

ETV4：在恶性肿瘤与肿瘤免疫微环境中的研究进展

——ETS变异转录因子4 (ETV4)在恶性肿瘤发生发展及肿瘤免疫微环境调控中的研究进展

孟瑞鹏, 王亮*

内蒙古医科大学附属鄂尔多斯市中心医院普外科, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月22日

摘要

ETS变异转录因子4 (E26 transformation-specific variant transcription factor 4, ETV4)是ETS转录因子家族的核心成员,能通过特异性识别靶基因启动子/增强子区的5'-GGA(A/T)-3'保守基序,在转录层面精准调控下游基因的表达。过去十几年里,大量基础与临床研究已经证实,ETV4在绝大多数实体瘤中都存在异常高表达的情况,它不仅能通过调控细胞周期进程、上皮-间质转化、肿瘤干细胞特性等过程,直接驱动肿瘤细胞增殖、侵袭和远处转移;更能通过转录调控趋化因子、细胞因子和免疫检查点分子网络,重塑肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TME),推动免疫抑制表型的形成,是肿瘤免疫逃逸和治疗耐药的关键上游调控因子。本文系统梳理了ETV4的分子生物学特征、在恶性肿瘤中的表达谱特点和临床病理学意义,重点阐述了它调控肿瘤细胞自主性生物学行为与TME重塑的核心分子机制,同时总结了靶向ETV4的肿瘤治疗策略最新研究进展,希望能为该领域后续的基础研究和临床转化提供全面的理论参考。

关键词

ETV4, 肿瘤免疫微环境, 肿瘤相关巨噬细胞, 免疫治疗

ETV4: Research Advances in Malignant Tumors and Tumor Immune Microenvironment

—Advances in the Role of ETS Variant Transcription Factor 4 (ETV4) in Tumorigenesis, Tumor Progression and Modulation of Tumor Immune Microenvironment

*通讯作者。

Pengrui Meng, Liang Wang*

Department of General Surgery, Ordos Central Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

Received: March 21, 2026; accepted: April 16, 2026; published: April 22, 2026

Abstract

ETS variant transcription factor 4 (ETV4) is a core member of the ETS transcription factor family, which can precisely regulate the expression of downstream genes at the transcriptional level by specifically recognizing the 5'-GGA(A/T)-3' conserved motif in the promoter/enhancer region of target genes. Over the past decade, a large number of basic and clinical studies have confirmed that ETV4 is abnormally highly expressed in most solid tumors. It can not only directly drive the proliferation, invasion and distant metastasis of tumor cells by regulating cell cycle progression, epithelial-mesenchymal transition, cancer stem cell characteristics and other processes, but also reshape the tumor immune microenvironment (TME) through transcriptional regulation of chemokines, cytokines and immune checkpoint molecular networks, promoting the formation of immunosuppressive phenotype. It is a key upstream regulatory factor of tumor immune escape and therapeutic drug resistance. This paper systematically sorts out the molecular biological characteristics of ETV4, its expression profile characteristics and clinicopathological significance in malignant tumors, focuses on the core molecular mechanism of it regulating tumor cell autonomous biological behavior and TME remodeling, and summarizes the latest research progress of ETV4-targeted tumor therapy strategies, hoping to provide a comprehensive theoretical reference for the subsequent basic research and clinical transformation in this field.

Keywords

ETV4, Tumor Immune Microenvironment, Tumor-Associated Macrophages, Immunotherapy

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

恶性肿瘤早已成为全球范围内的重大公共卫生难题, 根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的 2020 年全球癌症统计数据, 全球新发恶性肿瘤病例达 1929 万例, 死亡病例 996 万例, 其中我国的新发和死亡病例均居全球首位, 分别占到了全球总量的 23.7%和 30.2% [1]。近年来, 以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)彻底改写了恶性肿瘤的治疗格局, 在黑色素瘤、非小细胞肺癌、错配修复缺陷型结直肠癌等多个瘤种中, 都给患者带来了显著的生存获益[2]。

但临床现实中的应用中却给我们泼了冷水: 只有大概 20%的恶性肿瘤患者, 能从 ICIs 治疗中获得持久的应答, 绝大多数患者都存在原发性或继发性的免疫治疗耐药[3]。而目前学界已经形成共识, 免疫抑制型 TME 的形成, 正是导致免疫治疗失败的核心根源[4]。

TME 是肿瘤细胞赖以生存的局部环境, 由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、细胞外基质, 还有各类细胞因子、趋化因子、代谢产物共同构成。其中免疫细胞的组成、表型和功能状态, 直接决定了肿瘤的

免疫原性,以及患者对治疗的应答效果[5]。在所有免疫细胞里,髓系细胞尤其是肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated Macrophages, TAMs),是实体瘤 TME 中占比最高的免疫细胞群,在部分进展期肿瘤里,甚至能占到间质细胞总量的 50%以上[6]。而 TAMs 向 M2 型状态极化,正是构建免疫抑制微环境、介导肿瘤免疫逃逸的核心环节[7]。也正因如此,深入研究调控 TME 重塑、尤其是巨噬细胞极化的上游关键分子,成了当前肿瘤免疫研究的核心热点,也是破解免疫治疗耐药而导致大多数人无法获益的重要突破口。

ETS 家族是人类基因组中最大的转录因子家族之一,一共包含 28 个成员,它们的核心特征就是拥有高度保守的 ETS DNA 结合结构域,通过识别保守的 GGA(A/T)基序调控靶基因转录,在胚胎发育、细胞分化、增殖凋亡等生理过程中都发挥着关键作用[8]。ETV4 作为 ETS 家族 PEA3 亚家族的核心成员,早期的研究大多聚焦在它肿瘤细胞自主性恶性表型的促癌作用,也证实了它能驱动多种实体瘤的增殖、侵袭和转移[9]。但近些年随着肿瘤免疫研究的深入,越来越多的研究发现,ETV4 不只是肿瘤细胞恶性进展的驱动因子,更是 TME 重塑的关键上游转录枢纽,能通过多维度的调控,影响免疫细胞的募集、极化和功能,驱动免疫抑制微环境的形成[10][11]。

目前关于 ETV4 在肿瘤领域的研究,已经从单一的肿瘤细胞调控,慢慢拓展到了肿瘤-免疫交互作用的多维度解析,但还没有综述对它在恶性肿瘤中的促癌机制,尤其是 TME 调控功能,做过系统的整合梳理。基于这个现状,本文全面总结了 ETV4 的分子生物学特征、在恶性肿瘤中的表达和临床意义,重点阐述了它调控 TME 的核心机制和靶向治疗的研究进展,同时也分析了当前领域内的研究局限和未来方向,为后续的相关研究提供理论支撑。

