

TIGAR通过调控ROS水平影响黑色素瘤的增殖

李 玮¹, 高学军², 刘育彤¹, 陈云泽¹, 蔡 霞^{1*}

¹青岛大学附属医院整形外科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院甲状腺外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月16日

摘 要

黑色素瘤是起源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤, 具有高侵袭性与高致死率, 全球发病率持续攀升, 已成为严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。本研究通过生物信息学分析筛选获得关键基因TIGAR, 并基于TCGA数据库证实其在黑色素瘤中高表达且与不良预后显著相关。在此基础上, 采用SiRNA介导的基因敲低实验, 进一步探究TIGAR对细胞内ROS水平的调控作用, 并阐明其通过ROS依赖途径影响黑色素瘤细胞增殖的分子机制, 为黑色素瘤的发病机制研究提供新的线索与实验依据。结果显示, TIGAR高表达与患者不良预后显著相关。敲低TIGAR可上调细胞内ROS水平, 抑制黑色素瘤细胞增殖。研究证实, TIGAR在黑色素瘤增殖中起关键调控作用, 为阐明其病理生理机制及开发潜在治疗靶点提供理论依据。

关键词

黑色素瘤, TIGAR, 活性氧

Regulation of Melanoma Proliferation by TIGAR via ROS Level Modulation

Wei Li¹, Xuejun Gao², Yutong Liu¹, Yunze Chen¹, Xia Cai^{1*}

¹Department of Plastic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Thyroid Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Melanoma is a highly malignant tumor originating from melanocytes, characterized by high invasiveness and high mortality. Its global incidence continues to rise, making it one of the malignant tumors that pose a severe threat to human health. In this study, the key gene TIGAR was identified

*通讯作者。

文章引用: 李玮, 高学军, 刘育彤, 陈云泽, 蔡霞. TIGAR 通过调控 ROS 水平影响黑色素瘤的增殖[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3413-3424. DOI: 10.12677/acm.2026.1641604

through bioinformatics analysis, and its high expression in melanoma and significant correlation with poor prognosis were verified based on the TCGA database. Furthermore, gene knockdown mediated by SiRNA was performed to investigate the regulatory effect of TIGAR on intracellular ROS levels, and to clarify the molecular mechanism by which it modulates the proliferation of melanoma cells through a pathway dependent on ROS. These findings provide novel insights and experimental evidence for exploring the pathogenesis of melanoma. The results demonstrated that high TIGAR expression was significantly associated with poor prognosis in patients. Knockdown of TIGAR increased intracellular ROS levels and inhibited the proliferation of melanoma cells. Collectively, this study confirms that TIGAR functions as a key regulator in melanoma proliferation, providing a theoretical basis for elucidating its pathophysiological mechanism and developing potential therapeutic targets.

Keywords

Melanoma, TIGAR, ROS

Copyright © 2026 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

黑色素瘤起源于黑色素细胞，是一类恶性程度高、侵袭性强的皮肤恶性肿瘤，其全球发病率与死亡率呈持续攀升趋势[1]。尽管近年来黑色素瘤的诊疗研究取得了显著进展，但由于缺乏有效的治疗靶点，使其临床治疗面临严峻挑战[2]。早期黑色素瘤以手术切除为主要治疗手段，但该病复发风险高且患者预后不良。尽管分子靶向疗法与免疫检查点抑制剂等免疫疗法的临床应用显著提升了黑色素瘤患者的生存率，然而耐药问题仍是制约临床治疗效果的核心挑战[3]。因此，探索有效的治疗靶点，对于优化临床治疗策略、克服耐药难题具有重要的理论与实践意义。

在肿瘤发生发展及耐药形成的分子机制中，细胞内活性氧(ROS)稳态维持的相关机制受到广泛关注[4][5]。ROS 稳态失衡在黑色素瘤的恶性进展与耐药形成中同样扮演关键角色，其不仅是细胞发挥正常功能的核心前提[6][7]，水平失衡引发的 ROS 异常积累[8]，还可通过诱导氧化损伤影响细胞的生物学行为，更是过早衰老及包括癌症在内的多种疾病发生、进展的重要驱动因素[9][10]。ROS 是细胞代谢过程中产生的关键信号分子，其稳态平衡与肿瘤细胞的生存、增殖及凋亡调控密切相关[11]。正常情况下，细胞通过自身抗氧化系统维持 ROS 的稳态。而肿瘤细胞常异常激活抗氧化通路以下调 ROS 水平，从而获得耐药性[12]。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶是维持细胞内 ROS 稳态的关键，已有研究证明其表达的异常与多种肿瘤耐药的发生相关。因此，ROS 的稳态调控是肿瘤发生与增殖的关键。

TIGAR 作为 ROS 稳态调控通路中的核心调控因子，是 p53 的下游靶基因[13][14]，具有双磷酸酶活性[15]，可通过发挥酶学功能来降低细胞内 ROS 水平。近年来研究发现，TIGAR 还具有显著的抗氧化活性[16]，能够通过上调 GSH-Px、SOD 等抗氧化酶表达、清除细胞内过量 ROS，调控肿瘤迁移、侵袭及转移[17]。已有研究表明，TIGAR 表达上调与慢性淋巴细胞白血病、II~III期结直肠癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌及鼻咽癌等多种癌症患者的不良临床预后密切相关[18]-[22]。鉴于其调控 ROS 稳态的功能，下调 TIGAR 表达被认为是通过诱导 ROS 介导的细胞死亡，进而增强抗肿瘤治疗效果的潜在策略[23]-[25]。这些研究表明 TIGAR 可能通过调控 ROS 稳态参与肿瘤耐药过程，但目前其在黑色素瘤中的表达特征、对

ROS 稳态的调控作用, 以及是否通过影响 ROS 水平参与黑色素瘤的增殖, 尚未明确。

基于上述研究背景, 本研究首先通过临床数据库分析, 明确 TIGAR 在黑色素瘤中的表达差异及临床预后价值, 进而借助 SiRNA 介导的基因敲低技术, 探究 TIGAR 对黑色素瘤细胞 ROS 水平的调控作用及分子机制, 深入分析 TIGAR 通过调控 ROS 稳态对黑色素瘤细胞增殖、凋亡的影响。本研究旨在明确 TIGAR 在黑色素瘤增殖中的关键作用, 为黑色素瘤治疗的临床干预提供新的潜在靶点与实验依据。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

从美国国家生物技术信息中心(NCBI)的基因表达综合数据库(GEO)中检索并下载黑色素瘤(Melanoma)相关的基因表达谱数据集 GSE15605。获取原始表达矩阵及平台探针注释文件后, 使用 R 软件(版本 4.5.1)对数据进行背景校正、 \log_2 转换等预处理。采用 R 语言中的 limma 软件包[26]对正常组织样本与黑色素瘤样本进行差异表达分析。鉴定差异表达基因(DEGs)的阈值严格设定为: 表达倍数变化绝对值($|\log_2FC| > 1.5$), 且统计学显著性 $p < 0.05$ 。

