

FAM111B在非小细胞肺癌中的研究进展

——分子机制、临床意义与基于同源性的功能推演

陈云仪, 陈亚娟*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室(云南省现代生物医药产业学院), 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月12日

摘要

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌病例的85%, 其分子异质性与治疗耐药性是影响患者长期生存的主要因素。FAM111B (family with sequence similarity 111 member B)作为含有丝氨酸蛋白酶结构域的蛋白, 参与DNA复制应激与细胞周期调控, 在多种实体瘤中表达上调且与不良预后密切相关。鉴于FAM111B在肺鳞癌中缺乏系统性研究, 且中国人群相关数据匮乏, 本文系统梳理了FAM111B在NSCLC中的研究进展, 重点综述其在NSCLC中的表达特征、预后意义及分子机制, 并结合与同家族成员FAM111A的功能比较推演其潜在致病机制, 通过整合现有证据, 为后续针对FAM111B的基础研究及临床转化应用提供理论框架。

关键词

FAM111B, 非小细胞肺癌, 分子机制, 预后, FAM111A

Research Progress of FAM111B in Non-Small Cell Lung Cancer

—Molecular Mechanisms, Clinical Implications, and Homology-Based Functional Deduction

Yunyi Chen, Yajuan Chen*

School of Pharmaceutical Sciences, Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products (Yunnan College of Modern Biomedical Industry), Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 12, 2026

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all lung cancer cases, and its

*通讯作者。

molecular heterogeneity and therapeutic resistance represent major factors compromising long-term patient survival. FAM111B (family with sequence similarity 111 member B), a protein harboring a serine protease domain, is involved in the regulation of DNA replication stress and cell cycle progression. It is upregulated in multiple solid tumors and closely associated with poor prognosis. However, systematic studies on FAM111B in lung squamous cell carcinoma remain lacking, particularly data from the Chinese population. This article systematically reviews the research progress of FAM111B in NSCLC, focusing on its expression profile, prognostic value, and molecular mechanisms. By comparing its functions with those of its family member FAM111A, we further deduce its potential oncogenic mechanisms. Through integrating existing evidence, this review aims to provide a theoretical framework for future basic research and clinical translation targeting FAM111B.

Keywords

FAM111B, Non-Small Cell Lung Cancer, Molecular Mechanism, Prognosis, FAM111A

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

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的 85%, 是全球癌症相关死亡的首要原因。据 GLOBOCAN 2022 统计数据, 全球肺癌新发病例约 250 万, 死亡病例超过 180 万, 位居恶性肿瘤死亡率首位[1]。在中国, 肺癌同样是严重的公共卫生问题, 2022 年新发病例约 106 万, 死亡病例约 73 万。NSCLC 的主要组织学亚型包括肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD, 约占 60%)、肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC, 约占 30%)和大细胞癌[2]。

在分子特征方面, 肺腺癌与肺鳞癌存在显著差异: 肺腺癌常携带 EGFR、KRAS、ALK、ROS1、MET 等可靶向驱动基因突变; 而肺鳞癌则以 TP53 高频突变(约 80%)、基因组高度不稳定性为特征, 同时缺乏高频经典的靶向基因[3]。免疫微环境方面, 肺鳞癌通常表现出更高的肿瘤突变负荷和更强的免疫浸润特征, 但免疫抑制性信号通路的激活也更为常见[4]-[6]。深入理解这些分子差异对于制定个体化诊疗策略至关重要。

过去二十年间, NSCLC 的治疗格局发生了革命性变化, 从单一的化疗演进为手术、放疗、靶向治疗和免疫治疗相结合的精准医学模式。在化疗方面, 以铂类为基础的双药方案(联合培美曲塞、吉西他滨或紫杉醇等)仍然是晚期 NSCLC 的重要治疗策略[7]。在靶向治疗方面, 针对 EGFR、ALK 及 ROS1 等驱动基因的酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs)显著改善了相应患者的临床结局, 其中第三代 EGFR-TKI 奥希替尼已成为 EGFR 突变 NSCLC 的一线标准治疗方案[8]-[12]。此外, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 如 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 抑制剂, 在晚期、局部晚期及围手术期 NSCLC 治疗中均显示出重要临床价值[13]-[15]。

尽管治疗手段不断进步, 耐药问题仍然是制约 NSCLC 疗效的核心瓶颈。靶向治疗耐药可分为 on-target 机制(如 EGFR T790M 突变、MET 扩增等)和 off-target 机制(如旁路激活、组织学转化等) [16]-[18]。在免疫治疗方面, 其耐药机制同样复杂, 既包括肿瘤细胞内在因素(如抗原呈递缺陷或 IFN- γ 信号通路失活), 也涉及肿瘤微环境因素(如免疫抑制细胞浸润及免疫抑制因子分泌) [19]-[22]。这些挑战促使研究者持续探索具有稳定预后价值和可操作性的新型分子标志物。

FAM111B 是近年来新发现的具有丝氨酸蛋白酶活性的多功能蛋白, 该基因定位于人类染色体

11q12.1。2013年,研究者首次发现FAM111B胚系突变与遗传性纤维化性皮肤异色症(hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contractures, myopathy, and pulmonary fibrosis, POIKTMP)相关[23]。随后的一系列研究表明,FAM111B在DNA复制、DNA损伤应答及细胞周期调控等多种关键生物学过程中发挥重要作用[24]。随着高通量测序技术和多组学数据库的发展[25],FAM111B在多种肿瘤中的异常表达逐渐被报道,其高表达常与肿瘤进展及不良预后相关。目前在NSCLC领域,研究主要集中于肺腺癌,具体分子机制仍有待系统梳理。

本文系统整合FAM111B在NSCLC中的研究证据,厘清其分子生物学特征、表达模式、预后价值及作用机制,并评估其临床转化潜力。通过借鉴FAM111A的功能启示推演FAM111B在肺癌中的可能致病机制,明确现有研究的局限性,为后续基础与临床研究提供理论框架和方法学建议,推动FAM111B从基础研究向临床应用转化。

2. FAM111B的基础生物学特征

2.1. 基因与蛋白结构

FAM111胰蛋白酶样肽酶B(FAM111B)基因编码的蛋白具有蛋白质水解功能,与FAM111A同属于FAM111家族,大小为734个氨基酸(约85kDa)。结构分析显示,FAM111B的C端含有胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶结构域(Trypsin-like serine peptidase domain),该结构域包含保守的催化三联体——组氨酸、天冬氨酸和丝氨酸,分别位于第490、544、650残基,这是丝氨酸蛋白酶水解底物肽键所必需的核心结构[26]。AlphaFold结构预测显示,该结构域折叠成典型的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶构象,具备蛋白酶活性所需的完整结构基础。此外,FAM111B还具有核质双向定位信号,可在细胞核与细胞质之间穿梭,提示其可能参与核内DNA代谢过程与胞质信号转导的协调[27][28]。

2.2. 表达谱特征

在正常组织中,FAM111B的表达呈现组织特异性分布,在肺、肝、胰腺、睾丸等器官中可被检测到。GTEx数据库显示[29],FAM111B在EBV(Epstein-Barr Virus)转化的淋巴细胞中表达最高,在肺组织中呈中等水平表达。这种基础表达水平为其在相应器官肿瘤发生发展中的功能提供了背景框架。

随着高通量测序技术的发展,多项泛癌研究(pan-cancer analysis)对FAM111B在不同肿瘤中的表达情况进行了系统分析。基于TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库的数据,研究发现FAM111B在多种实体肿瘤中呈显著高表达,包括肺腺癌、肝细胞癌、胰腺癌、乳腺癌以及前列腺癌等[30]。

