

# FoxM1在肝胆系统恶性肿瘤中的作用及研究进展

卓新义<sup>1</sup>, 孙象军<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>滨州医学院, 山东 烟台

<sup>2</sup>临沂市人民医院, 山东 临沂

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

## 摘要

FoxM1 (Forkhead box Protein M1)是一种重要的、具有调节细胞增殖分裂等重要作用的转录因子。在多种肿瘤组织中表达量较正常组织明显增高, 并且与肿瘤异质性以及耐药性密切相关。相关研究表明FoxM1可通过促进肿瘤血管生成、调节能量代谢、调控信号转导通路等影响肿瘤细胞的增殖、浸润、转移。本文主要介绍FoxM1在肝胆系统肿瘤中的作用及研究新进展, 为临床上肝胆系肿瘤的诊断及治疗提供新的理论依据及新的药物作用靶点。

## 关键词

FoxM1, 肝胆系统, 恶性肿瘤, 研究进展

# The Effect and Research Progress of FoxM1 in Hepatobiliary System Malignant Tumor

Xinyi Zhuo<sup>1</sup>, Xiangjun Sun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Binzhou Medical University, Yantai Shandong

<sup>2</sup>Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Dec. 13<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Forkhead box Protein M1 (FoxM1) is an important transcription factor that regulates cell proliferation and division. The expression level in various tumor tissues was significantly higher than

\*通讯作者。

that in normal tissues, and was closely related to tumor heterogeneity and drug resistance. Related studies have shown that FoxM1 can affect the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells by promoting tumor angiogenesis, regulating energy metabolism and regulating signal transduction pathways. This article mainly introduces the role and new progress of FoxM1 in hepatobiliary system tumors, providing new theoretical basis and new drug targets for clinical diagnosis and treatment of hepatobiliary system tumors.

## Keywords

FoxM1, Hepatobiliary System, Malignant Tumor, Research Progress

Copyright © 2021 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

目前癌症在我国仍然属于高发病率疾病, 中国每年新增癌症人数约 430 万, 占全球总的约 20%, 死亡人数超过 280 万例[1]。中国居民死于癌症的比例近 40 年增加了约 14%。肝胆系统肿瘤主要包括肝癌、胆囊癌、胆管癌和胰腺癌, 是消化系统中常见的恶性肿瘤, 但肝胆系统恶性肿瘤发病隐匿, 早期多无明显症状, 发现时多已属中晚期, 大多失去根治性治疗机会, 预后较差。因此, 研究分析肿瘤发生发展的分子机制并探寻新的生物标志物, 有望为晚期失去手术治疗时机的癌症患者带来新的希望。

## 2. 研究背景

FoxM1 是 Forkhead 家族的一个转录因子, 其广泛参与细胞增殖、分化及凋亡, 以及 DNA 损伤修复、血管生成等过程[2], 是正常细胞增殖所必需的。最新研究证实 FoxM1 还参与肿瘤的耐药及肿瘤转移。并且较高的 FoxM1 表达通常与癌症患者的不良预后有关。因此, 抑制 FoxM1 被认为是一种抗肿瘤策略。国内外的相关研究已经证实, FoxM1 在各种人类癌症如卵巢癌、肾癌、胰腺癌、乳腺癌、喉鳞癌、胶质瘤、前列腺癌和胃癌等肿瘤细胞中[3]表达量明显增高, 并发现高 FoxM1 与预后呈反比关系。FoxM1 在肿瘤中的这种特性越来越受到人们的关注, 本文就 FoxM1 在肝胆系统肿瘤中的最新研究进展作一综述。