2.2. 基因功能与通路富集分析

为了鉴定 DEGs 潜在的生物学功能及参与的信号传导通路, 本研究利用 R 语言的 clusterProfiler 包和 org.Hs.eg.db 注释数据库, 对 DEGs 进行基因本体论(Gene Ontology, GO)注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。GO 分析涵盖了生物学过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF) [27]。以 $p < 0.05$ 作为显著富集的判定标准, 并利用 ggplot2 包绘制气泡图与条形图进行可视化展示。

2.3. 耐药及线粒体能量代谢相关基因的获取

本研究通过检索公共数据库获取特定的基因集, 抗药相关基因(DRGs): 访问 DRESIS 耐药数据库, 下载与药物抗性分子相关的全局信息数据集(The general information of molecule associated with resistance)。对提取的靶点信息进行数据清洗与去重处理, 构建抗药相关基因集。线粒体能量代谢相关基因(MRGs): 访问 GeneCards 数据库, 以“Mitochondrial Energy Metabolism”作为检索关键词进行检索。为保证基因与该代谢表型的高度相关性, 设定相关性评分(Relevance score) > 0 为过滤阈值, 提取并构建线粒体能量代谢相关基因集。

2.4. 核心基因的鉴定与表达验证

利用 R 语言的 VennDiagram 软件包, 将获得的 DEGs、DRGs 和 MRGs 三个基因集进行取交集处理并绘制韦恩图。三组基因集的重叠部分被鉴定为本研究的核心基因(Hub Genes)。为进一步验证这部分核心基因在黑色素瘤中的表达模式, 提取其在 GSE15605 数据集中的表达矩阵。采用非参数 Wilcoxon 秩和检验(Wilcoxon rank-sum test)或独立样本 t 检验, 比较肿瘤组与正常组间的表达水平差异。使用 R 包 ggpubr 绘制箱线图(Boxplots)进行可视化, $p < 0.05$ 视为具有统计学意义。

2.5. 细胞培养

人黑色素瘤细胞 A375 购自 Procell(中国)。将细胞进行复苏后, 于 37°C 、5% CO_2 的 DMEM 中培养。DMEM 含有 10% FBS、1%青霉素和 1%链霉素。

2.6. SiRNA 转染

将 A375 细胞接种至 6 孔细胞培养板, 置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中孵育 24 小时, 当细胞贴壁融合

度达到 70%~80%时,进行 SiRNA 转染。SiRNA 由 MCE 公司定制合成,其中 TIGAR-SiRNA 的序列为 5'-AUUUUGAUGCAGAUUUUAACCUdTdT-3'和 5'-GUUAAAUCUGCAUCAAUAUCUdTdT-3'。转染的操作参照脂质体高效转染试剂 Lipo3000 的说明书进行,先弃去 6 孔板各孔中的旧培养液,随后按照试剂要求的比例混合 SiRNA 与转染试剂,制备转染复合物并加入细胞孔中。转染 4 小时后,更换为含 10%胎牛血清的 DMEM 完全培养基,继续培养 48 小时后收集细胞,用于后续实验,并通过 Western-blot 评估 TIGAR 敲低的效率。

2.7. 蛋白免疫印迹

提取细胞蛋白样本,使用 RIPA 裂解缓冲液(Elabscience)进行提取,蛋白质浓度使用比色法(BCA)蛋白质测定试剂盒(Elabscience)进行定量。每个样本中的等量蛋白质(20 μ g)经 SDS-PAGE 进行分离,然后电转移至 PVDF 膜(Biosharp)。随后,膜与特定的第一抗体和第二抗体进行孵育。本研究中使用的一抗包括 TIGAR (Proteintech, 22136-1-AP, 1:1000), β -Actin (Elabscience, E-AB-40338, 1:5000)。使用 ECL 检测试剂(Thermo)观察所得的免疫反应条带。使用 ImageJ 软件对蛋白质条带的灰度值进行定量分析。

2.8. ROS 水平检测

采用碧云天活性氧检测试剂盒(S0035S),以 DCFH-DA 为荧光探针检测黑色素瘤细胞内 ROS 水平。将 CM-H2DCFDA 按 1:1000 稀释至终浓度 5 μ M,工作液全程避光配置后对细胞进行探针装载,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟,反复洗涤去除未进入细胞的探针。以 488 nm 为激发波长,通过荧光显微镜检测荧光强度,以荧光强度反映 ROS 水平。

2.9. 细胞增殖实验

采用 CCK8 法对细胞的增殖能力进行检测,将转染后的细胞按每孔 2000 个细胞接种至 96 孔板,分别培养 0、24、48、72 小时后,每孔加入 10 μ L 的 CCK8 溶液,在 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 小时,用酶标仪检测 450 nm 处吸光度值。

