

c-Myc 在宫颈癌中的分子机制的研究进展

沐超, 成莹, 王晓露, 阮颖, 孙佳佳, 胡新荣

(广东医科大学基础医学院, 广东 东莞 523000)

摘要: c-Myc 是一种促癌基因, 在宫颈癌中表达异常活跃。导致 c-Myc 表达升高的主要分子机制有 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt 和 ERK 三条信号通路, 以及某些非编码 RNA。其他潜在的信号通路还包括 NF- κ B 和 Notch。这些信号通路相互交叉, 共同构成了调控 c-Myc 表达的复杂网络。c-Myc 驱动了宫颈癌的发生发展, 是重要的分子靶点。提高对 c-Myc 在宫颈癌中分子机制的认识有助于为宫颈癌的研究提供新的思路, 从而达到有效治疗的目的。全文对近年来 c-Myc 在宫颈癌中的分子机制的研究进展进行综述。

关键词: 宫颈癌; c-Myc; 分子机制

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)11-0961-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.11.B012

Advances on Molecular Mechanisms of c-Myc in Cervical Cancer

MU Chao, CHENG Ying, WANG Xiao-lu, RUAN Ying, SUN Jia-jia, HU Xin-rong

(School of Basic Medical Science, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, China)

Abstract: The expression of oncogene c-Myc is up-regulated in cervical cancer mainly through Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt and ERK signaling pathways, or by some non-coding RNAs, other potential mechanisms included the NF- κ B and Notch signaling pathway. These pathways intersected with each other to form a complex network to regulate the c-Myc, which is an important molecular target driving the occurrence and development of cervical cancer. Understanding the molecular mechanisms of c-Myc in cervical cancer may provide some new ideas for effective treatment of cervical cancer. This article reviews the recent research progress on the molecular mechanisms of c-Myc in cervical cancer.

Subject words: c-Myc; cervical cancer; molecular mechanisms

c-Myc 基因位于人染色体 8q24 区域, 是一种早期细胞内信号诱导表达的基因^[1]。在正常情况下, 受有丝分裂原和生长抑制信号的调控, c-Myc 处于低表达水平, 发挥着维持细胞正常生命活动的作用。当高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染宫颈细胞后, 病毒癌基因会通过基因整合使 c-Myc 发生扩增或特异性重排, 导致细胞高表达 c-Myc 蛋白, 促进了宫颈癌的形成和发展^[2]。不仅如此, 一些信号通路的异常激活也会使 c-Myc 表达失控。因此, 为了深入认识 c-Myc, 本文综述近年来 c-Myc 在宫颈癌中的分子机制的研究进展。

通信作者: 胡新荣, 教授, 博士研究生导师, 博士后; 广东医科大学基础医学院, 广东省东莞市松山湖科技产业园区新城大道 1 号 (523000); E-mail: huxinrong@163.com

收稿日期: 2021-06-23; **修回日期:** 2021-07-28

1 c-Myc 在宫颈癌中的主要分子机制

1.1 Wnt/ β -catenin/c-Myc 信号通路

Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路是一条在进化上高度保守的通路, 在体内参与了胚胎发育、干细胞再生、细胞生存等重要的生理过程。在多种癌症中, Wnt/ β -catenin 通路信号增强, 诱导肿瘤细胞增殖、转移以及上皮间质转化等恶性发展, 并且还诱导肿瘤细胞对放化疗耐受^[3]。Wnt/ β -catenin 是经典的 Wnt 信号通路, 与宫颈癌的形成和进展密切相关。当 Wnt 配体与细胞膜表面的卷曲蛋白 (frizzled, Fzd) 家族受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6) 结合后, Wnt/ β -

