

锌指蛋白在消化道肿瘤中的研究进展

于兴隆¹, 张保贵^{2*}, 张小蓓², 毛翟乐¹, 王 阳¹

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院胃肠外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月1日

摘 要

锌指蛋白(Zinc Finger Proteins, ZFPs)是人体内最大的转录因子家族, 通过其特有的锌指结构域来调控基因表达, 在细胞分裂周期调控、形态功能转化、程序性死亡以及物质能量转换等基础生命活动中发挥重要作用。近年来, 研究发现, 多种锌指蛋白在消化道肿瘤(如胃癌、结直肠癌、肝癌等)的发生、发展及耐药性中发挥关键作用。本文综述了锌指蛋白的结构与功能分类、在消化道肿瘤中的分子机制及其临床转化潜力, 以期为靶向治疗和诊断标志物的开发提供理论依据。

关键词

锌指蛋白, 消化道肿瘤, 分子作用机制

Research Progress of Zinc Finger Protein in Gastrointestinal Tumors

Xinglong Yu¹, Baogui Zhang^{2*}, Xiaobei Zhang², Zhaile Mao¹, Yang Wang¹

¹Clinical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 1st, 2025

Abstract

Zinc finger proteins (ZFPs) are the largest family of transcription factors in the human body, which regulate gene expression through their unique zinc finger domains and participate in various biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, and metabolism. In recent years, studies have found that a variety of zinc finger proteins play a key role in the occurrence, development and drug resistance of gastrointestinal tumors (such as gastric cancer, colorectal cancer, liver

*通讯作者。

文章引用: 于兴隆, 张保贵, 张小蓓, 毛翟乐, 王阳. 锌指蛋白在消化道肿瘤中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 487-494. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42205

cancer, etc.). This article reviews the structural and functional classification of zinc finger proteins, their molecular mechanisms in gastrointestinal tumors, and their potential for clinical translation, in order to provide a theoretical basis for the development of targeted therapies and diagnostic markers.

Keywords

Zinc Finger Protein, Tumors of the Digestive Tract, Molecular Mechanism of Action

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

据统计, 每年全世界新发癌症病例中, 消化道肿瘤新发病例增长态势与致死率在全球各区域呈持续升高趋势, 手术治疗及放化疗等常规的治疗手段已无法日渐满足患者的临床需求[1]。越来越多的研究表明, 锌指蛋白在多种消化道恶性肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用。锌指蛋白是人类基因组中最大的转录因子家族, 其在不同的消化道肿瘤类型中失调的表达, 表明它们可以充当肿瘤的促癌因子或抑癌因子[2]。因此, 锌指蛋白的研究对于了解消化道肿瘤的发生、发展、复发和转移等生物学机制有着重要意义。本综述旨在总结锌指蛋白对消化道肿瘤细胞的生物学行为的调控机制, 为探索其是否作为恶性肿瘤的潜在调节因子或预后标志物, 提供临床干预方案及完善药物研发的理论支撑。

2. 锌指蛋白的结构与功能分类

锌指蛋白的锌指结构域是由锌离子与特定氨基酸残基(半胱氨酸/组氨酸)结合形成的具备独立功能的区域, 其自我折叠形成短而稳定的“手指”状多肽空间构型, 称为锌指。根据锌结合位点周围的主链构象和二级结构, 可分为 C2H2 型、KRAB 型、SCAN 型等亚类[3]。锌指蛋白参与的蛋白质与 DNA/RNA 的特异性结合、蛋白质-蛋白质识别和相互作用以及膜结合等过程由于结构和结合对象的多样性, 使得锌指蛋白具有多种生物学功能, 如发育和分化过程、代谢、转录以及转录后调控和激活、蛋白质降解和信号转导等。

