

FOXO1 基因在肿瘤中的研究进展

金 益 综述,邵钦树 审校

(浙江省人民医院,浙江 杭州 310014)

摘要:FOXO1 是 FOXO 家族的成员之一,作为转录因子,其通过翻译后修饰等方式调节下游靶基因转录,参与氧化应激、凋亡、DNA 损伤修复、细胞周期阻滞等生物学过程,与肿瘤的发生发展关系十分密切。目前研究表明 FOXO1 是一种抑癌基因,在多种类型肿瘤中表达下调,本文就 FOXO1 在各种肿瘤中作用的研究进展进行综述。

关键词:FOXO1;肿瘤

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)02-0081-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.02.B001

Research Progress in the Role of FOXO1 on Carcinoma

JIN Yi, SHAO Qin-shu

(Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

Abstract: FOXO1 gene is a transcription factor, which is a member of FOX family. It plays an important role in multiple biological processes such as oxidative stress, apoptosis, DNA damage repair, cell cycle arrest, et al. It is closely associated with tumorigenesis. Recent studies have shown that FOXO1 is a tumor suppressor, which down-regulates in many tumors. This review focuses on the research progress of FOXO1 in different kinds of carcinomas.

Subject words: FOXO1; neoplasms

转录因子作为一类可调控基因表达的重要分子,在组织器官的分化代谢等过程中起非常重要的调控作用,由于其在生物信息系统中的重要作用,而迅速成为目前的研究热点。FOXO1 转录因子属于 FOX 家族成员,目前研究表明其活性高低、亚细胞定位以及参与的信号通路与肿瘤形成有着十分密切的关系。

1 FOXO1 的结构与功能

叉头框(Forkhead box, Fox)基因即 Forkhead 广泛存在于从酵母到哺乳类的真核生物中,此名称源于果蝇的叉头突变,这种突变导致肠的前后部发育缺陷。

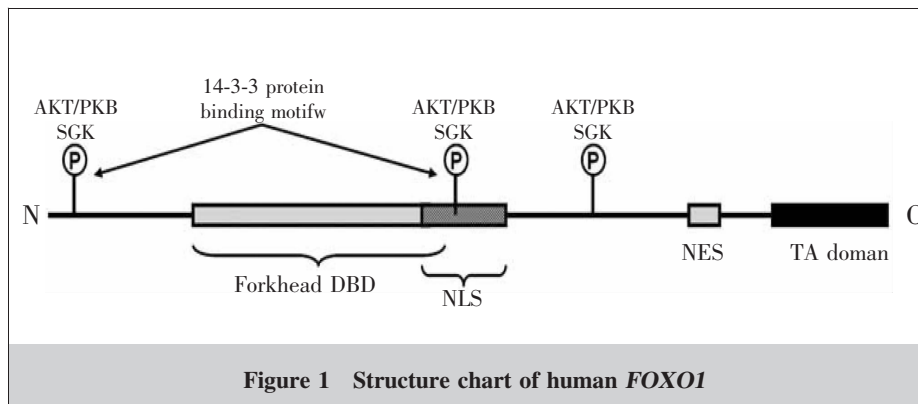
转录产物 FOX 蛋白家族是 2000 年发布并统

一命名的蛋白质家族,目前已发现该家族拥有 17 个亚家族,命名方式为:亚家族用 1 个字母表示,亚家族中的每一个蛋白质用 1 个阿拉伯数字表示:FOX+亚家族符号 N+蛋白质数字符号 X。人 FOX 蛋白缩写符号的字母均大写如 FOXA3,小鼠仅第 1 个字母大写如 Foxa3,其他脊椎动物第 1 个字母和亚家族字母大写如 FoxA3,在其后的小写字母表示的是来源于同一个复制基因的相同蛋白质如 FOXA3a、FOXA3b;FOX 蛋白家族所有成员均具有由 110 个氨基酸组成的 DNA 结合区,即 Winged Helix/Forkhead 结构域^[1];其中研究最为深入的是 FOXO 亚家族,人类首次发现 FOXO 是因为它们参与了肿瘤的染色体易位。目前已发现的哺乳动物共有 4 个 FOXO 同源基因分别为 FOXO1 (FKHR:forkhead in rhabdomyosarcoma),也称为 FOXO1a,FOXO3a(FKHR-like 1),FOXO4 (AFX:acutelymphocytic-leukaemia-1 fused gene from chromosome X) 和 FOXO6^[2],定位于不同的染色体,各自表现出独特的表达模式,并参与调解多个生物学过程,包括氧化应激、凋亡、DNA 损伤修