2.3. 转录调控机制

FAM111B的转录受细胞应激和P53等经典肿瘤抑制通路调控。已有研究表明[31],p53作为关键转录因子可直接调控FAM111B的表达——ChIP-seq技术分析显示,在细胞应激激活后,p53可富集于FAM111B上游调控区,支持其为p53直接靶基因的假说。在肿瘤组织中,p53功能受损时FAM111B的异常上调可能部分来源于这一调控轴的破坏,提示FAM111B在DNA损伤响应与细胞周期控制中的中介作用[24]。

2.4. 核心分子功能

FAM111B作为多功能蛋白,在维持基因组稳定性及调控细胞命运方面发挥关键作用,其功能可归纳为以下四个方面:

(1)DNA损伤修复:FAM111B参与同源重组修复,与RAD51、BRCA2等修复因子存在共表达关系,可能通过调节复制叉稳定性维护基因组完整性[25]。

(2) 端粒长度维持: FAM111B 是端粒稳态的维持因子, 其蛋白酶功能缺失可导致端粒 DNA 含量减少, 该功能独立于经典端粒酶途径[26]。

(3) 细胞周期调控: FAM111B 是细胞周期的正向调控因子, 可通过促进 p16 降解加速 G1/S 期转换, 其缺失可诱导 G2/M 期阻滞[30] [31]。

(4) 凋亡调控: FAM111B 在多种肿瘤细胞中发挥抗凋亡作用, 其机制涉及 BAG3/BCL2 通路的调控[31]。

上述功能并非相互独立, 而是协同维护基因组稳定性的网络体系: DNA 损伤修复确保遗传信息准确传递, 端粒维持保障染色体末端完整, 细胞周期调控增殖节奏, 凋亡机制清除异常细胞。FAM111B 通过蛋白酶活性参与上述过程的协调, 其功能失衡可能从多层面推动肿瘤演进。

2.5. FAM111 蛋白酶家族

FAM111B 与 FAM111A 互为旁系同源基因, 两者在染色体 11q12.1 上相距仅 16 kb, 序列相似性约 46% [27], 在蛋白酶结构域区域更为保守。FAM111A 的功能研究远比 FAM111B 深入, 其作用机制可为理解 FAM111B 提供重要参考。目前报道 FAM111A 的机制如下:

(1) DNA 复制叉保护[32]: FAM111A 通过其 PIP box 与 PCNA 相互作用, 定位于新生 DNA 链, 在 DNA 复制叉遭遇蛋白质障碍(如 DNA-蛋白质交联)时发挥关键作用。FAM111A 的蛋白酶活性可帮助复制叉克服蛋白障碍, 维持复制进程。FAM111A 缺失会导致复制叉停滞和基因组不稳定。

(2) 抗病毒防御[33]: FAM111A 作为宿主限制因子, 可抑制 SV40 病毒和正痘病毒的复制。其机制可能涉及两个方面: 一是直接切割病毒蛋白(如 SV40 的 Large T 抗原), 二是通过降解核孔复合体蛋白破坏核通透性, 阻碍病毒基因组入核。

(3) 蛋白酶活性调控[34]: FAM111A 具有自切割活性, 表现出胰凝乳蛋白酶样特异性(偏好切割芳香族疏水残基)。研究表明, FAM111A 的蛋白酶活性受到严格调控, 其异常激活可导致细胞活力严重受损。

(4) 致病突变机制[35]: FAM111A 的错义突变可导致 Kenny-Caffey 综合征 2 型和 Gracile 骨发育不良。这些突变集中在铰链区和蛋白酶结构域, 可增强蛋白酶活性(功能获得性突变), 导致过度水解关键蛋白, 从而驱动疾病发生。

FAM111B 的错义突变也可导致 POIKTMP 综合征, 该病以皮肤异色、肌腱挛缩、肌病和进行性肺纤维化为特征。致病突变集中在蛋白酶结构域, 包括 Y621D、R627G、S628N 等[23]。值得注意的是, 这些突变均为错义突变且呈常染色体显性遗传, 提示可能为功能获得性突变, 类似于 FAM111A 的致病机制。Hoffmann 等[35]研究证实, FAM111A 与 FAM111B 可形成蛋白复合体, 且疾病相关的 FAM111B 突变体呈现增强的蛋白酶活性, 在功能上模拟了 FAM111A 催化活性失调的细胞表型。这一发现提示, FAM111A 和 FAM111B 的致病突变可能通过共同的功能获得性机制驱动多系统疾病。此外[25], 在多种癌症中检测到 FAM111B 的体细胞突变, 包括错义、无义、移码和剪接位点变异, 分布于整个编码序列。蛋白酶结构域内的突变在结直肠癌、子宫癌、膀胱癌、肺癌和皮肤癌中均有报道。

FAM111A 的研究为 FAM111B 的功能探索提供了重要参考: ① 底物筛选策略: FAM111A 通过蛋白互作组学筛选底物(如核孔蛋白、病毒蛋白), 提示 FAM111B 可采用类似策略; ② 活性调控机制: FAM111A 的蛋白酶活性受二聚化调控, FAM111B 是否具有类似调控模式值得探索; ③ 致病突变机制: FAM111A 的致病突变均为功能获得性, 为理解 FAM111B 相关 POIKTMP 综合征的分子基础提供了直接证据。

3. FAM111B 在非小细胞肺癌中的表达特征

3.1. 肺腺癌中的表达及病理相关性

TCGA 数据库分析显示[31], 在 511 例肺腺癌组织与 57 例正常肺组织的比较中, FAM111B 在肿瘤

组织中的表达显著高于正常组织($n = 511$, 中位数 TPM: 11.5 vs 1.9, $P < 0.001$)。多中心组织芯片验证研究进一步确认了这一发现, 三个独立中心的免疫组化阳性率分别为 78%、72% 和 75%, 中位 IHC 评分 5~6 分, 结果高度一致。

此外, 其高表达与晚期 TNM 分期、淋巴结转移及较差总体生存期显著相关。多因素回归分析提示, 其可能为独立预后因素。

3.2. 肺鳞癌中的表达现状

相较于肺腺癌, 肺鳞癌中 FAM111B 的系统性研究明显不足。根据 Human Protein Atlas 数据库(v23.0)的分析显示[36], 494 例肺鳞癌样本中 FAM111B 表达存在显著的个体差异(FPKM 范围 0.7~42.8, 平均值 5.0), 部分晚期样本呈现高表达趋势。但现有数据库样本量有限, 缺乏足够的组织学分层与配套免疫浸润数据, 尚无法建立稳定的表达-临床关联模型。

值得注意的是, 肺鳞癌与肺腺癌在分子特征上存在显著差异[3], FAM111B 在两种亚型中的功能侧重可能有所不同: 在肺腺癌中, 其作用可能更多体现为驱动基因协同(如 KRAS 突变背景下促进 p16 降解[30]); 而在 TP53 高频突变的肺鳞癌中, p53-FAM111B 调控轴的破坏可能更为关键, FAM111B 可能以 p53 非依赖方式被异常激活, 或通过其蛋白酶活性补偿 p53 功能缺失。这一假说有待实验验证。