2.1. C2H2 型锌指蛋白

Cys2-His2 锌指蛋白(C2H2-ZNF)构成了最大的一类 DNA 结合转录因子[4]。C2H2 锌指蛋白可与特定蛋白互作, 结合或阻止结合 DNA 序列, 识别相似蛋白或其他互作蛋白, 进而调节基因转录表达[5]。例如, 在各种癌症中, 上皮-间质转化(EMT)与肿瘤发展中增强的细胞运动性和侵袭性密切相关。研究发现, ZNF217 这一类 C2H2 型锌指蛋白, 通过上调其表达, 会抑制 E-钙粘蛋白(E-cadherin)表达, 从而促进 EMT [6]。具体机制是通过调节 EMT 相关的 MTA2/MTA3/Snai1/E-cadherin 信号传导通路, 进一步促进了癌细胞的粘附和侵袭[7]。C2H2 锌指蛋白在多种分子、信号通路及病理生理活性调节中的作用表明, 其可用作诊断或预后标志物, 或作为某些癌症的治疗靶点或增敏剂。

2.2. KRAB 型锌指蛋白(KZFP)

Krüppel 相关盒(KRAB)结构域锌指蛋白构成了高等脊椎动物中最大的哺乳动物转录调节因子家族。KZFP 的特征是存在一个 N 端 KRAB 结构域和一系列 C 端 C2H2 锌指结构域[8]。已被证实在遗传印记建

立与维持、细胞分化等过程中主要作为转录抑制因子发挥转录抑制功能。越来越多的研究显示 KZFP 参与肿瘤生物学多个方面,多数作为肿瘤抑制基因[9]。研究发现, KZFP 不仅调节基因表达,还参与 DNA 复制和基因稳定性,这可以影响癌细胞的遗传多样性和亚克隆群体的发生,从而发挥促癌作用。

2.3. 其他功能域组合

C2H2 型锌指蛋白亚家族成员氨基端普遍含有由 84 个氨基酸组成、进化中高度保守且位于 N 端附近的 SCAN 结构域。SCAN 结构域即亮氨酸富集区,是蛋白质相互作用结构域,介导自缔合或选择性结合[10]。BTB/POZ 结构域是进化保守的蛋白互作模块,存在于特定 C2H2 锌指转录因子氨基端及 kelch 基序相关的细胞骨架调控蛋白中[11]。其功能多样性源于结构域组合差异和互作网络的特异性,涉及基因转录调控、染色质动态修饰、蛋白降解通路及细胞骨架重构等多个层面[12]。

3. 锌指蛋白在消化道肿瘤中的调控机制

3.1. 胃癌

大量研究表明,胃癌中存在锌指蛋白的异常表达,其失调与肿瘤恶性生物学行为显著相关,多种锌指蛋白通过不同信号传导通路驱动恶性表型。

ZNF545 被认为是胃肿瘤抑制因子与潜在独立预后因素,其对 rRNA 转录的抑制与结合 rDNA 启动子、募集辅阻遏蛋白和异染色质蛋白 1 β 有关。有研究结果表明,约 90%胃癌细胞系中, ZNF545 基因因启动子高甲基化致转录水平显著降低,过表达 ZNF545 可抑制胃癌细胞增殖、促进凋亡,临床分析其甲基化状态与 I~II 期患者总生存期相关,可作为胃癌早期分子分型预后评估指标及诊断癌症的表观遗传生物标志物[13][14]。联系临床,笔者认为可以针对这种潜在的预后生物指标建立理想的患者预后康复评估指标,以及开发独立的早期胃癌诊断标记物。这依赖于更多的临床样本收集、相关实验数据以及患者的回访调查,需要更深入的研究。

ZNF139 在胃癌组织和胃癌细胞系中的表达水平显著高于癌旁组织和正常胃上皮细胞系。研究表明,敲低胃癌细胞中 ZNF139 的表达可有效降低肿瘤的侵袭和迁移能力,这一过程可能通过调节 MMP-TIMP 平衡发挥作用[15]。ZNF139 也可以通过促进 Bcl-2 和存活素以及抑制细胞凋亡来促进胃癌的生长和转移[16]。针对相关的作用通路及 Bcl-2 等因子开发相应的生物抑制剂或许可以抑制胃癌细胞的进展。有研究显示 ZNF139 基因与胃癌细胞凋亡密切相关,可能通过线粒体和抑制凋亡通路基因调控,这提示 ZNF139 可作为治疗靶点来调节胃癌细胞凋亡[17]。大多研究证明锌指蛋白家族中多数转录因子扮演着胃癌的促癌因子的角色,未来需要更多的实验数据来佐证这一结论,从而针对胃癌研制对应的靶点抑制剂,为临床治疗提供理论依据。

