

FoxM1 在膀胱尿路上皮癌中的研究进展

倪璐 宋旭东*

(华北理工大学附属医院病理科 河北唐山 063000)

摘要:膀胱尿路上皮癌约占膀胱癌的 90%,多数表现为典型的乳头状,是发病率和死亡率最高的肿瘤之一,也是第二常见的泌尿外科癌症。FoxM1 定位于染色体带的 12p13-3,长度大约为 25kb,其编码基因主要是由 10 个外显子组成。FoxM1 是一种关键的细胞周期调节因子。它控制 G1/S 和 G2/M 转换所需基因的表达;它对有丝分裂的进入和进展至关重要,确保维持染色体的稳定性。FoxM1 在癌症的进展、侵袭和转移中起着重要作用,有可能被是早期诊断的潜在候选生物标志物和癌症治疗的靶点。在临床实践中,检测 FoxM1 蛋白表达和基因扩增可以帮助临床医生制定更有效的化疗方案,有助于判断疾病进展以及预测患者预后。本文总结 FoxM1 在膀胱尿路上皮癌中的表达及临床意义,以期临床膀胱尿路上皮癌的治疗提供新的理论依据和治疗靶标。

关键词:FoxM1;膀胱尿路上皮癌;文献综述

膀胱尿路上皮癌(Bladder Urothelial Carcinoma, BUC)是发病率和死亡率最高的肿瘤之一,也是第二常见的泌尿外科癌症^[1]。BUC 是一种具有明显异质性的恶性肿瘤,肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)约占 25%,其生物学行为和预后与非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)明显不同,通常 MIBC 恶性程度较高,且易发生早期转移^[2,3]。对于 MIBC 患者,根治性膀胱切除术后 5 年生存率仍不到 50%。由于在临床的治疗和预后方面,这两种类别的膀胱肿瘤间存在明显的差别,所以在准确区分并制定不同的治疗方案方面就显示颇为重要。因此我们需要积极寻找这两种肿瘤的分子水平上的差异性,从而为 BUC 的准确诊断、合理治疗及预后评估等带来帮助。

FoxM1 概述

FoxM1 的结构与分型

FoxM1 属于叉头盒(Forkhead box, Fox)转录因子大家族,在胚胎组织中广泛表达。人类 FoxM1 蛋白结构包含核定位序列(nuclear localization domain, NRD)、DNA 结合结构域(Forkhead domain, FKD)、转录激活结构域(transactivation domain, TAD),其中 DNA 结合结构域是 Fox 家族转录因子的共同特征。FoxM1 定位于染色体带的 12p13-3,长度大约为 25kb,其编码基因主要是由 10 个外显子组成。FoxM1 存在三种异构体,即 FoxM1a、FoxM1b 与 FoxM1c^[4,5],三个亚型均能与启动子上共有特异序列 5'-A-C/T-AAA-C/T-AA-3' 结合,激活靶基因转录^[6]。FoxM1b 和 FoxM1c 作用相似,发挥转录激活作用,而 FoxM1a 不具有转录激活活性^[7]。通常所说的 FoxM1 即是指 FoxM1b 或 FoxM1c。

FoxM1 的表达及功能

研究表明 FoxM1 主要是在增殖分裂较为活跃的细胞中表达明显,其与细胞的一系列活动,包括增殖、衰老、胚胎发育、DNA 损伤修复、器官形成及肿瘤发生发展等病理生理过程有着紧密的关系^[8]。FoxM1 转录因子主要功能是能够调控细胞的增殖及多种基因的转录过程。FoxM1 表达仅限于增殖细胞,在静止

和终末分化的细胞中不表达,在 mRNA 和蛋白质水平上的表达表现出细胞周期依赖性:在 S 期进入时增加,在 G2 和 M 期达到峰值,并在有丝分裂退出时降解^[9]。FoxM1 是一种关键的细胞周期调节因子,它控制 G1/S 和 G2/M 转换所需基因的表达,对有丝分裂的进入和进展至关重要,确保维持染色体的稳定性^[10,11]。

FoxM1 的调控

FoxM1 也与多种经典信号通路密切相关,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,通过激活 Raf-MEK-MAPK 级联来增强对 Cyclin-B1 启动子的激活作用^[12]。此外,FoxM1 和 PI3K/Akt 信号通路之间也存在相互作用^[13]。在肺癌和结肠癌的动物模型中,当 FoxM1 敲除后,肿瘤细胞增殖和肿瘤生长均显著减弱^[14-16]。相反,在致癌原诱导的肺癌、前列腺癌、结肠癌中,FoxM1 转基因鼠肿瘤细胞增殖速度、形成肿瘤的大小和数量均较对照组显著增高^[15,17,18]。

