

Runt 相关转录因子家族在肿瘤发生发展中的作用

Roles of the family of Runt -related transcription factors in occurrence and progression of tumor

林耘 综述; 钱程 审阅 (第二军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] Runt 相关转录因子(Runt-related transcription factor, RUNX)作为细胞信号传导的一类重要的转录因子,在发育、细胞增殖分化以及凋亡中起着关键的作用。近年的研究表明,RUNX 与肿瘤的发生发展过程密切相关,不同的 RUNX 蛋白具有不同的组织表达特异性,能在不同的细胞环境中通过与不同的关键信号途径相互作用,发挥独特的生物学功能。深入了解 RUNX 在肿瘤中的表达和作用机制,探究其在肿瘤发生发展中的作用,将为肿瘤的早期诊断、治疗和预后提供可靠的依据。本文综述了 RUNX 的结构和活性调节,重点分析了近年来 RUNX 异常表达与肿瘤的关系,对 RUNX 相关的致癌信号通路,及其在肿瘤缺氧微环境中的作用的研究进展进行了总结。

[关键词] Runt 相关转录因子;肿瘤;表达;调节;信号通路;上皮细胞间质转化;缺氧

[中图分类号] R730.23 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2016)06-0846-06

Runt 相关转录因子(Runt-related transcription factor, RUNX)家族是一类重要的发育调控因子,能够影响不同组织内细胞的特异性。RUNX 家族主要有 RUNX1、RUNX2 和 RUNX3^[1]。RUNX 家族蛋白能够与 TGF- β 信号^[2]、WNT 信号^[3]、印度刺猬因子信号(Indian hedgehog, IHH)^[4]、Notch 信号^[5]、RTK 信号^[6]、Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)信号^[7]等众多关键分化发育信号通路相互作用,协调不同基因的转录。近年来,越来越多的研究^[8]表明,RUNX 基因还与肿瘤的发生发展有着密切的关系,如 RUNX1 的突变在人白血病发生发展中起重要作用;RUNX2 作为骨细胞的特异性转录因子,与骨肉瘤的形成紧密相关^[9];RUNX3 的失活可导致实体瘤的形成^[10]。不同的 RUNX 蛋白具有不同的组织表达特异性,其功能的发挥依赖于不同的细胞环境,在不同的发育信号途径中发挥枢纽作用。本文主要论述了有关 RUNX 的结构及其活性调节,RUNX 异常表达与肿瘤、致癌信号通路的关系以及在肿瘤缺氧微环境中的作用等研究进展,旨在对 RUNX 家族在肿瘤中的近期研究进行总结,以期对 RUNX 家族的进一步研究提供依据,为肿瘤的靶向治疗与药物研究提供新的视角。

1 RUNX 的结构和活性调节

RUNX 家族基因在机体内广泛表达,3 种 RUNX 基因编码不同的 α 亚基, α 亚基与核心结合因子亚基 β (core-binding factor subunit- β , CBF β) 基因编码的 β 亚基结合形成异二聚体。根据 α 亚基的不同,

RUNX 蛋白分为 RUNX1、RUNX2 和 RUNX3。其中 α 亚基包括一个高度保守的 DNA 结合结构域和羧基末端的可变功能结构域。该保守的 DNA 结合结构域因与果蝇属的分节基因 *Runt* 同源,故也被称为 Runt 结构域(Runt domain, RD),主要是介导 α 亚基与 β 亚基的异二聚化,增强 RUNX 与靶 DNA 结合的能力;而羧基末端包括反式激活结构域(transactivation domain, TD)和转录抑制结构域(inhibitory domain, ID),这些结构域能与多种蛋白相互作用,从而决定了 RUNX 蛋白功能的多样性。在哺乳动物中,RUNX 基因是受到两个不同启动子的调控:远端的 P1 和近端的 P2,RUNX 亚型启动子的不同直接影响着 RUNX 的转录,从而决定了分化发育过程 RUNX 的组织特异性表达^[11]。

RUNX 蛋白本身的转录调节作用很弱,它们需要与其它蛋白相互作用来提高它的转录活性^[12]。其中,RUNX1 可与 ETS1 转录因子发挥协同作用,当 RUNX1 的转录抑制结构域与 ETS1 结合后,导致两种蛋白的 DNA 结合能力增强,从而增强靶基因启动子的活性^[13]。此外,RUNX 蛋白还可通过核心蛋白

