

FOXF1 基因在肿瘤中的研究进展

朱子羽¹,葛明华²,郑瑀心³,陈 勍³,丁晓燕¹,冯剑颖¹

(1. 浙江中医药大学口腔医学院,浙江 杭州 310053;2. 浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022;
3. 浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053)

摘要:肿瘤的发生发展与基因表达水平的改变有密切关系。*FOXF1* 基因是具有重要生物学功能的一个基因,近年来研究发现,*FOXF1* 基因在肿瘤的发生发展中也起重要的作用,但不同癌症组织中其具体作用机制有所差异。文章对 *FOXF1* 基因在肿瘤研究中的进展进行综述。

关键词: Forkhead box-F1; 上皮间质转化; 肿瘤; 基因研究

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)11-0893-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.11.A010

Research Progress on FOXF1 Gene in Tumor

ZHU Zi-yu¹, GE Ming-hua², ZHENG Yu-xing³, et al.

(1. Zhejiang Chinese Medical University School of Stomatology, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: The progress of tumor is closely related with gene expression. *Forkhead box-F1 (FOXF1)* gene has been reported to have important biological function and play a crucial role in tumor progress, but the mechanism of *FOXF1* has discrepancy for different tumor. In this article the progress of *FOXF1* gene in cancer research was reviewed.

Key words: *Forkhead box-F1*; epithelial to mesenchymal transition; tumor; gene research

FOX 基因是在果蝇中克隆出的一类叉头基因 (forkhead), 其功能对胚胎正常发育至关重要。人类 *FOX* 基因家族目前有 19 个亚族, 由 50 个成员组成, 命名从 *FOXA1* 至 *FOXSI*^[1]。*FOX* 基因家族在人体内主要发挥转录因子的作用, 调控多种靶基因的表达, 是细胞行使多种功能的关键调节器, 包括致肿瘤形成^[2]。家族遗传分析显示, 该家族中的许多基因具有重要的生物学功能: 从细胞周期调控到上皮细胞分化, 从胚胎发育到器官形成等都发挥了重要的作用。上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 是哺乳动物胚胎发育过程中的一种正常细胞生理现象。原始中胚层的形成、骨和肌肉等组织的发育都与 EMT 密切相关。有研究表明, *FOX* 基因家族的成员 *FOXF1* 能够通过诱导上皮细胞发

生 EMT, 在胚胎发育过程中发挥作用^[3]。另有研究发现 *FOXF1* 基因在多种恶性肿瘤中表达下调或缺失, 且多与其启动子区域异常甲基化相关^[4-7]。

1 FOX 基因家族与 FOXF1 结构

FOX 家族 (Forkhead box family) 是人类基因中的一个大家族, 其特征是在分子结构上有一个明显的叉头 DNA 结合区域。*FOX* 家族蛋白功能涉及胚胎发育、细胞周期调控、糖类和脂类代谢、免疫调节、衰老等多种生物学过程, 其突变和表达异常与发育畸形、代谢性疾病以及肿瘤发生有关。其下游蛋白, *FOX* 蛋白是一类从酵母到人类都广泛存在的转录因子, 属于“螺旋—转角—螺旋”类蛋白的一个亚群。1989 年, Weiged 等在果蝇中克隆了第一个叉头基因, 发现其对胚胎正常发育至关重要, 由于该蛋白定

收稿日期: 2017-07-24; 修回日期: 2017-09-29

通讯作者: 冯剑颖, E-mail: twohorsejy@163.com

位于核内,认为它可能是一种转录调节因子。人类 *FOXF1* (*Forkhead box-F1*) 基因曾被称为 Forkhead 相关催化剂(FREAC-1),位于人类染色体 16q24.1,编码同族 *FOXF1* 转录因子。其下游 *FOXF1* 转录因子是调控基因表达与细胞增生及分化的一组蛋白。*FOXF1* 作为细胞多种功能的关键调节器,可以通过事件和翻译后的修饰变化而失调,在肿瘤的发展、侵袭和转移中发挥重要作用。因此,*FOXF1* 很可能是一种潜在药物治疗靶点。

2 *FOXF1* 与肿瘤相关特征和功能

FOXF1 作为一种重要的叉头转录因子,其编码蛋白通常在间质细胞中表达,通过增加纤维的运动来促进间质细胞的转移。*FOXF1* 对于多个基因的表达及不同信号通路都有重要的调节作用。

