

FOS样抗原1在恶性肿瘤中的研究进展

王海波 综述 包珊 审校

海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)妇科,海南 海口 570311

【摘要】 FOS样抗原1(FOSL1)是一种可以在人体内编码FOSL1蛋白的基因,又称为FOS相关抗原1(Fos-related antigen1,FRA1),是活性蛋白1复合物(AP-1)的组成部分,其编码的蛋白受多种信号通路调控,影响肿瘤的增殖、分化、侵袭和转移等多种生物学功能。已有研究证实,FOSL1参与了乳腺癌、结直肠癌、脑胶质瘤、宫颈癌等多种恶性肿瘤的恶性进展。

【关键词】 FOS样抗原1;恶性肿瘤;增殖;转移;治疗耐药

【中图分类号】 R73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)15—2028—04

Research progress of FOS like antigen 1 in malignant tumors. WANG Hai-bo, BAO Shan. Department of Gynaecology, Hainan General Hospital (Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College), Haikou 570311, Hainan, CHINA

[Abstract] FOS-like antigen 1 (FOSL1) is a gene that can encode FOSL1 protein in human body, also known as FOS related antigen 1 (FRA1). It is a component of active protein-1 complex (AP-1). The protein encoded by FOSL1 is regulated by a variety of signal pathways, affecting the proliferation, differentiation, invasion and metastasis of tumor and other biological functions. It has been confirmed that FOSL1 is involved in the malignant progress of breast cancer, colorectal cancer, glioma, cervical cancer and other malignant tumors. This article mainly reviews the regulation of FOSL1 and its biological role in the proliferation and metastasis of various tumors.

[Key words] FOS-like antigen 1 (FOSL1); Malignant tumor; Proliferation; Transfer; Treatment resistance

恶性肿瘤的恶性进展往往伴随着肿瘤细胞基因表达模式的改变,导致细胞高致瘤性和侵袭性。FOS样抗原1(FOSL1)作为核转录因子,被研究发现广泛参与多种肿瘤进展,并可通过磷酸化或去乙酰化等调控方式参与细胞的增殖转化,且许多参与细胞增殖、分化、恶性转化和细胞侵袭的基因都与FOSL1相关。此外,FOSL1还参与肿瘤的治疗耐药,致使化疗或放疗失败。本文主要综述FOSL1的调控方式、增殖转移的生物学作用及在肿瘤治疗耐药中的研究进展。

1 FOSL1的结构特点

FOS样抗原1(FOS-like antigen 1, FOSL1)蛋白主要由位于11q13染色体上的FOSL1基因编码的271个氨基酸组成,可与c-FOS、FOSB、FOSL2共同组成核蛋白FOS家族,FOS家族又可与Jun家族成员形成AP-1二聚体复合物^[1-2]。而AP-1二聚体复合物对细胞的特异性作用取决于其组成结构。例如,由c FOS和Jun B组成的AP-1复合物可以参与细胞的增殖和转移^[3],由FOSL1和Jun B组成的AP-1复合物可以调控侵袭性滋养细胞的分化^[4]。FOSL1主要通过位于115~168区域的bZIP结构域与Jun家族成员形成AP-1二聚体复合物,参与调控靶基因的转录作用^[5]。另外,FOSL1对细胞去稳定化具有重要作用,这主要取决于FOSL1 C末端的“DEST”结构域,而该结构域主要由30~40个氨基酸残基组成。

2 FOSL1的调控方式

FOSL1作为转录因子,受到多种方式的调控。其中,翻译后磷酸化是主要调节方式,FOSL1常见的磷酸化位点在丝氨酸和苏氨酸残基上,其中以S265和S252最为重要。而S265和S252的C端磷酸化,有利于FOSL1蛋白的稳定^[6-7]。此外,T223、T230和T240也是FOSL1的磷酸化位点,但对FOSL1的影响没有S265和S252重要^[7]。除了磷酸化,FOSL1还可进行去乙酰化。在HDAC6去乙酰化酶的作用下,IL6/STAT3轴可以使FOSL1的lys-116残基去乙酰化,使结肠癌细胞获得干细胞样特性^[8]。