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863 计划)课题资助项目(No. SS2014AA020801)。Project supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program)(No. SS2014AA020801)

[作者简介] 林耘(1989 -),女,江西上饶人,硕士生,主要从事固有免疫和肿瘤免疫的研究,E-mail:linyunzx@163.com

[通信作者] 钱程(QIAN Cheng, corresponding author),E-mail:crystalqiancheng@163.com

复合体 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1)^[14]、组蛋白去乙酰化酶 (HDACs)^[15]、H3K4 甲基转移酶^[16]和转录共刺激子 P300 乙酰转移酶^[17]等表观修饰酶的作用发生多种染色质修饰,从而增强转录活性。

2 RUNX 的异常表达与肿瘤

2.1 RUNX1 的异常表达与肿瘤

RUNX1 基因位于染色体 21q22,在血液系统肿瘤如骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)、急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukaemia, ALL)、急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukaemia, AML) 中均能检测到 *RUNX1* 基因染色体易位与突变^[8]。有研究^[18-20]显示, *RUNX1-ETO*、*TEL (ETV6)-RUNX1*、*RUNX1-PRDM16* 等融合基因的形成与不同类型白血病的发生有关。但是,有研究发现条件性敲入 *RUNX1-ETO* 融合基因,并不能诱导白血病的产生^[18]。Alpar 等^[19]研究指出,在新生儿脐带血中, t(12;21) 的易位可引起 1% 的 *TEL-RUNX1* 的融合基因的产生,但仅有 0.01% 的概率在随后可发展为 ALL。由此可见,从染色体的易位到疾病的发生需经历很长的潜伏期,提示染色体的易位可能只是疾病发生的一个重要的危险因素,这些融合基因本身并不会引发癌症的产生,还需要其他突变的协同,白血病才会完全进展并且出现明显的症状^[21]。在 AML 中, *RUNX1/CBFβ* 通过招募基因重排形成的 *MLL* 融合蛋白从而调节下游靶基因抑制肿瘤的进展^[22]。而在人急性 T 淋巴细胞白血病 (T-ALL) 中, *RUNX1* 可通过突变来抑制肿瘤的进展^[23]。此外,有研究^[24-25]发现高表达的 *RUNX1* 在儿童 B-ALL 与 B-AML 中可发挥促癌作用。

在非血液系统肿瘤中, *RUNX1* 也与肿瘤的发生发展密切相关。Chimge 等^[26]的研究发现,在雌激素受体阳性 (oestrogen receptor-positive, ER⁺) 的乳腺癌中能检测到 *RUNX1* 突变,并且在肿瘤进展过程中, *RUNX1* 的表达下降,说明 *RUNX1* 的高表达与肿瘤的良好预后是相关的。Ferrari 等^[27]提出在三阴性乳腺癌细胞中, *RUNX1* 可以作为一个独立判断预后的指标,它的高表达与肿瘤的不良预后呈正相关。

2.2 RUNX2 的异常表达与肿瘤

RUNX2 基因位于染色体 6p21,参与骨骼的形成,在骨骼发育过程中起着重要的作用, *RUNX2* 的高表达可作为早期骨肉瘤诊断的依据^[28]。并且, *RUNX2* 的沉默会提高恶性肿瘤化疗的敏感程度,在

骨肉瘤的化疗过程中, *RUNX2* 与 TAp73 形成复合物,降低了 *RUNX2* 的转录活性,也减少了 DNA 损伤引起的促凋亡因子 TAp73 的产生,进而调节化疗的敏感性^[29]。Akech 等^[30]研究发现, *RUNX2* 在转移性前列腺癌细胞中的高度表达,能够促进癌细胞的骨转移以及溶骨性病变。同时, *RUNX2* 的高表达在乳腺癌转移过程中发挥作用, *RUNX2* 通过 *ITGBL1* 介导的 TGF-β 信号通路从而促进乳腺癌的骨转移^[31]。在胃癌中, *RUNX2* 是一个独立的预后指标, *RUNX2* 的表达与胃癌的分化、浸润以及淋巴结转移相关。在胃癌细胞中, *RUNX2* 直接与趋化因子受体 *CXCR4* 的启动子区结合,增加 *RUNX2* 的转录活性,促进肿瘤的转移与浸润^[32]。在黑色素瘤中,原癌基因 *BRAF* 的突变体 *BRAFV600E* 导致 RTK 介导的下游信号通路的持续活化,促进了肿瘤的生长增殖以及侵袭转移。Boregowda 等^[33]研究显示,在 *RUNX2* 缺陷的黑色素瘤细胞中,酪氨酸激酶受体 *EGFR*、*IGF-1R*、*PDGFRβ* 和 *AXL* 的表达显著下调,并且 *RUNX2* 能够拮抗 *BRAFV600E* 抑制剂 *PLX4720* 的作用,引起 RTK 的上调。所以, *RUNX2* 可以通过调节 RTKs 的表达,影响 *PI3K/AKT* 信号通路的活化,说明 *RUNX2* 是黑色素瘤的潜在治疗靶点。