3. 结果

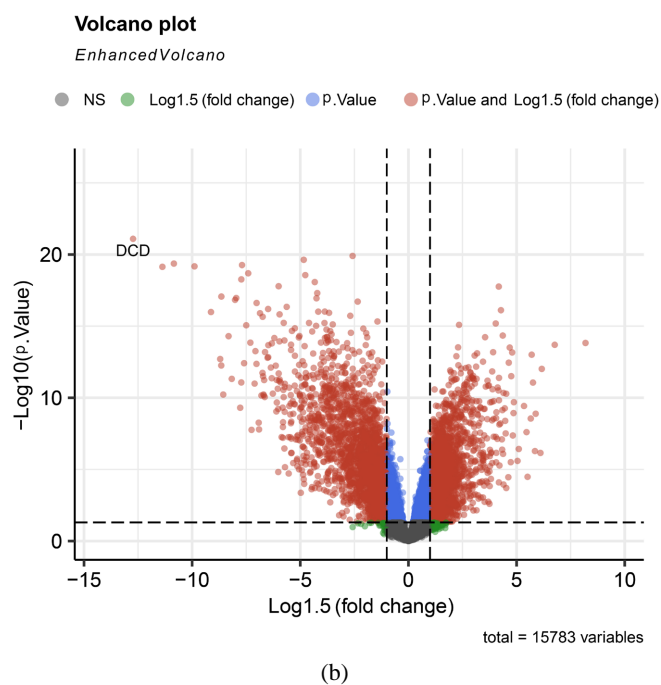
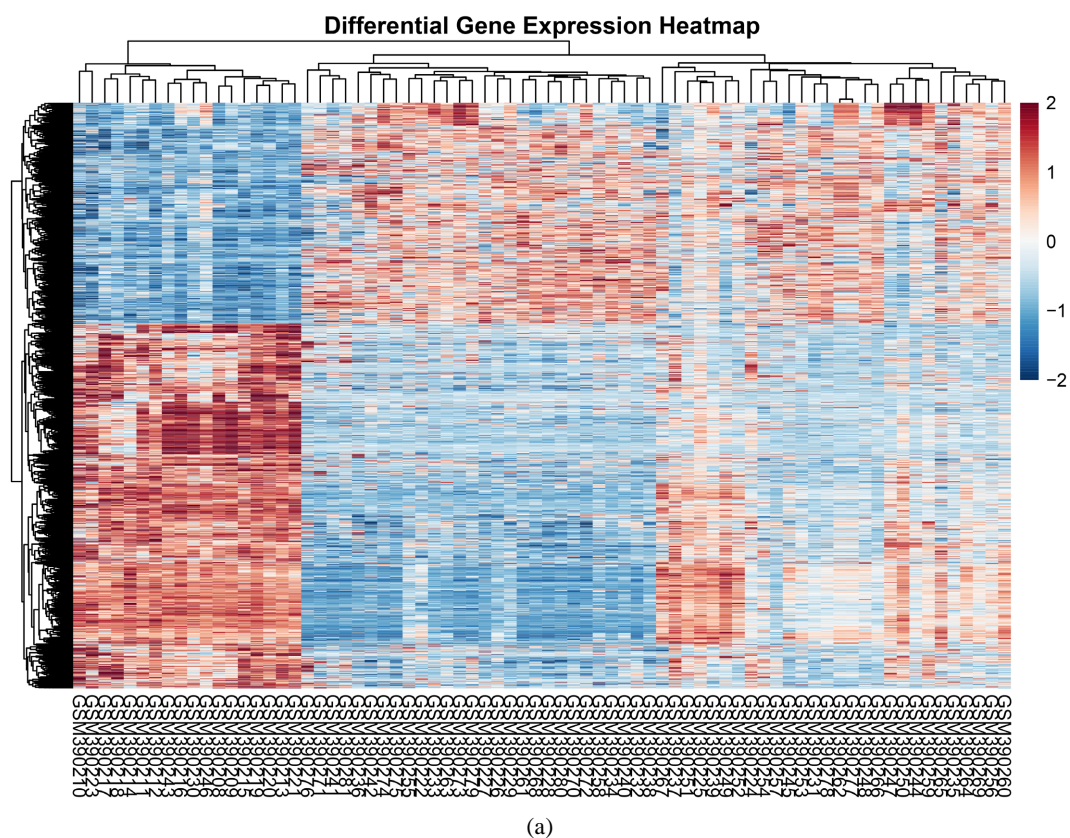
3.1. 差异基因筛选与功能富集分析

为揭示正常样本与肿瘤样本之间的生物学差异,本研究基于 GSE15605 数据集(包含 16 例正常样本、58 例肿瘤样本)开展差异基因表达分析。通过设定统计学显著性阈值进行筛选,最终获得 4225 个差异表达基因(DEGs),其中 2103 个基因上调、2122 个基因下调。使用火山图和热图可视化 DEG (图 1)。

为探究 DEGs 参与的生物学过程及分子功能,本研究对上调与下调 DEGs 分别进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,以明确其核心生物功能与信号通路特征(图 2)。

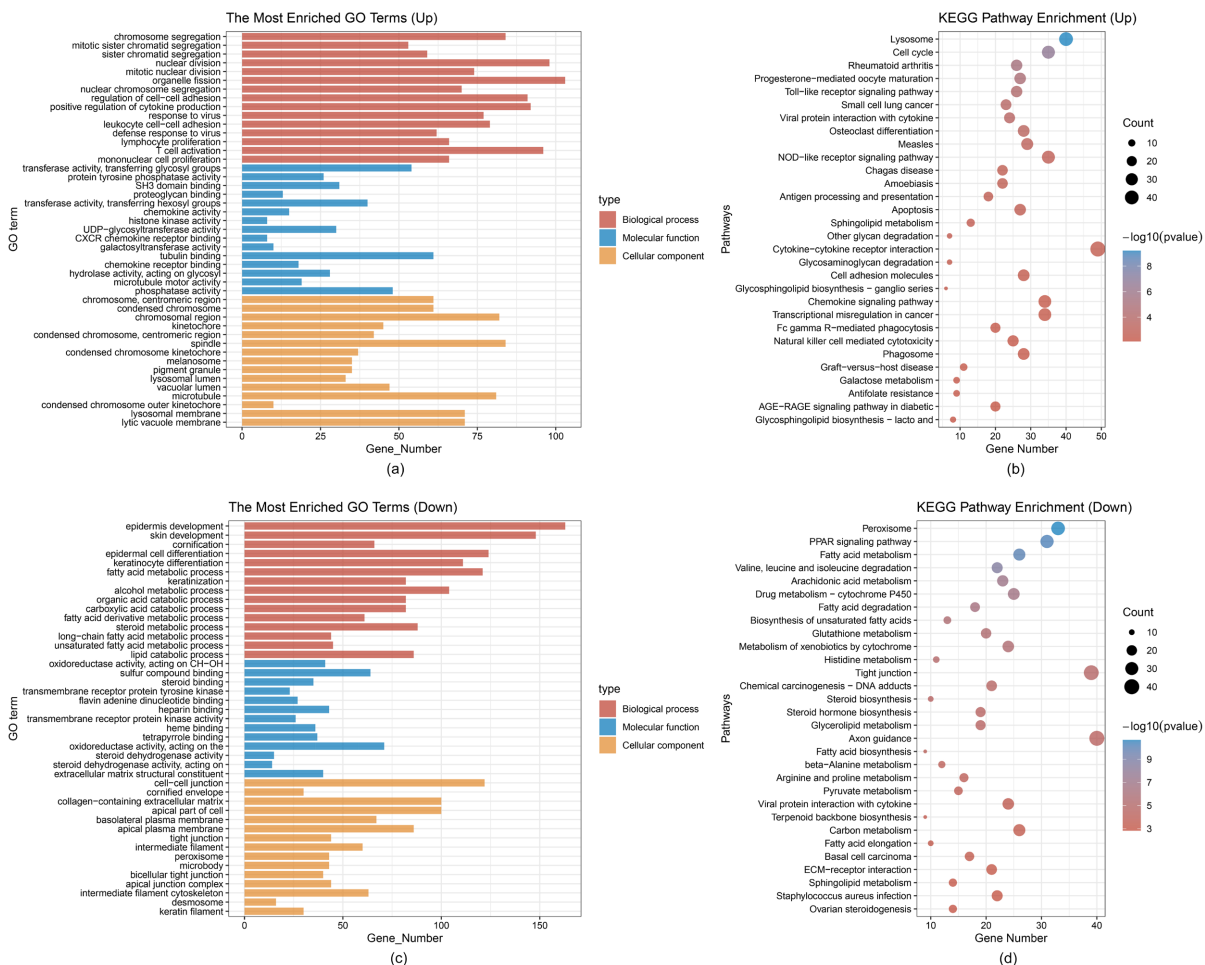
上调 DEGs 基因通过 GO 富集分析结果显示,上调 DEGs 显著富集于细胞分裂与增殖相关的生物学过程,主要包括有丝分裂核分裂、染色体分离、核分裂、姐妹染色单体分离等。KEGG 通路富集分析表明,上调 DEGs 主要集中在细胞周期、Rho 家族 GTP 酶信号通路、小细胞肺癌、胆碱能信号通路等通路,上述通路均与细胞周期调控、肿瘤发生发展的核心过程密切相关。

