

FKBP10在头颈部鳞状细胞癌的表达及临床意义

徐洛嘉, 陈海润, 王艺润, 杜文梁, 李雅冬*

重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科, 重庆

收稿日期: 2025年9月16日; 录用日期: 2025年10月9日; 发布日期: 2025年10月17日

摘要

目的: 本研究以期探究FKBP10在头颈鳞癌中的表达水平和可能的作用机制, 为头颈鳞癌的治疗提供可能的新靶点。方法: 基于TCGA数据, R 4.3.2分析FKBP10在HNSCC中的表达; GEPIA2数据库进行生存分析; 通过R分析FKBP10表达与免疫浸润之间的关系; 基于LinkedOmics及MSigDB数据库进行基因富集分析; STRING数据库构建蛋白质互作网络。结果: FKBP10在HNSCC组织中显著高表达($p < 0.001$), 绘制ROC曲线AUC值为0.857。FKBP10高表达组总生存期缩短($p < 0.05$)。免疫细胞浸润分析提示, FKBP10表达与CD8⁺ T细胞、M1巨噬细胞呈负相关($p < 0.001$), 与M0 ($p < 0.001$)、M2 ($p < 0.05$)巨噬细胞呈正相关。基因富集分析揭示了FKBP10参与细胞外基质相关过程, FKBP10高表达样本中显著富集的生物学通路包括TGF- β 、WNT、BMP等信号通路。PPI网络提示FKBP10与COL1A1密切互作。结论: FKBP10可能在头颈鳞癌中作为促癌分子, 通过与COL1A1相互作用激活TGF- β 信号通路, 在诱导TAM向M2表型极化的同时, 与TAM协同驱动ECM重塑, 从而促进HNSCC的发生发展。因此, FKBP10有望成为HNSCC的潜在生物学标志物及新的治疗靶点。

关键词

FKBP10, 头颈部鳞状细胞癌, 细胞外基质, TGF- β

Expression and Clinical Significance of FKBP10 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

LuoJia Xu, Hairun Chen, Yirun Wang, Wenliang Du, Yadong Li*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 徐洛嘉, 陈海润, 王艺润, 杜文梁, 李雅冬. FKBP10 在头颈部鳞状细胞癌的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1792-1802. DOI: 10.12677/acm.2025.15102948

Abstract

Purpose: To investigate the expression pattern and underlying mechanism of FKBP10 in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), aiming to identify a potential therapeutic target. **Methods:** Based on data collected from The Cancer Genome Atlas (TCGA), the expression level of FKBP10 in HNSCC was analyzed using R 4.3.2. Associations between FKBP10 expression and immune cell infiltration levels were quantified with CIBERSORT algorithms. Gene enrichment analysis was conducted using LinkedOmics and MSigDB databases, while FKBP10-associated protein-protein interaction (PPI) networks were analyzed via the STRING database. **Results:** FKBP10 was significantly overexpressed in HNSCC tissues versus normal tissues ($p < 0.001$), with an AUC of 0.857. Patients with high FKBP10 expression exhibited shortened overall survival ($p < 0.05$). FKBP10 expression showed a negative correlation with CD8⁺ T cells and M1 macrophages ($p < 0.001$), but a positive correlation with M0 ($p < 0.001$) and M2 ($p < 0.05$) macrophages. Gene enrichment analysis revealed FKBP10 involvement in extracellular matrix (ECM)-related processes, with TGF- β , WNT, and BMP pathways being significantly enriched. PPI analysis identified COL1A1 as a key interactor. **Conclusion:** FKBP10 may function as an oncogenic molecule in HNSCC. Through interaction with COL1A1, it activates TGF- β signaling, induces M2-polarization of tumor-associated macrophages (TAMs), and synergizes with TAMs to drive ECM remodeling, thereby promoting HNSCC progression. Consequently, FKBP10 may serve as a promising biomarker and therapeutic target.

Keywords

FKBP10, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Extracellular Matrix, TGF- β

Copyright © 2025 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. 前言

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)作为头颈部最常见的恶性肿瘤,是由口腔、咽部、喉部的粘膜上皮发展而来,通常与过量饮酒、接触烟草衍生致癌物、HPV感染等因素有关[1]。每年估计有 890,000 例新病例(约占全球所有癌症诊断的 4.5%)和 450,000 例死亡(约占全球癌症死亡人数的 4.6%)[2]。近年来,尽管已经采取了手术治疗、放化疗、靶向治疗及免疫治疗等多种治疗手段,HNSCC 患者的预后仍较差,五年生存率仍保持在 50%~60%左右[3]。

细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)是由胶原蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白等成分构成的复杂动态网络,为器官内的细胞和组织提供结构支持[4]。组织稳态依赖于 ECM 沉积、修饰、降解和组织之间的严格调节,而癌症等病理条件会导致 ECM 重塑过程失调[5]。在癌症的发展过程中,癌细胞可以通过诱导 ECM 硬化来获得更强的迁移能力,反过来硬化的基质可以通过多种信号通路促进癌细胞的增殖[6]。值得注意的是,ECM 重塑不仅直接影响癌细胞,其形成的物理屏障还可以阻碍免疫细胞及药物浸润,最终导致免疫逃逸和治疗抵抗[4]。

脯氨酰异构酶 10 (FK506-binding protein 10, FKBP10)属于 FKBP 家族中的一员,是一种位于内质网腔的粗糙型内质网驻留蛋白[7],其编码基因位于 17 号染色体(17q21.2)。FKBP 家族是一类独特的免疫亲和素,

能够结合免疫抑制药物(如他克莫司和雷帕霉素) [8], 该家族包含特征性的肽脯氨酰顺式/反式异构酶(Peptidyl-Proline Isomerases, PPIase)结构域。FKBP10 包含四个 PPIase 结构域, 是 FKBP 家族中包含最多 PPIase 结构域的成员。FKBP10 能与胶原蛋白、原弹性蛋白等细胞外基质成分相互作用[9] [10], 因此在组织重塑中起着至关重要的作用[11]。FKBP10 作为 ECM 重塑的重要细胞内调节因子[12], 抑制 FKBP10 已被证实可以抑制成纤维细胞活性和影响细胞外基质沉积[13] [14]。目前研究发现, FKBP10 在多种肿瘤组织中高表达, 如胃腺癌、结直肠癌、肾癌等[15]-[18]。FKBP10 依赖于其活性 PPIase 结构域来促进人类肺癌细胞的干性和致瘤能力[19]。已有研究表明, FKBP10 可以调控 PI3K/AKT 通路以此来影响胃腺癌细胞的增殖、集落形成、迁移和侵袭[16], 通过 AKT-CREB-PCNA 通路促进神经胶质瘤增殖[20], 并通过 circREEP3 的转录激活驱动结直肠癌进展[17]。但目前 FKBP10 在 HNSCC 发生发展中发挥的作用尚未被研究和报道。

