

FAM83A通过调控GSK3 β / β -Catenin信号轴参与肺腺癌的发展

徐 成¹, 邹雄飞², 单文华², 梁志磐^{3*}

¹南京医科大学附属苏州医院放射科, 江苏 苏州

²冰宇宙(苏州)生物科技有限公司, 江苏 苏州

³南京医科大学附属苏州医院心胸外科, 江苏 苏州

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘要

背景: 肺腺癌(LUAD)仍然是导致癌症死亡的主要原因之一。FAM83A作为FAM83家族的一员, 已被证明参与了致癌信号的传导, 但其在LUAD中的机制作用尚不完全明了。我们假设FAM83A通过调控GSK3 β / β -catenin轴在LUAD中发挥作用。**方法:** 我们分析了来自TCGA-LUAD的公共RNA-seq数据和临床数据, 以评估FAM83A的表达、其与总生存期的关联以及通路富集情况。在LUAD细胞系中, 通过瞬时过表达或siRNA敲低来干扰FAM83A的表达。分子检测包括qPCR和Western Blot分析, 检测FAM83A、GSK3 β (总蛋白/磷酸化形式)、 β -catenin及下游靶标(如Cyclin D1)的表达水平。此外, 通过使用GSK3 β 的药理学抑制剂(氯化锂)来探讨通路依赖性。同时, NC组细胞处理INH抑制剂, 以验证siRNA敲低与INH抑制剂处理组的结果是否一致。**结果:** 在LUAD中, FAM83A显著上调, 并且高表达的FAM83A与较差的总生存期相关。基因集富集分析支持 β -catenin相关通路的激活。体外实验中, FAM83A过表达促进了 β -catenin和Cyclin D1的水平升高, 并伴随GSK3 β 抑制性磷酸化的增加; 相反, FAM83A敲低则降低了这些标志物的水平。在NC组细胞中使用INH抑制剂处理后, 观察到与FAM83A敲低组相似的效应, 验证了这两种处理方法在调控 β -catenin信号方面的一致性。**结论:** FAM83A在LUAD中上调, 并通过调控GSK3 β / β -catenin信号轴发挥机制作用。整合生物信息学分析与分子验证结果提示FAM83A是一个通路水平的调节因子, 并可能作为LUAD的潜在生物标志物。这些发现为未来的转化研究提供了简明的机制框架。

关键词

FAM83A, 肺腺癌, GSK3 β , β -catenin, 生物信息学

FAM83A Promotes Lung Adenocarcinoma Progression by Modulating the GSK3 β / β -Catenin Signaling Axis

*通讯作者。

Cheng Xu¹, Xiongfei Zou², Wenhua Shan², Zhipan Liang^{3*}

¹Department of Radiology, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Jiangsu

²Ice Universe (Suzhou) Biotechnology Co., Ltd., Suzhou Jiangsu

³Department of Cardiothoracic Surgery, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Jiangsu

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

Abstract

Background: Lung adenocarcinoma (LUAD) remains a major contributor to cancer-related mortality worldwide. FAM83A, a member of the FAM83 protein family, has been implicated in oncogenic signaling; however, its functional mechanism in LUAD has not been fully elucidated. We hypothesized that FAM83A promotes LUAD progression by modulating the GSK3 β /β-catenin signaling axis.

Methods: RNA-seq and clinical data from the TCGA-LUAD cohort were analyzed to assess FAM83A expression, its association with overall survival, and enriched signaling pathways. In LUAD cell lines, transient overexpression or siRNA-mediated knockdown of FAM83A was performed. qPCR and Western blot analyses were used to evaluate the expression of FAM83A, GSK3 β (total and phosphorylated forms), β-catenin, and downstream effectors such as Cyclin D1. Lithium chloride was employed as a pharmacological inhibitor of GSK3 β to examine pathway dependency. Furthermore, negative control cells were treated with INH inhibitors to confirm whether their effects aligned with those induced by siRNA-mediated knockdown.

Results: FAM83A was significantly upregulated in LUAD and its high expression correlated with reduced overall survival. Gene set enrichment analysis supported activation of β-catenin-related signaling pathways. *In vitro*, FAM83A overexpression increased β-catenin and Cyclin D1 expression and elevated inhibitory phosphorylation of GSK3 β , while FAM83A knockdown had the opposite effect. Treatment of control cells with INH inhibitors yielded similar phenotypes to FAM83A knockdown, validating the consistency of both approaches in suppressing β-catenin signaling. These findings suggest that FAM83A enhances β-catenin activity at least in part through regulation of GSK3 β .

Conclusion: FAM83A is upregulated in LUAD and promotes tumor progression by modulating the GSK3 β /β-catenin signaling axis. Integrating bioinformatic analysis with molecular validation, this study identifies FAM83A as a pathway-level regulatory factor and a promising biomarker for LUAD. These findings provide a mechanistic rationale for future translational investigations.

Keywords

FAM83A, Lung Adenocarcinoma, GSK3 β , β-Catenin, Bioinformatics

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. 引言

癌症是全球导致死亡的主要原因之一。据世界卫生组织(WHO)2020年发布的数据显示，癌症已取代心血管疾病成为全球死亡率最高的疾病，全球新诊断的癌症病例数超过1900万，死亡病例接近1000万[1]。其中，肺癌作为最致命的癌症类型之一，约占所有癌症死亡的25%。在肺癌的不同亚型中，非小细

胞肺癌(NSCLC)占约 85%，而肺腺癌(LUAD)则是最常见的 NSCLC 类型，约占所有肺癌的 40% 左右[2]。尽管近年来肺癌的早期诊断和靶向治疗取得了一定进展，但由于早期肺腺癌病灶(如毛玻璃结节)在 CT 影像上特征相似，LUAD 患者的生存期仍然受到肿瘤进展速度、治疗耐药性以及诊断时疾病分期的严重影响[3]，目前仍缺乏有效的预后预测指标[4]。因此，迫切需要探索新的分子标志物，尤其是那些与肿瘤进展密切相关的标志物，以便为 LUAD 的预后评估和治疗策略提供更加精准的指导。