FoxM1 与恶性肿瘤

FoxM1 的上调与多种癌症相关,包括肝癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、食道癌、结肠癌、胰腺癌和神经系统癌症等^[10,19-21],并且 FoxM1 在一些癌症的肿瘤组织和邻近组织之间以及邻近组织和正常组织之间的表达水平发生显著变化^[22]。癌症的全基因组基因表达谱一致地确定 FoxM1 是人类实体瘤中最常见的上调基因之一^[23],并将其标记为原癌基因^[8,24-26]。FoxM1 的高表达与更深的肿瘤侵袭、血管侵犯、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期密切相关。FoxM1 的高表达是癌症中一个独立的预测因子。其主要功能是加速肿瘤细胞周期的进程,通过转录调控基因,可实现 G1/S 和 G2/M 融合,通过 VEGF 的转录激活促进肿瘤血管的形成^[27],通过 MMP2 和 MMP9 的转录激活推动肿瘤侵袭转移^[28]。

FoxM1 在膀胱尿路上皮癌

FoxM1 与膀胱尿路上皮癌的相关性

泌尿系最常见的膀胱尿路上皮癌,国内目前其与转录因子 FoxM1 的相关研究报道较少。而泌尿系膀胱肿瘤在临床的发病

率较高,且呈逐年上升趋势,其治疗难度大,且术后复发、转移亦是所面临的诸多难题,因此,寻找可靠的、敏感度和特异度均比较高的膀胱肿瘤标记物来反映该肿瘤的生物学行为,对于膀胱癌的早期发现,早期诊断、早期治疗以及预后评估、监测等都有着重要的意义。对于膀胱尿路上皮癌的患者,有研究报道 FoxM1 阳性率高达 92%^[22],高 FoxM1 转录水平与肿瘤高分期和分级相关^[29]。同时, FoxM1 高表达的非肌层浸润性高危组患者的进展风险比低危组高出 6-8 倍^[30]。在最近的数据中, FoxM1 也被证明是肌层浸润性尿路上皮癌患者总生存期(OS)和疾病特异性生存率的独立预测因子,在管腔亚型中具有亚型特异性表达^[30]。

FoxM1 与膀胱尿路上皮癌的治疗

BUC 的不良预后与其临床病理特征相关,其最初表现大多是非肌层浸润,但有高达 70% 的患者会复发,15% 的患者会进展为浸润性膀胱尿路上皮癌^[31,32]。尽管已知肿瘤的分级、分期和淋巴结转移等常规临床病理参数是转移、复发和生存的预测因素^[1],但寻找与阶梯状尿路上皮癌的组织病理学特征和生物学行为相关的生物标志物仍不可忽略。含铂类化疗药仍为一线标准化选择,而二线化疗疗效有限,单药有效率较低^[33]。研究的结果表明,转移性或手术不能切除的 BUC 患者预后较差, BUC 异质性、恶性度、复发潜能及对化疗耐受程度高,一线顺铂化疗只有 50% 的患者有治疗反应,这种反应持续时间短、毒性较大^[34]。在顺铂治疗基础上病情进展的患者几乎没有治疗选择,约 10% 的患者对二线单药化疗有反应,这些患者没有标准的二线治疗方案^[33,35]。尽管目前 Her-2 及 PD-L1 已广泛应用于 BUC 及其他癌症的治疗,并在 BUC 的治疗中取得一定成效。但 Her-2、PD-L1 阴性表达患者仍占不少比例。包括后期对 Her-2 及 PD-L1 产生耐药性的患者,目前没有较好的后续治疗方案。对于这些患者,我们期待寻找到新的分子标志物,能够成为癌症治疗的新靶点。最近的研究结果表明, BUC 具有与乳腺癌相似的分子分型^[36,37]。这些发现为类似于乳腺癌的个性化治疗概念打开了大门, FoxM1 信号网络代表了癌症治疗个性化的一个宝贵而有价值的目标。

小结与展望

对于转录因子 FoxM1 所进行的与多种肿瘤的研究结果告诉我们, FoxM1 与膀胱肿瘤的发生、发展必将有所关联。到目前为止,有关 FoxM1 与泌尿系肿瘤的研究相对较少,尤其是与 BUC 的关系及其在 BUC 中表达的相关性在国内报道较少。FoxM1 在泌尿系统中的研究仍在起步阶段,随着 FoxM1 不断的深入研究,有望为肿瘤的诊断、预后评估和靶点治疗带来新进展。

参考文献:

[1] Wang G, Mckenney J K. Urinary Bladder Pathology: World Health Organization Classification and American Joint Committee on Cancer Staging Update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(5):

571-577.

[2] Green D A, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins[J]. J Urol, 2013, 189(4): 1214-21.

[3] 何旺, 黄海. 2022 ASCO-GU 尿路上皮癌精粹解析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(04): 245-248.

[4] Lu M, Hu K. Correlation of HER2 and FOXM1 in human colorectal carcinoma and its clinical significance[J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2017, 10(12): 11624-11634.

[5] Myatt S S, Lam E W. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(11): 847-59.

[6] Hegde N S, Sanders D A, Rodriguez R, et al. The transcription factor FOXM1 is a cellular target of the natural product thiostrepton[J]. Nat Chem, 2011, 3(9): 725-31.

[7] Ye H, Kelly T F, Samadani U, et al. Hepatocyte nuclear factor 3/fork head homolog 11 is expressed in proliferating epithelial and mesenchymal cells of embryonic and adult tissues[J]. Molecular and Cellular Biology, 1997, 17(3): 1626-1641.

