

## FOXM1 在癌症中的表达及研究进展

徐碧宇 姬艳琦 常粒园 杨晶玉 宋旭东

(华北理工大学附属医院病理科 河北唐山 063000)

摘要: FOXM1 是一种广泛研究的转录因子, 包含了大多数恶性肿瘤的特征。FOXM1 至少参与 12 种不同的癌症类型, 是结肠、乳腺、卵巢、肝、胃等实体瘤中最常见的过表达基因之一。它也在其他癌症中异常表达, 如急性髓性白血病、基底细胞癌等, 其过表达对肿瘤的发生、发展和耐药具有重要意义。本文综述了近年来积累的大量文献, 强调了 FOXM1 的关键特征, 表明 FOXM1 基因可以作为不同癌症中的一种新的预测、预后和治疗标志物, 对癌症发生发展机制及药物治疗预后提供理论依据。

关键词: FOXM1; 癌症; 结直肠癌

## 1. FOXM1 简要介绍及作用模式

近年来研究表明<sup>[1]</sup>, 叉头盒(forkhead box, FOX)家族包括多种组织和细胞类型中的特异性转录因子, 通常被认为是胚胎发生过程中生理发育和细胞稳态的重要调节因子, 许多先天性疾病都与 FOX 转录因子突变有关。FOX 转录因子可以作为共激活因子和转录抑制因子, 通过 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和非编码 RNA 表达来调节细胞表观遗传过程。FOX 转录因子的体细胞突变, 如扩增、点突变、易位、缺失和基因融合等, 在人类癌症中普遍存在。其中, FOXM1 目前被认为是多种癌症的重要调节因子。在各类相关的癌症中, FOXM1 的高表达与患者的生存率降低有关。在细胞层面, FOXM1 在增殖细胞中特异性表达, 在 B 淋巴和 T 淋巴、髓细胞和红细胞系中有中等表达, 但在静止或终末分化细胞中完全不存在。

FOXM1 基因位于人类 12p13.33 染色体上, 由 13 个外显子组成, 包括外显子 I-VIII 和交替剪接的外显子 Va 和 VIIa<sup>[2]</sup>。外显子 Va 编码 38 个氨基酸插入 DNA 结合域, 这是其他 FOX 家族成员所没有的特征。外显子 VIIa 编码 13 个氨基酸插入反式激活域。这些外显子通过选择性剪接产生多个异构体。FOXM1 在人类癌症中经常上调, 在人类癌种中介导三种蛋白质异构体的合成: FOXM1a、FOXM1b 和 FOXM1c<sup>[3]</sup>。癌症中 FOXM1 的上调和激活可导致多种表型, 包括细胞增殖、癌症干性、基因组不稳定性、耐药性、抗氧化应激保护、代谢改变、侵袭、转移、血管生成和炎症。FOXM1 的调控表达受转录水平、转录后水平以及翻译后修饰水平等多生物分子的调控, 参与细胞周期中 G1/S、G2/M 和 M 期, 与染色体的稳定性和有丝分裂有关, 维持有丝分裂纺锤体完整性, 血管生成, 转移, 凋亡, DNA 损伤修复和组织再生, 而这些功能中的任何一种失调都有助于肿瘤发生<sup>[4]</sup>。

FOXM1 的作用模式是通过激活细胞周期进程、抗氧化基因的调节因子, 并通过上皮-间质转换表型 (EMT)、侵袭和转移前生态位形成来促进癌细胞逃避生长抑制因子, 在研究癌症的诊断和预后治疗中具有可观的前景<sup>[1]</sup>。例如, 通过转染小干扰 RNA (RNA interference, RNAi) 减少肺腺癌细胞 FOXM1 的表达, 可以显著减少 DNA 复制和有丝分裂, 并降低细胞菌落在软琼脂上的非锚定生长<sup>[5]</sup>。通过 RNAi 抑制 FOXM1 也可以消除雌激素刺激的乳腺癌细胞增殖, 克服获得性他莫昔芬耐药<sup>[6]</sup>。另外, 通过使用 RNAi 稳定或短暂敲低 FOXM1 或使用针对 FOXM1 的蛋白酶体抑制剂控制 FOXM1 的下调, 可使不同来源的人类癌细胞对 DNA 损伤刺激的凋亡敏感性显著增高<sup>[7]</sup>。