4. FAM111B 与非小细胞肺癌患者预后的相关性

4.1. 泛癌预后意义的启示

泛癌生存分析显示[25], FAM111B 高表达与多种肿瘤的不良预后显著相关。在肺腺癌中, FAM111B 高表达与总生存期缩短显著相关($HR = 1.6, P = 0.002$)。其他癌种如胰腺癌、卵巢癌、肝细胞癌等也呈现类似趋势。肺鳞癌的预后分析尚未达到统计学显著性, 可能与样本量有限有关。

4.2. 肺腺癌中的预后证据

在肺腺癌队列中[31], FAM111B 高表达组的总生存期(OS)显著短于低表达组(中位 OS: 4.7 年 vs 2.2 年), 无复发生存期(RFS)同样呈现显著差异(中位 RFS: 18 个月 vs 36 个月)。多因素 Cox 回归分析显示, 在校正年龄、性别、分期、吸烟史等传统临床因素后, FAM111B 仍作为独立预后因素(OS: $HR = 2.1$, 95% CI 为 1.5~2.9; RFS: $HR = 2.4$, 95% CI 为 1.7~3.3)。

4.3. 预后界值的探讨与思考

目前不同研究采用的 FAM111B 表达“高/低”界值存在显著差异, 主要包括中位数划分、四分位数比较和 ROC 曲线确定最佳截点三类方法。ROC 曲线确定的截点对生存预测敏感性更高, 但跨研究可比性差; 中位数方法稳健且易于重复, 但可能掩盖极端表型的影响; 四分位法适于探索极端表达效应。未来研究需要开展多种界值的敏感性分析, 并推动界值设定的标准化。

4.4. 肺鳞癌预后意义的推论

Human Protein Atlas 数据库整合的 TCGA 数据分析显示[36], 晚期(III~IV 期)肺鳞癌样本中 FAM111B 高表达个案的比例高于早期(I~II 期)样本, 这仅为描述性观察, 未进行统计学验证。基于泛癌数据和肺鳞癌分子特征, 可对 FAM111B 在肺鳞癌中的预后意义进行理论推演: 在 TP53 高频突变(约 50%)背景下, p53-FAM111B 调控轴可能发生失调; 同时, 肺鳞癌高免疫浸润的特征提示 FAM111B 可能通过免疫调控影响预后。这些线索强烈提示需要专门开展肺鳞癌特异性队列的预后研究。FAM111B 在 NSCLC 不同亚型中的独立预后价值仍需大样本、多中心、前瞻性队列研究予以确认。

5. FAM111B 影响非小细胞肺癌进展的分子机制

5.1. DNA 损伤修复通路

蛋白互作网络分析进一步揭示[25], FAM111B 与约 40 个基因形成紧密互作模块, 功能富集于 DNA 复制、损伤修复与姐妹染色单体分离, 关键节点包括 MCM 复合体成员、RAD51、BRCA2 及 TOPBP1 等。GSEA 富集分析证实, 高表达 FAM111B 的样本显著富集于 DNA 修复、细胞周期和 DNA 复制等通路。然而, 上述证据主要来自生物信息学分析, FAM111B 在 NSCLC 的 DNA 损伤修复中的确切角色仍有待功能实验验证。

值得注意的是, DNA 损伤修复通路的异常在 TP53 突变的 NSCLC 中尤为突出。由于 FAM111B 是 p53 的直接转录靶点[31], 在 TP53 突变的背景下, p53 功能的丧失可能改变 FAM111B 的转录调控, 进而影响其下游 DNA 修复相关基因的表达。

5.2. 细胞周期调控机制

在肺腺癌中, FAM111B 对细胞周期的调控具有多效性。一方面, Kawasaki 等[30]的研究表明, FAM111B 可通过其蛋白酶活性促进 p16 降解, 解除对 cyclin D1-CDK4 复合物的抑制, 从而加速 G1/S 期转换。该机制在 KRAS 驱动的肺腺癌中被证实, 提示 FAM111B 与 KRAS 信号通路存在功能性交互, 但不同 KRAS 突变亚型中 FAM111B 的功能是否存在差异, FAM111B 的蛋白酶活性是否直接介导 p16 的水解, 仍需进一步阐明。另一方面, 体外沉默 FAM111B 的实验显示, G2/M 期细胞比例显著增加, 伴随增殖指标 Ki-67 水平下降, 提示 FAM111B 缺失可诱导 G2/M 期阻滞, 抑制肿瘤细胞增殖[31], 但该结论主要基于单一细胞系(A549)的瞬时敲低实验, 是否在多种 NSCLC 细胞系中具有普遍性, 尚待验证。综合来看, FAM111B 可能通过不同机制协同调控细胞周期的多个检查点, 进而促进肺腺癌的恶性进展。

5.3. 凋亡调控机制

FAM111B 下调可通过影响 BAG3/BCL2 通路抑制细胞抗凋亡能力。体外敲低 FAM111B 后, BAG3 和 BCL2 蛋白表达显著降低, 伴随线粒体膜电位丧失、活性氧增加, 细胞凋亡率上升[31]。该研究中 BAG3/BCL2 表达变化与 FAM111B 敲低之间的因果关系主要基于蛋白水平的相关性, FAM111B 是否直接调控这两个基因的转录或蛋白稳定性尚不明确; 且该凋亡表型仅在一种 LUAD 细胞系(A549)中验证, 未在多种细胞系中重复; FAM111B 的蛋白酶活性是否直接参与 BAG3/BCL2 的调控, 目前无直接证据。

BCL2 介导的线粒体凋亡通路与 p53 信号通路存在调控关联[37], 且 FAM111B 本身是 p53 的靶基因, 在 TP53 突变的 NSCLC 中, 这一凋亡调控网络的完整性可能受到进一步影响。这一假设尚需在 TP53 野生型与突变型细胞系中平行验证。

5.4. FAM111B 对免疫微环境的调控

FAM111B 在肿瘤免疫微环境中可能发挥复杂的调控作用, 但现有证据主要来自相关性分析, 因果关系尚不明确。

初步证据表明, 在肺腺癌数据库中, FAM111B 表达水平与中性粒细胞、树突状细胞呈正相关, 与 CD4⁺T 细胞呈负相关。进一步分析显示, FAM111B 表达与 CD8⁺T 细胞、单核细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的免疫标志物呈正相关, 且同时涉及 M1 及 M2 型巨噬细胞的标志物[25]。然而, 这些发现均来自 TIMER 数据库的相关性分析, 无法区分因果关系——是 FAM111B 主动塑造免疫微环境, 还是微环境特征影响了 FAM111B 的表达, 目前尚不清楚。

卵巢癌中的研究为 FAM111B 的免疫调控作用提供了功能层面的证据[38]。通过 mIF 技术分析发现, FAM111B 高表达与肿瘤区域内 CD8⁺ T 细胞及 CD4⁺ 效应 T 细胞的富集密切相关, 而基质区域未见明显变化, 提示 FAM111B 可能参与促进 T 细胞向肿瘤实质的定向迁移。与此同时, 该研究也观察到 FAM111B 表达与调节性 T 细胞(Tregs)浸润的正相关性, 这种效应 T 细胞与调节性 T 细胞同步增加的现象, 可能反映了肿瘤微环境中免疫激活与抑制之间的动态平衡[39]-[41]。在巨噬细胞调控方面, FAM111B 表达与抗肿瘤的 M1 型巨噬细胞浸润呈正相关, 而与 M2 型巨噬细胞无显著关联。此外, FAM111B 表达与树突状细胞浸润及 PD-L1 等免疫检查点分子亦呈正相关。这些线索进一步支持 FAM111B 高表达患者可能对免疫检查点抑制剂治疗敏感的推测。

