

胃肠道间质瘤组织中USP47、GLI-1、HIF-1 α 的表达及意义

余才涛^{1*}, 赵文娣², 祁义军^{1#}

¹安徽医科大学第一附属医院普外科, 安徽 合肥

²安徽医科大学第一附属医院病理科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年4月29日; 录用日期: 2026年5月23日; 发布日期: 2026年6月1日

摘要

目的: 探讨泛素特异性蛋白酶47 (ubiquitin-specific protease 47, USP47)、神经胶质瘤相关癌基因同源物1 (glioma-associated oncogene homolog 1, GLI-1)及缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)在胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)组织中的表达及临床意义。方法: 采用免疫组化SP法检测103例GIST组织中USP47、GLI-1和HIF-1 α 的表达。分析其表达与患者临床病理特征及预后的关系, 并分析三指标表达间的相关性。结果: USP47、GLI-1和HIF-1 α 在103例GIST组织中阳性表达率分别为79.6% (82/103)、60.2% (62/103)和58.3% (60/103)。三者的表达与肿瘤大小、肿瘤部位、危险度分级有关($P < 0.05$), 与年龄及性别无关。GLI-1和HIF-1 α 的表达与核分裂象有关($P < 0.05$)。生存分析显示, USP47、GLI-1和HIF-1 α 高表达组患者总生存率均显著低于低表达组($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示, USP47与GLI-1 ($r = 0.407, P < 0.001$)、USP47与HIF-1 α ($r = 0.253, P < 0.05$)及GLI-1与HIF-1 α ($r = 0.338, P < 0.001$)表达呈正相关。结论: USP47、GLI-1和HIF-1 α 在GIST中高表达, 且三者表达呈正相关, 其表达水平均与GIST的恶性进展及患者总生存期显著相关。联合检测三者表达有助于GIST患者的危险度分层和预后判断, 为精准治疗提供了新的潜在靶点和理论依据。

关键词

胃肠道间质瘤, USP47, GLI-1, HIF-1 α , 免疫组化, 预后

Expression and Significance of USP47, GLI-1 and HIF-1 α in Gastrointestinal Stromal Tumors

Caitao Yu^{1*}, Wendi Zhao², Yijun Qi^{1#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 余才涛, 赵文娣, 祁义军. 胃肠道间质瘤组织中 USP47、GLI-1、HIF-1 α 的表达及意义[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 24-32. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53179

¹Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

²Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: April 29, 2026; accepted: May 23, 2026; published: June 1, 2026

Abstract

Objective: To investigate the expression and clinical significance of ubiquitin-specific protease 47 (USP47), glioma-associated oncogene homolog 1 (GLI-1), and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in gastrointestinal stromal tumor (GIST) tissues. **Methods:** The expressions of USP47, GLI-1, and HIF-1 α were detected in 103 GIST tissue samples using streptavidin-peroxidase (SP) immunohistochemistry. Their relationships with clinicopathological characteristics and patient prognosis were analyzed, and the correlations among the expression levels of these three markers were assessed. **Results:** The positive expression rates of USP47, GLI-1, and HIF-1 α in the 103 GIST tissues were 79.6% (82/103), 60.2% (62/103), and 58.3% (60/103), respectively. The expression of all three proteins was associated with tumor size, tumor location, and risk classification ($P < 0.05$), but not with age or gender. The expression of GLI-1 and HIF-1 α was also associated with mitotic count ($P < 0.05$). Survival analysis revealed that the overall survival rates of patients in the high-expression groups of USP47, GLI-1, and HIF-1 α were significantly lower than those in the low-expression groups ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed positive correlations between USP47 and GLI-1 ($r = 0.407, P < 0.001$), USP47 and HIF-1 α ($r = 0.253, P < 0.05$), and GLI-1 and HIF-1 α ($r = 0.338, P < 0.001$). **Conclusion:** USP47, GLI-1, and HIF-1 α are highly expressed in GIST, and their expression levels are positively correlated with each other. The expression levels of all three proteins are significantly associated with malignant progression of GIST and patient overall survival. Combined detection of their expressions may aid in risk stratification and prognosis assessment of GIST patients, providing potential new targets and a theoretical basis for precise treatment.

Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor, USP47, GLI-1, HIF-1 α , Immunohistochemistry, Prognosis

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

胃肠道间质瘤(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,其发病机制主要与 KIT 或 PDGFRA 基因的激活突变密切相关[1]。目前治疗以手术为主,对于中高危及复发的患者靶向药物甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate)是一线治疗药物。尽管酪氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼)的应用极大地改善了 GIST 患者的预后,但肿瘤的继发性耐药及患者预后异质性大的问题仍是当前临床面临的严峻挑战[2]。因此,深入探索 GIST 发生发展的新型分子机制,寻找可靠的预后评估标志物和潜在的治疗靶点,具有重要的临床意义。

GIST 的恶性演进依赖多通路协同调控。除核心驱动突变外,一方面, Hedgehog (Hh)信号通路的异常激活在 GIST 的增殖与存活中扮演着关键角色[3]。神经胶质瘤相关癌基因同源物 1 (Gli-1)作为 Hh 通路终末效应因子,其高表达与 GIST 的高危险度分级及短生存期密切相关[4]。另一方面,缺氧诱导因子-1 α

(HIF-1 α)作为细胞适应缺氧微环境的核心调控蛋白,不仅可以促进肿瘤血管生成、侵袭转移,还能通过靶向胃肠道间质肿瘤中的磷酸葡萄糖酸脱氢酶,直接参与伊马替尼耐药性[5]。在多种实体瘤中,HIF-1 α 可通过直接转录调控或协同激活方式增强GLI-1的表达及功能,二者共同构成“缺氧-Hh通路”交互网络,显著增强肿瘤的恶性表型[6][7]。但这一关键的交互调控机制在GIST中是否普遍存在及其具体的分子基础,目前尚缺乏系统性证据。泛素化-蛋白酶体途径是调控GLI-1、HIF-1 α 蛋白稳定性的核心机制:前者需通过 β -TrCP等E3泛素连接酶介导的泛素化降解维持通路平衡,后者则在常氧下被pVHL复合物泛素化快速清除,而二者的泛素化失衡均会导致其异常积累并驱动肿瘤进展[8][9]。作为泛素化的反向调控因子,去泛素化酶在维持蛋白稳态中扮演“分子开关”角色。泛素特异性蛋白酶47(USP47)是去泛素化酶家族的重要成员,USP47通过去除不同底物中的泛素偶联物,从而改变其稳定性、定位或活性来调控细胞活性。USP47可通过稳定多种致癌蛋白(如 β -catenin、c-Myc)在胃癌、髓母细胞瘤和结直肠癌促进肿瘤[10]。研究证实,USP47敲低在小鼠体外和体内均抑制对伊马替尼敏感或耐药的慢性髓系白血病(CML)细胞的增殖[11],其在同样面临伊马替尼耐药的GIST组织中的作用及机制尚未见报道。USP47在GIST中的表达、功能及其与Gli-1、HIF-1 α 等已知关键通路之间是否存在协同作用,亦未见报道。本研究通过免疫组织化学法检测103例GIST组织中USP47、GLI-1及HIF-1 α 的蛋白表达,系统分析三者与患者临床病理参数及预后的关系,并探讨其表达的相关性,旨在为GIST的预后评估和靶向治疗策略提供新的理论依据和分子靶点。

2. 材料与方法

2.1. 临床材料

收集安徽医科大学第一附属医院2016年1月~2016年12月行手术治疗、病历资料完整的GIST患者标本103例,标本用10%甲醛固定,石蜡包埋,4 μ m厚连续切片。所有患者术前均未接受过放疗或化疗。其中男性50例,女性53例,年龄32~84岁,平均年龄60岁, ≥ 60 岁47例,<60岁56例;发生于胃部的69例,小肠24例,结直肠3例,食管5例,胃肠道外2例。根据《中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2017年版)》中推荐的改良版NIH危险度分级标准进行分级:极低危26例,低危35例,中危25例,高危17例。