2. ETV4 的分子生物学特征与核心调控网络

2.1. ETV4 的基因与蛋白结构特征

人类的 ETV4 基因定位于 17 号染色体长臂 21 区 31 带(17q21.31),基因全长 10.8 kb,包含 9 个外显子,最终编码的亲核蛋白由 484 个氨基酸组成,分子量约为 55 kDa [12]。作为一个典型的转录因子,ETV4 的蛋白包含 3 个核心功能结构域,直接决定了它的转录调控活性和亚细胞定位。

首先是位于蛋白 C 端 355-433 位氨基酸的 ETS 保守 DNA 结合结构域,这也是 ETS 家族的标志性结构域。它由 3 个 α 螺旋和 4 个反向平行的 β 折叠组成,能特异性识别并结合靶基因启动子或增强子区的 5'-GGA(A/T)-3'保守基序,是 ETV4 发挥转录调控功能的核心结构基础[13]。其次是位于蛋白 N 端 1-275 位氨基酸的转录激活结构域,里面包含了强酸性激活区和脯氨酸富集区,能通过招募转录共激活因子,放大下游靶基因的转录效率,是 ETV4 发挥促转录活性的关键区域。最后是位于 ETS 结构域 N 端侧翼的核定位信号序列,它由两段富含碱性氨基酸的序列组成,能介导 ETV4 蛋白从细胞质向细胞核转运,是它发挥转录调控功能的前提[14]。

ETV4 的转录活性和蛋白稳定性,会受到翻译后修饰的精准调控,其中研究最透彻的就是磷酸化和泛素化修饰。比如 PTK6、ERK 等激酶,能介导 ETV4 蛋白 392 位酪氨酸(Y392)发生磷酸化,让它的核转位能力和转录活性都显著增强;而 E3 泛素连接酶 COP1、TRCP,能介导 ETV4 发生 K48 位泛素化修饰,通过蛋白酶体途径促进它降解,负向调控它的蛋白水平[15]。除此之外,乙酰化、甲基化修饰也能通过改变 ETV4 的蛋白构象,调控它的转录活性和靶基因选择性[16]。

2.2. ETV4 的核心上下游调控网络

ETV4 处在多条肿瘤核心信号通路的下游,同时又能通过转录调控广泛的靶基因谱,形成复杂的调控网络,在肿瘤发生发展中扮演着枢纽一样的角色。

从上游激活通路来看,目前已经证实多条肿瘤核心促癌通路,能在转录和翻译后水平激活 ETV4,但

不同通路的研究深度、验证癌种范围与机制解析程度存在显著异质性, 尚未形成系统性的调控网络认知。最经典的就是 MAPK/ERK-FGFR 通路: 成纤维细胞生长因子(FGF)和受体 FGFR 结合后, 能通过 Ras-Raf-MEK-ERK 级联反应磷酸化 ETV4, 增强它的蛋白稳定性和转录活性, 这也是 ETV4 机制解析最透彻、癌种验证最广泛的上游激活通路[17], 在肝癌、前列腺癌中都已经证实, FGF19/FGFR4 信号轴是 ETV4 异常激活的核心上游机制[18]。与之形成鲜明对比的是, 在结直肠癌、乳腺癌等高发实体瘤中驱动效应明确、突变频率极高的 Wnt/ β -catenin 与 PI3K/Akt/mTOR 通路, 与 ETV4 的交叉调控研究却存在显著的空白, 目前尚无研究明确二者的直接调控关系, 而这一研究空白的形成并非基于生物学功能的无关联性, 而是源于既往研究的聚焦偏向与探索深度不足。PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常激活, 是驱动肿瘤发生发展、代谢重编程与化疗耐药的核心机制之一[19], 而目前该通路与 ETV4 在肿瘤中的直接调控关系尚未见报道, 其是否可通过磷酸化修饰调控 ETV4 的转录活性, 进一步去介导肿瘤恶性进展, 仍属未被探索的研究空白。

而从下游靶基因谱来看, 作为转录因子的 ETV4, 通过直接结合靶基因调控区, 参与了多个生物学过程的调控, 它的下游靶基因主要可以分成两大类。第一类是肿瘤细胞自主性调控相关靶基因, 包括 EMT 相关转录因子(Snail、Twist、ZEB1)和基质金属蛋白酶家族(MMP2、MMP9、MMP14), 直接调控肿瘤细胞的增殖、侵袭[20]。第二类是免疫微环境调控相关靶基因, 包括趋化因子(CCL2、CCL5、CXCL1、CXCL8、CXCL13)、抗炎细胞因子(IL-6、IL-10)、免疫检查点分子(PD-L1), 这也是 ETV4 重塑 TME 的核心分子基础[21]。

3. ETV4 在恶性肿瘤中的表达特征与临床病理学意义

3.1. ETV4 在不同恶性肿瘤中的异常表达特征

基于 TCGA、ICGC 等数据库的泛癌分析结果显示(详见图 1): ETV4 在绝大多数实体瘤中, 都呈现出显著的异常高表达状态, 和配对的癌旁正常组织有明显的表达差异, 而且这种异常表达还带着明确的肿瘤类型特异性[22]。目前已经在多个高发恶性肿瘤中, 通过临床队列完成了验证。

在消化系统肿瘤里, 肝细胞癌的相关研究最为充分, 多个独立临床队列都证实, ETV4 在肝癌组织中呈显著高表达, 表达水平比癌旁正常组织上调 2~8 倍, 在门静脉癌栓、转移灶里, 表达还会进一步升高[23]。结直肠癌中, 无论是 GEO 数据库的大样本分析, 还是临床组织样本的验证, 都显示 ETV4 在结直肠癌组织中高表达, 尤其是在早发性结直肠癌、转移性结直肠癌中, 表达水平会显著升高[24]。除此之外, 胃癌[25]、胰腺癌[26]、食管鳞癌[27]中, 也都证实了 ETV4 的异常高表达和肿瘤恶性进展密切相关。

泌尿生殖系统肿瘤是 ETV4 研究的另一个重点领域。膀胱癌中, ETV4 在癌组织里高表达, 尤其是在转移性膀胱癌、淋巴结阳性的患者中, 表达上调尤为明显, 已经被证实是膀胱癌淋巴转移的关键驱动因子[9]。前列腺癌中, ETV4 不仅能通过基因融合异常激活, 在非融合型前列腺癌中也呈显著高表达, 和肿瘤的去势抵抗性密切相关[28]。另外在三阴性乳腺癌[29]、卵巢癌[30]中, ETV4 的异常高表达也都和肿瘤的不良预后相关。

除此之外, 在非小细胞肺癌中, ETV4 在肺癌癌组织里高表达, 和肿瘤的淋巴结转移、EGFR-TKI 治疗耐药密切相关[31]; 头颈部鳞状细胞癌中, ETV4 高表达和肿瘤的免疫抑制微环境、局部复发显著相关[32]; 尤文肉瘤[33]、黑色素瘤[34]、甲状腺癌[35]中, 也都证实 ETV4 的异常表达参与了肿瘤的恶性进展。

