

综述

# 叉头框转录因子 M1 在肝细胞癌中的作用及其作为潜在药物靶点的研究进展<sup>▲</sup>

史彦红<sup>1,2</sup> 陈王成<sup>2,3</sup> 李月胜<sup>1,2</sup> 秦建伟<sup>1,2</sup>

(1 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肝胆外科,甘肃省兰州市 730050;

2 西北民族大学医学部,甘肃省兰州市 730030;

3 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科,甘肃省兰州市 730050)

**【摘要】** 叉头框转录因子 M1(FOXM1)是一种重要的转录因子,被认为是肝细胞癌发生与发展过程中的重要调节因子。近年来,FOXM1 受到广泛关注,科研人员对其进行了大量的研究,逐渐深入了解 FOXM1 的调控作用,并探索利用 FOXM1 小分子抑制剂作为治疗肝细胞癌新型药物的可能性。本文对 FOXM1 在肝细胞癌中的研究进展进行综述,以期为肝细胞癌的诊疗提供新的思路。

**【关键词】** 肝细胞癌;叉头框转录因子 M1;药物靶点;综述

**【中图分类号】** R 735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)12-1941-04

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.12.20

肝细胞癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。由于发病机制复杂、发病因素较多,肝细胞癌的治疗仍面临许多挑战。因此,寻找有效的生物标志物和药物靶点对于肝细胞癌的诊断、治疗和预后评估具有重要意义。叉头框转录因子 M1(forkhead box M1, FOXM1)作为一种转录因子,涉及细胞增殖、迁移、侵袭等多个方面,在肝细胞癌的发生与发展过程中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。近年来,FOXM1 作为一种潜在的生物标志物和药物靶点备受关注<sup>[3-4]</sup>。然而,目前 FOXM1 在肝细胞癌中的作用机制仍存在争议,且 FOXM1 作为药物靶点的可行性研究相对较少。因此,本文对 FOXM1 在肝细胞癌中的研究进展进行综述,探讨其作为生物标志物和药物靶点的潜力,从而为肝细胞癌的诊断和治疗提供新的思路和方法。

## 1 FOXM1 的结构及功能

FOXM1 是转录因子叉头框家族的一员,其包含三

个功能区域,即 N 端的自主抑制区、高度保守的 DNA 结合区和 C 端的转录激活区,其中, N 端的自主抑制区折叠后能抑制 C 端的转录激活区的转录活性<sup>[5-7]</sup>。FOXM1 基因含有 110 个氨基酸,由 10 个外显子组成, FOXM1 的亚型是通过外显子 V a 和 VII a 的拼接或不拼接而形成的,常见的有 3 个亚型,分别是 FOXM1a(同时含有外显子 V a 和 VII a)、FOXM1b(既不含外显子 V a,也不含 VII a)和 FOXM1c(不含 V a)。FOXM1a 缺乏反式激活活性,而 FOXM1b 和 FOXM1c 具有转录活性<sup>[8]</sup>。

FOXM1 是细胞周期的重要转录因子,主要参与细胞周期的调控、血管生成、肿瘤转移、细胞凋亡和 DNA 损伤修复<sup>[9-10]</sup>。此外,在调控细胞周期过程中, FOXM1 在 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期达到表达高峰,并通过影响 DNA 修复和控制细胞分裂来增强肿瘤细胞的恶性程度<sup>[11]</sup>。体内多种信号通路可以激活 FOXM1,如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路、Wnt 经典信号通路等, FOXM1 主要通过这些信号通路的激活来实现其功能。研究表明, Wnt 经典信号通路关键基因和上皮

▲基金项目:甘肃省科技计划项目(自然科学基金)(22JR5RA014)。

第一作者简介:史彦红,在读硕士研究生,研究方向为肝胆胰疾病的治疗。

通信作者简介:秦建伟,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向为肝胆胰疾病的治疗。

间质转化相关基因激活的是FOXM1与其下游基因结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶1(SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1, *SETDB1*)结合部分,进而发挥FOXM1的调控功能<sup>[2]</sup>。也有研究表明,泛素特异性肽酶28(ubiquitin specific peptidase 28, USP28)是Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路传导的关键介质,通过去泛素化稳定FOXM1,USP28介导的FOXM1的稳定可以显著促进细胞核 $\beta$ -连环蛋白反式激活,进而激活Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路<sup>[12]</sup>。