近年来，FAM83A 作为 FAM83 家族的一员，其在多种癌症中的致癌作用逐渐被揭示。FAM83A 的表达在乳腺癌、结直肠癌、胃癌以及肺癌等肿瘤中普遍升高，并与肿瘤的进展和患者的预后密切相关。已有研究表明，FAM83A 通过调节 PI3K/Akt、MAPK 及 Wnt/β-catenin 等关键信号通路，促进肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力[5]-[7]。因此，FAM83A 可能是一个潜在的肿瘤生物标志物和治疗靶点[8]。在肺腺癌中，FAM83A 的表达已被多项研究证实显著升高，且与患者的生存期密切相关。尽管已有研究初步探讨了 FAM83A 在肺癌中的作用，但其在 LUAD 中的具体机制仍未得到全面阐明[9]。因此，进一步研究 FAM83A 在 LUAD 中的作用机制具有重要的科学价值。

GSK3β/β-catenin 通路作为经典的 Wnt 信号通路之一，在细胞的增殖、分化、迁移和凋亡中起着至关重要的作用。在癌症的发生和发展过程中，GSK3β 的活性通常被下调，而 β-catenin 则被上调，促进肿瘤细胞的无序增殖与转移[10]。研究表明，GSK3β/β-catenin 通路的失调是许多肿瘤类型的标志，包括肺腺癌[11]。具体来说，GSK3β 的磷酸化和抑制性激活可以通过维持 β-catenin 的稳定性和活性，进而促进肿瘤的恶性转化[12]。在肺腺癌中，β-catenin 的异常激活已被广泛研究，且与肿瘤的侵袭性和患者预后密切相关[13]。因此，调节 GSK3β/β-catenin 通路有望成为肺腺癌治疗的一个潜在策略。

虽然 FAM83A 在多种癌症中的致癌作用已被研究，但其在 LUAD 中的具体作用机制仍不明确。已有研究表明，FAM83 家族成员(如 FAM83G)可以与 CK1α 和 GSK3β 直接相互作用，影响 β-catenin 的稳定性，进而调控其信号通路的活性[14]。基于这些发现，本研究旨在系统性地探讨 FAM83A 在 LUAD 中的作用，重点分析其通过调节 GSK3β/β-catenin 通路影响肺腺癌进展的机制。结合生物信息学分析(TCGA 数据)与细胞模型验证，我们计划首次揭示 FAM83A 通过调控 GSK3β 磷酸化来激活 β-catenin 信号的具体机制，揭示 FAM83A 在肿瘤进展中的关键作用，旨在为 FAM83A 作为新的预后标志物和治疗靶点提供坚实的理论依据，希望为 LUAD 的早期诊断、治疗及预后预测提供新的思路和策略。

2. 方法

2.1. 公共数据收集与处理

本研究使用的肺腺癌(LUAD)转录组数据及相关临床信息均来自 TCGA-LUAD 数据集，通过 TCGA 数据库的 GDC 官方平台(<https://portal.gdc.com>)下载。所使用的数据包括 LUAD 肿瘤组织样本的 RNA 表达谱以及对应患者的临床数据(如生存时间、状态、肿瘤分期等)。在数据预处理阶段，剔除了低质量样本，利用 R 语言中的 DESeq2 软件包对原始 RNA-seq 计数数据进行了标准化处理，确保数据分析的准确性。为保证数据质量，若出现重复测序样本，则保留同一样本类型的平均值。所有表达数据均通过 $\log_2(FPKM + 1)$ 转换后用于后续分析，肿瘤样本与正常样本分别标记为“TCGA-LUAD-TP”和“TCGA-LUAD-NT”。

2.1.1. 差异表达分析

为了识别 FAM83A 在 LUAD 中的表达差异，我们将肿瘤组织样本与正常肺组织样本的表达水平进行比较。差异表达分析使用 R 语言中的 limma 包(v4.0)进行，显著阈值设定为： $|\log_2 \text{Fold Change (FC)}| \geq 1$ 且 $\text{FDR} (\text{Benjamini-Hochberg 校正}) < 0.05$ 。分析结果将按 $\log_2 \text{FC}$ 从大到小和从小到大的顺序分别提取出 Top 30 上调和下调基因。所有差异基因结果、Top 30 基因列表及主分子综合评分结果保存为“全量差

异结果.tsv”、“LUAD_top30_up_named.tsv”、“LUAD_top30_down_named.tsv”和“主分子 Top30(综合打分).tsv”文件。

2.1.2. 生存分析

为评估 FAM83A 表达对 LUAD 患者预后的影响，首先从 UCSC Xena 平台(TCGA-LUAD, HiSeqV2 数据)获取 LUAD 患者的 RNA-seq 表达矩阵及临床随访数据。根据 FAM83A 在肿瘤和正常样本中的表达差异，使用箱线图展示表达水平，并采用 Wilcoxon 检验对比差异。根据中位数(median cut-off)将患者分为 FAM83A 高表达组和低表达组。采用 Kaplan-Meier 生存分析法绘制生存曲线，并使用 Log-rank 检验比较两组患者的总生存期(OS)。生存分析在 Python 环境下完成，生存曲线采用自定义 KM 估计器绘制，显著性水平以 $P < 0.05$ 为准。

2.1.3. 通路富集分析

为了进一步探索 FAM83A 相关基因所参与的生物学过程和通路，我们采用基因集富集分析(GSEA)方法，对显著上调和下调基因分别进行 GO (Gene Ontology)生物过程(BP)和 KEGG 通路富集分析。分析通过 R 语言中的 clusterProfiler 包及 org.Hs.eg.db 数据库进行，设定显著富集标准为 P 值 <0.05 且 $FDR < 0.05$ 。富集分析结果揭示上调基因显著富集于 Wnt/ β -catenin 信号通路，为后续的实验设计提供了方向。

2.1.4. 基因相互作用网络构建

为进一步揭示 FAM83A 在 LUAD 中的潜在作用机制，我们基于 STRING 数据库(<https://string-db.org>)构建了蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络，挖掘 FAM83A 与其他关键蛋白之间的互作关系。使用 Cytoscape 软件(V 3.8.0)对网络进行可视化，并重点分析了 FAM83A 在 GSK3 β / β -catenin 信号通路中可能发挥的调控作用。

