

转录因子 FoxM1 调控恶性肿瘤病理性发展研究论述

武强, 窦长武, 张占普

(内蒙古医科大学附属医院 神经外科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】在临床医学中^[1], 恶性肿瘤的发生及发展过程是一个多因素、多阶段和多步骤的过程, 其中涉及大量的分子参与到复杂的网络调控。现在有多种分子靶向药物难以满足相关的临床治疗需求, 因此有效地挖掘肿瘤发生及发展过程中新的关键分子, 确定其作为肿瘤识别和药物设计靶点的潜在价值, 已经成为相关肿瘤学的研究热点^[2]。目前 FoxM1 属于 Forkhead 家族的转录因子, FoxM1 可以有效地调控其下游相关靶基因, 同时给予细胞周期一定的调控性, 控制细胞的有丝分裂过程和细胞增殖^[3]。FoxM1 在诸多恶性肿瘤内呈现出高表达, 可以通过多种机制参与肿瘤组织细胞的发生发展过程, 目前已经逐步成为各种恶性肿瘤的研究热点^[4]。

【关键词】FoxM1; 调控; 恶性肿瘤; 病理

中图分类号:

文献标识码:

文章编号: 2095-512X(2022)03-0321-05

RESEARCH REVIEW ON THE REGULATION OF TRANSCRIPTION FACTOR FoxM1 ON THE PATHOLOGICAL DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMMORS

WU Qiang, DOU Changwu, ZHANG Zhanpu

(Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】In clinical medicine^[1], the occurrence and development of malignant tumors is a multi factor, multi-stage and multi-step process, which involves a large number of molecules involved in complex network regulation. At present, a variety of molecular targeted drugs are difficult to meet the relevant clinical treatment needs. Therefore, effectively mining new key molecules in the process of tumor occurrence and development and determining their potential value as tumor identification and drug design targets has become a research hotspot in related oncology^[2]. At present, FoxM1 belongs to the forkhead family of transcription factors. FoxM1 can effectively regulate its downstream related target genes, and give a certain degree of regulation to the cell cycle, controlling the cell mitosis process and cell proliferation^[3]. FoxM1 is highly expressed in many malignant tumors and can participate in the occurrence and development of tumor cells through a variety of mechanisms. At present, FoxM1 has gradually become a research hotspot of various malignant tumors^[4].

【Keywords】FoxM1; Regulates; Malignant tumor; Pathology

1 FoxM1 表达对恶性肿瘤的病理性调控

目前相关研究认为, FOXM1 在多种肿瘤疾病的发生及发展过程中起到了重要的作用。其一般起到正向调控的作用, 可以有效地促进肿瘤细胞的发生及发展过程, 具体涉及的生理性过程为促进肿

瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞的衰老以及促进肿瘤细胞的侵袭转移和血管生成等过程^[5]。

1.1 FOXM 与肿瘤细胞增殖

相关的研究证实^[6], FOXM1 在促进肿瘤细胞增殖过程中主要是通过加速细胞周期的进程有效地

收稿日期: 2022-02-10; 修回日期: 2022-04-11

基金项目: 2011 年国家临床重点专科建设课题项目(20112076)