3.2. 结直肠癌

锌指蛋白基因的异常表达与结直肠癌(CRC)密切相关,在 CRC 中,结直肠癌的功能、潜在机制、表达和预后预测作用,表明锌指蛋白将是 CRC 的潜在预后预测因子和治疗靶点。

KRAB 和 SCAN 结构域 3(ZKSCAN3)的锌指蛋白在结直肠癌中为致癌转录因子,在癌症晚期或淋巴转移晚期病例中有明显 ZKSCAN3 过表达,表明其为恶性肿瘤进展因素[18]。有研究将 ZKSCAN3 确定为结肠癌中 WNT/ β -catenin/TCF 信号通路的下游靶标。发现 ZKSCAN3 上调后,通过抑制有丝分裂纺锤体检查点蛋白 MAD2L2 的表达,抑制其启动子活性并最终诱导结肠癌细胞染色体不稳定。同时 ZKSCAN3 可增强参与癌细胞增殖(细胞周期蛋白 D2)、生长(IGF-2、整合素 β 4)、转移(MMP26)和血管生成(VEGF)等多种靶基因的表达。最终结果表明, ZKSCAN3 可用作结直肠癌的早期肿瘤标志物[19]。

检测正常参与者、0~I 期和 II~III 期结直肠癌患者及两种 ZNF217 敲低水平稳定细胞系中相关蛋白水平,发现血浆外泌体 lncRNA PCAT1 在结直肠癌组织和细胞系中显著增加,RIP 检测表明其可靶向 ZNF217,下调它可降低 ZNF217 在两种结直肠癌细胞系中的蛋白表达。此外,敲低 ZNF217 后增加了两种结直肠癌细胞系中的 E-钙粘蛋白表达。说明了 ZNF217 可以协调 lncRNA PCAT1 通过调节 MTA2/MTA3/Snai1/E-cadherin 信号转导通路来促进结直肠癌的粘附和侵袭[7]。这揭露了锌指蛋白家族与上皮间充质转化(EMT)存在紧密关联,探讨与之相关的生物行为学过程应成为结直肠癌研究的重点,为此研究其与 EMT 相关的热门通路,或许可以探索其具体的癌作用机制,来制定更为精准的抑癌手段。

3.3. 肝癌

肝癌是全球恶性肿瘤患者死亡的第三大主要原因,到 2025 年估计发病率已超过 100 万例,大量研究已显示锌指蛋白与肝癌的发生和预后的发展密切相关[20]。研究表明,ZNF 在肝细胞癌(HCC)中具肿瘤抑制作用,如 ZNF382 通过破坏激活剂蛋白 1 (AP-1)、刺激 Wnt/ β -catenin 途径活性来激活 p53X 信号通路,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖、集群形成、迁移、入侵及肿瘤潜能,以改变肿瘤破坏能力[21]。ZNF774 可以抑制 Notch2 相关基因的表达,来降低肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,从而抑制其进一步的发展[22]。肝癌在我国的发病率高,研发肝癌有效的抑制剂会大大增加临床治疗的有效手段,相关锌指蛋白的抑制作用应成为肝癌研究的重点。另外,研究显示 ZNF 与 HCC 细胞免疫力有关,ZIC2 过表达促进体内外细胞增殖、迁移及肿瘤生长,其直接结合激酶 4 (PAK4)启动子并调节 RAF/MEK/ERK 信号通路,这表明 ZIC2 参与了肝癌干细胞的自我更新维持[23]。笔者认为,锌指蛋白对肝癌肿瘤抑制的作用以及对其免疫的调节存在很大的临床意义,我们可以通过研究其与肝癌细胞的具体机制来实现对肝癌的一些靶向药物治疗。

3.4. 其他消化道肿瘤

胰腺癌(PC)是癌症中 5 年相对生存率最低的恶性癌症之一。研究发现 ZEB1 与胰腺癌的发展密切相关,通过抑制 E-cadherin 和激活 TGF- β 通路来促进上皮间质转化(EMT),从而增强了肿瘤的抗性和耐药性[24]。ZFP91 通过激活 β -catenin 信号传导途径促进了胰腺癌细胞的扩散和迁移并增强化学耐药性[25]。近年来的研究都表明大部分锌指蛋白可以促进胰腺肿瘤细胞的增殖,侵袭和迁移。笔者认为,胰腺癌临床发病进展较快,患者预后较差,锌指蛋白的抑癌作用在临床市场有很大的需求,在抗癌、化疗等治疗手段应重点研究其作用机制。