本研究通过癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中收集的样本, 分析 FKBP10 在 HNSCC 中的表达及其与患者生存期之间的关系, 探讨 FKBP10 与肿瘤微环境之间的关系以及 FKBP10 在 HNSCC 的发生发展过程中可能的机制, 为 HNSCC 的治疗提供新的思路。

2. 资料和方法

2.1. 资料收集

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)数据库中选择基因表达及生存数据完整的 HNSCC 患者, 下载患者的基因表达矩阵及临床资料并进行整合。

2.2. 方法

2.2.1. FKBP10 的表达

通过 R 4.3.2 中的 TCGAplot 包可视化 FKBP10 在各个癌症中的表达情况。利用 Excel 筛选并提取从 TCGA 获取的 HNSCC 数据, 整理出癌组织与正常组织 FKBP10 的表达量, 使用 R 4.3.2 中 ggplot2 包可视化 FKBP10 在这两组中的表达情况。使用 R 4.3.2 pROC 包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。

2.2.2. 生存分析

使用 GEPIA2 [21]网站中 Survival 模块, 选择基因 FKBP10, 选择 TCGA-HNSC 数据集, 以此分析 FKBP10 的表达情况与 HNSCC 患者总生存期(overall survival, OS)的关系。

2.2.3. 免疫细胞浸润分析

通过 R 4.3.2 中的 IBOR 及 CIBERSORT 包计算 FKBP10 表达与 HNSCC 组织中免疫细胞浸润水平之间的关系。

2.2.4. 基因富集分析

通过 LinkedOmics [22]获取与 FKBP10 共表达的基因, 并对 FKBP10 及相关共表达基因通过 R 4.3.2 进行 GO 富集分析, 其中包括基因的分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC)、参与的生物过程(biological process, BP)三个方面。通过“MSigDB” (Molecular Signatures Database, version 6.0)进行的基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)确定 FKBP10 高表达肿瘤样本中显著富集的通路, 并通过确定基因集的表达来评估富集分数。

2.2.5. 蛋白-蛋白相互作用网络分析

通过在线网站 STRING [23]构建蛋白-蛋白相互作用网络(Protein-Protein Interaction, PPI)网络。设置的参数如下: network type (full STRING network), meaning of network edges (evidence), minimum required

interaction score (media confidence (0.7))。使用 GEPIA2 网站中“Correlation Analysis”模块, 计算 FKBP10 和 COL1A1 的相关性。利用 R 软件分析 COL1A1 在 HNSCC 的表达情况。

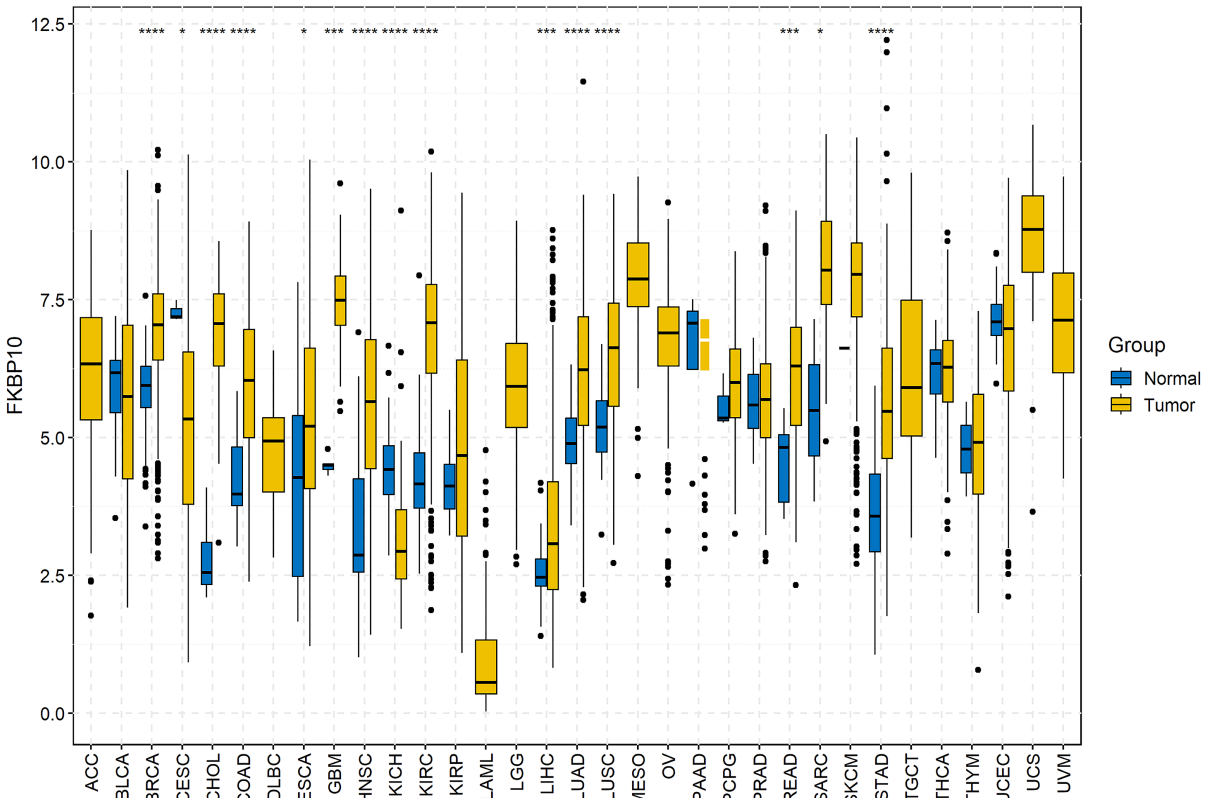
2.2.6. 统计学分析

部分结果采用 R 4.3.2 软件进行统计学分析和可视化处理。采用 GEPIA2 数据库进行生存分析, Spearman 相关系数分析 GEPIA2 数据库中基因表达的相关性。以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. FKBP10 在肿瘤中的表达水平