## 2. 结直肠癌

在结直肠癌中, FOXM1 与肿瘤的侵袭、转移等恶性生物学行为以及放疗等治疗预后密切相关, FOXM1 表达水平是结直肠癌患者整体生存不良的独立预后因素<sup>[8]</sup>。相关研究证实<sup>[9]</sup>, 在结直肠癌患者的蛋白水平和 mRNA 水平上检测 FOXM1 的表达情况, 肿瘤细胞 FOXM1 的表达率明显高于癌旁正常组织, 且肿瘤恶性程度越高 FOXM1 的阳性率亦越高, 阳性患者更易引起血管、神经的侵犯, 高表达与淋巴结转移和远处转移等转移特征相关。而抑制 FOXM1 的表达能明显减弱癌细胞的增殖与迁移, 提示 FOXM1 参与了结直肠癌的进展, 因此可能是定向治疗的合理靶点。

其作用机制包括 FOXM1 促进结直肠癌细胞发生上皮-间质转化, 通过上调 E-cadherin、抑制 Vimentin 和 Snail 来逆转 EMT 表型; 与血管内皮生长因子之间存在正反馈环路, 进而促进肿瘤血管的生成; 通过增强线粒体的功能来维持肿瘤干细胞的存活力等。如 FOXM1 的过表达可通过影响  $\beta$ -catenin 的核易位而触发 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活, 诱导  $\beta$ -catenin 下游效应靶基因 TCF-4、c-myc 和 cyclinD1 的表达, 进而促进结直肠癌的生长和转移<sup>[10]</sup>。另

外, 也可通过调节 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 等因子的表达从而促进肿瘤侵袭转移等过程, 进而使结直肠癌的恶性程度越高。

## 3. 乳腺癌

FOXM1 表达升高对乳腺癌患者的预后和生存有直接影响。例如, 乳腺癌小鼠模型中, 腺病毒介导的 FOXM1 敲低除了减轻肿瘤负荷外, 还会减少癌细胞的增殖和不依赖于锚定的生长<sup>[11]</sup>。从机制上讲, FOXM1 与 CBP 结合以激活转录, 并与 Rb 结合以抑制转录。最新研究发现 FOXM1 / Rb 相互作用的丧失导致乳腺肺泡分化程序的增强, 并且发现 FOXM1 / Rb 通过抑制 PTEN 来激活 AKT 信号<sup>[12]</sup>。在人类乳腺癌中, FOXM1 的表达与 PTEN mRNA 呈负相关。此外, FOXM1 突变肿瘤中肿瘤浸润细胞的缺乏似乎与表达浸润所需因子的促转移性肿瘤细胞减少有关。这些观察结果表明, FOXM1 / Rb 调节的转录组对于驱动转移的乳腺癌细胞的可塑性至关重要, 当与 FOXM1 结合时, 确定了 Rb 在乳腺癌中的促转移作用。大量研究证实 FOXM1 表达还与 HER2 状态呈正相关, FOXM1 是 HER2 的下游靶点, 乳腺癌中 HER2 的过度表达与 FOXM1 mRNA 的高水平表达相关<sup>[13]</sup>。此外, FOXM1 在非肿瘤组织和肿瘤组织中的显著差异表明 FOXM1 mRNA 水平是乳腺癌发展的重要标志, 从而清楚地表明 FOXM1 在乳腺癌肿瘤发生中的潜力。