## 3. Foxm1 概述

Forkhead Box M1 (FoxM1)是 Forkhead 家族蛋白的成员之一, 在所有增殖的哺乳动物细胞和肿瘤来源的细胞系中普遍表达, 共有四个亚型: FoxM1A、B、C 和 D。FoxM1A 主要存在于细胞质中, 可抑制细胞的转录过程。FoxM1B 可显著增强肿瘤细胞的迁移侵袭能力, FoxM1C 是转录激活因子, 而 FoxM1D 可能与肿瘤的转移有关。在人类癌症中过度表达亚型主要是 FoxM1B。叉头转录因子(FoxM1)是多种生物活性的重要组成部分, 包括调节细胞周期及细胞凋亡, 维持纺锤体的功能, 而组织再生和细胞代谢过程的任何一个环节的失调都有助于肿瘤的发生[4], FoxM1 过表达与癌细胞的增殖和致瘤性增加有关, 而 FoxM1 耗竭会降低增殖并抑制肿瘤发生, 这表明 FoxM1 参与了肿瘤的形成、增殖和进展。此外, FoxM1 规避了 p53 对肿瘤细胞的抑制作用。最新研究发现突变或删除 p53 后的细胞中 FoxM1 表达量较野生型表达明显增加[5], 这表明肿瘤细胞中 p53 失活有可能导致了 FoxM1 表达量的增加。最近, 有研究表明 FoxM1 调控通路是 39 种人类恶性肿瘤中 18,000 例恶性结果的主要预测因子[6], 恶性实体肿瘤的 Meta 分析显示,

FoxM1 过表达的肿瘤患者与 FoxM1 正常的患者相比, 预后更差, 生存率更低。证实了 FoxM1 在癌症中的重要作用。此外, FoxM1 同样是许多病毒癌蛋白重要的作用靶点, 病毒通过一种病毒诱导肿瘤发生的机制来调节 FoxM1 的表达, 例如, 在乙型肝炎病毒(HBV)诱导的肝癌发生中, 病毒癌蛋白 HBx 通过 ERK/CREB 途径上调 FoxM1 的表达来促进肝癌细胞的侵袭和转移[7]。E6 癌蛋白通过 MZF1/NKX2-1 轴增强 FoxM1 的表达对于 HPV 感染的口腔癌和肺癌的发生和发展至关重要[8]。