3.2. ETV4 表达与恶性肿瘤临床病理特征的关联

大量的临床队列研究, 已经形成了一个非常明确的共识: ETV4 高表达和恶性肿瘤的侵袭性临床病理特征密切相关, 是多种实体瘤患者独立的预后不良标志物。

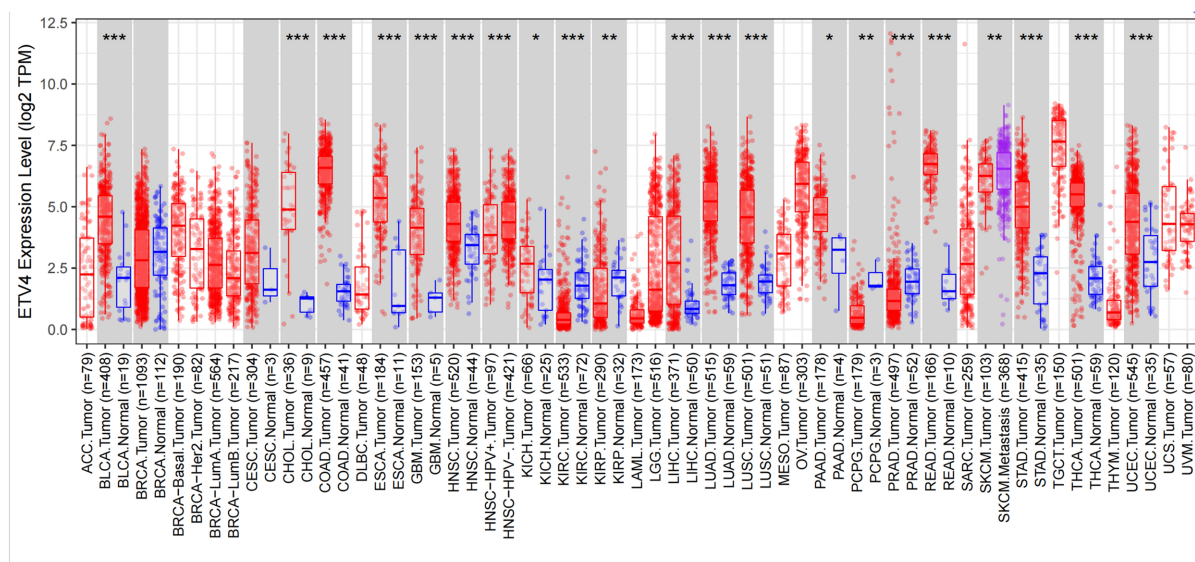


Figure 1. ETV4 mRNA expression profiling panoramic analysis across 33 human cancer types in TCGA

图 1. ETV4 在 TCGA 33 种人类癌症中的 mRNA 表达谱全景分析

从肿瘤侵袭性特征来看, 在肝癌、膀胱癌、结直肠癌、前列腺癌等多个瘤种里, 都证实 ETV4 高表达和肿瘤更高的 TNM 分期、更深的组织浸润深度、淋巴结转移、远处转移、更低的肿瘤分化程度, 都呈显著的正相关[9] [23] [28]。多因素 Cox 回归分析也显示, ETV4 高表达是肿瘤淋巴结转移、远处转移的独立危险因素。

从患者预后来看, 无论是 Meta 分析还是多中心队列研究, 都证实 ETV4 高表达的实体瘤患者, 总生存期、无病生存期、无进展生存期, 都显著短于低表达的患者, 是多种实体瘤患者独立的预后不良生物标志物。更有意思的是, 在肝癌、膀胱癌中, 把 ETV4 和 M2 型 TAMs 浸润丰度、PD-L1 表达水平结合起来, 能实现比单一标志物更精准的患者预后分层[36] [37]。

从治疗响应来看, 在非小细胞肺癌、乳腺癌中, ETV4 高表达和肿瘤化疗、靶向治疗耐药密切相关, 高表达患者的客观缓解率, 要显著低于低表达患者。在黑色素瘤、肝癌中, ETV4 高表达的患者, 对 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗应答更差, 是免疫治疗疗效预测的潜在负面标志物[18] [34]。

3.3. ETV4 在特殊肿瘤亚型中的研究进展

在融合基因阳性的肿瘤里, ETV4 的异常激活, 是肿瘤发生的核心驱动事件。比如前列腺癌中, ETV4 能和 TMPRSS2、SLC45A3 等基因发生融合, 让 ETV4 在雄激素启动子的驱动下持续高表达, 这是前列腺癌发生的早期驱动事件, 大概 5% 的前列腺癌患者都携带 ETV4 融合基因[38]。尤文肉瘤中, ETV4 能和 EWSR1 基因发生融合, 形成 EWSR1-ETV4 融合蛋白, 持续激活下游促癌靶基因, 是尤文肉瘤发生的关键驱动因子[39]。

另外在早发性结直肠癌[40]、早发性乳腺癌[41]中, ETV4 的异常高表达频率, 要显著高于晚发性肿瘤, 和早发性肿瘤更强的侵袭性、更差的预后密切相关, 这也提示我们, ETV4 很可能是早发性肿瘤的潜在治疗靶点。

4. ETV4 调控恶性肿瘤细胞自主性生物学行为的机制

ETV4 作为经典的促癌转录因子, 能通过多个维度直接调控肿瘤细胞的恶性生物学行为, 驱动肿瘤的发生发展, 这也是它早期研究的核心方向, 到现在已经形成了非常完整的机制认知。

4.1. 调控肿瘤细胞增殖与凋亡

ETV4 能通过直接转录调控细胞周期相关基因, 驱动肿瘤细胞的异常增殖。多个研究都发现, ETV4 能直接结合 Cyclin D1、Cyclin E 基因的启动子区, 显著上调它们的表达, 推动着肿瘤细胞从 G1 期向 S 期转换, 加速细胞周期进程[42]; 同时它还能直接转录抑制细胞周期依赖性激酶抑制剂 p21、p27 的表达, 解除这两个分子对细胞周期的阻滞作用[43]。在肝癌、前列腺癌的体内外实验里, 都能看到敲低 ETV4 后, 肿瘤细胞周期会显著阻滞在 G1/S 期, 细胞增殖也被明显抑制; 反过来过表达 ETV4, 肿瘤细胞的体内外增殖能力都会显著增强[44]。

在凋亡调控方面, ETV4 能通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 的表达, 下调促凋亡蛋白 Bax、Bad 的表达, 抑制 Caspase-3、Caspase-9 的激活, 从而抑制肿瘤细胞的内源性凋亡途径[45]。在胰腺癌、非小细胞肺癌的研究中都发现, ETV4 高表达能显著抑制化疗药物诱导的肿瘤细胞凋亡, 直接介导了化疗耐药[26] [31]。