综上, FAM111B 可能通过调控 T 细胞向肿瘤内迁移、影响巨噬细胞极化状态、参与树突状细胞浸润及免疫检查点分子表达等多种途径, 重塑非小细胞肺癌的免疫微环境平衡。但其确切机制、因果方向及在 NSCLC 中的特异性尚不明确, 有待后续功能实验和临床研究予以澄清。

5.5. 上皮间质转化(EMT)

在肺腺癌细胞中的数据库分析表明[42], FAM111B 的表达与上皮标记物 Mucin-1 (MUC1)呈负相关, 与间质标记物 N-cadherin (CDH2)和 Fibronectin (FN1)呈正相关。这提示 FAM111B 可能通过促进 EMT 过程增强肿瘤的侵袭转移能力。同样在乳腺癌[43]、肝癌[44]中也有类似报道。

5.6. 影响 FAM111B 功能的调控网络：遗传背景与微环境因素

为进一步解析 FAM111B 在 NSCLC 中功能异质性的复杂机制, 本节从细胞遗传背景(TP53、KRAS 突变状态)及肿瘤微环境反馈调控两方面, 系统梳理其调控网络与尚未解决的关键科学问题。

5.6.1. TP53 突变背景

FAM111B 已被证实为 p53 的直接转录靶点, 其启动子区域存在 p53 特异性结合基序[31]。在 NSCLC 中, TP53 突变率约占 50%, 功能失活的突变型 p53 可能从根本上改变 FAM111B 的转录调控网络, 进而改变其生物学效应。基于现有证据, 可作以下推测:

推测 1: DNA 修复通路的代偿性失调。FAM111B 与 RAD51、BRCA2 等核心同源重组(HR)修复因子呈显著共表达, 共同参与基因组稳定性维持[24]。在 TP53 突变肿瘤中, HR 通路本身已存在结构性缺陷。在此背景下, FAM111B 的异常表达可能形成双重效应: 一方面, 其过表达可能作为 p53 缺失后的代偿性应答, 试图通过增强 DNA-蛋白质交联(DPC)修复活性以缓解复制压力; 另一方面, 失控的 FAM111B 蛋白酶活性可能干扰 BRCA2/RAD51 复合物的有序组装, 加剧基因组不稳定性[24]。目前, FAM111B 在 TP53 野生型与突变型细胞中对 DNA 修复效率的双向调控作用, 仍缺乏直接实验证据。

推测 2: 凋亡-增殖平衡的重塑。FAM111B 通过调控 BAG3/BCL2 抗凋亡轴抑制细胞凋亡。由于 p53 本身是凋亡的核心调控者, 在 p53 功能完整时, 该通路为辅助性调控; 而在 TP53 突变背景下, FAM111B 可能从“辅助因子”转变为主导性抗凋亡驱动者。我们推测: 在 TP53 突变 NSCLC 中, FAM111B 高表达是肿瘤细胞规避凋亡、获得存活优势的重要替代机制。该假说亟需在 TP53 野生型与突变型细胞系中进行严格的功能验证。

迄今尚无研究直接比较 FAM111B 在 TP53 野生型与突变型 NSCLC 中的表达差异、分子互作组及功能表型, 此为当前领域关键缺口。

5.6.2. KRAS 突变背景

KRAS 突变是肺腺癌(LUAD)的主要驱动因素(约 30%)。研究证实, FAM111B 通过蛋白酶依赖性降解抑癌蛋白 p16 (CDKN2A), 解除其对 CDK4/6 的抑制, 从而特异性促进 KRAS 突变型 LUAD 的增殖[30]。

该 FAM111B-p16-Cyclin D1-pRb 轴构成了 KRAS 驱动肿瘤的关键增殖节点。

但目前还有以下延伸问题待验证：① KRAS 突变亚型异质性：不同 KRAS 突变亚型(G12C、G12D、G12V)因其独特的 GTP 酶活性与效应子结合谱，在代谢重编程与免疫微环境塑造上存在显著差异。FAM111B 的表达水平、降解 p16 的效率及促增殖能力，是否在各亚型中呈现功能分化？② 靶向治疗敏感性：FAM111B 是否通过调控细胞周期检查点或 DNA 修复，影响 KRAS G12C 抑制剂(如 Sotorasib、Adagrasib)的抗肿瘤疗效与获得性耐药？③ KRAS/TP53 共突变协同效应：KRAS/TP53 共突变在 LUAD 中频发且预后极差。在此双重突变背景下，FAM111B 是否通过整合两条通路的异常信号，发挥协同致癌作用？

5.6.3. 肿瘤微环境的反馈调节环路

FAM111B 与 TME 构成双向调控环路：FAM111B 可重塑免疫抑制微环境；反之，缺氧、炎症、基质信号等 TME 核心因子亦可能反向调控 FAM111B 的表达与功能。

缺氧微环境的影响：缺氧是实体瘤核心特征，可通过 HIF-1 α /HIF-2 α 调控数百个靶基因。尽管尚无直接证据，但生物信息学分析提示 FAM111B 启动子存在潜在 HRE 元件。结合其在 DNA 修复与能量代谢中的作用，推测缺氧可能通过 HIF 依赖性途径诱导 FAM111B 表达，增强肿瘤细胞在低氧应激下的 DNA 修复能力与存活适应性[24]。

炎症因子的调控：NSCLC 微环境中存在多种炎症因子(如 TGF- β 、IL-6、TNF- α 等)，通过激活 NF- κ B、STAT3、SMAD 等通路重塑肿瘤表型。那么，FAM111B 启动子是否存在 NF- κ B/STAT3 结合位点？炎症因子刺激能否直接上调 FAM111B 转录？研究提示，FAM111B 与纤维化及慢性炎症相关，其表达可能受 IL-6/STAT3 轴调控，形成“炎症 - FAM111B - 增殖/抗凋亡”的正反馈环[24]。这些问题目前尚无答案，有待后续研究探索。

肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)的旁分泌调控：CAF 是 TME 主要基质细胞，通过分泌细胞因子、生长因子及 ECM 重塑影响肿瘤细胞行为。泛癌分析显示，FAM111B 表达在多种肿瘤中与 CAF 浸润程度呈显著正相关[45]。我们假设：CAF 分泌的 TGF- β 、PDGF 等因子，可通过旁分泌方式上调肿瘤细胞中 FAM111B 表达，进而增强其增殖与侵袭能力。该假说需通过肿瘤细胞-CAF 共培养体系及单细胞测序验证。

综上，FAM111B 的功能并非固定，而是由遗传背景驱动核心表型、肿瘤微环境施加动态反馈共同决定。这种多层次交叉调控，是 FAM111B 在 NSCLC 中呈现异质性乃至矛盾性功能的根本原因，也是未来精准靶向 FAM111B 治疗必须考量的核心维度。

5.7. 基于 FAM111A 同源性的致病机制推演

基于 FAM111A 的功能启示和 FAM111B 的已知特征，可提出以下有待验证的理论假说，为后续研究提供参考方向：

假说 1：蛋白酶活性失调驱动的“底物水解失衡”模型

FAM111B 通过其丝氨酸蛋白酶活性切割特定底物(如 p16、p27、核孔蛋白等)。生理条件下，该活性受到严格调控；在病理条件下(如 POIKTMP 相关错义突变或肺癌中体细胞突变/过表达)，FAM111B 呈现功能获得性活化，导致底物过度水解——① 细胞周期检查点蛋白(p16、p27)降解加速，解除 G1/S 阻滞；② 核孔复合体蛋白水解增强，影响核质运输，可能改变 PD-L1 等免疫检查点分子的定位或稳定性；③ p53 通路相关蛋白水解失衡，反馈调节受损。该假说可整合 FAM111B 的促增殖、免疫调控、p53 关联等多重效应，但其核心假设——FAM111B 的蛋白酶活性在 NSCLC 中是否异常升高——仍缺乏直接实验证据。