catenin 通路就被开启。接着,LRP5、LRP6 被酪蛋白激酶 1(casein kinase 1,CK1)和糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β ,GSK3 β)磷酸化,并招募蓬乱蛋白(dishevelled,Dsh)到细胞膜上与 Fzd 结合。然后,轴蛋白(Axin)与磷酸化的 LRP5、LRP6 和 Dsh-Fzd 复合体结合,导致 β -catenin 不被酶复合物磷酸化,从而免遭蛋白酶的水解。 β -catenin 在细胞质中稳定并蓄积后易位进入细胞核,通过与细胞核内的转录因子 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor,TCF/LEF)、B 细胞淋巴瘤因子 9/Legless 蛋白 (B-cell Lymphoma-9/legless,BCL9/LGS)和 Pygopus 蛋白结合,共同形成转录激活复合物,激活下游靶基因 *c-Myc* 转录。相反,如果无 Wnt 配体或者受体被阻断,Wnt/ β -catenin 信号通路就处于关闭状态。此时,GSK3 β 不能磷酸化 LRP5、LRP6,反而与胞质中的结肠腺瘤性息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli,APC)、Dsh、Axin 和 CK1 形成破坏复合体,导致 β -catenin 被蛋白酶降解^[4-6]。许多因子能通过 Wnt/ β -catenin 通路影响 *c-Myc* 的表达,进而调控宫颈癌的生物学行为。这些因子可以被分为激活因子和抑制因子。激活因子有核受体 0 亚家族 B 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 0 group B member 1,NR0B1,即 DAX1)^[7]、S100 钙结合蛋白 A11 (S100 calcium binding protein A11,S100A11)^[8]、驱动蛋白家族成员 18B(kinesin family member 18B,KIF18B)^[9]、富含半胱氨酸的肠道蛋白 1(cysteine-rich intestinal protein 1,CRIP1)^[10]、非活性菱形蛋白 1/2 (inactive rhomboid protein 1/2,iRhom1/2)^[11] 和软骨细胞差异表达蛋白(differentiated embryonic chondrocyte gene 1,DEC1)^[12];抑制因子有脂肪钙黏蛋白超家族成员 1(fat cadherin superfamily member 1,FAT1)^[13] 和叉头框转录因子 F2 (forkhead box F2,FOXF2)^[14]。最新研究表明,在宫颈组织癌变过程中,Piwi2 蛋白能够通过激活 Wnt/ β -catenin 通路、增强 *c-Myc* 转录,使体细胞被重新编程为肿瘤起始细胞(tumor-initiating cells,TICs),表明 *c-Myc* 能够作为一种重编程因子,维持由 Piwi2 重编程的 TICs 的干性和化疗抗性^[15]。另外一项研究显示:人类婆罗双树样基因-4 (sal-like 4,SALL4),一种具有锌指结构的转录因子,驱动宫颈癌发展的作用一部分是通过与 CTNNB1 基因启动子直接结合并激活 CTNNB1 来介导,另一

部分可能是其直接促进 β -catenin 表达^[16],但后者的分子机制还有待于进一步研究。此外,核仁纺锤体相关蛋白 1 作用在宫颈癌中也涉及了 Wnt/ β -catenin 信号通路,但其影响作用是致癌还是抑癌作用目前尚不清楚^[17-18]。综上,GSK3 β 决定了 β -catenin 是否能够逃脱蛋白的水解,在 Wnt/ β -catenin 通路的信号转导过程中发挥着关键的作用, β -catenin 在胞质中蓄积后进入细胞核是诱导 *c-Myc* 高表达的重要过程。

1.2 PI3K/Akt/c-Myc 信号通路

在宫颈癌中,除了 Wnt/ β -catenin 通路被识别出来,磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB),即 Akt 信号通路也被识别出来。表皮生长因子配体(如前列腺素 E2)与受体结合后通过激活 PI3K/Akt 信号通路,导致 GSK3 β 失活,从而间接稳定 β -catenin;或者通过直接激活 β -catenin 的方式,激活 TCF/LEF 转录激活复合物,导致 *c-Myc* 转录增强^[19-20]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin,mTOR) 是 Akt 下游靶分子之一,它存在于 mTORC1 和 mTORC2 两个复合体中。mTORC1 能够磷酸化真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1,4E-BP1),使 4E-BP1 与真核细胞翻译起始因子 4E 分离,从而导致 *c-Myc* mRNA 被翻译为蛋白。另一复合体 mTORC2 则在一个反馈回路中再次激活 Akt^[21-23]。信号转导与转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3,STAT3) 是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路下游的转录因子,其通过激活靶基因 *c-Myc* 和 *MMP9* 来诱导癌细胞的增殖和侵袭。靶向抑制 STAT3 能够有效地抑制 *c-Myc* 的表达^[24]。另一个 STAT 家族成员,STAT5 可能也参与对 *c-Myc* 的调控^[25]。受体酪氨酸激酶 B 是脑源性神经营养因子的特异性受体,Yuan 等^[26]发现在耐受失巢凋亡的宫颈癌细胞中,脑源性神经营养因子/受体酪氨酸激酶 B 轴能够通过 PI3K/Akt 信号通路使 *c-Myc* 表达升高,从而增强肿瘤细胞的增殖活性。此外,叉头框转录因子 C1(forkhead box C1,FOXC1)^[27]、星形细胞上调基因-1(astrocyte-elevated gene-1,AEG-1)^[28]以及 γ -神经突触核蛋白(synuclein- γ ,SNCG)^[29]调控 *c-Myc* 的表达经证明都是通过 PI3K/Akt 信号通路实现的。因此,PI3K/Akt 通路信号的失调也是导致 *c-Myc* 异常