2.1 *FOXF1* 与 *p53* 基因

FOXF1 在调节胚胎发育及细胞分化方面都发挥了重要作用。基因敲除研究表明,*FOXF1* 在小鼠肺、肝脏、胆囊、食道、气管等器官的发育中是必不可少的。尽管 *FOXF1* 在肿瘤发生发展中的机制尚不明确,但有相关报道显示 *FOXF1* 影响了肿瘤的转移、侵袭能力。*P53* 是在人类多种癌症中经常发生突变的肿瘤抑制基因,当错误的生长信号如 DNA 受损时或各种类型的细胞应激信号发生时便开始激活 *p53*。*P53* 基因会判断 DNA 的损伤程度,然后通过诱导细胞周期停滞、细胞凋亡、DNA 修复和衰老,最后通过其靶基因的反式激活来抑制恶性转化^[8-11]。

Lo 等^[12]证实了乳腺癌和结直肠癌细胞系中 *p53* 突变与 *FOXF1* 下调之间有显著相关性:具有突变型 *p53* 的患者与野生型 *p53* 的患者相比表现出较低的 *FOXF1* mRNA 表达,所以在人类癌症中,*FOXF1* 表达下降可能通过突变型 *p53* 依赖性方式进行。Tamura 等^[13] 实验表明 *FOXF1* 是 *p53* 家族的新靶标,*FOXF1* 的异位表达能够抑制癌细胞的侵袭和迁移,相反 *FOXF1* 的失活将促进肿瘤细胞侵袭和迁移。他们还发现 *p53* 通过作用于位于 E-钙黏蛋白基因上游的结合位点(该结合位点为 E-钙黏蛋白基因与 *FOXF1* 基因所共有的)来调节 E-钙黏蛋白的转录活性,表明 *p53* 家族在通过 *FOXF1*/E-钙黏蛋白途径抑制癌症进展中起作用。另外,也有研究表明,卵

巢癌细胞中敲除内源性 *p53* 表达促进 DNMT1 表达,并导致 E-钙黏蛋白启动子甲基化程度增加,促进细胞 EMT 的发生,进而导致肿瘤细胞侵袭和转移能力增强。

总的来说,*FOXF1* 是参与癌细胞运动调节的 *p53* 家族的靶基因,*FOXF1* 和 *p53* 组成了一部分调控转录网络,在癌细胞侵袭和迁移中起重要作用。

2.2 *FOXF1* 促进 EMT 形成的机制

EMT 是一种细胞形态改变的过程,这个过程中,上皮细胞最初嵌入组织、极化细胞层,丧失顶-基底极性,最终变成间叶细胞、纤维原细胞和纤维原细胞类似的相关表型细胞^[14]。EMT 可导致上皮细胞层失去极性和细胞间接触,表现为细胞间黏附作用丧失、细胞骨架的重塑,继而导致癌细胞的浸润与迁移^[15]。在 EMT 过程中,EMT 相关蛋白的 E-钙黏附蛋白可介导细胞与细胞之间的黏附,E-钙黏蛋白表达的缺失是 EMT 的标志,并与肿瘤的侵袭与转移有关^[16]。并且 E-钙黏蛋白已被证实为 *FOXF1* 的作用靶点,显示 *FOXF1* 通过作用于位于 E-钙黏蛋白基因上游的 *FOXF1* 共有结合位点来调节 E-钙黏蛋白^[13]。研究表明,*FOXF1* 敲除后增加上皮标志物 E-钙黏蛋白的表达,并减少间质标记物 Snail 和波形蛋白的表达。另有研究发现,*FOXF1* 能够促进 EMT 形成和乳腺肿瘤细胞的侵袭,细胞外基质酶赖氨酰氧化酶(extracellular matrix enzyme lysyloxidase,LOX)受 *NFI-C2* 负调节和 *FOXF1* 正调节并且负责 *FOXF1* 过表达引起的侵袭性增加,该信号通路是通过 *FOXF1* 诱导的 *LOX* 上调并活化黏着斑激酶,然后抑制 *Smad2* 活性。与此同时,*FOXF1* 的过表达激活 *p38* MAPK 信号通路^[17]。