4.2. 介导肿瘤细胞侵袭与转移

肿瘤侵袭和远处转移, 是导致肿瘤患者死亡的最核心原因, 而 ETV4 正是调控肿瘤转移的关键转录因子, 它的作用主要通过两个途径实现。第一个是通过转录上调基质金属蛋白酶家族成员 MMP2、MMP9、MMP14 的表达, 降解细胞外基质和基底膜, 给肿瘤细胞的侵袭和迁移扫清障碍[46]; 第二个是通过直接调控 Snail、Twist、ZEB1 等 EMT 核心转录因子的表达, 驱动肿瘤细胞发生上皮-间质转化, 让肿瘤细胞丧失上皮细胞的极性和细胞间黏附, 获得间质细胞的迁移和侵袭能力[47]。

在肝癌、膀胱癌、胰腺癌的体内转移模型里, 都能看到敲低 ETV4 后, 肿瘤细胞的原位侵袭和远处转移被显著抑制; 而过表达 ETV4, 肿瘤的转移能力会明显增强[48]。临床队列研究里, ETV4 高表达的肿瘤患者, 淋巴结转移、远处转移的风险也显著升高, 和机制研究的结果完全吻合。

5. ETV4 对肿瘤免疫微环境的调控作用

如果说前面讲的, 都是 ETV4 对肿瘤细胞自身的作用, 那近几年的研究则彻底揭开了它重塑肿瘤免疫微环境、帮助肿瘤细胞进一步发生发展的另一面, 这也是目前这个领域最热的研究方向。现在学界已经形成了非常明确的共识: ETV4 不只是肿瘤细胞恶性表型的直接驱动因子, 更是实体瘤免疫抑制微环境构建的关键上游转录枢纽, 它的异常高表达, 能通过多维度的调控, 驱动肿瘤免疫微环境抑制表型的形成, 最终介导肿瘤免疫逃逸和免疫治疗耐药。

5.1. ETV4 对髓系免疫细胞的调控作用

髓系细胞是实体瘤 TME 中占比最高的免疫细胞群, 也是 ETV4 调控 TME 的核心靶点, 其中 TAMs 是研究最充分、机制最明确的细胞亚群。

5.1.1. 肿瘤相关巨噬细胞

TAMs 有着极强的表型可塑性, 在肿瘤微环境的信号调控下, 能极化成抗肿瘤的 M1 型和促肿瘤的 M2 型, 而 M2 型 TAMs, 正是介导免疫抑制、肿瘤侵袭转移的核心细胞[49]。现有研究已经从多个层面证实, ETV4 是调控 TAMs 募集、极化与功能的关键上游因子。

在募集调控上, ETV4 能通过转录上调多种单核/巨噬细胞趋化因子, 促进外周血单核细胞向肿瘤微环境募集。Xie 等人在肝癌研究中, 首次证实 ETV4 能直接结合 CCL2 基因的启动子区, 显著上调它的转录和分泌[23]。而 CCL2 正是单核细胞募集的核心趋化因子, 能通过 CCL2/CCR2 轴, 驱动外周血单核细胞向肿瘤组织浸润, 分化成 TAMs。

在极化表型的调控上,肿瘤相关巨噬细胞能响应肿瘤微环境里的旁分泌信号,朝着免疫抑制的 M2 型方向极化,彻底打破巨噬细胞自身的 M1/M2 极化平衡稳态。膀胱癌相关研究显示,高侵袭性的膀胱癌细胞,可通过分泌 CXCL1、CXCL8 两种趋化因子,显著推动巨噬细胞向 M2 型极化;这一过程会明显上调 CD163、CD206 这类 M2 型特征标志物的表达,同时下调 CD80、CD86 等 M1 型标志物的水平。不光是膀胱癌,在肝癌、胰腺癌的肿瘤细胞-巨噬细胞共培养实验中也能发现,肿瘤细胞的条件培养基可显著诱导巨噬细胞向 M2 型极化,同时进一步强化巨噬细胞的免疫抑制功能。综合不同瘤种的研究结果可发现,ETV4 调控巨噬细胞 M2 型极化的核心功能在实体瘤中具有普适性,但不同癌种中其介导极化的核心效应分子存在显著的癌种特异性:肝癌中以 CCL2 为核心调控分子,膀胱癌中则依赖 CXCL1、CXCL8 发挥效应,这种靶基因的选择偏好性,可能与不同肿瘤组织的表观遗传背景、共转录因子的表达谱差异密切相关,也是未来机制研究中需要重点辨析的内容,直接决定了靶向 ETV4 治疗的癌种特异性响应差异。除此之外,完成极化的 M2 型巨噬细胞,还能通过上调 IL-6、IL-10 等抗炎细胞因子的分泌,进一步稳定自身的 M2 表型,形成正向反馈循环,放大整个肿瘤微环境的免疫抑制效应[50]。

在生物学功能的调控上, M2 型 TAMs 本身就具备极强的免疫抑制能力。我们都知道, M2 型 TAMs 主要通过分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子,抑制 CD8⁺效应 T 细胞的活化与增殖;而在肿瘤微环境中,处于活化状态的 M2 型 TAMs,抗炎因子的分泌能力会进一步上调,对效应 T 细胞的抑制功能也会随之显著增强[51]。与此同时, M2 型 TAMs 还能介导肿瘤微环境中的血管与淋巴管新生过程,以此进一步推动肿瘤细胞的侵袭与远处转移[52]。

5.1.2. 其他髓系免疫细胞

除了 TAMs, ETV4 还能调控其他髓系细胞的浸润和功能,协同构建免疫抑制微环境[53]。膀胱癌中, ETV4 能通过上调 CXCL1、CXCL8 的表达,促进肿瘤相关中性粒细胞(TANs)向肿瘤微环境募集,还能驱动它们向促瘤的 N2 型极化,最终促进肿瘤的淋巴管生成和淋巴转移。泛癌分析里也发现, ETV4 的表达水平,和髓系来源抑制细胞(MDSCs)的浸润丰度呈显著正相关,它通过上调 CXCL5、CCL5 的表达,促进 MDSCs 的募集,增强它们对 T 细胞的增殖抑制功能[23]。另外, ETV4 高表达还能抑制树突状细胞(DCs)的成熟和抗原呈递能力,减少肿瘤抗原的交叉呈递,阻碍 T 细胞的活化和增殖,进一步放大免疫抑制效应[54]。

5.2. ETV4 对淋巴细胞亚群的调控作用

淋巴细胞是抗肿瘤免疫的核心效应细胞, ETV4 能通过直接和间接的机制,调控淋巴细胞的浸润、活化和功能,最终介导 T 细胞免疫耗竭。

在 T 细胞调控上,无论是临床样本还是动物模型,都证实 ETV4 高表达的肿瘤组织里, CD8⁺效应 T 细胞、CD4⁺辅助 T 细胞的浸润水平显著降低,而功能耗竭的 T 细胞比例、调节性 T 细胞(Tregs)的浸润丰度,都明显升高[55]。它的核心机制主要有两个:一个是通过上调 PD-L1 等免疫检查点分子的表达,直接结合 T 细胞表面的 PD-1,诱导 T 细胞功能耗竭;另一个是通过 MDSCs 等髓系抑制细胞的浸润,间接抑制 T 细胞的活化和增殖。在肝癌的免疫健全小鼠模型里,敲低肿瘤细胞的 ETV4 后,肿瘤组织里 CD8⁺效应 T 细胞的浸润数量,还有 IFN- γ 的分泌能力,都有显著提升,而 T 细胞耗竭标志物 PD-1、TIM-3 的表达则明显降低[56]。

