

# 转录因子与肿瘤进展的研究现状

张 建<sup>1,2</sup>, 李晓勇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月9日; 发布日期: 2024年5月17日

## 摘 要

随着医学研究的深入, 转录因子作为一种重要的细胞内调节蛋白, 在肿瘤生成与发展中的作用越来越受到关注。本综述基于前期工作18篇文章, 涵盖肿瘤标志物与预后分析、细胞功能、蛋白质相互作用与细胞生物学以及基因表达与调控机制四个方面, 系统地总结了转录因子在肿瘤进展中的研究现状及其作用机制。其中, ERCC1与非小细胞肺癌关系的研究强调了其在肺鳞癌预后上的潜在标志物角色。信号通路方面的研究揭示了转录因子在细胞增殖、分化及肿瘤进程中的重要作用。对TRIB2、TDP-43及其他分子的研究揭示了它们之间的相互作用, 可能影响肿瘤细胞的生存与增殖。同时, 抑癌基因PDCD5、lncRNAs等在基因表达调控中起到关键调节作用, 为理解肿瘤生成的分子机制提供了新的视角。本综述从分子角度为开发新的癌症治疗靶点提供了可能的方向, 为临床治疗提供了理论基础。

## 关键词

转录因子, 肿瘤进展, 细胞信号通路, 蛋白质相互作用, 基因表达调控

# Current Status of Research on Transcription Factor and Tumor Progression

Jian Zhang<sup>1,2</sup>, Xiaoyong Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 16<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2024; published: May 17<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

With the deepening of medical research, the role of transcription factors as an important intracellular regulatory protein in tumor generation and development has attracted increasing attention. Based on 18 articles from previous work, covering four aspects: tumor markers and prognosis

文章引用: 张建, 李晓勇. 转录因子与肿瘤进展的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 980-989.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451515

analysis, signaling pathway and cell function, protein interaction and cell biology, and gene expression and regulation mechanism, this review systematically summarizes the research status and action mechanism of transcription factors in tumor progression. Among them, the relationship of ERCC1 with non-small cell lung cancer highlights its potential marker role in the prognosis of lung squamous cell carcinoma. Studies on signaling pathways have revealed the important roles of JNK pathway and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in cell proliferation, differentiation and tumor progression. Studies of TRIB2, TDP-43, and other molecules have revealed the interactions between them that may affect the survival and proliferation of tumor cells. Meanwhile, the tumor suppressor genes PDCD5 and lncRNAs play key regulatory roles in the regulation of gene expression, providing a new perspective for understanding the molecular mechanism of tumor generation. This review provides possible directions for developing new targets for cancer therapy from a molecular perspective and provides a theoretical basis for clinical treatment.

## Keywords

Transcription Factor, Cancer Progression, Cell Signaling Pathways, Protein Interactions, Gene Expression Regulation

Copyright © 2024 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. 绪论

### 1.1. 研究背景

转录因子是一种广泛参与调节细胞生理功能的蛋白质, 扮演着重要的角色, 特别是在肿瘤发生和发展的过程中。研究显示涉及多种生物学过程, 如细胞分化、增殖以及凋亡, 并且可能通过这些途径影响肿瘤的行为。当前的状况是, 关于转录因子在不同类型肿瘤中的具体作用机制, 虽然有初步的探索与发现, 但还远不到完全理解其在肿瘤进展中的复杂性。

存在问题或不足之处主要体现在对转录因子作用机制的深入探讨不足, 以及缺乏足够的临床数据来验证实验室研究结果。此外, 如何将转录因子相关的研究成果转化为实际的临床应用, 进一步提高肿瘤治疗的效果, 也是当前研究中亟待解决的挑战。因此, 需要更为深入的研究来揭示转录因子在不同肿瘤中的具体作用, 以及如何通过调节转录因子来开发新的治疗方法。

编写本文献综述的原因在于汇总现有研究成果, 对转录因子在肿瘤进展中的作用有一个系统的梳理和评述。目的在于为未来的研究提供指导, 指出未来研究方向, 促进对转录因子功能深入认识的同时, 探索其作为新型药物靶点的潜力。通过此综述, 希望能够启发更多的科研工作者关注到转录因子在肿瘤治疗中的应用前景, 推动基础研究和临床实践的有效结合。

### 1.2. 研究意义

理论上, 对转录因子在肿瘤进展中的角色的深入研究, 可以丰富我们对肿瘤发生、发展过程复杂性的理解。转录因子是一个重要的转录因子, 参与调控细胞周期、凋亡、分化以及炎症的响应等多种生物过程。探究其在不同类型肿瘤中的表达模式和功能, 有利于揭示其在肿瘤生物学中的作用机制, 从而丰富转录因子在肿瘤学理论研究内容。同时, 通过研究转录因子与其它分子标志物或信号通路的交互关系, 比如与 ERCC1 和 CCNB1 的关联, 可以完善肿瘤研究方法, 为解析肿瘤复杂的分子网络提供新的