2.3 *FOXF1* 与 ERK5 信号通路

ERK5 信号通路是细胞内信号转导的重要通路之一,广泛参与细胞增殖、分化、周期调控等生物学过程;在肿瘤细胞的发生发展、侵袭转移过程中也同样发挥着重要的调控作用。ERK5 信号通路激活是通过三级激酶一级联方式进行的,不同的刺激可以相继激活 MEKK2 和 MEKK3,MEKK2、3 都是 MAPKK 家族的成员,活化的 MEKK2、3 又可以进一步激活 MEK5,MEK5 正是 ERK5 的激酶,通过磷酸化方式激活 ERK5 将其活化。例如在侵袭性小鼠和人类晚期前列腺腺癌中检测到 *FOXF1* 阳性肿瘤细

胞群, *FOXF1* 阳性前列腺肿瘤生长增加与 MAPK 家族成员 ERK5 磷酸化增加有关, *FOXF1* 转录诱导并直接结合编码激酶 MAP3K2 的基因的启动子区, 促进 ERK5 的磷酸化和活化, 所以 *FOXF1* 通过激活 ERK5 信号传导来促进前列腺肿瘤的生长和进展。目前的研究认为, ERK5 的活化对于细胞增殖、分化等生理过程是必需的。Ye 等^[18]发现阻断 ERK5 信号通路会下调细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E 和 CDK4 等相关蛋白的表达, 导致细胞周期停滞于 G₁ 期从而导致生长抑制。程群等^[19]的实验表明, ERK5 在成骨细胞内作为信号分子介导了细胞内外信息的交流, 诱导了成骨细胞的增殖与分化。Li 等^[20]的研究也表明, 通过对细胞施加特定条件流体剪切力, 可以激活 FAK-ERK5-CyclinD1 通路诱导成骨细胞增殖, 且 ERK5 信号通路对成骨细胞维持其活性、细胞骨架的完整性以及完成其功能都有不可替代的作用。研究表明, 激活 ERK5 信号通路可以促进 EMT 过程的发生, 相反可以抑制 NF- κ B 的活性, 这是 EMT 过程中的必要步骤, 这在肌母细胞的相关研究中已得到了证实^[21,22]。然而, ERK5 信号通路的激活对于部分肿瘤细胞株的侵袭转移能力却发挥着负性调控作用。最新的研究发现, 在烟草诱导下的肺支气管上皮细胞中, ERK5 的过度表达可以逆转细胞 EMT 过程^[23], 进而抑制或延缓肿瘤的发生或进展。这也说明 ERK5 信号通路的激活在细胞 EMT 过程中发挥关键的调控作用。

2.4 *FOXF1* 受促癌基因 *MeCP2* 调控的机制

MeCP2 是甲基 CpG 结合结构域家族的成员, 作为基因表达的主要调节因子, Neupane 等^[24]确定 *MeCP2* 最近已经成为许多类型癌症中经常扩增的关键致癌基因, Wang 等^[25]通过实验发现 *MeCP2* 的下调显著抑制胃癌细胞增殖并减缓肿瘤进展, *MeCP2* 通过调节细胞周期蛋白 D1 驱动 G₁-S 细胞周期来影响细胞生长, 而细胞周期蛋白 D1 是控制 G₁ 期细胞周期过渡 S 节点的关键调节因子。他们还发现 *MeCP2* 通过上调抗凋亡基因 *Bcl-2* 和促凋亡基因 *Caspase-3* 等的下调, 抑制胃癌细胞凋亡。Zhao 等^[26]通过研究发展, *MeCP2* mRNA 与 *FOXF1* mRNA 之间存在显著的逆相关, *MeCP2* 上调程度与 *FOXF1* 下调程度呈负相关。胃癌组织中 *FOXF1* 的蛋白水平也较低,

表明 *MeCP2* 通过在其启动子上结合 CpG1 岛来抑制胃癌中 *FOXF1* 的表达。与 *MeCP2* siRNA-1 转染的细胞相比, *FOXF1* 的表达在其转染细胞中显著下调, 而 *Wnt5 α* 、 *β -Catenin*、*C-Myc* 和 *Cyclin D1* 表达明显上调, 该结果证实 *MeCP2* 通过抑制 *FOXF1* 的表达促进胃癌细胞生长和 G₁-S 细胞周期转变, 从而激活 Wnt5 α / β -联蛋白信号通路。

3 *FOXF1* 在不同肿瘤发生、发展中的作用

研究证明, *FOXF1* 基因与肺癌、结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤密切相关, 提示 *FOXF1* 在肿瘤的发生、发展中扮演着重要角色, 且具有一定的器官异质性。