锌指蛋白在食管癌(ESCA)组织中表达有差异,或因各型在肿瘤形成中作用机制不同。用 Kaplan-Meier 分析 6 个预后相关锌指蛋白家族基因预后意义,发现 ZNF106、ZNF225、ZNF865 和 ZNF502 等基因表达与 ESCA 患者预后好相关,ZNF586 和 ZNF91 基因高表达与预后不良相关。Hong 等[26]研究结果表明,这 6 个基因的特征可以评估食管癌的治疗结果并预测患者生存率。对于现有的临床预后调查,或许可以开发相关锌指蛋白因子的表达指标模型,来作为可靠的预后评估标准。

目前针对胰腺癌、食管癌等其他消化道肿瘤的锌指蛋白相关研究较少,且存在局限性。如 TCGA 数据库正常组织少,需扩展样本验证。锌指蛋白基因特征成员与非肿瘤细胞(尤其是浸润免疫细胞)功能关系未明,其对肿瘤生物学行为的影响需体内外进一步验证,未来需更多研究者探讨。

4. 锌指蛋白的分子作用网络

锌指蛋白的功能涉及 DNA 与基因调控、RNA 代谢、蛋白质互作及翻译后修饰等多层面调控,在发育、免疫、癌症及基因治疗中起关键作用。

4.1. 调控细胞增殖与凋亡

J Jen 等[27]发现 ZNF322A 通过靶向启动子上的 AP-1 元件来激活细胞周期蛋白 D1 (CCND1)等癌基因,以及抑制 p53 等肿瘤抑制基因来促进肿瘤的生长和转移,发挥其致癌作用。Yao 等研究认为,ZNF139 和 circZNF139 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路促进细胞增殖、迁移和侵袭,ZNF139 调节 PI3K 活性使其磷酸化激活并传递给 AKT, circZNF139 参与通路反馈调节增强激活效果使 AKT 持续激活,推动细胞周期进程及增殖[28]。细胞凋亡减少在肿瘤发生以及致癌过程中一直被视为极为重要的因素。Chen 等人[29]的研究中,敲低 ZNF655 下调 Bcl-2 和 Bcl-XL 等抗凋亡蛋白表达,抑制胶质瘤细胞进展(增殖减少、凋亡增强、G2 周期抑制、迁移抑制、肿瘤发生减弱),这对肿瘤治疗和研究具有重要启示。

4.2. 驱动 EMT 与转移

如之前所述,ZNF217 [7]可以调节 EMT 相关的 MTA2/MTA3/Snai1/E-cadherin 信号传导通路来促进细胞迁移。它能抑制 E-cadherin,降低细胞间黏附性,调节细胞骨架重塑及细胞运动相关蛋白活性,为细胞迁移供能和指引方向,促进细胞迁移。ZNF217 还促进人乳腺上皮细胞的上皮-间充质转化,TGF β 激活的 Smad 信号通路被确定为 ZNF217 诱导的 EMT 的主要驱动因素[30]。ZNF326 在结直肠癌细胞的 EMT 进程中也发挥着加速作用,当其过表达时,这一现象更为显著。Yang 等[31]研究中发现,ZNF326 上调转化生长因子 β 结合蛋白 4 (LTBP4)和 p-Smad2/3 表达,构建相关信号通路或调控网络,加速 EMT 过程,促进结直肠癌细胞的 EMT 和侵袭。

4.3. 介导化疗耐药

以氟尿嘧啶(5-FU)为基础的化疗是晚期结直肠癌的主要治疗手段[32]。明确致使化疗产生耐药性的分子机制,将有益于设计治疗结直肠癌的全新策略。Zhang 等[33]研究发现,在结直肠癌细胞中,锌指蛋白 GLI1 与信号分子表达升高为 5-FU 耐药的关键机制。对 GLI1 进行敲低处理,可促使癌细胞对 5-FU 治疗变得敏感。GLI 分子的特异性抑制剂或许能够更为有效地提升癌细胞对基于 5-FU 的化疗的敏感性。ZKSCAN3 已被报道作为一种转录抑制因子在自噬过程中发挥作用,其沉默可诱导自噬并促进癌细胞中溶酶体的生物发生[34]。ZKSCAN3 在多种癌症类型中的表达水平与各种临床结果紧密相关[35]。这暗示其存在可能对肿瘤进展、转移及患者预后产生影响。笔者认为,抑制自噬相关基因可能会增强癌细胞的化疗抵抗性。