## 4. FoxM1 与肝胆系统肿瘤

### 4.1. FoxM1 与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝脏最常见的原发恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的主要原因之一。有报道称 FoxM1 在正常成人肝脏中不表达[9], Mayumi Egawa 等[10] 通过分析 79 例日本 HCC 患者肿瘤组织和癌旁非肿瘤组织中 FoxM1 的表达, 肿瘤组织中 FoxM1 的表达量较邻近非肿瘤组织增加约 14 倍。FoxM1 的表达水平与肝脏疾病的病因无关。与血清 AFP 值较高、肿瘤体积大、组织学分级差、AJCC/UICC TNM 分期相关, 此外, 其通过使用 siRNA 或能特异性抑制 FoxM1d 的抑制剂使肝癌细胞在体外形成球形集落减少。这些发现表明 Foxm1 表达不仅作为一种预测生物标志物, 而且作为 HCC 的治疗靶点具有普遍的实用价值。先前的研究表明 FoxM1 的表达与肝癌患者的生存呈负相关[11]。Sun 等[12] 通过对 151 例 HCC 患者的研究发现 FoxM1 的表达是 HCC 患者 OS 的强独立预测因子, 相关实验结果还表明 FoxM1 也可以作为预测肝切除术后 HCC 复发和转移的分子标记。Shang 等[13] 通过研究 Foxm1 在体外糖酵解调节中的作用中发现, FoxM1 和 GLUT1 的表达呈正相关。敲除 Fox M1 后, GLUT1 在不同的 HCC 细胞系中表达均出现明显下降, 免疫组化分析结果显示 Fox M1 和 GLUT1 蛋白表达与肿瘤的分化和分期密切相关, 虽然研究有一定局限性, 但这些结果已能在一定程度上提示 FoxM1 和 GLUT1 的过表达在 HCC 的进展中起重要作用。索拉非尼拥有较强的抗肝癌肿瘤增殖和降低肿瘤侵袭能力的作用, Wei 等[14] 在使用不同剂量索拉非尼处理 Foxm1 两组不同的细胞系时, 两组细胞活力在 48 h 时均受到明显抑制, 细胞的侵袭能力也明显降低, Western blot 结果显示索拉非尼显著降低了 FoxM1 mRNA 和蛋白水平的表达, 下调 FoxM1 可以增加肿瘤细胞对索拉非尼的敏感性, 在化疗方案中添加 FoxM1 抑制剂可减少化疗药物的使用剂量并减少副作用。这些数据表明 FoxM1 可以成为化疗耐药的新的治疗靶点。Chen 等[15] 通过 HCC 细胞系 SMMC-7721、PLC/PRF/5、Huh7、SK-Hep-1 和 Hep3B 的实验分析研究, CCAT2 通过与 miR-34a 的竞争性相互作用来调节 FoxM1 的表达。FoxM1 和 CCAT2 之间存在正反馈调节。FoxM1 除了作为 PI3K-AKT, ATM/P53-E2F 和 p38-MAPK-MK2 的下游靶点参与癌症进展外, 还首次发现 FoxM1 同样可以激活 lncRNA CCAT2 表达, 最终认为 CCAT2-FoxM1 可能是治疗 HCC 的新靶点。Hu 等[16] 研究了 HEK293T 细胞和 HepG2、Sk-hep1 人肝细胞癌细胞系, 认为 FoxM1 通过与启动子中 BS3 (5'-AGATGGAGT-3') 的相互作用而直接调节 KIF4A。