## 4. 卵巢癌

研究发现 FOXM1 是卵巢癌的关键癌蛋白, FOXM1 表达在卵巢癌的多个阶段中升高, 从最初的肿瘤转化到晚期转移扩散。FOXM1 转录通路在超过 85% 的病例中被异常激活, 使其成为高级别浆液性癌 (high-grade serous carcinoma, HGSC) 中第二常见的分子改变, 仅次于 TP53 突变<sup>[14]</sup>。卵巢癌中 FOXM1 的活性和高表达由多种机制促进<sup>[15]</sup>, 包括上游肿瘤抑制因子的失活, 基因扩增, 转录和翻译上调, 增加蛋白质磷酸化和增强蛋白质稳定性。反过来, FOXM1 也可通过影响几个癌症标志来促进卵巢癌: 持续的增殖信号传导, 侵袭和转移, DNA 修复和化疗耐药性, 癌症干性, DNA 复制应激和基因组不稳定以及细胞代谢改变。

此外, 据报道, 活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 在细胞应激和 FOXM1 之间提供了另一个联系。ROS 可以上调 FOXM1 表达, 从而激活 ROS 清除蛋白, 如锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 的转录。MnSOD 反过来促进 E2F1 介导和 Sp1 介导的 FOXM1 启动子激活<sup>[16]</sup>。这些发现表明, ROS 激活了前反馈环, 导致 MnSOD 和 FOXM1 的蛋白质表达增加。在卵巢癌的背景下, 卵泡液微环境是 ROS 的主要来源, ROS 在卵巢中起着重要的生理功能, 包括卵泡生长、卵母细胞成熟和卵巢类固醇生物合<sup>[17]</sup>。施加在卵巢上的氧化应激导致癌前和恶性卵巢细胞中的 FOXM1 上调, 这反过来可能驱动因 DNA 损伤而停滞的细胞发生增殖。

## 5. 肝癌

在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, 与 FOXM1 相关的 T 滤泡辅助细胞异常浸润是 HCC 患者的关键预后因素, FOXM1 在转录水平上上调与 m6a 修饰和糖酵解相关的基因<sup>[18]</sup>。FOXM1 通过反式激活葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 表达促进 HCC 糖酵解<sup>[19]</sup>。FOXM1 和 GLUT1 的蛋白表达与肿瘤组织学分级和 TNM 分期密切相关。此外, GLUT1 的表达也与微血管浸润有关。总之, FOXM1 和 GLUT1 的过表达可能在 HCC 中起关键作用。另外, 病毒对 FOXM1 的调控是病毒诱导肿瘤发生的一种普遍机制。例如, 在乙型肝炎病毒诱导的肝癌发生中, 病毒蛋白 HBx 通过 ERK/CREB 通路上调 FOXM1 表达, 促进肝癌细胞的侵袭和转移<sup>[20]</sup>。

## 6. 胃癌

FOXM1 扩增被认为是胃癌的一个独立预后因素,其升高水平与肿瘤分期晚期、肿瘤分化差和转移密切相关。FOXM1 通过调控与肿瘤发展相关的下游基因的表达,参与肿瘤的增殖、侵袭、转移和血管生成,从而影响患者的不良预后。在胃癌的早期预测预后方面,其他一些因素可能比 FOXM1 更显著,例如淋巴结转移,而在晚期,由 FOXM1 促进的血管生成对肿瘤的生长速度产生更显著。在胃癌的药物化疗方面,研究显示 FOXM1 是胃癌耐药性的关键介质,其中 FOXM1 水平升高与较低的药物敏感性相关<sup>[21]</sup>。通过微管蛋白测定分析,表明 FOXM1 可以通过改变胃癌中的微管动力学来阻止多西他醇诱导的细胞凋亡,因此,靶向 FOXM1 可能是克服多西紫杉醇耐药的更好治疗策略。