第一作者: 武强(1981-), 男, 博士, 副主任医师。研究方向: 脑肿瘤及脑血管病的基础与临床研究。

E-mail: shenyiwuqiang@163.com

*通信作者: 张占普, 男, 本科, 主任医师。研究方向: 脑肿瘤及脑血管病的基础与临床研究。E-mail: nyzpzp@sohu.com

控制细胞凋亡来具体实现。在调控细胞周期的过程中^[7],其可以有效地促进G1/S期和G2/M期之间进行转换,有效推动S期和M期的进程,进而加速细胞的异常增殖过程,同时可以有效地诱发细胞恶化,转化为肿瘤。研究证实S期酶相关蛋白2和细胞周期的蛋白依赖性激酶来调节亚基1是SCF泛素连接酶复合物的主要组成,在其G1/S期有效的转化过程中,其SCF复合物可以有效地介导细胞周期蛋白抑制酶的降解过程,进而有效地解除了其细胞周期蛋白激酶的抑制性作用,促进了细胞周期过程中G1/S的转化。研究证实^[8],FOXM1可以有效地调控Skp2和Cks1等转录过程,促使细胞从G1期向S期发生转化,同时对G2期和M期的其他重要细胞周期调控因子等亦做出一定的调控。研究证实^[9],C-myc是myc转录因子家族的一员,作为细胞周期的相关癌基因,其在人类诸多的恶性肿瘤中呈现出高表达趋势,同时亦可以对下游的靶基因等进行转录调控,使得静止期的细胞迅速进入到S期,继而导致恶性肿瘤细胞增殖出现失控的现象。研究证实FOXM1作为C-myc的直接下游靶基因,可以部分介导其对细胞增殖的促进功能。另外研究中证实^[10],骨肉瘤中类固醇受体激活抑制SRC-3可以通过转录因子C/EBP促进FOXM1的表达过程进而导致骨肉瘤细胞的异常增殖过程。另外研究^[11]发现,在调控恶性肿瘤的过程中,FOXM1亦可与多种miRNAs发生协调性作用,诸如miR-370、miR-494以及miR-241等,其有效的联合可以调控肿瘤细胞的增殖过程。另外,WNT信号通路可以充分诱导FOXM1的去泛素化,充分地稳定FOXM1结构,促进细胞相关增殖基因的转录过程^[12]。综上所述可以看出,FOXM1在参与细胞异常增殖过程中促进肿瘤发生多条信号通路中处于重要的位置,协同促进肿瘤细胞的病理发展过程^[13]。

1.2 FOXM1与肿瘤衰老

临床医学中,细胞衰老是指细胞不可逆地脱离原来细胞组织周期并且充分丧失了增殖能力并且进行到相对稳定状态的细胞,是防御恶性病变的天然屏障,细胞在衰老的过程中其有效的逃逸过程是细胞发生癌变的必要条件,其中端粒以及端粒酶和细胞周期调控的异常是细胞出现衰老逃逸的关键性因素。相关研究证实^[14],FOXM1作为CDK4/6激酶的重要下游分子,可以有效地调节活性氧的水平变化和有效地激活细胞周期变化过程中G1/S周期中相关基因表达过程,进而有效地抑制了恶性肿瘤细

胞的衰老过程。另外,在乳腺癌的病理性发展过程中FOXM1亦体现出相同的趋势,其可以有效地调控乳腺癌接头蛋白NBS1的表达过程来有效地抑制DNA缺失过程进而诱导细胞衰老^[15]。上述研究均可有效地证实过表达FOXM1可以充分抑制癌细胞的衰老过程^[16]。

1.3 FOXM1与肿瘤血管生成

相关的研究^[17]证实,血管生成是导致肿瘤出现病理性发展过程中的限速环节,其中血管内皮生长因子是血管生成过程中的一个关键性因子,其可以有效地控制大部分血管的生成过程,具体涉及的过程包括内皮细胞的增殖趋势、迁移性和内皮细胞管道形成等过程。在相关肿瘤组织中所分泌的血管内皮生长因子可以使得肿瘤新生血管的生成进而有效地促进了肿瘤细胞的侵袭和转移过程。目前已经有较多的研究结果充分证实了血管内皮生长因子和肿瘤远处转移之间存在密切的关联性。相关的研究已经证实^[18]FOXM1可以与血管内皮生长因子的启动子进行结合,在转录水平上对血管内皮生长因子的表达进行调控。相关学者在文中指出,在胃癌细胞的病理性发展过程中,FOXM1的表达和血管内皮生长因子的表达具有明显的相关性,另外在神经胶质瘤和宫颈癌中亦得到了相关的结论,且二者呈现出明显的正相关性。综上所述可以看出^[19],FOXM1在肿瘤组织中的过表达可以通过增强血管内皮因子的表达来有效地促进肿瘤血管的生成过程,进而有效地促进肿瘤组织的发生发展。