基金项目:浙江省自然科学基金重点项目(LZ12H16004)

通讯作者:邵钦树,教授,主任医师,硕士生导师,学士;浙江省人民医院胃肠外科,浙江省杭州市上塘路 158 号(310014);
E-mail:zhumf@hzswdx.gov.cn

收稿日期:2014-06-04



复、细胞周期阻滞、糖代谢、免疫调解等^[3];FOXO1 是其中研究较为深入的一个亚型,人 FOXO1 基因定位于 13 号染色体(13q14.1),编码的 FOXO1 蛋白含 655 个氨基酸,N 端包含 forkhead 区域(FK),同时也是 DNA 结合域,C 端包含一个富含脯氨酸和酸性的丝/苏氨酸转录激活域(transactivation domain,AD)、核定位信号肽(nuclear localization signal,NLS)、核输出序列(nuclear export sequence,NES) (Figure 1)^[4]。

Van der Horst 等^[5]采用 Northern 杂交和实时荧光定量 PCR 方法研究了 FOXO1 转录因子在人体内的分布情况,并发现 FOXO1 基因广泛分布于成人的各组织器官中,如心脏、肝脏、骨骼肌、前列腺、胃肠道、外周血白细胞等,目前生物信息学研究表明大量基因的启动子中包含 FOXO 结合位(FOXO binding sites,DBEs),当 FOXO 蛋白进入细胞核与 DNA 结合后表现出强的转录激活活性^[6],同时 FOXO 蛋白也是转录抑制因子^[7]。FOXO1 的活性在多种水平上受到调节,包括基因表达水平、翻译后修饰、蛋白质—蛋白质相互作用等,其中磷酸化/去磷酸化和乙酰化/去乙酰化修饰在调节亚细胞定位及转录活性中起主要作用^[8]。蛋白激酶 AKT/PKB,SGK 等均可磷酸化 FOXO1,磷酸化的 FOXO1 与 DNA 的亲和力下降,与 14-3-3 蛋白相互作用并转移至细胞质,从而使其转录激活作用受到抑制;另外乙酰化修饰作为磷酸化的补充在 FOXO1 的活性调节中也起重要作用,FOXO1 乙酰化可削弱结合同源 DNA 序列的能力,并能加强磷酸化从而进一步降低转录活性^[9]。FOXO1 与多条细胞信号通路相关,研究较多的是胰岛素/磷酸肌醇-3 激酶(insulin-PI3K-Akt) 信号通路,该信号通路被激活可增加细胞存活能力、促进增殖,并可导致癌变,FOXO1 是其中的重要信号分子,此

通路对 FOXO1 具有负性调控作用^[10],FOXO1 通过调控下游靶基因发挥抑制细胞生长、促进凋亡、调控细胞周期、抗过氧化损伤等多重作用^[11]。目前已知的 FOXO1 靶基因包括细胞周期调控基因如 CCND2、CDKN1A,前凋亡基因如 BIM、NOXA,氧化应激保护因子如 SOD2 等,正因为这些作用 FOXO1