FoxM1 通过 KIF4A 促进 HCC 细胞增殖, 沉默 KIF4A 可以使 FoxM1 对 HCC 增殖的促进作用得到逆转。最终得出 KIF4A 是 FoxM1 的下游靶点的结论。

### 4.2. FoxM1 与胆管癌

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种可发生于毛细胆管至胆总管的各级胆管的实体肿瘤, 是仅次于肝细胞癌(HCC)的第二大常见肝胆系统恶性肿瘤, 发病率在逐年增加[17], 许多慢性感染, 如肝吸虫病、病毒性乙型和丙型肝炎以及细菌性化脓性胆管炎, 都是胆管癌的危险因素。根据解剖位置分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌或远端胆管癌。癌胚抗原 CA-199 是用于诊断胆管癌的主要血清生物标志物, 一项荟萃分析显示 CA-199 > 1000 U/ml 与胆管癌明显相关[18], 手术切除依然是目前最有效的治疗方法。Jiao

等[19]通过 54 例患者的标本免疫组化结果显示 FoxM1 表达与 ADAM-17 表达显著相关, 70%的病例两者表达一致, FoxM1 表达量增加可激活 ADAM-17, 促进细胞增殖。而敲除 FoxM1 后 ADAM-17 表达下降, 细胞增殖受到抑制, 并停留在 S 期。这可能与 S 期相关蛋白 cyclin a 的变化有关, 因为 cyclin a 是在 G2 期磷酸化和激活 FoxM1 所必需的。FoxM1 过表达的患者复发率高、生存期短。ADAM-17 可以激活 Pro-TNF $\alpha$  使其转化成具有生物活性的 TNF $\alpha$ , 活化的 TNF $\alpha$  可以通过释放各种细胞因子, 从而促进细胞活力和癌症进展, 导致细胞增殖和肿瘤生长活性增加, 他们认为 FoxM1-ADAM-17-TNF $\alpha$  轴可能是未来胆管癌治疗的有效途径。在骨肉瘤中, 已证实 Avasimibe 可以抑制 FoxM1/AKR1C1 信号[20]。Gao 等[21]研究发现 Avasimibe 体外可以抑制 CAA 细胞增殖, 体内能显著降低 QBC939 细胞的肿瘤大小, FoxM1 能诱导 AKR1C1 的表达, 使 AKR1C1 在肿瘤细胞中显著增加, 通过建立稳定的 FoxM1 或 shFoxM1 转染的 CCA 细胞, 发现在 RBE 细胞中沉默 FoxM1 会使 AKR1C1 表达减少, 而过表达 FoxM1 会使 AKR1C1 表达增加。这表明, FoxM1 是诱导 AKR1C1 表达的部分原因。为进一步证实 FoxM1 是如何调控 AKR1C1 的启动子活性的, 实验者通过构建 PGL3-AKR1C1 启动子质粒的方式, 转染 RBE 细胞时其活性在 FoxM1b 转染的细胞中显著上调, 对 FoxM1 DNA 结合位点进行了突变, 发现 PGL3-ADAM17 突变的启动子活性降低, 使用针对 FoxM1 的特异性抗体的 ChIP 检测表明, FoxM1 直接结合在 AKR1C1 启动子区域, 表明 AKR1C1 是 FoxM1 的一个直接转录靶点, 从而促进 CAA 细胞增殖。