使用 R 软件, 我们发现 FKBP10 在多种癌症组织中表达显著上调(图 1), 其中包括 HNSCC。我们通过分析从 TCGA 数据库收集到的 522 例 HNSCC 患者, 其中包含 522 例癌组织及 44 例癌旁组织样本, 结果提示 HNSCC 组织中 FKBP10 的表达较正常组织呈现显著升高($p < 0.001$)(图 2(A))。与此同时, 通过绘制受试者特征曲线(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线我们发现 FKBP10 表达水平的曲线下面积 (area under the curve, AUC)为 0.857, 提示 FKBP10 可能可作为 HNSCC 的潜在的标志物(图 2(B))。



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 1. The expression profile of FKBP10 in pan-cancer
图 1. FKBP10 在不同癌症中的表达情况

3.2. FKBP10 与 HNSCC 患者生存预后的关系

通过 GEPIA2 绘制 FKBP10 高低表达组的 OS 生存曲线(图 3), 结果显示 FKBP10 高表达组总生存期明显低于低表达组($p < 0.05$)。

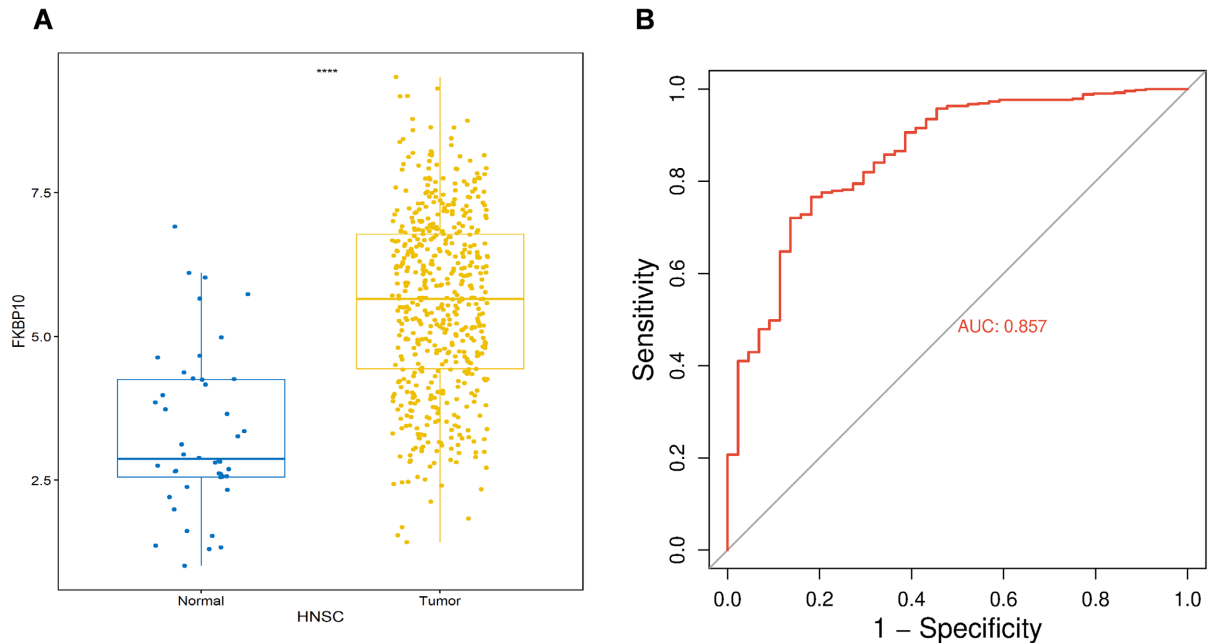


Figure 2. Expression of FKBP10 in HNSCC and its diagnostic efficacy. (A) Expression of FKBP10 in HNSCC tissues and adjacent non-cancerous tissues; (B) ROC curve for predicting HNSCC using FKBP10

图 2. FKBP10 在 HNSCC 中的表达情况及其诊断效能。(A) FKBP10 在 HNSCC 组织与癌旁组织的表达情况; (B) FKBP10 预测 HNSCC 的 ROC 曲线

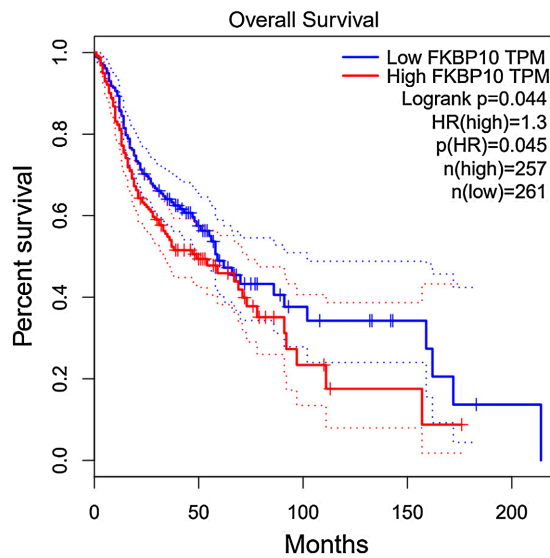


Figure 3. Relationship between FKBP10 expression and overall survival of HNSCC patients

图 3. FKBP10 表达与 HNSCC 患者总生存期的关系

3.3. FKBP10 与免疫细胞浸润分析

通过 R 4.3.2 中的 IBOR 及 CIBERSORT 包分析在 HNSCC 中 FKBP10 表达与 22 种常见免疫细胞浸润情况之间的关系, 使用 ggplot2 包可视化结果(图 4)。其中, CD⁸⁺ T 细胞、记忆 CD⁴⁺ T 细胞、滤泡辅助 T 细胞、单核细胞、M1 型巨噬细胞、DC 细胞与 FKBP10 表达呈负相关($p < 0.001$)。M0 型巨噬细胞($p < 0.001$)及 M2 型巨噬细胞($p < 0.05$)与 FKBP10 表达呈正相关($p < 0.05$)。与 B 细胞未见明显相关性($p > 0.05$)。