2.2. 试剂

兔抗人USP47抗体(BS72712)购自Bioword Technology公司,兔抗人GLI-1抗体(sc-515781)购自Santa Cruz Biotechnology公司,兔抗人HIF-1 α 抗体(AB51608)购买自Abcam公司,SP免疫组化试剂盒及二抗购自北京中杉金桥公司。

2.3. 方法

石蜡标本,5 μ m厚连续切片,免疫组化SP法染色,染色步骤按试剂盒说明书进行,用已知阳性结果作阳性对照,以PBS液代替一抗作阴性对照。USP47染色细胞质中出现棕黄色颗粒为阳性,GLI-1染色细胞质或细胞膜出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性。结合染色强度与阳性细胞占比两项指标进行综合评分,两项得分相乘得到免疫反应评分(Immunoreactive Score, IRS),作为蛋白表达水平的半定量评估指标,具体评分标准如下:(1)染色强度评分:根据组织中阳性信号的颜色深浅进行评分,0分(无着色,组织无棕黄色信号)、1分(淡黄色,弱染色,阳性信号浅淡,需仔细观察才能识别)、2分(棕黄色,中等染色,阳性信号清晰可见,对比度良好)、3分(棕褐色,强染色,阳性信号突出,颜色深浓);(2)阳性细胞占比评分:根据5个高倍镜视野中阳性细胞占总肿瘤细胞的比例均值进行评分,0分(阳性细胞占比<10%)、1分

(阳性细胞占比 10%~25%)、2 分(阳性细胞占比 26%~50%)、3 分(阳性细胞占比 51%~75%)、4 分(阳性细胞占比>75%)。根据 IRS 总分将蛋白表达水平分为阴性表达与阳性表达: IRS<3 分为低表达, IRS≥3 分为高表达。临界值设定参考国内外同类肿瘤标志物免疫组化研究的常用标准[12][13],并结合本研究预实验结果进行验证,确保该临界值可实现高、低表达组的有效分层,满足后续统计学分析要求。

2.4. 随访

通过门诊复查或电话询问每位患者的生存状况。总生存期(OS)以月为单位。生存时间定义:从行手术日算起,生存患者为手术之日截止随访时间,死亡患者为截止死亡时间,因其他疾病意外死亡的病例皆不能入组。失访者截止至末次随访时间,截止的随访时间至 2024 年 12 月 30 日。

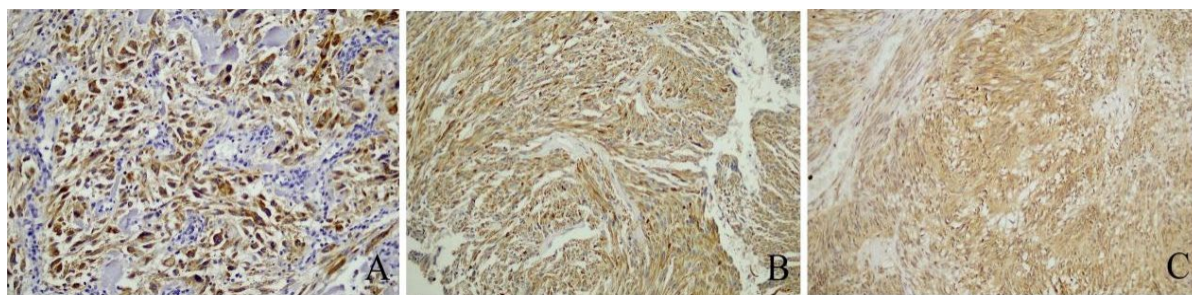
2.5. 统计学方法

采用 SPSS27.0 和 GraphPad Prism10.0 软件进行统计学分析。USP47、GLI-1 和 HIF-1 α 的表达与临床病理特征的关系采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log-rank 检验。USP47、GLI-1 和 HIF-1 α 表达的相关性采用 Spearman 相关性分析。采用 Cox 比例风险回归分析患者预后相关因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. USP47、GLI-1、HIF-1 α 在 GIST 中的表达