3.1 *FOXF1* 与肺癌

肺癌的两个主要亚型分别为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 分别约占 80%~85% 和 15%~20%^[27]。Wei 等^[28]确定了一组关于肺癌失调的关键因素, 其中 *FOXF1-AS1* 的表达在肺癌中明显下调。研究表明, *FOXF1-AS1* 的过表达往往通过调节 EMT 达到抑制肺癌细胞迁移和侵袭的作用。同时, *FOXF1-AS1* 的表达缺失介导肺癌细胞的干细胞样表型的表达。他们通过实验发现, *FOXF1-AS1* 通常与组蛋白甲基转化酶 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 相关, *FOXF1-AS1* 表达缺失进而导致细胞迁移和根茎状特性的过程都需要 EZH2 的参与, 表明 *FOXF1-AS1* 可能通过影响 EZH2 来调节 NSCLC 细胞 EMT 的发生。他们还通过 qRT-PCR 检测了 CALU1、CALU1-*FOXF1*-NCIH1975 和 NCIH1975-*FOXF1-AS1* 等细胞株中 *FOXF1* 转录水平的表达情况, 结果显示, 肿瘤组织中 *FOXF1* 的表达及蛋白水平低于正常组织, *FOXF1* 可能是肺癌的潜在肿瘤抑制基因。

Gialmanidis 等^[29]认为 *FOXF1* 可能与 NSCLC 发生中的 Hedgehog 信号传导有关, Madison 等^[30]通过生化分析也证实 *FOXF1* 是 Hedgehog 信号传导的直接靶标。Saito 等^[31]通过 *FOXF1* 的表达与 Hedgehog 信号传导的相关性分析表明, Hedgehog 信号通路是作为 *FOXF1* 表达的重要上游调节通路, 而且 Hedge-

hog 信号通路是 *FOXF1* 在人类肺癌基质中表达的关键调节通路。*FOXF1* 转录因子是通过调节各种肺相关基因导致肺形态发生改变^[32]。肿瘤基质提供了对癌细胞生长、侵袭和转移进展至关重要的微环境,癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 是肿瘤基质的主要成分,CAF 通过直接的细胞间相互作用促进癌症进展,还参与肿瘤血管生成的调节。*FOXF1* 是肺 CAF 的关键特征的调节因子,并与 Hedgehog 信号的激活相关,其中包括 α SMA 和 PDGFR α 的上调,旁分泌生长因子 FGF-2 和 HGF (肺癌细胞的成纤维细胞的衍生刺激物)。因此,*FOXF1* 通过调节成纤维细胞的收缩能力和促进 HGF 和 FGF-2 的产生对肺癌起作用,与此同时成纤维细胞的 *FOXF1* 的表达状态也显示控制成纤维细胞刺激抑制肿瘤生长的能力。

3.2 *FOXF1* 与结肠癌

研究发现^[33],结肠癌组织中 *FOXF1* mRNA 表达明显低于相应正常结肠黏膜组织,且结肠癌组织中 *FOXF1* 基因启动子甲基化率显著高于相应正常结肠黏膜组织,除了甲基化外可能还有其它一些机制如基因突变、杂合性缺失等共同调节 *FOXF1* 基因的表达^[24]。*FOXF1* 基因启动子异常甲基化及其 mRNA 表达下调是结肠癌中的频发事件。*FOXF1* 基因在不同分化程度的结肠癌患者中甲基化率不同,因此 *FOXF1* 基因甲基化状态有可能成为评价结肠癌恶性程度的辅助指标,*FOXF1* 基因也可能成为结肠癌靶向治疗的潜在靶点。

3.3 *FOXF1* 与乳腺癌

Lo 等^[7]研究发现 *FOXF1* 在乳腺癌中的表达明显低于正常乳腺组织,*FOXF1* 基因启动子区异常甲基化是乳腺癌中 *FOXF1* 表达缺失的主要原因。认为 *FOXF1* 是乳腺癌中新的表观遗传靶点。在具有表观遗传学沉默的乳腺癌细胞中重新导入 *FOXF1* 并表达后会导致细胞的 G₁ 期阻滞从而抑制体外细胞的增殖和体内肿瘤形成。实验表明,*FOXF1* 诱导的 G₁ 期阻滞主要是通过抑制 CDK2-RB-E2F 级联并且在细胞周期中的 G₁-S 转换期间进行阻断。此外,*FOXF1* 通过下调 DNA 复制起始因子基因 (如 *MCM3* 等) 的表达,并通过上调负调控 G₁ 期的有丝分裂基因 (如 *ANAPC2* 等) 的表达来抑制 DNA 复制和 G₁ 进程,以此来达到抑制肿瘤细胞生长的目的,

