

ZNF433在癌症中的功能与机制：从转录调控到临床应用

谢灵宇^{1,2*}, 曾鑫^{1,2}, 曾志程^{1,2}, 张发雄^{1,2}, 吴楠¹, 徐辉^{2,3#}

¹赣南医科大学第一临床学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院泌尿外科, 江西 赣州

³赣南医科大学第一附属医院泌尿外科研究所, 江西 赣州

收稿日期: 2025年3月23日; 录用日期: 2025年4月16日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

克鲁佩尔相关盒锌指蛋白(KRAB-ZFPs, Krüppel-Associated Box Zinc Finger Proteins)是人类基因组中数量最多的转录因子家族, 广泛参与基因表达调控、生长发育及细胞信号通路的调节。锌指蛋白433(ZNF433, Zinc Finger Protein 433)基因是KRAB-ZFPs家族的成员, 其分子功能和在癌症中的作用尚未被充分研究。在前列腺癌中, ZNF433高表达可促进 β -catenin/TCF复合物的形成, 激活Wnt/ β -catenin信号通路, 进而促进癌细胞增殖和迁移, 表现为促癌因子。而在肾透明细胞癌中, ZNF433表达下调, 其低表达与更高级别的肿瘤分期及较差预后相关, 可能与启动子区域的高甲基化导致的转录沉默有关, 从而影响肿瘤的发生与进展, 表现为抑癌因子。此外, ZNF433的异常表达与癌症患者的临床预后密切相关, 提示其在癌症诊断和治疗中的潜在应用价值。本文综述了ZNF433的分子结构、生物学功能及其在前列腺癌和肾透明细胞癌中的作用机制, 并探讨了其作为癌症生物标志物和治疗靶点的潜力。未来, 进一步解析ZNF433的直接靶基因、上游调控机制及其与肿瘤微环境的相互作用, 将有助于深入理解其在癌症中的功能, 并为精准治疗提供新的策略。

关键词

ZNF433, KRAB-ZFPs, 透明细胞肾细胞癌, 前列腺癌

The Function and Mechanism of ZNF433 in Cancer: From Transcriptional Regulation to Clinical Applications

Lingyu Xie^{1,2*}, Xin Zeng^{1,2}, Zhicheng Zeng^{1,2}, Faxiong Zhang^{1,2}, Nan Wu¹, Hui Xu^{2,3#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 谢灵宇, 曾鑫, 曾志程, 张发雄, 吴楠, 徐辉. ZNF433 在癌症中的功能与机制: 从转录调控到临床应用[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1303-1312. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42303

¹First Clinical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi²Department of Urology, First Affiliated Hospital, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi³Institute of Urology, First Affiliated Hospital, Gannan Medical University, Ganzhou JiangxiReceived: Mar. 23rd, 2025; accepted: Apr. 16th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Krüppel-Associated Box Zinc Finger Proteins (KRAB-ZFPs) are the largest family of transcription factors in the human genome, extensively involved in gene expression regulation, development, and modulation of cellular signaling pathways. Zinc Finger Protein 433 (ZNF433) is a member of the KRAB-ZFPs family, but its molecular function and role in cancer have not been fully elucidated. In prostate cancer, ZNF433 overexpression promotes the formation of the β -catenin/TCF complex, activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway, which subsequently enhances cancer cell proliferation and migration, functioning as an oncogene. In contrast, in clear cell renal cell carcinoma, ZNF433 expression is downregulated, and its low expression is associated with higher tumor grade, advanced stage, and poorer prognosis. This downregulation may be linked to promoter hypermethylation, leading to transcriptional silencing, thereby influencing tumorigenesis and progression, functioning as a tumor suppressor. Moreover, abnormal expression of ZNF433 is closely correlated with clinical prognosis in cancer patients, suggesting its potential application in cancer diagnosis and therapy. This review summarizes the molecular structure, biological functions, and roles of ZNF433 in prostate cancer and ccRCC, while also exploring its potential as a biomarker and therapeutic target for cancer. In the future, further elucidation of ZNF433's direct target genes, upstream regulatory mechanisms, and interactions with the tumor microenvironment will help deepen our understanding of its role in cancer and provide new strategies for precision therapy.

Keywords

ZNF433, KRAB-ZFPs, Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Prostate Cancer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

KRAB-ZFPs 是人类基因组中规模最大的转录因子家族, 包含约 400 个成员。它们通过与 KRAB 关联蛋白 1 (KAP1, KRAB-associated protein 1) 形成共抑制复合体, 系统性募集 SET 结构域双功能组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1 (SETDB1, SET Domain Bifurcated 1), 组蛋白 H3 赖氨酸 9 三甲基化(H3K9me3, Histone H3 Lysine 9 Trimethylation)、异染色质蛋白 1 (HP1, Heterochromatin Protein 1) 等效应因子, 在靶基因组区域构建 H3K9me3 标记的异染色质沉默结构域。KRAB-ZFPs 能够靶向抑制转座子, 并调控基因表达, 它们在胚胎发育、基因组稳定性维持及表观遗传调控中发挥核心功能[1]-[5]。该家族成员在癌症中呈现双向调控模式。一方面, 部分成员(如 ZNF217 [6]-[8]、ZNF703 [9])通过抑制抑癌通路或驱动上皮-间充质转化促进肿瘤进展, 而另一些成员(如 ZNF382 [10]、ZNF545 [11])因表观遗传沉默或突变失活, 丧失对细胞增殖/凋亡的调控能力, 导致基因组不稳定及癌症进展。KRAB-ZFPs 家族广泛参与胚胎发育、细胞分化、细胞周期调控和程序性细胞死亡(如凋亡)的关键生物过程, 并在癌症的发生与进展中发挥重要作用, 近年