假说 2: 复制应激应答障碍模型

借鉴 FAM111A 在复制叉遭遇蛋白障碍时的“清道夫”功能, FAM111B 可能通过蛋白相互作用参与复制叉保护。在基因组高度不稳定的肺鳞癌中, FAM111B 异常表达(过高或过低)可能干扰复制应激的正常应答, 导致复制叉崩溃和 DNA 双链断裂积累, 加剧基因组不稳定性。这一假说需要对 FAM111B 过表达/敲除后复制叉行进速度及新生 DNA 链完整性予以验证。

假说 3: 端粒 - 基因组稳定性协同调控模型

FAM111B 参与端粒长度维持, 其表达缺失可导致端粒 DNA 含量减少, 该功能独立于端粒酶途径 [26], 在 NSCLC 中, 端粒功能障碍与不良预后及 DNA 修复受损相关 [46] [47]。基于这两条证据链, 可提出有待验证的假设: 在基因组高度不稳定的肺鳞癌中, FAM111B 的异常表达可能通过干扰端粒维持, 进一步加剧端粒功能障碍和染色体融合, 与 DNA 修复缺陷协同促进基因组不稳定性的累积。验证这一假说需在 NSCLC 细胞系中检测 FAM111B 表达与端粒长度的相关性, 并通过敲低/过表达实验评估端粒功能变化。

5.8. 机制整合模型

综合现有证据与理论推演, 我们提出 FAM111B 在非小细胞肺癌中的“多重角色”机制模型(图 1)。该模型以 FAM111B 的丝氨酸蛋白酶活性(依赖于 H490、D544、S650)为核心驱动, 通过切割或降解下游底物, 触发多条致癌通路:

- (1) 细胞周期调控: 降解 p16 及负向调控 p27, 解除 Cyclin D1-CDK4 抑制, 加速 G1/S 转换, 促进增殖;
- (2) 凋亡抑制: 上调 BAG3/BCL2, 抑制线粒体途径凋亡, 促进细胞存活;
- (3) EMT 诱导: 下调 E-cadherin、上调 N-cadherin/FN1, 增强侵袭转移能力;
- (4) 免疫重塑: 上调 PD-L1 [25], 调控免疫细胞浸润 [36], 塑造免疫抑制微环境;
- (5) 基因组稳定性调控: 参与同源重组修复和端粒维持, 生理条件下维持稳定, 病理条件下(过表达/突变)导致复制应激累积和基因组不稳定。

上述通路并非孤立运行, 而是相互交织: 基因组不稳定可进一步驱动获得性突变, 加速周期进程; EMT 过程与免疫微环境重塑协同促进转移; 凋亡抵抗与增殖失控共同推动肿瘤演进。最终, FAM111B 的多重效应汇合为肿瘤进展、治疗耐受和患者预后不良。

6. FAM111B 的临床应用前景与展望

6.1. 作为预后标志物的价值

在肺腺癌中 [31], FAM111B 高表达组的 OS 和 RFS 均显著缩短, 提示 FAM111B 有作为预后标志物的潜力; 此外, 本课题前期基于临床样本的研究进一步支持 FAM111B 在非小细胞肺癌中的潜在临床价值(未发表)。通过免疫组织化学检测发现, FAM111B 在肺腺癌及肺鳞癌组织中均呈普遍高表达, 且其表达水平与患者的性别、组织学类型等临床病理特征显著相关。值得注意的是, 患者血清中 FAM111B-cfDNA 水平较健康对照组显著升高, 提示其可能作为一种非侵入性液体活检标志物用于非小细胞肺癌的辅助诊断。

6.2. 作为治疗靶点的潜力

基于 FAM111B 的蛋白酶活性和在多种肿瘤中的促癌作用, 其作为治疗靶点的潜力日益受到关注:

- (1) 蛋白酶活性抑制: FAM111B 含有胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶结构域, 为小分子抑制剂开发提供了

可行的靶点。基于结构域的虚拟筛选和片段拼接策略, 有望设计开发小分子抑制剂, 通过特异性抑制其蛋白酶活性阻断下游底物切割, 恢复细胞周期检查和 DNA 损伤反应敏感性。

(2) 功能获得性突变靶向: Hoffmann 等(2020)研究揭示, 疾病相关的 FAM111B 突变体呈现增强的蛋白酶活性, 通过功能获得性机制驱动细胞功能失调。这一发现提示, 靶向突变型 FAM111B 的过度活化状态, 可能实现针对功能获得性突变的精准治疗。

(3) 联合免疫治疗: FAM111B 与 PD-L1 的正相关性提示其可能作为免疫治疗疗效的预测标志物, 或与免疫检查点抑制剂联合应用, 通过调控肿瘤免疫微环境增强免疫治疗反应。