5. 临床转化潜力

现在,大量深入且全面的研究结果有力地证明,锌指蛋白在多种复杂的生物学过程中展现出独特的作用和意义,极有可能成为恶性肿瘤极具价值的新生物学标记或者极为关键的治疗靶标。比如,在肝癌患者群体中,血清 ZNF216 抗体水平往往呈现出特定的变化趋势。有临床研究发现[36],41 例肝癌确诊患者血浆与 45 例正常组血浆对比,肝癌患者血清中的 ZNF216 抗体水平有一定程度的升高,抗体表达浓度高于正常对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。并且这种升高在一定范围内与肝癌的发展进程存在着关联。这表明血清 ZNF216 抗体水平的检测,有可能为肝癌的早期发现提供新的线索,可作为肝癌的潜在诊断标志物。Tan 等人[37]在抑制 ZNF139 表达后,观察到胃癌细胞对化疗药物的敏感性显著增强,显著降低了胃癌细胞的耐药性。表明 ZNF139 在胃癌中调节多药耐药性方面起着关键作用。此外,Lin Y 等研究了 108 例诊断为胃癌并接受手术的患者肿瘤标本后分析,过表达 ZNF139 与肿瘤分化、浸润深度、临床分期、淋巴转移和血管浸润相关,且患者预后较差($P < 0.01$),表明 ZNF139 与胃癌的临床病理特征和预后不良相关,因此可能作为风险分层的生物标志物[38]。然而,目前相关研究在临床应用层面的

探索却显得进展缓慢, 缺乏进一步深入且系统的临床研究和实践验证。

6. 挑战与展望

在同一肿瘤谱系内, 特定的锌指蛋白的生物学功能表现可能存在差异。如 ZNF322A 在肺癌进展中既可发挥促进肿瘤发生的作用[39], 但同时也能够维持肺癌的干细胞样特性[40]。因此, 需探究锌指蛋白在不同环节的依赖性机制, 另一方面, 锌指蛋白结构高度相似, 开发高选择性抑制剂面临着很大挑战, 同时, 由于结构的高度相似, 传统小分子抑制剂易产生非特异性抑制作用, 锌指蛋白的三维结构复杂性也增加了药物设计难度, 需要跨学科的合作和创新的研究方法, 且目前研究多局限于动物和细胞模型, 需加快临床试验确定其临床应用的安全性和有效性, 为未来的临床治疗提供可靠依据。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2022YXNS056)。