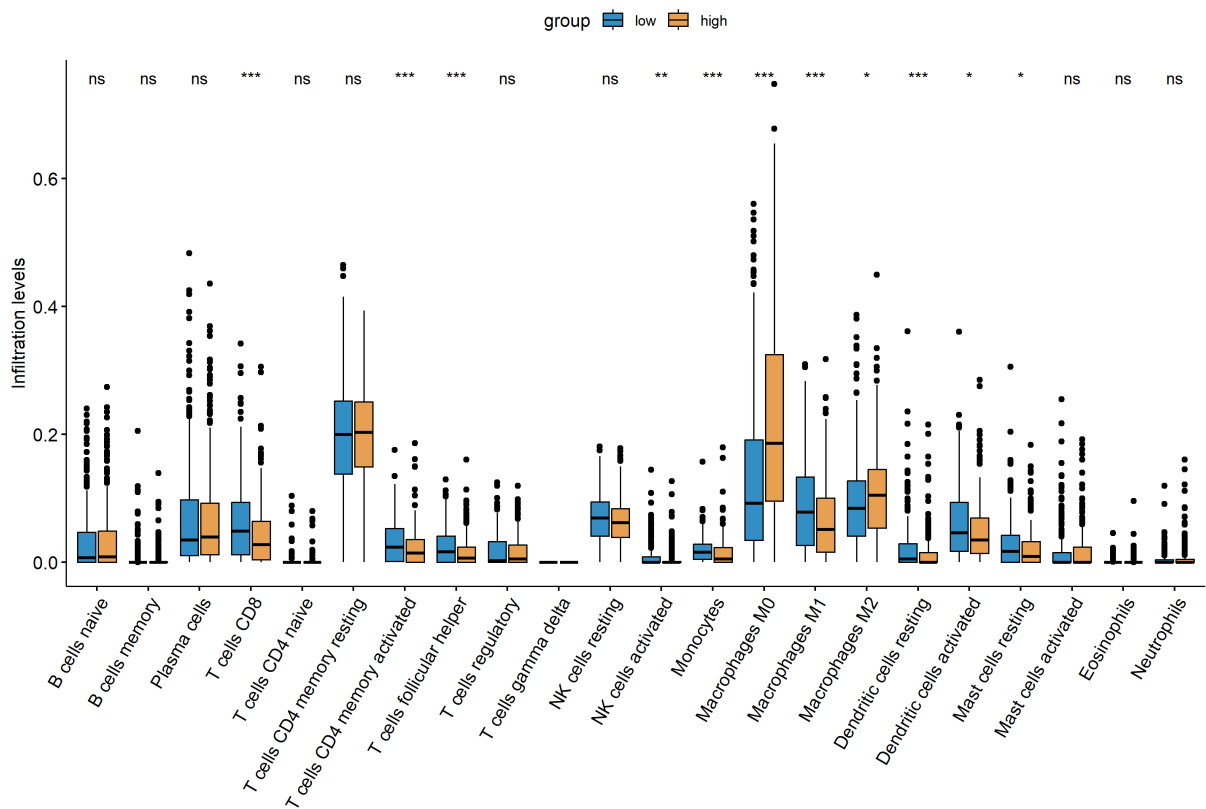


Figure 4. Correlation between FKBP10 expression and 22 common immune cell types in HNSCC

图 4. 在 HNSCC 中 FKBP10 表达与 22 种常见免疫细胞之间的关系

3.4. 基因富集分析

我们旨在鉴定肿瘤免疫微环境中 FKBP10 介导富集的生物学通路。首先，我们通过 LinkedOmics 寻找 FKBP10 的共表达基因(图 5(A))，热图显示了与 FKBP10 关联最密切的前 50 个正相关和负相关的共表达基因(图 5(B)、图 5(C))。其次，我们通过 R 4.3.2 对 FKBP10 及其相关共表达基因进行了 GO 富集分析(图 5(D)~(F))。结果提示，FKBP10 及其相关基因参与多种与 ECM 相关的生物学过程，其中包括细胞外基质组织、胶原蛋白结合等。最后，我们进行了基因集富集分析(GSEA)，并确定了富集的生物学通路(图 5(G)~(I))，我们关注到在 FKBP10 高表达肿瘤样本中富集的生物学通路包括 TGF- β 信号通路(NES = 2.28, $p < 0.001$)，Wnt 信号通路(NES = 2.10, $p < 0.001$)，BMP 信号通路(NES = 2.04, $p < 0.001$)等多种信号通路。

3.5. 蛋白质相互作用

为了进一步探讨 FKBP10 在 HNSCC 发生发展中可能的分子机制，我们使用公共数据库 STRING 构建和分析蛋白质 - 蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction Networks, PPI)网络(图 6(A))。我们获得了前 10 个与 FKBP10 相互作用的蛋白，我们关注到 COL1A1 跻身与 FKBP10 相互作用的前 10 种蛋白质之列(基因综合评分 > 0.7)。此外，通过 GEIPA2 数据库分析，我们发现 COL1A1 与 FKBP10 的相关性为 0.7 ($p < 0.05$)(图 6(B))。进一步对 COL1A1 构建蛋白质互作网络，我们发现 COL1A1 与 TGFB1、SMAD3 之间存在相互作用(基因综合评分 > 0.7)(图 6(C))。此外，HNSCC 组织中 COL1A1 的表达较正常组织呈现显著升高($p < 0.001$)(图 6(D))。