来已成为肿瘤研究的关注热点[12] [13]。越来越多的证据表明, 多种 KRAB-ZFPs 在癌细胞中异常表达, 影响关键的信号通路, 从而参与肿瘤的发生发展。例如, 有些 KRAB-ZFPs 在肿瘤中高表达, 促进细胞增殖、存活和转移, 表现出促癌基因的特性[1] [14]; 也有一些 KRAB-ZFPs 在肿瘤中低表达, 通过抑制细胞增殖或促进细胞凋亡, 发挥抑癌基因的功能[1] [12] [14]。

ZNF433 是克鲁佩尔相关盒锌指蛋白(KRAB-ZFP, Krüppel-Associated Box Zinc Finger Protein)家族的一个成员, 与大多数 KRAB-ZFPs 类似, ZNF433 蛋白包含 N 端 KRAB 结构域和多个 C2H2 锌指模块。然而, 与一些已明确功能的 KRAB-ZFPs 不同, ZNF433 的生物学功能迄今认识较为有限。早期的基因组关联研究提示 ZNF433 可能与多发性硬化症易感性相关[15]。近年来, 少数研究开始关注 ZNF433 在肿瘤中的异常表达及功能: 一项针对前列腺癌的研究报道, ZNF433 在前列腺癌组织中上调, 可能通过影响 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤发展[16]; 另有研究在肾透明细胞癌中发现 ZNF433 表达下调, 提示其可能具有抑癌作用[17]。这些发现引起了对 ZNF433 在肿瘤中作用的兴趣, 但目前相关研究仍较少。

本文拟对 ZNF433 在癌症中的作用进行全面综述。我们将首先介绍 KRAB-ZFP 家族的分子结构与功能, 为理解 ZNF433 提供背景; 接着总结 ZNF433 的分子生物学特征, 包括基因结构、组织表达及参与的信号通路; 重点讨论 ZNF433 在不同类型癌症(如前列腺癌、肾透明细胞癌等)中的表达变化、功能作用及其分子机制; 最后提出未来有待深入研究的方向。通过本综述, 我们希望加深对 ZNF433 在肿瘤发生发展中的作用机制的认识, 并探讨其在癌症诊断、预后评估和靶向治疗中的应用前景。

2. KRAB-ZFPs 的分子结构与功能

2.1. KRAB-ZFPs 结构特点

KRAB-ZFP 家族蛋白由两个主要结构模块构成: N 端的 KRAB 结构域和 C 端的多重 C2H2 型锌指模块。KRAB-A 盒是介导转录抑制活性的关键区域, 而 KRAB-B 盒有助于稳定 A 盒结构并增强其抑制功能[1] [2]。KRAB-ZFPs 通过其 KRAB 结构域招募共抑制因子 KAP1, 后者作为支架蛋白进一步招募一系列表观遗传抑制因子, 包括组蛋白去乙酰化酶复合物、SETDB1、DNA 甲基转移酶以及 HP1 等, 形成转录抑制复合物, 使靶基因启动子区的染色质呈现高度压缩的异染色质状态, 从而强力地沉默基因表达, 这种 KRAB-KAP1 介导的转录抑制机制是 KRAB-ZFPs 家族的重要功能特征之一[1]-[5] [18]。

KRAB-ZFP 蛋白的 C 端包含多个串联的 C2H2 型锌指基序, 大多数 KRAB-ZFPs 含有 3 到 40 个不等的锌指拷贝。典型情况下, 每个锌指通过其 α -螺旋插入 DNA 的主沟, 识别并结合特定位点的 3 个碱基序列。多个锌指串联使 KRAB-ZFP 蛋白具备对较长 DNA 序列的高亲和力和特异性识别能力[1] [14]。值得注意的是, 锌指基序的氨基酸序列及其排列组合的差异, 使 KRAB-ZFP 能够识别不同的 DNA 结合靶点, 甚至在某些情况下与 RNA 或蛋白质相互作用。总体而言, KRAB-ZFP 家族主要被认为是 DNA 结合型转录因子, 其组织特异性表达模式表明它们在不同细胞类型中可能发挥特定的生物学功能[1] [14] [19]。

2.2. KRAB-ZFPs 调控的信号通路

KRAB-ZFPs 通过调控靶基因的表达影响多条细胞信号通路。在生理情况下, KRAB-ZFPs 被认为广泛参与基因组稳定性的维持和发育过程的调节, 例如抑制转座子活性以保护基因组完整性。在肿瘤背景下, 越来越多的证据表明 KRAB-ZFPs 参与癌变相关的关键信号通路, 包括肿瘤蛋白 p53 (p53, tumor protein p53)信号通路[1] [20]、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin, Wnt/ β -catenin signaling pathway)信号通路[21]-[23]和核因子 κ B (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)信号通路[24] [25]等。不少 KRAB-ZFPs 充当这些通路的“开关”, 其异常表达可导致通路活性的失衡。

例如, 在 p53 通路中, 某些 KRAB-ZFPs 直接与 p53 蛋白相互作用或调控 p53 下游基因, 从而影响

细胞周期停滞和凋亡[1] [26]。已报道的如凋亡蛋白酶激活因子 1 (Apak)能够结合 p53 并抑制 p53 介导的促凋亡基因转录,以减少细胞凋亡[27]-[29]。ZNF498 通过与 p53 竞争性结合抑制因子相互作用,间接减弱 p53 的活性,进而影响细胞对损伤的应答[30]。又如 ZNF280B 下调 p53 及其靶基因的表达,发挥促癌作用[20]。这些 KRAB-ZFPs 的高表达可削弱 p53 肿瘤抑制通路,促进细胞存活。而另一方面,也有 KRAB-ZFP (如 ZNF575)可通过直接结合 p53 启动子,促进 p53 的转录,从而上调 p53 靶基因的表达,发挥抑癌作用[31]。