在固有淋巴细胞调控上, ETV4 能显著抑制 NK 细胞的肿瘤杀伤活性。泛癌分析显示, ETV4 的表达水平,和肿瘤组织中 NK 细胞的浸润丰度呈显著负相关[57]。机制研究也证实, ETV4 能通过下调趋化因子 CXCL10、CXCL11 的表达,抑制 NK 细胞向肿瘤微环境的募集;同时还能通过 TGF- β 抑制 NK 细胞表面 NKG2D 等活化受体的表达,降低它的肿瘤杀伤能力[58]。除此之外, ETV4 还能调控 B 细胞的成熟

和抗体分泌, 影响机体的体液免疫应答[59]。

5.3. ETV4 调控肿瘤免疫微环境的核心分子基础

5.3.1. 免疫检查点分子的直接转录调控

PD-L1 是介导肿瘤免疫逃逸的核心免疫检查点分子, 现有研究已经证实, ETV4 能直接结合 PD-L1 基因启动子区的 ETS 保守结合基序, 在转录水平显著上调 PD-L1 的表达[60]。Xie 等人通过 ChIP-seq 和双荧光素酶报告基因实验, 明确了 ETV4 在 PD-L1 启动子区的具体结合位点, 证实 ETV4 是 PD-L1 的直接上游转录调控因子[23]。在肺腺癌、三阴性乳腺癌中, 都证实 ETV4 高表达能显著上调肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, 介导 T 细胞功能耗竭和免疫治疗耐药[61]。除此之外, ETV4 还能上调 PD-L2、VISTA 等其他免疫检查点分子的表达, 协同介导免疫逃逸[62]。

5.3.2. 趋化因子与细胞因子网络调控

趋化因子和细胞因子, 是肿瘤细胞和免疫细胞交互对话的核心媒介, 也是 ETV4 重塑 TME 的核心分子基础。现有研究已经证实, ETV4 能直接转录调控多个趋化因子和细胞因子的表达, 包括单核细胞趋化因子 CCL2、CCL5, 中性粒细胞趋化因子 CXCL1、CXCL8, 淋巴细胞趋化因子 CXCL10、CXCL11, 还有抗炎细胞因子 IL-6、IL-10 等。正是通过这个复杂的细胞因子网络, ETV4 能同时调控多种免疫细胞的募集、极化和功能, 系统性地重塑肿瘤免疫微环境, 驱动免疫抑制表型的形成。

5.3.3. 代谢 - 免疫协同调控

肿瘤代谢重编程, 是免疫抑制微环境形成的重要原因, 而 ETV4 能通过调控肿瘤细胞的代谢表型, 间接重塑 TME 的免疫功能。比如 ETV4 能通过上调 HK2、LDHA 的表达, 增强肿瘤细胞的糖酵解水平, 导致肿瘤微环境里乳酸大量堆积[63]; 而乳酸不仅能显著抑制 T 细胞和 NK 细胞的活化, 还能增强 MDSCs 的免疫抑制功能[64]。另外, ETV4 通过 SLC7A11/GPX4 轴调控肿瘤细胞铁死亡, 还能改变微环境里的氧化还原稳态, 进一步影响免疫细胞的功能[65]。

6. 总结与展望

综合近二十年的研究, 关于 ETV4 在肿瘤中的作用, 已形成若干共识。第一, 在表达和临床意义上, ETV4 在绝大多数肿瘤实体组织里都呈异常高表达状态, 和肿瘤的侵袭性临床病理特征密切相关, 是多种实体瘤患者独立的预后不良标志物, 也是肿瘤治疗响应预测的潜在生物标志物。第二, 在肿瘤细胞促癌机制上, ETV4 作为转录因子, 能通过直接调控下游靶基因, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 维持肿瘤干细胞特性, 调控代谢重编程和治疗耐药, 是实体瘤发生发展的关键驱动基因。第三, 在肿瘤免疫微环境调控上, ETV4 是实体瘤免疫抑制微环境构建的关键上游转录枢纽, 能通过转录调控趋化因子、细胞因子和免疫检查点分子网络, 驱动免疫抑制性细胞的转化, 促进髓系抑制细胞浸润, 抑制效应 T 细胞的活化和功能, 最终介导肿瘤免疫逃逸和免疫治疗耐药。第四, 在靶向治疗潜力上, 靶向 ETV4 能同时抑制肿瘤细胞的恶性进展和免疫抑制微环境的形成, 单药就有显著的抗肿瘤效果, 和 ICIs 联合治疗还有极强的协同效应, 是极具临床转化潜力的肿瘤治疗新靶点。

但即便有了这些进展, 这个领域依然有很多没解决的问题。首先是机制研究的癌种特异性不足, 现有研究大多集中在肝癌、膀胱癌、前列腺癌, 在结直肠癌、胃癌这些高发消化系统肿瘤里, ETV4 的功能和机制研究还很局限, 尤其是它在免疫微环境调控中的作用, 还没有被系统阐明; 同时, 不同癌种里 ETV4 的下游靶基因和调控机制, 到底有没有特异性, 也还没有被系统解析。其次是研究维度和技术的局限, 多数研究还停留在 bulk 转录组分析和相关性验证, 缺少单细胞多组学、空间转录组层面的原位解析, 我们对 ETV4 在肿瘤微环境里的细胞特异性表达特征、和免疫细胞的空间交互作用与动态调控机制, 认知

还不够深入;同时,很多靶基因还只是通过生物信息学预测的,缺少 ChIP-seq 这类实验的直接结合验证,机制解析的深度还有待提升。目前所有关于 ETV4 和免疫治疗的研究,都还停留在临床前的细胞和动物实验阶段;同时也缺少多中心、大样本的临床队列研究,来验证 ETV4 作为预后和免疫治疗疗效预测标志物的临床价值。

基于这些现存的局限,未来这个领域的研究,应该重点聚焦在几个方向。第一,系统解析 ETV4 的癌种特异性调控网络,结合 ChIP-seq、RNA-seq 等多组学技术,系统绘制 ETV4 在不同癌种里的全基因组结合图谱和靶基因谱,明确它在不同肿瘤里的特异性调控机制,尤其是在高发消化系统肿瘤中的免疫调控功能。第二,依托前沿技术,解析 ETV4 的空间动态调控,用单细胞多组学、空间转录组学这些前沿技术,在单细胞分辨率和原位层面,解析 ETV4 在肿瘤微环境里的细胞特异性表达特征、和免疫细胞的空间交互作用与动态调控机制,完善我们对它在肿瘤-免疫交互中作用的认知。第三,开展多中心、大样本的临床队列研究,验证 ETV4 作为肿瘤预后和免疫治疗疗效预测标志物的临床价值;同时系统评价靶向 ETV4 单药,以及联合 ICIs 的抗肿瘤效应和安全性,真正实现从基础研究到临床应用的转化。第四,开展靶向 ETV4 药物研发,破解转录因子难以成药的瓶颈,明确小分子抑制剂、PROTACs、多肽抑制剂、核酸类药物四大路径的潜力与挑战,后续验证单药及联用方案的疗效与安全性,推动临床转化。