2.2. 细胞系与培养

选择 A549 细胞系(购自 ICE Universe BIO 公司，中国苏州)，并在含 10% 胎牛血清(FBS, ICE Universe BIO)和 1% 青霉素/链霉素(GIBCO, USA)的 F-12K 培养基(GIBCO, USA)中，于 37℃、5% CO₂ 的恒温培养箱中培养。当细胞融合度达到 80%~90% 时，使用 0.25% 胰蛋白酶(GIBCO, USA)进行消化传代。细胞冻存使用无血清冻存液(ICE Universe BIO)。分为以下四组：空白对照组(NC)、FAM83A 过表达组(OE)、FAM83SiRNA 敲低抑制组(Si)、GSK3 β 抑制剂 inh 组(inh)。

2.2.1. 细胞增殖检测(CCK-8)

使用 CCK-8 试剂盒(APE BIO，中国上海)检测细胞增殖活力。A549 细胞以每孔 5×10^4 个的密度接种于含 100 μ L 培养基的 96 孔板中，分别于培养 0, 1, 2, 3, 4 天后，每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂，在 37℃ 下继续孵育 2 h，随后使用酶标仪(Multiskan SkyHigh, USA)在 450 nm 波长下测定各孔的吸光度(OD 值)，评估细胞增殖情况。

2.2.2. 实时荧光定量 PCR 检测(qRT-PCR)

使用 TRIzol 试剂(TaKaRa，中国大连)提取细胞总 RNA，并检测其浓度与纯度。取 1 μ g 总 RNA 并通过反转录合成 cDNA。qPCR 反应使用 SYBR Green 预混试剂(ABclonal，中国武汉)在 Quant Studio 5 系列实时荧光定量 PCR 仪进行，检测 FAM83A、AXIN2 及 MYC 基因的 mRNA 表达水平。以 β -actin 作为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算基因的相对表达量。所用引物序列经 Blast 验证，确保扩增特异性。

2.2.3. 蛋白免疫印迹检测(Western Blotting)

使用 RIPA 裂解液(Beyotime，上海)提取细胞蛋白，经 BCA 蛋白浓度测定试剂盒(雅酶，上海)定量

后，通过 10% SDS-PAGE 凝胶进行电泳，转印至 PVDF 膜(Millipore, 上海)。使用无蛋白快速封闭液(雅酶，上海)封闭后，与相应一抗在 4℃下孵育过夜，所用一抗包括 FAM83A (Abcam, ab316161, 1:1000)、GSK3 β (Abcam, ab32391, 1:5000)、p-GSK3 β (Ser9) (Abcam, ab75814, 1:10,000)、 β -catenin (Abcam, ab32572, 1:5000)、Cyclin D1 (CST, 55506, 1:2000)。随后与 HRP 标记的二抗室温孵育，使用 ECL 化学发光试剂(雅酶，上海，中国)显影并使用 Image J 软件对条带进行灰度值分析，以 β -actin 作为内参蛋白。

2.2.4. 酶联免疫吸附测定(ELISA)

按照特定因子的 ELISA 试剂盒(Finetset, 中国武汉)说明书进行操作。简要步骤如下：收集细胞培养上清液，将其加入预包被抗体的 96 孔板中，室温孵育 2 小时。洗板后，加入生物素化检测抗体，随后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素。最后加入 TMB 底物溶液显色，并用终止液终止反应。立即使用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值，根据标准曲线计算样品中目标因子的浓度。

2.3. 统计分析

所有数据均使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。实验结果均以均值±标准误(Mean ± SEM)表示，所有实验均独立重复三次。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)，若存在显著性差异，则进一步使用 Tukey 事后检验进行两两比较。两组间比较采用非配对 Student's t 检验。以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 生物信息学分析揭示 FAM83A 在 LUAD 中的高表达与不良预后相关

为探究 FAM83A 在 LUAD 中的表达情况及其临床意义，我们首先利用 TCGA 数据库对 FAM83A 的表达水平进行了分析。差异箱线图(图 1(A))：FAM83A 在 LUAD 肿瘤组织中的 mRNA 表达显著高于癌旁正常组织($P < 0.0001$)。该结果通过差异箱线图清晰地展示了肿瘤组织中 FAM83A 表达的显著升高，提示其可能作为肺腺癌的潜在致癌基因。差异火山图(图 1(B))：差异火山图进一步展示了 LUAD 与正常组织在基因表达方面的显著差异，FAM83A 显著高表达的基因位于火山图的上部，显示出与肿瘤相关的显著基因表达变化。聚类图(图 1(C))：聚类分析表明，FAM83A 表达的上调在 LUAD 样本中呈现出与多种其他癌症相关基因的共表达模式，进一步证实 FAM83A 与肿瘤细胞增殖相关。生存曲线图(图 1(D))：生存分析显示 FAM83A 的高表达与较差的患者总生存期显著相关(Log-rank $P = 0.0024$)，提示 FAM83A 高表达可能成为 LUAD 患者不良预后的独立风险因子。PPI 图(图 1(E))：蛋白互作网络分析显示，FAM83A 与多个已知致癌相关蛋白(如 β -catenin、GSK3 β 、Cyclin D1 等)之间存在显著的相互作用，暗示其在肿瘤进展中可能通过多个通路发挥作用。KEGG 通路富集分析(图 1(F))进一步表明，FAM83A 相关的差异表达基因显著富集于细胞周期、p53 信号通路、Wnt 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等多个关键信号通路。这些通路的激活与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成密切相关，支持了 FAM83A 通过调控这些通路在 LUAD 中的致癌作用。特别是，细胞周期通路和 Wnt/ β -catenin 通路的显著富集，为我们后续的机制研究提供了明确的研究方向。

3.2. FAM83A 通过调控 GSK3 β / β -catenin 信号轴参与肺腺癌发展的机制研究

3.2.1. 调控 FAM83A 表达显著影响 LUAD 细胞的增殖与存活

为了进一步验证 FAM83A 在 LUAD 中的生物学功能，我们通过体外实验对 FAM83A 进行了功能过表达(OE)和敲低(si)处理。CCK-8 实验结果(图 2(A))显示，过表达 FAM83A 的细胞在不同时间点的细胞活力显著高于对照组(NC)，而 FAM83A 敲低组细胞的增殖能力明显下降。特别地，过表达 FAM83A 的细胞活力在 72 小时和 96 小时时表现出明显的增高趋势，表明 FAM83A 在维持 LUAD 细胞存活和促进其