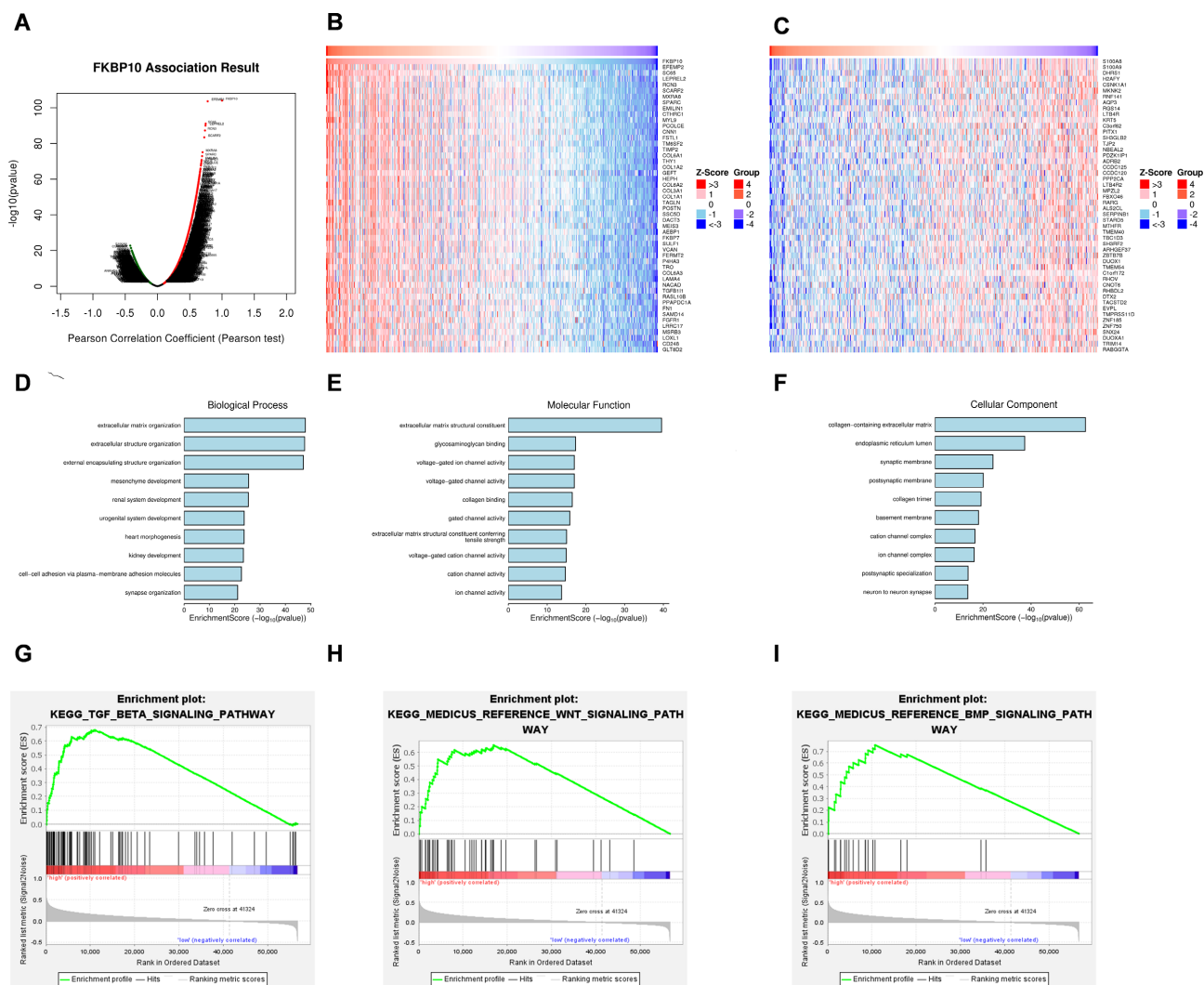


Figure 5. FKBP10-related gene enrichment analysis. (A) Pearson test analysis of genes correlated with FKBP10 expression in TCGA-HNSC; (B) Genes positively correlated with FKBP10 expression in TCGA-HNSC; (C) Genes negatively correlated with FKBP10 expression in TCGA-HNSC; (D)~(F) GO enrichment analysis of FKBP10 and its related genes; (G)~(I) Biological pathways enriched in high-expression FKBP10 samples in HNSCC

图 5. FKBP10 相关基因富集分析。(A) Pearson 检验分析在 TCGA-HNSC 中与 FKBP10 表达相关的基因；(B) TCGA-HNSC 中与 FKBP10 表达正相关的基因；(C) TCGA-HNSC 中与 FKBP10 表达负相关的基因；(D)~(F) FKBP10 及其相关基因的 GO 富集分析；(G)~(I) 在 HNSCC 中 FKBP10 高表达样本富集的生物通路

4. 讨论

目前, HNSCC 约占所有头颈癌病例的 90%。由于 HNSCC 患者初诊时常已处于局部晚期或已发生远处转移, 尽管近年来手术联合放化疗等综合治疗手段取得了较大进展, 患者的五年生存率仍未见明显提升。因此, 早期诊断 HNSCC 及开展个性化诊疗策略对于改善 HNSCC 患者的预后具有重要意义。基于上述临床困境, 探索头颈鳞癌的新型分子标志物及治疗靶点成为近年来的研究热点。与此同时, ECM 在肿瘤中的关键作用日益受到研究者的关注。ECM 重塑在为肿瘤细胞提供结构和生化支持的同时, 还可以影响导致肿瘤生长、侵袭和转移的关键细胞过程。了解 ECM 的调节异常有望为抗肿瘤治疗提供新思路。

FKBP 家族通过特征的 PPIase 结构域催化肽键的顺/反式之间的异构化, 参与如蛋白质折叠等多种生物学过程, 从而导致多种疾病(包括炎症、纤维化和癌症)[24][25]。作为该家族中 PPIase 结构域数量最多