USP47、GLI-1 和 HIF-1 α 在 103 例 GIST 组织中阳性表达率分别为 79.6%(82/103)、60.2%(62/103)和 58.3%(60/103)。免疫组化结果显示,USP47 在 GIST 组织中呈细胞质为主的阳性表达,表现为胞质内棕黄色至棕黑色颗粒样染色;GLI-1 主要在胞质和胞核表达,表现为黄色或棕黄色颗粒样染色;HIF-1 α 主要在胞质和胞核表达,表现为黄色至棕黄色颗粒样染色(图 1)。



注: A 为 USP47 在 GIST 中的表达,定位于肿瘤细胞的细胞质(SP 法,×200); B 为 GLI-1 在 GIST 中的表达,定位于肿瘤细胞的细胞质与细胞核(SP 法,×200); C 为 HIF-1 α 在 GIST 中的表达,定位于肿瘤细胞的细胞质与细胞核(SP 法,×200)。

Figure 1. Expression of USP47, GLI-1 and HIF-1 α in GIST tissues (SP method, ×200)

图 1. USP47、GLI-1 及 HIF-1 α 在 GIST 组织中的表达(SP 法,×200)

3.2. USP47、GLI-1、HIF-1 α 的表达与临床病理特征的相关性

USP47 的表达与危险度分级(P<0.001)、肿瘤位置(P=0.003)、肿瘤大小(P<0.001)呈正相关;GLI-1 的表达与危险度分级(P<0.001)、核分裂象(P=0.027)、肿瘤位置(P=0.041)、肿瘤大小(P=0.001)呈正相关;HIF-1 α 的表达与危险度分级(P=0.040)、核分裂象(P=0.018)、肿瘤位置(P=0.024)、肿瘤大小(P=0.021)呈正相关。三者的表达与性别、年龄均无相关性。进一步分析发现中、高危组 NIH 中 USP47、GLI-1、

HIF-1 α 的阳性表达率(88.1%、71.4%、92.9%)明显高于极低、低危中、高危组 NIH 的阳性率(73.8%、52.5%、50.8%), P 值分别为<0.001, <0.001, 0.040, 差异有显著性(表 1)。

Table 1. Relationship between the expression of USP47, GLI-1, HIF-1 α and the clinical features of GIST (n = 103)

表 1. USP47、GLI-1、HIF-1 α 的表达与胃肠道间质瘤临床病理参数的相关性(n = 103)

临床病理特征	n (例)	USP47		P 值	GLI-1		P 值	HIF-1 α		P 值
		阴	阳		阴	阳		阴	阳	
总计	103	21	82		41	62		43	60	
性别										
男	50	12	38	0.377	19	31	0.716	24	26	0.211
女	53	9	44		22	31		19	34	
年龄(岁)										
<60	56	9	47	0.235	20	36	0.354	19	37	0.079
\geq 60	47	12	35		21	26		24	23	
危险度分级										
极低危	26	14	12	<0.001	19	7	0.001	17	9	0.040
低危	35	2	33		10	25		13	22	
中危	25	4	21		9	16		8	17	
高危	17	1	16		3	14		5	12	
核分裂像(/50HPF)										
\leq 5	85	19	66	0.282	38	47	0.027	40	45	0.018
>5	18	2	16		3	15		3	15	
肿瘤原发部位										
胃	69	13	56	0.003	26	43	0.041	24	45	0.024
小肠	24	2	22		9	15		11	13	
结直肠	3	2	1		1	2		2	1	
食管	5	4	1		5	0		5	0	
其他部位	2	0	2		0	2		1	1	
肿瘤最大直径(cm)										
\leq 2	27	14	13	0.001	19	8	0.001	17	10	0.021
2.1~5	48	5	43		16	32		20	28	
5.1~10	15	1	14		4	11		3	12	
>10	13	1	22		2	11		3	10	