2.3 RUNX3 的异常表达与肿瘤

RUNX3 基因位于染色体 1p36-35。 *RUNX3* 的缺失在许多肿瘤如结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、肺癌、胃癌以及原发性肝细胞癌和神经母细胞瘤中被检测出^[34-36]。在实体瘤中, *RUNX3* 经过表观修饰后可失活,其中 *RUNX3* 基因的 P2 启动子 CpG 岛的超甲基化已在多种肿瘤中被检测出,是有效的肿瘤预测与诊断的指标^[10]。Kandimalla 等^[37]的研究显示, *RUNX3* 的甲基化是膀胱癌发生的危险因素之一,其超甲基化发生后患膀胱癌的风险可升高约 100 倍。虽然 *RUNX3* 的点突变发生率相对较低,但在膀胱癌中, Kim 等^[38]发现 2 个 *RUNX3* 的单等位基因的点突变可影响 *RUNX3* 的 DNA 结合能力。在胃癌细胞中, Yamada 等^[39]研究发现了致癌的点突变 (R122C),此突变是由单个氨基酸的改变引起,从而减弱了 DNA 结合的能力,使得 *RUNX3* 从抑癌基因转变为促癌基因。此外,胰腺癌中, *RUNX3* 的表达水平以及与 *Dpc4/Smad4* 的结合状态共同调节肿瘤细胞的增殖、浸润以及远处转移,其中 *RUNX3* 既可以作为抑癌基因也作为促癌基因发挥作用^[40]。卵巢癌中, *RUNX3* 的缺失,降低了肿瘤细胞的增殖速度^[41]。Shi 等^[42]研究提出,在食管鳞状上皮细胞癌的进展中, *RUNX3* 的失活是不良预后的独立风险因

素,所以 RUNX3 可能成为食管鳞状上皮细胞癌术后患者预后的评价指标。而在头颈部鳞状细胞癌中, RUNX3 发挥致癌作用,并与肿瘤的恶性程度呈正相关^[43]。

3 RUNX 与致癌信号通路

3.1 RUNX 与 TGF- β 信号

TGF- β 是一种多功能的细胞因子,能以细胞或背景依赖的方式发挥着抑制癌前细胞癌变或促进肿瘤扩散的作用。TGF- β 能与相应的受体结合,继而磷酸化胞质内的 Smad 家族,形成异二聚体后转运到核内,与 DNA 结合并激活转录。而 RUNX 蛋白作为 TGF- β 信号通路上重要的调节蛋白,可与 Smad 蛋白相互作用,协同调节转录活性^[2]。Qiao 等^[44]研究发现, RUNX3^{-/-} 的胃上皮细胞增殖能力提高,并且 TGF- β 介导的凋亡受到了抑制,从而提示 RUNX3 主要是通过 TGF- β 信号发挥抑制肿瘤的作用。RUNX3 还可通过与 Smad 家族蛋白的相互作用诱导细胞周期重要调控因子 P21 的产生,从而将肿瘤抑制作用与细胞周期控制过程紧密联系起来。RUNX3 还可与转录因子叉头框蛋白 O 亚型 3A (Forkhead box protein O3 3A, FOXO3A) 相互作用诱导促凋亡蛋白 BIM 的表达,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[45]。RUNX1 在肝细胞中也可与 FOXO3A 相互作用诱导 BIM 的转录,发挥促凋亡作用,这些研究结果说明 RUNX1 和 RUNX3 在某些组织中能通过 TGF- β 信号抑制肿瘤进展^[46]。但是,也有研究^[47]发现在乳腺癌中 RUNX2 却通过 TGF- β 信号和 WNT 信号促进肿瘤的转移。因此, RUNX 家族蛋白对 TGF- β 信号的不同调节作用可能依赖于不同的细胞环境。