#### 7.骨髓瘤

FOXM1 被认为是骨髓瘤高危基因,FOXM1 上调与骨髓瘤患者预后不良密切相关,其作用主要通过调控 CDK6 和 NEK2 介导<sup>[22]</sup>。此外,FOXM1 是多发性骨髓瘤代谢的正向调节因子,极大影响了糖酵解和氧化磷酸化的生物能量途径。最新研究表明<sup>[23]</sup>,新型小复方 FOXM1 抑制剂 NB73 能减缓骨髓瘤,热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 抑制剂 GDA 与 NB73 配合可下调 FOXM1 来抑制骨髓瘤。NB73 和 GDA 的协同性表明,联合抑制 FOXM1 和 HSP90 为表达大量 FOXM1 的骨髓瘤患者提供了一种新的治疗方法。

#### 8.宫颈癌

有相关报道称,HPV16 E7 癌蛋白通过在低危宫颈癌中维持高水平的 FOXM1 来干扰细胞周期,促进有丝分裂增殖<sup>[24]</sup>。临床病理分析也显示,在宫颈癌进展过程中,与正常宫颈上皮相比,FOXM1 在宫颈鳞癌中显著过表达。对 102 例人宫颈癌患者标本进行的组织微阵列研究也揭示了 FOXM1 表达与病理分期的正相关,提示 FOXM1 可作为宫颈癌检测和治疗的新型宫颈肿瘤标志物<sup>[25]</sup>。另外,相关研究表明<sup>[26]</sup>,FOXM1 是宫颈癌 Hh 信号通路的下游靶标。在宫颈癌中,FOXM1 过表达与参与 Hh 信号通路的分子过表达相关:GLI1、PTCH1、SMO 和 SHh。低分化肿瘤病例 SHh、PTCH1 和 GLI1 的表达水平显著高于中分化肿瘤病例,GLI1 和 SMO 表达水平与宫颈肿瘤侵袭性程度相关,GLI1 表达与淋巴结转移相关。

#### 小结与展望

过去几十年的综合研究清楚地表明,FOXM1 是基因表达和细胞周期机制以及其他重要生理过程的关键调节因子。因此,FOXM1 表达的任何失调都会引发癌症的发生、进展和化疗耐药性。有趣的是,FOXM1 的表达谱从健康到癌前病变再到不同级别的癌细胞都有所不同。因此,FOXM1 的表达模式可以作为癌症早期检测和有效治疗的有价值的预后和可靠的生物标志物。对正常细胞肿瘤转化为癌细胞的潜在分子机制的更深入了解,给诊断和治疗学科的发展带来了比以前预期的更复杂的挑战。FOXM1 的表达与多种癌症的易感性和疾病进展密切相关,分析其表达状态有助于早期预测癌症,筛选癌症患者的高、低风险群体,决定治疗方案,使患者获得最佳总生存期,改善患者预后。

#### 参考文献:

[1] Bach D.-H., Long N.P., Luu T.-T. et al. The dominant role of forkhead box proteins in cancer[J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(10): 3279.

[2] Laoukili J., Stahl M., Medema R.H. FoxM1: at the crossroads of ageing and cancer[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2007, 1775(1): 92-102.

[3] 王思毓, 刘珊, 蒋永新. FOXM1 在结直肠癌中的作用及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(5): 571-576.

[4] Nandi D., Cheema P.S., Jaiswal N. et al. FoxM1: repurposing an oncogene as a biomarker[J]. Seminars in Cancer Biology, 2018, 52: 74-84.

[5] Kim I.-M., Ackerson T., Ramakrishna S. et al. The Forkhead Box m1 transcription factor stimulates the proliferation of tumor cells during development of lung cancer[J]. Cancer research, 2006, 66(4): 2153-2161.

[6] Millour J., Constantinidou D., Stavropoulou A.V. et al. FOXM1 is a transcriptional target of ER  $\alpha$  and has a critical role in breast cancer endocrine sensitivity and resistance[J]. Oncogene, 2010, 29(20): 2983-2995.

[7] Halasi M., Gartel A.L. Suppression of FOXM1 sensitizes human cancer cells to cell death induced by DNA-damage[J]. PloS one, 2012, 7(2): e31761.