在 Wnt/ β -catenin 信号通路中, KRAB-ZFP 也发挥重要的调控作用。Wnt/ β -catenin 信号通路在维持组织稳态及调控细胞增殖与分化方面起关键作用,其异常激活是多种癌症发生的重要驱动因素。在正常情况下,缺乏 Wnt 信号时, β -catenin 在胞质内被降解复合物持续磷酸化并降解;而当 Wnt 信号被激活时, β -catenin 的降解受抑制,导致其在胞质内累积,并转入细胞核,与 T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)结合,进而启动包括 c-MYC 和细胞周期蛋白 D1 在内的致癌基因转录。 β -catenin/TCF 通路过度活跃可驱动细胞异常增殖并维持干细胞特性,促进肿瘤发生发展[32] [33]。有研究表明,多种 KRAB-ZFP 通过不同机制负向调控 Wnt 通路,从而抑制肿瘤形成。例如,ZFP57 通过促进母体表达印记基因启动子甲基化,降低母体表达印记基因表达,间接减少 β -catenin 的稳定性,进而抑制乳腺癌细胞的增殖[34]。再如 ZNF382 直接与 Wnt 通路组件 Frizzled-1 和 Dishevelled-2 基因启动子结合,抑制其转录,导致 β -catenin 核易位减少,从而减缓食管癌细胞增殖[23]。还有 ZNF671 在肺癌中通过阻止 β -catenin 进入细胞核、下调细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)等靶基因来抑制肿瘤增殖和转移[35]。

在 NF- κ B 通路中, KRAB-ZFPs 同样扮演复杂角色。NF- κ B 是调控炎症和细胞存活的重要转录因子家族,其异常激活与癌症炎症微环境和细胞抗凋亡有关[36]-[39]。某些 KRAB-ZFPs (如 ZNF268 [40]、ZNF300 [25]等)可通过增强抑制因子 κ B 激酶(IKK 激酶)活性或上调 NF- κ B 相关基因,促进 NF- κ B 信号,从而推动肿瘤进展。相反,另一些 KRAB-ZFPs 则通过抑制 IKK 磷酸化或转录下调 NF- κ B 靶基因来减弱该通路,发挥抑癌作用。例如 ZNF224 可通过与 DEPDC1 相互作用,抑制肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 基因的表达,从而激活 NF- κ B 信号通路[41]。

总的来说, KRAB-ZFP 家族由于其大量成员和多样的靶序列,在细胞信号网络中形成了一个错综复杂的调控层级。它们可通过精准识别基因组上的调控元件,充当不同信号通路的“节点”调节器。在癌变过程中,表达的紊乱会对这些通路造成连锁反应,进而影响细胞生物学行为。

2.3. KRAB-ZFPs 的生物学作用及在癌症中的影响

2.3.1. 基因组稳定性的维持

KRAB-ZFPs 通过沉默基因组中不必要或有害的元件,在维持基因组稳定性方面发挥重要作用。它们广泛参与抑制逆转座子和重复序列的活性,防止这些序列引起的插入突变和基因组重排。例如,在胚胎发育过程中, KRAB-ZFP/KAP1 复合物通过介导反转录转座子的 H3K9 三甲基化和 DNA 甲基化,抑制这些元件的转录活性,导致其沉默[42]。此外,某些 KRAB-ZFP (如 ZFP57)通过结合印记控制区,并招募 KAP1、DNMT1、SETDB1 等因子,维持亲代特异的 DNA 甲基化状态,从而确保基因印记的稳定性[43]。因此, KRAB-ZFPs 在基因组序列的沉默和完整性维护中发挥着至关重要的作用,若这些转录因子功能缺失,可能导致基因组不稳定,增加细胞恶性转化的风险。

2.3.2. 影响癌细胞增殖和存亡

KRAB-ZFPs 的异常表达直接影响癌细胞的增殖、凋亡及迁移等生物学行为[1] [44]-[46]。促进肿瘤发展的 KRAB-ZFPs 通常通过激活生长信号通路或沉默抑癌基因,增强癌细胞的增殖和存活能力[1] [47] [48]。例如, ZNF433 的过表达可显著促进前列腺癌细胞的增殖和迁移能力[16]。相反,具有抑癌功能的 KRAB-

ZFPs 则在肿瘤细胞中经常发生沉默, 其功能恢复能够抑制癌细胞的恶性表型。ZNF382 广泛表达于正常组织, 却因启动子胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG, Cytosine-phosphate-Guanine)岛的高甲基化而在多种癌症中沉默, 重新表达 ZNF382 可显著抑制癌细胞的克隆形成和增殖, 并诱导细胞凋亡[10]。此外, ZBRK1 缺失可导致其靶基因 MMP9 (基质金属蛋白酶 9) 的表达异常增加, 进而增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力[49]。因此, 不同 KRAB-ZFP 通过特定的基因调控网络, 影响细胞周期、凋亡和迁移侵袭, 决定癌细胞的生物学特性。