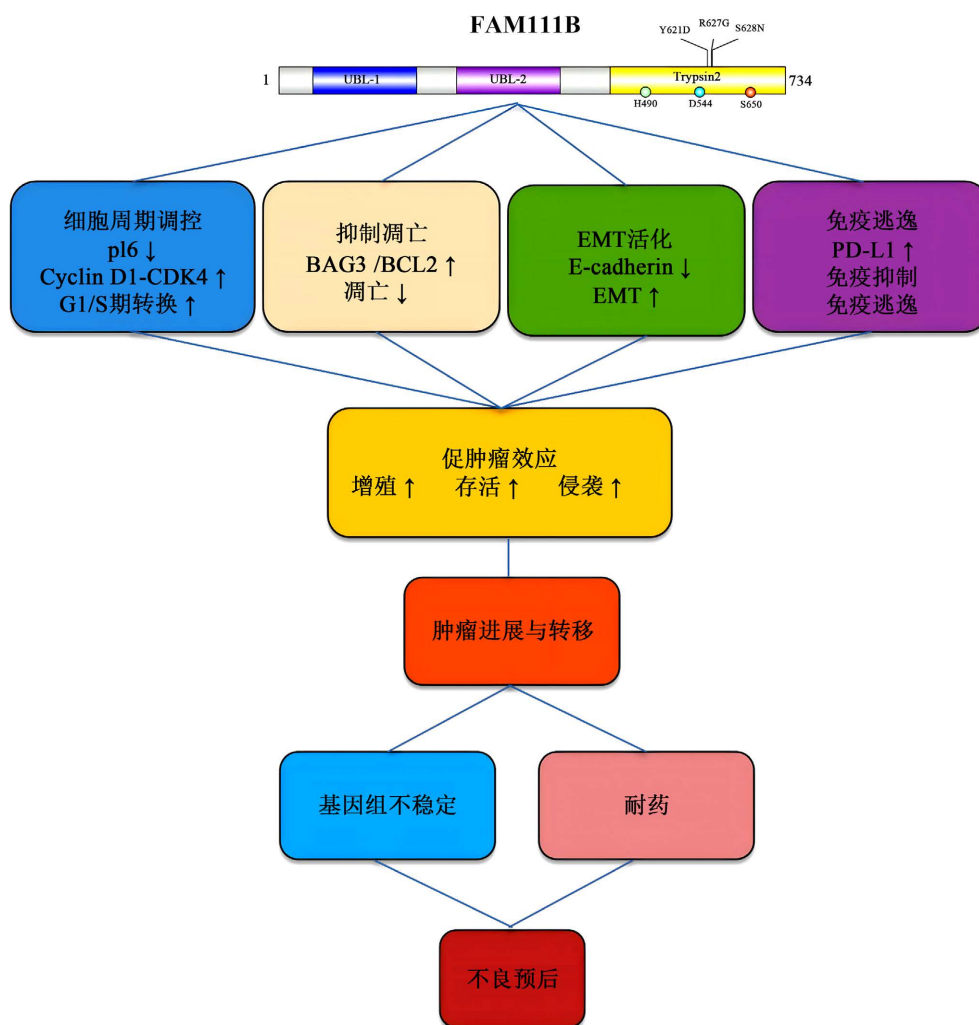


Figure 1. Mechanistic model of FAM111B’s “multiple roles” in NSCLC
图 1. FAM111B 在 NSCLC 中 “多重角色” 机制模型

6.3. FAM111B 与治疗耐药的相关性

尽管 FAM111B 在 NSCLC 治疗耐药中的直接研究尚不充分, 但现有跨癌种证据和机制研究提供了重要线索, 提示其可能参与耐药过程。

(1) 跨癌种耐药证据和线索: 已有研究证实, FAM111B 在药物耐药中的表达变化和作用机制具有显著的组织特异性和治疗方式特异性。例如, 药物耐药数据库 DRMref 的分析显示[44], FAM111B 在耐药

的小细胞肺癌模型中表达显著上调,但在耐多西他赛的前列腺癌细胞和耐吉西他滨的胰腺癌细胞中却显著下调。此外,机制研究也揭示了其在肝细胞癌[48]中介导仑伐替尼耐药,以及在食管癌[49]中介导顺铂耐药等不同通路,进一步支持了该基因功能的复杂性。

(2) 机制层面的潜在联系:基于 FAM111B 已知的分子功能,可推演其参与耐药的多种可能途径:① DNA 修复增强:FAM111B 通过促进同源重组修复,可能增强肿瘤细胞 DNA 损伤修复能力,降低对铂类化疗和放疗的敏感性;② 细胞周期加速:FAM111B 通过 p16 降解促进 G1/S 转换,可能使肿瘤细胞更快地绕过检查点,逃避化疗药物的周期特异性杀伤;③ 免疫逃逸:FAM111B 与 PD-L1 的正相关性提示其可能参与免疫治疗耐药。

在 NSCLC 领域, FAM111B 与治疗耐药的研究尚属空白。基于其功能,可提出以下待验证假说:① 靶向治疗耐药:EGFR-TKI 耐药细胞中是否出现 FAM111B 上调? FAM111B 是否通过激活旁路信号(如 PI3K/AKT)介导耐药?② 化疗耐药:FAM111B 促进 DNA 修复的能力是否增强铂类药物耐药?③ 免疫治疗耐药:FAM111B 上调 PD-L1 是否与免疫检查点抑制剂原发耐药相关?这些假说值得后续研究探索。

6.4. 未来研究方向与展望

基于 FAM111B 的研究现状与空白,建议按照以下时间周期,分阶段、系统性地推进肺鳞癌及非小细胞肺癌领域的相关研究:

(1) 近期目标(1~2年):夯实基础,填补空白

本阶段聚焦于最紧迫的研究空白——肺鳞癌系统研究与中国人群数据补充,同时建立关键实验体系。

肺鳞癌多中心队列验证:开展肺鳞癌特异性系统研究,包括:① 利用 TCGA 等数据库挖掘 FAM111B 在肺鳞癌中的表达谱及临床相关性;② 收集多中心组织芯片(目标样本量 ≥ 500 例),通过免疫组化验证 FAM111B 蛋白表达水平,并分析与临床病理特征及生存预后的关联;③ 在肺鳞癌细胞系中开展敲低/过表达功能实验(增殖、迁移、克隆形成),初步验证其致癌功能。

中国人群数据补充:开展多中心回顾性队列研究,纳入 3~5 家大型三甲医院近 10 年 NSCLC 患者(目标样本量 ≥ 1000 例,涵盖肺腺癌与肺鳞癌),收集临床病理特征、FAM111B 表达(IHC)及随访结局。按组织学亚型分层进行生存分析与多变量 Cox 回归,明确 FAM111B 在中国人群中的预后价值,并与 TCGA 等公共数据库数据进行种族差异比较。

蛋白酶活性检测体系建立:建立 FAM111B 蛋白酶活性体外检测体系(如荧光底物法或基于凝胶的酶活实验),用于评估野生型及突变体蛋白的活性;同时开展底物筛选初步探索(如基于质谱的互作蛋白组学或候选底物验证),为后续机制研究奠定基础。

(2) 中期目标(2~4年):机制解析,功能验证

本阶段在前期队列证据和实验体系基础上,深入验证基于 FAM111A 同源性推演的机制假说,并探索 FAM111B 在耐药中的作用及靶向干预可能性。

基于同源性的机制假说验证:围绕从 FAM111A 推演的核心假说展开系统验证——① 复制应激应答:通过 DNA 纤维实验检测 FAM111B 敲低/过表达对复制叉进程的影响,评估其是否参与复制叉保护;② 功能获得性突变:筛查肺癌组织中 FAM111B 的体细胞突变,构建突变体并检测其对蛋白酶活性及细胞功能的影响;③ 免疫调控机制:探索 FAM111B 调控 PD-L1 的分子通路(是否涉及核孔蛋白影响、转录调控或蛋白稳定性);④ p53 调控轴:在 TP53 不同突变背景(野生型、突变型、敲除型)的细胞中研究 FAM111B 的表达差异与功能依赖性。

耐药机制探索:在 NSCLC 细胞系中建立化疗(如顺铂、培美曲塞)及靶向治疗(如 EGFR-TKI)耐药模型,检测 FAM111B 的表达变化;通过敲低或过表达 FAM111B 验证其对药物敏感性的影响;结合临床队

列分析 FAM111B 表达与患者对不同治疗方案疗效的关联, 初步评估其作为耐药标志物的潜力。

小分子抑制剂筛选: 基于 FAM111B 的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶结构域, 开展虚拟筛选(对接已知化合物库或片段筛选), 获得候选小分子抑制剂; 通过体外酶活实验验证其抑制效果, 并在细胞水平评估其对 FAM111B 高表达肿瘤细胞的增殖抑制作用。

(3) 远期目标(4~6年): 临床转化, 精准干预

本阶段推动 FAM111B 从基础研究向临床应用转化, 聚焦于前瞻性验证、联合治疗策略及早期临床试验。

(a) 前瞻性预后队列验证: 开展前瞻性队列研究, 系统评估 FAM111B 在 NSCLC 中的独立预后价值, 并结合临床病理参数、分子标志物(如 PD-L1、TMB)构建多因素风险评估模型, 优化患者风险分层。

(b) 联合免疫治疗的临床前研究: 基于 FAM111B 与 PD-L1 的正相关性及其免疫调控潜力, 在动物模型中探索 FAM111B 抑制剂(或敲低)联合免疫检查点抑制剂的协同抗肿瘤效应, 评估其增强免疫治疗敏感性的可行性。

