

整合因子复合物在癌症中的研究

牛宗格

山东大学齐鲁医院重症医学科, 山东 济南

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月6日

摘要

在近年来的研究中, 整合因子复合物(Integrator complex, INT)在肿瘤生物学领域的重要性逐渐被揭示。这些蛋白在正常细胞中主要负责mRNA的转运与加工。然而, 在肿瘤细胞中, 由于遗传突变或表达失调, INT的功能常常发生改变, 这种变化可能深刻影响肿瘤的形成、发展以及微环境的调控。本综述文章综合分析了最新的研究进展, 着重探讨了INT如何通过调节mRNA的加工和转运来影响肿瘤细胞的增殖、侵袭性和抗药性。研究表明, INT在不同类型的肿瘤中展现出不同的表达模式和调控机制。此外, 本文还讨论了针对INT功能异常的治疗策略, 包括新开发的小分子抑制剂和基因疗法。通过全面回顾相关文献, 本文旨在为未来研究提供理论基础和实验依据, 尤其是在发展精准医疗和个性化治疗策略方面。

关键词

整合因子复合物, 癌症, 研究进展

Study on Integrating Factor Complexes in Cancer

Zongge Niu

Department of Critical Care Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: May 6th, 2024; accepted: May 29th, 2024; published: Jun. 6th, 2024

Abstract

In recent years, the importance of integrator complex (INT) in tumor biology has been gradually revealed. These proteins are mainly responsible for mRNA transport and processing in normal cells. However, in tumor cells, the function of INT is often altered due to genetic mutations or dysregulated expression, and such changes may profoundly affect tumor formation, progression, and microenvironment regulation. This review article synthesizes and analyzes recent research ad-

文章引用: 牛宗格. 整合因子复合物在癌症中的研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 71-77.

DOI: 10.12677/acm.2024.1461746

vances, focusing on how INT affects tumor cell proliferation, invasiveness, and drug resistance by regulating mRNA processing and trafficking. It is shown that INT exhibits different expression patterns and regulatory mechanisms in different types of tumors. In addition, this paper discusses therapeutic strategies for targeting abnormal INT function, including newly developed small molecule inhibitors and gene therapy. By comprehensively reviewing the relevant literature, this paper aims to provide a theoretical foundation and experimental basis for future research, especially in the development of precision medicine and personalized treatment strategies.

Keywords

Integrating Factor Complex, Cancer, Research Progress

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. 引言

随着分子生物学和基因组学的迅速发展，肿瘤生物学领域的研究已经揭示了许多关键蛋白在肿瘤发生、发展及治疗中的重要作用。其中，INT 因其在细胞内 mRNA 加工和转运中的核心作用而成为研究的焦点。正常情况下，这些蛋白质确保 mRNA 的正确加工和稳定，对维持细胞功能和生理状态至关重要[1][2]。然而，在肿瘤细胞中，INT 的功能常因遗传突变或表达失调而受到影响，这些改变可能会激活肿瘤促进路径或抑制肿瘤抑制机制，从而在肿瘤的形成和进展中发挥关键作用。

近期的研究进展表明，INT 不仅在肿瘤细胞的生存和增殖中起着重要作用，而且它们在肿瘤微环境的调控、肿瘤细胞的侵袭性及迁移能力的增强、以及抗药性的形成中也发挥着关键作用[3]。因此，深入理解 INT 在肿瘤中的功能和调控机制，对于开发新的诊断标志物和治疗靶点具有重要的理论意义和临床价值。

本综述旨在汇总和分析当前关于 INT 在不同类型肿瘤中的研究进展，特别是它们如何通过各种机制参与肿瘤的发展。我们也将探讨针对 INT 功能异常的潜在治疗策略，旨在为未来的研究和临床应用提供新的视角和方向。