2.3.3. 肿瘤发生、进展及耐药性中的作用

KRAB-ZFPs 的表达异常贯穿于肿瘤发生发展的各个阶段, 并显著影响肿瘤对治疗的反应。在肿瘤早期阶段, 抑癌型 KRAB-ZFP 常因表观遗传修饰而失活, 导致细胞逃脱正常增殖控制。例如, ZNF382 在鼻咽癌、食管癌、结直肠癌、胃癌及乳腺癌等多种肿瘤中表现为启动子区的频繁高甲基化, 从而沉默其表达。这种抑癌基因的失活降低了细胞异常生长的限制, 促进肿瘤的起始和进展[23]。相反, 一些 KRAB-ZFPs (如 ZNF281) 的扩增或过表达则驱动肿瘤的进展, 赋予肿瘤更强的侵袭性和转移潜能[50]。此外, KRAB-ZFPs 在肿瘤治疗耐药性形成过程中也发挥关键作用, 例如, 在慢性淋巴细胞白血病中, ZNF224 的高表达赋予癌细胞抵抗凋亡的能力, 进而导致化疗耐药; 而氟达拉滨治疗则可下调 ZNF224 表达, 增强慢性淋巴细胞白血病细胞对凋亡的敏感性[41]。相反, 在慢性髓性白血病中, ZNF224 通常因甲基化而沉默, 但治疗药物(如阿糖胞苷、酪氨酸激酶抑制剂)可诱导 ZNF224 的重新表达, 进而提高癌细胞对药物诱导凋亡的敏感性, 并改善患者预后[41], 这提示 KRAB-ZFP 基因的甲基化状态可能作为肿瘤治疗反应的预测生物标志物。综上所述, KRAB-ZFPs 的异常表达和修饰不仅是肿瘤发生的重要驱动因素之一, 更在肿瘤进展及治疗耐药过程中发挥着关键作用。

3. ZNF433 的分子特性

ZNF433 是 KRAB-ZFP 家族成员, 编码基因位于人类 19 号染色体 q13.43 区[51], 属于 KRAB-ZFP 基因簇的一部分。ZNF433 蛋白包含 N 端 KRAB 结构域和多个 C2H2 型锌指基序, 符合典型 KRAB-ZFP 家族特征。其全长约 400 余个氨基酸(不同剪接变体略有差异), N 端 1~70 位含 KRAB-A 盒模块, 推测可与共抑制因子 KAP1 结合, 介导转录抑制, C 端由 C2H2 锌指重复单元组成, 每一重复可识别特定 DNA 序列, 可能作为转录因子发挥调控功能。然而, ZNF433 的靶基因和结合序列尚未明确, 需进一步研究。

根据人类蛋白质图谱数据库显示, ZNF433 基因在人体各组织中均有广泛表达, 但缺乏明显的组织特异性表达, ZNF433 在睾丸 Leydig 细胞(Leydig cells)、肝细胞和肾小管上皮细胞中表达较高, 而在多数组织中水平较低。免疫组化结果显示, 在正常肾组织中, ZNF433 主要定位于肾小管上皮细胞的胞核和胞浆, 在睾丸和肝脏中也可检测到其表达[51]。

4. ZNF433 的功能与信号通路

ZNF433 是一种转录因子, 其主要通过调控靶基因的表达来发挥生物学功能。目前相关研究尚较有限, 但已有证据表明, ZNF433 可能在代谢稳态、Wnt/ β -catenin 信号通路以及免疫和炎症通路中发挥重要作用。在肾透明细胞癌中, 基因集富集分析显示, ZNF433 的共表达基因明显富集于氧化磷酸化等能量代谢相关通路, 提示 ZNF433 可能参与肾癌细胞代谢的调控, 从而影响肿瘤细胞的代谢稳态[52]。在前列腺癌中, ZNF433 能直接结合 β -catenin, 增强 β -catenin 与 TCF4 的相互作用, 从而激活 Wnt 信号下游靶基因的表达, 这表明 ZNF433 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤细胞的增殖和迁移, 推动肿瘤进展[16]。此外, ZNF433 与多发性硬化症的遗传易感性相关, 这一发现提示其可能通过调控免疫或炎症相关通路参与疾病的发生与发展[15]。尽管如此, ZNF433 发挥上述功能的具体分子机制仍需进一步深入研究阐明。

5. ZNF433 与不同类型癌症的关系

在前列腺癌中, ZNF433 呈现高表达, 并与肿瘤的侵袭性密切相关。研究表明, 转移性前列腺癌中 ZNF433 的表达水平显著高于原发性肿瘤。此外 ZNF433 高表达与患者总生存率下降显著相关。功能实验表明, ZNF433 过表达促进前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭, 而敲低 ZNF433 可抑制这些恶性表型。机制上, ZNF433 通过与 β -catenin 相互作用增强 Wnt 信号, 从而促进癌细胞生长和迁移。因此, ZNF433 可能作为前列腺癌的促癌基因, 并有望成为潜在的诊断标志物或治疗靶点[16]。

在肾透明细胞癌中, ZNF433 表达显著下调。TCGA (癌症基因组图谱, The Cancer Genome Atlas) 数据分析显示, 与正常肾组织相比, ZNF433 在肾透明细胞癌组织中的 mRNA 水平降低约 35%, 并且 ZNF433 低表达与晚期肾透明细胞癌、淋巴结转移及较差的患者预后相关[17]。ZNF433 在肾透明细胞癌中的表达下调可能与表观遗传调控机制密切相关, 其启动子区域的 CpG 位点在肾癌组织中呈现明显的高甲基化状态, 这种异常的 DNA 甲基化修饰导致了基因的转录沉默[17]。此外, ZNF433 的缺失可能影响代谢稳态, 促进肾透明细胞癌肿瘤细胞适应恶劣环境并获得生存优势。因此, ZNF433 被视为肾透明细胞癌的候选抑癌基因和预后生物标志物。