FOSL1可调节多种细胞过程,包括增殖、分化和凋亡,同时也可被多种信号通路激活,激活通常发生在转录和翻译后。FOSL1的转录激活主要受有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联信号的调控。在哺乳动物中,主要有四种不同的MAPK信号通路:细胞外信号相关激酶(ERK)-1/2、ERK5、Jun氨基末端激酶(JNK1/2/3)和p38 MAPK^[9]。低表达的ERK-MAPK主要调控FOSL1基因的转录,而高表达的ERK-MAPK可使FOSL1磷酸化,降低其蛋白酶体的依赖性降解,从而增加FRA1的表达^[10]。另外,MicroRNAs也是调控FOSL1磷酸化和转录活性的主要信号通路。MicroRNAs是由22个核苷酸组成的一类内源性小RNA,可通过调控下游信号因子调节细胞的多种生物

通讯作者:包珊,博士生导师,教授,主任医师,E-mail:13876393222@126.com

学功能。有研究发现, MicroRNAs 可通过 FOSL1 的 3'-UTR 直接将其自身的种子序列与其部分互补的种子匹配序列结合来调节 FOSL1 的表达^[11], 并参与多种恶性肿瘤的发生发展。有学者利用基因表达芯片分析发现, FOSL1 在转染 microRNA-130a 抑制剂的乳腺癌细胞中显著表达, 进一步细胞实验发现, MiR-130a 过表达可显著降低浸润性乳腺癌 MDA-MB-231 和 Hs578T 细胞中 FOSL1 的表达水平, 并抑制其迁移和侵袭^[12]。

3 FOSL1在肿瘤中的研究进展

FOSL1 具有多种生物学功能, 最初被发现参与胚胎发育和骨骼的形成^[13-14], 随后越来越多的研究发现 FOSL1 在肿瘤增殖转移和细胞耐药方面具有重要作用^[15-16]。已知上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤侵袭和转移的关键因素^[17], 而 FOSL1 主要通过调控 EMT 和基质金属蛋白酶(MMPs)来促进肿瘤的增殖转移, 参与肿瘤晚期的发生发展^[18-19]。已有多项研究证实, FOSL1 在乳腺癌、宫颈癌和结肠癌等多种肿瘤中均存在^[20-22], 并在多种靶基因或信号通路的调控下参与癌细胞的增殖和转移, 且在耐药癌细胞中呈依赖性状态。

3.1 FOSL1在肿瘤增殖转移中的作用

3.1.1 乳腺癌 作为女性常见恶性肿瘤之一的乳腺癌, 在全球女性癌症死亡率中位居第一, 严重影响着现代女性的身体健康^[23]。有研究发现 FOSL1 在乳腺原位导管癌和侵润性导管癌组织均有表达, 但 FOSL1 与乳腺原位导管癌的临床病理变量无关, 而与侵润性导管癌的远处转移相关^[20]。FOSL1 在不同激素受体水平乳腺癌细胞中的表达水平和功能存在一定差异。体外研究发现, 与侵袭性较弱的雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌细胞株 MCF7 相比, 雌激素受体阴性(ER)的高侵袭性乳腺癌细胞株 MDA-MB231、BT549 和 HS578T 的 FOSL1 表达水平更高^[24]。但是, FOSL1 如何依赖于激素受体水平的变化而变化, 目前还没有进一步的研究。有学者对 FOSL1 的生物学作用进一步研究发现, FOSL1 与乳腺癌的增殖转移密切相关。FOSL1 可通过与 EMT 诱导因子 ZEB1 的启动子结合, 促进乳腺癌细胞的 EMT 过程^[25]。另外, 当三阴性乳腺癌细胞间质中的 miR-4516 缺失时, FOSL1 可促进细胞的增殖和转移^[26]。此外, 有研究发现 FOSL1 还参与了 CD137 诱导单核细胞/巨噬细胞向肿瘤微环境迁移并分化为破骨细胞的过程, 促进乳腺癌细胞骨转移^[27]。

3.1.2 妇科恶性肿瘤 卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤, 其恶性程度在妇科恶性肿瘤中占居高位。卵巢癌早期多无明显症状, 确诊时已是晚期, 且易复发转移。那么, 特异性早期检测标志物将成为研究的热点。有学者发现, 在 KRAS 突变大鼠卵巢上皮细胞中 FOSL1 表达水平显著升高, 沉默其表达, 可使细胞的