2. INT 的结构和功能

2.1. INT 的结构

整合因子复合物(Integrator complex, INT)是一类参与转录后加工的关键蛋白复合体，尤其在剪接体的形成和功能中发挥重要作用[4]。INT 的结构复杂，主要包括 14 个亚基，如 INTS1 至 INTS14，每个亚基都具有特定的功能，共同协调 RNA 聚合酶 II (Pol II)介导的转录过程[5][6]，并且每个亚基都对整个复合体的稳定性和功能性起到至关重要的作用[7][8]。在探讨 INT 的结构和功能中，INTS1 和 INTS11 亚基具有特别的重要性，它们分别作为复合体的骨干和催化核心，确保了复合体的结构稳定性和生化活性。INTS1 被视为 INT 的关键结构组分，其主要职责是维持复合体的完整性和组装。通过与复合体内其他亚基的广泛相互作用，INTS1 不仅促进了复合体的稳定配置，还确保了各亚基在 RNA 加工过程中的有效协同[9]。INTS11 则因其显著的催化活性而闻名，它在 snRNA 前体的裂解中起着决定性作用，这一步骤是 snRNA 成熟过程中的关键环节[7]。INTS11 与另一核心亚基 INTS9 紧密协作，共同完成这一催化过程[10]

[11]。INTS1 和 INTS11 的功能对于保持 INT 的正常运作至关重要，它们之间的相互作用不仅彰显了复合体内部的复杂动态关系，还对 RNA 的精确加工和最终的基因表达调控具有核心影响[11]。

2.2. INT 的功能

INT 蛋白主要负责催化 pre-mRNA 的 3'端加工，包括端点的切割和多腺苷酸化。这一功能对于 mRNA 的成熟、出核以及最终的功能表达至关重要[12]。除了参与基本的转录机制，INT 在调控基因表达的特异性和动态性方面也具有重要影响，能够响应细胞内的多种信号，调节特定基因的表达。INT 结合在 Pol II 的 C-terminal domain (CTD)上，这一结构在转录周期中会经历磷酸化变化[13]。这种磷酸化是 INT 招募到转录位点的关键，它使得 snRNA 的加工能够与转录延伸过程同步进行。在这一过程中，INT 不仅负责协调新生 snRNA 转录物的 3'端的精确切割，还确保其正确形成，这对 snRNA 的成熟至关重要。此外，这种功能对于整个 RNA 代谢过程也极为关键，包括 mRNA 的剪接和输出[14]。INT 通过与 Pol II 的相互作用，间接地影响 mRNA 的加工。它通过调节 Pol II 的活性来影响转录延伸率，进而影响 mRNA 的质量控制机制和基因表达模式[15] [16] [17]。这种动态功能凸显了 INT 作为基因表达调控的多面手的角色，对 RNA 加工的准确性和效率发挥着核心作用。

在肿瘤生物学中，INT 的异常表达或功能失调与肿瘤发生有着直接的关联。研究表明，某些亚基如 INTS3 和 INTS8 的突变或表达失衡可能导致细胞周期调控失常、细胞凋亡抑制和肿瘤微环境的变化，这些都是肿瘤发展的关键因素[18] [19]。另外，INT 能够整合来自不同生化途径的信号，使其具有对细胞状态进行适应性响应的能力，这一点在疾病状态，特别是 RNA 加工受损的疾病如癌症中，显示出其作为治疗靶点的潜力。这种综合性的功能和调节能力强调了 INT 复合体在细胞生物学和疾病治疗中的重要性。

3. INT 在癌症中的分子病理学作用

3.1. INT 的亚基突变

INT 的功能依赖于其各个亚基的正常作用。然而，这些亚基在多种癌症中的突变已被证实对 INT 复合体的功能产生显著影响。例如，INTS1 的突变可能会破坏复合体的正常组装和功能，进而导致 RNA 加工出现错误。这些突变可能导致细胞周期控制和细胞凋亡相关基因的错误调控，从而加剧癌症的发生[20]。此外，INTS3 的特异性突变已在结直肠癌中被鉴定，并与不良预后及肿瘤侵袭性行为相关[21]。这些突变通过损害 INT 处理 snRNA 和 mRNA 的能力，影响细胞稳态，从而促进肿瘤的进展。

3.2. INT 的表达失调

在癌症中，INT 亚基的表达异常是影响肿瘤进展和患者预后的关键因素。与正常组织相比，肿瘤组织中某些 INT 亚基的表达水平发生显著变化，这些变化与不同的临床结果密切相关。例如，研究发现在胶质母细胞瘤中，INTS1 的高表达与增加的肿瘤侵袭性和降低的生存率相关。这种表达失调可以通过多种机制发生，其中包括表观遗传修饰，如 DNA 甲基化和组蛋白的后修饰[22]。此外，癌基因和肿瘤抑制基因的调控活动也可能导致 INT 亚基的表达失调。这些机制的变化不仅影响 INT 复合体的功能，通过抑制或过度激活 INT 的活性，还可能直接导致癌症表型的形成和发展。

