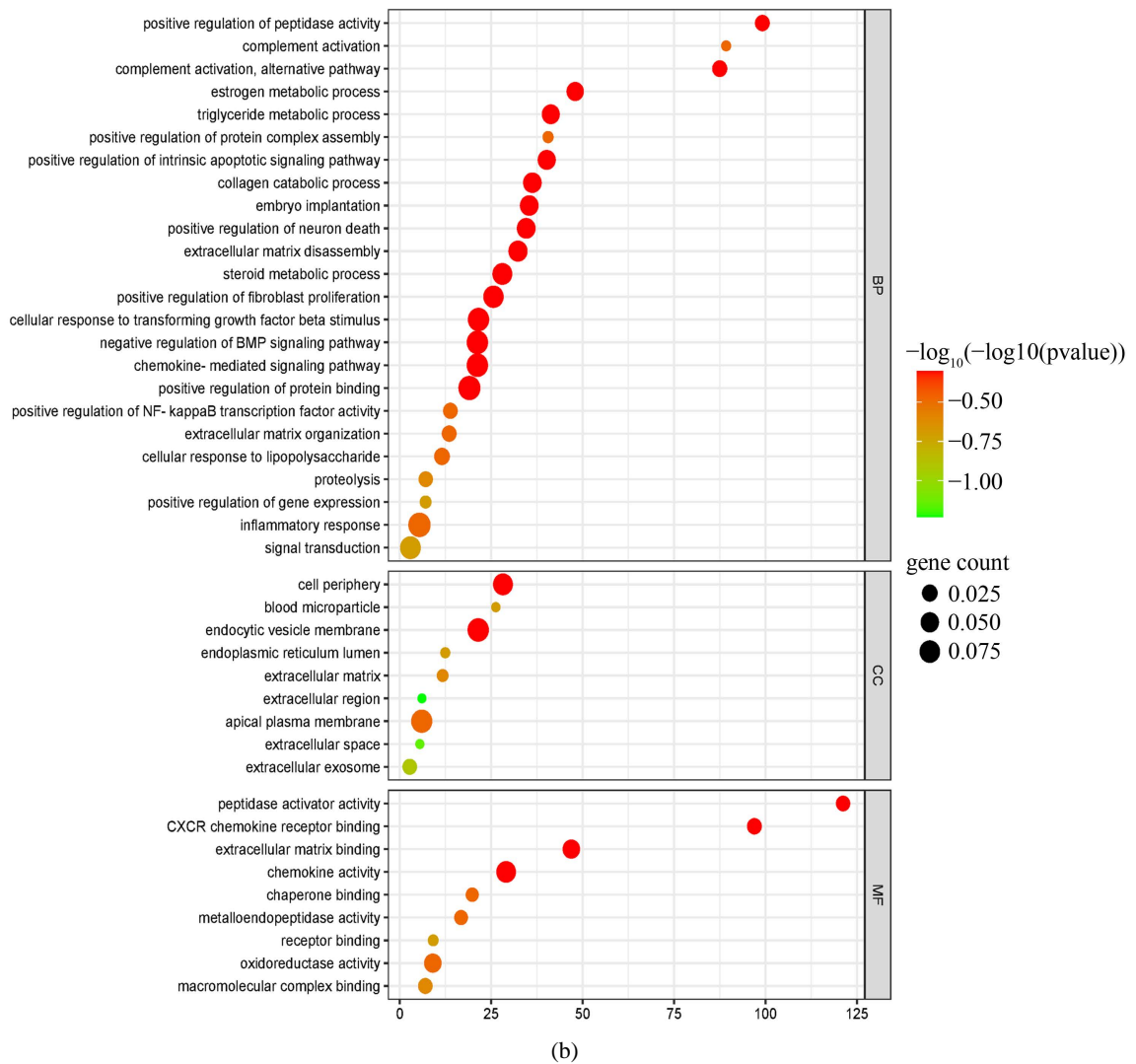
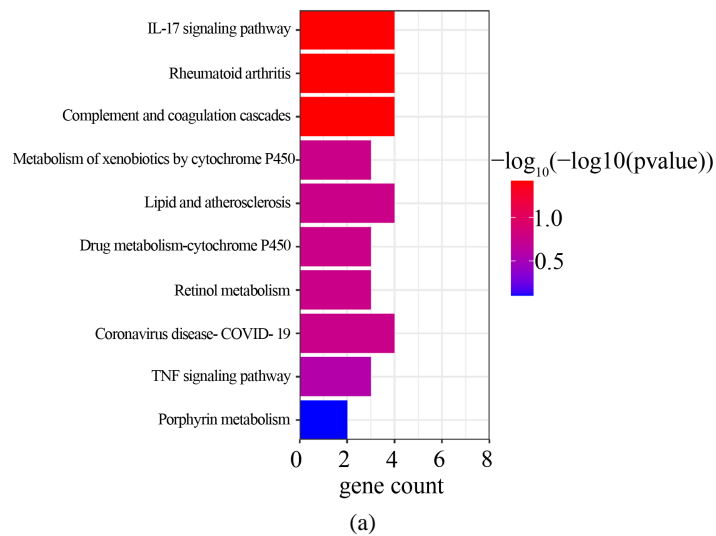
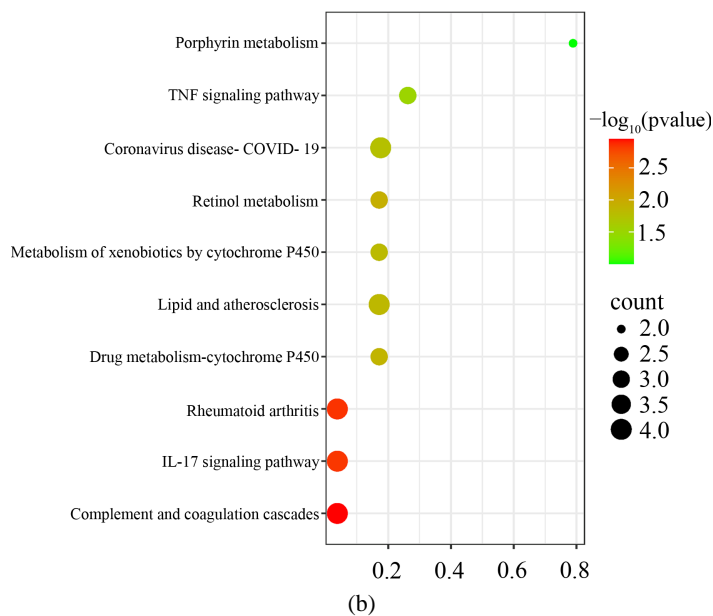