表达的重要原因。

1.3 ERK/c-Myc 信号通路

PDZ 连接激酶(PDZ-binding kinase, PBK)是一种新型丝—苏氨酸激酶,属于丝裂原活化蛋白激酶激酶家族成员,在宫颈癌中高表达^[30]。PBK 通过磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2) 促进 c-Myc 的表达以及稳定,从而导致宫颈癌细胞出现恶性增殖、转移和顺铂耐药^[31]。HPV 主要传播途径为性传播。Guo 等^[32]发现精浆是 HPV 的协同危险因素,精浆中主要发挥促癌作用的成分可能是前列腺素。在 HeLa 细胞中,精浆能够激活细胞外信号调节蛋白激酶信号通路使 c-Myc、MMP9 表达水平升高,从而促进宫颈癌细胞增殖和侵袭。

2 c-Myc 在宫颈癌中的潜在分子机制

NF- κ B 是一种癌症相关的转录因子,能够促进肿瘤生长、拮抗细胞凋亡,而在某些情况下,NF- κ B 可以作为肿瘤抑制因子,抑制肿瘤生长和促进细胞凋亡^[33]。近期研究发现,抑制 NF- κ B 信号通路、阻止 NF- κ B 的核定位能够降低 c-Myc 的表达^[34-35]。研究表明 NF- κ B 不是一种独立发挥功能的因子,其在宫颈癌中调控 c-Myc 的分子机制还有待更多的研究来明确。Notch 信号通路是一条高度保守的通路,在多种癌症中异常表达并参与癌症的进展。在宫颈癌中,Notch 信号的激活能够通过减少 c-Myc 的表达来抑制肿瘤的生长,但是具体的机制尚不清楚,可能与核受体 NR4A2 信号有关^[36]。

3 调控 c-Myc 表达的相关非编码 RNA

3.1 微小 RNA

微小 RNA(microRNA, miR)是一类长约 18~25 nt 的短链非编码 RNA,在基因调控中发挥着重要的作用。在人类癌症中,失调的 miR 通过与目的 mRNA 的 3'-UTR 结合,发挥着促癌或抑癌的作用^[37]。在宫颈癌中,许多 miR 能够调节肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等生物学行为。例如:miR-216b 通过靶向结合叉头框转录因子 M1 (forkhead box M1, FoxM1)的

mRNA 来抑制 FoxM1 的表达,从而降低 β -catenin 的核定位和转录活性,导致 c-Myc 基因沉默^[38]。miR-29a-3p 与 Smad 核内相关蛋白 1(Smad nuclear interacting protein 1, SNIP1)mRNA 的 3'-UTR 有直接结合的位点,能够抑制 SNIP1 表达,从而下调 c-Myc,导致宫颈癌细胞的迁移和增殖能力降低^[39]。miR-22 是一种肿瘤抑制因子,能够与 MYC 结合蛋白 mRNA 相结合,过表达的 miR-22 能够抑制宫颈癌细胞的 MYC 结合蛋白,改变 c-Myc 的活性^[37]。与 miR-22 相反,miR-21 在宫颈癌中发挥着促癌的作用。miR-21 抑制剂能够通过上调磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN) 和程序性细胞死亡分子 4(programmed cell death 4, PDCD4)来抑制 c-Myc 的表达,从而使宫颈癌细胞发生凋亡^[40]。在宫颈癌组织和细胞系中,miR-758 低表达,其通过直接靶向高迁移率族蛋白 3(high mobility group box 3, HMGB3)负向调控 Wnt/ β -catenin 信号而抑制肿瘤细胞的增殖^[41-42]。miR-143 也能通过下调 c-Myc 的表达提高宫颈癌细胞对顺铂的敏感性^[43]。此外,miR-664 在宫颈癌中表达下调,过表达 miR-664 能够使 c-Myc 表达降低,从而抑制细胞增殖并诱导凋亡^[44]。c-Kit 是 miR-664 的直接靶点,并且能够通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来介导卵巢癌的发生^[45]。由此可推测,在宫颈癌中,miR-664 可能靶向 c-Kit 后通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控了 c-Myc 表达。