3.3. 对肿瘤进展及耐药的影响

由于基因改变或表达失调导致的 INT 功能障碍对癌症治疗具有重要意义。功能失调的 INT 通过不当的 RNA 加工和基因表达调控，使细胞分裂失控，抵抗细胞死亡，促进转移，从而促进肿瘤进展。INT 的改变也会影响对癌症治疗的反应。例如，药物靶点或信号分子 mRNA 转录物加工的变化可能导致对化

疗和靶向治疗的耐药[23] [24]。

4. INT 在癌症中的分子机制

4.1. 突变类型和功能后果

在肿瘤发展中, INT 亚基的突变起到了关键的促进作用, 特别是 INTS1 和 INTS11 亚基的突变对 INT 的功能产生显著影响。这些突变不仅破坏了复合体的正常工作, 还导致了对细胞周期控制和细胞凋亡关键的基因表达发生严重的失调。INTS1 亚基是维持 INT 结构完整性和功能的关键。INTS1 的突变可能导致 RNA 加工缺陷, 进而导致未加工或错误加工的 RNA 积累。这种异常 RNA 的积累破坏了细胞周期检查点, 扰乱了正常的细胞信号传导途径, 促进了肿瘤的形成并允许了细胞的无限制增殖[25]。INTS11 亚基在 snRNA 前体的切割过程中扮演着核心角色。INTS11 的突变损害了 snRNA 的成熟过程, 从而影响了前 mRNA 的正常剪接[26]。这种剪接过程的损害可能导致异常蛋白的产生, 这些异常蛋白有可能表现为致癌基因或者失去了抑制肿瘤形成的能力。

4.2. 癌症类型特异性变化

INT 亚基的突变在不同类型的癌症中展现出特异性的变化, 这些变化与疾病的严重程度和进展具有密切的相关性。例如, 研究发现, 在肝内胆管癌和肝细胞癌中, 特定的 INTS8 突变与更高的肿瘤分级和较差的生存率密切相关[27] [28]。这些突变通常导致基因表达谱的变化, 增加了肿瘤的转移行为和对常规疗法的耐药性。在肺癌中, INTS11 的变异与吸烟引起的 DNA 损伤相关。吸烟会引发 DNA 损伤, 从而导致基因突变和癌症进展[29]。INTS11 突变可能通过破坏参与 DNA 修复和细胞凋亡相关基因的 RNA 加工, 进一步加剧肿瘤的恶性程度。这种机制在肺癌的研究中得到了一些支持, 尽管具体细节还需要进一步探索[30]。在结直肠癌中, 经常可以观察到由于突变的影响, INT 亚基的表达失调, 这些突变影响了复合体与转录因子及其他关键调节剂(如 Wnt/ β -catenin 信号通路的组成部分)的相互作用, 从而影响了结直肠癌的病理进程[31]。总体而言, INT 亚基的突变和表达失调在癌症发展中具有类型特异性的影响, 这种特异性不仅揭示了癌症发展的复杂性, 也为针对不同癌症提供个性化治疗策略提供了重要的分子基础。

4.3. INT 亚基表达异常

INT 亚基的表达水平在多种癌症中常见变化, 这些变化对疾病的结局及治疗反应产生显著影响。表观遗传机制, 如 INT 基因启动子区域的甲基化, 经常导致其表达降低, 而组蛋白的修饰则可能增强 INT 亚基的转录活性。此外, 在某些癌症中, 过表达的转录因子可以上调 INT 亚基的表达, 从而促进致癌表型的形成。特别是, INTS1 和 INTS11 亚基的水平升高通常与肿瘤的侵袭性特征和不良预后密切相关[22] [32] [33]。例如, 在神经发育障碍疾病中, INTS11 的过表达由于其在促进侵袭性基因表达谱中的关键作用, 与增加的转移潜力直接相关。这种过表达可能通过调节相关基因的表达来增强肿瘤细胞的侵袭能力和存活能力, 从而加剧疾病的进展[34]。