Figure 3. GO analysis of overlapping differentially genes: (a) Column chart; (b) Bubble chart  
 图 3. 重叠差异基因 GO 分析: (a) 柱状图; (b) 气泡图



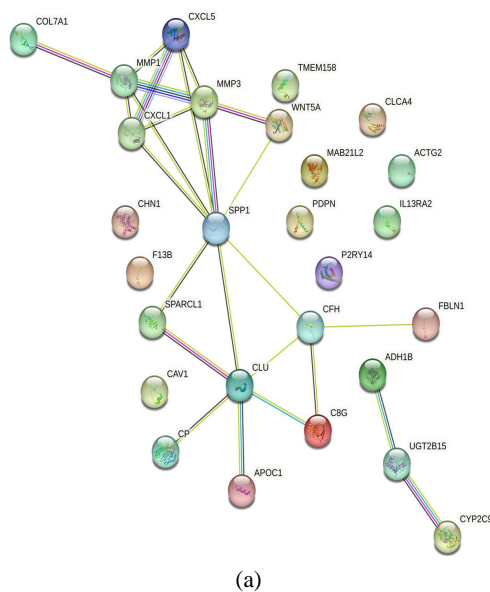


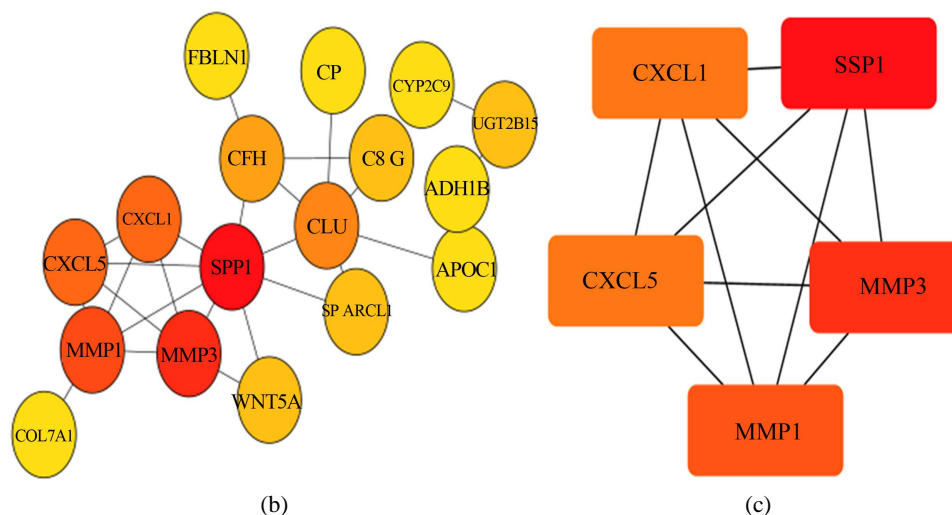
**Figure 4.** KEGG analysis of overlapping differentially genes: (a) Column chart; (b) Bubble chart

