

叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展

李杨, 徐敏

■背景资料

胰腺癌恶性程度高, 预后极差, 手术、介入、放疗、化疗治疗的效果不理想, 叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)是调控细胞增殖的重要转录因子, 参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、浸润与转移等。近年来研究发现他在胰腺癌中存在过高表达并对胰腺癌的发生、发展及预后起着重要的作用, 使FoxM1与胰腺癌的研究备受关注。

李杨, 徐敏, 南京医科大学上海一院临床医学院消化科 上海市 200080

李杨, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 本文由李杨综述, 徐敏审核。

通讯作者: 徐敏, 主任医师, 200080, 上海市虹口区海宁路100号, 南京医科大学上海一院临床医学院消化科。xumin73@126.com

电话: 021-63240090

收稿日期: 2015-03-03 修回日期: 2015-03-30

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer

Yang Li, Min Xu

Yang Li, Min Xu, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Min Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, 100 Haining Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. xumin73@126.com

Received: 2015-03-03 Revised: 2015-03-30

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-18

Abstract

Forkhead box M1 (FoxM1) is a transcription factor that can regulate cell cycle progression. Recently, increasing evidence has demonstrated that FoxM1 is significantly associated with the pathogenesis of pancreatic cancer. In this review, we focus on the roles of FoxM1 in the initiation, progression and metastasis of pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Forkhead box M1;

Transcription factor

Li Y, Xu M. Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2234-2238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2234.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2234>

摘要

叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)是一种转录因子蛋白质, 具有调节细胞周期等重要作用。近年研究发现, FoxM1与胰腺癌的发病有明显的相关性。本文就FoxM1在胰腺癌的新生、增殖、转移等方面进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 叉头框蛋白M1; 转录因子

核心提示: 本文综述了叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)与胰腺癌发病机制的研究进展, 认为FoxM1与胰腺癌的发生关系密切, 有望成为治疗胰腺癌的新靶点。

李杨, 徐敏. 叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2234-2238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2234.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2234>

0 引言

胰腺癌是消化系恶性肿瘤之一, 近年来发病率呈逐渐上升趋势, 是欧美国家癌症死亡的第4大因素, 5年生存率不足5%^[1], 其恶性程度高, 发展迅速, 发现时往往已有远处转移, 手术切除、放疗及化疗效果均不明显, 预后差^[2]。因

■同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科

此, 对胰腺癌发病机制进行深入研究, 寻找治疗新靶点具有重大意义。

1 FoxM1的结构及生物学特性

FoxM1蛋白(forkhead box M1), 即叉头框蛋白M1, 曾也称作HNF-3^[3]、HFH-11^[4]、Trident^[5]、WIN^[6]、MMP2^[7]等, 最早于1997年在小鼠体内被发现, 人类的FoxM1定位于染色体12p13.3, 与Forkhead家族其他成员一样, 是一个高度保守的DNA结合结构域, 共有FoxM1a、FoxM1b、FoxM1c 3个亚型。FoxM1a有正常的DNA结合活性, 但并没有转录功能; FoxM1b、FoxM1c是转录因子, 可与DNA结合并进行转录^[8]。近期, 研究者^[9]又发现了与FoxM1b相关的FoxM1b1和FoxM1b2, 其中FoxM1b、FoxM1b1、FoxM1b2和FoxM1c与胰腺癌的发病密切相关。

FoxM1在所有胚胎组织, 尤其是在胚胎上皮和间叶组织中高表达。在正常成人胸腺和睾丸中高表达, 在肺和肠道中中度表达^[5]。研究^[10]表明, FoxM1是一个增生相关性的转录因子, 通过对多种基因的转录调控, 调节细胞由G₁期到S期、G₂期到M期的转换, 确保有丝分裂的顺利进行。研究^[11]发现, FoxM1的核苷酸水平和蛋白水平在细胞周期进程中是不断改变的, 当细胞进入增殖周期时, 表达增加, 并参与调节与细胞周期相关的多个基因的转录, 从而控制细胞的DNA复制与有丝分裂过程。在静止期或终末未分化细胞中, 其表达降低, 当细胞被激活重新进入细胞周期时, FoxM1的表达增加。由此可见, FoxM1对细胞增殖、胚胎发育、器官形成、细胞衰老等多种生理过程具有重要作用。