下调 DEG 通过 GO 基因富集分析,显著富集于皮肤发育、角质化、脂质代谢、细胞黏附等生物学过程。KEGG 通路富集分析结果进一步证实,下调 DEGs 主要参与脂肪酸代谢、ECM-受体相互作用等代谢调控与细胞黏附相关通路,该结果与 GO 富集分析结论高度一致,共同揭示了差异基因在代谢稳态维持与细胞黏附调控中的核心作用。



注: (a)为火山图,显示基于 GSE15605 数据集筛选的 4225 个差异表达基因,其中 2103 个基因表达水平上调,2122 个基因表达水平下调($p < 0.05$)。 (b)为用于比较 16 例正常样本与 58 例黑色素瘤样本之间差异表达基因的表达谱聚类热图($p < 0.05$)。

Figure 1. Analysis of differentially expressed genes (DEGs) between melanoma and normal cells
图 1. 黑色素瘤与正常细胞的差异表达基因(DEGs)分析



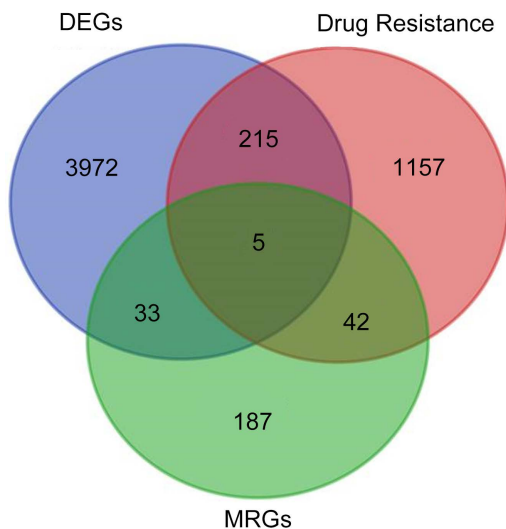
注：(a)为基于显著性上调基因的 GO 富集分析，展示生物过程、分子功能和细胞成分各前 15 个显著富集功能条目柱状图。(b)为基于显著性上调基因的 KEGG 通路富集分析，呈现前 30 个显著富集信号通路的散点图。(c)为基于显著性下调基因的 GO 富集分析，呈现生物过程、分子功能和细胞成分各前 15 个显著富集功能条目柱状图。(d)为基于显著性下调基因的 KEGG 通路富集分析，展示 30 个显著富集信号通路的散点图。

Figure 2. Functional enrichment analysis between melanoma and normal cells
图 2. 黑色素瘤与正常细胞功能富集分析

3.2. 关键候选基因筛选与差异验证

为进一步锁定调控肿瘤发生发展的核心基因，本研究将 DEGs、药物耐药相关基因(Drug Resistance)与代谢相关基因(MRGs)进行交集分析，最终筛选得到 5 个关键候选基因，分别为 TIGAR、NOTCH3、CAT、PKD2、HK2 (图 3)。

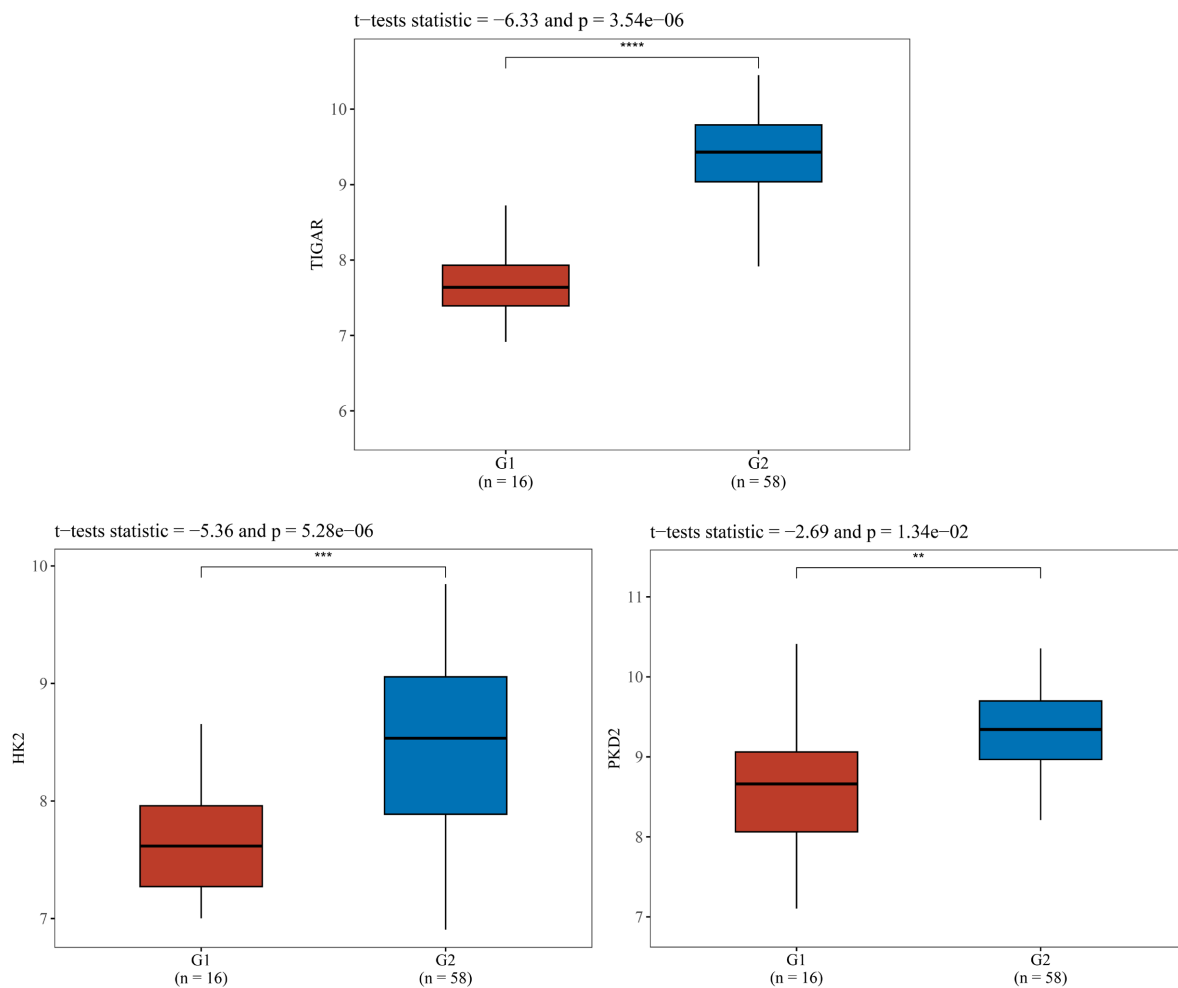
为验证上述关键基因的表达差异，本研究采用独立样本 t 检验，对比其在正常样本(G1, n = 16)与肿瘤样本(G2, n = 58)中的表达水平，并通过箱线图可视化结果(图 4)。分析显示，TIGAR、HK2、PKD2 在肿瘤样本中表达水平显著上调，其中 TIGAR 的 t 检验统计量为-6.33 (p = 3.54e-06)，HK2 的 t 检验统计量为-5.36 (p = 5.28e-06)，PKD2 的 t 检验统计量为-2.69 (p = 1.34e-02)。NOTCH3、CAT 在肿瘤样本中表达水平显著下调，NOTCH3 的 t 检验统计量为 7.11 (p = 1.71e-08)，CAT 的 t 检验统计量为 3.99 (p = 5.25e-04)。上述结果明确了 5 个关键基因在正常与肿瘤样本间的表达差异特征，为后续深入解析其在肿瘤发生发展中的功能机制提供了核心靶点。