增殖中起着关键作用。这一结果通过统计学检验得到了显著性支持。更重要的是，通过使用 GSK3 β 抑制剂(INH)处理细胞，我们模拟了 FAM83A 过表达组的效果，进一步验证了 FAM83A 在该信号通路中的作用。此外，Qpcr 结果(图 2(B)~(E))进一步证明，FAM83A 的过表达或敲低影响了其自身以及下游靶基因 CCND1、MYC、AXIN2 的转录水平。上述结果表明，FAM83A 通过抑制 GSK3 β 的活性，使得 β -catenin 降解减少， β -catenin 累积并入核后激活其下游的转录程序，从而促进肿瘤细胞的增殖。

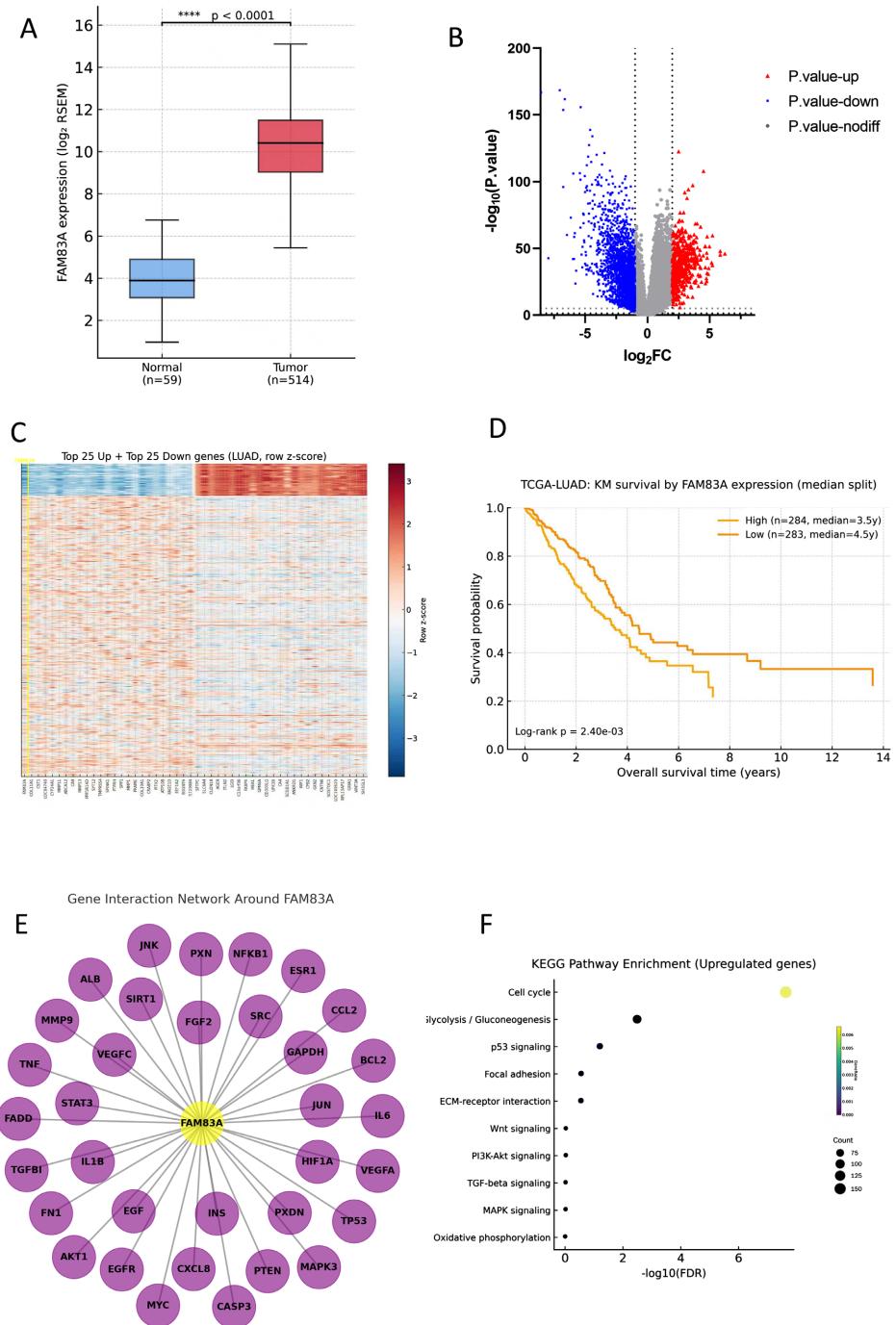


Figure 1. Bioinformatics results suggest that high FAM83A expression in LUAD is associated with poor prognosis
图 1. 生物信息学结果提示 FAM83A 在 LUAD 中的高表达与不良预后相关