5. INT 在癌症中的治疗潜力

5.1. 靶向治疗方法

用小分子抑制剂靶向 INT 的功能失调成分代表了一种新的癌症治疗策略。这些抑制剂有可能纠正癌细胞中与 INT 功能障碍相关的异常基因表达谱。可以设计小分子抑制剂特异性结合 INT 的关键亚基, 如 INTS1 和 INTS11, 抑制其活性。通过阻断不正确的 RNA 加工, 这些抑制剂可以恢复正常的基因表达并减弱致癌信号通路。正在进行的研究已经确定了 INT 亚基中适合小分子相互作用的关键域。这些发现正

在指导开发有效靶向癌细胞中 INT 的抑制剂，将对正常细胞功能的影响降至最低。研究人员特别关注当抑制时，会破坏复合物的催化和结构完整性的结构域，从而逆转由 INT 功能障碍促进的致癌过程。

5.2. 基因治疗策略

基因治疗通过直接纠正 INT 亚单位内的突变提供了另一种方法。CRISPR/Cas9 等先进的基因编辑技术可以精确定位和纠正 INT 基因内的特定遗传错误，从而恢复其正常功能。像 CRISPR/Cas9 这样的技术为精确的 DNA 水平编辑提供了必要的工具，允许纠正导致 INT 功能障碍的突变[35]。这种方法对已确定为该疾病关键驱动因素的 INT 亚基特定突变的癌症特别有吸引力。正在开发实验性疗法，在体外对患者来源的癌细胞进行基因编辑，以纠正 INT 突变。这些经过校正的细胞随后被扩增并重新引入患者体内，目的是补充正常细胞群并抑制癌细胞的生长。这一战略不仅针对疾病的根本原因，而且还提供了一种个性化的治疗方式，可能导致更好的临床结果。

6. 总结与展望

6.1. 挑战与机遇

靶向 INT 在癌症治疗中具有巨大的前景，但仍有几个挑战有待解决。抑制剂的特异性和基因编辑系统的效率是正在进行的研究的关键领域。癌细胞经常对靶向治疗产生耐药性。开发联合疗法，包括 INT 抑制剂，可以通过同时靶向多种途径来缓解这一问题。有效的基因治疗传递系统对于确保治疗剂特异性靶向癌细胞，最大限度地减少脱靶效应至关重要。此外，这些干预措施的安全性，特别是基因编辑，必须在临床试验中进行严格评估，以确保它们不会带来意想不到的后果。

6.2. 未来发展方向

INT 作为治疗靶点的探索仍处于早期阶段，将这些概念转化为临床应用仍有许多工作要做。临床试验对于评估 INT 靶向治疗的有效性和安全性至关重要。针对 INT 抑制剂或基因疗法的耐受性和药代动力学的初步试验将为以后的疗效研究铺平道路。随着我们对 INT 亚基基因改变了解的加深，治疗可以变得越来越个性化。具有特定 INT 突变的患者可能受益于针对这些独特基因谱的量身定制的治疗方法。

靶向 INT 为开发新的癌症疗法提供了巨大的希望。通过关注该复合体中的分子功能障碍，研究人员可以开发出有针对性的干预措施，可能提供高效率且副作用最小的干预措施。持续的研究和临床试验对于将这些疗法从实验室推进到床边至关重要，为 INT 功能障碍驱动的癌症患者提供新的希望。

INT 在癌症生物学中起着重要的、多方面的作用，影响疾病进展和治疗反应。进一步的研究是必要的，以充分阐明其功能和利用这些知识的治疗优势。解决癌症中 INT 的复杂性不仅可以加深我们对疾病的理解，还可以为创新的治疗策略铺平道路。

