

驱动蛋白KIF23在恶性肿瘤中的研究进展

何 郡^{1*}, 孙文忠^{2#}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²广西科技大学医学部, 广西 柳州

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月8日; 发布日期: 2026年5月18日

摘 要

KIF23作为kinesin-6家族核心成员, 通过调控胞质分裂和信号通路重编程在恶性肿瘤发生发展中发挥关键作用。本综述系统阐述了KIF23的分子机制, 聚焦KIF23在多种实体瘤中的异常高表达及其与患者预后的显著相关性, 论证其作为新兴治疗靶点的潜力。同时, 深入探讨靶向KIF23的小分子抑制剂开发、耐药机制及联合免疫治疗的策略挑战, 为未来转化研究提供理论依据。最后强调非编码RNA介导的KIF23调控网络在肿瘤微环境重塑中的前沿进展, 指明跨学科研究对突破临床瓶颈的重要性。

关键词

驱动蛋白KIF23, 恶性肿瘤, 分子机制, 靶向治疗, 肿瘤微环境

Research Progress of Kinesin KIF23 in Malignant Tumors

Jun He^{1*}, Wenzhong Sun^{2#}

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Medical School, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou Guangxi

Received: April 14, 2026; accepted: May 8, 2026; published: May 18, 2026

Abstract

KIF23, a core member of the kinesin-6 family, exerts pivotal functions in malignant tumorigenesis and progression through orchestrating cytokinesis and signal transduction pathway reprogramming. This review systematically delineates the molecular mechanisms underlying KIF23 activity,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 何郡, 孙文忠. 驱动蛋白 KIF23 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1331-1339.

DOI: 10.12677/acm.2026.1651934

with particular emphasis on its aberrant overexpression across diverse solid malignancies and the significant correlation with patient prognosis, substantiating its emerging potential as a therapeutic target. Furthermore, we critically examine the developmental landscape of small-molecule inhibitors targeting KIF23, elucidate underlying resistance mechanisms, and address strategic challenges in combinatorial immunotherapeutic approaches, thereby furnishing theoretical foundations for future translational investigations. Finally, we highlight frontier advances in non-coding RNA-mediated regulatory networks of KIF23 within tumor microenvironment remodeling, underscoring the imperative of interdisciplinary research in surmounting clinical bottlenecks.

Keywords

Kinesin KIF23, Malignant Tumors, Molecular Mechanisms, Targeted Therapy, Tumor Microenvironment

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

恶性肿瘤的进展与细胞分裂失调和基因组不稳定性密切相关, 驱动蛋白超家族(KIFs)因其调控有丝分裂的核心功能成为近年研究热点。其中, KIF23 (Kinesin Family Member 23)作为 kinesin-6 亚家族成员, 通过精确操控胞质分裂晚期进程, 维持细胞分裂保真度。其分子机制依赖于保守的 N 端马达结构域介导的微管运动能力、中央柄区二聚化及 C 端尾部特异性募集效应蛋白, 进而激活 RhoA-ECT2 信号轴完成胞质分裂[1]。KIF23 的功能紊乱不仅导致多倍体细胞积累, 更通过转录重编程和信号通路交叉对话驱动恶性转化。在食管鳞癌、甲状腺未分化癌等侵袭性肿瘤中, KIF23 被证实通过稳定 β -catenin 核转位激活 Wnt 通路, 诱导上皮-间质转化(EMT)和代谢适应性增强[2]。近期多中心临床研究进一步揭示, KIF23 在肺腺癌、直肠癌及骨肉瘤组织中显著高表达, 且与患者生存期缩短和化疗耐药显著相关[2][3]。尽管其治疗潜力初现端倪, 但 KIF23 抑制剂的体内选择性、脱靶效应及与免疫微环境的互作机制仍有待深入解析。

2. 驱动蛋白 KIF23 的分子机制及在恶性肿瘤中的作用

2.1. 驱动蛋白 KIF23 的分子机制

KIF23 (Kinesin Family Member 23)属于驱动蛋白(kinesin)超家族, 具体为 Kinesin-6 家族成员, 也被称为 MKLP1 (Mitotic Kinesin-Like Protein 1)。该基因编码的蛋白质是一种微管依赖性运动蛋白, 主要参与细胞有丝分裂过程中的关键步骤, 如纺锤体组装、染色体分离和胞质分裂。从结构上看, KIF23 包含保守的 N 端马达结构域(motor domain), 该结构域具备 ATP 酶活性及微管结合能力, 为 KIF23 沿微管正极运动提供机械力; 中央柄区(stalk domain)介导二聚化; C 端尾部则特异性识别并与下游效应蛋白相互作用, 形成功能性复合物[4][5]。其核心功能体现在作为中央纺锤体(central spindle)和中间体(midbody)的组装引擎。在细胞有丝分裂后期, KIF23 与相关蛋白如 Rho GTP 酶激活蛋白(MgcRacGAP)和细胞分裂周期蛋白(CYK4)形成异源四聚体复合物 CENTRAL SPINDLE COMPLEX, 该复合物在纺锤体赤道板区域富集, 通过其马达活性将抗平行微管束紧, 为后续收缩环的形成提供空间定位信号和结构支架[6]。尤为关键的是, KIF23 通过募集并激活小 GTP 酶 RhoA 的上游调控因子——Rho 鸟苷酸交换因子(RhoGEF) ECT2 至分裂沟。ECT2 激活 RhoA, 进而触发其下游效应分子 Rho-associated kinase (ROCK)和肌球蛋白 II (myosin II)