3.3. USP47、GLI-1、HIF-1 α 的表达与 GIST 预后的关系

截至 2024 年 12 月, 中位随访时间 54 个月(28~96 个月), 103 例随访患者中, 失访患者 17 例, 发生死亡 39 例, 86 例患者随访资料完整, 随访率 83.5%。5 年生存率 74.8%。运用 Kaplan-Meier 生存分析法, 分别分析 USP47、GLI-1、HIF-1 α 与 OS 的关系, 用 Log-Rank 检验, 分别对 USP47、GLI-1、HIF-1 α 不同表达水平的生存率进行比较, USP47 高表达组患者总生存率显著低于 USP47 低表达组, 差异有统计学意义($X^2 = 4.643, P = 0.031$); GLI-1 高表达组患者总生存率显著低于 GLI-1 低表达组, 差异有统计学意义($X^2 = 13.303, P = 0.000$); HIF-1 α 高表达组患者总生存率显著低于 HIF-1 α 低表达组, 差异有统计学意义($X^2 = 6.095, P = 0.014$) (图 2)。单因素 Cox 分析显示, 肿瘤直径、核分裂象与患者总生存期显著相关($P < 0.001$), 而 USP47、Gli-1 及 HIF-1 α 的表达与预后无显著相关性($P > 0.05$)。多因素 Cox 回归分析进一步证实, 肿瘤直径和核分裂象是 GIST 患者预后的独立影响因素($P < 0.01$) (表 2)。

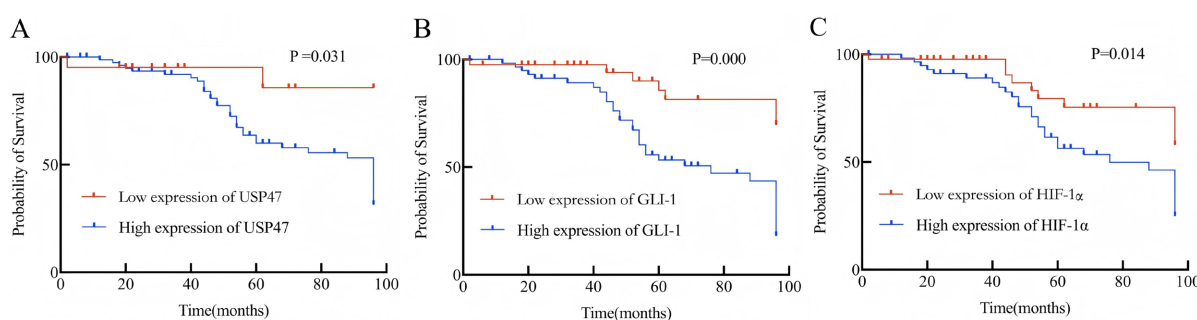


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for overall survival of patients with gastrointestinal stromal tumor based on the expression of USP47 (A), GLI-1 (B) and HIF-1 α (C)

图 2. USP47 (A)、GLI-1 (B)、HIF-1 α (C)表达与胃肠道间质瘤患者总生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in GIST