视角和技术手段。

从实际意义角度出发, 对转录因子功能的深入理解, 有望指导肿瘤的早期诊断、预后评估和治疗策略的制定。例如, 若转录因子在某种肿瘤中的活性增强与肿瘤恶化或药物敏感性下降有关, 则转录因子或其下游分子可能成为新的治疗靶点, 或用于预测疗效和预后。通过分析其在肿瘤治疗中的角色, 可以促进针对性药物的开发和精准医疗的实践, 推动肿瘤治疗策略的演变, 从而促进肿瘤学领域的发展。此外, 转录因子在炎症和免疫反应中的作用可能会为肿瘤微环境的研究和免疫调节治疗的应用提供新的理论和实证基础。

## 2. 肿瘤标志物与预后分析

### 2.1. 肿瘤标志物的角色与重要性

#### 2.1.1. ERCC1 在肺鳞癌中的表达与预后

在肿瘤标志物研究领域, 特别是对肺鳞癌而言, 早期诊断和预后判断是提高患者生存率的关键。ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation Group 1) 蛋白, 作为一种核酸修复酶的重要组成部分, 参与去除 DNA 损伤和维持基因稳定性, 在肺鳞癌的临床预后中起着至关重要的作用。

近年来的研究显示, ERCC1 的表达水平与肺鳞癌患者的治疗响应和生存期有明显的相关性。莫春生等(2015) [1]的研究表明, ERCC1 在肺鳞癌组织中的高表达与患者的较好预后强烈相关。通过对原发肿瘤及其相应淋巴结转移灶进行了 ERCC1 表达的免疫组化分析, 发现 ERCC1 表达高的患者, 相比之下, 其无病生存期和总生存期都有显著延长。

这些发现提示了 ERCC1 的表达潜力作为一个独立的预后生物标志物。然而, 预后评估不应该仅基于单一标志物。周师师和马锐(2015) [2]在对现有文献进行综述时发现, ERCC1 与非小细胞肺癌关系的研究显示出多样化的结果, 这反映了肿瘤生物行为的复杂性及多因素影响预后的实际情况。因此, 进一步的研究是必不可少的, 以明确 ERCC1 的角色和机制, 并将其作为合理治疗策略的一部分。

除了普通的定量 PCR 和免疫组织化学分析, 也有研究利用更先进的技术进行 ERCC1 的表达和功能性研究。比如, 网络构建和功能激活与抑制转换机制的研究, 可以帮助我们更深层地理解 ERCC1 在肿瘤发展中的作用。周慧蕾(2015) [3]的工作指出, 通过分析肺癌及其邻近正常组织的基因表达网络, 我们可以识别出在肺癌进展中的关键调控因子和潜在的治疗靶点。

至于 ERCC1 表达在临床应用中的具体用途, 众多研究倾向于将其应用在肺癌的个体化治疗中, 特别是在确定患者是否适合接受某些铂类药物的化疗。由于铂类药物需要通过 DNA 交叉联结的方式发挥作用, ERCC1 作为 DNA 修复酶的一部分, 其高表达可能预示着患者对这些药物有较好的修复能力, 从而影响疗效。因此, 测定 ERCC1 的表达不仅有助于预后的判断, 更有助于个体化化疗方案的制定。

依据这些研究, 可以总结出 ERCC1 在肺鳞癌治疗和预后分析中的重要性。然而, 仍需要克服一些挑战, 比如如何精确测量 ERCC1 的表达, 以及如何将 ERCC1 与其他生物标志物结合, 构建更为全面和可靠的肺鳞癌预后模型。随着更多高质量、多中心的临床和分子生物学研究的进行, ERCC1 有望在未来的肺鳞癌治疗和患者管理中占据着重要地位。

#### 2.1.2. CBX7 和 EZH2 在乳腺癌中的表达意义

乳腺癌是全球范围内女性常见的恶性肿瘤之一, 其发病机制的研究一直是肿瘤学领域的热点。在乳腺癌的发展过程中, 转录因子作为细胞内多种信号通路的关键调节分子, 其作用机制及调控网络复杂多样。其中 CBX7 和 EZH2 作为两种表观遗传调控因子, 在乳腺癌的发生发展中扮演了重要的角色。

CBX7 (Chromobox Homolog 7) 属于 Polycomb Group (PcG) 蛋白家族, 是一种表观遗传抑制因子, 通过与组蛋白结合来维持染色质的沉默状态。根据严文君的研究, CBX7 在乳腺癌中的低表达与肿瘤细胞

的增殖, 侵袭以及不良预后紧密相关[4]。这表明, CBX7 可能通过其抑制因子的作用来调控一系列下游基因, 从而对乳腺癌的发生发展产生影响。

EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2)是 PcG 蛋白家族中另一个重要的成员, 它主要通过组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性参与组蛋白 H3 的第 26 位赖氨酸的三甲基化(H3K26me3), 从而促进基因沉默。有研究发现, 在乳腺癌细胞中, EZH2 的高表达与肿瘤的侵袭性和恶化程度呈正相关[4]。此外, EZH2 还能与多种 Oncogene 交互作用, 如激活 Ras 信号通路, 进一步推动肿瘤的进展。