参考文献

- [1] Rubtsova, M.P., Vasilkova, D.P., Moshareva, M.A., *et al.* (2019) Integrator Is a Key Component of Human Telomerase RNA Biogenesis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1701. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38297-6>
- [2] Lai, F., Gardini, A., Zhang, A., *et al.* (2015) Integrator Mediates the Biogenesis of Enhancer RNAs. *Nature*, **525**, 399-403. <https://doi.org/10.1038/nature14906>
- [3] Vervoort, S.J., Welsh, S.A., Devlin, J.R., *et al.* (2021) The PP2A-Integrator-CDK9 Axis Fine-Tunes Transcription and Can Be Targeted Therapeutically in Cancer. *Cell*, **184**, 3143-3162. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.022>
- [4] Pfleiderer, M.M. and Galej, W.P. (2021) Structure of the Catalytic Core of the Integrator Complex. *Molecular Cell*, **81**, 1246-1259. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.01.005>
- [5] Gardini, A., Baillat, D., Cesaroni, M., *et al.* (2014) Integrator Regulates Transcriptional Initiation and Pause Release

- Following Activation. *Molecular Cell*, **56**, 128-139. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.004>
- [6] Skaar, J.R., Ferris, A.L., Wu, X., *et al.* (2015) The Integrator Complex Controls the Termination of Transcription at Diverse Classes of Gene Targets. *Cell Research*, **25**, 288-305. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.19>
 - [7] Baillat, D., Hakimi, M.A., Naar, A.M., *et al.* (2005) Integrator, a Multiprotein Mediator of Small Nuclear RNA Processing, Associates with the C-Terminal Repeat of RNA Polymerase II. *Cell*, **123**, 265-276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.019>
 - [8] Chen, J., Ezzeddine, N., Waltenspiel, B., *et al.* (2012) An RNAi Screen Identifies Additional Members of the *Drosophila* Integrator Complex and a Requirement for Cyclin C/Cdk8 in snRNA 3'-End Formation. *RNA*, **18**, 2148-2156. <https://doi.org/10.1261/rna.035725.112>
 - [9] Hata, T. and Nakayama, M. (2007) Targeted Disruption of the Murine Large Nuclear KIAA1440/Ints1 Protein Causes Growth Arrest in Early Blastocyst Stage Embryos and Eventual Apoptotic Cell Death. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1773**, 1039-1051.
 - [10] Wu, Y., Albrecht, T.R., Baillat, D., *et al.* (2017) Molecular Basis for the Interaction between Integrator Subunits IntS9 and IntS11 and Its Functional Importance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 4394-4399. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616605114>
 - [11] Albrecht, T.R., Shevtsov, S.P., Wu, Y., *et al.* (2018) Integrator Subunit 4 Is a 'Symplekin-Like' Scaffold that Associates with INTS9/11 to Form the Integrator Cleavage Module. *Nucleic Acids Research*, **46**, 4241-4255. <https://doi.org/10.1093/nar/gky100>
 - [12] Kirstein, N., Gomes Dos Santos, H., Blumenthal, E., *et al.* (2021) The Integrator Complex at the Crossroad of Coding and Noncoding RNA. *Current Opinion in Cell Biology*, **70**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.11.003>
 - [13] Wei, X., Li, X., Hu, S., *et al.* (2023) Regulation of Ferroptosis in Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 144614. <https://doi.org/10.3390/ijms241914614>
 - [14] Davidson, L., Francis, L., Eaton, J.D., *et al.* (2020) Integrator-Dependent and Allosteric/Intrinsic Mechanisms Ensure Efficient Termination of snRNA Transcription. *Cell Reports*, **33**, Article 108319. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108319>
 - [15] Elrod, N.D., Henriques, T., Huang, K.-L., *et al.* (2019) The Integrator Complex Attenuates Promoter-Proximal Transcription at Protein-Coding Genes. *Molecular Cell*, **76**, 738-752. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.10.034>
 - [16] Lykke-andersen, S., Zumer, K., Molska, E.S., Schmid, M., *et al.* (2021) Integrator Is a Genome-Wide Attenuator of Non-Productive Transcription. *Molecular Cell*, **81**, 514-529. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.014>
 - [17] Tatomer, D.C., Elrod, N.D., Liang, D., *et al.* (2019) The Integrator Complex Cleaves Nascent MRNAs to Attenuate Transcription. *Genes & Development*, **33**, 1525-1538. <https://doi.org/10.1101/gad.330167.119>
 - [18] Cheng, L., Zhang, Q., Yang, S., *et al.* (2013) A 4-Gene Panel as a Marker at Chromosome 8q in Asian Gastric Cancer Patients. *Genomics*, **102**, 323-330. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.05.004>
 - [19] Yoshimi, A., Lin, K.-T., Wiseman, D.H., *et al.* (2019) Coordinated Alterations in RNA Splicing and Epigenetic Regulation Drive Leukaemogenesis. *Nature*, **574**, 273-277. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1618-0>
 - [20] Krall, M., Htun, S., Schnur, R.E., *et al.* (2019) Biallelic Sequence Variants in INTS1 in Patients with Developmental Delays, Cataracts, and Craniofacial Anomalies. *European Journal of Human Genetics*, **27**, 582-593. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0298-9>
 - [21] Wang, Z., Zhang, C., Guo, J., *et al.* (2024) CRISPR-Cas9 Screening Identifies INTS3 as an Anti-Apoptotic RNA-Binding Protein and Therapeutic Target for Colorectal Cancer. *iScience*, **27**, Article 109676. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109676>
 - [22] Zhang, Y., Koe, C.T., Tan, Y.S., *et al.* (2019) The Integrator Complex Prevents Dedifferentiation of Intermediate Neural Progenitors Back into Neural Stem Cells. *Cell Reports*, **27**, 987-996. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.089>
 - [23] Vazanov, A., Jurecekova, J., Balharek, T., *et al.* (2018) Differential mRNA Expression of the Main Apoptotic Proteins in Normal and Malignant Cells and Its Relation to *in vitro* Resistance. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0528-9>
 - [24] Zhuang, H., Yu, B., Tao, D., *et al.* (2023) The Role of m6A Methylation in Therapy Resistance in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01782-2>
 - [25] Oegema, R., Baillat, D., Schot, R., *et al.* (2017) Human Mutations in Integrator Complex Subunits Link Transcriptome Integrity to Brain Development. *PLOS Genetics*, **13**, e1006923. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006809>
 - [26] Dominski, Z., Yang, X.-C., Purdy, M., *et al.* (2005) A CPSF-73 Homologue Is Required for Cell Cycle Progression but Not Cell Growth and Interacts with a Protein Having Features of CPSF-100. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 1489-1500. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.4.1489-1500.2005>