Intuyod K 等[22]从胆管癌对 5-FU 耐药中发现, 5-FU 抗性的发展与其靶点胸腺嘧啶合成酶(TYMS)的表达升高有关, FoxM1 在 CCA 细胞中主要在转录水平上调调控 TYMS 的表达。HuCCA 细胞对 5-FU 耐药, 是由于 FoxM1 无法调节 TYMS 的表达所致, 沉默 TYMS 可使 HuCCA 细胞对 5-FU 敏感性增加, 5-FU 通过形成 FdUMP-TYMS 复合物的形式, 抑制 dUMP 向 dTMP 的转化, 这导致了 dNTP 短缺和细胞毒性 DNA 损伤, ChIP 分析证实在 CCA 细胞中, TYMS 是 FoxM1 的一个直接转录靶点, FoxM1 对 TYMS 的直接转录激活诱导了胆管癌对 5-FU 化疗的耐药性。

### 4.3. FoxM1 与胆囊癌

胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)是最常见的胆道肿瘤, 也是第五大常见的胃肠道恶性肿瘤, 诊断率低, 转移率高, 生存时间短, 平均生存期为 6 个月, 5 年生存率约 5% [23], VEGF-A 与内皮细胞增殖、分裂、迁移和血管形成有关, Wang 等[24]通过在 SGC-996 细胞系中沉默 FoxM1 后发现 VEGF-A 蛋白和 mRNA 表达水平显著下调, lentil-FoxM1 shRNA 转染后, FoxM1 蛋白和 mRNA 表达水平显著降低, 侵袭力降低, 但转染 lentil-FoxM1 后 VEGF-A 的表达显著增加, 进一步的荧光素酶检测显示 FoxM1 是 VEGF-A 的转录因子。小鼠实验中, 转染 lentil-FoxM1 的小鼠的肿瘤体积和重量均明显大于对照组且肿瘤灶更多。而在 FoxM1 过表达细胞中敲除 VEGF-A 可以部分逆转 GBC 细胞的恶性表型。荧光素酶检测显示 FoxM1 是 VEGF-A 的转录因子, FoxM1 可促进 VEGF 的表达, 从而影响癌细胞增殖、迁移和侵袭。Tao 等[25]通过 Kaplan-Meier 分析显示, FoxM1 表达阳性的 GBC 患者总生存率低于 FoxM1 表达阴性的患者。下调 FoxM1 在 GBC-SD 细胞中的表达可显著抑制细胞活力, Transwell 系统检测, 抑制 FoxM1 可显著抑制 GBC-SD 细胞的侵袭和迁移, 评估细胞衰老的  $\beta$ -半乳糖苷酶(SA  $\beta$ -gal)染色实验发现, 经 FoxM1 siRNA 处理的 GBC-SD 细胞中 SA- $\beta$ -gal 染色有约 20%呈阳性, 明显高于对照组和 NC-shRNA 组, 提示 FoxM1 的缺失可能参与了 GBC 细胞的衰老过程。Wang 等[26]发现 GBC 组织中 H19 表达较正常组织增加, miR-342-3p 表达量下降, 沉默 H19 后, MiR342-3p 表达水平显著增加, H19 与 miR-3423p 表达呈负相关, 荧光素酶报告等试验证明 H19 直接作用并负调控 miR-342-3p, 然后靶向 FoxM1 并负调控 FoxM1 的表达, 说明 H19 可以通过 miR-342-3p 影响 GBC 中 FoxM1 的表达, 从而促进细胞增殖和侵袭 GBC 细胞。