参与到各种肿瘤的形成过程^[12],并作为一种肿瘤抑制因子,目前研究发现 FOXO1 在多种肿瘤中表达下调。

2 FOXO1 与肿瘤的关系

2.1 FOXO1 与前列腺癌

目前研究发现 FOXO1 在正常前列腺组织中呈现高表达,而在癌组织中活性受到抑制呈现表达下调^[13]。Dong 等^[14]研究发现在前列腺癌中 FOXO1 是一个抑癌基因且表达下调,FOXO1 可通过抑制雄激素受体信号通路而抑制癌细胞增殖并促进凋亡。Ma 等^[15]进一步证明其机制是通过 PTEN-FOXO1 轴,PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) 是一个肿瘤抑制基因,FOXO1 是它的下游基因,PTEN 能抑制 PI3K/Akt 细胞通路介导的 FOXO1 磷酸化而增强其活性,从而抑制雄激素受体信号通路。大部分前列腺癌能够发展为不依赖雄激素的疾病(androgen depletion-independent (ADI) disease) 从而使治疗失败,此时癌细胞的增殖、存活主要是依赖雄激素受体 AR^[16]。Li 等^[17]发现在前列腺癌中 AR 可通过蛋白—蛋白的相互作用抑制 FOXO1 的转录,同时也抑制它的 DNA 结合能力,使 FOXO1 的促细胞凋亡和细胞周期停滞能力下降,并且这个过程不依赖 Akt 通路;研究表明某些 microRNA 能促进肿瘤的生长,Hafliadottir 等^[18]发现在前列腺癌中 miR-96 能通过结合到 FOXO1 的 3'非编码区而抑制其转录活性,降低 FOXO1 的表达并促进肿瘤细胞的增殖;另外 Wu 等^[19,20]证明 miR-153、miR-370 可抑制 FOXO1 的转录而促进癌细胞增殖;Li 等^[21]进一步通过组织微阵列 TMA 等方法表明在前列腺癌中

FOXO1 的表达水平越低、磷酸化程度越高预示着癌细胞有更强的侵袭性。近期研究发现在前列腺癌治疗中使用的很多化疗药物都是通过 *FOXO1* 起作用的,如化疗药物他克唑(太平洋紫杉素)是通过作用于 *FOXO1* 并进一步抑制 AR 受体起到抗肿瘤作用^[22]。因此 *FOXO1* 的表达水平、磷酸化水平等在前列腺癌的发生发展以及治疗中起着重要的作用。

2.2 *FOXO1* 与乳腺癌

Mazumdar 等^[23]研究表明在乳腺癌中 *FOXO1* 的表达下调,雌激素 E2 通过抑制 *FOXO1* 促进癌细胞的增殖。Guttilla 等^[24]表明在乳腺癌中 miR-27a、miR-96、miR-182 抑制了 *FOXO1* 的表达,并发现当 *FOXO1* 活性增加时可以有效地抑制癌细胞的增殖并促进其凋亡。Silva 等^[25]研究证实在乳腺癌中 Akt 通路被激活,并磷酸化 *FOXO1* 从而抑制其活性并促进癌细胞的增生,并且癌细胞对内分泌治疗药物他莫昔芬的敏感性是通过 Akt 通路介导并改变 *FOXO1* 的亚细胞定位来调节的,目前较热门的靶向治疗曲妥单抗显著提高了 HER-2 阳性乳腺癌患者的生存率。Wu 等^[26]研究发现,曲妥单抗可以通过抑制 Akt 通路而促进 *FOXO1* 的表达,进而促进其下游的 p27 (kip1) 即周期素依赖性激酶抑制蛋白的表达而抑制肿瘤细胞。乳腺癌多药耐药基因 *MDR* 的表达是导致癌细胞对化疗药物耐药的原因之一^[27]。Han 等^[28]发现在乳腺癌中,*FOXO1* 可以促进 *MDR1* 的转录及表达,另外 Choi 等^[29]也证明在他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞中 SIRT1/*FOXO1* 细胞通路被激活,*FOXO1* 去乙酰化而表达上调、活性增加,并使 MRP2 (multidrug resistance protein 2) 的表达增加而导致癌细胞的耐药,因此 *FOXO1* 有望成为克服乳腺癌化疗中出现耐药问题的新靶点;另外 Kim 等^[30]发现 Akt 通路的激活及 *FOXO1* 的磷酸化可以作为乳腺增生组织有癌变倾向的早期生物学标志物,因此 *FOXO1* 的表达水平、亚细胞定位等与乳腺癌的发生发展及治疗均有着非常高的相关性。

2.3 *FOXO1* 与肝癌

研究发现,在多种癌症中存在谷氨酰盐信号通路的激活,该通路被激活后可导致谷氨酰盐的释放,通过谷氨酰盐受体介导可促进癌细胞的增殖^[31]。Yamaguchi 等^[32]研究表明在肝癌细胞中也存在谷氨酰盐受体的过度表达,并进一步发现其机理是通过