6. ZNF433 在癌症中的调控机制

ZNF433 在癌症中的作用机制涉及 Wnt/ β -catenin 通路和表观遗传调控两方面。在前列腺癌中, ZNF433 通过与 β -catenin 结合, 增强其与 TCF4 的相互作用, 从而放大 Wnt 信号, 促进癌细胞增殖和迁移[16]。ZNF433 的作用不影响 β -catenin 蛋白总量, 而是增强其与 TCF4 的结合, 放大 Wnt 信号通路活性[16]。这一机制表明, ZNF433 本身不直接激活基因表达, 而是通过稳定 β -catenin/TCF 复合物来促进 Wnt 靶基因的转录。

在肾透明细胞癌中, ZNF433 的表达受表观遗传调控, 其启动子区域在肾透明细胞癌组织中高甲基化, 导致转录沉默[17]。此外, ZNF433 可能通过 KAP1 介导 H3K9me3 修饰, 对靶基因进行表观遗传调控[17]。

7. 未来研究方向

目前对 ZNF433 的认识虽然有所推进, 但仍存在许多有待深入的问题。结合本文综述的内容, 以下几个未来研究方向值得关注:

(1) 鉴定 ZNF433 的直接靶基因和结合位点。首先, 利用生物信息学方法(例如, 基于公开的转录组数据和基因表达谱数据库), 预测与 ZNF433 表达相关的潜在靶基因及其生物通路, 初步构建候选基因列表。随后, 通过 ChIP-seq 技术, 以 ZNF433 抗体在肾透明细胞癌或前列腺癌细胞系中进行染色质免疫沉淀, 获得 ZNF433 在全基因组范围内的结合图谱。将 ChIP-seq 数据与上述生物信息学分析结果进行交叉比对, 从而精准筛选出 ZNF433 可能直接调控的候选靶基因。进一步结合 RNA-seq 技术, 检测 ZNF433 敲低或过表达对候选靶基因表达水平的具体影响, 最终确定 ZNF433 直接调控的关键基因和通路。

(2) 解析 ZNF433- β -catenin 相互作用的结构基础。前列腺癌的发现表明 ZNF433 可以与 β -catenin 形成复合物, 但具体锌指区哪个位置介导了结合, 需要结构生物学研究。可考虑纯化 ZNF433 锌指区域和 β -catenin 的相应片段, 进行共结晶或采用生物物理方法(如等温滴定量热、表面等离子共振)确定结合亲和力和关键氨基酸残基。如果获得复合物结构, 将有助于理解 ZNF433 如何影响 β -catenin/TCF 功能, 并可作为药物设计提供模板。同时, 也可筛选阻断两者相互作用的小分子或者肽段, 用于细胞和动物实验测试抑制效果。

(3) 研究 ZNF433 在其他癌症中的角色。鉴于目前主要研究集中于前列腺和肾透明细胞癌, 建议扩大

ZNF433 的研究范围。可利用公开数据库(如 TCGA、GTEx)调查 ZNF433 在各种肿瘤及其对应正常组织中的表达差异,挑选那些 ZNF433 显著改变的癌种进行深入分析。例如,若发现 ZNF433 在某类乳腺癌中上调或者在某类脑瘤中下调,则可针对这些癌种开展体外实验,验证 ZNF433 是否影响增殖、侵袭等。这有望发现 ZNF433 作用的新领域,丰富其肿瘤学谱系。此外,对临床样本的回顾性研究也很重要,可检测不同肿瘤患者标本中的 ZNF433 蛋白水平,与临床特征进行关联分析,评估其临床意义。

(4) 阐明 ZNF433 与肿瘤微环境的相互作用。KRAB-ZFPs 近来也被发现可以影响肿瘤免疫微环境,例如 ZNF844 与肿瘤浸润免疫细胞有关,鉴于 ZNF433 在多发性硬化等免疫相关疾病中的提示,值得研究 ZNF433 缺失对肿瘤免疫浸润的影响。例如,在 ZNF433 低表达的肾透明细胞癌中,分析免疫细胞浸润程度是否有变化,或者 ZNF433 是否调控一些趋化因子/细胞因子基因。如果 ZNF433 影响免疫微环境,那么其作为免疫治疗辅助标志物的价值也需考虑。此外,在前列腺癌中,可以观察 ZNF433 过表达是否改变肿瘤对免疫细胞杀伤的敏感性。这些研究将把 ZNF433 从肿瘤细胞内部的因子拓展为影响肿瘤生态系统的因子。

(5) 开发针对 ZNF433 通路的治疗方法并在前临床模型中验证。在明确 ZNF433 功能机制后,应积极探索干预方法。如前所述,可以设计 ZNF433 基因治疗或表观遗传药物组合,并在肿瘤动物模型中测试疗效。例如,在肾透明细胞癌异种移植小鼠中,使用 DNA 去甲基化剂(如 5-氮杂胞苷, 5-Aza-dC),观察 ZNF433 表达能否被有效恢复;或者在前列腺癌小鼠中,应用 Wnt 通路抑制剂观察对高 ZNF433 表达肿瘤的抑制作用。如果这些策略奏效,将为日后临床试验奠定基础。同时也应评估潜在的副作用,因为 ZNF433 在正常组织也有功能,干预可能产生影响。利用基因敲除小鼠模型可以帮助回答 ZNF433 缺失对正常生理的影响,以及评估重新表达 ZNF433 的安全性。