#### 4.4. FoxM1 与胰腺癌

胰腺癌(PC)是全球第四大癌症相关死亡疾病, 总体 5 年存活率不到 5%, 胰腺癌的极低生存率与早期诊断率、转移早和耐药性有极大地关系。Cui 等[27]的研究发现 FoxM1 和 LDHA 在胰腺肿瘤中高表达。FoxM1 可以上调 LDHA 的表达, 并提高了 LDH 活性、乳酸产量和葡萄糖利用率, 而 FoxM1 的低表达则相反。抑制 LDHA 表达可诱导癌细胞氧化应激并抑制肿瘤生长, 进一步的研究表明, FoxM1 直接与 LDHA 启动子区域结合, 在转录水平上调 LDHA 基因的表达。此外, FoxM1-LDHA 信号的升高也增加了胰腺癌细胞的生长和转移。证实了 FoxM1 通过转录调控 LDHA 的表达来调节 Warburg 效应和胰腺癌发生发展。Mao 等[28]发现转染了 ShCSN5 的细胞 MMP2 在 mRNA 和蛋白水平上均降低, 这导致 PC 的侵袭和转移能力受到明显抑制, 上调 MMP2 可使 CSN5 下调导致的迁移和侵袭能力得到恢复, 而 MMP2 的敲除则减弱了 CSN5 上调所引起的 PC 转移。随着 CSN5 表达的降低, FoxM1 的总表达和核表达均降低。上调 FoxM1 可使 MMP2 的 mRNA 水平提高, 并逆转由 CSN5 下调引起的 MMP2 表达下降和细胞迁移和侵袭, 机制上 CSN5 直接与 FoxM1 结合, 减少 FoxM1 泛素化。实验推测 CSN5 通过激活 FoxM1/MMP2 轴参与 PC 的侵袭和转移。Liu 等[29]建立了三种不同 FoxM1 水平的 PDX 模型, 发现高表达的 FoxM1 组对吉西他滨的耐药性更强。Western blotting 显示在吉西他滨作用下, FoxM1 过表达可抑制 Bax 的表达, 增加 Bcl-2 的表达以抵抗细胞凋亡。这表明 FoxM1 通过抑制细胞凋亡降低了胰腺癌对吉西他滨的敏感性。进一步实验发现胰腺癌组织中 FoxM1 表达与 pSTAT1 水平呈负相关, 干扰素  $\gamma$  可促使 STAT1 磷酸化, 同时干扰素  $\gamma$  能抑制 FoxM1 的表达, CHIP 分析证实 pSTAT1 结合在 FoxM1 启动子的位点, 干扰素  $\gamma$ /STAT1 途径在胰腺癌细胞中直接抑制 FoxM1 转录, 干扰素  $\gamma$  通过 STAT1 磷酸化来抑制 FoxM1, 并增加对吉西他滨的敏感性。Song 等[30]发现胰腺癌组织中 UCHL3 的高表达与 FoxM1 的表达水平呈正相关, UCHL3 通过调节 FoxM1 的蛋白酶体降解的方式修饰 FoxM1, UCHL3 的耗尽以及 UCHL3 抑制剂 TCID 显著增加了 FoxM1 的泛素化, 这表明, UCHL3 通过去泛素化并稳定 FoxM1, 从而增强胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。UCHL3 的敲除增加了 FoxM1 的泛素化, 从而增加了 FoxM1 的表达, 提高了胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。确立了 UCHL3-FoxM1 轴是胰腺癌疾病进展和吉西他滨耐药的关键因素。全等[31]研究了 154 例原发性 PDA 标本, 发现 Merlin 在肿瘤组织中表达减少, 并与肿瘤分期及分化程度呈负相关, 恢复 Merlin 的表达可显著抑制 PDA 细胞的生长和转移。进一步的研究表明, FoxM1 直接与  $\beta$ -catenin 结合, Merlin 通过促进 FoxM1 泛素化和随后的降解来减少  $\beta$ -catenin 的核转位, 是 FoxM1 表达的负调控因子。FoxM1 的敲除降低了  $\beta$ -catenin 的核表达, 这一作用可被 Merlin 表达下调部分逆转。这些结果表明 FoxM1 在介导 Merlin 表达对 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的抑制作用中起关键作用。Liu 等[32]发现 PTTG3P 在 PDAC 细胞系中的表达明显高于非恶性细胞系, 通过建立 PTTG3P 过表达和基因敲除细胞系, 证实 PTTG3P 的表达量与肿瘤的迁移能力和侵袭力成正比。小鼠模型实验也发现 PTTG3P 基因转染可持续促进 PANC-1 细胞在皮下的生长, 而 PTTG3P 基因的敲除则表现为抑制作用, 表明 PTTG3P 是 PDAC 细胞增殖、迁移和侵袭所必需的, 这种促进作用是由于 PTTG3P 能促进 FoxM1 的表达, 促进其转录活性。PTTG3P 作为 FoxM1 的下游靶点, 竞争性地与 miR-132/212-3p 结合, 而 miR-132/212-3p 是 FoxM1 的关键调控因子, 可以被 PTTG3P 海绵化, 通过靶向癌基因 FoxM1 发挥新的抑制作用, PTTG3P 沉默显著增加 miR-132/212-3p 的表达。MiR-132/212-3p 过表达抑制 PTTG3P 的表达, FoxM1 表达的增加显著上调 PTTG3P 启动子的活性, 从而形成一个强有力的反馈环来推动 PDAC 的侵袭性。