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] Zhao, J., Wen, D., Zhang, S., Jiang, H. and Di, X. (2023) The Role of Zinc Finger Proteins in Malignant Tumors. *The FASEB Journal*, **37**, e23157. <https://doi.org/10.1096/fj.202300801r>
- [3] Rakhra, G. and Rakhra, G. (2021) Zinc Finger Proteins: Insights into the Transcriptional and Post Transcriptional Regulation of Immune Response. *Molecular Biology Reports*, **48**, 5735-5743. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06556-x>
- [4] Nabeel-Shah, S., Pu, S., Burns, J.D., Braunschweig, U., Ahmed, N., Burke, G.L., *et al.* (2024) C2H2-Zinc-Finger Transcription Factors Bind RNA and Function in Diverse Post-Transcriptional Regulatory Processes. *Molecular Cell*, **84**, 3810-3825.e10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.08.037>
- [5] Liu, Y., Khan, A.R. and Gan, Y. (2022) C2H2 Zinc Finger Proteins Response to Abiotic Stress in Plants. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2730. <https://doi.org/10.3390/ijms23052730>
- [6] Jen, J. and Wang, Y. (2016) Zinc Finger Proteins in Cancer Progression. *Journal of Biomedical Science*, **23**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0269-9>
- [7] Zhang, S., Zhu, K., Han, Q., Wang, Q. and Yang, B. (2022) LncRNA PCAT1 Might Coordinate ZNF217 to Promote CRC Adhesion and Invasion through Regulating MTA2/MTA3/Snai1/E-Cadherin Signaling. *Cellular and Molecular Biology*, **67**, 1-9. <https://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.4.1>
- [8] Ecco, G., Imbeault, M. and Trono, D. (2017) KRAB Zinc Finger Proteins. *Development*, **144**, 2719-2729. <https://doi.org/10.1242/dev.132605>
- [9] 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>
- [10] Edelstein, L.C. and Collins, T. (2005) The SCAN Domain Family of Zinc Finger Transcription Factors. *Gene*, **359**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.06.022>
- [11] Collins, T., Stone, J.R. and Williams, A.J. (2001) All in the Family: The BTB/POZ, KRAB, and SCAN Domains. *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 3609-3615. <https://doi.org/10.1128/mcb.21.11.3609-3615.2001>
- [12] Li, X., Han, M., Zhang, H., Liu, F., Pan, Y., Zhu, J., *et al.* (2022) Structures and Biological Functions of Zinc Finger Proteins and Their Roles in Hepatocellular Carcinoma. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00345-1>
- [13] 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>
- [14] Deng, J., Liang, H., Ying, G., Dong, Q., Zhang, R., Yu, J., *et al.* (2015) Poor Survival Is Associated with the Methylated Degree of Zinc-Finger Protein 545 (ZNF545) DNA Promoter in Gastric Cancer. *Oncotarget*, **6**, 4482-4495. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2916>