的磷酸化级联反应, 最终驱动肌动球蛋白收缩环的组装与收缩, 完成两个子细胞的物理分离[7]。若此过程受阻, 将导致多倍体细胞产生, 成为基因组不稳定性的重要来源。

KIF23 的表达与活性受到严格的细胞周期依赖性调控。其转录受细胞周期基因同源区(Cell cycle genes Homology Region, CHR)启动子元件的控制。在 G1/S 期, 多细胞肿瘤抑制复合物 DREAM (DP, RB-like, E2F4 and MuvB)结合 CHR 元件, 抑制 KIF23 转录; 进入 G2/M 期后, DREAM 复合物解离, MMB 复合物(Myb-MuvB)取而代之并结合该位点, 协同转录因子 FOXM1, 驱动 KIF23 在分裂期特异性高表达[8]。这种精确的时空调控确保了 KIF23 仅在细胞分裂的特定窗口期发挥功能, 避免非分裂期异常活化带来的潜在风险。此外, 翻译后修饰如磷酸化、泛素化及近期揭示的去琥珀酰化(desuccinylation)也精细调控其定位、稳定性和活性。例如, 在神经发育中, KIF23 对维持神经干/祖细胞池稳态至关重要, 其功能失调会导致皮质发育异常[9]。而在肿瘤背景下, KIF23 的表达常因上游调控失常而过表达。近期研究揭示 SIRT7 可通过去琥珀酰化修饰 KIF23 蛋白, 增强其稳定性, 促进甲状腺未分化癌细胞增殖与迁移[6], 这为理解 KIF23 在肿瘤中的异常活化提供了新的分子视角。综上, KIF23 的分子机制是一个受多层次精密调控的动态过程, 其核心在于确保胞质分裂的保真性, 其失调则直接为细胞恶性转化埋下伏笔。

2.2. 驱动蛋白 KIF23 在恶性肿瘤中的作用

2.2.1. KIF23 促进肿瘤恶性进展的分子机制

驱动蛋白 KIF23 的异常表达及其功能紊乱已被广泛证实与多种恶性肿瘤的发生、发展、侵袭转移及治疗抵抗密切相关, 其促癌作用主要通过干扰细胞分裂保真性、激活关键致癌信号通路以及介导细胞死亡抵抗等机制实现。在细胞增殖层面, KIF23 的过表达普遍存在于多种实体瘤和血液肿瘤中。在肝细胞癌(HCC)中, KIF23 变异体 1 (variant 1)的表达显著升高, 并被证实是独立于传统临床病理参数的预后不良因子, 其高表达与更高的肿瘤复发风险和更短的总生存期显著相关[10]。机制上, KIF23 通过破坏正常的有丝分裂进程, 导致染色体错误分离和胞质分裂失败, 诱发非整倍体(aneuploidy)和基因组不稳定性(genomic instability), 为肿瘤细胞提供持续的进化动力和异质性基础[5] [11]。在结直肠癌中, KIF23 在癌组织中的表达显著高于癌旁组织, 且其表达水平与肿瘤转移、血清 CEA 及 CA199 水平呈正相关性。功能缺失实验可显著抑制结直肠癌 RKO 细胞的增殖和迁移能力, 其机制涉及经典肿瘤抑制通路 p53 的再激活: KIF23 下调导致 MDM2 蛋白表达降低, 进而稳定 p53 蛋白并上调其下游靶点 p21, 诱导细胞周期阻滞[7]。

在促进肿瘤侵袭转移方面, KIF23 的核心作用之一是驱动上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)。如在三阴性乳腺癌(TNBC)中, KIF23 过表达通过下调上皮标志物 E-cadherin、上调间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin, 显著增强癌细胞的迁移和侵袭能力[12]。同样, 在甲状腺未分化癌(ATC)这一最具侵袭性的人类恶性肿瘤之一的研究中, KIF23 被证实是调控细胞活力的关键分子。抑制 KIF23 可显著降低 ATC 细胞的迁移和侵袭潜能[6]。其促转移机制与关键致癌信号通路的异常激活紧密交织。尤为突出的是 KIF23 对 Wnt/ β -catenin 通路的调控。研究表明, 在乳腺癌中, KIF23 通过稳定并促进 β -catenin 核转位, 激活其下游靶基因, 进而驱动细胞增殖和 EMT 进程[13]。在 ATC 中, KIF23 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号赋予癌细胞对铁死亡(ferroptosis)——一种铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡形式——的抵抗能力。机制上, KIF23 过表达上调 GPX4 并降低脂质过氧化标志物 MDA 和 LPO 水平, 增强细胞的氧化应激抵抗能力; 而阻断 Wnt/ β -catenin 通路则可部分逆转 KIF23 介导的铁死亡抵抗[6]。