3.2 RUNX 与 WNT 信号

WNT 信号通路是一类在物种进化过程中高度保守的信号通路,在胚胎的早期发育、器官形成、组织再生和其它生理过程中具有重要作用。一旦 WNT 信号通路中的关键蛋白发生突变,则可能导致信号异常,诱导癌症的发生。在小鼠的多能间充质细胞以及前体成骨细胞中, Martin 等^[28] 研究发现激活的 WNT 信号通过 β -catenin 入核,结合 TCF7 转录因子,启动下游靶基因 RUNX2 的转录,从而直接诱导 RUNX2 的表达促进骨组织的形成和重建;而在胃组织中,近期的研究^[48]发现 RUNX3^{-/-} 小鼠胃组织中, WNT 信号的靶分子 Cdx2、Myc、Cd44 等的表达增高,其中 Cdx2 能诱导肠上皮化生,而过度的 WNT 信号活化可导致 Cdx2 的异常转录,导致癌前病变向

恶性肿瘤进展。除了胃肠道的肿瘤, RUNX3 启动子超甲基化使 WNT 信号通路失活沉默,与早期的肺腺癌的癌变相关^[49]。有研究^[3]还发现,肠上皮条件性敲除 RUNX1 的小鼠中, Apc 的突变引起 WNT 信号中 β -catenin 入核,导致靶向基因 *C4bp*、*Cd55*、*Retnlb*、*Spink4*、*Ang4* 的转录,促进肿瘤的进展。

3.3 RUNX 与雌激素信号

雌激素信号通路是雌激素与细胞核中的 ER 结合,作用于靶基因上的雌激素反应元件(estrogen response elements, EREs)调节基因表达,从而改变细胞功能,在生殖器官、骨骼、心血管和神经系统中发挥重要作用。在 ER⁺ 乳腺癌中, RUNX1 通过拮抗雌激素介导 AXIN1D 的下调以及 β -catenin 的活化,进而减弱雌激素依赖的致癌信号^[26]。RUNX2 可通过抑制 ESR 启动子与 ER α 的结合从而降低 ER α 的活性;另一方面 ER α 能够减少 RUNX2 对靶基因的作用,且雌激素还可拮抗 RUNX2 的促转移活性^[50],为乳腺癌的综合治疗提供了新的思路。Huang 等^[51]在乳腺癌细胞中研究发现, RUNX3 的表达与 ER α 的表达负相关, RUNX3 可介导 ER α 的泛素化降解,导致 ER α 依赖的细胞增殖以及肿瘤发展潜能降低。

4 RUNX 调控 EMT 在肿瘤中的作用

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)指的是上皮细胞在一些因素的作用下,细胞失去极性,细胞间失去紧密连接和黏附连接,获得浸润和迁移的能力,变成具有间质细胞形态和特征的细胞。Voon 等^[52]发现胃上皮细胞一旦缺乏 RUNX3 和 *Trp53*,则会自发产生 EMT。而 SNAI1 和 HMGA2 是参与 EMT 过程的转录因子, RUNX3 可通过抑制 TGF- β 介导的 SNAI1 和 HMGA2 的转录来抑制 EMT 的发生。此外,有研究^[53]显示 RUNX3 与 SMAD3 和 SMAD4 的相互作用直接上调了 Claudin1 蛋白的表达,而 Claudin1 的功能是保持细胞的紧密连接,胃上皮细胞发生 EMT 的过程中 Claudin1 的表达下调可能是由 RUNX3 失活导致的。在肝细胞癌中, RUNX3 的缺陷与 EMT 样改变有关,并且 RUNX3 的异位表达能够逆转 EMT^[54];在甲状腺癌中, RUNX2 能够通过调节 EMT 影响肿瘤的浸润和转移^[55]。

5 RUNX 在肿瘤缺氧微环境中的作用

在肿瘤的发生进展过程中,低氧能够影响基因组的稳定性以及肿瘤的转移。Lee 等^[56]研究发现,

在胃癌细胞中,低氧可以上调 miR-130a 和 miR-495 的表达,与 *RUNX3* 的 3'-UTR 结合抑制 *RUNX3* 的转录活性,从而促进细胞的增殖以及肿瘤的血管再生,所以抑制 miR-130a 和 miR-495,恢复 *RUNX3* 表达,对早期胃癌是有治疗意义的;并且,*RUNX3* 可通过与 HIF1 α /PHD2 的相互作用,促进 HIF1 α 的降解,从而抑制低氧诱导的胃癌的血管再生^[57]。然而,在肥大软骨细胞中,*RUNX2* 能够通过阻断 HIF1 α 与 VHL 的相互作用抑制 HIF1 α 的降解,从而刺激血管的生成^[58]。