#### 5. 总结与展望

肝胆系统肿瘤有发病隐匿、进展快、诊断率低、手术复杂的特点, 预后较差。以往的研究已经证明, FoxM1 是许多生物过程和组织细胞中的重要调节因子, 它的失调可以显著促进肿瘤的发生、进展以及化

疗耐药。FoxM1 在各种细胞中表达量均不同, 癌组织中的表达量较正常细胞明显增加, 所以 FoxM1 这种表达特性使其可以成为一种有价值的生物标志物, 为癌症的早期发现和有效治疗提供依据。有学者通过抑制 FoxM1 或 FoxM1 的相关调控网络阻止了肿瘤的发展, 并提高了肿瘤细胞对抗肿瘤药的敏感性, 使 FoxM1 有望成为未来肿瘤治疗的潜在靶点。在这篇综述中, 我们总结了 FoxM1 在肝胆系统肿瘤中对肿瘤能量代谢、组织浸润及耐药性等的不同生物途径的作用, 未来或通过对 FoxM1 调控的全面了解而为肿瘤的治疗提供新的选择。

## 基金项目

山东省重点研发计划项目(2018GSF118191)山东省医药卫生发展计划(2017WS321)。

## 参考文献

- [1] 本刊编辑部. 2017 年中国最新癌症数据[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(6): 1.
- [2] Koo, C.Y., Muir, K.W. and Lam, W.F. (2012) FOXM1: From Cancer Initiation to Progression and Treatment. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1819**, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2011.09.004>
- [3] Nandi, D., Cheema, P.S., Jaiswal, N. and Nag, A. (2018) Foxm1: Repurposing an Oncogene as a Biomarker. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.009>
- [4] Gentles, A.J., Newman, A.M., Liu, C.L., et al. (2015) The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells across Human Cancers. *Nature Medicine*, **21**, 938-945.
- [5] Okada, K. and Fujiwara, Y. (2013) Overexpression of Forkhead Box M1 Transcription Factor (FOXM1) Is a Potential Prognostic Marker and Enhances Chemoresistance for Docetaxel in Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2680-0>
- [6] Jaiswal, N., Chakraborty, S. and Nag, A. (2014) Biology of FOXM1 and Its Emerging Role in Cancer Therapy. *Journal of Proteins & Proteomics*, **5**, 1-24.
- [7] Xia, L., Huang, W., Tian, D., et al. (2012) Upregulated Foxm1 Expression Induced by Hepatitis B Virus X Protein Promotes Tumor Metastasis and Indicates Poor Prognosis in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **57**, 600-612. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.020>
- [8] Chen, P.M. and Lee, H. (2015) FOXM1 Induced by E6 Oncoprotein Promotes Tumor Invasion and Chemoresistance in HPV-Infected Lung Cancer. *Cancer Cell & Microenvironment*, **2**, 1-4.
- [9] Ye, H., Kelly, T.F., Samadani, U., et al. (1997) Hepatocyte Nuclear Factor 3/Fork Head Homolog 11 Is Expressed in Proliferating Epithelial and Mesenchymal Cells of Embryonic and Adult Tissues. *Molecular and Cellular Biology*, **17**, 1626-1641. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.3.1626>
- [10] Egawa, M., Yoshida, Y., Ogura, S., et al. (2017) Increased Expression of Forkhead Box M1 Transcription Factor Is Associated with Clinicopathological Features and Confers a Poor Prognosis in Human Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **47**, 1196-1205. <https://doi.org/10.1111/hepr.12854>
- [11] Calvisi, D.F., Pinna, F., Ladu, S., et al. (2009) Forkhead Box M1B Is a Determinant of Rat Susceptibility to Hepatocarcinogenesis and Sustains ERK Activity in Human HCC. *Journal of Hepatology*, **52**, S345-S345. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(10)60888-4)
- [12] Tang, H.-M. (2011) Overexpression of Forkhead Box M1 Protein Associates with Aggressive Tumor Features and Poor Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Reports*, **25**, 1533-1539. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1230>
- [13] Shang, R., Pu, M., Li, Y., et al. (2017) FOXM1 Regulates Glycolysis in Hepatocellular Carcinoma by Transactivating Glucose Transporter 1 Expression. *Oncology Reports*, **37**, 2261-2269. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5472>
- [14] Wei, J.C., Meng, F.D., Kai, Q.U., et al. (2015) Sorafenib Inhibits Proliferation and Invasion of Human Hepatocellular Carcinoma Cells via Up-Regulation of p53 and Suppressing Foxm1. *Acta Pharmacologica Sinica*, **36**, 241-251. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.122>
- [15] Fei, C., Bai, G., Li, Y., et al. (2017) A Positive Feedback Loop of Long Noncoding RNA CCAT2 and FOXM1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Growth. *American Journal of Cancer Research*, **7**, 1423.
- [16] Hu, G., Yan, Z., Zhang, C., et al. (2019) FOXM1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating KIF4A Expression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, 188. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1202-3>
- [17] Saha, S.K., Zhu, A.X., Fuchs, C.S. and Brooks, G.A. (2016) Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in