5 key gene: TIGAR NOTCH3 CAT PKD2

Figure 3. Screening of hub genes

图 3. Hub 基因筛选



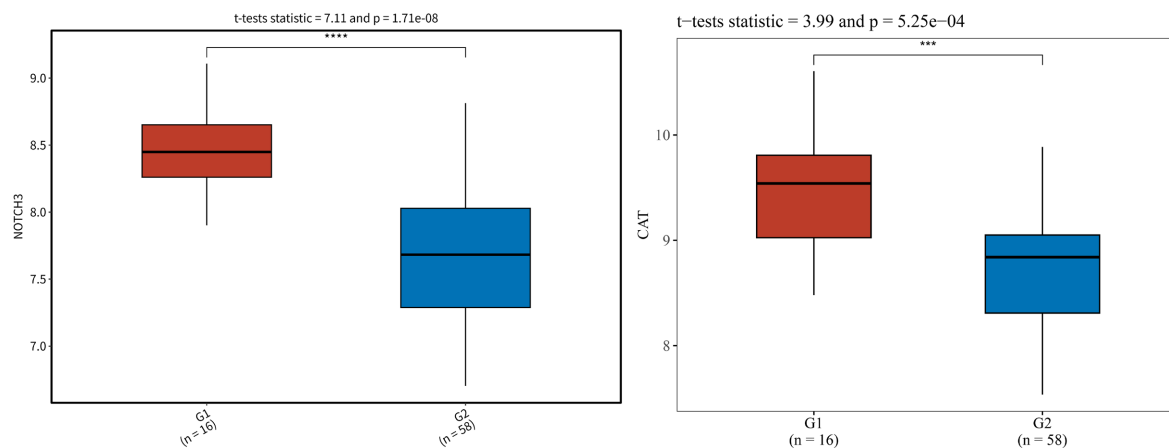


Figure 4. Differential expression analysis of core genes in normal tissues and melanoma
图 4. 核心基因在正常组织与黑色素瘤中的差异表达分析

3.3. 关键候选基因筛选与重点基因选择

通过 DEGs、药物耐药基因与代谢相关基因的交集分析, 筛选出 TIGAR、NOTCH3、CAT、PKD2、HK2 共 5 个关键基因。独立样本 t 检验结合箱线图分析表明, TIGAR、HK2、PKD2 在肿瘤样本中显著高表达。NOTCH3、CAT 在肿瘤样本中显著低表达。

后续重点聚焦 TIGAR 开展深入分析, 因其在两组样本间的表达差异统计学意义极强($p = 3.54e-06$), 且作为调控细胞糖酵解与氧化应激的关键分子, 其功能与富集分析结论契合, 同时与药物耐药相关, 具有潜在临床研究价值。

3.4. TIGAR 敲低效率验证结果

为探究 TIGAR 在黑色素瘤细胞中的生物学功能, 本研究采用 SiRNA 干扰技术靶向下调黑色素瘤 A375 细胞中 TIGAR 的表达。转染完成后, 通过 Western blot 实验对 TIGAR 蛋白的表达水平进行验证。结果如图 5 所示, 与对照组相比, SiRNA 转染组细胞中 TIGAR 蛋白(相对分子质量约 30 kD)的条带灰度值显著降低, 定量分析证实其表达水平呈统计学意义上的显著下调($p < 0.05$)。该结果表明, TIGAR 敲低细胞模型构建成功且干扰效率可靠, 为后续深入开展 TIGAR 相关功能验证实验奠定了坚实基础。

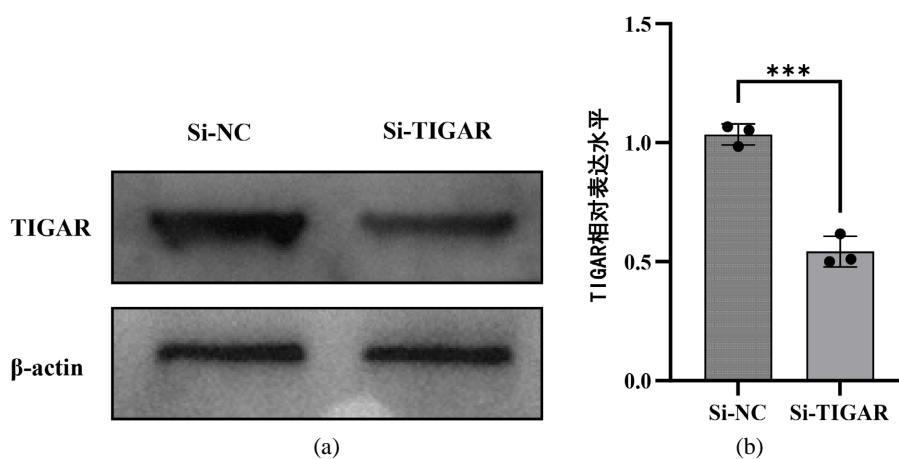


Figure 5. Verification of TIGAR knockdown efficiency by Western blot
图 5. 免疫印迹法验证敲低 TIGAR 效果图