(c) 精准治疗临床试验设计: 针对 FAM111B 高表达或携带功能获得性突变的 NSCLC 患者人群, 设计早期临床试验(如 I/II 期), 探索 FAM111B 靶向抑制剂(或蛋白酶活性拮抗剂)单药或联合治疗的初步疗效与安全性, 推动 FAM111B 从预后标志向可干预治疗靶点的转化。

7. 现有研究局限性

(1) 研究设计层面: 现有研究多为回顾性设计, 样本来源集中于单中心或公开数据库, 易导致选择偏倚; 随访时间不一致, 结局评估存在信息偏差; 样本量普遍偏小, 特别是肺鳞癌、大细胞肺癌亚组。

(2) 人群覆盖层面: 研究以肺腺癌为主, 肺鳞癌研究存在明显空白; 多数队列来自欧美数据库, 亚洲尤其中国人群的大规模、多中心验证缺失, 影响结论推广性。

(3) 技术方法层面: 检测方法不统一(IHC、RNA-seq、qPCR 等), 表达界值标准化缺失, 影响跨研究可比性; 缺乏多变量校正的前瞻性队列验证, 限制因果推断与临床转化价值。

(4) 机制研究层面: 缺乏 FAM111B 蛋白酶底物的系统性鉴定; FAM111B 的蛋白酶底物谱尚不明确, 其与 FAM111A 的功能交互及在肿瘤发生中的确切角色有待深入阐明; FAM111B 在 NSCLC 中是否通过端粒长度维持影响基因组稳定性, 目前尚无直接研究证据, 相关功能仅停留在基于细胞水平的理论推演阶段。

FAM111B 在肺腺癌组织中普遍高表达, 与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关, 是不良预后的独立预测因子。其促癌机制涉及 DNA 损伤修复、细胞周期调控、凋亡抑制及免疫微环境重塑等多条协同作用的通路。基于同家族成员 FAM111A 的功能启示, 可推演 FAM111B 促进肺癌进展的多重机制, 包括复制应激应答失调、功能获得性蛋白酶活性、免疫重塑、端粒功能障碍及 p53 调控轴异常等。值得注意的是, FAM111B 与 FAM111A 可形成蛋白复合体, 且疾病相关突变均呈功能获得性特征, 这为靶向其过度活化的蛋白酶活性提供了治疗潜力。目前, FAM111B 在肺鳞癌、大细胞癌中的系统研究尚属空白, 中国人群数据亟待补充。综上, FAM111B 是一个具有前景的非小细胞肺癌预后标志物和潜在治疗靶点, 亟需开展大规模前瞻性研究验证其临床价值, 并探索针对性的抑制策略。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(9): 1-

28.

- [3] Shen, Y., Chen, J. and Li, X. (2025) Differences between Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma: Driver Genes, Therapeutic Targets, and Clinical Efficacy. *Genes & Diseases*, **12**, Article ID: 101374. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101374>
- [4] Nu er lan, S.T.E., Yu, B., Yang, Y., Shen, Y., Xu, B., Zhan, Y., *et al.* (2024) Discover Mutational Differences between Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma and Search for More Effective Biomarkers for Immunotherapy. *Cancer Management and Research*, **16**, 1759-1773. <https://doi.org/10.2147/cmar.s491661>
- [5] Tong, Y., Wang, Y., Chen, Y., Fan, Y. and Li, H. (2025) Decoding the Tumor Immune Microenvironment in Lung Squamous Cell Carcinoma: Characteristics, Regulatory Mechanisms, and Future Directions in Immunotherapy. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 4112-4130. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-350>
- [6] 李廷慧, 刘芳, 任志鹏, 等. 肺鳞状细胞癌和腺癌 PD-L1 蛋白及相关 miRNA 表达差异的研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2495-2498.
- [7] Schiller, J.H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J., *et al.* (2002) Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **346**, 92-98. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011954>
- [8] Wolf, J., Helland, Å., Oh, I.J., Migliorino, M.R., Dziadziuszko, R., Wrona, A., *et al.* (2022) Final Efficacy and Safety Data, and Exploratory Molecular Profiling from the Phase III ALUR Study of Alectinib versus Chemotherapy in Crizotinib-Pretreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *ESMO Open*, **7**, Article ID: 100333. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100333>
- [9] Soria, J., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K.H., *et al.* (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 113-125. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>
- [10] Lu, S., Kato, T., Dong, X., Ahn, M., Quang, L., Soparattanapaisarn, N., *et al.* (2024) Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **391**, 585-597. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2402614>
- [11] Chen, S., Wang, Z. and Sun, B. (2025) Chinese Society of Clinical Oncology Non-Small Cell Lung Cancer (CSCO NSCLC) Guidelines in 2024: Key Update on the Management of Early and Locally Advanced NSCLC. *Cancer Biology & Medicine*. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0592>
- [12] Dong, X., Jian, H., Huang, M., Yuan, S., Zhu, Z., Wu, L., *et al.* (2024) 1248P Osimertinib (OSI) after Definitive Chemoradiotherapy (CRT) in Unresectable Stage III Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated (EGFRm) NSCLC: LAURA China Cohort Analysis. *Annals of Oncology*, **35**, S799. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1306>
- [13] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csöszsi, T., Fülöp, A., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
- [14] Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M.M., *et al.* (2022) Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1973-1985. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202170>
- [15] 段毅, 杨青承, 施远龙, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合新型治疗在晚期非小细胞肺癌中的临床研究进展[J/OL]. 中国全科医学: 1-8. <https://link.cnki.net/urlid/13.1222.R.20250425.1028.012>, 2026-03-28.
- [16] Yu, H.A., Arcila, M.E., Rekhtman, N., Sima, C.S., Zakowski, M.F., Pao, W., *et al.* (2013) Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clinical Cancer Research*, **19**, 2240-2247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-2246>
- [17] Engelman, J.A., Zejnullahu, K., Mitsudomi, T., Song, Y., Hyland, C., Park, J.O., *et al.* (2007) MET Amplification Leads to Gefitinib Resistance in Lung Cancer by Activating ERBB3 Signaling. *Science*, **316**, 1039-1043. <https://doi.org/10.1126/science.1141478>
- [18] Sequist, L.V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., Digumarthy, S., Turke, A.B., Fidias, P., *et al.* (2011) Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Science Translational Medicine*, **3**, 75ra26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>
- [19] Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J.A. and Ribas, A. (2017) Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*, **168**, 707-723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017>
- [20] Gao, J., Shi, L.Z., Zhao, H., Chen, J., Xiong, L., He, Q., *et al.* (2016) Loss of IFN- γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. *Cell*, **167**, 397-404.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.069>
- [21] Zaretsky, J.M., Garcia-Diaz, A., Shin, D.S., Escuin-Ordinas, H., Hugo, W., Hu-Lieskovan, S., *et al.* (2016) Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **375**, 819-829.