抑制 *FOXO1* 进而导致下游靶基因 *TXNIP* (一种抑癌基因)的表达下调,从而促进肝癌细胞增生,而谷氨酰盐受体抑制剂 MK-801 能够抑制以上作用,在经 MK-801 作用的肝癌细胞中 *FOXO1* 的表达上调并抑制癌细胞增殖。*Aurora-A* 是一种癌基因,研究发现其在多种肿瘤中异常表达包括肝癌中^[33]。Lee 等^[34]在肝癌细胞中利用 RNAi 技术抑制 *Aurora-A* 的表达后发现 *FOXO1* 的转录活性增加并使癌细胞停滞在细胞周期的 G₂/M 阶段,从而抑制癌细胞增生。Xu 等^[35]发现 miR-96 在肝癌中表达明显上调,能促进癌细胞的增殖、转移,并表明其机理是通过抑制 *FOXO1* 的活性,在肝癌细胞中抑制 miR-96 可以使 *FOXO1* 转录增加并抑制癌细胞的增殖,因此 *FOXO1* 对肝癌的发生发展有着非常重要的作用。

2.4 *FOXO1* 与结肠癌

Khaleghpour 等^[36]发现在结肠癌中 PI3K/Akt 通路被激活,并磷酸化 *FOXO1* 使其表达下调而促进肿瘤的发生发展。Agostini 等^[37]进一步证明在结肠癌中 *FOXO1* 是一个抑癌基因,其表达下调在结肠癌的形成中是一个早期事件。研究发现细胞的自我吞噬作用在细胞的成熟、周期调节等方面起重要作用,并能抑制肿瘤的发生发展^[38]。Zhao 等^[39]发现了 *FOXO1* 的另一个抗肿瘤机制,在结肠癌中 *FOXO1* 被乙酰化并转移至细胞质中,胞质中的 *FOXO1* 能够促进细胞的自我吞噬作用而起到抗肿瘤作用。Abdelnour-berchtold 等^[40]研究发现,雷帕霉素在结肠癌中具有抗肿瘤作用,但临床上单独使用化疗效果并不理想,原因是雷帕霉素在抗肿瘤的同时能激活 PI3K/Akt 通路,并使 *FOXO1* 磷酸化导致其活性下降而促进肿瘤细胞的增殖,这种作用抵消了雷帕霉素的抗肿瘤效果,因此在使用雷帕霉素时需同时联用其他药物如厄洛替尼(一种表皮生长因子抑制剂),其与雷帕霉素不但具有协同抗肿瘤作用,同时还能抑制雷帕霉素引起的 *FOXO1* 磷酸化,从而更有效地抑制肿瘤细胞。由此可知,*FOXO1* 在结肠癌的形成及发展中起重要作用,并有望为结肠癌的治疗提供新的靶点。

2.5 *FOXO1* 与胃癌

Kim 等^[41]首次对 *FOXO1* 的表达与胃癌的关系作了报道,他们通过实验推断 *FOXO1* 在胃癌中的作用是介导细胞周期停滞,并表明 *FOXO1* 的磷酸化在胃癌的形成中是早发、频发事件,磷酸化 *FOXO1*

的表达在胃癌中的生物学意义取决于癌细胞的组织学类型,在早期无淋巴结转移的胃癌患者中,磷酸化FOXO1表达的患者有着更好的生存率,提示其可作为早期胃癌的一项预后指标。周英姿等^[42]报道FOXO1与胃癌细胞分化程度相关,肿瘤分化程度越低,FOXO1的表达也越低。Furuyama等^[43]通过敲除大鼠FOXO1基因证明其对血管形成起关键作用,而Kim等^[44]则首次发现在人胃癌中FOXO1可以通过PI3K/Akt-FOXO1通路磷酸化而促进胃癌血管生成。某些microRNA也能促进胃癌的发生,Fan等^[45]研究发现在胃癌中miR-370的表达上调并通过抑制FOXO1而促进肿瘤细胞的增生,当FOXO1在胃癌中呈现高表达时可以抑制癌细胞的增殖;而Li等^[46]也发现胃癌中miR-107表达上调且通过抑制FOXO1的表达而促进肿瘤增殖、转移,并进一步认为在胃癌中FOXO1表达下调的机制是由microRNA调控引起的。由此可见FOXO1在胃癌中有着重要的作用,进一步了解其在胃癌形成、发展过程中的作用及机理,有望为胃癌的诊治提供新的诊疗策略。