生长能力下降^[28]。然而, 有研究发现 FOSL1 并不是卵巢癌的独立危险因素, 而是 c-FOS, 降低 c-FOS 表达可促进卵巢癌细胞的增殖转移, 并降低卵巢癌患者的无进展生存期和总生存期^[29]。HEIN 等^[30]的体内和体外实验也进一步证实了 FOSL1 的表达水平与卵巢癌细胞的增殖、侵袭和转移没有显著关系。宫颈癌是妇科恶性肿瘤中发病率和死亡率最高的肿瘤, 与 HPV 感染有关。有研究发现, HPV 诱导宫颈癌的形成过程与 FOSL1 的下调和 c-FOS 上调密切相关^[31]。但 HPV 如何通过调控 FOSL1 的表达影响宫颈癌细胞生物学行为的机制, 仍需进一步探索。有研究显示在 CD44⁺ 的宫颈癌细胞中, FOSL1 可被异常激活, 降低宫颈癌细胞的增殖活性^[21], 那么, 针对 CD44⁺ 和 FOSL1 的联合治疗可能为宫颈癌的治疗提供一种新的有希望的方法。子宫内膜癌作为妇科常见恶性肿瘤之一, 目前仍未见 FOSL1 参与子宫内膜癌恶性进展的相关研究报道。那么, 对于晚期转移或放化疗后易复发转移的 EC 患者, 研究 FOSL1 是否在参与子宫内膜癌的发生发展, 对于丰富和优化子宫内膜癌的治疗方案将有重要意义。

3.1.3 消化道恶性肿瘤 近年来, 结肠癌患者的死亡率居高不下, 在世界癌症死亡率中居第二^[23]。而居高不下的死亡率与肿瘤远处转移密切相关。已有研究证实, FOSL1 高表达于结肠癌组织中, 是结肠癌转移的关键驱动因素, 并与无病生存率相关^[22]。然而, FOSL1 的转录靶点及促进结肠癌进展的分子途径仍不清楚。通过对 FOSL1 转录调控的全基因组分析发现, EMT 相关基因是结肠癌细胞中 FOSL1 的主要直接靶点, 通过 EMT 促进细胞恶性变, 并通过介导促癌 RAS-ERK 和 TGF β 信号通路调控细胞的增殖和转移^[32]。另外, 有学者通过对 FOSL1 单因素分析发现, FOSL1 同时也是胃癌总生存率的独立危险因素, 在胃癌组织中明显高表达于癌旁组织, 并与临床病理分期、淋巴转移和无病生存率息息相关^[33]。进一步的研究发现, FOSL1 可通过调控 CCTN 和 EZR 的表达以及 PI3K/Akt 和 p53 信号通路的失活发挥调控细胞增殖和转移的作用^[34]。此外, 最新研究发现 FOSL1 的表达受幽门螺杆菌调控, 在幽门螺杆菌介导的胃癌细胞侵袭和迁移中发挥重要作用^[35]。

3.1.4 肺癌 肺癌在所有癌症患者中占比 11.6%, 死亡率在世界癌症死亡率中占比 18.4%, 是世界上发病率和死亡率最高的癌症^[23]。已知吸烟、二氧化硅和石棉等都是导致肺癌的高危因素, 其中, 吸烟对肺癌的影响与 FOSL1 密切相关。进一步研究发现, 吸烟可通过刺激肺上皮细胞 MMP-EGFR-ERK/JNK/P38 通路促进 FOSL1 的表达, 从而促进肺癌的发生发展^[36]。此外, FOSL1 还可在 miR-130a 的调控下, 增强肺癌细胞的活力和迁移能力^[37]。肺癌还与 KRAS 基因突变有关^[38-39], 而 KRAS 的突变又与 FOSL1 的表达相关。体内实验

显示,FOSL1被敲除的小鼠体内,KRAS突变体诱导的肺肿瘤发生率明显降低;体外实验发现,FOSL1可通过双向调节蛋白和细胞存活基因调控KRAS诱导的肺癌细胞的增殖和转移^[40]。那么,FOSL1可能是KRAS突变肺癌患者的预后指标和潜在治疗靶点。