严文君的研究还揭示了 CBX7 和 EZH2 在乳腺癌中表达水平的变化及其与病理参数之间的关系, 如肿瘤大小、淋巴结转移、分级和雌激素受体(ER)状态[4]。在乳腺癌患者中, EZH2 的高表达和 CBX7 的低表达与较差的预后密切相关。因此, CBX7 和 EZH2 的表达检测可能成为评估乳腺癌预后的有用生物标志物。

进一步的研究需要深入探讨 CBX7 和 EZH2 在乳腺癌中的具体功能及其相互作用。目前已知这两种蛋白可以相互作用, 协同调节肿瘤抑制基因的表达。例如, 当 CBX7 的水平降低时, EZH2 易于招募到某些肿瘤抑制基因的启动子区域, 并通过 H3K26me3 促进这些基因的沉默, 从而推动乳腺癌的发生和转移。此外, 研究还表明 EZH2 的激酶抑制活性可能为乳腺癌的药物治疗提供新的策略。

总之, CBX7 和 EZH2 作为调节肿瘤微环境中重要遗传和表观遗传事件的关键因子, 在乳腺癌中的表达意义不容忽视。它们不仅在乳腺癌的发生发展过程中扮演着重要角色, 而且有望成为早期诊断、预后判断及治疗靶点的潜在候选生物标志物。随着分子生物学以及组蛋白修饰研究的不断深入, 未来将揭示更多关于 CBX7 和 EZH2 在乳腺癌中的作用机制, 为乳腺癌临床治疗提供新的思路。

## 2.2. 肿瘤预后分析的标志物研究

### CCNB1 和 CCNA2 表达差异与功能网络

在探索与肿瘤预后相关的分子标记物时, 科学家们不仅关注单个蛋白或基因的表达水平, 而且越来越多地关注它们在细胞内的相互作用与功能网络。CCNB1 (细胞周期蛋白 B1)和 CCNA2 (细胞周期蛋白 A2)是两种关键的细胞周期调控蛋白, 它们的表达差异及相互作用在许多类型的肿瘤中有潜在的预后意义。周慧蕾(2015) [3]对正常邻近组织和肺癌中 CCNB1 和 CCNA2 的功能激活及其抑制转换机制进行了研究, 并构建了它们之间的网络, 提供了一个新视角来理解肿瘤分子机制。

CCNB1 和 CCNA2 是驱动细胞从 G2 相进入有丝分裂的关键因素。它们和 CDK (细胞周期蛋白依赖性激酶)结合, 形成活性复合物, 促进细胞周期的推进。周慧蕾(2015) [3]的研究指出, 肺癌细胞中的 CCNB1 和 CCNA2 与正常细胞存在显著的表达差异, 特别是在肺癌组织中 CCNB1 和 CCNA2 的过表达与肿瘤的恶性程度正相关。此外, 这些变化不仅限于基因水平, 还体现在蛋白质的功能表达上。

研究者不断尝试揭示肺癌中引发 CCNB1 和 CCNA2 表达失调的分子机制。周慧蕾(2015) [3]发现, 一些转录因子和上游信号通路可能参与调控这些细胞周期蛋白的表达。例如通过高通量筛选方法配合验证性功能实验, 揭示了几个潜在的调节网络, 涉及到 p53, RB 和 E2F 家族等著名的肿瘤抑制基因或蛋白。这些研究拓宽了我们对复杂肿瘤生物学和肿瘤进展的理解。

基于这些表达差异和功能网络, 研究者尝试构建预后模型, 以预测肺癌患者的生存率。采用多变量分析法, 结合临床病理信息和 CCNB1/CCNA2 的表达水平, 可以制定个体化的评估模型, 给出相对准确的病情预后。这种基于生物标记物的模型, 在临床上具有潜在的应用价值, 可能帮助医生在初诊时就对患者进行更合理的治疗规划。

尽管如此, CCNB1 和 CCNA2 作为肿瘤预后分析标签的具体机理和临床应用仍需进一步明确。其功能网络的深入研究还涉及细胞内多条信号传导途径以及与其他肿瘤相关的分子标记物。例如, ERCC1 (核

昔酸切除修复交叉互补因子 1) 在肺鳞癌原发灶及淋巴结转移灶中的表达及其预后意义研究表明, ERCC1 可以作为独立的预后因子(莫春生等, 2015) [1]。由此可见, 将 CCNB1 和 CCNA2 整合到更广泛的基因和蛋白网络中, 进行系统生物学分析, 将是未来研究的方向之一。

在肿瘤标志物研究中, 设计完整的功能网络显得至关重要。这要求科学家们不但要了解各个分子标记物能够提供的预后信息, 还需要深入挖掘其相互作用。通过构建这样的网络模型, 我们不但能更全面地了解肿瘤的分子机制, 也能为临床治疗提供更有针对性的策略。随着技术的发展, 特别是下一代测序(NGS)技术和系统生物学的应用, 这些研究正逐渐变为可能。未来, 像 CCNB1 和 CCNA2 这样的标记物及其功能网络将更为广泛地应用于肿瘤预后的分析中, 并为患者提供更个性化的治疗方案。