在治疗抵抗, 尤其是化疗耐药领域, KIF23 的作用日益受到重视。作为驱动蛋白家族介导化疗耐药的典型代表, KIF23 被明确列为通过抑制凋亡途径导致耐药的机制之一[5]。在肝癌中, KIF23 与另一驱动蛋白 KIF14 共同作用, 协同增强肿瘤细胞对索拉非尼(sorafenib)和顺铂(cisplatin)的耐药性[4]。KIF23 介导的耐药性与多种因素相关: 一方面, 其促分裂和抗凋亡活性直接维持了肿瘤细胞在药物压力下的存活;

另一方面, 通过激活 Wnt/ β -catenin 等促生存通路, 间接增强细胞对化疗药物诱导损伤的修复能力及对死亡的抵抗。此外, KIF23 在肿瘤干细胞(CSCs)或类干细胞亚群中可能发挥维持干性及耐药表型的作用, 与肿瘤复发紧密关联[11]。综上, KIF23 通过多维度、多层次的机制推动恶性肿瘤的恶性进展和耐药形成, 使其成为极具潜力的预后生物标志物和新兴治疗靶点。

2.2.2. 驱动蛋白 KIF23 的系统调控模型

基于现有研究, KIF23 作为驱动蛋白家族成员, 在肿瘤中构建了一个跨越 Wnt 信号、铁死亡抵抗及 EMT 进程的系统性调控网络。核心机制表现为: KIF23 通过激活 Wnt/ β -catenin 通路(稳定 β -catenin 并上调 c-Myc), 直接增强癌细胞对铁死亡的抵抗能力。实验证实, KIF23 基因沉默可降低 β -catenin 活性, 同时增加铁死亡诱导剂 erastin 的敏感性; 反之, KIF23 过表达通过促进 GPX4 (谷胱甘肽过氧化物酶 4)和 FSP1 (铁死亡抑制蛋白 1)等关键因子的表达, 抑制脂质过氧化积累, 形成 Wnt 通路与铁死亡抵抗的因果链条[6]。KIF23 还通过 TAZ-TEAD2 轴调控 EMT 进程: TAZ-TEAD2 复合物被 KIF23 激活后, 上调 CTGF、CYR61 等靶基因, 进而促进 Slug、Snail 等 EMT 转录因子的表达, 加速细胞迁移和侵袭[6]。该轴与 Wnt 通路存在协同效应—— β -catenin 入核后与 TEAD2 结合, 共同激活 EMT 相关基因; 而 EMT 进程中的代谢重编程(如脂质代谢重塑)又进一步维持 KIF23 介导的铁死亡抵抗[6]。此外, 表观遗传修饰(如环状 RNA 对 KIF23 启动子的调控)及翻译后修饰(如激酶对 KIF23 磷酸化的调节)共同精细调控该网络的功能层次。在治疗层面, KIF23 驱动的网络模型导致化疗耐药: 一方面通过 PI3K/Akt 通路抑制凋亡, 另一方面通过 β -catenin-GPX4 轴增强铁死亡抵抗。联合靶向策略如 Wnt 抑制剂 NTZ 协同铁死亡诱导剂 erastin, 可显著逆转耐药性, 为克服肿瘤治疗抵抗提供了新方向。

3. 驱动蛋白 KIF23 作为恶性肿瘤治疗靶点的潜力

3.1. KIF23 调控肿瘤恶性表型的分子机制

KIF23 通过精确调控胞质分裂过程在恶性肿瘤发生发展中发挥关键作用(见表 1)。在细胞有丝分裂末期, KIF23 通过其 N 端马达结构域与微管结合, 介导中心纺锤体组装并形成中体结构, 最终完成两个子细胞的物理分离[14]-[16]。这一过程的失调将直接导致多倍体细胞形成, 促进基因组不稳定性。Takahashi 等早期研究证实, 在神经胶质瘤模型中沉默 KIF23 可诱导胞质分裂失败, 引发 G2/M 期阻滞并显著抑制肿瘤增殖, 证实其在维持肿瘤细胞周期进程中具有不可替代的功能[17]。KIF23 的功能远超出细胞分裂范畴, 其通过调控多条致癌信号通路塑造肿瘤恶性表型。在食管鳞癌中, Xu 等研究发现 KIF23 通过稳定 β -catenin 蛋白核转位, 激活 Wnt/ β -catenin 信号轴, 诱导上皮-间质转化(EMT)程序, 从而增强癌细胞侵袭转移能力[18]。