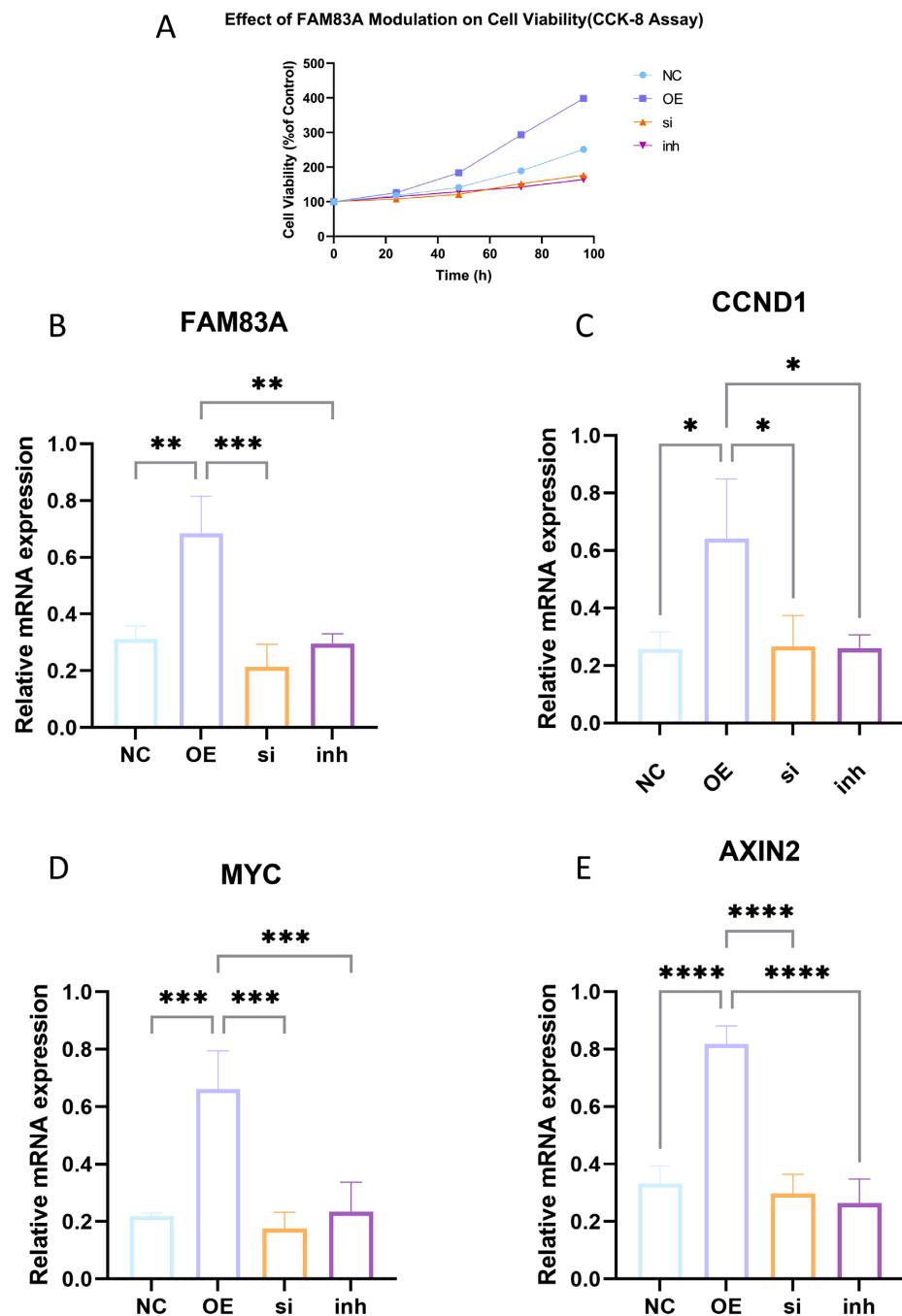


Figure 2. CCK8 and qPCR results suggest that regulating FAM83A expression significantly affects the proliferation and survival of LUAD cells

图 2. CCK8 及 qPCR 结果提示调控 FAM83A 表达显著影响 LUAD 细胞的增殖与存活

3.2.2. FAM83A 通过调控 GSK3 β / β -Catenin 信号轴影响 LUAD 细胞增殖

为了探究 FAM83A 的分子机制，我们分析了其对 GSK3 β / β -catenin 信号通路的影响。Western Blot 结果(图 3)显示，FAM83A 过表达显著增加了抑制性磷酸化 GSK3 β (Ser9)的水平，同时 β -catenin 和其下游靶基因 Cyclin D1 的表达也显著增加($P < 0.01$)。相反，FAM83A 敲低组显示了 GSK3 β 磷酸化水平降低， β -catenin 和 Cyclin D1 的表达减少($P < 0.05$)。这些结果表明，FAM83A 通过抑制 GSK3 β 的活性，促进了

β -catenin 的稳定性，并激活了其下游转录程序。进一步验证了这一机制的通路依赖性，我们使用 GSK3 β 抑制剂(INH)处理细胞，结果显示，INH 处理组在 GSK3 β 磷酸化、 β -catenin 和 Cyclin D1 的表达水平上与 FAM83A 过表达组相似(图 3(E)和图 3(F))。这一结果验证了 FAM83A 通过 GSK3 β / β -catenin 信号通路促进细胞增殖的作用，并且使用 INH 抑制剂的效应与 FAM83A 敲低的结果一致，进一步证明了 FAM83A 在该通路中的核心作用。