反之当 *FOXF1* 失活后将导致 DNA 过度复制,促进肿瘤的发生。Nilsson 等^[34]认为细胞外基质酶赖氨酰氧化酶 (LOX) 受 *FOXF1* 调节,*FOXF1* 在小鼠乳腺上皮细胞中过度表达后,引起 LOX 的上调并增加了体外细胞的侵袭能力。在 *FOXF1* 过表达细胞核中,Smad2 的磷酸化水平下降,而 p38 的磷酸化水平升高。通过 RNAi 消耗 LOX 通过黏着斑激酶 (FAK) 依赖机制增强了 Smad2 的磷酸化,Smad 的磷酸化水平在高梯度的肿瘤中降低。在乳腺癌中 *FOXF1* 过表达以 LOX 依赖性方式增强侵袭^[35,36],并且显示其通过调节细胞间外基质黏附形成促进乳腺癌细胞迁移^[37],然后参与 Smad2 信号传导的调控,*FOXF1* 过表达最终导致 p38-MAPK 信号传导的激活。这些发现为乳腺肿瘤进展中已知的重要信号通路调控提供了新的见解。另有研究发现,*BRCA1* 是一种肿瘤抑制基因,而 *BRCA1* 是 *FOXF1* 信号的下游靶标,*FOXF1* 的失活可能会导致乳腺癌 *BRCA1* 表达的下调。

3.4 *FOXF1* 与食管癌

在荷兰的白种人的研究中,发现了 *MHC* 变异与增加的食管鳞状细胞癌的发病风险与 *FOXF1* 变体显著增加食管腺癌易感性的特性有关。GWAS 识别了两个变体的 (一个等位基因) *MHC* 和 *FOXF1* 的 C 等位基因^[38],这与增加敏感性有显著的联系^[33]。*FOXF1* 蛋白参与调节细胞转录过程中的增殖和分化,并在胚胎发生和食管癌的遗传学特性中发挥重要作用^[39],作为下游目标基因信号通路中的关键调节器调节人类胚胎发育。

3.5 *FOXF1* 与宫颈癌

有研究显示,*FOXF1* 是 *FOX* 基因家族成员,具有调控广泛生物学过程的作用,对胚胎的正常发育具有重要的影响^[40]。丁政等^[41]研究表明,*FOXF1* 是一组进化上保守的转录因子超家族,与癌症及癌前病变的发生有关。在宫颈癌癌变过程中,另有相关研究发现 *FOXF1* 低表达可能影响肿瘤细胞的正常凋亡,使凋亡过程紊乱,同时也促进了肿瘤增殖分化的能力,肿瘤细胞有 3 个显著特性,即不死性、迁移性和失去接触抑制。细胞周期失控,就像寄生在细胞内的微生物,不受正常生长调控系统的控制,能持续的分裂与增殖。同时 *FOXF1* 低表达可能使癌细胞发生免疫逃逸,避免被免疫系统所清除,使肿瘤获得更