**图 4.** 重叠差异基因 KEGG 分析: (a) 柱状图; (b) 气泡图

通过 GO 分析重叠的 DEGs 的生物学过程可能主要富集在以下几个方面：生物学过程可能主要富集在补体激活、正向调节多肽酶活性、替代途径、雌激素代谢过程、甘油三酯代谢过程、蛋白质复合体组装的正向调节、正向调节内源性细胞凋亡信号通路等。细胞学组分主要定位于血液微粒以及细胞外周。分子功能富集于多肽酶激活剂活性、CXCR 趋化因子受体结合、细胞外基质结合、趋化因子活性、伴侣结合、金属内肽酶活性、受体结合等(图 3)。KEGG 信号通路的富集分析显示，DEGs 主要富集于补体和凝血级联、IL-17 信号通路、类风湿性关节炎、药物代谢细胞色素 P450、细胞色素 P450 对外源物质的代谢、肿瘤坏死因子信号通路等(图 4)。

### 3.3. 蛋白质相互作用分析





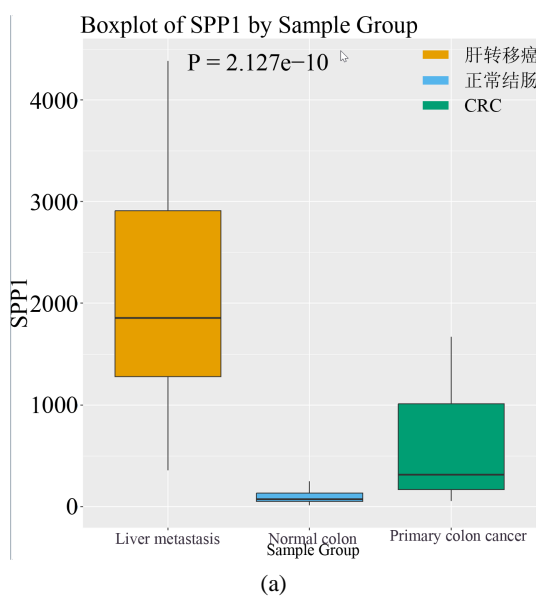
**Figure 5.** PPI network diagrams: (a) PPI network diagram of differentially expressed genes; (b) Hub genes; (c) Core subset with MCODE score > 5