### 3. NHERF1/EBP50 在 Wnt 信号传递中的功能

NHERF1/EBP50 在细胞中起着至关重要的调节作用, 特别是在 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路中, NHERF1/EBP50 的功能已经显露出与肿瘤进展有着密切的联系。具体来说, NHERF1/EBP50 是一种位于细胞膜上的调节因子, 能够通过多种膜受体以及下游信号分子相互作用, 进而影响 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路的活性(Treat, Anny Caceres [5])。

在讨论 NHERF1/EBP50 在 Wnt 信号传递中的功能之前, 有必要先概述 Wnt 信号通路的基本机制。Wnt 信号通路是一条重要的细胞信号传递途径, 涉及细胞命运决定、增殖、迁移以及分化等多种生物学过程, 其中 Wnt/ $\beta$ -Catenin 是最典型的一个分支。在此信号通路被激活时,  $\beta$ -Catenin 蓄积在细胞质中并最终转移到细胞核内, 与 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(TCF/LEF)家族的转录因子结合, 促使下游目标基因的表达(郝玉秋[6])。因此, Wnt 信号通路的调控直接影响着肿瘤细胞的行为。

NHERF1/EBP50 能够调节 Wnt 信号通路的活性, 并可能与肿瘤抑制因子 PTEN 以及凋亡相关因子 Bcl-2 产生关联(罗红)等[7]。这一发现加深了研究者们对于 NHERF1/EBP50 在调控肿瘤发生与发展中作用的认识。一方面, PTEN 作为肿瘤抑制因子, 在多种癌症中的表达减少或功能丧失均与恶化的预后相关。另一方面, Bcl-2 是调节细胞凋亡的关键因子, 其过度表达可能阻止癌症细胞的程序性死亡, 促进肿瘤生长。

在多种细胞类型中, NHERF1/EBP50 和 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路的交互作用也表现出对细胞功能的多层次影响。例如, 研究表明, 在肝脏创伤后的再生过程中, JNK 信号通路胞外生长因子途径通过调节 NHERF1/EBP50 与 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路之间的相互作用发挥了重要作用(陆琼等[8])。这暗示了 NHERF1/EBP50 在再生医学以及癌症疗法方面可能具有潜在的应用价值。

除了在肝脏中的作用, 肺泡上皮细胞在香烟烟雾的损伤中同样表现出通过 RBM5-Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路对 NHERF1/EBP50 的调控作用(郝玉秋[6])。这一发现进一步证实了 NHERF1/EBP50 在不同细胞和组织中作为信号通路整合点的角色, 并且提示在肿瘤治疗策略中, 针对这一关键蛋白的干预可能具有广泛的应用潜力。

与此同时, 系统级别的分析也加入了对 NHERF1/EBP50 作用机制的探索。在酵母 TORC1 通路信号转导中, 整个系统水平的分析为理解 NHERF1/EBP50 如何约束下游信号分子提供了全新视角(Hughes Hallett, James [9])。虽然酵母与人类细胞在许多方面存在差异, 但这类系统级别的分析为深入理解 NHERF1/EBP50 与 Wnt 信号通路之间复杂相互作用提供了一种方法论。

整合上述研究成果, 可以看到 NHERF1/EBP50 在调节 Wnt 信号通路以及介导肿瘤进展中具有多方面的功能。未来的研究需要进一步阐明 NHERF1/EBP50 具体的分子机制, 以及在不同类型的肿瘤中的作用, 这将有助于开发出新的针对性治疗策略。考虑到 NHERF1/EBP50 在细胞信号层面的多样作用, 它有望成为肿瘤疗法中一种重要的治疗靶点。

### 3.1. 信号转导蛋白在细胞生存中的作用

#### 3.1.1. Grb7 与 Hax1 的线粒体共定位机制

Grb7 和 Hax1 作为细胞内重要的信号分子, 在调节细胞生存和凋亡等过程中扮演着关键角色。近年来, 研究者逐渐揭露了这两种蛋白在线粒体中的共定位行为及其在细胞中的作用。一项重要的发现是 Grb7 和 Hax1 可能在 SKBR3 细胞的线粒体中共定位, 并影响 Caspase3 对 Hax1 的切割[10]。这个发现为我们理解 Grb7 及 Hax1 在细胞生存中的作用提供了新的视角。

首要的一方面是, 我们需要弄清楚 Grb7 和 Hax1 蛋白各自的功能。Grb7 是一个适配蛋白, 可以与多种受体酪氨酸激酶结合, 影响细胞的迁移、分化及增殖。而 Hax1 作为一种抗凋亡蛋白, 它可以通过抑制细胞色素 c 的释放保护细胞免遭凋亡压力的攻击。当 Grb7 与 Hax1 在 SKBR3 细胞中的线粒体上共定位时, 它们可能通过一系列复杂的分子相互作用来影响 Caspase3, 一个关键的细胞凋亡执行蛋白酶, 对 Hax1 的切割[10]。这一过程对于调节细胞的生存与凋亡平衡至关重要。