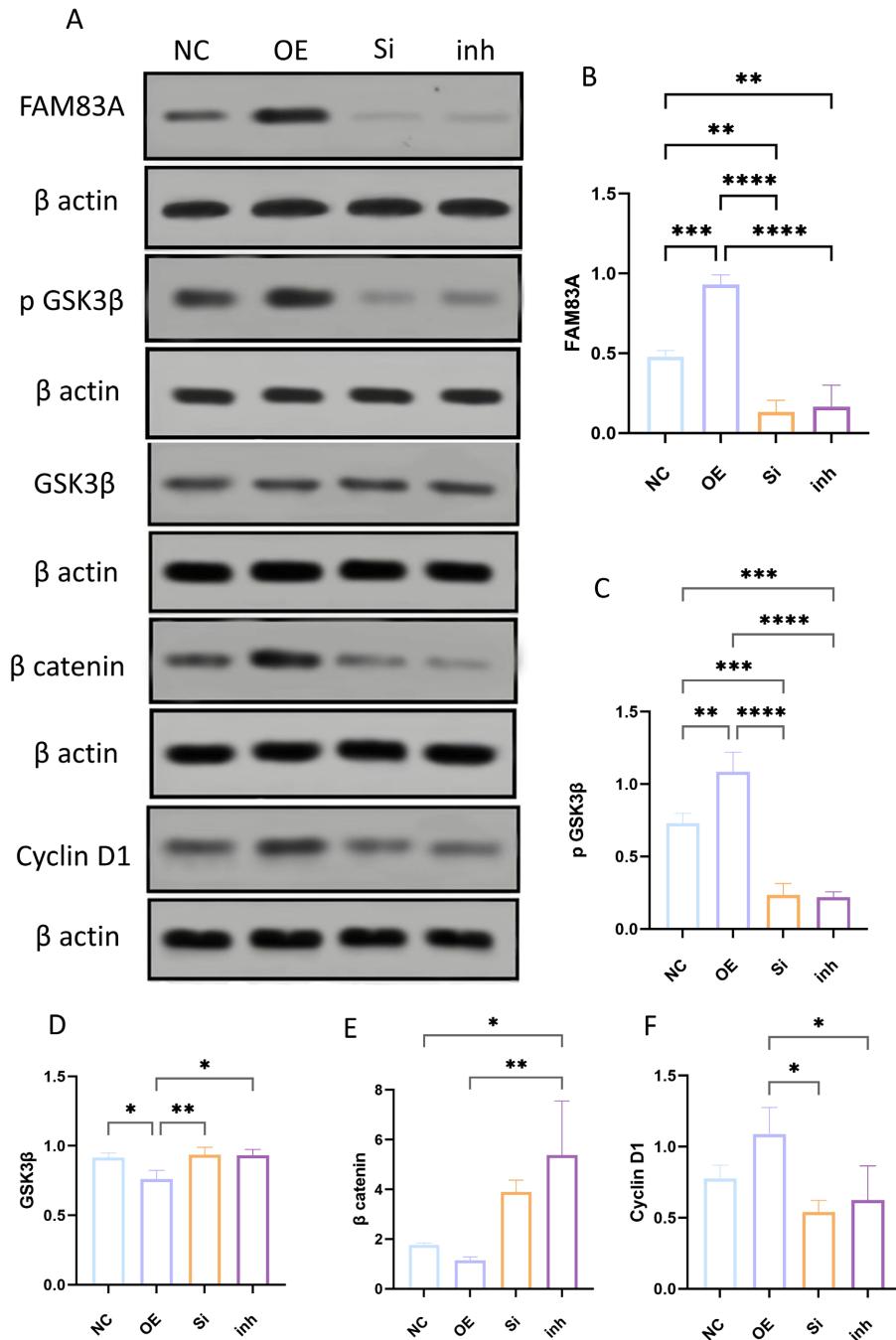


Figure 3. Western blot results suggest that FAM83A affects LUAD cell proliferation by regulating the GSK3 β / β -catenin signaling axis

图 3. Western Blot 结果提示 FAM83A 通过调控 GSK3 β / β -catenin 信号轴影响 LUAD 细胞增殖

3.2.3. FAM83A 增强肺腺癌细胞的侵袭与血管生成潜能

为了探讨 FAM83A 对肺腺癌恶性表型的影响，我们通过 ELISA 检测了细胞培养上清中的基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和血管内皮生长因子(VEGF)的浓度。ELISA 实验结果(图 4)显示，过表达 FAM83A 显著提高了 MMP-9 和 VEGF 的分泌水平，而 FAM83A 敲低或使用 GSK3 β 抑制剂(INH)则抑制了这些因子的表达。具体来说，FAM83A 过表达组的 MMP-9 和 VEGF 的浓度分别比对照组高出约 1.5 倍($P < 0.01$)，而 FAM83A 敲低组则显示出显著的下降。这表明，FAM83A 不仅促进了细胞的增殖，还通过上调 MMP-9 和 VEGF 增强了癌细胞的侵袭和血管生成潜力，从而可能促进肺腺癌的恶性转化。

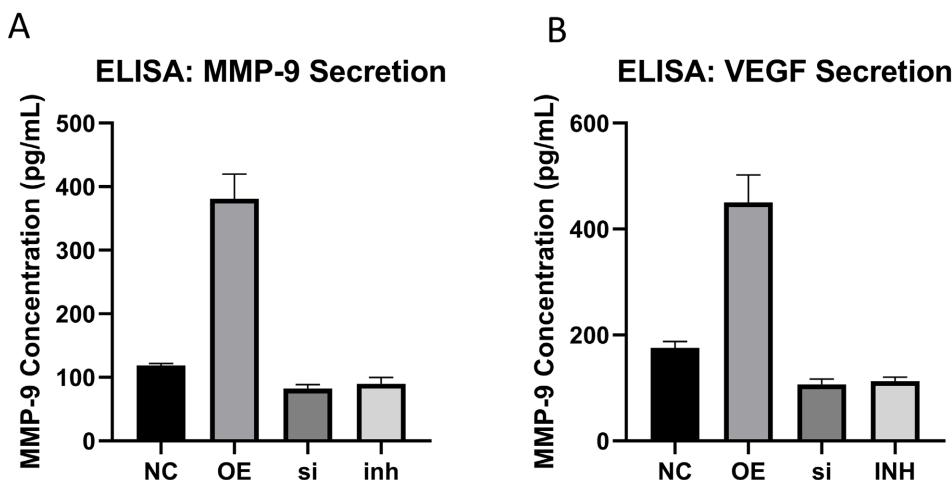


Figure 4. ELISA results suggest that FAM83A enhances the invasion and angiogenic potential of lung adenocarcinoma cells
图 4. ELISA 结果提示 FAM83A 增强肺腺癌细胞的侵袭与血管生成潜能

4. 讨论

本研究发现 FAM83A 是肺腺癌中一个重要的促癌驱动基因，并阐明了其至少部分通过调控 GSK3 β / β -catenin 信号通路发挥作用的机制。利用 TCGA-LUAD 公共数据，我们发现 FAM83A 在肿瘤组织中的表达显著高于邻近正常肺组织，且其高表达与较差的总生存期显著相关。这一临床关联支持了 FAM83A 可作为肺腺癌预后生物标志物的观点，这与既往在非小细胞肺癌(NSCLC)亚型中的报道一致[9] [15] [16]。

我们的富集分析进一步揭示，FAM83A 高表达与经典 Wnt/ β -catenin 通路基因集的激活相关。鉴于 β -catenin 在致癌增殖、干性维持和细胞周期进程(包括下游效应因子如 CCND1)中发挥着重要作用[17]-[19]，我们的研究结果为 FAM83A 过表达与不良临床行为之间提供了一种合理的机制联系。