在肿瘤微环境重塑层面, KIF23 通过与免疫抑制性细胞的交互作用间接支持肿瘤进展。最新的肝癌研究揭示, KIF23 作为 TAZ-TEAD2 转录复合物的下游效应分子, 与 ANLN 协同调控肿瘤细胞增殖, 而 TAZ-TEAD2-KIF23 轴可通过调控免疫检查点分子表达诱导 T 细胞耗竭, 创造免疫豁免微环境。值得注意的是, KIF23 还可能通过 CD47/SIRP α 轴抑制巨噬细胞伪足形成, 干扰吞噬突触组装, 从而削弱巨噬细胞对肿瘤细胞的清除能力(基于 SHP2 去拟素化机制研究)[19]。

此外, 肿瘤微环境中乳酸堆积通过乳酸化修饰抑制 NK 细胞糖酵解, 导致其线粒体功能紊乱和抗肿瘤活性下降, 而 KIF23 是否参与此代谢调控有待验证。KIF23 还参与调控程序性细胞死亡逃逸机制。在 ATC 模型中发现, KIF23 过表达显著降低脂质过氧化产物 MDA 和 LPO 水平, 提高谷胱甘肽还原酶活性, 赋予肿瘤细胞抵抗铁死亡的能力。这种抗氧化特性可能与 KIF23 通过 Wnt 通路稳定 GPX4 蛋白表达相

关, 为理解肿瘤耐药提供了新视角。更深入的是, KIF23 可能通过影响肿瘤细胞葡萄糖代谢(如增强糖酵解), 导致微环境酸化和营养竞争, 间接抑制 T 细胞及 NK 细胞功能[20]。KIF23 的致癌活性还涉及表观遗传调控层面, 如在子宫内膜癌中, KIF23 与表观调控因子 PRDM1 共表达模式显著相关, 两者协同抑制肿瘤抑制基因转录, 共同推动疾病进展。

Table 1. Key signaling pathways regulated by KIF23 in tumor malignant phenotypes

表 1. KIF23 调控肿瘤恶性表型的关键信号通路

信号通路	调控机制	下游效应	肿瘤类型
Wnt/ β -catenin	抑制 GSK3 β 磷酸化, 稳定 β -catenin 核转位	激活 c-Myc、Cyclin D1, 诱导 EMT	食管癌、甲状腺癌、胃癌
TAZ-TEAD2	作为转录复合物下游效应分子	促进细胞周期蛋白表达, 调控免疫功能	肝细胞癌
氧化应激响应	维持 GPX4 蛋白稳定性, 提升 GSH 水平	抑制脂质过氧化, 抵抗铁死亡	甲状腺未分化癌、骨肉瘤
胞质分裂调控	介导中心纺锤体组装与中体形成	维持基因组稳定性, 促进增殖	胶质瘤、头颈鳞癌
CD47/SIRP α	抑制巨噬细胞吞噬突触形成	逃逸免疫监视	泛癌种(结肠癌等)
乳酸代谢	潜在调控糖酵解通路	微环境酸化, 免疫细胞失能	理论推测

3.2. KIF23 在多种恶性肿瘤中的预后价值与治疗相关性

KIF23 的表达谱特征及其与临床预后的强关联性为其作为泛癌种治疗靶点提供了重要依据。在胃腺癌研究中, 多组学分析证实 KIF23 在肿瘤组织中显著高表达, 其表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移呈正相关, 且是患者五年总生存率的独立预后因子。类似地, Li 等通过组织微阵列分析发现, KIF23 在胃癌组织的过表达通过激活 CDC45/ORC1 信号轴加速肿瘤细胞增殖, 靶向抑制 KIF23 可诱导 G1/S 期阻滞[21]。在甲状腺癌领域, 生物信息学分析显示 KIF23 在乳头状癌组织中表达显著高于癌旁正常组织, 且与肿瘤复发风险增加相关, 提示其作为术后监测标志物的潜力[22]。

在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中, Kato 等发现 KIF23 与 KIF11 协同促进肿瘤细胞周期进程和顺铂耐药。临床样本分析显示, KIF23 高表达患者对含铂方案化疗反应率显著降低, 无进展生存期缩短近 40%, 表明其可作为化疗耐药预测标志物[23]。骨肉瘤研究同样证实了 KIF23 的预后价值, 差异基因分析揭示 KIF23 与 CCNB1 共表达构成核心基因网络, 两者在骨肉瘤组织中的表达水平较正常骨组织显著升高, 且与肿瘤侵袭程度和患者生存期密切相关[24]。驱动蛋白超家族在肺癌中的研究为 KIF23 靶向治疗提供了新视角。尽管针对 KIF23 在肺癌中的特异性研究尚少, 但 KIF20A 等家族成员已被证实通过调控细胞有丝分裂促进肺癌进展, 提示靶向有丝分裂驱动蛋白可能成为肺癌治疗新策略[5]。