-
- [27] Tong, H., Liu, X., Li, T., *et al.* (2019) INTS8 Accelerates the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma by Upregulating the TGF-Beta Signaling Pathway. *Cancer Management and Research*, **11**, 1869-1879. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S184392>
- [28] Zhou, Q., Ji, L., Shi, X., *et al.* (2021) INTS8 Is a Therapeutic Target for Intrahepatic Cholangiocarcinoma via the Integration of Bioinformatics Analysis and Experimental Validation. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 23649. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03017-0>
- [29] Hecht, S.S. (2008) Progress and Challenges in Selected Areas of Tobacco Carcinogenesis. *Chemical Research in Toxicology*, **21**, 160-171. <https://doi.org/10.1021/tx7002068>
- [30] Emran, T.B., Shahriar, A., Mahmud, A.R., *et al.* (2022) Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 891652. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.891652>
- [31] Hu, S., Peng, L., Song, A., *et al.* (2023) INTAC Endonuclease and Phosphatase Modules Differentially Regulate Transcription by RNA Polymerase II. *Molecular Cell*, **83**, 1588-1604. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.03.022>
- [32] Tilley, F.C., Arrondel, C., Chhuon, C., *et al.* (2021) Disruption of Pathways Regulated by Integrator Complex in Galloway-Mowat Syndrome due to WDR73 Mutations. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5388. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84472-7>
- [33] Tepe, B., Macke, E.L., Niceta, M., *et al.* (2023) Bi-Allelic Variants in INTS11 Are Associated with a Complex Neurological Disorder. *American Journal of Human Genetics*, **110**, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.03.012>
- [34] Shersher, E., Lahiry, M., Alvarez-Trotta, A., *et al.* (2021) NACK and INTEGRATOR Act Coordinately to Activate Notch-Mediated Transcription in Tumorigenesis. *Cell Communication and Signaling*, **19**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00776-1>
- [35] Wang, S.-W., Gao, C., Zheng, Y.-M., *et al.* (2022) Current Applications and Future Perspective of CRISPR/Cas9 Gene Editing in Cancer. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01518-8>