1.4 FOXM1与肿瘤细胞耐药性与敏感性

在乳腺癌的研究过程中^[20],紫杉醇可以有效地靶向作用于其肿瘤细胞的KIF20A信号轴,其中FOXM1扮演了重要作用,其可以充分地阻碍紫杉醇在抗癌过程中的病理作用性,导致异常有丝分裂纺锤体的形成和有丝分裂障碍依赖性细胞衰老的过程。在这个过程中,FOXM1表达出一定的失调性,进而导致紫杉醇耐药性的产生。另外,顺铂或者柔比星耐药物靶向作用于乳腺癌的细胞中发现其耐药性高的肿瘤组织中FOXM1均呈现出高表达的趋势。具体的作用解释为FOXM1可以充分地增强乳腺癌细胞对于顺铂等化疗药物的敏感性,同时通过增强细胞的DNA来有效地进行细胞的损伤修复过程,有效抑制细胞的凋亡等机制,进而有效地介导上述抗肿瘤药物的耐药性过程。另外在乳腺癌的病理性发展过程中,研究证实雌激素受体Era可以通过影响FOXM1的启动子活性来有效地调控其转

录表达的过程,同时亦可反过来作用于启动子的活性,使得其发生高水平的转录表达,最终形成正反馈调节的环路,有效地调节了乳腺癌细胞对雌激素的敏感性。研究发现,FOXM1可以通过上调Bcl-2来抑制DNA的损伤过程进而有效地导致细胞的凋亡过程,充分表示FOXM1可以通过增强DNA损伤修复、抑制凋亡来介导药物耐药性的产生过程。

1.5 FOXM1过表达与EMT

临床医学中,上皮-间质转化具体是机体上皮细胞失去自身的特点和极性,从而获得间质细胞表型的特点,进而会获得更强的细胞迁移能力,使得肿瘤的发生过程更快地迁移和侵袭,发生上皮细胞间质转化过程。研究证实FOXM1可以有效地调控肿瘤细胞的上皮-间质转化过程,其相关的波形蛋白、N-钙黏蛋白以及E-钙黏蛋白等均呈现出高表达的趋势,进而可以有效地协调上皮-间质转化过程,因此目前在临床医学上,FOXM1被称之为细胞上皮间质化重要的调节性因子^[21]。研究证实,FOXM1参与了上皮间质化的重要信号途径,诸如细胞生长因子和核因子的生物学调控过程。FOXM1可以持续性地激活Smads信号通路来有效地促进细胞生长因子的发展,最终有效地促进肿瘤组织细胞的发展过程。另外研究证实,FOXM1可以有效地促进核因子进入到细胞核的过程,充分增强其靶基因的转录过程,促进胶质瘤的恶性发展过程。同时FOXM1的过表达亦可以导致一些具有抑癌基因特性的miRNA表达受到抑制,诸如miR-200b和miR-200c等,而这些均是与肿瘤细胞上皮间质变化相关的重要信使分子,充分表明FOXM1促进上皮间质转化过程以及维持肿瘤干细胞表型中起到了重要的作用。另外,一些miRNA则可以有效地通过下调乳腺癌FOXM1的表达抑制性^[22],来有效地抑制上皮间质化过程的发生,给予临床一定的启发性。

1.6 FOXM1与肿瘤干细胞形成

证据表明^[23],肿瘤干细胞不仅具有很强的自我更新能力,并且是一种具备多向分化潜力的肿瘤起始细胞。这类细胞其增殖速度并不快,因此在接受普通放化疗时表现出一定的耐受性。证据表明,FOXM1可以通过活化的STAT3反馈环路在胶质母细胞瘤中起到促进形成和进展作用。FOXM1被证实能够通过靶向EZH2表达而使胶质母细胞瘤中肿瘤干细胞在放疗的耐受性增强。在卵巢癌的病理学进展过程中,FOXM1在肿瘤干细胞的介导治疗过程中起到一定扩增效应,并提高肿瘤细胞对放化疗药

物的耐受性。在其他相关报道中,同样发现了包括胰腺癌、乳腺癌在内的多种肿瘤中FOXM1的重要参与性,显示出了对肿瘤干细胞形成的显著促进效果,充分显示出FOXM1在肿瘤干细胞的正向调控作用。