**图 5.** PPI 网络图: (a) 差异表达基因的蛋白相互作用的网络图; (b) Hub 基因; (c) MCODE 分数 > 5 的核心子集

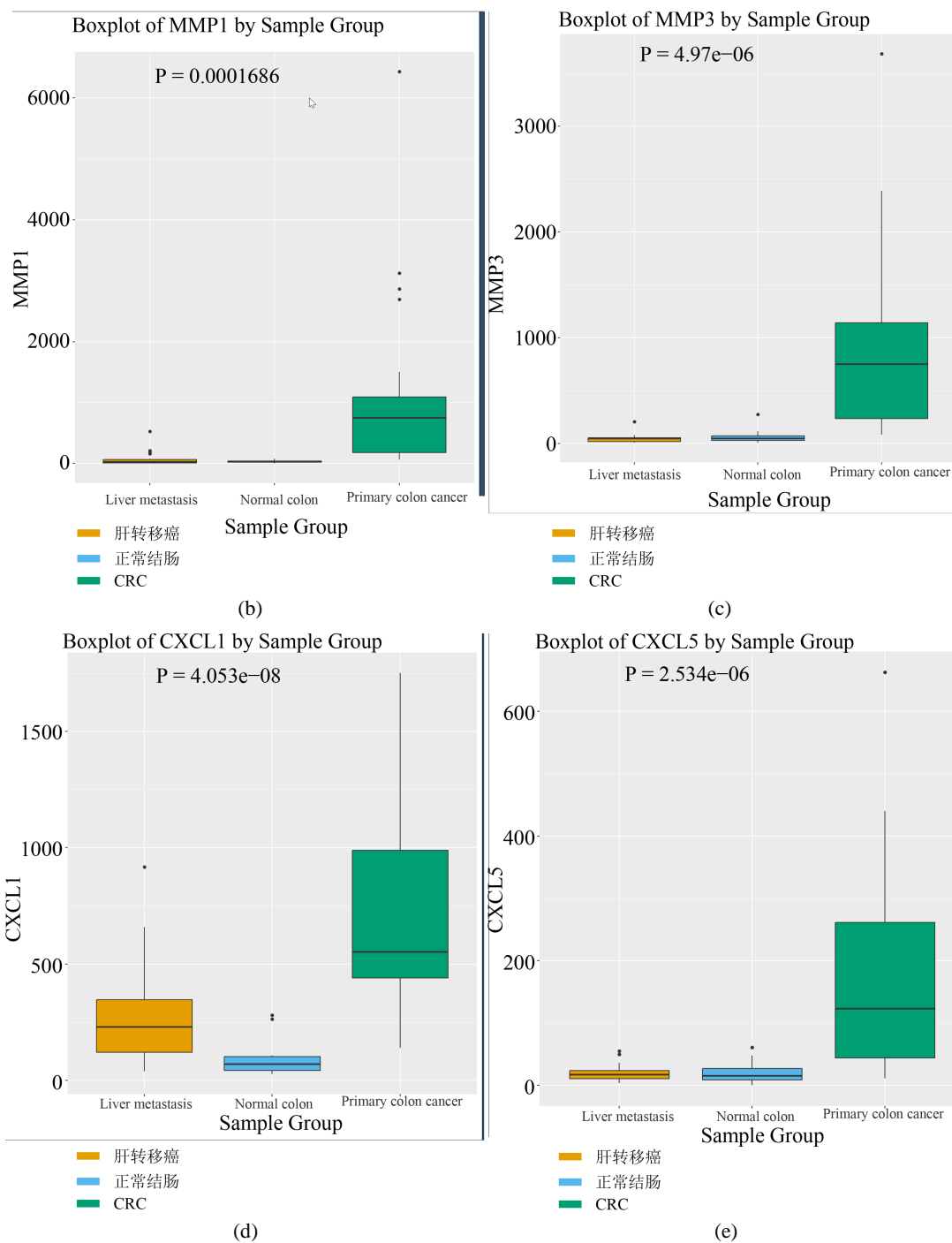
将重叠的 29 个基因信息输入 STRING 数据库评估其功能关联, 构建蛋白质 - 蛋白质相互作用网络(图 5(a)), 并利用 Cytoscape\_v3.9.1 构建 PPI 网络图, 根据 CytoHubba 插件, 用 MCC 算法识别得到 Hub 基因(图 5(b)), 同时, 根据 MCODE 插件, 我们发现了 MCODE 分数 > 5 的核心子集, 包括: SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5(图 5(c))。

### 3.4. Hub 基因在 CRC 肝转移组织、正常结直肠组织及 CRC 组织的表达

结合基因芯片 GSE49355 的基因表达数据, 利用 R 语言绘制 Hub 基因在 CRC 肝转移、正常结直肠及 CRC 组织基因表达的箱式图, 如图(图 6(a)~(e))所示: 基因 SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5 在 CRC 组织的表达高于正常结直肠组织, 其中 SPP1 的表达量在正常结直肠、CRC 及 CRC 肝转移组织逐渐增高, 且 CXCL1 在 CRC 肝转移组织中的表达明显高于正常结直肠组织。上述结果提示, SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5 基因可能促进 CRC 的发生、发展, 其中 SPP1 可能在 CRC 肝转移方面起重要作用。