2 FoxM1与肿瘤的关系

研究证实, FoxM1在肝癌^[12]、恶性胶质细胞瘤^[13]、结直肠癌^[14]、前列腺癌^[15]、食管癌^[16]、乳腺癌^[17]、宫颈癌^[18]、胃癌^[19]等组织中均有异常表达, 且表达水平与肿瘤的进展相关。FoxM1可通过调节β-链蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白(Cyclin)B、Survivin^[14]、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[15]、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2^[20]、微囊蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)^[21]等下游因子, 影响肿瘤的发生、增殖和转移等。2007年Wang等^[22]对体

外培养的胰腺癌细胞的研究发现, FoxM1参与调节胰腺癌细胞的分化、增殖、转移、凋亡等重要过程。2012年Xia等^[23]研究了手术切除的80例胰腺癌标本, 证实了FoxM1对判断胰腺癌转归及预后具有重要价值。

3 FoxM1与胰腺癌

3.1 FoxM1与胰腺癌的发生和增殖 包括胰腺癌在内的所有肿瘤发生的后天性因素都包括促进生长的信号过表达、细胞对生长抑制信号不敏感、细胞代谢障碍等方面。FoxM1在胰腺癌发生早期即可发生上调表达, 许多研究表明, 在胰腺癌早期形成后, FoxM1可上调CyclinB、CyclinD、周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)2、细胞周期调控因子(cell division cyclin, Cdc)25等, 下调p21、p27等下游编码细胞增殖及凋亡相关蛋白的基因, 从而促进胰腺癌细胞增殖、对抗其凋亡。

3.1.1 促胰腺癌生长信号过表达: Cyclins是一类普遍存在于真核细胞中的, 在细胞周期进程中可周而复始地出现及消失的蛋白质, 于1983年被Evans等^[24]首次发现, 可与CDKs特异性结合, 调节CDKs的活性, 从而推动和协调细胞周期的进行^[25]。

FoxM1信号通过调节编码Cyclins和CDKs导致癌细胞增长和扩散, 其可特异性结合Cyclins和蛋白激酶的启动子, 促进下游基因的翻译, 从而影响肿瘤细胞细胞周期进程^[26,27]。Wang等^[22]通过RT-PCR及Western blot的方法, 研究了BxPC-3、HPAC、PANC-1 3种胰腺癌细胞的周期蛋白, 证明了FoxM1通过调节CyclinD1、CyclinB、CDK2以及CDK1的上游磷酸酶Cdc25a的增加来促进胰腺癌细胞周期的进展, 当FoxM1表达下调时, 癌Cyclins及有丝分裂明显被阻碍。

3.1.2 抑癌因子低表达: p21和p27是抑癌因子, 可与Cyclins及蛋白激酶复合物相结合, 抑制其功能, 达到抑制肿瘤细胞进展的目的。胰腺癌细胞的研究表明, FoxM1的下调使p21和p27的表达增加, 单个肿瘤细胞的增殖能力明显下降, 对此细胞进行培养后分析, S期的细胞数明显下降。这说明FoxM1可调节p21、p27等抑癌因子低表达, 延长胰腺癌细胞分裂期, 对抗肿瘤细胞凋亡, 促进胰腺癌的发生和发展^[22]。

■研究前沿

研究认为FoxM1可促进生长的信号过表达、使细胞对生长抑制信号不敏感、代谢障碍从而促进胰腺癌的发生和增殖, 并通过促进上皮细胞的间充质转化、增加基质金属蛋白酶活性、上调血管内皮细胞生长因子表达等方面促进胰腺癌细胞的转移。但目前FoxM1与胰腺癌的研究多集中在细胞层面, 尚未有相关的动物体内试验和人体试验, 其具体机制仍待人们去进一步研究。

■相关报道

FoxM1最早于1997年在小鼠体内被发现, 在人类所有胚胎组织中均有表达, 在正常成人胸腺和睾丸中高表达, 在肺和肠道中中度表达。早些年研究证实, FoxM1在肝癌、恶性胶质细胞瘤、结直肠癌、卵巢癌、食管癌等组织中均有异常表达, 其与胰腺癌的研究近年来逐步开展。

■创新盘点

FoxM1与多种癌症的发生相关, 近年来FoxM1与胰腺癌的研究受到关注, 细胞层面的研究已经明确FoxM1与胰腺癌的发生、发展、转移相关, 但国内尚缺乏相关论著及综述。