3.5. TIGAR 敲低对黑色素瘤细胞 ROS 水平的影响

为明确 TIGAR 对黑色素瘤细胞内 ROS 稳态的调控作用,在成功构建 TIGAR 敲低细胞模型后,应用 DCFH-DA 荧光探针检测 A375 细胞内总 ROS 水平。结果如图 6 所示,与对照组相比, TIGAR 敲低组黑色素瘤细胞的 ROS 的荧光强度显著升高,荧光信号分布更为密集,定量分析证实两组间 ROS 水平差异具有统计学意义($p < 0.05$)。该结果表明, TIGAR 在黑色素瘤细胞中具有负向调控 ROS 水平的功能,当 TIGAR 表达被下调后,细胞内 ROS 的产生与清除平衡被打破,导致 ROS 的积累增加。

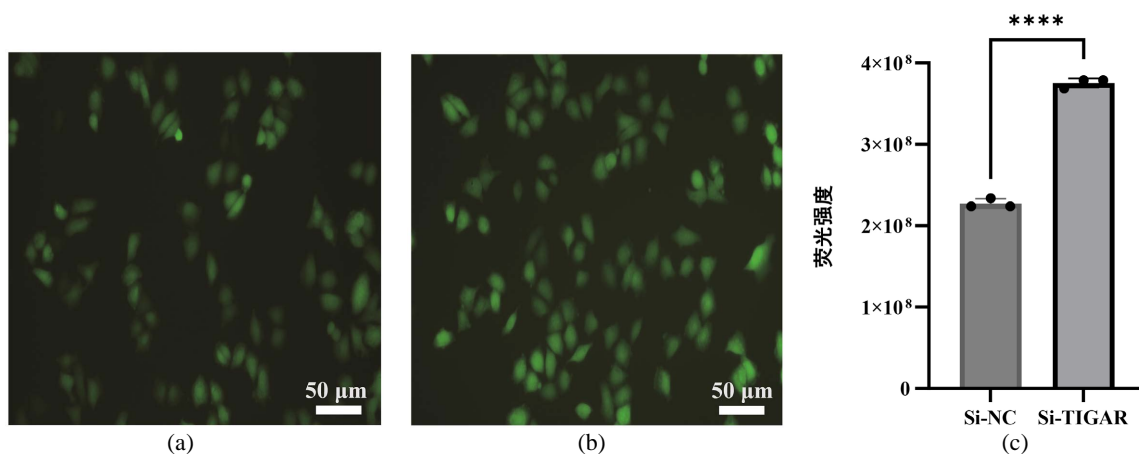


Figure 6. Effect of TIGAR knockdown on ROS level in A375 melanoma cells
图 6. TIGAR 敲低对 A375 黑色素瘤细胞内 ROS 水平的影响图

3.6. TIGAR 敲低对黑色素瘤细胞增殖能力的影响

为明确 TIGAR 对黑色素瘤细胞增殖能力的调控作用,本研究采用 CCK8 法评估 TIGAR 敲低后细胞的增殖活力。实验结果如图 7 所示, TIGAR 敲低组中, A375 细胞的吸光度值显著降低,且在培养不同时间点均呈现一致的下降趋势。结合此前 TIGAR 敲低导致细胞内 ROS 积累的实验结果,上述数据表明 TIGAR 在黑色素瘤细胞增殖过程中发挥关键促进作用,其表达下调可通过 ROS 依赖途径显著抑制黑色素瘤细胞的增殖活性。

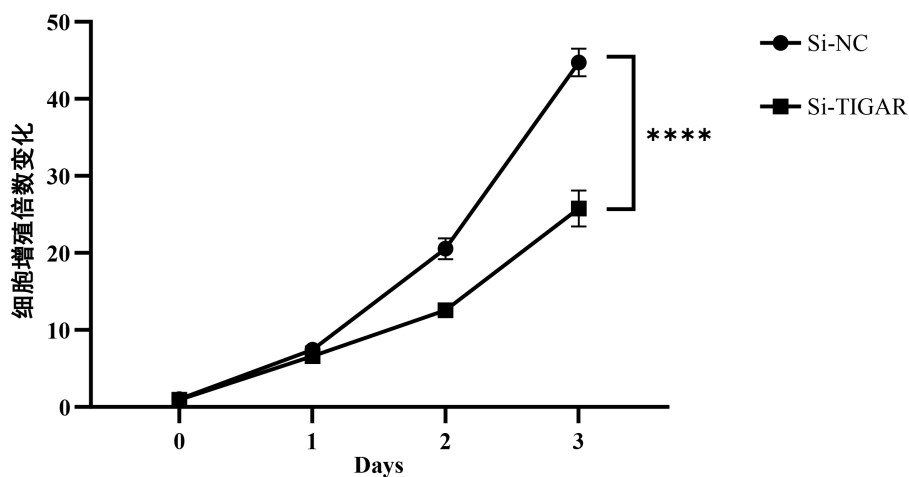


Figure 7. Effect of TIGAR knockdown on the proliferation of A375 melanoma cells
图 7. TIGAR 敲低对 A375 黑色素瘤细胞增殖能力的影响图

4. 讨论

黑色素瘤作为恶性程度最高、致死性最强的皮肤癌类型，虽然在皮肤肿瘤中的占比为 4%，但其引发的死亡病例却占皮肤癌总死亡人数的 80%，且其全球发病率正呈快速上升趋势[28]-[30]。已有研究表明，紫外线照射[31][32]、痣的异常增生[33]、年龄增长[34]等多种因素，均有可能诱发黑色素瘤的发生发展。尽管早期干预可显著提升患者生存率，但目前临床可用的治疗方案仍十分有限，且肿瘤的高度异质性与治疗抵抗问题严重制约疗效，因此挖掘黑色素瘤新的治疗靶点、开发高效的靶向治疗策略已成为当前肿瘤研究的迫切需求[35]。

TIGAR 在恶性肿瘤的发生发展中发挥的作用极其复杂。多项研究证实，TIGAR 在多种实体肿瘤中均呈高表达，可通过调控细胞内 ROS 稳态维持氧化还原平衡，进而促进肿瘤细胞恶性增殖与存活[15][22][36]-[42]。在结直肠癌中，TIGAR 的高表达可通过下调细胞内 ROS 水平、维持细胞 ROS 稳态，进而抑制肿瘤细胞凋亡，促进肿瘤的侵袭与转移进程。敲低 TIGAR 则可导致 ROS 异常升高，显著抑制细胞增殖与克隆形成能力。在宫颈癌细胞中，TIGAR 同样可通过调控氧化还原稳态降低 ROS 水平，维持细胞代谢与存活[43][44]。在氧化应激条件下，敲低 TIGAR 可降低宫颈癌细胞的耐药性，同时抑制细胞增殖活性[45]。为明确 TIGAR 对黑色素瘤 A375 细胞的影响，本研究采用 siRNA 技术敲低 TIGAR 表达。结果显示，与对照组相比，转染组 TIGAR 蛋白表达显著降低，细胞内 ROS 水平升高，细胞增殖能力受到显著抑制，导致 ROS 异常积累，进而抑制细胞增殖，明确 TIGAR 通过调控 ROS 稳态发挥促肿瘤增殖作用。本研究仍存在一定局限性，TIGAR 作为双磷酸酶，可通过调控果糖-2,6-磷酸水平引导代谢流入磷酸戊糖途径(PPP)，进而影响 NADPH、GSH 水平以清除 ROS。本研究仅检测总 ROS 水平，未对 PPP 通量、NADPH/NADP⁺ 比率及 GSH 等关键下游分子进行验证，机制探讨仍存在不足，后续将进一步完善相关代谢分子检测。