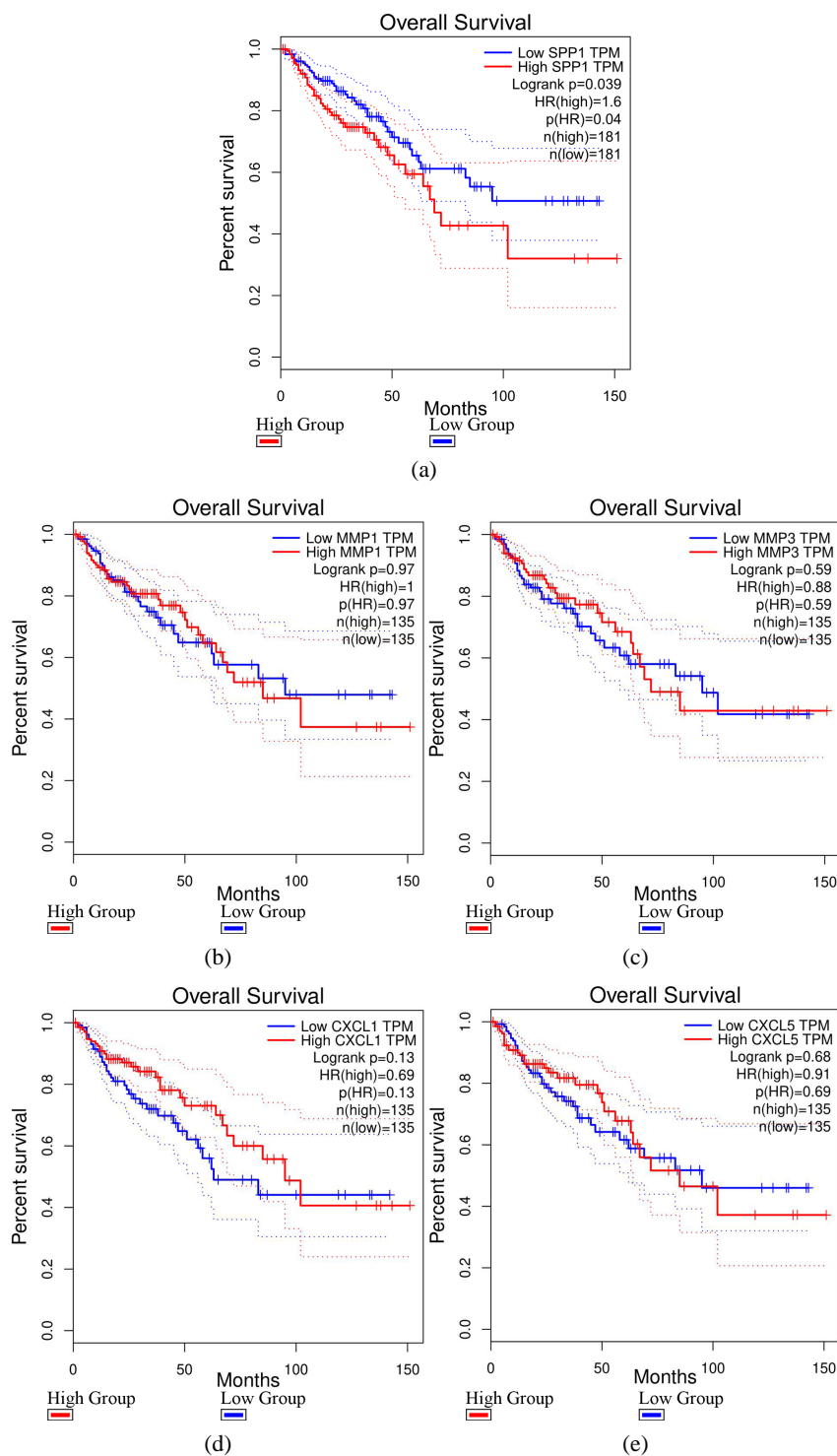


**Figure 6.** Expression box maps of Hub genes in CRC liver metastasis, normal colorectal tissues and CRC: (a) SPP1; (b) MMP1; (c) MMP3; (d) CXCL1; (e) CXCL5

**图 6.** Hub 基因在 CRC 肝转移、正常结肠组织、CRC 中的表达箱式图: (a) SPP1; (b) MMP1; (c) MMP3; (d) CXCL1; (e) CXCL5

### 3.5. Hub 基因与 CRC 患者生存预后的关系

用 GEPIA 数据库分析 5 个 Hub 基因的表达水平与 CRC 患者生存的关系。结果显示, SPP1 基因的高表达与 CRC 患者较差的生存显著相关( $P < 0.05$ ) (图 7(a)~(e))。



**Figure 7.** Relationship between expression of Hub genes and prognosis of CRC: (a) SPP1; (b) MMP1; (c) MMP3; (d) CXCL1; (e) CXCL5

**图 7.** Hub 基因表达与 CRC 预后的关系: (a) SPP1; (b) MMP1; (c) MMP3; (d) CXCL1; (e) CXCL5

#### 4. 讨论

作为常见的恶性肿瘤，CRC 的发病率和死亡率很高，其高复发率和肝转移是导致患者死亡的主要因

素[12]。基因芯片技术的广泛应用产生了大量的核心基因数据,其中大部分数据已经存储在公共数据库中。因此,整合和重新分析这些数据集可以为新的研究提供有价值的线索。在本研究的 GO 分析结果中,发现 DEGS 主要集中在血液微粒以及细胞外周中,并参与补体-凝血级联、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等信号转导途径。Zhang 等人[13]的研究表明,补体凝血级联途径可能是 CRC 肝转移的关键信号通路。已发表的数据表明,IL-17 可以诱导 CRC 的转移[14]。这与我们的研究结果一致,或许可为研究 CRC 肝转移的机制提供理论依据和新思路。