## 2 FOXM1在肝细胞癌中的表达与调控

FOXM1在肝细胞癌细胞中过表达,可促进肿瘤细胞周期的进展和肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭。Song等<sup>[9]</sup>的研究表明,在肝细胞癌组织中,FOXM1的表达明显高于癌旁组织,而在癌旁组织中其表达高于正常肝脏组织。FOXM1在肝细胞癌中表达增高预示着患者预后不良,其表达水平与肿瘤分期、大小、数目、包膜完整性、癌栓形成及甲胎蛋白水平显著相关。Kong等<sup>[2]</sup>通过生物信息学方法分析发现,*SETDB1*是FOXM1下游靶基因,其通过染色质免疫沉淀和双荧光素酶实验验证*SETDB1*与FOXM1之间的结合关系,并用细胞实验证明FOXM1通过与*SETDB1*结合以激活Wnt信号通路,从而促进肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

## 3 FOXM1在肝细胞癌中的作用

FOXM1在肝细胞癌中的作用机制涉及多个方面,包括促进细胞增殖、恶性转化、迁移、侵袭、血管生成等。这些机制的研究在一定程度上解释了肝细胞癌的发生与发展过程,并为开发新的治疗策略提供理论依据。

**3.1 促进细胞增殖和恶性转化** 细胞周期是细胞生长和分裂的调控过程,包括G<sub>1</sub>期、S期、G<sub>2</sub>期和M期。FOXM1可以通过上调某些细胞周期相关生物因子(细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B)和细胞周期蛋白依赖性蛋白(cyclin-dependent protein kinases, CDK)激酶(CDK1、CDK2)的表达,促进细胞周期的进程,从而促进肝细胞癌细胞的增殖<sup>[13-14]</sup>。有学者发

现,FOXM1可与其下游基因*SETDB1*结合,激活Wnt信号通路,促进肝细胞癌的恶性转化与进展,这也提示FOXM1可能是治疗肝细胞癌的潜在靶点<sup>[2]</sup>。FOXM1在肝细胞癌中的高表达与肿瘤的恶性程度和预后不良密切相关。Egawa等<sup>[15]</sup>的研究显示,FOXM1过表达与肝细胞癌患者临床结局恶化有关,并且FOXM1可能可以作为预测肝细胞癌预后的生物标志物及有应用前景的治疗靶点。

**3.2 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭** FOXM1可以通过调节与细胞迁移、侵袭相关基因(基质金属蛋白酶、尿激酶型纤溶酶原激活物、尿激酶型纤溶酶原激活物受体等)的表达,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。这些基因在肿瘤细胞的侵袭和转移中扮演着重要角色,例如,基质金属蛋白酶可以分解基质并促进肿瘤细胞的侵袭<sup>[16]</sup>,而尿激酶型纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物受体则参与了肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[17]</sup>。FOXM1通过调节基质金属蛋白酶家族成员的表达,促进肝细胞癌细胞的侵袭和转移,这表明FOXM1不仅在促进肝细胞癌细胞增殖方面起重要作用,还在促进肝细胞癌细胞的侵袭和转移过程中发挥作用。Meng等<sup>[18]</sup>发现,FOXM1在肝细胞生长因子诱导的上皮间质转化中扮演重要角色,FOXM1的过表达可以抑制E-钙黏蛋白的表达,导致上皮间质转化的改变,增加肝细胞癌细胞的侵袭性。

**3.3 促进肿瘤周围血管生成** 血管生成是肿瘤发展和转移所必需的过程,其为肿瘤组织提供氧气和营养物质,同时也为肿瘤细胞提供转移的途径。FOXM1的高表达与肝细胞癌的血管生成能力显著相关,FOXM1可以通过上调与血管生成相关基因的表达,如血管内皮生长因子和缺氧诱导因子1 $\alpha$ ,从而促进肿瘤血管的形成<sup>[19]</sup>。此外,FOXM1还可以调节肿瘤微环境中的血管生成相关细胞的功能,如内皮细胞和胶质细胞等,影响肿瘤周围血管的形成和稳定性<sup>[19]</sup>。

## 4 FOXM1作为肝细胞癌生物标志物和药物靶点的潜力

**4.1 生物标志物潜力** FOXM1在肝细胞癌组织中的表达水平与患者的预后密切相关,高表达的FOXM1往往预示着不良的预后,如更快的疾病进展、更高的复

发率和更短的生存期<sup>[1,9]</sup>。研究表明,FOXM1的异常表达影响肝细胞癌的发生、增殖、侵袭及预后<sup>[20]</sup>。FOXM1可能成为多种肿瘤预后的生物标志物,具有成为肿瘤治疗靶点的潜力<sup>[21-23]</sup>。因此,FOXM1可以用于评估患者的预后和监测疾病的进展,通过检测FOXM1的表达水平,可以为临床医生提供治疗方案选择及调整的依据。针对FOXM1的靶向治疗可能不仅能够抑制肿瘤细胞的增殖和转移,还能够阻断肿瘤的血管生成过程,这为肝细胞癌的治疗提供新的方向。