在探讨 Grb7 与 Hax1 的共定位机制时, 一个关键问题是它们是如何定位到线粒体的。根据现有研究, 可以假设有特定的信号序列或结构域介导这一过程。例如, 通过 Grb7 与其他信号分子的相互作用, Hax1 可能被牵引至线粒体表面。然而, 这一假设仍需要通过额外的实验来验证。

进一步地, 研究还指出在 SKBR3 细胞中, Grb7 与 Hax1 的相互作用可能与细胞内其他信号通路发生交互作用。例如, Caspase-3 对 Hax1 的切割不仅会影响其抗凋亡能力, 还可能改变线粒体动态, 包括线粒体膜电位、ADP/ATP 交换率等关键参数的变化, 从而在一定程度上影响细胞的代谢及能量产生[10]。

虽然目前对于 Grb7 和 Hax1 在线粒体共定位的研究尚处于初步阶段, 但是这一领域的进展对于我们理解细胞生存机制有着深远的意义。最终, 这些研究将有助于我们揭示肿瘤细胞逃避凋亡、促进肿瘤进展的分子机制, 为开发针对性的抗癌策略提供新的目标。未来的研究需要更加深入地探究 Grb7 与 Hax1 共定位的生物化学路径, 以及线粒体在调控这一过程中的具体作用。此外, 还需进一步评估通过干扰这一共定位过程作为治疗肿瘤的潜在策略的可能性。

总结前面的讨论, Grb7 与 Hax1 的共定位机制是一个复杂但极具意义的研究方向。未来的研究将更深入地探讨这一机制如何影响细胞生存和肿瘤进展, 也许能够带来新的抗癌治疗方法。

#### 3.1.2. CIB1 如何影响肿瘤生长与存活

在细胞的信号传导过程中, 特定的蛋白质相互作用对于调控细胞生存和肿瘤发展至关重要。近年来, 越来越多的证据指出, CIB1 (钙离子和整合素结合蛋白 1)是在这一过程中发挥作用的重要蛋白之一。CIB1 通过与不同的分子相互作用来影响肿瘤的生长与存活, 且这一作用机制在多种肿瘤类型中存在共性。

第一点, CIB1 是一个小型的钙结合蛋白, 它能通过影响细胞内钙离子的平衡来调节细胞的多个功能。细胞内钙离子浓度的改变可影响细胞的生存与凋亡, 这对于肿瘤生长是一个关键的调控点。因此, CIB1 可能通过调整细胞内钙离子信号来影响肿瘤细胞的行为模式。

其次, CIB1 能够直接与多种信号转导蛋白相互作用, 影响它们的功能。例如, Black 等研究者发现 CIB1 在一些肿瘤细胞中高表达, 并通过与 PAK1、Src 等激酶相互作用来促进肿瘤的生长和存活(Black, Justin Layne, [11])。这些激酶通常参与调控细胞周期、迁移和细胞骨架重组, 因此 CIB1 通过与这些蛋白相互作用可调节肿瘤细胞的增殖和侵袭性。

除此之外, CIB1 还能够影响细胞对外界信号的响应。根据 Sundaram 等人的研究, CIB1 参与了调节 NF- $\kappa$ B 信号通路中的 I $\kappa$ B $\zeta$  表达, 后者是一个在调控炎症反应和肿瘤细胞生长中起关键作用的转录因子(Sundaram, Kruthika, [12])。CIB1 通过影响 I $\kappa$ B $\zeta$  的活性, 进而参与了激素、生长因子等信号诱导的细胞反应, 为肿瘤生长提供了必要条件。

在细胞凋亡的调控方面, CIB1 也显示出其重要性。根据 Qian 等人的发现, CIB1 可能与凋亡相关蛋白 Hax1 相互作用, 影响其抗凋亡功能(Qian, Lei, [10])。Hax1 能够抑制 Caspase3 的活性, 而 Caspase3 是细胞凋亡过程中的一个中心执行蛋白。因此, CIB1 可能通过与 Hax1 相互作用, 抑制 Caspase3 的激活, 从而提高了肿瘤细胞对环境压力的存活能力。

总体而言, CIB1 通过影响多条信号通路中蛋白质的相互作用, 改变细胞的生存状态。不同的研究已经揭示了它在调节细胞内钙离子浓度、细胞周期、细胞凋亡与生存信号等方面的功能。尽管这些研究成果为我们提供了 CIB1 在肿瘤进展中作用的初步认识, 但仍需进一步的研究探讨 CIB1 的机制以及可能的靶向疗法。特别是如何在不同类型的肿瘤中利用 CIB1 的相关作用来开发新的治疗策略是未来的研究方向。