6 展 望

RUNX 基因在细胞增殖、分化、发育以及凋亡中起调节作用,并且 *RUNX* 作用的发挥是依赖于不同的细胞、组织环境。尽管不同类型的 *RUNX* 蛋白能够识别相同的 DNA 序列,但是它们羧基末端结构域不同,能够结合不同的蛋白,导致作用的不同。因此,在哺乳动物中,三种 *RUNX* 蛋白的作用是复杂多样的,同时也可能是双面的。然而,在 *RUNX* 的研究过程中目前仍有诸多关键问题尚未解答,所以 *RUNX* 的翻译后修饰与突变等导致的失活与肿瘤发生发展的相互机制仍值得深入探索,这些研究将对肿瘤的早期诊断、治疗与预后发挥极其重要的作用。此外,在同一种肿瘤中,不同的 *RUNX* 蛋白是否会发生相互调节,从而产生相互拮抗或协同作用,也亟待明确。同时,*RUNX* 的基因表达调控机制与致癌信号通路之间的网络调控关系复杂多样,需要进一步明确其精密调控关系。所以,进一步深入而全面地研究 *RUNX* 家族将为抗肿瘤药物的研究以及肿瘤的靶向治疗提供新依据。

[参 考 文 献]

- [1] VOON D C, HOR Y T, ITO Y. The *RUNX* complex: reaching beyond haematopoiesis into immunity [J]. *Immunology*, 2015, 146 (4):523-536. DOI: 10.1111/imm.12535.
- [2] CHUANG L S, ITO K, ITO Y. *RUNX* family: regulation and diversification of roles through interacting proteins [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(6):1260-1271. DOI: 10.1002/ijc.27964.
- [3] FIJNEMAN R J, ANDERSON R A, RICHARDS E, et al. *Runx1* is a tumor suppressor gene in the mouse gastrointestinal tract [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(3):593-599. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02189.x.
- [4] TIAN F, WU M, DENG L, et al. Core binding factor beta (Cbfb) controls the balance of chondrocyte proliferation and differentiation by upregulating Indian hedgehog (Ihh) expression and inhibiting parathyroid hormone-related protein receptor (PPR) expression in postnatal cartilage and bone formation [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(7):1564-1574. DOI: 10.1002/jbmr.2275.
- [5] SKALSKA L, STOJNIC R, LI J, et al. Chromatin signatures at Notch-regulated enhancers reveal large-scale changes in H3K56ac upon activation [J]. *EMBO J*, 2015, 34(14):1889-1904. DOI: 10.15252/embj.201489923.
- [6] HUANG H, WOO A J, WALDON Z, et al. A Src family kinase-Shp2 axis controls *RUNX1* activity in megakaryocyte and T-lymphocyte differentiation [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(14):1587-1601. DOI: 10.1101/gad.192054.112.
- [7] GUO L, TENG L. YAP/TAZ for cancer therapy: opportunities and challenges (review) [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4):1444-1452. DOI: 10.3892/ijo.2015.2877.
- [8] MANGAN J K, SPECK N A. *RUNX1* mutations in clonal myeloid disorders: from conventional cytogenetics to next generation sequencing, a story 40 years in the making [J]. *Crit Rev Oncog*, 2011, 16(1/2):77-91. DOI: 10.1615/CritRevOncog.v16.i1-2.80.
- [9] COHEN-SOLAL K A, BOREGOWDA R K, LASFAR A. *RUNX2* and the PI3K/AKT axis reciprocal activation as a driving force for tumor progression [J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 137-147 [2016-07-16]. <http://www.doc88.com/p.9925363922953.html>. DOI: 10.1186/s12943-015-0404-3.
- [10] CHUANG L S, ITO Y. *RUNX3* is multifunctional in carcinogenesis of multiple solid tumors [J]. *Oncogene*, 2010, 29(18):2605-2615. DOI:10.1038/onc.2010.88.
- [11] MEDINA M A, UGARTE G D, VARGAS M F, et al. Alternative *RUNX1* promoter regulation by Wnt/ β -catenin signaling in leukemia cells and human hematopoietic progenitors [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(7):1460-1467. DOI: 10.1002/jcp.25258.
- [12] QIN X, JIANG Q, MATSUO Y, et al. Cbfb regulates bone development by stabilizing *Runx* family proteins [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(4):706-714. DOI: 10.1002/jbmr.2379.
- [13] SHIINA M, HAMADA K, INOUE-BUNGO T, et al. A novel allosteric mechanism on protein-DNA interactions underlying the phosphorylation dependent regulation of Ets1 target gene expressions [J]. *J Mol Biol*, 2015, 427(8):1655-1669. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.07.020.
- [14] YU M, MAZOR T, HUANG H, et al. Direct recruitment of polycomb repressive complex 1 to chromatin by core binding transcription factors [J]. *Mol Cell*, 2012, 45(3):330-343. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.11.032.
- [15] KIM H J, KWON Y R, BAE Y J, et al. Enhancement of human mesenchymal stem cell differentiation by combination treatment with 5-azacytidine and trichostatin A [J]. *Biotechnol Lett*, 2016, 38(1):167-174. DOI: 10.1007/s10529-015-1949-3.
- [16] HUANG G, ZHAO X, WANG L, et al. The ability of MLL to bind *RUNX1* and methylate H3K4 at PU.1 regulatory regions is impaired by MDS/AML-associated *RUNX1/AML1* mutations [J]. *Blood*, 2011, 118(25):6544-6552. DOI: 10.1182/blood-2010-11-317909.
- [17] WEE H J, VOON D C, BAE S C, et al. PEBP2- β /CBF- β -dependent phosphorylation of *RUNX1* and p300 by HIPK2: implications for leukemogenesis [J]. *Blood*, 2008, 112(12):3777-3787. DOI:

- 10.1182/blood-2008-01-134122.
- [18] GOYAMA S, SCHIBLER J, CUNNINGHAM L, et al. Transcription factor RUNX1 promotes survival of acute myeloid leukemia cells [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3876-3888. DOI: 10.1172/JCI68557.
- [19] ALPAR D, WREN D, ERMINI L, et al. Clonal origins of ETV6-RUNX1⁺ acute lymphoblastic leukemia: studies in monozygotic twins [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4): 839-846. DOI: 10.1038/leu.2014.322.
- [20] DE BRAEKELEER E, DOUET-GUILBERT N, MOREL F, et al. RUNX1 translocations and fusion genes in malignant hemopathies [J]. *Future Oncol*, 2011, 7(1): 77-91. DOI: 10.2217/fon.10.158.
- [21] PAPAEMMANUIL E, RAPADO I, LI Y, et al. RAG-mediated recombination is the predominant driver of oncogenic rearrangement in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 116-125. DOI: 10.1038/ng.2874.
- [22] ZHAO X, CHEN A, YAN X, et al. Downregulation of RUNX1/CBF β by MLL fusion proteins enhances hematopoietic stem cell self-renewal [J]. *Blood*, 2014, 123(11): 1729-1738. DOI: 10.1182/blood-2013-03-489575.
- [23] DELLA GATTA G, PALOMERO T, PEREZ-GARCIA A, et al. Reverse engineering of TLX oncogenic transcriptional networks identifies RUNX1 as tumor suppressor in T-ALL [J]. *Nature Med*, 2012, 18(3): 436-440. DOI: 10.1038/nm.2610.
- [24] HARRISON C J, MOORMAN A V, SCHWAB C, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1015-1021. DOI: 10.1038/leu.2013.317.
- [25] GAIDZIK V I, TELEANU V, PAPAEMMANUIL E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features [J/OL]. *Leukemia*, 2016, 126: Epub ahead of print [2016-07-11]. <http://www.nature.com/leu/journal/vaop/ncurrent/full/leu2016126a.html>. DOI: 10.1038/leu.2016.126.
- [26] CHIMGE N O, LITTLE G H, BANIWAL S K, et al. RUNX1 prevents oestrogen-mediated AXIN1 suppression and β -catenin activation in ER-positive breast cancer [J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10751 [2016-07-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773428>. DOI: 10.1038/ncomms10751.
- [27] FERRARI N, MOHAMMED Z M, NIXON C, et al. Expression of RUNX1 correlates with poor patient prognosis in triple negative breast cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100759 [2016-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072705>. DOI: 10.1371/journal.pone.0100759.
- [28] MARTIN J W, ZIELENSKA M, STEIN G S, et al. The role of RUNX2 in osteosarcoma oncogenesis [J/OL]. *Sarcoma*, 2011, 2011: 282745 [2016-07-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005824>. DOI: 10.1155/2011/282745.
- [29] OZAKI T, SUGIMOTO H, NAKAMURA M, et al. Runt-related transcription factor 2 attenuates the transcriptional activity as well as DNA damage-mediated induction of pro-apoptotic TAp73 to regulate chemosensitivity [J]. *FEBS J*, 2015, 282(1): 114-128. DOI: 10.1111/febs.13108.