3.2 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的长度超过 200 nt,在体内具有多种多样的调节功能,如调控基因表达、翻译后修饰等^[46]。在肿瘤中,lncRNA 能够维持细胞基因组的稳定性、干扰肿瘤抑制因子、阻止细胞凋亡以及使复制无限化^[47]。大部分 lncRNA 可以促进肿瘤的生长和转移,少数 lncRNA 发挥着抑癌的效应^[48]。最新研究发现,lncRNA 酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 1 反义 RNA1 (tyrosine protein kinase transmembrane receptor 1 antisense RNA 1, ROR1-AS1)在宫颈癌中表达增加,其通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路、促进 c-Myc 表达来显示其致癌的功能^[49]。这与 lncRNA 前列腺癌相关转录物 6 (prostate cancer-associated transcript 6, PCAT6)^[50]、钙调素样蛋白 3 反义 RNA1 (calmodulin-like protein 3 antisense RNA 1, CALML3-AS1)^[51]调控宫颈癌细胞

增殖和转移的机制相仿。除此之外,在宫颈癌中,表观遗传修饰(特别是 DNA 甲基化)在 c-Myc 的转录调控中也发挥了作用。例如,SOX21 反义 RNA1 (SOX21 antisense RNA 1, SOX21-AS1) 基因启动子的低甲基化可以提高 lncRNA SOX21-AS1 的表达水平,进而促进 β -catenin 和 c-Myc 表达^[52]。

4 小 结

c-Myc 在宫颈癌中异常高表达,不仅可以作为一种原发性癌蛋白,促进肿瘤的恶性发展,也可以作为一种转录因子,调控其他癌基因的表达。Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt 和 ERK 是导致 c-Myc 在宫颈癌中表达升高的主要信号通路,GSK3 β 和 β -catenin 发挥了重要的作用。其他调控 c-Myc 的机制有 NF- κ B、Notch 信号通路以及许多非编码 RNA。这些分子相互交织,共同构成了复杂的信号传导网络。

在临床意义上,从宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I 级到 III 级,再到侵袭性宫颈癌,c-Myc 阳性表达率逐级升高,并在化疗后出现降低^[53]。c-Myc 表达增加与肿瘤分化和 FIGO 分期相关^[54]。因此,c-Myc 表达升高促进了宫颈癌的发生发展,检测 c-Myc 水平有助于监测宫颈癌患者的病情进展。目前检测 c-Myc 蛋白主要在术后标本中通过免疫组化的方法进行。有研究者提出用抗 c-Myc 的血清自身抗体作为宫颈癌早期检测的潜在标志物,但抗 c-Myc 抗体的水平在正常宫颈组织、CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌各组之间的差异无统计学意义^[55],原因可能是 c-Myc 蛋白主要在细胞核和细胞质中发挥作用,不倾向于被胞吐在细胞外发挥效应,并且过表达后也似乎不会被排出到细胞外。因此,c-Myc 可能不适合于血清学检测。除此之外,c-Myc 是否具备独立于 FIGO 分期的预后评估价值目前尚不明确,需要在更多的随访病例中进一步研究。

综上所述,在宫颈癌中,c-Myc 表达升高受到了多条信号通路和多种非编码 RNA 的调控,具有重要的靶点价值。尽管目前证据表明血清学不适用于检测 c-Myc,但是能否从外泌体中寻找某些线索值得进一步探究。希望在未来,c-Myc 能够被简易检测并且成为诊断宫颈早期病变、监测病情进展的辅助

工具,为临床的治疗决策提供帮助。

参考文献:

- [1] Ji W, Lou W, Hong Z, et al. Genomic amplification of HPV, h-TERC and c-MYC in liquid-based cytological specimens for screening of cervical intraepithelial neoplasia and cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 2099–2106.
- [2] Katzenellenbogen R. Telomerase induction in HPV infection and oncogenesis[J]. *Viruses*, 2017, 9(7): 180.
- [3] Zhang J, Si J, Gan L, et al. Inhibition of Wnt signalling pathway by XAV939 enhances radiosensitivity in human cervical cancer HeLa cells[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 479–487.
- [4] Chang YH, Chu TY, Ding DC. WNT/ β -catenin signaling pathway regulates non-tumorigenesis of human embryonic stem cells co-cultured with human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41913.
- [5] Dai B, Yu R, Fan M, et al. HMQ-T-F2 suppresses migration of the human cervical cancer HeLa cells by reversing EMT via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1451–1458.
- [6] Ghoshal A, Ghosh SS. Antagonizing canonical Wnt signaling pathway by recombinant human sFRP4 purified from *E. coli* and its implications in cancer therapy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 418(1–2): 119–135.
- [7] Liu XF, Li XY, Zheng PS, et al. DAX1 promotes cervical cancer cell growth and tumorigenicity through activation of Wnt/ β -catenin pathway via GSK3 β [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 339.
- [8] Meng M, Sang L, Wang X. S100 calcium binding protein A11 (S100A11) promotes the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells, and activates Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8675–8685.
- [9] Wu Y, Wang A, Zhu B, et al. KIF18B promotes tumor progression through activating the Wnt/ β -catenin pathway in cervical cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1707–1720.
- [10] Zhang LZ, Huang LY, Huang AL, et al. CRIP1 promotes cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 207: 420–427.
- [11] Xu Q, Chen C, Liu B, et al. Association of iRhom1 and iRhom2 expression with prognosis in patients with cervical cancer and possible signaling pathways[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(1): 41–54.
- [12] Sato F, Bhawal UK, Sugiyama N, et al. Potential role of DEC1 in cervical cancer cells involving overexpression

- and apoptosis[J]. *Clocks Sleep*, 2020, 2(1):26–38.
- [13] Chen M, Sun X, Wang Y, et al. FAT1 inhibits the proliferation and metastasis of cervical cancer cells by binding β -catenin[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(10):3807–3818.
 - [14] Zhang J, Zhang C, Sang L, et al. FOXF2 inhibits proliferation, migration, and invasion of HeLa cells by regulating Wnt signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5):BSR20180747.
 - [15] Feng D, Yan K, Liang H, et al. CBP-mediated Wnt3a/ β -catenin signaling promotes cervical oncogenesis initiated by Piwil2[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1):1–11.
 - [16] Chen M, Li L, Zheng PS. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/ β -catenin pathway via CTNNB1[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9):2794–2805.
 - [17] Liu Z, Guan C, Lu C, et al. High NUSAP1 expression predicts poor prognosis in colon cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(7):968–973.
 - [18] Xie Q, Yang W, Zhang M, et al. Decreased expression of NUSAP1 predicts poor overall survival in cervical cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(10):2852–2863.
 - [19] Parida S, Pal I, Parekh A, et al. GW627368X inhibits proliferation and induces apoptosis in cervical cancer by interfering with EP4/EGFR interactive signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(3):e2154.
 - [20] Cui FM, Sun XJ, Huang CC, et al. Inhibition of c-Myc expression accounts for an increase in the number of multinucleated cells in human cervical epithelial cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3):2878–2886.
 - [21] Chen L, Wang H. eIF4E is a critical regulator of human papillomavirus(HPV)-immortalized cervical epithelial(H8) cell growth induced by nicotine[J]. *Toxicology*, 2019, 419:1–10.
 - [22] Shen P, Reineke LC, Knutsen E, et al. Metformin blocks MYC protein synthesis in colorectal cancer via mTOR-4EBP-eIF4E and MNK1-eIF4G-eIF4E signaling[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(11):1856–1870.
 - [23] Xi C, Wang L, Yu J, et al. Inhibition of eukaryotic translation initiation factor 4E is effective against chemo-resistance in colon and cervical cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2286–2292.
 - [24] Hong JY, Chung KS, Shin JS, et al. The anti-proliferative activity of the hybrid TMS-TMF-4f compound against human cervical cancer involves apoptosis mediated by STAT3 inactivation[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(12):1927.
 - [25] Chen Y, Han L, Bai L, et al. Trichosanthin inhibits the proliferation of cervical cancer cells and downregulates STAT-5/C-myc signaling pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4):632–638.
 - [26] Yuan Y, Ye HQ, Ren QC. Proliferative role of BDNF/TrkB signaling is associated with anoikis resistance in cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2):621–634.
 - [27] Wang L, Chai L, Ji Q, et al. Forkhead box protein C1 promotes cell proliferation and invasion in human cervical cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4392–4398.
 - [28] Long M, Lin F, Wang X, et al. Adenovirus-mediated anti-AEG-1 ScFv expression driven by stathmin promoter inhibits tumor growth in cervical cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:79.
 - [29] Zhang C, Gu L, Li X, et al. Silencing of synuclein- γ inhibits human cervical cancer through the AKT signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:49.
 - [30] Gao T, Hu Q, Hu X, et al. Novel selective TOPK inhibitor SKLB-C05 inhibits colorectal carcinoma growth and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 445:11–23.
 - [31] Ma H, Han F, Yan X, et al. PBK promotes aggressive phenotypes of cervical cancer through ERK/c-Myc signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4):2767–2781.
 - [32] Guo ZQ, Zhang DD, Pang L, et al. Semen affects the biological behavior of HeLa cells by altering ERK signaling [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(4):915–923.
 - [33] Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, et al. The role of nuclear factor-kappa B signaling in human cervical cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120:141–150.
 - [34] Huang RZ, Jin L, Wang CG, et al. A pentacyclic triterpene derivative possessing polyhydroxyl ring A suppresses growth of HeLa cells by reactive oxygen species-dependent NF- κ B pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 838:157–169.
 - [35] Chi R, Watt P, Wei W, et al. Inhibition of Kpn β 1 mediated nuclear import enhances cisplatin chemosensitivity in cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):106.
 - [36] Sun L, Liu M, Sun G, et al. Notch signaling activation in cervical cancer cells induces cell growth arrest with the involvement of the nuclear receptor NR4A2[J]. *J Cancer*, 2016, 7(11):1388–1395.
 - [37] Nakamura M, Hayashi M, Konishi H, et al. MicroRNA-22 enhances radiosensitivity in cervical cancer cell lines via direct inhibition of c-Myc binding protein, and the subsequent reduction in hTERT expression[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3):2213–2222.
 - [38] He S, Liao B, Deng Y, et al. MiR-216b inhibits cell proliferation by targeting FOXM1 in cervical cancer cells and is associated with better prognosis[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):673.