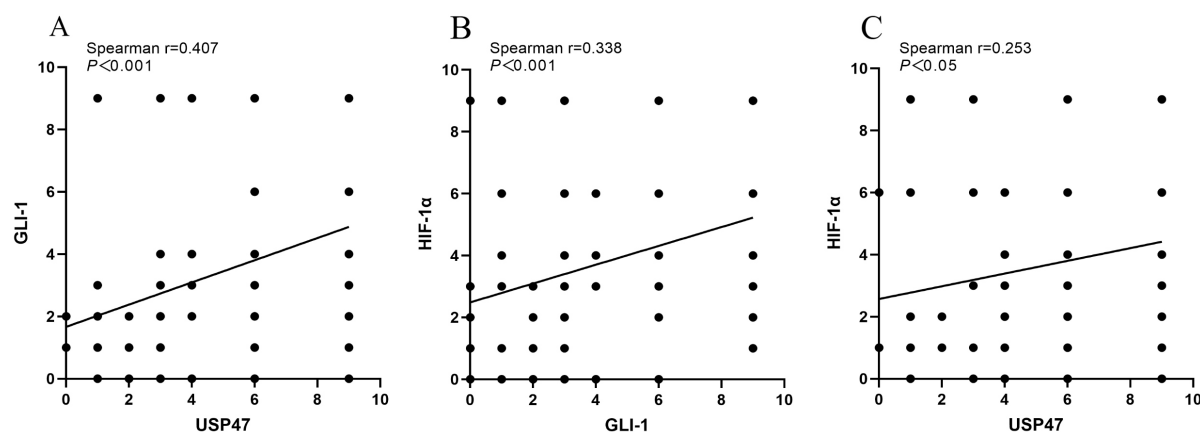
表 2. Cox 回归单因素和多因素分析胃肠道间质瘤预后相关因素

临床病理特征	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
性别(男 vs 女)	1.124 (0.581~2.172)	0.728		
年龄(<60 岁 vs ≥ 60 岁)	0.957 (0.475~1.927)	0.902		
肿瘤最大直径(cm, 连续变量)	1.590 (1.018~2.484)	0.042	1.775 (1.232~2.556)	0.002
核分裂象(个/50HPF, 连续变量)	3.092 (1.163~8.225)	0.024	3.562 (1.688~7.517)	<0.001
肿瘤原发部位(非胃 vs 胃)	0.861 (0.561~1.326)	0.497		
USP47 表达(阳性 vs 阴性)	1.275 (0.255~6.384)	0.767		
GLI-1 表达(阳性 vs 阴性)	2.152 (0.834~5.557)	0.113		
HIF-1 α 表达(阳性 vs 阴性)	1.081 (0.445~2.626)	0.863		

注: 变量赋值: 性别(男 = 1, 女 = 0); 年龄(≥ 60 岁 = 1, <60 岁 = 0); 肿瘤原发部位(非胃 = 1, 胃 = 0); USP47/GLI-1/HIF-1 α 表达(阳性 = 1, 阴性 = 0)。

3.4. USP47、GLI-1、HIF-1 α 的表达的相关性

Spearman 相关分析结果显示：USP47 与 GLI-1 呈显著正相关($r = 0.407, P < 0.001$)，USP47 与 HIF-1 α 呈正相关($r = 0.253, P < 0.05$)，GLI-1 与 HIF-1 α 呈正相关($r = 0.338, P < 0.001$) (图 3)。



(A) USP47 expression showed a significant positive correlation with GLI-1 expression; (B) GLI-1 expression was positively correlated with HIF-1 α expression; (C) USP47 expression was positively correlated with HIF-1 α expression.

Figure 3. Correlation analysis of USP47, GLI-1, and HIF-1 α expression in GIST

图 3. USP47、GLI-1、HIF-1 α 在胃肠道间质瘤中的表达相关性分析

4. 讨论

胃肠道间质瘤(GIST)的生物学行为具有高度异质性，其发生、发展及耐药性的产生涉及多信号通路的复杂调控[1]。尽管 KIT/PDGFR α 突变是其核心驱动因素[2]，但下游通路及蛋白稳定性调控在 GIST 恶性演进中的作用日益受到关注。

Hedgehog (Hh)信号通路的异常激活是 GIST 增殖与存活的重要分子基础[14]，而 GLI-1 作为该通路的终末效应因子，其表达水平直接反映通路激活状态[15]。TangCM *et al.* [4]研究发现在 GIST 患者肿瘤组织中，Hh 通路处于激活状态，且与 KIT 基因的表达密切相关。通过抑制 Hh 通路，可以有效抑制肿瘤细胞的生长和侵袭能力。本研究结果显示，GLI-1 在 GIST 组织中的阳性表达率为 60.2% (62/103)，且高表达与肿瘤核分裂象、危险度分级及发病部位显著相关($P < 0.05$)，这与既往研究中“GLI-1 高表达提示 GIST 不良病理特征”的结论一致[16]。缺氧是实体肿瘤微环境的典型特征，HIF-1 α 作为细胞应答缺氧的核心转录因子，通过调控血管生成、代谢重编程、侵袭转移相关基因表达，深刻影响肿瘤的生物学行为[17]。Bai C *et al.* [18]研究发现缺氧状态下 HIF-1 α 和 HIF-2 α 上调 FoxM1 表达，促进细胞增殖、转移、侵袭。本研究中，HIF-1 α 在 GIST 中的阳性表达率为 58.3% (60/103)，其高表达与肿瘤核分裂象、危险度分级及发病部位密切相关(P 均 < 0.05)。本研究生存分析进一步验证 HIF-1 α 高表达与患者不良预后相关($P = 0.014$)，表明 HIF-1 α 不仅是 GIST 恶性表型的驱动因子，更是连接“微环境适应”与“治疗抵抗”的关键分子。此外，HIF-1 α 与 GLI-1 的正相关关系($r = 0.338, P < 0.001$)，为“缺氧-Hh 通路”交互网络在 GIST 中的存在提供了直接临床证据。