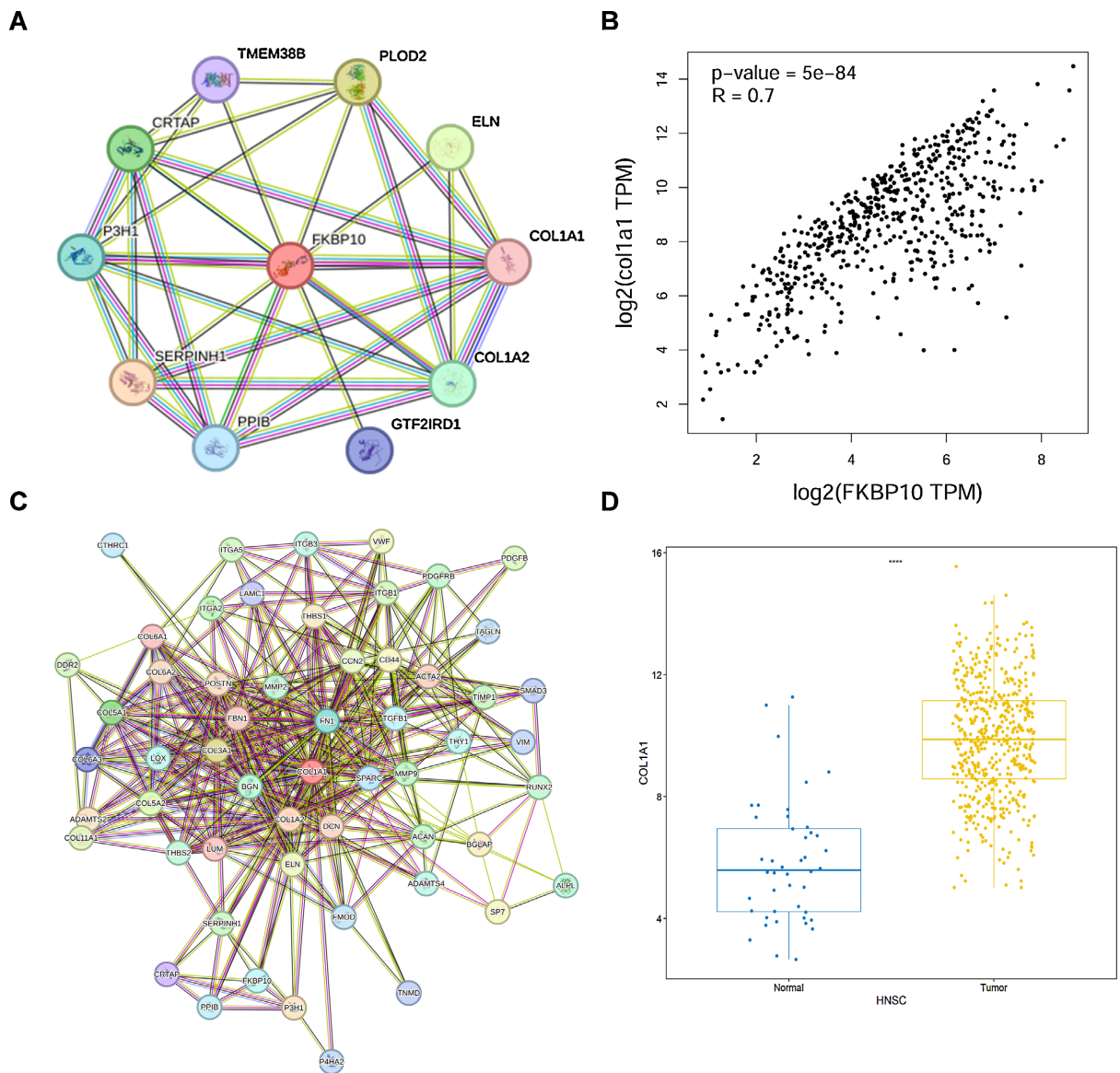


Figure 6. Possible molecular mechanisms of FKBP10 in HNSCC. (A) Protein interaction network associated with FKBP10; (B) Correlation analysis between FKBP10 and COL1A1; (C) Protein interaction network associated with COL1A1; (D) Expression levels of COL1A1 in HNSCC

图 6. FKBP10 在 HNSCC 中可能的分子机制。(A) FKBP10 相关的蛋白质互作网络；(B) FKBP10 与 COL1A1 的相关性分析；(C) COL1A1 相关的蛋白质互作网络；(D) COL1A1 在 HNSCC 中的表达水平

的成员，FKBP10 已被证实肺纤维化[12]、Brunk 综合征[26]等多种疾病相关。FKBP10 不仅与多种 ECM 成分相互作用，同时也是参与 ECM 重塑的重要分子[9]-[14]。值得注意的是，FKBP10 在多种癌症中呈现失调并起促癌的作用，其中包括结直肠癌[17]、肺腺癌[19]、膀胱癌[27]等。然而，FKBP10 在 HNSCC 中的作用尚未见报道。本研究期望探究 FKBP10 是否通过 ECM 重塑相关机制在 HNSCC 中发挥作用。

本研究基于 TCGA 数据库，通过生物信息学分析 FKBP10 在不同肿瘤中的表达情况，结果提示 FKBP10 在多种肿瘤组织中高表达，提示其可能参与多种肿瘤的发生发展过程。在 HNSCC 中，FKBP10 的表达量在肿瘤组织中显著高于正常组织。进一步进行生存分析，发现 FKBP10 高表达组总生存期明显短于低表达组，提示 FKBP10 的异常高表达与 HNSCC 患者预后不良相关。

为了探究 FKBP10 在 HNSCC 发生发展中的可能的生物学功能及分子调控机制,我们进行了基因富集分析。结果提示 FKBP10 及其相关基因参与多种与细胞外基质相关的生物学过程,且 FKBP10 高表达样本中显著富集的通路包括 TGF- β 信号通路、Wnt 信号通路、BMP 信号通路及上皮-间充质转化等。TGF- β 、Wnt 等信号通路存在密切相互作用,均在 HNSCC 中起促进肿瘤进展及转移的作用[28] [29]。目前的研究已经证实, TGF- β 过表达会导致大量的代谢紊乱和功能障碍,并促进上皮-间充质转化和 ECM 的过度沉积[30] [31],从而导致免疫功能障碍、纤维化和肿瘤[31] [32]。鉴于 TGF- β 信号通路在癌症进展及 ECM 重塑中的关键作用,我们认为 FKBP10 可能通过调控 TGF- β 信号通路驱动 ECM 重塑来在 HNSCC 中发挥作用。

肿瘤浸润免疫细胞参与肿瘤发生、血管生成及肿瘤细胞生长和转移等过程,不同的免疫微环境也与临床免疫治疗疗效密切相关[33]。因此,我们进一步分析了 FKBP10 的表达与免疫浸润的相关性,结果提示 FKBP10 表达与 CD8⁺ T 细胞、M1 型巨噬细胞呈负相关,与 M0 及 M2 型巨噬细胞呈正相关。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated Macrophage, TAM)作为肿瘤免疫微环境的重要组分,可以抑制 T 细胞浸润到肿瘤组织并促进肿瘤生长[34]。TAMs 一方面是 ECM 合成、调节和重塑的关键参与者,能够促进癌组织和健康组织中的基质沉积和硬化[35],另一方面也可以与经历上皮-间充质转化的肿瘤细胞共定位,促进肿瘤免疫逃逸[36]。既有研究表明, M1 型巨噬细胞是具有抗肿瘤活性的促炎表型,而 M2 型则表现为促肿瘤的免疫抑制表型。大多数 TAMs 表达 M2 状态的标志物,表明肿瘤微环境中的因素将浸润的巨噬细胞重新编程为“促肿瘤”表型[37]。与此同时, TGF- β 信号通路能够影响巨噬细胞的分化,促进 M2 表型的形成[28]。基于上述结果,我们猜测在 HNSCC 中, FKBP10 可能通过激活 TGF- β 信号通路促进肿瘤细胞周围的 M0 巨噬细胞极化为 M2 型,并抑制 M1 表型的形成,同时与 TAM 协同作用,进一步影响 ECM 重塑。