5. 结论

综上所述，本研究通过生物信息学分析与体外细胞实验，明确了 TIGAR 在黑色素瘤中的表达特征及调控机制。基于 GSE15605 数据集的差异表达分析，结合耐药、代谢相关基因交集筛选，证明了 TIGAR 是黑色素瘤中显著高表达的核心基因，其表达差异具有显著的统计学意义。利用 siRNA 介导的基因敲低技术构建 TIGAR 低表达的 A375 细胞模型，结果表明 TIGAR 可负向调控黑色素瘤细胞内 ROS 水平，而敲低 TIGAR 会引发细胞内 ROS 异常积累，并显著抑制黑色素瘤细胞增殖。机制上，TIGAR 通过维持 ROS 稳态，进而促进黑色素瘤细胞增殖。本研究阐明了 TIGAR 调控黑色素瘤增殖的机制，证实其可作为黑色素瘤治疗的潜在靶向干预靶点，丰富了黑色素瘤发生发展的病理生理机制研究，为该疾病临床治疗策略的优化提供了实验支撑。

参考文献

- [1] 李卓林, 贾如雪, 吴亚婷, 张胜行, 王水良. 肿瘤转移的分子机制及靶向干预研究新进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志, 2022, 12(1): 51-58.
- [2] Wang, J.Y., Wang, E.B. and Swetter, S.M. (2023) What Is Melanoma? *JAMA*, **329**, Article 948. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24888>
- [3] He, X., Deng, H., Liu, W., Hu, L. and Tan, X. (2024) Advances in Understanding Drug Resistance Mechanisms and Innovative Clinical Treatments for Melanoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **25**, 1615-1633. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01279-0>
- [4] Zhou, X., An, B., Lin, Y., Ni, Y., Zhao, X. and Liang, X. (2023) Molecular Mechanisms of Ros-Modulated Cancer Chemoresistance and Therapeutic Strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article 115036. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115036>

- [5] Fendt, S. and Lunt, S.Y. (2020) Dynamic ROS Regulation by TIGAR: Balancing Anti-Cancer and Pro-Metastasis Effects. *Cancer Cell*, **37**, 141-142. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.01.009>
- [6] Halliwell, B. (2012) Free Radicals and Antioxidants: Updating a Personal View. *Nutrition Reviews*, **70**, 257-265. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x>
- [7] Schieber, M. and Chandel, N.S. (2014) ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, **24**, R453-R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- [8] Murphy, M.P. (2014) Antioxidants as Therapies: Can We Improve on Nature? *Free Radical Biology and Medicine*, **66**, 20-23. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.010>
- [9] Elia, I., Doglioni, G. and Fendt, S. (2018) Metabolic Hallmarks of Metastasis Formation. *Trends in Cell Biology*, **28**, 673-684. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.04.002>
- [10] Teoh, S.T. and Lunt, S.Y. (2018) Metabolism in Cancer Metastasis: Bioenergetics, Biosynthesis, and Beyond. *WIREs Systems Biology and Medicine*, **10**, e1406. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1406>
- [11] Prasad, S., Gupta, S.C. and Tyagi, A.K. (2017) Reactive Oxygen Species (ROS) and Cancer: Role of Antioxidative Nutraceuticals. *Cancer Letters*, **387**, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
- [12] Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M. and Telser, J. (2007) Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **39**, 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- [13] Bensaad, K., Tsuruta, A., Selak, M.A., Vidal, M.N.C., Nakano, K., Bartrons, R., *et al.* (2006) TIGAR, a P53-Inducible Regulator of Glycolysis and Apoptosis. *Cell*, **126**, 107-120. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.05.036>
- [14] Green, D.R. and Chipuk, J.E. (2006) P53 and Metabolism: Inside the Tigar. *Cell*, **126**, 30-32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.032>
- [15] Cheung, E.C., DeNicola, G.M., Nixon, C., Blyth, K., Labuschagne, C.F., Tuveson, D.A., *et al.* (2020) Dynamic ROS Control by TIGAR Regulates the Initiation and Progression of Pancreatic Cancer. *Cancer Cell*, **37**, 168-182.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.012>
- [16] Cheung, E.C., Strathdee, D., Stevenson, D., Coomes, J., Blyth, K. and Vousden, K.H. (2024) Regulation of ROS Signaling by TIGAR Induces Cancer-Modulating Responses in the Tumor Microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2416076121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2416076121>
- [17] Brandl, N., Seitz, R., Sendtner, N., Müller, M. and Gülow, K. (2025) Living on the Edge: ROS Homeostasis in Cancer Cells and Its Potential as a Therapeutic Target. *Antioxidants*, **14**, Article 1002. <https://doi.org/10.3390/antiox14081002>
- [18] Hong, M., Xia, Y., Zhu, Y., Zhao, H., Zhu, H., Xie, Y., *et al.* (2016) Tp53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator Protects from Spontaneous Apoptosis and Predicts Poor Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia Research*, **50**, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.09.013>
- [19] Won, K.Y., Lim, S., Kim, G.Y., Kim, Y.W., Han, S., Song, J.Y., *et al.* (2012) Regulatory Role of P53 in Cancer Metabolism via SCO2 and TIGAR in Human Breast Cancer. *Human Pathology*, **43**, 221-228. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.021>
- [20] Al-Khayal, K., Abdulla, M., Al-Obeed, O., Kattan, W.A., Zubaidi, A., Vaali-Mohammed, M., *et al.* (2016) Identification of the Tp53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator in Various Stages of Colorectal Cancer Patients. *Oncology Reports*, **35**, 1281-1286. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4494>
- [21] Zhao, M., Fan, J., Liu, Y., Yu, Y., Xu, J., Wen, Q., *et al.* (2015) Oncogenic Role of the Tp53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator in Nasopharyngeal Carcinoma through NF- κ B Pathway Modulation. *International Journal of Oncology*, **48**, 756-764. <https://doi.org/10.3892/ijco.2015.3297>
- [22] Liu, J., Lu, F., Gong, Y., Zhao, C., Pan, Q., Ballantyne, S., *et al.* (2018) High Expression of Synthesis of Cytochrome C Oxidase 2 and Tp53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator Can Predict Poor Prognosis in Human Lung Adenocarcinoma. *Human Pathology*, **77**, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.12.029>
- [23] Feng, Y., Meng, Y., Zhang, M., Ying, Y., Yao, Y. and Li, D. (2025) TIGAR Inhibits Glucose-Metabolism and Cisplatin-Chemosensitivity in Human Lung Cancer Cells. *Discover Oncology*, **16**, Article 1420. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03274-9>
- [24] Peña-Rico, M.A., Calvo-Vidal, M.N., Villalonga-Planells, R., Martínez-Soler, F., Giménez-Bonafé, P., Navarro-Sabaté, À., *et al.* (2011) TP53 Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator (TIGAR) Knockdown Results in Radiosensitization of Glioma Cells. *Radiotherapy and Oncology*, **101**, 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.07.002>
- [25] Maddocks, O.D.K., Athineos, D., Cheung, E.C., Lee, P., Zhang, T., van den Broek, N.J.F., *et al.* (2017) Modulating the Therapeutic Response of Tumours to Dietary Serine and Glycine Starvation. *Nature*, **544**, 372-376. <https://doi.org/10.1038/nature22056>
- [26] Ritchie, M.E., Phipson, B., Wu, D., Hu, Y., Law, C.W., Shi, W., *et al.* (2015) Limma Powers Differential Expression