1.7 FOXM1与肿瘤代谢相关性

肿瘤组织细胞中的代谢异常为肿瘤的重要特征之一,机体正常组织细胞经氧化和磷酸化系列途径行使代谢功能,但恶性肿瘤细胞不同的是,其主要是经有氧糖酵解途径完成代谢活动,此外还可通过较小比例的氨基己糖合成途径完成代谢过程。查阅近些年有关FOXM1在人类肿瘤疾病中作用相关报道^[24],其在恶性胰腺癌中呈现明显过表达,FOXM1在细胞中能够通过糖酵解总乳酸脱氢酶A启动子区域方式参与到转录激活进程,同时起到了对氧化脱氢酶表达活性的一定影响。对细胞内进行的氧糖酵过程产生一定促进作用,在胰腺癌的发生发展进程中,在FOXM1-LDHA轴的影响下,恶性肿瘤细胞的生长及转移能力显著增强。此外,证据表明癌细胞同样可通过氨基己糖合成相关途径活化表达,继而发挥对N-乙酰氨基葡萄糖转移酶表达的促进作用。结合上述有关FOXM1同肿瘤发生发展关系报道,可见该遗传因子在人类多种恶性肿瘤的生长、代谢进程中发挥着关键性的信使功能,对于肿瘤细胞增殖与代谢功能之间发挥着重要协调作用。此外,有研究表明FOXM1使肿瘤细胞具备了自我更新能力,可通过募集同癌变细胞相关大量巨噬细胞,制造肿瘤相关炎症微环境,起到对肿瘤细胞恶性转化的驱动作用,影响癌症的发生和进展过程^[25]。

2 FOXM1作为肿瘤分子诊断和靶向干预的临床价值

科学研究表明^[26],FOXM1在人类多癌变组织中呈现差异化表达,但是该遗传因子在大部分机体正常组织细胞中呈低表达甚至不表达,因此推测该转录因子可能是人类某些肿瘤治疗的潜在作用标记物,有着极高的开发前景。目前相关领域研究者们正在开展发生于人类口腔及皮肤等部位的早期癌变方面的研究,在FOXM1的差异化表达特点方面尤为重视。目前已经在肿瘤领域初步建立了基于FOXM1的定量分析指数诊断系统,大量研究结果表明,该系统应用于口腔、头部以及颈部早期癌症的检测中有着较高的准确率,可用于对某些肿瘤的早期诊断,该诊断系统在人类癌症疾病的诊断治疗中显现出巨大应用潜力。

3 结论与展望

近年来,我国医疗战略已经将重点指向精准医疗领域,针对肿瘤的靶向治疗手段已经逐步被认识和重视。FOX M1 基因已经被证实人类多肿瘤呈现出差异化表达,并且能够通过介导调控细胞的过度增殖、新生血管形成、EMT 以及细胞逃脱死亡等多项恶性生物学进展过程,从而扮演着促癌基因角色。由于 FOX M1 在大多数正常成熟组织细胞中呈弱表达或不表达,因此,FOX M1 可作为精准识别并靶向干预肿瘤的潜在靶点。