[8] Yao Y., Wang X., Jiang L. et al. Prognostic and clinicopathological value of FOXM1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(52): e13899.

[9] Zhang H., Xu X., Shi X. et al. Overexpression of forkhead box protein M1 (FOXM1) plays a critical role in colorectal cancer[J]. Clinical and Translational Oncology, 2016, 18: 527-532.

[10] Zhao H., Zhao C., Li H. et al. E2A attenuates tumor-initiating capacity of colorectal cancer cells via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 1-11.

[11] Yang C., Chen H., Yu L. et al. Inhibition of FOXM1 transcription factor suppresses cell proliferation and tumor growth of breast cancer[J]. Cancer gene therapy, 2013, 20(2): 117-124.

[12] Kopanja D., Chand V., O'Brien E. et al. Transcriptional repression by FoxM1 suppresses tumor differentiation and promotes metastasis of breast cancer[J]. Cancer Research, 2022, 82(13): 2458-2471.

[13] Bektas N., Haaf A.t., Veeck J. et al. Tight correlation between expression of the Forkhead transcription factor FOXM1 and HER2 in human breast cancer[J]. BMC cancer, 2008, 8: 1-9.

[14] Network C.G.A.R. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. Nature, 2011, 474(7353): 609.

[15] Liu C., Barger C.J., Karpf A.R. FOXM1: a multifunctional oncoprotein and emerging therapeutic target in ovarian cancer[J]. Cancers, 2021, 13(12): 3065.

[16] Chen P.-M., Wu T.-C., Shieh S.-H. et al. MnSOD Promotes Tumor Invasion via Upregulation of FoxM1 - MMP2 Axis and Related with Poor Survival and Relapse in Lung Adenocarcinomas MnSOD Promotes Lung Tumor Metastasis via FoxM1 - MMP2 Axis[J]. Molecular Cancer Research, 2013, 11(3): 261-271.

[17] Lu J., Wang Z., Cao J. et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018, 16: 1-18.

[18] Xu Z., Pei C., Cheng H. et al. Comprehensive analysis of FOXM1 immune infiltrates, m6a, glycolysis and ceRNA network in human hepatocellular carcinoma[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1138524.

[19] Shang R., Pu M., Li Y. et al. FOXM1 regulates glycolysis in hepatocellular carcinoma by transactivating glucose transporter 1 expression[J]. Oncology reports, 2017, 37(4): 2261-2269.

[20] Xia L., Huang W., Tian D. et al. Upregulated FoxM1 expression induced by hepatitis B virus X protein promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Journal of hepatology, 2012, 57(3): 600-612.

[21] Li X., Qiu W., Liu B. et al. Forkhead box transcription factor 1 expression in gastric cancer: FOXM1 is a poor prognostic factor and mediates resistance to docetaxel[J]. Journal of translational medicine, 2013, 11: 1-13.

[22] Gu C., Yang Y., Sompallae R. et al. FOXM1 is a therapeutic target for high-risk multiple myeloma[J]. Leukemia, 2016, 30(4): 873-882.

[23] Cheng Y., Sun F., Thornton K. et al. FOXM1 regulates glycolysis and energy production in multiple myeloma[J]. Oncogene, 2022, 41(32): 3899-3911.

[24] DeCaprio J.A. Human papillomavirus type 16 E7 perturbs DREAM to promote cellular proliferation and mitotic gene expression[J]. Oncogene, 2014, 33(31): 4036-4038.

[25] Guan P., Chen H., Li H.-J. et al. Expression and significance of FOXM1 in human cervical cancer: a tissue micro-array study[J]. Clinical and Investigative Medicine, 2011: E1-E7.

[26] Chen H., Wang J., Yang H. et al. Association between FOXM1 and hedgehog signaling pathway in human cervical carcinoma by tissue microarray analysis[J]. Oncology letters, 2016, 12(4): 2664-2673.

作者简介: 徐碧宇, 女, 汉族, 1997年12月, 浙江台州, 在读研究生, 临床病理学。