总的来说,ETV4 作为连接肿瘤细胞恶性进展和免疫抑制微环境构建的核心枢纽,在肿瘤基础研究和临床转化中,都有着极高的价值。随着研究的不断深入,ETV4 很有希望成为恶性肿瘤预后评估、精准治疗的新靶点,也能为我们破解肿瘤免疫治疗耐药,提供全新的策略。

致 谢

感谢相关研究团队在 ETV4 与肿瘤领域做出的原创性贡献,感谢基金项目对本研究的支持。

声 明

本研究无相关伦理审批需求,无利益冲突声明。

基金项目

公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0256“基于鄂尔多斯大人群的肠癌新型筛诊一体化应用研究”)。

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] André, T., Shiu, K., Kim, T.W., Jensen, B.V., Jensen, L.H., Punt, C., *et al.* (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2207-2218. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2017699>
- [3] Espinoza, M., Rojas-Vallejos, J., Rodríguez, N., Guerrero, G., López, M., Aranguiz, N., *et al.* (2025) Real-World Data on Inotuzumab Ozogamicin for Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Grelal-Chile Study. *Cancer Medicine*, **14**, e71230. <https://doi.org/10.1002/cam4.71230>
- [4] Kundu, M., Butti, R., Panda, V.K., Malhotra, D., Das, S., Mitra, T., *et al.* (2024) Modulation of the Tumor Microenvironment and Mechanism of Immunotherapy-Based Drug Resistance in Breast Cancer. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01990-4>
- [5] Niu, X., You, Q., Hou, K., Tian, Y., Wei, P., Zhu, Y., *et al.* (2025) Autophagy in Cancer Development, Immune Evasion, and Drug Resistance. *Drug Resistance Updates*, **78**, Article ID: 101170. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101170>

- [6] Komohara, Y., Fujiwara, Y., Ohnishi, K. and Takeya, M. (2016) Tumor-Associated Macrophages: Potential Therapeutic Targets for Anti-Cancer Therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **99**, 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.009>
- [7] Zhu, Y., Zhou, Z., Du, X., Lin, X., Liang, Z., Chen, S., *et al.* (2025) Cancer Cell-Derived Arginine Fuels Polyamine Biosynthesis in Tumor-Associated Macrophages to Promote Immune Evasion. *Cancer Cell*, **43**, 1045-1060.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.015>
- [8] Oikawa, T. and Yamada, T. (2003) Molecular Biology of the Ets Family of Transcription Factors. *Gene*, **303**, 11-34. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(02\)01156-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(02)01156-3)
- [9] Shindoh, M., Higashino, F. and Kohgo, T. (2004) E1AF, an Ets-Oncogene Family Transcription Factor. *Cancer Letters*, **216**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.07.020>
- [10] Lee, S.H., Ahn, J.W., Choi, W., Kim, J., Hwang, J.Y., Kim, J., *et al.* (2025) Transcription Factor Networks Drive Tumor Progression and Immune Microenvironment Remodeling in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **17**, Article 3787. <https://doi.org/10.3390/cancers17233787>
- [11] Zhang, Q., Liu, S., Wang, H., Xiao, K., Lu, J., Chen, S., *et al.* (2023) ETV4 Mediated Tumor-Associated Neutrophil Infiltration Facilitates Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis of Bladder Cancer. *Advanced Science*, **10**, e2205613. <https://doi.org/10.1002/advs.202205613>
- [12] Coutte, L., Monté, D., Baert, J. and de Launoit, Y. (1999) Genomic Organization of the Human *elaf* Gene, a Member of Ets Transcription Factors. *Gene*, **240**, 201-207. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(99\)00400-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(99)00400-x)
- [13] Esaki, S., Evich, M.G., Erlitzki, N., Germann, M.W. and Poon, G.M.K. (2017) Multiple DNA-Binding Modes for the ETS Family Transcription Factor PU.1. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 16044-16054. <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.798207>
- [14] Currie, S.L., Doane, J.J., Evans, K.S., Bhachech, N., Madison, B.J., Lau, D.K.W., *et al.* (2017) ETV4 and AP1 Transcription Factors Form Multivalent Interactions with Three Sites on the MED25 Activator-Interacting Domain. *Journal of Molecular Biology*, **429**, 2975-2995. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.06.024>
- [15] Wang, Y., Wang, Z., Chen, J., Cai, L., Luo, X. and Wu, N. (2025) ETV4 Promotes Ovarian Cancer Growth by Regulating Mitochondrial Function through Mfn2 Ubiquitination Mediated by the E3 Ubiquitin Ligase MARCH9. *Cell Biology and Toxicology*, **41**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10094-8>
- [16] Currie, S.L., Lau, D.K.W., Doane, J.J., Whitby, F.G., Okon, M., McIntosh, L.P., *et al.* (2017) Structured and Disordered Regions Cooperatively Mediate DNA-Binding Autoinhibition of ETS Factors ETV1, ETV4 and ETV5. *Nucleic Acids Research*, **45**, 2223-2241. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx068>
- [17] Fung, T.M., Ng, K.Y., Tong, M., Chen, J., Chai, S., Chan, K., *et al.* (2016) Neuropilin-2 Promotes Tumorigenicity and Metastasis in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma through ERK-MAPK-ETV4-MMP-E-Cadherin Downregulation. *The Journal of Pathology*, **239**, 309-319. <https://doi.org/10.1002/path.4728>
- [18] Xie, M., Lin, Z., Ji, X., Luo, X., Zhang, Z., Sun, M., *et al.* (2023) FGF19/FGFR4-Mediated Elevation of ETV4 Facilitates Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Upregulating PD-L1 and CCL2. *Journal of Hepatology*, **79**, 109-125. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.036>
- [19] Zhang, H., Jiang, R., Zhu, J., Sun, K., Huang, Y., Zhou, H., *et al.* (2024) PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway: An Important Driver and Therapeutic Target in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer*, **31**, 539-551. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01567-5>
- [20] Cai, R., Tressler, C.M., Cheng, M., Sonkar, K., Tan, Z., Paidi, S.K., *et al.* (2023) Primary Breast Tumor Induced Extracellular Matrix Remodeling in Premetastatic Lungs. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 18566. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45832-7>
- [21] Zhu, T., Wei, T., Yang, M., Xu, J., Jiang, H., He, W., *et al.* (2026) ETV4-Mediated PD-L1 Upregulation Promotes Immune Evasion and Predicts Poor Immunotherapy Response in Melanoma. *Oncology Research*, **34**, 1-10. <https://doi.org/10.32604/or.2025.070180>
- [22] Guan, L., Zeng, R., Chen, Y., He, G., Yao, W., Liu, Z., *et al.* (2024) Pan-Cancer Analysis of the Potential of PEA3 Subfamily Genes as Tumor Markers. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 31518. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82973-9>
- [23] Yang, Q., Zhong, S., He, L., Jia, X., Tang, H., Cheng, S., *et al.* (2019) PBK Overexpression Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma via Activating ETV4-uPAR Signaling Pathway. *Cancer Letters*, **452**, 90-102. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.028>
- [24] Mosaad, H., Ahmed, M.M., Elaidy, M.M., Elfarargy, O.M., Abdelwahab, M.M. and Abdelnour, H.M. (2023) Down-regulated miRNA 29-b as a Diagnostic Marker in Colorectal Cancer and Its Correlation with ETV4 and Cyclin D1 Immunohistochemical Expression. *Cancer Biomarkers*, **37**, 179-189. <https://doi.org/10.3233/cbm-220349>