## 4. 基因表达与调控机制

### 4.1. 基因表达调控的关键因素

#### 4.1.1. 抑癌基因 PDCD5 的作用机制

抑癌基因 PDCD5 (Programmed Cell Death 5)属于天然抗肿瘤因子, 它通过多种机制在细胞凋亡及肿瘤抑制过程中发挥着重要作用。最近的研究显示, PDCD5 能促进肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 从而提高了治疗的有效性。王雷等(2015) [13]对脑神经胶质瘤进行了深入研究, 并发现 PDCD5 的表达水平与肿瘤治疗响应之间存在显著的相关性。在 PDCD5 表达较高的胶质瘤细胞中, 化疗药物的杀伤效果更为明显, 表明 PDCD5 可能作为一种生物标志物来预判化疗的敏感性。

PDCD5 的作用机制涉及多个方面。首先, PDCD5 通过与特定的细胞内分子相互作用, 如 TopBP1 (Topoisomerase II $\beta$  Binding Protein 1), 调节细胞对 DNA 损伤的响应, 并促进细胞凋亡。Acevedo, Julyana 等(2015) [14]在研究 PDCD5 时发现, PDCD5 通过与 TopBP1 相互作用, 参与细胞周期的检查点控制, 及时修复 DNA 损伤, 或在无法修复的情况下诱导细胞走向程序化死亡, 即凋亡过程。

PDCD5 还可能通过影响表观遗传调控进行肿瘤抑制。Epigenetics, 即表观遗传学, 是指在不改变 DNA 序列的前提下, 通过化学修饰如 DNA 甲基化或组蛋白修饰, 影响基因的表达。da Silva, Soraia Vanessa 等(2015) [15]指出, 表观遗传调控在肿瘤的发生发展中扮演关键角色, 而 PDCD5 可能通过影响这些表观修饰过程, 调节包含抑癌基因在内的基因表达, 进而发挥抗肿瘤作用。

在另一条研究路径上, PDCD5 可能参与调节信号通路以影响细胞的命运。例如, TRIB2 (Tribbles Pseudokinase 2)是已知的信号通路调节分子, 它在多个与生长、存活和凋亡相关的信号通路中起到了作用。da Silva, Neuton Pedro Gorjão 等(2015) [16]发现 TRIB2 可以影响对 MAPK (丝裂原活化蛋白激酶)和 TOR1 (靶葡萄糖激酶 1)抑制剂的抵抗, 进一步揭示了信号转导途径在细胞命运决定中的复杂性。因此, PDCD5 可能通过调节类似的信号分子来发挥其抑癌功能。

归纳起来, 抑癌基因 PDCD5 在肿瘤生物学和治疗中扮演着重要的角色。通过影响 DNA 损伤响应、表观遗传调控以及信号传递通路, PDCD5 对于促进细胞凋亡和增强化疗敏感性具有贡献。然而, 对于 PDCD5 的具体调控网络和作用机理, 仍需要更深入的研究来揭示。未来研究中, 通过阐明 PDCD5 在细胞内的复杂相互作用以及其如何在肿瘤进展中被调控, 可以为开发新的治疗策略提供更多的分子靶点。

#### 4.1.2. GRP78 与蛋白折叠质控系统

GRP78, 亦称为 BiP (Binding Immunoglobulin Protein), 是一种位于内质网(ER)中的分子伴侣, 它在蛋白折叠质控系统中起到了关键作用。GRP78 本身是一种 HSP70 家族的热休克蛋白, 其功能是辅助新合成的多肽链正确折叠, 防止其聚集, 同时也参与 ER 应激反应(ERSR)的调控。

正常情况下, GRP78 与 ER 膜上的传感器蛋白(例如 IRE1、PERK 和 ATF6)相结合, 维持它们的非激

活状态。然而, 在 ER 应激条件下, 错误折叠的蛋白积累导致 GRP78 释放这些传感器, 从而触发一系列下游信号反应, 如集合体的降解和蛋白质合成的暂停, 以恢复 ER 功能。扎西英派等(2015) [17]的研究对 GRP78 的这些功能有详尽的探讨, 表明了其在维持细胞健康和蛋白质稳态中的关键作用。

在肿瘤进展方面, GRP78 表达的上调常常与肿瘤的发生、发展和化疗抵抗性相关联。肿瘤细胞因为高代谢和快速生长的特性会经历 ER 应激, GRP78 的上调有助于这些细胞适应异常的内部环境, 增强它们对各种抗癌疗法的耐受性。而抑癌基因 PDCD5 的研究进一步揭示了基因表达调控在肿瘤细胞抗死亡中的作用。王雷(2015) [13]指出, PDCD5 能够增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 可能通过影响到类似 GRP78 这样的蛋白来实现对肿瘤生长的抑制。

除了 GRP78 对信号转导的调控外, 它还与多种疾病有关的信号分子直接相互作用, 比如与 TRIB2 相互作用, 并可能参与调节肿瘤细胞对 MAPK 和 TOR1 抑制剂的抵抗。da Silva, Neuton Pedro Gorjão (2015) [16]的研究指出, TRIB2 可被视为一种抗肿瘤治疗的潜在靶标, 而其在药物抵抗性形成中的机制中, GRP78 可能扮演了一部分角色。