此外,FOXO1还与食管癌^[47]、横纹肌肉瘤^[48]、淋巴瘤^[49]、子宫内膜癌^[50]等多种肿瘤有着密切的关系,同时研究也发现FOXO1能够调控糖原合成和糖代谢分解,因而目前已成为糖尿病治疗中的一个靶点;另外FOXO1也能影响脂肪代谢。因此,深入研究FOXO1及其作用机理将有助于我们更好地了解肿瘤的发生发展机制并为治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Kaestner KH, Knochel W, Martinez DE. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(2): 142-146.
- [2] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Clever cancer strategies with FoxO transcription factors [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(24): 3829-3839.
- [3] Roy SK, Srivastava RK, Shankar S. Inhibition of PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways causes activation of FOXO transcription factor, leading to cell cycle arrest and apoptosis in pancreatic cancer [J]. *J Mol Signal*, 2010, 5: 10.
- [4] Obsil T, Obsilova V. Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors [J]. *Oncogene*, 2008, 27(16): 2263-2275.
- [5] Van der Horst A, Burgering BM. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(6): 440-450.
- [6] Xuan Z, Zhang MQ. From worm to human: bioinformatics approaches to identify FOXO target genes [J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(1): 209-215.
- [7] Ramaswamy S, Nakamura N, Sansal I, et al. A novel mechanism of gene regulation and tumor suppression by the transcription factor FKHR [J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(1): 81-91.
- [8] Vogt PK, Jiang H, Aoki M. Triple layer control: phosphorylation, acetylation and ubiquitination of FOXO proteins [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(7): 908-913.
- [9] Matsuzaki H, Daitoku H, Hatta M, et al. Acetylation of FoxO1 alters its DNA-binding ability and sensitivity to phosphorylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(32): 11278-11283.
- [10] Biggs WH 3rd, Meisenhelder J, Hunter T, et al. Protein kinase B/Akt-mediated phosphorylation promotes nuclear exclusion of the winged helix transcription factor FKHR1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(13): 7421-7426.
- [11] Coffey PJ, Burgering BM. Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(11): 889-899.
- [12] Katoh M, Igarashi M, Fukuda H, et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2): 198-206.
- [13] Modur V, Nagarajan R, Evers BM, et al. FOXO proteins regulate tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand expression. Implications for PTEN mutation in prostate cancer [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(49): 47928-47937.
- [14] Dong XY, Chen C, Sun X, et al. FOXO1A is a candidate for the 13q14 tumor suppressor gene inhibiting androgen receptor signaling in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(14): 6998-7006.
- [15] Ma Q, Fu W, Li P, et al. FoxO1 mediates PTEN suppression of androgen receptor N- and C-terminal interactions and coactivator recruitment [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(2): 213-225.
- [16] Roy-burman P, Tindall DJ, Robins DM, et al. Androgens and prostate cancer: are the descriptors valid? [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(1): 4-5.
- [17] Li P, Lee H, Guo S, et al. AKT-independent protection of prostate cancer cells from apoptosis mediated through complex formation between the androgen receptor and FKHR [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 104-118.
- [18] Hafliadottir BS, Larne O, Martin M, et al. Upregulation of miR-96 enhances cellular proliferation of prostate cancer cells through FOXO1 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72400.
- [19] Wu Z, He B, He J, et al. Upregulation of miR-153 promotes cell proliferation via downregulation of the PTEN tumor suppressor gene in human prostate cancer [J]. *Prostate*, 2013, 73(6): 596-604.
- [20] Wu Z, Sun H, Zeng W, et al. Upregulation of MicroRNA-370 induces proliferation in human prostate cancer cells by downregulating the transcription factor FOXO1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45825.
- [21] Li R, Erdamar S, Dai H, et al. Forkhead protein FKHR