3.1.3 FoxM1影响细胞代谢: 肿瘤细胞代谢旺盛, 使得细胞处于一种缺氧状态, 糖酵解途径占优势, 细胞代谢产生乳酸的量明显增加, 这称为Warburg效应。乳酸的增加需要更多的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化。近期, Cui等^[28]证明了胰腺癌FoxM1的表达与细胞无氧酵解明显相关, 提示FoxM1可能促进胰腺癌细胞发生Warburg效应。他们将胰腺癌细胞PANC-1、BxPC-3、AsPC-1的FoxM1特异性沉默, 通过细胞培养及PCR测定, 此细胞系的LDH-A含量明显降低。同时他们对胰腺癌细胞的FoxM1和LDH-A进行测定, 通过分析得出FoxM1的表达与LDH-A明显相关。

3.2 FoxM1与胰腺癌的转移 肿瘤的转移过程包括原位癌细胞侵袭周围组织, 进入血管或淋巴管, 到达其他组织或器官, 定值等过程。FoxM1在肿瘤的细胞迁移、浸润和新生血管的形成方面发挥重要作用, 其主要通过促进上皮细胞的间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、增加MMPs活性, 上调VEGF表达等方面促进胰腺癌细胞的转移。

3.2.1 FoxM1促进胰腺癌细胞的间充质转化: EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型的细胞, 上皮细胞通过EMT失去与基膜的连接等上皮表型, 获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型。EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得侵袭能力的重要过程^[29]。Bao等^[30]研究发现, FoxM1低表达的转移胰腺癌细胞系AsPC-1中, 转染FoxM1使其过表达, 发现过表达FoxM1的细胞较对照组获得了明显的间质特性, 表明FoxM1可以诱导胰腺癌细胞获得间质表型, 发生EMT。Huang等^[21]发现*Cav-1*是FoxM1的靶基因, 其对于胰腺癌EMT过程有着促进作用, 进一步阐释了FoxM1促进胰腺癌细胞EMT的分子机制。

3.2.2 FoxM1增加胰腺癌细胞的MMPs生物活性: MMPs是降解细胞外基质的一系列酶的统称, 能降解细胞外基质的几乎一切蛋白成分, 破坏肿瘤的组织学屏障, 在肿瘤的转移过程中起着重要作用^[31], 其中最为重要的是降解基质膜胶原的MMP-2和MMP-9^[32]。当胰腺癌细胞敲除*FoxM1*基因时, 其MMP-2、MMP-9表达显著降低, 继而将cDNA转染后的FoxM1高表达细胞进行观察, 发现MMP-2和MMP-9的表达

增加^[22]。

3.2.3 FoxM1促进胰腺癌的血管新生: 血管形成是肿瘤生长和肿瘤转移过程中的重要步骤^[33]。VEGF是肿瘤细胞分泌的, 在血管形成过程中起重要作用的血管形成激活因子。研究^[34]证实, VEGF是介导血管形成的关键因子, 可调节包括增殖、迁移、内皮细胞管道形成等在内的多个血管形成步骤。Zhang等^[35]通过对59例胶质瘤标本进行的免疫组织化学分析发现FoxM1b过表达可以促进VEGF的表达, 进而影响血管的形成和神经胶质瘤细胞的生长。对胰腺癌细胞的研究也发现, 敲除FoxM1后, 细胞表达的VEGF明显减少, 而通过cDNA转染胰腺癌细胞使FoxM1高表达后, VEGF分泌增多, 且活性增强^[22]。

4 针对FoxM1的胰腺癌治疗

胰腺癌的传统治疗方式效果不佳, 远期生存率极低。FoxM1参与胰腺癌的发生、发展, 而成为治疗胰腺癌以及研究靶向药物的一个重要靶点。目前针对其靶向诊疗研究多集中在RNA干扰以及特异性抑制剂等方面, 但这些研究多集中在细胞层面, 目前尚未有相关的动物体内试验和人体试验。