我们根据蛋白质-蛋白质相互作用网络筛选出 5 个 Hub 基因:SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5,结合基因表达和预后分析,发现相较于正常结直肠组织,它们均在 CRC 组织中高表达,其中 SPP1 的表达量在正常结直肠、CRC 及 CRC 肝转移组织逐渐增高,且其高表达水平与 CRC 患者较差的生存显著相关。分泌磷酸蛋白 1 (SPP1)是一种磷酸化的富含唾液酸的细胞外基质蛋白,由 SPP1 基因编码[15],参与前列腺癌[16]、肺癌[17]、卵巢癌[18]、肾细胞癌[19]、肝癌[20]、乳腺癌[21]等肿瘤的侵袭和转移。Xu 等人[22]的研究发现,SPP1 表达在 CRC 中显著上调,siRNA-SPP1 在结直肠癌细胞中波形蛋白表达下调,E-钙粘蛋白表达上调。上皮间充质转化(EMT)异常与肿瘤的侵袭和转移明显相关,而下调 E-钙粘蛋白,上调间充质标志物包括纤维连接蛋白、N-钙粘蛋白和波形蛋白是 EMT 在肿瘤转移中的潜在机制[23]。因此,认为 SPP1 可能通过激活 EMT 途径促进了 CRC 细胞的增殖和转移[22]。Choe 等人[24]发现,SPP1 的上调与 CRC 的低生存率有关。但目前关于 SPP1 在 CRC 肝转移中的表达研究较少,还需要进一步研究。

基质金属蛋白酶(MMP)是与癌症侵袭和转移相关的基因,MMP1 和 MMP3 均属于基质金属蛋白酶家族,在多种肿瘤组织中高表达,在肿瘤进展及侵袭转移中发挥重要作用[25],MMP1 参与皮肤鳞癌[26]、食管鳞癌[27]、头颈部鳞癌[28]等肿瘤的进展,MMP3 则参与肝癌[29]、乳腺癌[30]等肿瘤的侵袭和转移。研究发现,一些中药成分可通过下调 MMP1 和 MMP3 的表达,从而抑制 CRC 细胞增殖和侵袭[31][32]。我们的研究表明,MMP1 和 MMP3 在 CRC 组织中的表达明显高于正常结肠组织。

趋化因子是一类小细胞因子或信号蛋白,由肿瘤细胞、免疫细胞、白细胞等分泌[33]。CXCL 作为趋化因子家族的一大类组成部分,在肿瘤的增殖、侵袭、转移起到一定作用[34]。研究发现,CXCL1 和 CXCL5 在 CRC 中高表达[35][36],并通过不同的机制促进 CRC 的进展和转移。此外,Wang 等人[37]发现,CRC 细胞分泌的血管内皮生长因子刺激原发肿瘤相关巨噬细胞产生 CXCL1,从而招募 CXCR2 阳性的髓源性抑制细胞形成转移前生态位,从而促进肝转移。在我们的研究中,CXCL1 在 CRC 和 CRC 肝转移组织中的表达高于正常组织,也可以提示其可能具有促进 CRC 的进展和转移的能力。

## 5. 结论

本研究通过生物信息学分析方法挖掘公共数据,探索与 CRC 肝转移相关的差异表达基因,评价其在 CRC 肝转移发生发展中的意义。我们发现,SPP1、MMP1、MMP3、CXCL1、CXCL5 是关键基因,发挥核心作用,它们可能通过补体和凝血级联、IL-17 信号通路途径影响 CRC 肝转移的发生。此外,CXCL1 在 CRC 肝转移中的表达明显高于正常结肠组织,SPP1 在正常结肠、CRC 及 CRC 肝转移组织逐渐增高,并且其高表达与 CRC 的较差生存密切相关。识别这些核心基因并靶向其途径可能预防和治疗 CRC 肝转移。尽管观察到了新的发现,但我们的研究仍有局限性。第一,除 SPP1 外,其他核心基因的表达水平与 CRC 患者的生存关系不显著,缺乏核心基因与肝转移癌患者的生存关系的分析。因此,提供更可靠的证据需要基于更大样本量的综合生物信息学分析。第二,仅靠生物信息分析不能完全反映候选基因在结直肠癌中肝转移的具体分子机制,需要进一步的实验室研究。