(6) 探究 ZNF433 表达调控的上游因素。除了启动子甲基化,可能还有其他调控 ZNF433 的上游分子。例如,某些转录因子或者非编码 RNA 可能影响 ZNF433 的转录或 mRNA 稳定性。通过启动子序列分析,可寻找潜在结合的转录因子位点,或者通过 miRNA 数据库预测可能靶向 ZNF433 的 miRNA。然后在细胞中验证这些候选上游调节子对 ZNF433 表达的影响。如果找到,如 ZNF433 是否受 p53、HIF-1 α 或特定 miRNA 调控,将进一步完善 ZNF433 在信号通路中的定位。此外,肿瘤细胞经常激活的某些信号通路(如 PI3K/Akt、MAPK 途径)也可能间接影响 ZNF433 表达,可以通过抑制剂处理看看 ZNF433 是否受调节。理解这些上游机制,有助于全面掌握 ZNF433 在肿瘤中的网络并寻找联合干预机会。

8. 结论

ZNF433 作为 KRAB-ZFP 家族成员,在不同癌症中发挥双重作用:在前列腺癌中,它通过激活 β -catenin/Wnt/TCF 通路,促进癌细胞增殖和迁移,表现为促癌因子[16];而在肾透明细胞癌中,其表达被表观遗传沉默,导致代谢通路异常活跃,从而促进肿瘤进展,因此表现为抑癌因子[17]。尽管 ZNF433 研究尚处于初期,但已有证据充分表明其在肿瘤生物学中的重要作用。未来,通过跨学科研究(基因组学、结构生物学、肿瘤生物学和临床研究)的深入开展,我们有望进一步揭示 ZNF433 的复杂调控机制,将其从基础研究转化为临床实践。

基金项目

赣南医学院研究生创新专项资金项目,项目编号:YC2023-S950。

参考文献

- [1] Sun, M., Ju, J., Ding, Y., Zhao, C. and Tian, C. (2022) The Signaling Pathways Regulated by KRAB Zinc-Finger Proteins in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1877**, Article 188731.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188731>
- [2] Wolf, G., Greenberg, D. and Macfarlan, T.S. (2015) Spotting the Enemy Within: Targeted Silencing of Foreign DNA in Mammalian Genomes by the Krüppel-Associated Box Zinc Finger Protein Family. *Mobile DNA*, **6**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s13100-015-0050-8>
- [3] Schultz, D.C., Ayyanathan, K., Negorev, D., Maul, G.G. and Rauscher, F.J. (2002) SETDB1: A Novel KAP-1-Associated Histone H3, Lysine 9-Specific Methyltransferase That Contributes to Hp1-Mediated Silencing of Euchromatic Genes by KRAB Zinc-Finger Proteins. *Genes & Development*, **16**, 919-932. <https://doi.org/10.1101/gad.973302>
- [4] Sripathy, S.P., Stevens, J. and Schultz, D.C. (2006) The KAP1 Corepressor Functions to Coordinate the Assembly of De Novo HP1-Demarcated Microenvironments of Heterochromatin Required for KRAB Zinc Finger Protein-Mediated Transcriptional Repression. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 8623-8638. <https://doi.org/10.1128/mcb.00487-06>
- [5] Sun, Y., Keown, J.R., Black, M.M., Raclot, C., Demarais, N., Trono, D., et al. (2019) A Dissection of Oligomerization by the TRIM28 Tripartite Motif and the Interaction with Members of the KRAB-ZFP Family. *Journal of Molecular Biology*, **431**, 2511-2527. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.002>
- [6] Bai, W., Ye, X., Zhang, M., Zhu, H., Xi, W., Huang, X., et al. (2014) MiR-200c Suppresses TGF- β Signaling and Counteracts Trastuzumab Resistance and Metastasis by Targeting ZNF217 and ZEB1 in Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **135**, 1356-1368. <https://doi.org/10.1002/ijc.28782>
- [7] Vendrell, J.A., Thollet, A., Nguyen, N.T., Ghayad, S.E., Vinot, S., Bièche, I., et al. (2012) ZNF217 Is a Marker of Poor Prognosis in Breast Cancer That Drives Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasion. *Cancer Research*, **72**, 3593-3606. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-3095>
- [8] Xu, L., Zhang, J., Ma, Y., Yuan, Y., Yu, H., Wang, J., et al. (2022) Microrna-135 Inhibits Initiation of Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer by Targeting ZNF217 and Promoting M6a Modification of Nanog. *Oncogene*, **41**, 1742-1751. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02211-2>
- [9] Wang, H., Xu, H., Ma, F., Zhan, M., Yang, X., Hua, S., et al. (2020) Zinc Finger Protein 703 Induces EMT and Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Transactivating CLDN4 Expression. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2422-3>
- [10] Pei, L., He, X., Li, S., Sun, R., Xiang, Q., Ren, G., et al. (2018) KRAB Zinc-Finger Protein 382 Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition and Functions as a Tumor Suppressor, but Is Silenced by CpG Methylation in Gastric Cancer. *International Journal of Oncology*, **53**, 961-972. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4446>
- [11] Wang, S., Cheng, Y., Du, W., Lu, L., Zhou, L., Wang, H., et al. (2012) Zinc-Finger Protein 545 Is a Novel Tumour Suppressor That Acts by Inhibiting Ribosomal RNA Transcription in Gastric Cancer. *Gut*, **62**, 833-841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301776>
- [12] Ecco, G., Imbeault, M. and Trono, D. (2017) KRAB Zinc Finger Proteins. *Development*, **144**, 2719-2729. <https://doi.org/10.1242/dev.132605>
- [13] Olechnowicz, A., Oleksiewicz, U. and Machnik, M. (2023) KRAB-ZFPs and Cancer Stem Cells Identity. *Genes & Diseases*, **10**, 1820-1832. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.013>
- [14] Sobocińska, J., Molenda, S., Machnik, M. and Oleksiewicz, U. (2021) KRAB-ZFP Transcriptional Regulators Acting as Oncogenes and Tumor Suppressors: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 2212. <https://doi.org/10.3390/ijms22042212>
- [15] Nischwitz, S., Cepok, S., Kroner, A., Wolf, C., Knop, M., Müller-Sarnowski, F., et al. (2010) Evidence for VAV2 and ZNF433 as Susceptibility Genes for Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, **227**, 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.06.003>
- [16] Gu, S., Hou, P., Liu, K., Niu, X., Wei, B., Mao, F., et al. (2019) ZNF433 Positively Regulates the Beta-Catenin/TCF Pathway in Prostate Cancer and Enhances the Tumorigenicity of Cancer Cells. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 1031-1039. <https://doi.org/10.2147/ott.s178150>
- [17] Heyliger, S.O., Soliman, K.F.A., Saulsbury, M.D. and Reams, R.R. (2021) The Identification of Zinc-Finger Protein 433 as a Possible Prognostic Biomarker for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Biomolecules*, **11**, Article 1193. <https://doi.org/10.3390/biom11081193>
- [18] Schultz, D.C., Friedman, J.R. and Rauscher, F.J. (2001) Targeting Histone Deacetylase Complexes via KRAB-Zinc Finger Proteins: The PHD and Bromodomains of KAP-1 Form a Cooperative Unit That Recruits a Novel Isoform of the Mi-2 α Subunit of NuRD. *Genes & Development*, **15**, 428-443. <https://doi.org/10.1101/gad.869501>
- [19] Kosuge, M., Ito, J. and Hamada, M. (2024) Landscape of Evolutionary Arms Races between Transposable Elements and KRAB-ZFP Family. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 23358. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73752-7>
- [20] Gao, S., Hsieh, C., Zhou, J. and Shemshedini, L. (2013) Zinc Finger 280B Regulates SGC α 1 and P53 in Prostate Cancer Cells. *PLOS ONE*, **8**, e78766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078766>
- [21] Tao, C., Luo, J., Tang, J., Zhou, D., Feng, S., Qiu, Z., et al. (2020) The Tumor Suppressor Zinc Finger Protein 471