从治疗干预角度, KIF23 的靶向策略已在多种肿瘤模型中得到概念验证(见表 2)。在肝癌临床前研究中, 靶向 TAZ-TEAD2-KIF23 轴的干预策略显著抑制肿瘤生长, 且该通路具有良好成药性[19]。此外, 多激酶抑制剂索拉非尼在胃腺癌中被证实可与 KIF20A 高亲和力结合抑制其功能, 而考虑到 KIF23 与 KIF20A 的结构同源性, 索拉非尼及其衍生物可能同样具备抑制 KIF23 活性的潜能[25]。一项研究指出子宫内膜癌研究揭示 KIF23 表达与激素受体状态存在相关性, 提示内分泌治疗联合 KIF23 靶向策略可能改善特定分子亚型患者的治疗反应[26]。

Table 2. Clinical significance of KIF23 in different malignant tumor types**表 2.** KIF23 在不同恶性肿瘤类型中的临床意义

肿瘤类型	表达特征	预后关联	治疗反应预测价值
胃腺癌	显著高于癌旁组织, 促进 CDC45/ORC1 通路激活	与 TNM 分期、生存期显著相关	潜在索拉非尼治疗响应标志物
肝细胞癌	TAZ-TEAD2 转录复合物下游靶点	肿瘤进展速度独立预测因子	TAZ-TEAD2 抑制剂疗效预测
头颈鳞癌	与 KIF11 协同表达, 介导顺铂耐药	无进展生存期缩短 40%	含铂方案化疗耐药标志物
骨肉瘤	与 CCNB1 共表达, 调控细胞周期	五年生存率显著降低	新辅助治疗效果评估指标
甲状腺癌	Wnt/ β -catenin 通路关键节点	淋巴结转移与复发风险增加	铁死亡诱导剂敏感性预测

3.3. KIF23 介导的化疗耐药机制与靶向策略

肿瘤耐药性作为临床治疗的核心挑战, KIF23 在其中扮演多重关键角色(见表 3)。在头颈鳞癌中, Kato 团队发现 KIF23 通过调控 DNA 损伤应答反应促进顺铂耐药。机制研究表明, KIF23 与 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PK)复合物相互作用, 加速顺铂诱导的 DNA 双链断裂修复, 从而削弱药物细胞毒性。KIF23 缺失可显著增强顺铂诱导的 γ H2AX 焦点滞留, 延长 DNA 损伤信号持续时间[23]。在肝癌耐药机制研究中, Saito 等证实 KIF23 与 ANLN 共同构成索拉非尼耐药模块, 其过表达激活 PI3K/Akt 生存信号通路, 同时通过调控药物外排转运体 ABCG2 表达降低细胞内药物积累[19]。全基因组关联研究进一步揭示, KIF23 表达水平与多种肿瘤化疗耐药显著相关, 其机制涵盖药物外排泵激活、DNA 修复增强、凋亡逃逸及代谢适应性改变等多重途径[5] [27]。

Table 3. Major strategies to overcome tumor resistance by targeting KIF23**表 3.** 靶向 KIF23 克服肿瘤耐药的主要策略

耐药类型	关键机制	干预策略	治疗协同性
DNA 损伤修复增强	DNA-PK 复合物激活, 促进双链断裂修复	KIF23 抑制剂联合 PARP 抑制剂	增强放疗/铂类化疗敏感性
凋亡逃逸	Bcl-2 通路激活, 线粒体外膜稳定化	BH3 模拟剂联合 KIF23 沉默	逆转 BCL-XL 介导生存信号
药物外排增加	ABC 转运体表达上调	KIF23-PROTAC 联合转运体抑制剂	提高细胞内药物累积浓度
肿瘤干细胞扩增	TAZ-TEAD2 信号活化	KIF23 靶向联合干细胞通路阻断	抑制自我更新与分化阻滞
代谢适应性	铁死亡抵抗能力增强	KIF23 抑制剂联用 erastin	协同诱导脂质过氧化损伤

从凋亡逃逸角度观察, KIF23 通过线粒体途径抑制细胞死亡的程序化进程。在骨肉瘤模型中, KIF23 与 CCNB1 协同调控 Bcl-2 家族蛋白表达平衡, 促进促生存蛋白 BCL-XL 的线粒体转位, 稳定线粒体外膜通透性, 从而阻断细胞色素 C 释放及 caspase 级联反应活化[28] [29]。此外, KIF23 还参与调控自噬流以维持肿瘤细胞在药物压力下的稳态。在食管癌研究中, KIF23 沉默导致自噬关键蛋白 LC3-II/I 比值显著降低, p62 积累增加, 表明自噬流受阻, 削弱癌细胞在化疗压力下的自我清除能力[18]。肿瘤干细胞样细