## 基金项目

青岛市医药卫生科研指导项目(2022-WJZD063)。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Shaikat, A., Kahi, C.J., Burke, C.A., *et al.* (2021) ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *The American Journal of Gastroenterology*, **116**, 458-479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>
- [3] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [4] Keum, N. and Giovannucci, E. (2019) Global Burden of Colorectal Cancer: Emerging Trends, Risk Factors and Prevention Strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 713-732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>
- [5] Heinimann, K. (2018) Hereditary Colorectal Cancer: Clinics, Diagnostics and Management. *Therapeutische Umschau*, **75**, 601-606. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001046>
- [6] Chandra, R., *et al.* (2021) The Colorectal Cancer Tumor Microenvironment and Its Impact on Liver and Lung Metastasis. *Cancers*, **13**, Article 6202. <https://doi.org/10.3390/cancers13246206>
- [7] Balahura, L.R., *et al.* (2020) Inflammation and Inflammasomes: Pros and Cons in Tumorigenesis. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article ID: 2549763. <https://doi.org/10.1155/2020/2549763>
- [8] 文雪梅, 夏俊凯, 张丽静, 等. 基于 GEO 数据库研究结肠癌的生物标志物[J]. 中国现代医生, 2022, 60(9): 1-7+106+197.
- [9] 刘迁, 祁国萍, 于华裔, 等. 结肠癌核心基因和独立预后因子筛选的生物信息学分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(3): 755-765.
- [10] 操利超, 巴颖, 丁世涛, 等. 基于 TCGA 和 GEO 数据库探索结肠癌肿瘤微环境中的免疫相关预后因子[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(6): 466-474.
- [11] Barrett, T., Wilhite, S.E., Ledoux, P., *et al.* (2013) NCBI GEO: Archive for Functional Genomics Data Sets—Update. *Nucleic Acids Research*, **41**, D991-D995. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1193>
- [12] Zhao, W., Dai, S., Yue, L., *et al.* (2022) Emerging Mechanisms Progress of Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1081585. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1081585>
- [13] Zhang, T., Yuan, K., Wang, Y., *et al.* (2021) Identification of Candidate Biomarkers and Prognostic Analysis in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 652354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.652354>
- [14] Razi, S., Baradaran Noveiry, B., Keshavarz-Fathi, M. and Rezaei, N. (2019) IL-17 and Colorectal Cancer: From Carcinogenesis to Treatment. *Cytokine*, **116**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.12.021>
- [15] Mirzaei, A., Mohammadi, S., Ghaffari, S.H., *et al.* (2018) Osteopontin b and c Splice Isoforms in Leukemias and Solid Tumors: Angiogenesis Alongside Chemoresistance. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 615-623.
- [16] Pang, X., Zhang, J., He, X., *et al.* (2021) SPP1 Promotes Enzalutamide Resistance and Epithelial-Mesenchymal-Transition Activation in Castration-Resistant Prostate Cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 5806602. <https://doi.org/10.1155/2021/5806602>
- [17] Wei, J., Chen, Z., Hu, M., *et al.* (2021) Characterizing Intercellular Communication of Pan-Cancer Reveals SPP1+ Tumor-Associated Macrophage Expanded in Hypoxia and Promoting Cancer Malignancy through Single-Cell RNA-Seq Data. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 749210. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.749210>
- [18] Zeng, B., Zhou, M., Wu, H. and Xiong, Z. (2018) SPP1 Promotes Ovarian Cancer Progression via Integrin  $\beta$ 1/FAK/AKT Signaling Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 1333-1343. <https://doi.org/10.2147/OTT.S154215>
- [19] Wang, Y., Su, J., Wang, Y., *et al.* (2019) The Interaction of YBX1 with G3BP1 Promotes Renal Cell Carcinoma Cell Metastasis via YBX1/G3BP1-SPP1-NF- $\kappa$ B Signaling Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1347-0>
- [20] Gao, S., Gang, J., Yu, M., Xin, G. and Tan, H. (2021) Computational Analysis for Identification of Early Diagnostic Biomarkers and Prognostic Biomarkers of Liver Cancer Based on GEO and TCGA Databases and Studies on Pathways and Biological Functions Affecting the Survival Time of Liver Cancer. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 791. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08520-1>
- [21] Liang, L., Lu, G., Pan, G., *et al.* (2019) A Case-Control Study of the Association between the SPP1 Gene SNPs and the Susceptibility to Breast Cancer in Guangxi., China. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 1415. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01415>
- [22] Xu, C., Sun, L., Jiang, C., *et al.* (2017) SPP1, Analyzed by Bioinformatics Methods, Promotes the Metastasis in Colo-