4.1 RNA干扰 RNA干扰(RNAi)近年来已应用于老年视黄斑退化、肌肉萎缩性侧索硬化症、类风湿性关节炎、肥胖症的临床治疗^[36]。Wang等^[22]应用RNAi沉默胰腺癌细胞中*FoxM1*的基因表达, 胰腺癌细胞的cyclinD1、CDK2表达减少且p21、p27表达增加, 细胞生长和分裂收到显著抑制, 同时还发现, 沉默后的癌细胞其VEGF、MMP-2及MMP-9活性降低, 表明此类癌细胞的转移能力降低。由此可见, 使用FoxM1 siRNA特异性沉默胰腺癌细胞可能是一种新的治疗胰腺癌的方法。

4.2 FoxM1抑制剂 Bhat等^[37]对培养的多种人类肿瘤细胞使用噻唑类抗生素硫链丝菌素(thiostrepton)和盐霉素A(siomycin A), 发现细胞生长受到显著抑制。他们对经过噻唑类抗生素处理的骨肉瘤细胞进行蛋白电泳, 发现噻唑类抗生素仅抑制FoxM1转录活性和表达, 而对同为叉头框家族的FoxO1及FoxO3a无抑制, 从而证明噻唑类抗生素通过抑制FoxM1对抗骨肉瘤细胞生长。对胰腺癌细胞的FoxM1特异性抑制尚未见报道。

■应用要点

认识到FoxM1与胰腺癌发病密切相关, 同时发现RNA特异性沉默、噻唑类抗生素、姜黄素等药物可以通过调节FoxM1的表达, 抑制肿瘤细胞生长, 为胰腺癌的靶向治疗提供了新的思路。

4.3 染木黄酮素 染木黄酮素(genistein)是一类与雌激素结构相似的异黄酮类化合物, 可促进细胞凋亡、抑制新生血管生成, 对人类多种癌细胞, 包括胰腺癌细胞的增殖具有抑制作用^[38,39]。2010年Wang等^[40]的研究证明了其具体机制与减少FoxM1的表达有关。他们使用染木黄酮素处理BxPC-3、MIA PaCa-2和PANC-28胰腺癌细胞, 然后进行72 h体外培养, 与未经处理的胰腺癌细胞相比, 其FoxM1的转录与表达显著降低, 同时Survivin、Cdc25a、MMP-9及VEGF的表达均减少。

5 结论

FoxM1与胰腺癌的发生关系密切, 参与胰腺癌的细胞增殖、侵袭、凋亡等过程。FoxM1与胰腺癌关系的研究取得很大进展, 但对其研究多集中在细胞层面, 且其具体机制仍待人们去进一步研究。FoxM1有望成为胰腺癌诊断、评估治疗及预后的一个重要指标, 并且成为治疗胰腺癌的新靶点。