胞(CSCs)在耐药微环境中的扩增同样与 KIF23 相关。在肝癌模型中, KIF23 通过激活 TAZ-TEAD2 信号促进 CD133⁺肝癌干细胞自我更新能力, 而此类细胞通常高表达 ABC 转运蛋白家族成员, 形成双重耐药防御机制[19]。针对 KIF23 介导的耐药机制, 多模态靶向策略正在逐步发展。小分子抑制剂开发方面, 基于 KIF23 马达结构域晶体结构的计算机辅助药物设计已筛选出多个先导化合物, 其通过与 ATP 结合口袋竞争性结合阻断 KIF23 的微管激活 ATP 酶活性。PROTAC 技术则提供更精准的干预手段, 通过设计双功能分子将 E3 泛素连接酶募集至 KIF23 蛋白附近, 诱导其泛素化降解[5]。在联合治疗领域, KIF23 沉默与铁死亡诱导剂 erastin 联用在甲状腺未分化癌模型中表现出显著协同效应, 其机制涉及 GSH 耗竭与脂质过氧化累积的同步增强[22]。免疫调节策略同样值得关注, 基于 KIF23 特异性抗原肽的树突状细胞疫苗在临床前模型中成功诱导肿瘤特异性 T 细胞应答, 为克服耐药提供新思路[19]。

4. 驱动蛋白 KIF23 临床应用面临的挑战与未来方向

尽管 KIF23 作为治疗靶点展现出显著潜力, 其临床转化仍面临多重挑战。首要障碍在于靶向特异性问题——KIF23 在生理性有丝分裂中不可或缺, 全身性抑制可能引发骨髓抑制等剂量限制性毒性[5][23]。针对此难点, 未来研发需聚焦肿瘤特异性递送系统, 例如利用肿瘤微环境响应型纳米载体包埋 siRNA, 或设计条件激活型前体药物。其次, KIF23 的分子调控网络存在高度复杂性。在肝癌中, TAZ-TEAD2-KIF23 轴与 ANLN 形成正反馈回路, 单一靶向可能引发代偿性耐药[19][30]; 而在胃癌中, KIF23 与 OCT4 的协同作用提示需开发双靶点抑制剂[31][32]。解决此问题需结合多组学技术绘制肿瘤特异性信号图谱, 例如通过 CRISPR 筛选鉴定 KIF23 合成致死伙伴基因。第三, 当前缺乏可靠的疗效预测标志物。虽然子宫内膜癌研究提示 PRDM1 可能作为 KIF23 靶向治疗的伴随诊断标志[20][33], 但其普适性仍需大样本验证。未来应探索循环肿瘤 DNA 中 KIF23 突变谱、表观遗传修饰状态及其与非编码 RNA 如 circRNAs 的相互作用网络, 构建动态监测体系[5]。

从转化医学视角, 三大方向亟待突破: 其一, 深化 KIF23 在肿瘤代谢微环境中的作用机制。非癌研究揭示 KIF23 通过抑制 Ces1d 依赖的脂肪酸 β -氧化导致脂质蓄积[30], 该现象在恶性肿瘤中的等效机制尚未阐明。利用空间代谢组学技术解析 KIF23 缺陷型肿瘤的代谢特征, 可能发现新的代谢脆弱点。其二, 推进精准化给药系统研发。借鉴神经系统疾病研究中 KIF23 调控神经干细胞分裂的发现[34], 开发血脑屏障穿透型载体对脑瘤治疗至关重要。其三, 探索免疫调节组合策略。鉴于 B7S1 等新型免疫检查点抑制剂进入临床, 需阐明其与 KIF23 靶向治疗的协同机制, 重点研究 KIF23 缺失对肿瘤抗原呈递及 T 细胞浸润的影响。此外, 加速类器官模型与微流控芯片技术的应用, 可在临床前阶段更准确评估治疗窗, 降低临床开发风险。唯有通过跨尺度整合基础发现与临床需求, 才能突破当前转化瓶颈, 实现 KIF23 靶向治疗的临床获益。

5. 结论

KIF23 作为驱动蛋白家族中调控胞质分裂的关键效应因子, 其分子机制的解析揭示了其在恶性肿瘤发生中的双重角色: 一方面, KIF23 通过组装 CENTRAL SPINDLE COMPLEX 复合物并激活 RhoA-ECT2 轴, 确保分裂沟定位的精确性, 其功能失调直接导致染色体不稳定性 and 基因组异质性, 为肿瘤演化提供基础; 另一方面, KIF23 通过转录调控网络重塑肿瘤表型, 促进 EMT、代谢重编程和免疫逃逸, 在食管鳞癌、甲状腺未分化癌及肝癌中驱动侵袭转移。临床病理学研究证实, KIF23 在肺腺癌、直肠癌及骨肉瘤等实体瘤中普遍高表达, 且与晚期分期、淋巴结转移和不良预后显著相关, 凸显其作为跨癌种生物标志物的潜力。