**4.2 药物靶点潜力** FOXM1的药物靶点是目前国内外的研究热点之一。有学者发现,靶向抑制FOXM1是治疗肝细胞癌的潜在途径,通过抑制FOXM1的表达或功能,可以抑制肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[3-4]</sup>。Jaffar Ali等<sup>[24]</sup>发现,肝细胞癌细胞的耐药性与蛋白激酶B/FOXM1信号通路的激活有关;在索拉非尼耐药的肝细胞癌细胞中,FOXM1在mRNA和蛋白质水平上均过表达,而FOXM1启动子上存在激活蛋白激酶B的结合位点。此外,蛋白激酶B的激活可以促进FOXM1的表达上调,因此通过抑制蛋白激酶B可以显著抑制FOXM1的表达,增强耐药细胞对索拉非尼的敏感性,这一效果在体内外试验均得到验证。因此,可能可以利用针对蛋白激酶B/FOXM1的治疗策略来治疗肝细胞癌。还有学者发现,非洲爪蟾驱动蛋白样蛋白2(Xenopus kinesin-like protein 2 target protein,TPX2)是FOXM1的直接靶基因,FOXM1能够直接促进TPX2的转录调控,Hh-FOXM1信号轴介导的肝细胞癌细胞增殖依赖于TPX2的表达,这表明FOXM1和TPX2可能成为肝细胞癌的潜在预后标志物和治疗靶点<sup>[25]</sup>。Wang等<sup>[26]</sup>将靶向FOXMI基因的siRNA通过脂质体转染的方式将其导入肝细胞癌细胞,并且利用成簇规律间隔短回文重复序列/Cas关联蛋白9基因编辑技术敲除肝细胞癌细胞系中的FOXMI,结果显示FOXMI的缺失可以显著抑制肝细胞癌细胞的增殖和转移能力。还有研究者设计了特异性靶向FOXMI基因的载脂体和siRNA,利用它们敲除FOXMI基因后同样可以抑制肝细胞癌细胞的恶性表型<sup>[27]</sup>。Wierstra等<sup>[8]</sup>合成了一个靶向FOXMI蛋白的小分子抑制剂FM17,药效学研究表明,FM17可以特异性抑制FOXMI的转录活性及多种肝细胞癌细胞系的细胞

增殖,该研究提供了一个通过抑制FOXM1来治疗肝细胞癌的先导化合物。一些中药成分也被发现能够通过抑制FOXM1途径来治疗肝细胞癌。例如,丁香素可以显著下调肝细胞癌组织和细胞中FOXM1的表达,发挥抑制肝细胞癌细胞增殖的作用;柚皮苷可以下调FOXM1的表达,从而抑制肝细胞癌细胞系的增殖和转移。此类天然化合物表现出强大的抗肿瘤活性,为FOXM1相关靶向治疗提供了候选药物。以上的研究表明,FOXM1可能是治疗肝细胞癌的潜在重要靶点,通过开发针对FOXM1的药物,可能能够阻断其促癌作用,从而为肝细胞癌的治疗提供新的选择,然而未来还需要进一步研究验证其作为药物靶点的有效性和安全性。

## 5 小结与展望

FOXMI在肝细胞癌的发生与发展中发挥重要作用,其表达水平与患者的预后密切相关。FOXMI在肝细胞癌中的作用机制涉及细胞增殖、迁移、侵袭等多个方面,其具有作为肝细胞癌生物标志物和药物靶点的潜力,为肝细胞癌的诊断和治疗提供新的思路和方法。深入研究FOXMI在肝细胞癌中的作用机制,开发针对FOXMI的药物,进一步验证其作为药物靶点的有效性和安全性,有望为肝细胞癌的治疗提供新的解决方案,为转化医学的发展提供参考。

## 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Kong JQ, Xu S, Deng ZM, et al. Transcription factor FOXM1 promotes hepatocellular carcinoma malignant progression through activation of the WNT pathway by binding to SETDB1[J]. Tissue Cell, 2023, 84:102186.
- [3] Guan SX, Chen X, Chen YH, et al. FOXM1 variant contributes to gefitinib resistance via activating Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway in patients with Non-Small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(17):3770-3784.