3.1.5 其他恶性肿瘤 FOSL1还与脑胶质瘤的强侵袭性相关,FOSL1可在Wnt/catenin信号通路激活下表达上调,诱导脑胶质瘤细胞发生EMT,增强细胞的侵袭性^[41]。FOSL1在皮肤和头颈鳞状细胞癌中也具有重要作用。FOSL1可通过CyclinB1激活AKT,促进G₂/M期细胞的进展,进而促进肿瘤细胞的生长,并通过激活JNK/c-Jun通路促进肿瘤转移^[42]。另外,在胰腺癌中,FOSL1可在MUC1的激活下与c-jun形成二聚体复合物AP-1,从而调节胰腺癌患者的肿瘤迁移、侵袭和转移^[43]。在骨肉瘤中,FOSL1呈高表达,并可通过激活ERK/AP-1信号通路促进骨肉瘤细胞增殖、侵袭和转移^[44]。在肾透明细胞癌中,FOSL1只与肾透明细胞癌的转移相关,可在ETV4的激活下以PI3K-AKT依赖的方式促进肾透明细胞癌的转移和疾病的进展,与患者总生存率和无复发生存率密切相关^[45]。在鼻咽癌中,远处转移的患者预后特别差,有研究发现,FOSL1可在EGFR-PKM2信号通路的诱导下促进鼻咽癌细胞的转移潜能。那么,FOSL1有可能成为评估鼻咽癌发生远处转移的早期检测标志物^[46]。

3.2 FOSL1在恶性肿瘤中的治疗耐药 较早期的恶性肿瘤,以手术切除病灶为主要治疗手段,患者远期预后往往较好,而发生远处转移或治疗复发的癌症晚期患者,主要在手术治疗的基础上辅助放化疗,而肿瘤多发转移和治疗耐药往往是癌症患者死亡的主要原因。其中,肿瘤耐药主要分为化疗耐药和放疗耐药。已有多项研究证实,FOSL1在肿瘤耐药中起着重要作用。在放疗耐药方面,有研究发现,FOSL1的高表达与结直肠癌放疗耐药的形成有关,可增强结肠癌细胞对X射线和C-离子辐射的耐受性^[47]。另有研究显示,FOSL1还可增强前列腺癌细胞对γ射线的抵抗能力^[48]。在宫颈癌治疗中,FOSL1主要起增敏作用,可提高抗癌剂姜黄素对宫颈癌放疗的敏感性^[49]。在化疗耐药方面,有学者发现FOSL1还可使阻滞在G₂/M期的细胞增多,导致随后细胞周期中的细胞死亡数量减少,降低抗癌药物尼莫司汀对脑胶质瘤细胞的毒性作用^[50]。同时,FOSL1还可诱导胶质瘤发生顺铂耐药,使化疗失败^[41]。此外,FOSL1在介导EMT促使癌细胞发生转移的同时,也可在Notch3的负性调控下,通过介导EMT,使乳腺癌细胞对阿霉素产生化疗耐药^[51]。顺铂作为卵巢癌的常用化疗药物,其耐药也与FOSL1的异常表达有关。近期研究表明,FOSL1可在高水平ROS的刺激下,介导IL-11通过自分泌机制激活JAK2-STAT5信号通路而导致卵巢癌对顺铂产生耐药性^[52]。

4 展望

综上所述,除了有争议的卵巢癌外,FOSL1在多种恶性肿瘤中均表达异常,并在多种调控方式和作用机制调控下促进肿瘤的恶性进展。此外,FOSL1还在肿瘤治疗耐药中具有重要作用,使多种肿瘤产生放射抵抗和化疗耐受,但目前FOSL1如何诱导细胞治疗耐药的机制尚不清楚。那么,针对FOSL1细胞治疗耐药机制的研究和靶向药物的开发,对于治疗晚期或复发转移的癌症患者和逆转肿瘤耐药将有重要价值。