- <https://doi.org/10.1056/nejmoa1604958>
- [22] Tumeah, P.C., Harview, C.L., Yearley, J.H., Shintaku, I.P., Taylor, E.J.M., Robert, L., *et al.* (2014) PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*, **515**, 568-571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
- [23] Chen, F., Zheng, L., Li, Y., Li, H., Yao, Z. and Li, M. (2019) Mutation in FAM111B Causes Hereditary Fibrosing Poikiloderma with Tendon Contracture, Myopathy, and Pulmonary Fibrosis. *Acta Dermato Venereologica*, **99**, 695-696. <https://doi.org/10.2340/00015555-3186>
- [24] Arowolo, A., Malebana, M., Sunda, F. and Rhoda, C. (2022) Proposed Cellular Function of the Human FAM111B Protein and Dysregulation in Fibrosis and Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 932167. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932167>
- [25] Wu, H. and Liang, C. (2023) Pan-Cancer Analysis of the Tumorigenic Effect and Prognostic Diagnostic Value of FAM111B in Human Carcinomas. *International Journal of General Medicine*, **16**, 1845-1865. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s409690>
- [26] Welter, A.L. and Machida, Y.J. (2022) Functions and Evolution of FAM111 Serine Proteases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 1081166. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1081166>
- [27] Kliszczak, M., Moralli, D., Jankowska, J.D., Bryjka, P., Subha Meem, L., Goncalves, T., *et al.* (2023) Loss of FAM111B Protease Mutated in Hereditary Fibrosing Poikiloderma Negatively Regulates Telomere Length. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article 1175069. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1175069>
- [28] Naicker, D., Rhoda, C., Sunda, F. and Arowolo, A. (2024) Unravelling the Intricate Roles of FAM111A and FAM111B: From Protease-Mediated Cellular Processes to Disease Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2845. <https://doi.org/10.3390/ijms25052845>
- [29] Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B.M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., *et al.* (2015) Tissue-Based Map of the Human Proteome. *Science*, **347**, Article ID: 1260419. <https://doi.org/10.1126/science.1260419>
- [30] Kawasaki, K., Nojima, S., Hijiki, S., Tahara, S., Ohshima, K., Matsui, T., *et al.* (2020) FAM111B Enhances Proliferation of KRAS-Driven Lung Adenocarcinoma by Degrading P16. *Cancer Science*, **111**, 2635-2646. <https://doi.org/10.1111/cas.14483>
- [31] Sun, H., Liu, K., Huang, J., Sun, Q., Shao, C., Luo, J., *et al.* (2019) Fam111b, a Direct Target of P53, Promotes the Malignant Process of Lung Adenocarcinoma. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 2829-2842. <https://doi.org/10.2147/ott.s190934>
- [32] Kojima, Y., Machida, Y., Palani, S., Caulfield, T.R., Radisky, E.S., Kaufmann, S.H., *et al.* (2020) FAM111A Protects Replication Forks from Protein Obstacles via Its Trypsin-Like Domain. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1318. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15170-7>
- [33] Nie, M., Oravcová, M., Jami-Alahmadi, Y., Wohlschlegel, J.A., Lazznerini-Denchi, E. and Boddy, M.N. (2021) FAM111A Induces Nuclear Dysfunction in Disease and Viral Restriction. *EMBO reports*, **22**, e50803. <https://doi.org/10.15252/embr.202050803>
- [34] Palani, S., Machida, Y., Alvey, J.R., Mishra, V., Welter, A.L., Cui, G., *et al.* (2024) Dimerization-Dependent Serine Protease Activity of FAM111A Prevents Replication Fork Stalling at Topoisomerase 1 Cleavage Complexes. *Nature Communications*, **15**, Article No. 2064. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46207-w>
- [35] Hoffmann, S., Pentakota, S., Mund, A., Haahr, P., Coscia, F., Gallo, M., *et al.* (2020) FAM111 Protease Activity Undermines Cellular Fitness and Is Amplified by Gain-of-Function Mutations in Human Disease. *EMBO reports*, **21**, e50662. <https://doi.org/10.15252/embr.202050662>
- [36] Human Protein Atlas (2026) FAM111B in Lung Squamous Cell Carcinoma. <https://v18.proteinatlas.org/ENSG00000189057-FAM111B/pathology/tissue/lung+cancer/LUSC>
- [37] Wei, H., Wang, H., Wang, G., Qu, L., Jiang, L., Dai, S., *et al.* (2023) Structures of p53/BCL-2 Complex Suggest a Mechanism for P53 to Antagonize BCL-2 Activity. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4300. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40087-2>
- [38] Li, W., Wei, F., Zhou, T., Feng, L. and Zhang, L. (2025) FAM111B Overexpression and Immune Cell Infiltration: Implications for Ovarian Cancer Immunotherapy. *Biomedicines*, **13**, Article 1295. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061295>
- [39] Li, C., Jiang, P., Wei, S., Xu, X. and Wang, J. (2020) Regulatory T Cells in Tumor Microenvironment: New Mechanisms, Potential Therapeutic Strategies and Future Prospects. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01234-1>
- [40] So, L., Obata-Ninomiya, K., Hu, A., Muir, V.S., Takamori, A., Song, J., *et al.* (2023) Regulatory T Cells Suppress CD4⁺ Effector T Cell Activation by Controlling Protein Synthesis. *Journal of Experimental Medicine*, **220**, e20221676. <https://doi.org/10.1084/jem.20221676>

-
- [41] Marangoni, F., Zhakyp, A., Corsini, M., Geels, S.N., Carrizosa, E., Thelen, M., *et al.* (2021) Expansion of Tumor-Associated Treg Cells Upon Disruption of a CTLA-4-Dependent Feedback Loop. *Cell*, **184**, 3998-4015.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.027>
- [42] Li, W., Feng, S., Wu, H., Deng, J., Zhou, W., Jia, M., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of CDK1-Associated Cerna Network Revealing the Key Pathways LINC00460/LINC00525-Hsa-Mir-338-FAM111/ZWINT as Prognostic Biomarkers in Lung Adenocarcinoma Combined with Experiments. *Cells*, **11**, Article 1220. <https://doi.org/10.3390/cells11071220>
- [43] Li, W., Hu, S., Han, Z. and Jiang, X. (2022) YY1-Induced Transcriptional Activation of FAM111B Contributes to the Malignancy of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **22**, e417-e425. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.10.008>
- [44] Liu, X., Yi, J., Li, T., Wen, J., Huang, K., Liu, J., *et al.* (2024) DRMref: Comprehensive Reference Map of Drug Resistance Mechanisms in Human Cancer. *Nucleic Acids Research*, **52**, D1253-D1264. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1087>
- [45] Wei, F., Li, W., Zhou, T., Yuan, X. and Zhang, L. (2025) Unveiling FAM111B: A Pan-Cancer Biomarker for DNA Repair and Immune Infiltration. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3151. <https://doi.org/10.3390/ijms26073151>
- [46] Frías, C., García-Aranda, C., De Juan, C., Morán, A., Ortega, P., Gómez, A., *et al.* (2008) Telomere Shortening Is Associated with Poor Prognosis and Telomerase Activity Correlates with DNA Repair Impairment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **60**, 416-425. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.11.001>
- [47] Faugeras, E., Véronèse, L., Jeannin, G., Janicot, H., Bailly, S., Bay, J., *et al.* (2022) Telomere Status of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Offers a Novel Promising Prognostic and Predictive Biomarker. *Cancers*, **15**, Article 290. <https://doi.org/10.3390/cancers15010290>
- [48] Yan, Y., Shao, L., Meng, G., Pan, G., Li, R., Xiong, C., *et al.* (2025) Targeting FAM111B Attenuates Mitophagy and Increases the Sensitivity to Lenvatinib Treatment by Increasing MFN2 Stability in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 645. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07941-1>
- [49] Wang, H., Wang, H., Chen, J., Liu, P. and Xiao, X. (2024) Overexpressed FAM111B Degrades GSDMA to Promote Esophageal Cancer Tumorigenesis and Cisplatin Resistance. *Cellular Oncology*, **47**, 343-359. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00871-0>