- the US: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist*, **21**, 594-599. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0446>
- [18] Levy, C., *et al.* (2005) The Value of Serum CA 19-19 in Predicting Cholangiocarcinomas in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **50**, 1734-1740. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2927-8>
- [19] Jiao, X., Yu, W., Qian, J., *et al.* (2018) ADAM-17 Is a Poor Prognostic Indicator for Patients with Hilar Cholangiocarcinoma and Is Regulated by Foxm1. *BMC Cancer*, **18**, 570. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4294-9>
- [20] Wang, L., Liu, Y. and Yu, G. (2019) Avasimibe Inhibits Tumor Growth by Targeting Foxm1-AKR1C1 in Osteosarcoma. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 815-823. <https://doi.org/10.2147/OTT.S165647>
- [21] Gao, Y., Xu, D., Li, H., *et al.* (2021) Avasimibe Dampens Cholangiocarcinoma Progression by Inhibiting Foxm1-AKR1C1 Signaling. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 677678. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.677678>
- [22] Intuyod, K., Saavedra-García, P., Zona, S., *et al.* (2018) FOXM1 Modulates 5-Fluorouracil Sensitivity in Cholangiocarcinoma through Thymidylate Synthase (TYMS): Implications of FOXM1-TYMS Axis Uncoupling in 5-FU Resistance. *Cell Death & Disease*, **9**, 1185. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1235-0>
- [23] Dixon, E., Vollmer, C.M.J., Sahajpal, A., *et al.* (2005) An Aggressive Surgical Approach Leads to Improved Survival in Patients with Gallbladder Cancer: A 12-Year Study at a North American Center. *Annals of Surgery*, **241**, 385-394. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000154118.07704.ef>
- [24] Wang, R.T., Miao, R.C., Zhang, X., *et al.* (2021) Fork Head Box M1 Regulates Vascular Endothelial Growth Factor—A Expression to Promote the Angiogenesis and Tumor Cell Growth of Gallbladder Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 692-707. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i8.692>
- [25] Tao, J., Xu, X.S., Song, Y.Z., *et al.* (2014) Down-Regulation of Foxm1 Inhibits Viability and Invasion of Gallbladder Carcinoma Cells, Partially Dependent on Inducement of Cellular Senescence. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 9497-9505.
- [26] Wang, S.H., Ma, F., Tang, Z.H., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA H19 Regulates FOXM1 Expression by Competitively Binding Endogenous miR-342-3p in Gallbladder Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **35**, 160. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0436-6>
- [27] Cui, J., Shi, M., Xie, D., *et al.* (2014) FOXM1 Promotes the Warburg Effect and Pancreatic Cancer Progression via Transactivation of LDHA Expression. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **20**, 2595-2606. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2407>
- [28] Mao, L.X., *et al.* (2018) CSN5 Promotes the Invasion and Metastasis of Pancreatic Cancer by Stabilization of FOXM1. *Experimental Cell Research*, **374**, 274-281.
- [29] Liu, C., Shi, J., Li, Q., *et al.* (2019) STAT1-Mediated Inhibition of FOXM1 Enhances Gemcitabine Sensitivity in Pancreatic Cancer. *Clinical Science*, **133**, 645-663. <https://doi.org/10.1042/CS20180816>
- [30] Song, Z., Li, J., Zhang, L., *et al.* (2019) UCHL3 Promotes Pancreatic Cancer Progression and Chemo-Resistance through FOXM1 Stabilization. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 1970-1981.
- [31] Quan, M., Cui, J., Xia, T., *et al.* (2015) Merlin/NF2 Suppresses Pancreatic Tumor Growth and Metastasis by Attenuating the FOXM1-Mediated Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling. *Cancer Research*, **75**, 4778-4789. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1952>
- [32] Liu, W., Tang, J., Zhang, H., *et al.* (2020) A Novel lncRNA PTTG3P/miR-132/212-3p/Foxm1 Feedback Loop Facilitates Tumorigenesis and Metastasis of Pancreatic Cancer. *Cell Death Discovery*, **6**, Article No. 136.