6 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
- Clark KL, Halay ED, Lai E, Burley SK. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature* 1993; 364: 412-420 [PMID: 8332212 DOI: 10.1038/364412a0]
- Ye H, Kelly TF, Samadani U, Lim L, Rubio S, Overdier DG, Roebuck KA, Costa RH. Hepatocyte nuclear factor 3/fork head homolog 11 is expressed in proliferating epithelial and mesenchymal cells of embryonic and adult tissues. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 1626-1641 [PMID: 9032290]
- Korver W, Roose J, Clevers H. The winged-helix transcription factor Tridant is expressed in cycling cells. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 1715-1719 [PMID: 9108152 DOI: 10.1093/nar/25.9.1715]
- Yao KM, Sha M, Lu Z, Wong GG. Molecular analysis of a novel winged helix protein, WIN. Expression pattern, DNA binding property, and alternative splicing within the DNA binding domain. *J Biol Chem* 1997; 272: 19827-19836 [PMID: 9242644 DOI: 10.1074/jbc.272.32.19827]
- Lüscher-Firzlaff JM, Westendorf JM, Zwicker J, Burkhardt H, Henriksson M, Müller R, Pirollet F, Lüscher B. Interaction of the fork head domain transcription factor MPP2 with the human papilloma virus 16 E7 protein: enhancement of transformation and transactivation. *Oncogene* 1999; 18: 5620-5630 [PMID: 10523841 DOI: 10.1038/sj.onc.1202967]
- Lam AK, Ngan AW, Leung MH, Kwok DC, Liu VW, Chan DW, Leung WY, Yao KM. FOXM1b, which is present at elevated levels in cancer cells, has a greater transforming potential than FOXM1c. *Front Oncol* 2013; 3: 11 [PMID: 23386997 DOI: 10.3389/fonc.2013.00011]
- Kong X, Li L, Li Z, Le X, Huang C, Jia Z, Cui J, Huang S, Wang L, Xie K. Dysregulated expression of FOXM1 isoforms drives progression of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 3987-3996 [PMID: 23598278 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3859]
- Wierstra I, Alves J. FOXM1, a typical proliferation-associated transcription factor. *Biol Chem* 2007; 388: 1257-1274 [PMID: 18020943 DOI: 10.1515/BC.2007.159]
- Alvarez-Fernández M, Medema RH. Novel functions of FoxM1: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Front Oncol* 2013; 3: 30 [PMID: 23467617 DOI: 10.3389/fonc.2013.00030]
- Radhakrishnan SK, Bhat UG, Hughes DE, Wang IC, Costa RH, Gartel AL. Identification of a chemical inhibitor of the oncogenic transcription factor forkhead box M1. *Cancer Res* 2006; 66: 9731-9735 [PMID: 17018632 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1576]
- Zhang N, Wei P, Gong A, Chiu WT, Lee HT, Colman H, Huang H, Xue J, Liu M, Wang Y, Sawaya R, Xie K, Yung WK, Medema RH, He X, Huang S. FoxM1 promotes β -catenin nuclear localization and controls Wnt target-gene expression and glioma tumorigenesis. *Cancer Cell* 2011; 20: 427-442 [PMID: 22014570 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.08.016]
- Li D, Wei P, Peng Z, Huang C, Tang H, Jia Z, Cui J, Le X, Huang S, Xie K. The critical role of dysregulated FOXM1-PLAUR signaling in human colon cancer progression and metastasis. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 62-72 [PMID: 23136192 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1588]
- Chandran UR, Ma C, Dhir R, Bisceglia M, Lyons-Weiler M, Liang W, Michalopoulos G, Becich M, Monzon FA. Gene expression profiles of prostate cancer reveal involvement of multiple molecular pathways in the metastatic process. *BMC Cancer* 2007; 7: 64 [PMID: 17430594 DOI: 10.1186/1471-2407-7-64]
- Hui MK, Chan KW, Luk JM, Lee NP, Chung Y, Cheung LC, Srivastava G, Tsao SW, Tang JC, Law S. Cytoplasmic Forkhead box M1 (FoxM1) in esophageal squamous cell carcinoma significantly correlates with pathological disease stage. *World J Surg* 2012; 36: 90-97 [PMID: 21976009 DOI: 10.1007/s00268-011-1302-5]
- Wonsey DR, Follettie MT. Loss of the forkhead transcription factor FoxM1 causes centrosome amplification and mitotic catastrophe. *Cancer Res* 2005; 65: 5181-5189 [PMID: 15958562 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4059]
- Chan DW, Yu SY, Chiu PM, Yao KM, Liu VW, Cheung AN, Ngan HY. Over-expression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis. *J Pathol* 2008; 215: 245-252 [PMID: 18464245 DOI: 10.1002/path.2355]

■名词解释

β -链蛋白(β -catenin): 是一种广泛存在于各种类型的细胞粘功能蛋白, 主要作用为介导细胞黏附, 参与基因表达; Survivin: 是一种凋亡抑制蛋白, 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关; 基质金属蛋白酶(MMP): 能降解多种细胞外基质的蛋白成分, 破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用; 微囊蛋白-1(Cav-1): 是一种细胞表面的穴样内陷(caveolae)中的主要膜内在蛋白, 在细胞信号的传导中起一定的作用, 其可能是一种抑癌基因。