- [30] AKECH J, WIXTED J J, BEDARD K, et al. Runx2 association with progression of prostate cancer in patients: mechanisms mediating bone osteolysis and osteoblastic metastatic lesions [J]. *Oncogene*, 2010, 29(6): 811-821. DOI: 10.1038/onc.2009.389.
- [31] LI X Q, DU X, LI D M, et al. ITGBL1 Is a Runx2 transcriptional target and promotes breast cancer bone metastasis by activating the TGF β signaling pathway [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(16): 3302-3313. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0240.
- [32] GUO Z J, YANG L, QIAN F, et al. Transcription factor RUNX2 up-regulates chemokine receptor CXCR4 to promote invasive and metastatic potentials of human gastric cancer [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20999-21012 [2016-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991507/>. DOI: 10.18632/oncotarget.8236.
- [33] BOREGOWDA R K, MEDINA D J, MARKERT E, et al. The transcription factor RUNX2 regulates receptor tyrosine kinase expression in melanoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29689-29707. DOI: 10.18632/oncotarget.8822.
- [34] YU F, GAO W, YOKOCHI T, et al. RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma [J]. *Oncogene*, 2014, 33(20): 2601-2609. DOI: 10.1038/onc.2013.221.
- [35] LEE Y S, LEE J W, JANG J W, et al. Runx3 inactivation is a crucial early event in the development of lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 603-616. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.003.
- [36] KATAOKA J, SHIRAHARA H, HORIGUCHI S, et al. Loss of Runt-related transcription factor 3 induces resistance to 5-fluorouracil and cisplatin in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 2576-2582. DOI: 10.3892/or.2016.4681.
- [37] KANDIMALLA R, VAN TILBORG A A, ZWARTHOFF E C. DNA methylation-based biomarkers in bladder cancer [J]. *Nature Rev Urol*, 2013, 10(6): 327-335. DOI: 10.1038/nrurol.2013.89.
- [38] KIM E J, KIM Y J, JEONG P, et al. Methylation of the RUNX3 promoter as a potential prognostic marker for bladder tumor [J]. *J Urol*, 2008, 180(3): 1141-1145. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.002.
- [39] YAMADA C, OZAKI T, ANDO K, et al. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a co-activator for p53 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16693-16703. DOI: 10.1074/jbc.M109.055525.
- [40] WHITTLE M C, IZERADJENE K, RANI P G, et al. RUNX3 controls a metastatic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1345-1360. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.048.
- [41] LEE C W, CHUANG L S, KIMURA S, et al. RUNX3 functions as an oncogene in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 410-417. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.044.
- [42] SHI M, WANG Z, LIU X Y, et al. Inactivation of RUNX3 predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma after Ivor-Lewis esophagectomy [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(12): 309. DOI: 10.1007/s12032-014-0309-9.
- [43] KUDO Y, TSUNEMATSU T, TAKATA T. Oncogenic role of