参考文献

- [1]Trasanidis N,Katsarou A,Ponnusamy K,et al. Systems medicine dissection of chr1q-amp reveals a novel PBX1-FOX M1 axis for targeted therapy in multiple myeloma [J].Blood, 2022, 139(13):1939-1953
- [2]Roca MS, Moccia T, Iannelli F, et al. Correction to: HDAC class I inhibitor domatinostat sensitizes pancreatic cancer to chemotherapy by targeting cancer stem cell compartment via FOX M1 modulation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 4(11):138
- [3]Zhang X, Huang C, Yuan Y, et al. FOX M1- mediated activation of phospholipase D1 promotes lipid droplet accumulation and reduces ROS to support paclitaxel resistance in metastatic cancer cells [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 17(9): 213-228
- [4]Modia, Purohit P, Roy D, et al. FOX M1 mediates GDF- 15 dependent stemness and intrinsic drug resistance in breast cancer [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 2877-2888
- [5]Wang YW, Chen SC, Gu DL, et al. A novel HIF1alpha- STIL-FOX M1 axis regulates tumor metastasis [J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 24
- [6]Wang W, Su L, Ji F, et al. The human FOX M1 homolog promotes basal progenitor cell proliferation and cortical folding in mouse [J]. EMBO Rep, 2022, 23(3): e53602
- [7]Liu A, Zeng S, Lu X, et al. Overexpression of G2 and S phase-expressed-1 contributes to cell proliferation, migration, and invasion via regulating p53/Fox M1/CCNB1 pathway and predicts poor prognosis in bladder cancer [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 12(3): 322-334
- [8]Li L, Chen L, Yu L, et al. Identification of FOX M1 and CXCR4 as key genes in breast cancer prevention and prognosis after intermittent energy restriction through bioinformatics and functional analyses [J]. Adipocyte, 2022, 11(1): 301-314
- [9]Li Y, Wang Y, Zhang W, et al. BKM120 sensitizes BRCA- proficient triple negative breast cancer cells to olaparib through regulating FOX M1 and Exo1 expression [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 4774-4781
- [10]Wang L, Wang Y, Du X, et al. MiR- 216b suppresses cell proliferation, migration, invasion, and epithelial- mesenchymal transition by regulating FOX M1 expression in human non- small cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 2999-3009
- [11]Yuan Y, Wang Q, Cao F, et al. MiRNA- 134 suppresses esophageal squamous cell carcinoma progression by targeting FOX M1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2130-2138
- [12]Yu CP, Yu S, Shi L, et al. Fox M1 promotes epithelial- mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting Snai1 [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 5181-5188
- [13]Wang Y, Ung MH, Xia T, et al. Cancer cell line specific co- factors modulate the FOX M1 cistrome [J]. Oncotarget, 2017, 84(4): 76498-76515
- [14]Dai Z, Zhu MM, Peng Y, et al. Endothelial and smooth muscle cell interaction via Fox M1 signaling mediates vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 19(86): 788-802
- [15]Hamurcu Z, Kahraman N, Ashour A, et al. FOX M1 transcriptionally regulates expression of integrin beta1 in triple- negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 16(33): 485-493
- [16]Yang N, Wang C, Wang Z, et al. FOX M1 recruits nuclear Aurora kinase A to participate in a positive feedback loop essential for the self- renewal of breast cancer stem cells [J]. Oncogene, 2017, 36(24): 3428-3440
- [17]Kim H, Park KJ, Ryu BK, et al. Forkhead box M1 (FOX M1) transcription factor is a key oncogenic driver of aggressive human meningioma progression [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2020, 46(2): 125-141
- [18]Choi HJ, Jhe YL, Kim J, et al. FOX M1- dependent fatty acid oxidatim- mediated ROS modulation is a cell- intrinsic drug resistance mechanism in cancer stemlike cells [J]. Redox Bid, 2020, 36: 101589
- [19]Kalathil D, John S, Nair AS. FOX M1 and cancer: faulty cellular signaling derails homeostasis [J]. Front Oncol, 2020, 10: 626836
- [20]Ghandhariyon N, Jaafari MR, Nikoofa SS, et al. Reducing doxorubicin resistance in breast cancer by liposomal FOX M1 aptamer: in vitro and in vivo [J]. Life Sci, 2020, 26(2): e118520
- [21]Black M, Arumugam P, Shukla S, et al. FOX M1 nuclear transcription factor translocates into mitochondria and inhibits oxidative phosphorylation [J]. Mol Biol Cell, 2020, 31(13): 1411-1424
- [22]Zhang YL, Ma Y, Zeng YQ, et al. A narrative review of research progress on Fox M1 in breast cancer carcinogenesis and therapeutics [J]. Ann Transl Med, 2021, 92(2): 1704
- [26]Xie ZS, Zhou ZY, Sun LQ, et al. Structure- based virtual screening towards the discovery of novel FOX M1 inhibitors [J]. Future Med Chem, 2022, 14(4): 207-219
- [24]Shi C, Zhang H, Wang M, et al. OPA Interacting Protein 5 Antisense RNA 1 Expedites Cell Migration and Invasion Through FOX M1/ Wnt/beta- Catenin Pathway in Pancreatic Cancer [J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(3): 915-924
- [25]Wang L, Shi C, Yu J, et al. FOX M1- induced TYMS upregulation promotes the progression of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 47
- [26]Zhang S, Liu S, Liu X, et al. Identification of JAK2 and FOX M1 expression as novel candidate biomarkers for predicting the benefit of immunotherapy in lung squamous cell carcinoma [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(13): 1081-1082