- and its phosphorylated form p-FKHR in human prostate cancer[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(10): 1501–1507.
- [22] Gan L, Chen S, Wang Y, et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21): 8386–8394.
- [23] Mazumdar A, Kumar R. Estrogen regulation of Pak1 and FKHR pathways in breast cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2003, 535(1–3): 6–10.
- [24] Guttilla IK, White BA. Coordinate regulation of FOXO1 by miR-27a, miR-96, and miR-182 in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(35): 23204–23216.
- [25] Silva J, Cavazos DA, Donzis E, et al. Akt-induced tamoxifen resistance is associated with altered FKHR regulation[J]. *Cancer Invest*, 2007, 25(7): 569–573.
- [26] Wu Y, Shang X, Sarkissyan M, et al. FOXO1A is a target for HER2-overexpressing breast tumors[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13): 5475–5485.
- [27] Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 48–58.
- [28] Han CY, Cho KB, Choi HS, et al. Role of FoxO1 activation in MDR1 expression in adriamycin-resistant breast cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(9): 1837–1844.
- [29] Choi HK, Cho KB, Phuong NT, et al. SIRT1-mediated FoxO1 deacetylation is essential for multidrug resistance-associated protein 2 expression in tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(7): 2517–2527.
- [30] Kim SH, Miller FR, Tait L, et al. Proteomic and phosphoproteomic alterations in benign, premalignant and tumor human breast epithelial cells and xenograft lesions: biomarkers of progression[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(12): 2813–2828.
- [31] Seidlitz EP, Sharma MK, Saikali Z, et al. Cancer cell lines release glutamate into the extracellular environment [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(7): 781–787.
- [32] Yamaguchi F, Hirata Y, Akram H, et al. FOXO/TXNIP pathway is involved in the suppression of hepatocellular carcinoma growth by glutamate antagonist MK-801 [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 468.
- [33] Jeng YM, Peng SY, Lin CY, et al. Overexpression and amplification of Aurora-A in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(6): 2065–2071.
- [34] Lee SY, Lee GR, Woo DH, et al. Depletion of Aurora A leads to upregulation of FoxO1 to induce cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(1): 67–75.
- [35] Xu D, He X, Chang Y, et al. Inhibition of miR-96 expression reduces cell proliferation and clonogenicity of HepG2 hepatoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 653–661.
- [36] Khaleghpour K, Li Y, Banville D, et al. Involvement of the PI3-kinase signaling pathway in progression of colon adenocarcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(2): 241–248.
- [37] Agostini M, Bedin C, Pucciarelli S, et al. APC I1307K mutations and forkhead box gene (FOXO1A): another piece of an interesting correlation [J]. *Int J Biol Markers*, 2012, 27(1): 13–19.
- [38] Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(11): 1367–1381.
- [39] Zhao Y, Yang J, Liao W, et al. Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(7): 665–675.
- [40] Abdelnour-berchtold E, Cerantola Y, Roulin D, et al. Rapamycin-mediated FOXO1 inactivation reduces the anticancer efficacy of rapamycin[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(3): 799–804.
- [41] Kim JH, Kim MK, Lee HE, et al. Constitutive phosphorylation of the FOXO1A transcription factor as a prognostic variable in gastric cancer[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(8): 835–842.
- [42] Zhou YZ, Zhang YY, Gui L, et al. Significance and expression of FOXO1A and FLASH in human gastric carcinoma [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2010, 37(6): 123–128. [周英姿, 张友元, 桂律, 等. FOXO1A 及 FLASH 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(6): 123–128.]
- [43] Furuyama T, Kitayama K, Shimoda Y, et al. Abnormal angiogenesis in Foxo1 (Fkhr)-deficient mice[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34741–34749.
- [44] Kim SY, Yoon J, Ko YS, et al. Constitutive phosphorylation of the FOXO1 transcription factor in gastric cancer cells correlates with microvessel area and the expressions of angiogenesis-related molecules[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 264.
- [45] Fan C, Liu S, Zhao Y, et al. Upregulation of miR-370 contributes to the progression of gastric carcinoma via suppression of FOXO1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(6): 521–526.
- [46] Li F, Liu B, Gao Y, et al. Upregulation of MicroRNA-107 induces proliferation in human gastric cancer cells by targeting the transcription factor FOXO1[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(4): 538–544.
- [47] Beales IL, Ogunwobi O, Cameron E, et al. Activation of Akt is increased in the dysplasia-carcinoma sequence in Barrett's oesophagus and contributes to increased proliferation and inhibition of apoptosis: a histopathological and functional study[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 97.
- [48] Jothi M, Mal M, Keller C, et al. Small molecule inhibition of PAX3-FOXO1 through AKT activation suppresses malignant phenotypes of alveolar rhabdomyosarcoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12): 2663–2674.
- [49] Xie L, Ushmorov A, Leithausen F, et al. FOXO1 is a tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3503–3511.
- [50] Goto T, Takano M, Albergaria A, et al. Mechanism and functional consequences of loss of FOXO1 expression in endometrioid endometrial cancer cells[J]. *Oncogene*, 2008, 27(1): 9–19.