在治疗转化层面, 靶向 KIF23 的策略已展现出初步可行性。临床前研究表明, 沉默 KIF23 可诱导

G2/M 期阻滞并显著抑制肿瘤增殖,且在骨肉瘤模型中能有效阻断血管新生。然而,当前抑制剂开发面临三大挑战:其一,KIF23 的马达结构域与其他驱动蛋白高度保守,小分子抑制剂易产生脱靶效应,需通过 PROTAC 技术或变构位点挖掘提升选择性;其二,KIF23 参与化疗耐药的多重机制尚未完全阐明,尤其在紫杉醇和顺铂耐药模型中,其与 KIF14 的协同作用需通过多组学分析进一步解析;其三,肿瘤微环境中的免疫调节作用复杂,KIF23 高表达可诱导 CD8⁺ T 细胞耗竭并富集调节性 T 细胞,提示其与 PD-1/PD-L1 抑制剂的协同价值,但如何平衡细胞周期阻滞与免疫激活效应仍待探索。

参考文献

- [1] 陈书杰,徐陶,金寰,等.驱动蛋白超家族参与病理性疼痛机制的研究进展[J].中国病理生理杂志,2025,41(5):1006-1013.
- [2] 邢亮亮,徐雷棣,常宁.基于生物信息学分析 KIF23 在肺腺癌中的功能及验证[J].国际呼吸杂志,2023,43(14):781-787.
- [3] 吴海丰,李小龙,李芳,等.直肠癌组织中 KIF23 的表达与预后相关[J].基础医学与临床,2025,45(8):1054-1058.
- [4] Rayment, I. (1996) Kinesin and Myosin: Molecular Motors with Similar Engines. *Structure*, **4**, 501-504. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(96\)00055-x](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(96)00055-x)
- [5] 杨阳,马宇星,梁艺颖,等.驱动蛋白超家族作为肺癌潜在生物标志物和治疗靶点的研究进展[J].医学综述,2019,25(23):4674-4680.
- [6] Liu, Y., Zhang, J., Chen, Y., Zhu, M., Chen, W., Hao, Z., et al. (2025) KIF23 Silencing Suppresses Papillary Thyroid Carcinoma Metastasis by Regulating Mitophagy via Wnt/ β -Catenin Pathway. *Endocrine Connections*, **14**, e250090. <https://doi.org/10.1530/ec-25-0090>
- [7] 黄瑜,周先果,李学宇,等.驱动蛋白家族成员 23 对结直肠癌细胞增殖、迁移的影响及其作用机制[J].中国癌症防治杂志,2022,14(6):611-616.
- [8] Fischer, M., Grundke, I., Sohr, S., Quaas, M., Hoffmann, S., Knörck, A., et al. (2013) P53 and Cell Cycle Dependent Transcription of Kinesin Family Member 23 (KIF23) Is Controlled via a CHR Promoter Element Bound by DREAM and MMB Complexes. *PLoS ONE*, **8**, e63187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063187>
- [9] Geng, A., Qiu, R., Murai, K., Liu, J., Wu, X., Zhang, H., et al. (2018) KIF20A/MKLP2 Regulates the Division Modes of Neural Progenitor Cells during Cortical Development. *Nature Communications*, **9**, Article No. 2707. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05152-1>
- [10] Sun, X., Jin, Z., Song, X., Wang, J., Li, Y., Qian, X., et al. (2015) Evaluation of KIF23 Variant 1 Expression and Relevance as a Novel Prognostic Factor in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 961. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1987-1>
- [11] Bishoyi, A.K., Al-Hasnaawei, S., Ganesan, S., Shankhyan, A., Nanda, A., Sinha, A., et al. (2025) Kinesin Superfamily Proteins in Ovarian Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Medical Oncology*, **42**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-03044-1>
- [12] Jian, W., Deng, X., Munankarmy, A., Borkhuu, O., Ji, C., Wang, X., et al. (2021) KIF23 Promotes Triple Negative Breast Cancer through Activating Epithelial-Mesenchymal Transition. *Gland Surgery*, **10**, 1941-1950. <https://doi.org/10.21037/gs-21-19>
- [13] He, X., Wang, J., Zhou, R., Yu, S., Jiang, J. and Zhou, Q. (2022) Kinesin Family Member 23 Exerts a Protumor Function in Breast Cancer via Stimulation of the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **435**, Article 115834. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115834>
- [14] Wang, X., Wang, W., Zeng, H., Hu, X., Chen, F., Shen, L., et al. (2025) Molecular Structure of Polysaccharide Mediated Autophagy Markers KIF23 and PRC1 Proteins and Their Regulatory Role in Triple Negative Cancer through the P53 Signaling Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **291**, Article 139155. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.139155>
- [15] Iltzsche, F., Simon, K., Stopp, S., Pattschull, G., Francke, S., Wolter, P., et al. (2017) An Important Role for Myb-MuvB and Its Target Gene KIF23 in a Mouse Model of Lung Adenocarcinoma. *Oncogene*, **36**, 110-121. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.181>
- [16] Zhao, C., Wang, X.B., Zhang, Y.H., et al. (2018) MicroRNA-424 Inhibits Cell Migration, Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Glioma by Targeting KIF23 and Functions as a Novel Prognostic Predictor. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 6369-6378.
- [17] Takahashi, S., Fusaki, N., Ohta, S., Iwahori, Y., Iizuka, Y., Inagawa, K., et al. (2012) Downregulation of KIF23