本研究发现 USP47 在 GIST 中的阳性表达率高达 79.6% (82/103)，且高表达与肿瘤危险度分级及发病部位显著相关(P 均 < 0.05)。生存分析显示，USP47 高表达组患者总生存率显著降低($P = 0.031$)，进一步证实其促癌功能在 GIST 中的保守性[19]。本研究发现 USP47 与 GLI-1 ($r = 0.407, P < 0.001$)、HIF-1 α ($r = 0.253, P < 0.05$)均呈正相关，结合 USP47 “去泛素化稳定靶蛋白”的核心功能，由此推测：在 GIST 中，

USP47 可能通过其去泛素化酶活性, 分别直接或间接地稳定 GLI-1 和 HIF-1 α 蛋白, 阻止其泛素化介导的降解, 导致二者在肿瘤细胞内异常累积。可能放大了 Hedgehog 和缺氧信号通路的输出, 最终促进 GIST 的增殖、存活及不良预后。

多因素 Cox 回归分析显示, 肿瘤直径和核分裂象是 GIST 患者预后的独立影响因素($P < 0.01$), 这与 NIH 危险度分级标准的核心指标一致, 进一步验证了传统病理参数在 GIST 预后评估中的核心地位。

综上, 本研究在临床样本水平探讨了 USP47、GLI-1、HIF-1 α 在 GIST 中的表达及临床意义, 为 GIST 的精准治疗提供了新的潜在靶点和理论依据。但仍需多中心多样本及体外实验, 进一步研究三者的调控机制与临床转化价值。