快发生发展的微环境,从而癌细胞更易发生分化、转移和侵袭,形成恶性循环,造成患者的病情进一步恶化^[42,43]。

综上,*FOXF1*基因与不同肿瘤密切相关。首先,在肿瘤相关的功能和特征中,*FOXF1*通过调控 p53-p21WAF1 通路保证 DNA 复制和预防基因组的稳定性,抑制肿瘤的形成,*FOXF1*在 EMT 过程中,通过调节 E-钙黏蛋白,使细胞间黏附作用、细胞骨架等发生变化,继而影响癌细胞的浸润与迁移,*MeCP2*调节细胞周期蛋白 D1 驱动 G₁-S 细胞周期促进细胞生长,*FOXF1*受 *MeCP2* 调控介导 Wnt5a / β -联蛋白信号影响肿瘤的进展;其次,在肿瘤疾病的发生、发展过程中,*FOXF1*在肺癌中多为促癌作用,而在乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌等中则表现为抑癌作用,说明 *FOXF1*与人类细胞增殖、凋亡和肿瘤的发生、发展关系密切,作用复杂。目前国内外对于 *FOXF1*基因在肿瘤中的作用机制等的研究十分有限,因此有必要深入研究 *FOXF1*基因,为探讨人类肿瘤的病因、诊断、治疗及预后提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] Jackson BC, Carpenter C, Nebert DW, et al. Update of human and mouse forkhead box (FOX) gene families [J]. Hum Genomics, 2010, 4(5): 345-352.
- [2] Hannenhalli S, Kaestner KH. The evolution of Fox genes and their role in development and disease [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10 (4) : 233-240.
- [3] Katoh M, Katoh M. Human Fox gene family [J]. Oncotarget, 2004, 25: 1495-1500.
- [4] Katoh M, Igarashi M, Fukuda H, et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes [J]. Cancer Lett, 2013, 328: 198-206.
- [5] Lo PK, Lee JS, Chen H, et al. Cytoplasmic mislocalization of overexpressed FOXF1 is associated with the malignancy and metastasis of colorectal adenocarcinomas [J]. Exp Mol Pathol, 2013, 94: 262-269.
- [6] Watson JE, Doggett NA, Albertson DG, et al. Integration of high-resolution array comparative genomic hybridization analysis of chromosome 16q with expression array data refines common regions of loss at 16q23-qter and identifies underlying candidate tumor suppressor genes in prostate cancer [J]. Oncogene, 2004, 23: 3487-3494.
- [7] Lo PK, Lee JS, Liang X, et al. Epigenetic inactivation of the potential tumor suppressor gene FOXF1 in breast cancer [J]. Cancer Res, 2010, 70: 6047-5058.
- [8] Soussi T, Iashioka C, Claustres M. et al. Locus-specific mutation databases: pitfalls and good practice based on the p53 experience [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(1): 83-90.
- [9] Zhang L, Zhang XZ. Progress of molecular marker of adenoid cystic carcinoma [J]. Modern Oncology, 2015, 23(5): 726-730. [张丽, 张晓智. 腺样囊性癌分子标志物研究新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(5): 726-730.
- [10] Jung JH, Liao JM, Zhang Q, et al. Inactivates c-Myc independently of p53 [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(3): 412-419.
- [11] Tokino T, Nakamura Y. The role of p53-target genes in human cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2000, 33: 1-6.
- [12] Lo PK, Lee JS, Sukumar S. The p53-p21WAF1 checkpoint pathway plays a protective role in preventing DNA replication induced by abrogation of FOXF1 function [J]. Cell Signal, 2012, 24: 316-324.
- [13] Tamura M, Sasaki Y, Koyama R, et al. Forkhead transcription factor FOXF1 is a novel target gene of the p53 family and regulates cancer cell migration and invasiveness. [J]. Oncogene, 2014, 33(40): 4837-4846.
- [14] Vilorio-Petit AM, Wrana JL. The TGF β -Par6 polarity pathway: linking the par complex to EMT and breast cancer progression [J]. Cell Cycle, 2010, 9(4): 623-624.
- [15] Yang J, Mami SA, Donaher JL, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis [J]. Cell, 2004, 117: 927-939.
- [16] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation [J]. Cell, 2012, 148: 349-361.
- [17] May CD, Sphyris N, Evans KW, et al. Epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: a dangerously dynamic duo in breast cancer progression [J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(1): 202.
- [18] Mulloy R, Salinas S, Philips A, et al. Activation of cyclin D1 expression by the ERK5 cascade [J]. Oncogene, 2003, 22(35): 5387-5398.
- [19] Ye M, Luo X, Li L, et al. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, induces cell-cycle arrest in G1 phase via the ERK1/2 pathway [J]. Cancer Lett, 2007, 258(2): 199-207.
- [20] Amano S, Chang YT, Fukui Y. ERK5 activation is essential for osteoclast differentiation [J]. PLoS One, 2015, 10(4): 1-10.
- [21] Antoon JW, Martin EC, Lai RS, et al. MEK5/ERK5 signaling suppresses estrogen receptor expression and promotes hormone-independent tumorigenesis [J]. PLoS One, 2013, 8