参考文献

- [1] EFERL R, WAGNER EF. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(11): 859-868.
- [2] GAZON H, BARBEAU B, MESNARD JM, et al. Hijacking of the AP-1 signaling pathway during development of ATL [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2686.
- [3] SHAULIAN E, KARIN M. AP-1 as a regulator of cell life and death [J]. Nat Cell Biol, 2002, 4(5): E131-E136.
- [4] KUBOTA K, KENT LN, RUMI MAK, et al. Dynamic regulation of AP-1 transcriptional complexes directs trophoblast differentiation [J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(18): 3163-3177.
- [5] EL-SERAG H. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007, 132.
- [6] CASALINO L, CESARE DD, VERDE P. Accumulation of Fra-1 in ras-transformed cells depends on both transcriptional autoregulation and MEK-dependent posttranslational stabilization [J]. Mol Cell Biol, 2003, 23: 4401-4415.
- [7] JIHANE B, DANY C, ROBERT H, et al. Ubiquitin-independent proteasomal degradation of Fra-1 is antagonized by Erk1/2 pathway-mediated phosphorylation of a unique C-terminal destabilizer [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(11): 3936-3950.
- [8] WANG TY, SONG P, ZHONG TT, et al. The inflammatory cytokine IL-6 induces FRA1 deacetylation promoting colorectal cancer stem-like properties [J]. Oncogene, 2019, 38(25): 4932-4947.
- [9] CHANG L, KARIN M. Mammalian MAP kinase signalling cascades [J]. Nature, 2001, 410(6824): 37-40.
- [10] VIAL E. Elevated ERK-MAP kinase activity protects the FOS family member FRA-1 against proteasomal degradation in colon carcinoma cells [J]. J Cell Sci, 2003, 116: 4957-4963.
- [11] JIN Y, WANG C, LIU X, et al. Molecular characterization of the microRNA-138-Fos-like antigen 1 (FOSL1) Regulatory module in squamous cell carcinoma [J]. J Biol Chem, 2011, 286(46): 40104-40109.
- [12] CHEN X, ZHAO M, HUANG J, et al. MicroRNA-130a suppresses breast cancer cell migration and invasion by targeting FOSL1 and up-regulating ZO-1: Regulation of FOSL1 and ZO-1 by miR-130a [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4945-4956.
- [13] SCHREIBER M, WANG ZQ, JOCHUM W, et al. Placental vascularization requires the AP-1 component fra1 [J]. Development, 2000, 127(22): 4937-4948.
- [14] MATSUO K, OWENS JM, TONKO M, et al. Fos1 is a transcriptional target of c-Fos during osteoclast differentiation [J]. Nat Genet, 2000, 24(2): 184-187.
- [15] VALLEJO A, PERURENA N, GURUCEAGA E, et al. An integrative approach unveils FOSL1 as an oncogene vulnerability in KRAS-driven lung and pancreatic cancer [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14294.
- [16] KIEFFER N, POIREL L, DESCOMBES MC, et al. Characterization