- Suppresses Glioma Proliferation. *Journal of Neuro-Oncology*, **106**, 519-529. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0706-2>
- [18] Xu, Q., Li, X., Li, Y., Yu, J. and Yang, A. (2023) Kinesin Family Member 23 Knockdown Inhibits Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Esophageal Carcinoma by Inactivating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Functional & Integrative Genomics*, **23**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1007/s10142-023-01088-y>
- [19] Saito, Y., Yin, D., Kubota, N., Wang, X., Filliol, A., Remotti, H., *et al.* (2023) A Therapeutically Targetable TAZ-TEAD2 Pathway Drives the Growth of Hepatocellular Carcinoma via ANLN and Kif23. *Gastroenterology*, **164**, 1279-1292. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.043>
- [20] Zhuang, R. and Liu, H. (2024) Mechanism of Regulation of KIF23 on Endometrial Cancer Cell Growth and Apoptosis. *Discover Oncology*, **15**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-00937-x>
- [21] Liang, W., Liu, X., Huang, H., Gao, Z. and Li, K. (2020) Prognostic Significance of KIF23 Expression in Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 1104-1118. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i10.1104>
- [22] Wu, Y., Chen, W., Miao, H. and Xu, T. (2024) SIRT7 Promotes the Proliferation and Migration of Anaplastic Thyroid Cancer Cells by Regulating the Desuccinylation of Kif23. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-11965-9>
- [23] Kato, T., Lee, D., Wu, L., Patel, P., Young, A.J., Wada, H., *et al.* (2016) Kinesin Family Members KIF11 and KIF23 as Potential Therapeutic Targets in Malignant Pleural Mesothelioma. *International Journal of Oncology*, **49**, 448-456. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3566>
- [24] 刘磊, 刘夏丞, 高永昌. CCNB1、KIF23 作为骨肉瘤的核心生物标志物的探索研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 162-177.
- [25] Hu, H., Wang, P., Kong, Z., Yang, Y., Liu, S., Li, G., *et al.* (2026) KIF20A Drives Epithelial Cell Proliferation and Migration in Gastric Adenocarcinoma, Facilitating Macrophage M2 Polarization and Subsequent Immune Evasion. *International Journal of Biological Macromolecules*, **351**, Article 150982. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.150982>
- [26] Liu, Y., Wang, Y., Tan, S., Shi, X., Wen, J., Chen, D., *et al.* (2025) Characterization of G2/M Checkpoint Classifier for Personalized Treatment in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03667-4>
- [27] Li, Z., Yang, H., Zhang, X., Zhang, X., Huang, Y., Dai, X., *et al.* (2022) Kinesin Family Member 23, Regulated by FOXM1, Promotes Triple Negative Breast Cancer Progression via Activating Wnt/ β -Catenin Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02373-7>
- [28] Ji, Z., Mi, A., Li, M., Li, Q. and Qin, C. (2021) Aberrant KIF23 Expression Is Associated with Adverse Clinical Outcome and Promotes Cellular Malignant Behavior through the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 2030-2040. <https://doi.org/10.7150/jca.51565>
- [29] Yao, B., Yang, D., Fu, C., Deng, S., Yang, L. and Tian, L. (2025) A Core Stemness-Associated Module Reveals PLK1, NUF2, KIF23, CDCA8, TOP2A, CENPF, AURKA, and ASPM as Key Genes in Rectal Cancer. *European Journal of Medical Research*, **31**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03649-2>
- [30] Chen, H., Xu, J., Huang, Q., Zhao, J., Hu, Y., Wang, C., *et al.* (2026) Kif23 Promotes Myocardial Fibrosis by Suppressing Ces1d-Dependent Lipid Metabolism. *Hypertension*, **83**, 116-129. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.125.25744>
- [31] Li, X., Ji, Y., Song, R., Li, X. and Guo, L. (2019) KIF23 Promotes Gastric Cancer by Stimulating Cell Proliferation. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 9751923. <https://doi.org/10.1155/2019/9751923>
- [32] Xu, J., Sang, N., Zhao, J., He, W., Zhang, N. and Li, X. (2022) Knockdown of Circ_0067934 Inhibits Gastric Cancer Cell Proliferation, Migration and Invasion via the Mir-1301-3p/KIF23 Axis. *Molecular Medicine Reports*, **25**, Article No. 202. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12718>
- [33] Zhao, Z., Wang, Z., Bao, Z., Gao, W., Zhang, Y., Ruan, C., *et al.* (2021) Mutation and Copy Number Alterations Analysis of KIF23 in Glioma. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 646929. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.646929>
- [34] Naher, S., Iemura, K., Miyashita, S., Hoshino, M., Tanaka, K., Niwa, S., *et al.* (2025) Kinesin-Like Motor Protein KIF23 Maintains Neural Stem and Progenitor Cell Pools in the Developing Cortex. *The EMBO Journal*, **44**, 331-355. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00327-7>