通过 PPI 分析,我们发现 FKBP10 可能与 COL1A1 之间存在密切的关联。I 型前胶原是由两条 $\alpha 1$ (I) 链和一条 $\alpha 2$ (I) 链组成的异源三聚体,在内质网腔内组装。FKBP10 作为一种定位于内质网的伴侣蛋白,已被发现参与 I 型前胶原的折叠过程[38]。COL1A1 编码的胶原蛋白链与 FKBP10 共定位于内质网中。进一步分析 COL1A1 的 PPI 发现, COL1A1 与 TGF β 1 及 SMAD3 之间存在相互作用,而 TGF- β 1 及 Smad3 均为 TGF- β /Smad 信号通路的核心标志物。已有既往研究显示, COL1A1 过表达能够诱导 TGF- β 信号通路激活[39]。同时,我们发现在 HNSCC 中癌组织 COL1A1 表达显著高于正常组织。因此,我们推测 FKBP10 在 HNSCC 中通过与 COL1A1 相互作用,进一步激活 TGF- β 信号通路。

综上所述,本研究表明, FKBP10 可能在 HNSCC 中发挥促癌作用。其机制可能涉及通过与 COL1A1 相互作用激活 TGF- β 信号通路,在诱导 TAM 向 M2 表型极化的同时,与 TAM 协同驱动 ECM 重塑,从而促进 HNSCC 的进一步发生发展。本研究的局限性在于主要基于 TCGA 数据库进行生物信息学分析, FKBP10 的具体作用机制及其与 COL1A1、TGF- β 信号通路的调控关系,有待未来我们进一步的实验研究加以验证。深入阐明这些机制,将为 FKBP10 作为 HNSCC 早期诊断生物标志物及潜在治疗靶点提供理论基础。

作者贡献声明

徐洛嘉负责资料收集、结果分析及撰写文章;陈海润、王艺润、杜文梁负责生物信息学和数据统计分析;李雅冬负责课题设计与论文指导。

基金项目

重庆市科学技术委员会自然科学基金项目(CSTB2023NSCQ-MSX0087)。

利益冲突声明

所有作者均无利益冲突。

参考文献

- [1] Johnson, D.E., Burtneß, B., Leemans, C.R., Lui, V.W.Y., Bauman, J.E. and Grandis, J.R. (2020) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Shirima, C., Bleotu, C., Spandidos, D., El-Naggar, A., Gradisteanu Pircalabioru, G. and Michalopoulos, I. (2024) Epithelial-Derived Head and Neck Squamous Tumourigenesis (Review). *Oncology Reports*, **52**, Article No. 141. <https://doi.org/10.3892/or.2024.8800>
- [4] Prakash, J. and Shaked, Y. (2024) The Interplay between Extracellular Matrix Remodeling and Cancer Therapeutics. *Cancer Discovery*, **14**, 1375-1388. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-0002>
- [5] Winkler, J., Abisoye-Ogunniyan, A., Metcalf, K.J. and Werb, Z. (2020) Concepts of Extracellular Matrix Remodelling in Tumour Progression and Metastasis. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18794-x>
- [6] Huang, J., Zhang, L., Wan, D., Zhou, L., Zheng, S., Lin, S., et al. (2021) Extracellular Matrix and Its Therapeutic Potential for Cancer Treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00544-0>
- [7] Patterson, C.E., Schaub, T., Coleman, E.J. and Davis, E.C. (2000) Developmental Regulation of FKBP65. An ER-Localized Extra-Cellular Matrix Binding-Protein. *Molecular Biology of the Cell*, **11**, 3925-3935. <https://doi.org/10.1091/mbc.11.11.3925>
- [8] Siekierka, J.J., Hung, S.H.Y., Poe, M., Lin, C.S. and Sigal, N.H. (1989) A Cytosolic Binding Protein for the Immunosuppressant FK506 Has Peptidyl-Prolyl Isomerase Activity but Is Distinct from Cyclophilin. *Nature*, **341**, 755-757. <https://doi.org/10.1038/341755a0>
- [9] Davis, E.C., Broekelmann, T.J., Ozawa, Y. and Mecham, R.P. (1998) Identification of Tropoelastin as a Ligand for the 65-Kd FK506-Binding Protein, FKBP65, in the Secretory Pathway. *The Journal of Cell Biology*, **140**, 295-303. <https://doi.org/10.1083/jcb.140.2.295>
- [10] Ishikawa, Y., Vranka, J., Wirz, J., Nagata, K. and Bächinger, H.P. (2008) The Rough Endoplasmic Reticulum-Resident Fk506-Binding Protein FKBP65 Is a Molecular Chaperone That Interacts with Collagens. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 31584-31590. <https://doi.org/10.1074/jbc.m802535200>
- [11] Staab-Weijnitz, C.A., Fernandez, I.E., Knüppel, L., Maul, J., Heinzlmann, K., Juan-Guardela, B.M., et al. (2015) Fk506-Binding Protein 10, a Potential Novel Drug Target for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **192**, 455-467. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2233oc>
- [12] Staab-Weijnitz, C.A. (2022) Fighting the Fiber: Targeting Collagen in Lung Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **66**, 363-381. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0342tr>
- [13] Liang, X., Chai, B., Duan, R., Zhou, Y., Huang, X. and Li, Q. (2017) Inhibition of FKBP10 Attenuates Hypertrophic Scarring through Suppressing Fibroblast Activity and Extracellular Matrix Deposition. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 2326-2335. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.029>
- [14] Knüppel, L., Heinzlmann, K., Lindner, M., Hatz, R., Behr, J., Eickelberg, O., et al. (2018) Fk506-Binding Protein 10 (FKBP10) Regulates Lung Fibroblast Migration via Collagen VI Synthesis. *Respiratory Research*, **19**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0768-1>
- [15] Liu, R., Zou, Z., Chen, L., Feng, Y., Ye, J., Deng, Y., et al. (2024) FKBP10 Promotes Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression and Regulates Sensitivity to the Hif2 α Blockade by Facilitating LDHA Phosphorylation. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06450-x>
- [16] Wang, R., Zhang, D., Zhao, C., Wang, Q., Qu, H. and He, Q. (2019) FKBP10 Functioned as a Cancer-Promoting Factor Mediates Cell Proliferation, Invasion, and Migration via Regulating PI3K Signaling Pathway in Stomach Adenocarcinoma. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 311-317. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12174>
- [17] Chen, Z., He, L., Zhao, L., Zhang, G., Wang, Z., Zhu, P., et al. (2022) circREEP3 Drives Colorectal Cancer Progression via Activation of FKBP10 Transcription and Restriction of Antitumor Immunity. *Advanced Science*, **9**, e2105160. <https://doi.org/10.1002/adv.202105160>
- [18] Sun, Z., Qin, X., Fang, J., Tang, Y. and Fan, Y. (2021) Multi-Omics Analysis of the Expression and Prognosis for FKBP