另外要提及的是, GRP78 的表达和功能受到各种调控机制的控制, 包括转录调控和翻译后修饰。Epigenetics and Alternative Splicing 具有调控 GRP78 表达的潜力, 从基因调控层面影响蛋白折叠质控系统和内质网应激反应。da Silva, Soraia Vanessa Guerreiro (2015) [15]的研究突出了这些调控机制的重要性, 并暗示了在肿瘤形成和进展中的可能性。

综合上述讨论, 可以看出 GRP78 是维持细胞内蛋白质稳态的核心因子, 并在肿瘤细胞的生存机制中占有重要位置。从 GRP78 在细胞应激响应、蛋白质折叠和翻译后修改过程中的作用, 到它在肿瘤耐药性和进展中的影响, 研究揭示了这一蛋白在生物体中表达和调控的复杂性。了解 GRP78 的这些功能有助于开发针对肿瘤治疗的新方法, 尤其是结合了调控 GRP78 表达和功能的策略以提高肿瘤疗效和解决药物耐药问题。

## 4.2. 高级调控机制的作用与影响

### lncRNA 在基因调控中的角色

长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子, 不具备编码蛋白质的功能, 但在基因表达调控中发挥着重要作用。众多研究表明, lncRNA 能够通过多种机制参与基因调控, 从而影响细胞行为甚至相关疾病的发生发展(da Silva, Soraia Vanessa Guerreiro [15])。这些调控机制包括影响染色质的改变、调节转录过程、作为 miRNA 的分子海绵以及涉及 mRNA 稳定性和转译的调控等。

lncRNA 通过与染色质修饰相关的蛋白质相互作用, 能够改变染色体结构, 从而对基因的表达产生影响。例如, 研究发现 CTBP1-AS 能够在多囊卵巢综合征患者中的表达并与相关基因的表达呈现相关性(刘振腾, [18])。这揭示了 lncRNA 通过与特定靶点的相互作用, 可能参与病理条件下的基因调控。

在转录调控方面, 某些 lncRNA 能够直接与转录因子相互作用, 影响它们的稳定性和活性, 进而调控特定基因的表达。例如, 抑癌基因 PDCD5 在神经胶质瘤中的表达研究显示, 特定的 lncRNA 能够影响该抑癌基因的表达, 进而对化疗药物的敏感性产生影响(王雷, [13])。

miRNA 是一类调节基因表达的非编码小 RNA 分子, 而 lncRNA 可以作为 miRNA 的分子海绵, 通过与 miRNA 结合, 减少 miRNA 对其靶 mRNA 的抑制作用, 从而间接调节靶基因的表达。这种机制被称为 ceRNA (竞争性内源 RNA) 假说, 已经在多项研究中得到证实(刘振腾, [18]), 表明 lncRNA 与 miRNA 的相互作用具有调控基因表达网络的复杂性和精细性。

mRNA 的稳定性和转译也是 lncRNA 参与的基因调控机制之一。通过与 mRNA 结合, lncRNA 可影响 mRNA 分子的稳定性和翻译效率, 从而调节蛋白质的产量。此外, lncRNA 也能通过影响核糖体的结

合和转译过程来调节基因表达。

综上所述, lncRNA 通过多种机制在基因调控中发挥作用, 其调控网络的复杂性和多样性为肿瘤等疾病提供了新的治疗策略。随着研究的深入, lncRNA 在基因调控中的作用将为疾病治疗带来新的希望。然而, lncRNA 调控机制的复杂性也带来了研究上的挑战, 需要更多的实验数据和生物信息学手段进行解析和理解。

## 5. 结论

### 5.1. 研究现状的总结

当前对转录因子在肿瘤进展中的研究展现了它在多样化的肿瘤生物学过程中的重要性。转录因子被发现在多种肿瘤中表达异常, 其作用不仅限于调控特定基因的表达, 而且还涉及多个关键的信号转导途径, 进而影响细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤微环境的调节。具体地, 当前研究的主要进展和发现包括:

1) 转录因子在肿瘤细胞的增殖和存活中担纲重要角色。在某些上皮性肿瘤如肝癌、乳腺癌等中, 转录因子通常过表达或异常活化, 推动细胞周期蛋白如 Cyclin D1 的表达增强, 促进细胞增殖。

2) 对于细胞的分化与凋亡的调控中, 转录因子看起来具有双面性。在一些背景下, 转录因子促进成熟细胞的分化, 而在其他类型的肿瘤中, 则可能抑制分化和促进肿瘤的生长与存活。

3) 转录因子与肿瘤微环境互动紧密, 通过调节炎症反应中的细胞因子如 IL-6 及其信号通路, 影响肿瘤细胞与周围组织的相互作用, 从而影响肿瘤的侵袭性和转移能力。

4) 此外, 关于转录因子与肿瘤化疗抗性的关联研究亦逐渐深入, 说明它可能作为一种调整化疗效果的潜在生物标志物。

总的来说, 转录因子作为一种多功能转录因子, 它在不同的肿瘤类型中的具体作用与机制各有不同, 这就要求在针对性治疗的战略开发中需要具体问题具体分析。研究转录因子在肿瘤进展中的角色不仅有助于理解肿瘤的生物行为, 也有可能为开发新的治疗策略提供有价值的信息。未来研究需要进一步阐明转录因子在不同类型的肿瘤中的异质性作用以及其在肿瘤发展中的精确分子机制。