- (8):692-691.
- [22] Zuo YF, Wu YX, Wehrli B, et al. Modulation of ERK5 is a novel mechanism by which Cdc42 regulates migration of breast cancer cells[J]. *Cell Biochem*, 2015, 116(1): 124-132.
- [23] Liang Z, Xie W, Wu R, G, et al. ERK5 negatively regulates tobacco smoke-induced pulmonary epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19605-19618.
- [24] Neupane M, Clark AP, et al. MECP2 is a frequently amplified oncogene with a novel epigenetic mechanism that mimics the role of activated RAS in malignancy[J]. *Cancer Discover*, 2016, 6: 45-58.
- [25] Wang K, Liang Q, Li X, et al. MDGA2 is a novel tumour suppressor cooperating with DMAP1 in gastric cancer and is associated with disease outcome [J]. *Gut*, 2016, 65: 1619-1631.
- [26] Zhao L, Liu Y, Tong D, et al. MeCP2 promotes gastric cancer progression through regulating FOXF1/Wnt5a/ β -Catenin and MYOD1/Caspase-3 signaling pathways.[J]. *E-biomedicine*, 2017, 16: 87-100.
- [27] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1589-1597.
- [28] Wei HJ, Nickoloff JA, Chen WH, et al. FOXF1 mediates mesenchymal stem cell fusion-induced reprogramming of lung cancer cells.[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(19): 951-954.
- [29] Gialmanidis IP, Bravou V, Petrou I, et al. Expression of Bmi1, FoxF1, Nanog, and γ -catenin in relation to hedgehog signaling pathway in human non-small-cell lung cancer[J]. *Lung*, 2013, 191(5): 511-521.
- [30] Madison BB, McKenna LB, Dolson D, et al. FoxF1 and FoxL1 link hedgehog signaling and the control of epithelial proliferation in the developing stomach and intestine [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5936-5944.
- [31] Saito RA, Micke P, Paulsson J, et al. Forkhead box F1 regulates tumor-promoting properties of cancer-associated fibroblasts in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (7): 2644-2654.
- [32] Kalinichenko VV, Gusarova GA, Kim IM et al. Foxf1 haploinsufficiency reduces Notch-2 signaling during mouse lung development[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(3): 521-530.
- [33] Katoh M, Igarashi M, Fukuda H, et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328: 198-206.
- [34] Nilsson G, Kanniusjanson M. Forkhead Box F1 promotes breast cancer cell migration by upregulating lysyl oxidase and suppressing Smad2/3 signaling [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 1-12.
- [35] Jeriss JS, Sturgis CD, Rademaker AW, et al. Down-regulation of activin receptors, and Smads in high-grade breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 3783-3790.
- [36] Kirschmann DA, Seftor EA, Fong SF, et al. A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 4478-4483.
- [37] Payne SL, Fogelgren B, Hess AR, et al. Lysyl oxidase regulates breast cancer cell migration and adhesion through a hydrogen peroxide-mediated mechanism [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 429-436.
- [38] Wu C, Hu Z, He Z, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations [J]. *Nat Genet*, 2011, 43: 679-684.
- [39] Mahlapuu M, Enerback S, Carlsson P. Haploinsufficiency of the forkhead gene Foxf1, a target for sonic hedgehog signaling, causes lung and foregut malformations [J]. *Development*, 2001, 128: 2397-2406.
- [40] Yuan H, Min ZJ, Chen JH, et al. Influence of Fox M1 expression on Ras and CDK1 expressions in thyroid papillary carcinoma TPC-1 cells [J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2016, 23 (2): 172-176. [袁浩, 闵志均, 陈进宏, 等. 甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞中 FoxM1 的表达对 Ras 及 CDK1 的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2): 172-176.]
- [41] Ding Z, Fan YB. Progress on the role of FOX family genes in oncogenesis [J]. *International Journal of Surgery*, 2013, 40(10): 684-688. [丁政, 樊友本. FOX 家族基因在肿瘤形成中的作用研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2013, 40(10): 684-688.]
- [42] Wang H, Pan SY, Pang ZR, et al. Quantitative detection of APC/RASSF1A promoter methylation in the plasma of patients with cervical diseases[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 48(12): 929-934. [王宏, 潘世扬, 庞智睿, 等. 子宫颈癌和 CIN 患者血浆 APC 和 RASSF1A 基因启动子甲基化检测的意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(12): 929-934.]
- [43] Wei QQ, Yin CC, Yin M, et al. Differentiation of rat BMSCs into nucleus pulposus-like cells induced by GDF-5 and dexamethasone [J]. *Basic Medical Sciences and Clinics*, 2014, 34(8): 1037-1043. [魏强强, 殷嫦嫦, 殷明, 等. GDF-5 联合地塞米松诱导大鼠 BMSCs 向类髓样细胞转化[J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(8): 1037-1043.]