声明

本研究获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号: PJ 2025-08-17)。

基金项目

安徽医科大学校基金资助项目(编号: 2021xkj139)。

参考文献

- [1] 《胃肠间质瘤病理诊断临床实践指南(2022 版)》编写专家委员会. 胃肠间质瘤病理诊断临床实践指南(2022 版)[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(10): 959-969.
- [2] Zhou, S., Abdihamid, O., Tan, F., Zhou, H., Liu, H., Li, Z., *et al.* (2024) KIT Mutations and Expression: Current Knowledge and New Insights for Overcoming IM Resistance in Gist. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01411-x>
- [3] Iruzubieta, P., Monzón, M., Castiella, T., Ramírez, T. and Junquera, C. (2019) Hedgehog Signalling Pathway Activation in Gastrointestinal Stromal Tumours Is Mediated by Primary Cilia. *Gastric Cancer*, **23**, 64-72. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00984-2>
- [4] Tang, C., Lee, T.E., Syed, S.A., Burgoyne, A.M., Leonard, S.Y., Gao, F., *et al.* (2016) Hedgehog Pathway Dysregulation Contributes to the Pathogenesis of Human Gastrointestinal Stromal Tumors via GLI-Mediated Activation of *kit* Expression. *Oncotarget*, **7**, 78226-78241. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12909>
- [5] Xu, K., He, Z., Chen, M., Wang, N., Zhang, D., Yang, L., *et al.* (2020) HIF-1 α Regulates Cellular Metabolism, and Imatinib Resistance by Targeting Phosphogluconate Dehydrogenase in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 586. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02768-4>
- [6] Fang, Z., Meng, Q., Xu, J., Wang, W., Zhang, B., Liu, J., *et al.* (2022) Signaling Pathways in Cancer-Associated Fibroblasts: Recent Advances and Future Perspectives. *Cancer Communications*, **43**, 3-41. <https://doi.org/10.1002/cac2.12392>
- [7] Chatterjee, R., Ghosh, B., Mandal, M., Nawn, D., Banerjee, S., Pal, M., *et al.* (2021) Pathophysiological Relationship between Hypoxia Associated Oxidative Stress, Epithelial-Mesenchymal Transition, Stemness Acquisition and Alteration of Shh/Gli-1 Axis during Oral Sub-Mucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinoma. *European Journal of Cell Biology*, **100**, Article ID: 151146. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151146>
- [8] Bufalieri, F., Infante, P., Bernardi, F., Caimano, M., Romania, P., Moretti, M., *et al.* (2019) ERAP1 Promotes Hedgehog-Dependent Tumorigenesis by Controlling USP47-Mediated Degradation of β TrCp. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3304. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11093-0>
- [9] Ni, J. and Ni, A. (2021) Histone Deacetylase Inhibitor Induced pVHL-Independent Degradation of HIF-1 α and Hierarchical Quality Control of pVHL via Chaperone System. *PLOS ONE*, **16**, e0248019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248019>
- [10] Lei, H., Xu, H. and Wu, Y. (2025) The Diverse Functions of Ubiquitin-Specific Protease 47 and Its Role in Diseases. *International Journal of Biological Macromolecules*, **328**, Article ID: 147311. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147311>
- [11] Lei, H., Xu, H., Shan, H., Liu, M., Lu, Y., Fang, Z., *et al.* (2021) Targeting USP47 Overcomes Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance and Eradicates Leukemia Stem/Progenitor Cells in Chronic Myelogenous Leukemia. *Nature Communications*, **12**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20259-0>
- [12] Ben Rejeb, S., Aloui, D., Ayari, A. and Chouchen, A. (2024) Prognostic Significance of C-MYC and EGFR

- Overexpression in Gastrointestinal Stromal Tumors: An Immunohistochemical Study. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **33**, 43-48. <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000001235>
- [13] Yamaguchi, U., Hasegawa, T., Sakurai, S., Sakuma, Y., Takazawa, Y., Hishima, T., *et al.* (2006) Interobserver Variability in Histologic Recognition, Interpretation of KIT Immunostaining, and Determining MIB-1 Labeling Indices in Gastrointestinal Stromal Tumors and Other Spindle Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **14**, 46-51. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000151023.88969.d7>
- [14] Pelczar, P., Zibat, A., van Dop, W.A., Heijmans, J., Bleckmann, A., Gruber, W., *et al.* (2013) Inactivation of Patched1 in Mice Leads to Development of Gastrointestinal Stromal-Like Tumors That Express *Pdgfra* but Not *Kit*. *Gastroenterology*, **144**, 134-144.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.061>
- [15] Lu, L., Wu, M., Zhao, F., Fu, W., Li, W., Li, X., *et al.* (2016) Prognostic and Clinicopathological Value of Gli-1 Expression in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 69087-69096. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12011>
- [16] Li, F., Huynh, H., Li, X., Ruddy, D.A., Wang, Y., Ong, R., *et al.* (2015) FGFR-Mediated Reactivation of MAPK Signaling Attenuates Antitumor Effects of Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Discovery*, **5**, 438-451. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-14-0763>
- [17] Lee, S., Golinska, M. and Griffiths, J.R. (2021) HIF-1-Independent Mechanisms Regulating Metabolic Adaptation in Hypoxic Cancer Cells. *Cells*, **10**, Article 2371. <https://doi.org/10.3390/cells10092371>
- [18] Bai, C., Liu, X., Qiu, C. and Zheng, J. (2018) *Foxm1* Is Regulated by Both HIF-1 α and HIF-2 α and Contributes to Gastrointestinal Stromal Tumor Progression. *Gastric Cancer*, **22**, 91-103. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0846-6>
- [19] Shin, S.C., Park, J., Kim, K.H., Yoon, J.M., Cho, J., Ha, B.H., *et al.* (2023) Structural and Functional Characterization of USP47 Reveals a Hot Spot for Inhibitor Design. *Communications Biology*, **6**, Article No. 970. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05345-5>