- of FosL1, a plasmid-encoded fosfomycin resistance protein identified in Escherichia coli [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(4): e02042-19.
- [17] NIETO MA, HUANG RY, JACKSON RA, et al. EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [18] DESMET CJ, GALLENNÉ T, PRIEUR A, et al. Identification of a pharmacologically tractable Fra-1/ADORA2B axis promoting breast cancer metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(13): 5139-5144.
- [19] ISKIT S, SCHLICKER A, WESSELS L, et al. Fra-1 is a key driver of colon cancer metastasis and a Fra-1 classifier predicts disease-free survival [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43146-43161.
- [20] LOGULLO AF, STIEPCICH MNMÁ, DE TOLEDO OSÓRIO CAB, et al. Role of Fos-related antigen 1 in the progression and prognosis of ductal breast carcinoma [J]. *Histopathology*, 2011, 58(4): 617-625.
- [21] XIAO S, ZHOU Y, JIANG J, et al. CD44 affects the expression level of FOS-like antigen 1 in cervical cancer tissues [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1667.
- [22] ISKIT S, SCHLICKER A, WESSELS L, et al. Fra-1 is a key driver of colon cancer metastasis and a Fra-1 classifier predicts disease-free survival [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43146-43161.
- [23] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [24] GABRIEL MT, CLAIRE T, MARC P, et al. Transcriptional complexity and roles of Fra-1/AP-1 at the uPA/Plau locus in aggressive breast cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(17): 11011-11024.
- [25] NORA F. Genome-wide cooperation of EMT transcription factor ZEB1 with YAP and AP-1 in breast cancer [J]. *EMBO J*, 2020, 39(17): e103209.
- [26] KIM JE, KIM BG, JANG Y, et al. The stromal loss of miR-4516 promotes the FOSL1-dependent proliferation and malignancy of triple negative breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 256-265.
- [27] JIANG P, GAO W, MA T, et al. CD137 promotes bone metastasis of breast cancer by enhancing the migration and osteoclast differentiation of monocytes/macrophages [J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2950-2966.
- [28] TCHERNITSA OI, SERS C, ZUBER J, et al. Transcriptional basis of KRAS oncogene-mediated cellular transformation in ovarian epithelial cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23(26): 4536-4555.
- [29] MAHNER S, BAASCH C, SCHWARZ J, et al. C-Fos expression is a molecular predictor of progression and survival in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(8): 1269-1275.
- [30] HEIN S, MAHNER S, KANOWSKI C, et al. Expression of Jun and Fos proteins in ovarian tumors of different malignant potential and in ovarian cancer cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(1): 177-183.
- [31] WILDE JD, ARCE DC, SNIJders PJF, et al. Alterations in AP-1 and AP-1 Regulatory Genes during HPV-Induced Carcinogenesis [J]. *Cell Oncol*, 2008, 30(1): 77-87.
- [32] JEANNINE D. Widespread FRA1-dependent control of mesenchymal transdifferentiation programs in colorectal cancer cells [J]. *Plos One*, 2014, 9: e88950.
- [33] ZHU XL, LIU H, XU ZX, et al. Expression and clinical significance of FOS-like antigen 1 in gastric adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(6): 152394.
- [34] HE JY, ZHU GC, GAO L, et al. Fra-1 is upregulated in gastric cancer tissues and affects the PI3K/Akt and p53 signaling pathway in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1725-1734.
- [35] YANG Y, DONG K, SHAO SH, et al. The effect of *Helicobacter pylo-*
- ri* on the expression of FRA-1 in gastric epithelial cells and its mechanism [J]. *Microb Pathog*, 2019, 129: 257-265.
- [36] ZHANG Q, ADISESHAIH P, REDDY SP. Matrix metalloproteinase/epidermal growth factor receptor/mitogen-activated protein kinase signaling regulate fra-1 induction by cigarette smoke in lung epithelial cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(1): 72-81.
- [37] XU Y, WANG L, LIU J. miR-130a inhibits cell viability and migration through FOSL1 in lung cancer [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(2). doi: 10.23812/20-13L.
- [38] GAO W, JIN J, YIN J, et al. KRAS and TP53 mutations in bronchoscopy samples from former lung cancer patients [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56: 381-388.
- [39] ZAHRA F, JAVAD MSA, RAHELEH R, et al. Distribution of KRAS, DDR2, and TP53 gene mutations in lung cancer: An analysis of Iranian patients [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e200633.
- [40] ELANGOVAN IM, VAZ M, TAMATAM CR, et al. FOSL1 Promotes Kras-induced Lung Cancer through Amphiregulin and Cell Survival Gene Regulation [J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2018, 58(5): 625-635.
- [41] ZHANG L, LIU H, MU X, et al. Dysregulation of Fra1 expression by Wnt/β-catenin signalling promotes glioma aggressiveness through epithelial mesenchymal transition [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): R20160643.
- [42] ZHANG X, WU J, LUO S, et al. FRA1 promotes squamous cell carcinoma growth and metastasis through distinct AKT and c-Jun dependent mechanisms [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 34371-34383.
- [43] HANSON RL, BROWN RB, STEELE MM, et al. Identification of FRA-1 as a novel player in pancreatic cancer in cooperation with a MUC1: ERK signaling axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39996-40011.
- [44] HAN Y, ZHAO XY, SUN YF, et al. Effects of FOSL1 silencing on osteosarcoma cell proliferation, invasion and migration through the ERK/AP-1 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(4): 3598-3612.
- [45] XU L, HU H, ZHENG LS, et al. ETV4 is a theranostic target in clear cell renal cell carcinoma that promotes metastasis by activating the pro-metastatic gene FOSL1 in a PI3K-AKT dependent manner [J]. *Cancer Lett*, 2020, 482: 74-89.
- [46] CHEN S, YOUNG T, TAN Y, et al. EGFR-PKM2 signaling promotes the metastatic potential of nasopharyngeal carcinoma through induction of FOSL1 and ANTXR2 [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(6): 723-733.
- [47] ENDO S, FUJITA M, YAMADA S, et al. Fra1 enhances the radioresistance of colon cancer cells to Xray or Cion radiation [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39: 1112-1118.
- [48] KAJANNE R, MIETTINEN P, TENHUNEN M, et al. Transcription factor AP-1 promotes growth and radioresistance in prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(5): 1175-1182.
- [49] TYAGI A, VISHNOI K, KAUR H, et al. Cervical cancer stem cells manifest radioresistance: Association with upregulated AP-1 activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4781.
- [50] MEISE R, TOMICIC MT, KAINA B, et al. The chloroethylating anticancer drug ACNU induces FRA1 that is involved in drug resistance of glioma cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(7): 1199-1207.
- [51] GU X, LU C, HE D, et al. Notch3 negatively regulates chemoresistance in breast cancers [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(12): 1-9.
- [52] ZHOU W, SUN W, YUNG MM, et al. Autocrine activation of JAK2 by IL-11 promotes platinum drug resistance [J]. *Oncogene*, 2018, 37(29): 3981-3997.

(收稿日期:2020-11-08)