- [25] Cai, L.S., Chen, Q.X., Fang, S.Y., Lian, M.Q., Lian, M.J. and Cai, M.Z. (2020) ETV4 Promotes the Progression of Gastric Cancer through Regulating KDM5D. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 2442-2451.
- [26] Hashimoto, S., Furukawa, S., Hashimoto, A., Tsutaho, A., Fukao, A., Sakamura, Y., *et al.* (2019) ARF6 and AMAP1 Are Major Targets of KRAS and TP53 Mutations to Promote Invasion, PD-L1 Dynamics, and Immune Evasion of Pancreatic Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 17450-17459. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901765116>
- [27] Tian, T., Lu, Y., Lin, J., Chen, M., Qiu, H., Zhu, W., *et al.* (2022) CPT1A Promotes Anoikis Resistance in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Redox Homeostasis. *Redox Biology*, **58**, Article ID: 102544. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102544>
- [28] Cosi, I., Moccia, A., Nannelli, C., Rosini, D., Iozzo, M., Sica, M., *et al.* (2025) ETV4 and ETV1-Mediated Downregulation of the Secretory Leukocyte Protease Inhibitor Contributes to the Indolent Phenotype of Early-Stage Prostate Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article ID: 167975. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167975>
- [29] Zhu, T., Zheng, J., Zhuo, W., Pan, P., Li, M., Zhang, W., *et al.* (2021) ETV4 Promotes Breast Cancer Cell Stemness by Activating Glycolysis and CXCR4-Mediated Sonic Hedgehog Signaling. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00508-x>
- [30] Rodriguez, A.C., Vahrenkamp, J.M., Berrett, K.C., Clark, K.A., Guillen, K.P., Scherer, S.D., *et al.* (2020) ETV4 Is Necessary for Estrogen Signaling and Growth in Endometrial Cancer Cells. *Cancer Research*, **80**, 1234-1245. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-1382>
- [31] Zhang, J., Wang, Y., Cao, S., Xie, S.M., Liu, B., Li, Y., *et al.* (2025) Topoisomerase I Inhibition in ETV4-Overexpressed Non-Small Cell Lung Cancer Promotes Replication and Transcription Mediated R-Loop Accumulation and DNA Damage. *Advanced Science*, **12**, e09307. <https://doi.org/10.1002/advs.202409307>
- [32] Tang, Y., Xie, W., Hu, T., Huang, C., Yin, W., Wei, S., *et al.* (2025) Identification of ETV4 as a Prognostic Biomarker and Correlates with Immune Cell Infiltration in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 7044. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90731-8>
- [33] Hung, Y.P., Fletcher, C.D. and Hornick, J.L. (2016) Evaluation of ETV4 and WT1 Expression in CIC-Rearranged Sarcomas and Histologic Mimics. *Modern Pathology*, **29**, 1324-1334. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.140>
- [34] Wouters, J., Kalender-Atak, Z., Minnoye, L., Spanier, K.I., De Waegeneer, M., Bravo González-Blas, C., *et al.* (2020) Robust Gene Expression Programs Underlie Recurrent Cell States and Phenotype Switching in Melanoma. *Nature Cell Biology*, **22**, 986-998. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0547-3>
- [35] Zong, W., Wang, Y. and Xu, B. (2026) ETV4 Transcriptionally Activates STAT6 to Inhibit Ferroptosis and Promote Immune Escape in Thyroid Cancer. *Endocrine Research*. <https://doi.org/10.1080/07435800.2026.2629919>
- [36] Lu, Z., Williamson, S.R., Carskadon, S., Arachchige, P.D., Dhamdhare, G., Schultz, D.S., *et al.* (2010) Clonal Evaluation of Early Onset Prostate Cancer by Expression Profiling of ERG, SPINK1, ETV1, and ETV4 on Whole-Mount Radical Prostatectomy Tissue. *The Prostate*, **80**, 38-50. <https://doi.org/10.1002/pros.23914>
- [37] Zheng, C., Liu, M., Ge, Y., Qian, Y. and Fan, H. (2022) HBX Increases Chromatin Accessibility and ETV4 Expression to Regulate Dishevelled-2 and Promote HCC Progression. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04563-9>
- [38] Dai, M.J., Chen, L.L., Zheng, Y.B., Chen, W., Tao, Z.H., Weng, Z.L., *et al.* (2008) [Frequency and Transcript Variant Analysis of Gene Fusions between TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer]. *Chinese Journal of Medical Genetic*, **88**, 669-673.
- [39] Lobo, J., He, H., Ahmed, R., Zein-Sabatto, B., Winokur, T., Wei, S., *et al.* (2025) Primary Ewing Sarcoma of the Kidney: Clinicopathologic and Molecular Study of 24 Patients Including a Rare EWSR1::ETV4 Fusion. *American Journal of Surgical Pathology*, **49**, 1078-1089. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002427>
- [40] Mahajan, M., Dhabalia, S., Dash, T., Sarkar, A. and Mondal, S. (2025) A Comprehensive Multi-Omics Study Reveals Potential Prognostic and Diagnostic Biomarkers for Colorectal Cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **303**, Article ID: 140443. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140443>
- [41] Wang, H., Dai, Y. and Wang, F. (2024) ETV4-mediated Transcriptional Activation of SLC12A5 Exacerbates Ferroptosis Resistance and Glucose Metabolism Reprogramming in Breast Cancer Cells. *Molecular Medicine Reports*, **30**, Article No. 217. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13341>
- [42] Tyagi, N., Deshmukh, S.K., Srivastava, S.K., Azim, S., Ahmad, A., AL-Ghadhban, A., *et al.* (2018) ETV4 Facilitates Cell-Cycle Progression in Pancreatic Cells through Transcriptional Regulation of Cyclin D1. *Molecular Cancer Research*, **16**, 187-196. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-17-0219>