■ 同行评价

本文综述了FoxM1与胰腺癌发病机制的研究进展, 对下一步研究的方向具有指导作用。

- 19 Li Q, Zhang N, Jia Z, Le X, Dai B, Wei D, Huang S, Tan D, Xie K. Critical role and regulation of transcription factor FoxM1 in human gastric cancer angiogenesis and progression. *Cancer Res* 2009; 69: 3501-3509 [PMID: 19351851 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3045]
- 20 Wu QF, Liu C, Tai MH, Liu D, Lei L, Wang RT, Tian M, Lü Y. Knockdown of FoxM1 by siRNA interference decreases cell proliferation, induces cell cycle arrest and inhibits cell invasion in MHCC-97H cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 361-366 [PMID: 20154714 DOI: 10.1038/aps.2010.4]
- 21 Huang C, Qiu Z, Wang L, Peng Z, Jia Z, Logsdon CD, Le X, Wei D, Huang S, Xie K. A novel FoxM1-caveolin signaling pathway promotes pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 2012; 72: 655-665 [PMID: 22194465 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3102]
- 22 Wang Z, Banerjee S, Kong D, Li Y, Sarkar FH. Down-regulation of Forkhead Box M1 transcription factor leads to the inhibition of invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 8293-8300 [PMID: 17804744 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1265]
- 23 Xia JT, Wang H, Liang LJ, Peng BG, Wu ZF, Chen LZ, Xue L, Li Z, Li W. Overexpression of FOXM1 is associated with poor prognosis and clinicopathologic stage of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41: 629-635 [PMID: 22249132 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823bcef2]
- 24 Evans T, Rosenthal ET, Youngblom J, Distel D, Hunt T. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983; 33: 389-396 [PMID: 6134587 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90420-8]
- 25 Galderisi U, Jori FP, Giordano A. Cell cycle regulation and neural differentiation. *Oncogene* 2003; 22: 5208-5219 [PMID: 12910258 DOI: 10.1038/sj.onc.1206558]
- 26 Ye H, Holterman AX, Yoo KW, Franks RR, Costa RH. Premature expression of the winged helix transcription factor HFH-11B in regenerating mouse liver accelerates hepatocyte entry into S phase. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8570-8580 [PMID: 10567581]
- 27 Wang X, Hung NJ, Costa RH. Earlier expression of the transcription factor HFH-11B diminishes induction of p21(CIP1/WAF1) levels and accelerates mouse hepatocyte entry into S-phase following carbon tetrachloride liver injury. *Hepatology* 2001; 33: 1404-1414 [PMID: 11391529 DOI: 10.1053/jhep.2001.24666]
- 28 Cui J, Shi M, Xie D, Wei D, Jia Z, Zheng S, Gao Y, Huang S, Xie K. FOXM1 promotes the warburg effect and pancreatic cancer progression via transactivation of LDHA expression. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2595-2606 [PMID: 24634381 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2407]
- 29 Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* 2006; 66: 8319-8326 [PMID: 16951136 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0410]
- 30 Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, Banerjee S, Ahmad A, Li Y, Azmi AS, Miele L, Sarkar FH. Over-expression of FoxM1 leads to epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2296-2306 [PMID: 21503965]
- 31 Dunér S, Lopatko Lindman J, Ansari D, Gundewar C, Andersson R. Pancreatic cancer: the role of pancreatic stellate cells in tumor progression. *Pancreatology* 2010; 10: 673-681 [PMID: 21242706 DOI: 10.1159/000320711]
- 32 Overall CM, Kleinfeld O. Tumour microenvironment - opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 227-239 [PMID: 16498445 DOI: 10.1038/nrc1821]
- 33 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31 [PMID: 7584949 DOI: 10.1038/nm0195-27]
- 34 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591 [PMID: 18596824 DOI: 10.1038/nrc2403]
- 35 Zhang Y, Zhang N, Dai B, Liu M, Sawaya R, Xie K, Huang S. FoxM1B transcriptionally regulates vascular endothelial growth factor expression and promotes the angiogenesis and growth of glioma cells. *Cancer Res* 2008; 68: 8733-8742 [PMID: 18974115]
- 36 Uprichard SL. The therapeutic potential of RNA interference. *FEBS Lett* 2005; 579: 5996-6007 [PMID: 16115631 DOI: 10.1016/j.febslet.2005.08.004]
- 37 Bhat UG, Halasi M, Gartel AL. Thiazole antibiotics target FoxM1 and induce apoptosis in human cancer cells. *PLoS One* 2009; 4: e5592 [PMID: 19440351 DOI: 10.1371/journal.pone.0005592]
- 38 Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-242 [PMID: 18492603 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.052]
- 39 Li QS, Li CY, Li ZL, Zhu HL. Genistein and its synthetic analogs as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 271-281 [PMID: 22043996 DOI: 10.2174/187152012800228788]
- 40 Wang Z, Ahmad A, Banerjee S, Azmi A, Kong D, Li Y, Sarkar FH. FoxM1 is a novel target of a natural agent in pancreatic cancer. *Pharm Res* 2010; 27: 1159-1168 [PMID: 20354770 DOI: 10.1007/s11095-010-0106-x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