- Analyses for RNA-Sequencing and Microarray Studies. *Nucleic Acids Research*, **43**, e47-e47. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv007>
- [27] Ashburner, M., Ball, C.A., Blake, J.A., Botstein, D., Butler, H., Cherry, J.M., *et al.* (2000) Gene Ontology: Tool for the Unification of Biology. *Nature Genetics*, **25**, 25-29. <https://doi.org/10.1038/75556>
- [28] Rojas, K.D., Perez, M.E., Marchetti, M.A., Nichols, A.J., Penedo, F.J. and Jaimes, N. (2022) Skin Cancer: Primary, Secondary, and Tertiary Prevention. Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **87**, 271-288. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.01.053>
- [29] Perez, M., Abisaad, J.A., Rojas, K.D., Marchetti, M.A. and Jaimes, N. (2022) Skin Cancer: Primary, Secondary, and Tertiary Prevention. Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **87**, 255-268. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.066>
- [30] Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Vaccarella, S., Meheus, F., *et al.* (2022) Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology*, **158**, 495-503. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>
- [31] Sample, A. and He, Y. (2018) Mechanisms and Prevention of UV-Induced Melanoma. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, **34**, 13-24. <https://doi.org/10.1111/phpp.12329>
- [32] Gilchrest, B.A., Eller, M.S., Geller, A.C. and Yaar, M. (1999) The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. *New England Journal of Medicine*, **340**, 1341-1348. <https://doi.org/10.1056/nejm199904293401707>
- [33] Naimy, S., Sølberg, J.B.K., Kuczek, D.E., Løvendorf, M.B., Bzorek, M., Litman, T., *et al.* (2024) Comparative Quantitative Proteomic Analysis of Melanoma Subtypes, Nevus-Associated Melanoma, and Corresponding Nevi. *Journal of Investigative Dermatology*, **144**, 1608-1621.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.12.011>
- [34] Bertolotto, C. (2024) Mechanisms of Melanoma Aggressiveness with Age. *Nature Aging*, **4**, 287-288. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00574-7>
- [35] Li, A., Gong, Z., Long, Y., Li, Y., Liu, C., Lu, X., *et al.* (2025) Lactylation of LSD1 Is an Acquired Epigenetic Vulnerability of BRAFi/Meki-Resistant Melanoma. *Developmental Cell*, **60**, 1974-1990.e11. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2025.02.016>
- [36] Qian, S., Li, J., Hong, M., Zhu, Y., Zhao, H., Xie, Y., *et al.* (2016) TIGAR Cooperated with Glycolysis to Inhibit the Apoptosis of Leukemia Cells and Associated with Poor Prognosis in Patients with Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0360-4>
- [37] Cheung, E.C., Athineos, D., Lee, P., Ridgway, R.A., Lambie, W., Nixon, C., *et al.* (2013) TIGAR Is Required for Efficient Intestinal Regeneration and Tumorigenesis. *Developmental Cell*, **25**, 463-477. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.05.001>
- [38] Ko, Y., Domingo-Vidal, M., Roche, M., Lin, Z., Whitaker-Menezes, D., Seifert, E., *et al.* (2016) Tp53-Inducible Glycolysis and Apoptosis Regulator (TIGAR) Metabolically Reprograms Carcinoma and Stromal Cells in Breast Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 26291-26303. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.740209>
- [39] Liu, Z., Wu, Y., Zhang, Y., Yuan, M., Li, X., Gao, J., *et al.* (2019) TIGAR Promotes Tumorigenesis and Protects Tumor Cells from Oxidative and Metabolic Stresses in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 1258. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01258>
- [40] Huang, S., Yang, Z., Ma, Y., Yang, Y. and Wang, S. (2017) Mir-101 Enhances Cisplatin-Induced DNA Damage through Decreasing Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Levels by Directly Repressing Tp53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator Expression in Prostate Cancer Cells. *DNA and Cell Biology*, **36**, 303-310. <https://doi.org/10.1089/dna.2016.3612>
- [41] Mu, Y., Wang, Q., Tan, L., Lin, L. and Zhang, B. (2020) Microrna-144 Inhibits Cell Proliferation and Invasion by Directly Targeting TIGAR in Esophageal Carcinoma. *Oncology Letters*, **19**, 3079-3088. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11420>
- [42] Wei, M., Peng, J., Wu, P., Chen, P., Yang, H., Cui, Y., *et al.* (2018) Prognostic Value of TIGAR and LC3B Protein Expression in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **10**, 5605-5616. <https://doi.org/10.2147/cmar.s175501>
- [43] Tang, J., Chen, L., Qin, Z. and Sheng, R. (2021) Structure, Regulation, and Biological Functions of TIGAR and Its Role in Diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1547-1555. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00588-y>
- [44] Yu, H., Xie, J., Li, B., Sun, Y., Gao, Q., Ding, Z., *et al.* (2015) TIGAR Regulates DNA Damage and Repair through Pentosephosphate Pathway and Cdk5-ATM Pathway. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 9853. <https://doi.org/10.1038/srep09853>
- [45] Yapindi, L., Hernandez, B.Y. and Harrod, R. (2021) siRNA-Inhibition of TIGAR Hypersensitizes Human Papillomavirus-Transformed Cells to Apoptosis Induced by Chemotherapy Drugs that Cause Oxidative Stress. *Journal of Antivirals & Antiretrovirals*, **13**, Article No. 223.