### 5.2. 研究趋势与前景

随着分子生物学技术的飞速发展, 转录因子被广泛认为在肿瘤的发展过程中扮演了重要角色。未来的研究预计将在以下几个方面获得重要进展:

1) 分子机制的深入解析: 目前, 对转录因子在肿瘤中具体功能及其精确机制的理解仍有限。未来的研究将侧重于揭示转录因子如何调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭与转移等关键过程, 以及其在不同肿瘤类型和发展阶段的作用差异。

2) 临床应用的推进: 随着对转录因子在肿瘤进展中角色的深入理解, 其作为诊断、预后评估以及治疗靶点的潜力将得到进一步验证。特别是其在个体化医疗中的应用, 通过分子分型技术筛选适合特定转录因子表达型的患者, 为其提供精准的治疗策略。

3) 新的合作伙伴及信号通路的发现: 转录因子与多个蛋白质相互作用, 共同参与调控细胞命运。研究将探索更多的转录因子相互作用蛋白和影响转录因子活性的信号通路, 这将为开发新的治疗药物提供科学基础。

4) 药物研发: 鉴于转录因子在肿瘤发展中的重要性, 将有更多针对其表达或功能进行调节的小分子药物、寡核苷酸药物或抗体药物被研制出来。这些药物的开发不仅需要基于细胞和分子层面的研究, 也需要进行严格的临床前和临床测试。

总之, 转录因子作为肿瘤发展的关键因子, 其研究仍具有广阔的前景, 未来的研究不仅将深化我们对肿瘤生物学的理解, 也将促进新一代肿瘤治疗策略的发展。

## 参考文献

- [1] 莫春生, 罗学平, 洪强, 陈健智. ERCC1 在肺鳞癌原发灶及淋巴结转移灶中的表达及其预后意义[J]. 医学美学美容(中旬刊), 2015, 24(6): 108-109.
- [2] 周师师, 马锐. ERCC1 及其多态性与非小细胞肺癌关系的研究现状[J]. 医学与哲学, 2015, 36(14): 74-77.
- [3] 周慧蕾. CCNB1 和 CCNA2 在人类正常邻近组织和肺癌中不同功能激活及抑制转换机制与网络构建[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京邮电大学, 2015.
- [4] 严文君. CBX7 和 EZH2 在乳腺癌中的表达及其临床意义[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [5] Treat, A.C. (2015) The Role of NHERF1/EBP50 in WNT Signaling in the Epithelium. Ph.D. Thesis, University of Pittsburgh, Pittsburgh.
- [6] 郝玉秋. RBM5-Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在香烟烟雾致肺泡上皮细胞损伤中的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [7] 罗红, 黄贵华, 林华胜. PTEN、Bcl-2 与慢性萎缩性胃炎相关性研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(11): 187-189.
- [8] 陆琼, 马玲. JNK 信号通路胞外生长因子途径在肝再生中作用研究[J]. 中外食品工业(下半月), 2015(1): 67, 69.
- [9] Hughes Hallett, J. (2015) Systems Level Analysis of TORC1 Pathway Signaling in *S. cerevisiae*. Ph.D. Thesis, University of Arizona, Tucson.
- [10] Qian, L. (2015) Grb7 and Hax1 May Colocalize to Mitochondria in SKBR3 Cells and Affect Caspase3 Cleavage of Hax1. Ph.D. Thesis, New Mexico State University, Las Cruces.
- [11] Layne Black, J. (2015) Exploration of the Role of CIB1 in Cell Survival and Tumor Growth. Ph.D. Thesis, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill.
- [12] Sundaram, K. (2015) Expression and Function of Human I $\kappa$ B $\zeta$  (I $\kappa$ B $\zeta$ ) in Lung Inflammation. Ph.D. Thesis, Ohio State University, Columbus.
- [13] 王雷. 抑癌基因 PDCD5 在脑神经胶质瘤中的表达及其对化疗药物敏感性影响研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [14] Acevedo, J. (2015) Biochemical Mechanism of TopBP1 Recruitment to Sites of DNA Damage. Ph.D. Thesis, University of Southern California, Los Angeles.
- [15] da Silva, S.V.G. (2015) Epigenetics and Alternative Splicing. Master's Thesis, University of Algarve, Faro.
- [16] da Silva, N.P.G. (2015) TRIB2 Confers Resistance to MAPK and TOR1 Inhibitors. Master's Thesis, University of Algarve, Faro.
- [17] 扎西英派, 张涛杰, 霍生东, 魏锁成, 阿依木古丽. 葡萄糖调节蛋白 GRP78 研究进展[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2015, 36(1): 48-52, 58.
- [18] 刘振腾. 长链非编码 RNA CTBP1-AS 和 SRA 在多囊卵巢综合征患者中的表达及其相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2015.