[8] Borhani S, Gartel A L. FOXM1: a potential therapeutic target in human solid cancers[J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(3): 205-217.

[9] Nakamura S, Hirano I, Okinaka K, et al. The FOXM1 transcriptional factor promotes the proliferation of leukemia cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(11): 2012-21.

[10] Liu D, Zhang Z, Kong C Z. High FOXM1 expression was associated with bladder carcinogenesis[J]. Tumour Biol, 2013, 34(2): 1131-8.

[11] Fu M, Chen H, Cai Z, et al. Forkhead box family transcription factors as versatile regulators for cellular reprogramming to pluripotency[J]. Cell Regen, 2021, 10(1): 17.

[12] Koo C Y, Muir K W, Lam E W. FOXM1: From cancer initiation to progression and treatment[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1819(1): 28-37.

[13] Chen Y, Wang B C, Xiao Y. PI3K: A potential therapeutic target for cancer[J]. Journal of Cellular Physiology, 2012, 227(7): 2818-2821.

[14] Wang Z, Banerjee S, Kong D, et al. Down-regulation of Forkhead Box M1 transcription factor leads to the inhibition of invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(17): 8293-300.

[15] Yoshida Y, Wang I C, Yoder H M, et al. The forkhead box M1 transcription factor contributes to the development and growth of mouse colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2007, 132(4):

1420–31.

[16] Balli D, Zhang Y, Snyder J, et al. Endothelial Cell - Specific Deletion of Transcription Factor FoxM1 Increases Urethane-Induced Lung Carcinogenesis[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(1): 40–50.

[17] Kalin, T. V. Increased Levels of the FoxM1 Transcription Factor Accelerate Development and Progression of Prostate Carcinomas in both TRAMP and LADY Transgenic Mice[J]. *Cancer Research*, 2006, 66(3): 1712.

[18] Wang I C, Meliton L, Tretiakova M, et al. Transgenic expression of the forkhead box M1 transcription factor induces formation of lung tumors[J]. *Oncogene*, 2008, 27(30): 4137–49.

[19] Nilsson J, Helou K, Kovacs A, et al. Nuclear Janus-activated kinase 2/nuclear factor 1-C2 suppresses tumorigenesis and epithelial-to-mesenchymal transition by repressing Forkhead box F1[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 2020–9.

[20] Frau M, Biasi F, Feo F, et al. Prognostic markers and putative therapeutic targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Aspects Med*, 2010, 31(2): 179–93.

[21] Chu X Y, Zhu Z M, Chen L B, et al. FOXM1 expression correlates with tumor invasion and a poor prognosis of colorectal cancer[J]. *Acta Histochem*, 2012, 114(8): 755–62.

[22] Seyedabadi S, Saidijam M, Najafi R, et al. Assessment of CEP55, PLK1 and FOXM1 expression in patients with bladder cancer in comparison with healthy individuals[J]. *Cancer Invest*, 2018, 36(8): 407–414.

[23] Uddin S, Ahmed M, Hussain A, et al. Genome-wide expression analysis of Middle Eastern colorectal cancer reveals FOXM1 as a novel target for cancer therapy[J]. *American Journal of Pathology*, 2011, 178(2): 537–547.

[24] Priller M, Poschl J, Abrao L, et al. Expression of FoxM1 is required for the proliferation of medulloblastoma cells and indicates worse survival of patients[J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2011, 17(21): 6791–801.

[25] Yun-Yong P, Yun J S, Jennings N B, et al. FOXM1 mediates Dox resistance in breast cancer by enhancing DNA repair[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(10): 10.

[26] Ueno H, Nakajo N, Watanabe M, et al. FoxM1-driven cell division is required for neuronal differentiation in early *Xenopus*

embryos[J]. *Development*, 2008, 135(11): 2023–30.

[27] Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, et al. FOXM1 expression in rhabdomyosarcoma: a novel prognostic factor and therapeutic target[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(4): 5213–5223.

[28] Wen N, Wang Y, Wen L, et al. Overexpression of FOXM1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation, migration and invasion in epithelial ovarian cancer[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12(1): 134–147.

[29] Yi L, Wang H, Li W, et al. The FOXM1/RNF26/p57 axis regulates the cell cycle to promote the aggressiveness of bladder cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 944–956.

[30] Rinaldetti S, Wirtz R M, Worst T S, et al. FOXM1 predicts overall and disease specific survival in muscle-invasive urothelial carcinoma and presents a differential expression between bladder cancer subtypes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47595–47606.

[31] 曹煜东, 杜鹏. 肌层浸润性膀胱癌分子分型的研究进展[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40(6): 477–480.

[32] Wulfing C, Machiels J P, Richel D J, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2009, 115(13): 2881–90.

[33] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 312–322.

[34] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(2): 303–14.

[35] Sharma P, Callahan M K, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1590–1598.

[36] Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2): 152–165.

[37] Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive Transcriptional Analysis of Early-Stage Urothelial Carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 27–42.