- [15] Li, Y., Tan, B.B., Zhao, Q., Fan, L.Q., Wang, D. and Liu, Y. (2014) ZNF139 Promotes Tumor Metastasis by Increasing Migration and Invasion in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasma*, **61**, 291-298. https://doi.org/10.4149/neo_2014_037
- [16] Nie, H., Li, Y., Li, Z., Mu, J. and Wang, J. (2016) Effects of ZNF139 on Gastric Cancer Cells and Mice with Gastric Tumors. *Oncology Letters*, **12**, 2550-2554. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4982>
- [17] Fan, L., Tan, B., Li, Y., *et al.* (2015) Silencing of ZNF139-siRNA Induces Apoptosis in Human Gastric Cancer Cell Line BGC823. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 12428-12436.
- [18] Kim, C.W., Roh, S.A., Tak, K.H., *et al.* (2016) ZKSCAN3 Facilitates Liver Metastasis of Colorectal Cancer Associated with CEA-Expressing Tumor. *Anticancer Research*, **36**, 2397-2406.
- [19] Cho, Y., Kim, J., Che, Y., Kim, Y., Sung, J., Kim, Y., *et al.* (2022) Role of the Wnt/ β -Catenin/ZKSCAN3 Pathway in Regulating Chromosomal Instability in Colon Cancer Cell Lines and Tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9302. <https://doi.org/10.3390/ijms23169302>
- [20] Zhao, J., Wen, D., Zhang, S., Jiang, H. and Di, X. (2023) The Role of Zinc Finger Proteins in Malignant Tumors. *The FASEB Journal*, **37**, e23157. <https://doi.org/10.1096/fj.202300801r>
- [21] Dang, S., Zhou, J., Chen, Y., Chen, P., Ji, M., Shi, B., *et al.* (2019) Dynamic Expression of ZNF382 and Its Tumor-Suppressor Role in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinogenesis. *Oncogene*, **38**, 4804-4819. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0759-9>
- [22] Guan, C., He, L., Chang, Z., Gu, X., Liang, J. and Liu, R. (2019) ZNF774 Is a Potent Suppressor of Hepatocarcinogenesis through Dampening the NOTCH2 Signaling. *Oncogene*, **39**, 1665-1680. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1075-0>
- [23] Lu, S., Zhang, C.Z., Luo, R., Wang, C., Liu, L., Fu, J., *et al.* (2017) ZIC2 Promotes Tumor Growth and Metastasis via PAK4 in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **402**, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.018>
- [24] Sangrador, I., Molero, X., Campbell, F., Franch-Expósito, S., Rovira-Rigau, M., Samper, E., *et al.* (2018) Zeb1 in Stromal Myofibroblasts Promotes Kras-Driven Development of Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **78**, 2624-2637. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1882>
- [25] Tang, N., Xu, S., Song, T., Qiu, Y., He, J. and Fu, X. (2021) Zinc Finger Protein 91 Accelerates Tumour Progression by Activating β -Catenin Signalling in Pancreatic Cancer. *Cell Proliferation*, **54**, e13031. <https://doi.org/10.1111/cpr.13031>
- [26] Hong, K., Yang, Q., Yin, H., Wei, N., Wang, W. and Yu, B. (2023) Comprehensive Analysis of ZNF Family Genes in Prognosis, Immunity, and Treatment of Esophageal Cancer. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 301. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10779-5>
- [27] Jen, J., Lin, L., Chen, H., Liao, S., Lo, F., Tang, Y., *et al.* (2015) Oncoprotein ZNF322A Transcriptionally Deregulates Alpha-Adducin, Cyclin D1 and P53 to Promote Tumor Growth and Metastasis in Lung Cancer. *Oncogene*, **35**, 2357-2369. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.296>
- [28] Yao, J., Qian, K., Chen, C., Liu, X., Yu, D., Yan, X., *et al.* (2020) ZNF139/circZNF139 Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion via Activation of PI3K/AKT Pathway in Bladder Cancer. *Aging*, **12**, 9915-9934. <https://doi.org/10.18632/aging.103256>
- [29] Chen, X., Liu, C., Zhang, Z., Wang, M., Guo, S., Li, T., *et al.* (2022) RETRACTED: ZNF655 Promotes the Progression of Glioma through Transcriptional Regulation of Aurka. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 770013. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.770013>
- [30] 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>
- [31] Yang, Y., Yan, T., Han, Q., Zhang, M., Zhang, Y., Luo, Y., *et al.* (2021) ZNF326 Promotes Colorectal Cancer Epithelial-Mesenchymal Transition. *Pathology—Research and Practice*, **225**, Article ID: 153554. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153554>
- [32] Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P. and Vymetalkova, V. (2020) 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines in Colorectal Cancer: Past, Present and Future. *Pharmacology & Therapeutics*, **206**, 107447. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107447>
- [33] Zhang, L., Song, R., Gu, D., Zhang, X., Yu, B., Liu, B., *et al.* (2017) The Role of GLI1 for 5-Fu Resistance in Colorectal Cancer. *Cell & Bioscience*, **7**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0145-7>
- [34] Li, X., Wen, J., Feng, Z., Wu, Y., Li, D., Liang, S., *et al.* (2023) Effect of Lacking ZKSCAN3 on Autophagy, Lysosomal Biogenesis and Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7786. <https://doi.org/10.3390/ijms24097786>
- [35] Li, W., Zhang, H., Xu, J., Maimaitijiang, A., Su, Z., Fan, Z., *et al.* (2024) The Biological Roles of ZKSCAN3 (ZNF306) in the Hallmarks of Cancer: From Mechanisms to Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 11532. <https://doi.org/10.3390/ijms252111532>

-
- [36] 胡娟, 王启军. 肝癌患者血清锌指蛋白和 p53 高表达的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(5): 430-431.
- [37] Tan, B., Li, Y., Zhao, Q., Fan, L. and Wang, D. (2018) ZNF139 Increases Multidrug Resistance in Gastric Cancer Cells by Inhibiting miR-185. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20181023. <https://doi.org/10.1042/bsr20181023>
- [38] Li, Y. (2014) Zinc Finger Protein 139 Expression in Gastric Cancer and Its Clinical Significance. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 18346-18353. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18346>
- [39] Lin, C., Kuo, I., Wu, L., Kuan, W., Liao, S., Jen, J., *et al.* (2020) Dysregulated Kras/YY1/ZNF322A/Shh Transcriptional Axis Enhances Neo-Angiogenesis to Promote Lung Cancer Progression. *Theranostics*, **10**, 10001-10015. <https://doi.org/10.7150/thno.47491>
- [40] Jen, J., Liu, C., Chen, Y., Wu, L., Shieh, Y., Lai, W., *et al.* (2018) Oncogenic Zinc Finger Protein ZNF322A Promotes Stem Cell-Like Properties in Lung Cancer through Transcriptional Suppression of c-Myc Expression. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 1283-1298. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0204-6>