- [43] Cosi, I., Pellicchia, A., De Lorenzo, E., Torre, E., Sica, M., Nesi, G., *et al.* (2020) ETV4 Promotes Late Development of Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Cell Proliferation through Direct and P53-Mediated Downregulation of P21. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00943-w>
- [44] Su, H., Shu, S., Tang, W., Zheng, C., Zhao, L. and Fan, H. (2023) ETV4 Facilitates Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma by Upregulating MMP14 Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **684**, Article ID: 149137. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.149137>
- [45] Liu, D., Wei, Y., Zhou, F., Ge, Y., Xu, J., Chen, H., *et al.* (2008) E1AF Promotes Mithramycin A-Induced Huh-7 Cell Apoptosis Depending on Its DNA-Binding Domain. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **477**, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.05.001>
- [46] Habelhah, H., Okada, F., Kobayashi, M., Nakai, K., Choi, S., Hamada, J., *et al.* (1999) Increased E1AF Expression in Mouse Fibrosarcoma Promotes Metastasis through Induction of MT1-MMP Expression. *Oncogene*, **18**, 1771-1776. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202465>
- [47] Chen, Y., Sumardika, I.W., Tomonobu, N., Kinoshita, R., Inoue, Y., Iioka, H., *et al.* (2019) Critical Role of the MCAM-ETV4 Axis Triggered by Extracellular S100A8/A9 in Breast Cancer Aggressiveness. *Neoplasia*, **21**, 627-640. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.04.006>
- [48] Hao, L., Pang, K., Pang, H., Zhang, J., Zhang, Z., He, H., *et al.* (2020) Knockdown of P3H4 Inhibits Proliferation and Invasion of Bladder Cancer. *Aging*, **12**, 2156-2168. <https://doi.org/10.18632/aging.102732>
- [49] Boutilier, A.J. and Elswa, S.F. (2021) Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6995. <https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
- [50] Piao, H., Fu, L., Wang, Y., Liu, Y., Wang, Y., Meng, X., *et al.* (2022) A Positive Feedback Loop between Gastric Cancer Cells and Tumor-Associated Macrophage Induces Malignancy Progression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 174. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02366-6>
- [51] Henriques, A., Salvany-Celades, M., Nieto, P., Palomo-Ponce, S., Sevillano, M., Hernando-Momblona, X., *et al.* (2025) TGF- β Builds a Dual Immune Barrier in Colorectal Cancer by Impairing T Cell Recruitment and Instructing Immunosuppressive SPP1+ Macrophages. *Nature Genetics*, **57**, 3050-3065. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02380-2>
- [52] Deng, G., Wang, P., Su, R., Sun, X., Wu, Z., Huang, Z., *et al.* (2024) SPI1⁺CD68⁺ Macrophages as a Biomarker for Gastric Cancer Metastasis: A Rationale for Combined Antiangiogenic and Immunotherapy Strategies. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **12**, e009983. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009983>
- [53] Shen, X., Zhou, C., Feng, H., Li, J., Xia, T., Cheng, X., *et al.* (2022) ETV1 Positively Correlated with Immune Infiltration and Poor Clinical Prognosis in Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 939806. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.939806>
- [54] Tun, K.M., Kitkumthorn, N., Bumalee, D., Arayapisit, T. and Laphanasupkul, P. (2023) Differential Expression of PEA3 in Odontogenic Cysts and Tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **52**, 777-785. <https://doi.org/10.1111/jop.13476>
- [55] Zhao, Y., Zhang, Q., Tu, K., Chen, Y., Peng, Y., Ni, Y., *et al.* (2022) Single-Cell Transcriptomics of Immune Cells Reveal Diversity and Exhaustion Signatures in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 854724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.854724>
- [56] Kalina, J.L., Neilson, D.S., Lin, Y., Hamilton, P.T., Comber, A.P., Loy, E.M.H., *et al.* (2017) Mutational Analysis of Gene Fusions Predicts Novel MHC Class I-Restricted T-Cell Epitopes and Immune Signatures in a Subset of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **23**, 7596-7607. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0618>
- [57] Xu, X., Wang, B., Liu, Y., Jing, T., Xu, G., Zhang, L., *et al.* (2022) ETV4 Potentiates Nuclear YAP Retention and Activities to Enhance the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **537**, Article ID: 215640. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215640>
- [58] Li, M., Ni, Q. and Yu, S. (2023) Integration of Single-Cell Transcriptomics and Epigenetic Analysis Reveals Enhancer-Controlled TIMP1 as a Regulator of Ferroptosis in Colorectal Cancer. *Genes & Genomics*, **46**, 121-133. <https://doi.org/10.1007/s13258-023-01474-7>
- [59] Park, J.S., Kang, M., Kim, H.B., Hong, H., Lee, J., Song, Y., *et al.* (2024) The Capicua-Ataxin-1-Like Complex Regulates Notch-Driven Marginal Zone B Cell Development and Sepsis Progression. *Nature Communications*, **15**, Article No. 10579. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54803-z>
- [60] Yang, P., He, S., Ye, L. and Weng, H. (2024) Transcription Factor ETV4 Activates AURKA to Promote PD-L1 Expression and Mediate Immune Escape in Lung Adenocarcinoma. *International Archives of Allergy and Immunology*, **185**, 910-920. <https://doi.org/10.1159/000537754>
- [61] Jia, D., Wang, P., Zheng, S., Lei, Z., Xu, W., Wang, Y., *et al.* (2025) KRAS Mutations Promote PD-L1-Mediated Immune Escape by ETV4 in Lung Adenocarcinoma. *Translational Oncology*, **61**, Article ID: 102525. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102525>

-
- [62] Zhang, H., Gao, M., Gao, Z., Yao, L., Sun, H., Wang, H., *et al.* (2025) Identification and Validation of SUN Modification-Related Anti-PD-1 Immunotherapy-Resistance Signatures to Predict Prognosis and Immune Microenvironment Status in Glioblastoma. *BMC Cancer*, **26**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-15345-9>
- [63] Huang, Y., He, J., Chen, N., Du, X. and Peng, J. (2025) ETV4 Promotes the Growth, Metastasis, Glycolysis, and Oxaliplatin Resistance of Colorectal Cancer by Transcription Activation-Mediated SLC38A5 Upregulation. *Pathology—Research and Practice*, **271**, Article ID: 156033. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.156033>
- [64] Babl, N., Voll, F., Martowicz, A., Bruss, C., Maddaloni, M., Schmidl, C., *et al.* (2026) Lactic Acid Promotes an MDSC-Like Phenotype via Hif1 α Stabilization with Impact on Prognosis in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Letters*, **639**, Article ID: 218209. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.218209>
- [65] He, R., Wei, Y., Peng, Z., Yang, J., Zhou, Z., Li, A., *et al.* (2024) A-Ketoglutarate Alleviates Osteoarthritis by Inhibiting Ferroptosis via the ETV4/SLC7A11/GPX4 Signaling Pathway. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **29**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00605-6>