- Gene Family in Renal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 697534. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.697534>
- [19] Ramadori, G., Ioris, R.M., Villanyi, Z., Firnkes, R., Panasenko, O.O., Allen, G., *et al.* (2020) FKBP10 Regulates Protein Translation to Sustain Lung Cancer Growth. *Cell Reports*, **30**, 3851-3863.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.082>
- [20] Cai, H., Zhang, M., Cheng, Z., Yu, J., Yuan, Q., Zhang, J., *et al.* (2021) FKBP10 Promotes Proliferation of Glioma Cells via Activating AKT-CREB-PCNA Axis. *Journal of Biomedical Science*, **28**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00705-3>
- [21] Tang, Z., Kang, B., Li, C., Chen, T. and Zhang, Z. (2019) GEPIA2: An Enhanced Web Server for Large-Scale Expression Profiling and Interactive Analysis. *Nucleic Acids Research*, **47**, W556-W560. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz430>
- [22] Vasaikar, S.V., Straub, P., Wang, J. and Zhang, B. (2017) LinkedOmics: Analyzing Multi-Omics Data within and across 32 Cancer Types. *Nucleic Acids Research*, **46**, D956-D963. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1090>
- [23] Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., *et al.* (2022) The STRING Database in 2023: Protein-Protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*, **51**, D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- [24] Wang, C., Shen, W., Anuraga, G., Hsieh, Y., Khoa Ta, H., Xuan, D., *et al.* (2022) Penetrating Exploration of Prognostic Correlations of the FKBP Gene Family with Lung Adenocarcinoma. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article No. 49. <https://doi.org/10.3390/jpm13010049>
- [25] Alqudah, A., AbuDalo, R., Qnais, E., Wedyan, M., Oqal, M. and McClements, L. (2022) The Emerging Importance of Immunophilins in Fibrosis Development. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **478**, 1281-1291. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04591-1>
- [26] Tran, C.T., Smet, M., Forsey, J., Zankl, A. and Nayyar, R. (2022) Bruck Syndrome: Beyond the Obvious. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **49**, 479-485. <https://doi.org/10.1159/000527594>
- [27] Zhao, X., Wang, J., Tian, S., Tang, L., Cao, S., Ye, J., *et al.* (2025) FKBP10 Promotes the Muscle Invasion of Bladder Cancer via Lamin a Dysregulation. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 758-771. <https://doi.org/10.7150/ijbs.105265>
- [28] Britton, W.R., Cioffi, I., Stonebraker, C., Spence, M., Okolo, O., Martin, C., *et al.* (2024) Advancements in TGF- β Targeting Therapies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, **16**, Article No. 3047. <https://doi.org/10.3390/cancers16173047>
- [29] Xie, J., Huang, L., Lu, Y. and Zheng, D. (2021) Roles of the Wnt Signaling Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **7**, Article ID: 590912. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.590912>
- [30] Su, J., Morgani, S.M., David, C.J., Wang, Q., Er, E.E., Huang, Y., *et al.* (2020) TGF- β Orchestrates Fibrogenic and Developmental Emts via the RAS Effector Rreb1. *Nature*, **577**, 566-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1897-5>
- [31] Peng, D., Fu, M., Wang, M., Wei, Y. and Wei, X. (2022) Targeting TGF- β Signal Transduction for Fibrosis and Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01569-x>
- [32] Liu, S., Ren, J. and ten Dijke, P. (2021) Targeting TGF- β Signal Transduction for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00436-9>
- [33] Bagaev, A., Kotlov, N., Nornie, K., Svekolkin, V., Gafurov, A., Isaeva, O., *et al.* (2021) Conserved Pan-Cancer Micro-environment Subtypes Predict Response to Immunotherapy. *Cancer Cell*, **39**, 845-865.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.014>
- [34] Pan, Y., Yu, Y., Wang, X. and Zhang, T. (2020) Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 583084. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583084>
- [35] Friedman-DeLuca, M., Karagiannis, G.S., Condeelis, J.S., Oktay, M.H. and Entenberg, D. (2024) Macrophages in Tumor Cell Migration and Metastasis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1494462. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1494462>
- [36] Yang, T., Deng, Z., Xu, L., Li, X., Yang, T., Qian, Y., *et al.* (2022) Macrophages-aPKC(i)-CCL5 Feedback Loop Modulates the Progression and Chemoresistance in Cholangiocarcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02235-8>
- [37] Gao, J., Liang, Y. and Wang, L. (2022) Shaping Polarization of Tumor-Associated Macrophages in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 888713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888713>
- [38] Alanay, Y., Avaygan, H., Camacho, N., Utine, G.E., Boduroglu, K., Aktas, D., *et al.* (2010) Mutations in the Gene Encoding the RER Protein FKBP65 Cause Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*, **86**, 551-559. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.02.022>
- [39] Guo, Y., Lu, G., Mao, H., Zhou, S., Tong, X., Wu, J., *et al.* (2020) miR-133b Suppresses Invasion and Migration of Gastric Cancer Cells via the COL1A1/TGF- β Axis. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 7985-7995. <https://doi.org/10.2147/ott.s249667>