- Suppresses Breast Cancer Growth and Metastasis through Inhibiting AKT and Wnt/ β -Catenin Signaling. *Clinical Epigenetics*, **12**, Article No. 173. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00959-6>
- [22] Xiang, S., Xiang, T., Xiao, Q., Li, Y., Shao, B. and Luo, T. (2017) Zinc-Finger Protein 545 Is Inactivated Due to Promoter Methylation and Functions as a Tumor Suppressor through the Wnt/ β -Catenin, PI3K/AKT and MAPK/ERK Signaling Pathways in Colorectal Cancer. *International Journal of Oncology*, **51**, 801-811. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4064>
- [23] Zhang, C., Xiang, T., Li, S., Ye, L., Feng, Y., Pei, L., *et al.* (2018) The Novel 19q13 KRAB Zinc-Finger Tumour Suppressor ZNF382 Is Frequently Methylated in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma and Antagonises Wnt/ β -Catenin Signalling. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 573. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0604-z>
- [24] Liu, Y., Yin, W., Wang, J., Lei, Y., Sun, G., Li, W., *et al.* (2019) KRAB-Zinc Finger Protein ZNF268A Deficiency Attenuates the Virus-Induced Pro-Inflammatory Response by Preventing IKK Complex Assembly. *Cells*, **8**, Article 1604. <https://doi.org/10.3390/cells8121604>
- [25] Wang, T., Wang, X., Xu, J., Wu, X., Qiu, H., Yi, H., *et al.* (2012) Overexpression of the Human ZNF300 Gene Enhances Growth and Metastasis of Cancer Cells through Activating NF- κ B Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **16**, 1134-1145. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01388.x>
- [26] 高梅. KRAB 型锌指蛋白家族中 p53 调控分子的筛选及功能研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东师范大学, 2009.
- [27] Olcina, M.M., Leszczynska, K.B., Senra, J.M., Isa, N.F., Harada, H. and Hammond, E.M. (2015) H3K9me3 Facilitates Hypoxia-Induced P53-Dependent Apoptosis through Repression of APAK. *Oncogene*, **35**, 793-799. <https://doi.org/10.1038/nc.2015.134>
- [28] Tian, C., Xing, G., Xie, P., Lu, K., Nie, J., Wang, J., *et al.* (2009) KRAB-Type Zinc-Finger Protein APAK Specifically Regulates P53-Dependent Apoptosis. *Nature Cell Biology*, **11**, 580-591. <https://doi.org/10.1038/ncb1864>
- [29] Yuan, L., Tian, C., Wang, H., Song, S., Li, D., Xing, G., *et al.* (2012) APAK Competes with P53 for Direct Binding to Intron 1 of p53AIP1 to Regulate Apoptosis. *EMBO reports*, **13**, 363-370. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.10>
- [30] Zhang, X., Zheng, Q., Yue, X., Yuan, Z., Ling, J., Yuan, Y., *et al.* (2022) ZNF498 Promotes Hepatocellular Carcinogenesis by Suppressing p53-Mediated Apoptosis and Ferroptosis via the Attenuation of p53 Ser46 Phosphorylation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02288-3>
- [31] An, N., Peng, H., Hou, M., Su, D., Wang, L., Shen, X., *et al.* (2023) The Zinc Finger Protein ZNF575 Impairs Colorectal Cancer Growth via Promoting P53 Transcription. *Oncology Research*, **31**, 307-316. <https://doi.org/10.32604/or.2023.028564>
- [32] Chugh, R.M., Bhanja, P., Zitter, R., Gunewardena, S., Badkul, R. and Saha, S. (2025) Modulation of β -Catenin Promotes WNT Expression in Macrophages and Mitigates Intestinal Injury. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02065-7>
- [33] Koelman, E.M.R., Yeste-Vázquez, A. and Grossmann, T.N. (2022) Targeting the Interaction of β -Catenin and TCF/LEF Transcription Factors to Inhibit Oncogenic Wnt Signaling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **70**, Article 116920. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116920>
- [34] Chen, L., Wu, X., Xie, H., Yao, N., Xia, Y., Ma, G., *et al.* (2019) ZFP57 Suppress Proliferation of Breast Cancer Cells through Down-Regulation of Mest-Mediated Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1335-5>
- [35] Zhan, W., Li, Y., Liu, X., Zheng, C. and Fu, Y. (2020) ZNF671 Inhibits the Proliferation and Metastasis of NSCLC via the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Cancer Management and Research*, **12**, 599-610. <https://doi.org/10.2147/cmar.s235933>
- [36] Capece, D., Verzella, D., Tessitore, A., Alesse, E., Capalbo, C. and Zazzeroni, F. (2018) Cancer Secretome and Inflammation: The Bright and the Dark Sides of NF- κ B. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **78**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.08.004>
- [37] Deka, K. and Li, Y. (2023) Transcriptional Regulation during Aberrant Activation of NF- κ B Signalling in Cancer. *Cells*, **12**, Article 788. <https://doi.org/10.3390/cells12050788>
- [38] Seaton, G., Smith, H., Brancale, A., Westwell, A.D. and Clarkson, R. (2024) Multifaceted Roles for BCL3 in Cancer: A Proto-Oncogene Comes of Age. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01922-8>
- [39] Taniguchi, K. and Karin, M. (2018) NF- κ B, Inflammation, Immunity and Cancer: Coming of Age. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 309-324. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.142>
- [40] Wang, W., Guo, M., Hu, L., Cai, J., Zeng, Y., Luo, J., *et al.* (2012) The Zinc Finger Protein ZNF268 Is Overexpressed in Human Cervical Cancer and Contributes to Tumorigenesis via Enhancing NF- κ B Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 42856-42866. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.399923>
- [41] Catapano, R., Sepe, L., Toscano, E., Paoletta, G., Chiurazzi, F., Barbato, S.P., *et al.* (2022) Biological Relevance of ZNF224 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia and Its Implication in NF- κ B Pathway Regulation. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 1010984. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1010984>