- rectal Cancer by Activating EMT Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **91**, 1167-1177. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.056>
- [23] Vaquero, J., Guedj, N., Clapéron, A., Nguyen Ho-Bouloires, T.H., Paradis, V. and Fouassier, L. (2017) Epithelial-Mesenchymal Transition in Cholangiocarcinoma: From Clinical Evidence to Regulatory Networks. *Journal of Hepatology*, **66**, 424-441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.010>
- [24] Choe, E.K., Yi, J.W., Chai, Y.J. and Park, K.J. (2018) Upregulation of the Adipokine Genes ADIPOR1 and SPP1 Is Related to Poor Survival Outcomes in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **117**, 1833-1840. <https://doi.org/10.1002/jso.25078>
- [25] Gobin, E., Bagwell, K., Wagner, J., *et al.* (2019) A Pan-Cancer Perspective of Matrix Metalloproteases (MMP) Gene Expression Profile and Their Diagnostic/Prognostic Potential. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 581. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5768-0>
- [26] Jiang, S., Liu, H., Zhang, J., Zhang, F., Fan, J. and Liu, Y. (2021) MMP1 Regulated by NEAT1/miR-361-5p Axis Facilitates the Proliferation and Migration of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma via the Activation of Wnt Pathway. *Cancer Biology & Therapy*, **22**, 381-391. <https://doi.org/10.1080/15384047.2021.1941583>
- [27] Liu, M., Hu, Y., Zhang, M.-F., *et al.* (2016) MMP1 Promotes Tumor Growth and Metastasis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Letters*, **377**, 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.034>
- [28] Zhang, W., Huang, X., Huang, R., *et al.* (2022) MMP1 Overexpression Promotes Cancer Progression and Associates with Poor Outcome in Head and Neck Carcinoma. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, Article ID: 3058342. <https://doi.org/10.1155/2022/3058342>
- [29] Scheau, C., Badarau, I.A., Costache, R., *et al.* (2019) The Role of Matrix Metalloproteinases in the Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma. *Analytical Cellular Pathology*, **2019**, Article ID: 9423907. <https://doi.org/10.1155/2019/9423907>
- [30] Chu, C., Liu, X., Bai, X., *et al.* (2018) MiR-519d Suppresses Breast Cancer Tumorigenesis and Metastasis via Targeting MMP3. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 228-236. <https://doi.org/10.7150/ijbs.22849>
- [31] Lyu, X., Xu, X., Song, A., Guo, J., Zhang, Y. and Zhang, Y. (2019) Ginsenoside Rh1 Inhibits Colorectal Cancer Cell Migration and Invasion *in Vitro* and Tumor Growth *in Vivo*. *Oncology Letters*, **18**, 4160-4166. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10742>
- [32] Tang, B., Xu, D., Zhao, Y., Liang, G., Chen, X. and Wang, L. (2018) Celastrol Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation and Migration through Suppression of MMP3 and MMP7 by the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Anti-Cancer Drugs*, **29**, 530-538. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000621>
- [33] Atrekhany, K.N., Drutskaya, M.S., Nedospasov, S.A., Grivennikov, S.I. and Kuprash, D.V. (2016) Chemokines, Cytokines and Exosomes Help Tumors to Shape Inflammatory Microenvironment. *Pharmacology & Therapeutics*, **168**, 98-112. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09.011>
- [34] Roy, I., Getschman, A.E., Volkman, B.F. and Dwinell, M.B. (2017) Exploiting Agonist Biased Signaling of Chemokines to Target Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **56**, 804-813. <https://doi.org/10.1002/mc.22571>
- [35] Zhuo, C., Wu, X., Li, J., *et al.* (2018) Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1 Is Associated with Tumor Progression and Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20180580. <https://doi.org/10.1042/BSR20180580>
- [36] Zhao, J., Ou, B., Han, D., *et al.* (2017) Tumor-Derived CXCL5 Promotes Human Colorectal Cancer Metastasis through Activation of the ERK/Elk-1/Snail and AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin Pathways. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0629-4>
- [37] Wang, D., Sun, H., Wei, J., Cen, B. and DuBois, R.N. (2017) CXCL1 Is Critical for Premetastatic Niche Formation and Metastasis in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **77**, 3655-3665. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3199>