- [4] Wei GH, Yang X, Lu HZ, et al. Prognostic value and immunological role of FOXM1 in human solid tumors [J]. *Aging*, 2022, 14(22):9128-9148.
- [5] Liu LY, Wu J, Guo Y, et al. Overexpression of FoxM1 predicts poor prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Aging*, 2018, 10(12):4120-4140.
- [6] Tang QY, Liu C, Zhang SW, et al. FOXM1 increases hTERT protein stability and indicates poor prognosis in gastric cancer [J]. *Neoplasia*, 2023, 36:100863.
- [7] Fujii Y, Amatya VJ, Kushitani K, et al. Downregulation of lncRNA PVT1 inhibits proliferation and migration of mesothelioma cells by targeting FOXM1 [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(2):27.
- [8] Wierstra I, Alves J. FOXM1, a typical proliferation-associated transcription factor [J]. *Biol Chem*, 2007, 388(12):1257-1274.
- [9] Song BN, Chu IS. A gene expression signature of FOXM1 predicts the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(1):e418.
- [10] Kurahashi T, Yoshida Y, Ogura S, et al. Forkhead box M1 transcription factor drives liver inflammation linking to hepatocarcinogenesis in mice [J]. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 2020, 9(3):425-446.
- [11] Sanjeev R, G LA. Small-molecule inhibitors targeting FOXM1: current challenges and future perspectives in cancer treatments [J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2023, 1878(6):189015-189015.
- [12] Chen LF, Xu Z, Li Q, et al. USP28 facilitates pancreatic cancer progression through activation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway *via* stabilising FOXM1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):887.
- [13] 刘凌云, 毛涵, 黄培露, 等. 基于GSEA分析FoxM1表达变化对人肝内胆管细胞增殖及侵袭相关信号通路的影响 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(29):21-24, 33.
- [14] 莫萍. 炎症因子TNF- $\alpha$ 作用于转录因子FoxM1促进肝癌细胞增殖的机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [15] Egawa MYI, Yoshida Y, Ogura S, et al. Increased expression of forkhead box M1 transcription factor is associated with clinicopathological features and confers a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(11):1196-1205.
- [16] 张伟然, 张斌, 曹旭晨. 基质金属蛋白酶与乳腺癌上皮间质转化关系的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(10):753-756.
- [17] 蔡伟文, 秦龙, 张俊昶, 等. 靶向uPA-uPAR系统在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(2):202-208.
- [18] Meng FD, Wei JC, Qu K, et al. FoxM1 overexpression promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1):196-213.
- [19] Li R, Okada H, Yamashita T, et al. FOXM1 is a novel molecular target of AFP-positive hepatocellular carcinoma abrogated by proteasome inhibition [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8305.
- [20] Liang C, Zhao J, Ge H, Li G, Wu J. Clinicopathological and prognostic significance of FoxM1 in hepatocellular carcinoma patients: a meta analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:3561-3571.
- [21] Ai C, Zhang JX, Lian SY, et al. FOXM1 functions collaboratively with PLAU to promote gastric cancer progression [J]. *J Cancer*, 2020, 11(4):788-794.
- [22] Zhang Y, Qiao WB, Shan L. Expression and functional characterization of FOXM1 in non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:3385-3393.
- [23] Yang XP, Shi YY, Yan JZ, et al. Downregulation of FoxM1 inhibits cell growth and migration and invasion in bladder cancer cells [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2):629-638.
- [24] Jaffar Ali D, He C, Xu HA, et al. Microvesicles mediate sorafenib resistance in liver cancer cells through attenuating p53 and enhancing FOXM1 expression [J]. *Life Sci*, 2021, 271:119149.
- [25] 王奕婷. 异常活化的Hh-FOXM1-TPX2信号轴促进肝癌细胞恶性增殖的分子机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [26] Wang K, Xu J, Zhang J, Huang J. CRISPR/Cas9-mediated knockout of FoxM1 suppresses cell proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:98.
- [27] Zhang D, Zhang Y, Gao J, et al. Long non-coding RNA FLJ22763 regulates FOXM1 expression and serves as a novel therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):67.
- [28] Lee JK, Hong Y, Han O, et al. FM17, a specific small molecule inhibitor of FOXM1, induces cell cycle arrest and senescence in hepatocellular carcinoma cells via proteasomal degradation of FOXM1 [J]. *Oncogene*, 2020, 39(9):1969-1985.

(收稿日期:2024-09-10 修回日期:2024-11-13)