-
- [42] Quenneville, S., Turelli, P., Bojkowska, K., Raclot, C., Offner, S., Kapopoulou, A., *et al.* (2012) The KRAB-ZFP/KAP1 System Contributes to the Early Embryonic Establishment of Site-Specific DNA Methylation Patterns Maintained during Development. *Cell Reports*, **2**, 766-773. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.043>
- [43] Liu, H., Wei, Q., Huang, C., Zhang, Y. and Guo, Z. (2017) Potential Roles of Intrinsic Disorder in Maternal-Effect Proteins Involved in the Maintenance of DNA Methylation. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1898. <https://doi.org/10.3390/ijms18091898>
- [44] 孙冉. 1.ZNF471 在人食管鳞状细胞癌中作用和机制研究 2.IRF4 在食管鳞状细胞癌患者中的预后意义研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [45] 范伟荣. 转录因子 ZFP57 促进卵巢癌发生发展的作用及其分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [46] Wang, X., Yao, L., Li, Z., Zhang, J., Ruan, M., Mulati, Y., *et al.* (2024) ZNF471 Interacts with BANP to Reduce Tumour Malignancy by Inactivating PI3K/Akt/mTOR Signalling but Is Frequently Silenced by Aberrant Promoter Methylation in Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 643-663. <https://doi.org/10.7150/ijbs.89785>
- [47] 赵佳. ZNF526 在肝癌中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中南大学, 2022.
- [48] 董科. ZNF8 特异性促进乳腺癌肺转移功能和作用机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [49] Lin, L., Chuang, C., Li, C., Liao, C., Cheng, C., Cheng, T., *et al.* (2010) ZBRK1 Acts as a Metastatic Suppressor by Directly Regulating MMP9 in Cervical Cancer. *Cancer Research*, **70**, 192-201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-2641>
- [50] Chong, Y., Zhang, K., Zeng, Y., Chen, Q., Feng, Q., Cui, N., *et al.* (2024) ZNF281 Facilitates the Invasion of Cervical Cancer Cell Both *in Vivo* and *in Vitro*. *Cancers*, **16**, Article 3717. <https://doi.org/10.3390/cancers16213717>
- [51] Sayers, E.W., Bolton, E.E., Brister, J.R., Canese, K., Chan, J., Comeau, D.C., *et al.* (2021) Database Resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, **50**, D20-D26. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1112>
- [52] Heyliger, S.O., Soliman, K.F.A., Saulsbury, M.D. and Reams, R.R. (2022) Prognostic Relevance of ZNF844 and Chr 19p13.2 KRAB-Zinc Finger Proteins in Clear Cell Renal Carcinoma. *Cancer Genomics-Proteomics*, **19**, 305-327. <https://doi.org/10.21873/cgp.20322>