体外实验中，我们的功能数据强化了这一机制模型：在肺腺癌(LUAD)细胞系中强制过表达 FAM83A 可增加 GSK3 β 抑制性位点(丝氨酸 9)的磷酸化水平，降低 β -catenin 的周转率，提高 β -catenin 蛋白及 CCND1 的表达，从而增强增殖信号传导。相反，siRNA 介导的 FAM83A 敲低可降低 p-GSK3 β 水平，降低总 β -catenin 和 CCND1 的水平，并抑制下游通路。重要的是，用 Wnt/ β -catenin 抑制剂(INH)处理对照(NC)细胞可模拟 FAM83A 敲低的效果，证实 FAM83A 的作用很可能是通过经典的 β -catenin 信号通路介导的。此外，使用 GSK3 β 药理抑制剂(inh)可挽救 FAM83A 敲低表型，提示 FAM83A 作用于 GSK3 β 的上游或与其平行，从而解除 GSK3 β 对 β -catenin 的负调控。综上所述，这些数据有力地支持了以下模型：FAM83A 通过抑制 GSK3 β 活性(通过增加抑制性磷酸化)、稳定 β -catenin 并促进其在细胞核内积累，以及诱导 β -catenin 靶基因(如 Cyclin D1)的表达，从而促进肺腺癌(LUAD)的进展。这表明 FAM83A 是 LUAD 中 GSK3 β / β -catenin 轴上的一个新的调控节点。我们的研究结果与现有文献相符，并对其进行了拓展。例如，

已有研究表明, FAM83A 可通过 Wnt/ β -catenin 和 Hippo 信号通路促进肺癌细胞的增殖和侵袭[20]-[22]。此外, 在肺鳞状细胞癌(LUSC)中, FAM83A 已被证明可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制铁死亡, 再次表明 GSK3 β / β -catenin 的调节[23]。因此, 我们在肺腺癌(LUAD)背景下开展的研究, 通过聚焦 GSK3 β 的调控性磷酸化、下游 β -catenin/Cyclin D1 的调控以及 FAM83A 调控在肺腺癌模型中的功能性后果, 进一步深入揭示了其机制。

从转化医学的角度来看, 我们的研究结果表明, FAM83A 可能既是 LUAD 的预后生物标志物, 也是潜在的治疗靶点。由于 FAM83A 位于 GSK3 β / β -catenin 的上游, 抑制 FAM83A (或其下游通路)可能抑制 β -catenin 驱动的细胞增殖。鉴于 Wnt/ β -catenin 通路抑制剂正在多种癌症中进行研究, 我们的数据显示, 应将 FAM83A 高表达的 LUAD 患者作为 β -catenin/Wnt 通路靶向治疗的候选者进行评估[24]。此外, 恢复或增强 GSK3 β 功能的治疗策略可能对 FAM83A 驱动的肿瘤也具有价值。

尽管已有多个报道指出 FAM83A 与多种肿瘤的发生发展相关, 包括乳腺癌、胰腺癌、头颈癌和肺癌[10][18][23], 但其作用机制仍未完全阐明。既往研究主要集中于 FAM83A 与受体酪氨酸激酶-ERK 信号通路的相互作用以及其作为致癌支架的功能[25][26]。我们的研究结果进一步拓展了现有认知, 揭示了 FAM83A 在肺腺癌(LUAD)中通过 GSK3 β 磷酸化调控 β -catenin 信号通路, 这一机制此前尚未被全面阐述。经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路被认为是肺腺癌增殖、代谢重编程和治疗耐药的关键驱动因素[27][28]。在此背景下, 我们的研究结果表明 FAM83A 作为上游调控因子, 影响 β -catenin 的稳定性, 显著拓展了 FAM83A 生物学机制的图谱。

然而, 需要指出的是, 本研究存在一些局限性。首先, 尽管我们对 TCGA 数据集的分析显示 FAM83A 表达与总生存期之间存在统计学关联, 但这仍然是回顾性观察性研究。未来的前瞻性队列研究以及基于组织芯片的免疫组化验证将有助于增强 FAM83A 在肺腺癌(LUAD)中的预后价值。其次, 我们的机制研究仅限于体外细胞系和生化分析; 仍需进行体内验证(例如, 通过异种移植模型或基因工程小鼠)以证实 FAM83A 在 LUAD 进展中的因果作用。第三, 虽然我们的数据表明 GSK3 β / β -catenin 信号通路是 FAM83A 下游的关键通路, 但 FAM83A 也可能与其他信号通路(例如 PI3K/AKT、ERK、Hippo 通路)相互作用, 而这些通路在本研究中并未涉及[26][29]。并且, 我们未进行更进一步的实验证明 FAM83A 是否与 GSK3 β 或 β -catenin 破坏复合物的其他成员(如 Axin1)存在相互作用。尚未进行拯救实验以证明细胞增殖确实依赖于 β -catenin 信号, 可能后续进行实验进一步验证。第四, 尽管我们的抑制剂研究表明存在通路依赖性, 但具体的分子相互作用——FAM83A 如何导致 GSK3 β 的抑制性磷酸化——仍有待确定(例如, 通过鉴定可能连接 FAM83A 和 GSK3 β 的上游激酶或支架蛋白)。最后, 肺腺癌(LUAD)的异质性(多种驱动基因突变、肿瘤微环境、基因组/表观基因组变异)意味着我们的研究结果能否推广至所有临床 LUAD 病例, 还需要进一步研究。

5. 结论

我们结合临床生物信息学和实验研究发现, FAM83A 通过 GSK3 β / β -catenin 轴促进 LUAD 的进展。FAM83A 高表达提示着更差的预后; 从机制上讲, FAM83A 上调会触发 GSK3 β 的抑制性磷酸化, 稳定 β -catenin, 并激活下游增殖效应因子, 例如细胞周期蛋白 D1。这些发现不仅加深了我们对肺腺癌病理生物学的理解, 而且凸显了 FAM83A 及其调控轴作为潜在生物标志物和治疗靶点的价值。未来有必要开展针对 FAM83A/ β -catenin 信号通路的体内研究和治疗干预。