- [39] Chen Y, Zhang W, Yan L, et al. MiR-29a-3p directly targets Smad nuclear interacting protein 1 and inhibits the migration and proliferation of cervical cancer HeLa cells [J]. *Peer J*, 2020, 8; e10148.
- [40] Du G, Cao D, Meng L. MiR-21 inhibitor suppresses cell proliferation and colony formation through regulating the PTEN/AKT pathway and improves paclitaxel sensitivity in cervical cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2713–2719.
- [41] Song T, Hou X, Lin B. MicroRNA-758 inhibits cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting HMGB3 through the WNT/ β -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1786–1792.
- [42] Zhuang S, Yu X, Lu M, et al. High mobility group box 3 promotes cervical cancer proliferation by regulating Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(6): e91.
- [43] Esfandiyari YB, Doustvandi MA, Amini M, et al. MicroRNA-143 sensitizes cervical cancer cells to cisplatin: a promising anticancer combination therapy [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(7): 2036–2049.
- [44] Lv M, Ou R, Zhang Q, et al. MicroRNA-664 suppresses the growth of cervical cancer cells via targeting c-Kit [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2371–2379.
- [45] Chau WK, Ip CK, Mak AS, et al. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/ β -catenin-ATP-binding cassette G2 signaling [J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2767–2781.
- [46] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 206.
- [47] Renganathan A, Felley-Bosco E. Long noncoding RNAs in cancer and therapeutic potential [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1008: 199–222.
- [48] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661–5667.
- [49] Zhang L, Yao HR, Liu SK, et al. Long noncoding RNA ROR1-AS1 overexpression predicts poor prognosis and promotes metastasis by activating Wnt/ β -catenin/EMT signaling cascade in cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 2928–2937.
- [50] Lv XJ, Tang Q, Tu YQ, et al. Long noncoding RNA PCAT6 regulates cell growth and metastasis via Wnt/ β -catenin pathway and is a prognosis marker in cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(5): 1947–1956.
- [51] Liu CN, Zhang HY, Liu CL, et al. Upregulation of lncRNA CALML3-AS1 promotes cell proliferation and metastasis in cervical cancer via activation of the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5611–5620.
- [52] Du P, Zhi Y, Wang R, et al. Aberrant methylation of the SOX21-AS1 promoter region promotes gene expression and its clinical value in cervical cancer [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(2): 532–540.
- [53] Yang F, Cui Z, Liao Y, et al. FHIT and C-MYC expression in cervical histology and cytology as biomarkers for detecting high-grade intraepithelial neoplasia in human papillomavirus-positive women [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(3): 303–312.
- [54] Liu J, Zhu M, Xia X, et al. Jumonji domain-containing protein 1A promotes cell growth and progression via transactivation of c-Myc expression and predicts a poor prognosis in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85151–85162.
- [55] Jin Y, Kim SC, Kim HJ, et al. Use of autoantibodies against tumor-associated antigens as serum biomarkers for primary screening of cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105425–105439.