致 谢

冰宇宙(苏州)生物科技有限公司提供的实验场地和技术指导。

基金项目

2025 年度苏州市科技攻关计划(医疗卫生创新) SYWD2025315。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *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] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [3] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [4] Peng, L., Xia, L., Yang, M., Wen, Y. and Zeng, Q. (2024) Comprehensive Bioinformatics Analysis of Prognosis and Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **16**, 8633-8647. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-1530>
- [5] 徐佳妮, 李轩, 吉幻, 钟旖. FAM83A 在恶性肿瘤中的作用研究进展[J]. 口腔生物医学, 2022, 13(2): 125-129.
- [6] 刘南茜, 陈兴珍, 周策凡, 唐景峰. FAM83 蛋白调控肿瘤发生机制及临床应用研究进展[J]. 生物学杂志, 2021, 38(1): 93-97.
- [7] 朱秋民, 徐岷. FAM83A 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(31): 50-53.
- [8] Hu, H., Wang, F., Wang, M., Liu, Y., Wu, H., Chen, X., *et al.* (2020) FAM83A Is Amplified and Promotes Tumorigenicity in Non-Small Cell Lung Cancer via ERK and PI3K/Akt/mTOR Pathways. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 807-814. <https://doi.org/10.7150/ijms.33992>
- [9] Zheng, Y., Li, Z., Lei, L., Liu, C., Wang, Z., Fei, L., *et al.* (2020) FAM83A Promotes Lung Cancer Progression by Regulating the Wnt and Hippo Signaling Pathways and Indicates Poor Prognosis. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 180. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00180>
- [10] Liu, X., Fu, M., Xia, D., Ji, Z., Hu, N., Leng, Z., *et al.* (2022) Overexpression of FAM83A Is Associated with Poor Prognosis of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Oncology*, **2022**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/8767333>
- [11] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Wnt/β-Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- [12] Song, P., Gao, Z., Bao, Y., Chen, L., Huang, Y., Liu, Y., *et al.* (2024) Wnt/β-Catenin Signaling Pathway in Carcinogenesis and Cancer Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01563-4>
- [13] Xu, J., Zhang, C., Wang, X., Zhai, L., Ma, Y., Mao, Y., *et al.* (2020) Integrative Proteomic Characterization of Human Lung Adenocarcinoma. *Cell*, **182**, 245-261.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.043>
- [14] Zhang, Z., Westover, D., Tang, Z., Liu, Y., Sun, J., Sun, Y., *et al.* (2024) Wnt/β-Catenin Signaling in the Development and Therapeutic Resistance of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 565. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05380-8>
- [15] Ji, H., Song, H., Wang, Z., Jiao, P., Xu, J., Li, X., *et al.* (2021) FAM83A Promotes Proliferation and Metastasis via Wnt/β-Catenin Signaling in Head Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 423. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03089-6>
- [16] Wang, G., Li, X., Yao, Y., Jiang, Z., Zhou, H., Xie, K., *et al.* (2021) FAM83A and FAM83A-AS1 Both Play Oncogenic Roles in Lung Adenocarcinoma. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 297. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12558>
- [17] Zhao, C., Li, X., Zhang, R., Lyu, H., Xiao, S., Guo, D., *et al.* (2024) Sense and Anti-Sense: Role of FAM83A and FAM83A-AS1 in Wnt, EGFR, PI3K, EMT Pathways and Tumor Progression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **173**, Article 116372. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116372>
- [18] Deng, H., Xu, X., Zhang, Y. and Li, Y. (2025) The Complex Role and Molecular Mechanism of Family with Sequence Similarity Genes in Cancer: A Comprehensive Review. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 1443. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03241-4>
- [19] Wu, X., Que, H., Li, Q. and Wei, X. (2025) Wnt/β-Catenin Mediated Signaling Pathways in Cancer: Recent Advances, and Applications in Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02363-1>

- [20] Zhang, M., Huo, C., Jiang, Y., Liu, J., Yang, Y., Yin, Y., et al. (2021) AURKA and FAM83A Are Prognostic Biomarkers and Correlated with Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Smoking Related Lung Adenocarcinoma. *Journal of Cancer*, **12**, 1742-1754. <https://doi.org/10.7150/jca.51321>
- [21] Zhou, C., Zhu, X., Liu, N., Dong, X., Zhang, X., Huang, H., et al. (2023) B-Lymphoid Tyrosine Kinase-Mediated FAM83A Phosphorylation Elevates Pancreatic Tumorigenesis through Interacting with β -Catenin. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01268-5>
- [22] Cai, L., Luo, D., Yao, B., Yang, D.M., Lin, S., Girard, L., et al. (2019) Systematic Analysis of Gene Expression in Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma with a Case Study of FAM83A and FAM83B. *Cancers*, **11**, Article No. 886. <https://doi.org/10.3390/cancers11060886>
- [23] Yuan, W., Liu, W., Huang, H., Chen, X., Zhang, R., Lyu, H., et al. (2024) Screening and Identification of miRNAs Negatively Regulating FAM83A/Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 17394. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67686-3>
- [24] Wang, C., Zhang, J., Wang, H., Chen, R. and Lu, M. (2024) Family with Sequence Similarity 83, Member a (FAM83A) Inhibits Ferroptosis via the Wnt/ β -Catenin Pathway in Lung Squamous Cell Cancer. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 332. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02101-4>
- [25] Tufail, M., Jiang, C.H. and Li, N. (2025) Wnt Signaling in Cancer: From Biomarkers to Targeted Therapies and Clinical Translation. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02306-w>
- [26] Yuan, Y., Hao, L., Huang, J., Zhao, F., Ju, Y., Wang, J., et al. (2024) Promotion of Stem Cell-Like Phenotype of Lung Adenocarcinoma by FAM83A via Stabilization of ErbB2. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 460. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06853-w>
- [27] Zhou, F., Geng, J., Xu, S., Meng, Q., Chen, K., Liu, F., et al. (2019) FAM83A Signaling Induces Epithelial-Mesenchymal Transition by the PI3K/AKT/Snail Pathway in NSCLC. *Aging*, **11**, 6069-6088. <https://doi.org/10.18632/aging.102163>
- [28] Zhang, Y.Y., Ji, H., Liu, X.Y., Guo, R., Zhao, Z.Y., et al. (2025) FAM83A Promotes the Progression and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma via PKM2-Mediated Aerobic Glycolysis. *The FASEB Journal*, **39**, e70796.
- [29] Yu, F., Yu, C., Li, F., Zuo, Y., Wang, Y., Yao, L., et al. (2021) Wnt/ β -Catenin Signaling in Cancers and Targeted Therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 307. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00701-5>