- RUNX3 in head and neck cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112 (2): 387-393. DOI: 10. 1002/ jcb. 22967.
- [44] QIAO Y, LIN S J, CHEN Y, et al. RUNX3 is a novel negative regulator of oncogenic TEAD-YAP complex in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (20): 2664-2674. DOI: 10. 1038/ onc. 2015. 338.
- [45] ZHENG F, WU J, ZHAO S, et al. Baicalein increases the expression and reciprocal interplay of RUNX3 and FOXO3a through crosstalk of AMPK α and MEK/ERK1/2 signaling pathways in human non-small cell lung cancer cells [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 41 [2016-07-11]. <http://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-015-0160-7>. DOI: 10. 1186/s13046-015-0160-7.
- [46] WILDEY G M, HOWE P H. Runx1 is a co-activator with FOXO3 to mediate transforming growth factor β (TGF β)-induced Bim transcription in hepatic cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (30): 20227-20239. DOI: 10. 1074/ jbc. M109. 027201.
- [47] BOONE S D, BAUMGARTNER K B, BAUMGARTNER R N, et al. Associations between genetic variants in the TGF- β signaling pathway and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141 (2): 287-297. DOI: 10. 1007/s10549-013-2690-z.
- [48] ITO K, CHUANG L S, ITO T, et al. Loss of Runx3 is a key event in inducing precancerous state of the stomach [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (5): 1536-1546. DOI: 10. 1053/ j. gastro. 2011. 01. 043.
- [49] YANG J S, LEE C, CHO M, et al. Discovery of orally available Runt-related transcription factor 3 (RUNX3) modulators for anti-cancer chemotherapy by epigenetic activation and protein stabilization [J]. *J Med Chem*, 2015, 58 (8): 3512-3521. DOI: 10. 1021/ acs. jmedchem. 5b00062.
- [50] WYSOKINSKI D, BLASIAK J, PAWLOWSKA E. Role of RUNX2 in breast carcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9): 20969-20993. DOI: 10. 3390/ ijms160920969.
- [51] HUANG B, QU Z, ONG C W, et al. RUNX3 acts as a tumor suppressor in breast cancer by targeting estrogen receptor α [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (4): 527-534. DOI: 10. 1038/ onc. 2011. 252.
- [52] VOON D C, WANG H, KOO J K, et al. Runx3 protects gastric epithelial cells against epithelial-mesenchymal transition-induced cellular plasticity and tumorigenicity [J]. *Stem Cells*, 2012, 30 (10): 2088-2099. DOI: 10. 1002/ stem. 1183.
- [53] CHANG T L, ITO K, KO T K, et al. Claudin-1 has tumor suppressive activity and is a direct target of RUNX3 in gastric epithelial cells [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138 (1): 255-265. DOI: 10. 1053/ j. gastro. 2009. 08. 044.
- [54] TANAKA S, SHIRAHARA H, NAKANISHI Y, et al. Runt-related transcription factor 3 reverses epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131 (11): 2537-2546. DOI: 10. 1002/ ijc. 27575.
- [55] NIU D F, KONDO T, NAKAZAWA T, et al. Transcription factor Runx2 is a regulator of epithelial-mesenchymal transition and invasion in thyroid carcinomas [J]. *Lab Invest*, 2012, 92 (8): 1181-1190. DOI: 10. 1038/ labinvest. 2012. 84.
- [56] LEE S H, JUNG Y D, CHOI Y S, et al. Targeting of RUNX3 by miR-130a and miR-495 cooperatively increases cell proliferation and tumor angiogenesis in gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (32): 33269-33278. DOI: 10. 18632/ oncotarget. 5037.
- [57] LEE S H, BAE S C, KIM K W, et al. RUNX3 inhibits hypoxia-inducible factor-1 α protein stability by interacting with prolyl hydroxylases in gastric cancer cells [J]. *Oncogene*, 2014, 33 (11): 1458-1467. DOI: 10. 1038/ onc. 2013. 76.
- [58] LEE S H, CHE X, JEONG J H, et al. Runx2 protein stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α through competition with von Hippel-Lindau protein (pVHL) and stimulates angiogenesis in growth plate hypertrophic chondrocytes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (18): 14760-14771. DOI: 10. 1074/ jbc. M112. 340232.
- [收稿日期] 2016 - 08 - 30 [修回日期] 2016 - 10 - 25
[本文编辑] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》，全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定，正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH 用正体除外)，例如 *m* (质量)、*t* (时间)、*c* (浓度)、*V* (体积)、*p* (压力)、*F* (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示，例如 kg (千克)、m (米)、h (小时)、mol/L (摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时，一般使用 L (升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时，不能写成 mg/kg/d 的形式，应写成 mg/(kg · d)或 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的形式。(5)单位符号常见书写错误：长度单位符号 Å (埃)已不用，应写作 0.1 nm；时间单位“小时”符号为 h (不是 hr)、“秒”符号为 s (不是 sec)；转速单位符号为 r/min (不是 rpm)；量浓度单位符号为 mol/L (不是 M、N，也不是 mol/mm³)；力的单位“牛顿”符号为 N (不是 dyn (达因))、kgf (千克力)，换算 1 dyn = 10⁻⁵ N；热量单位“焦耳”符号为 J (不是 cal (卡))、kcal (千卡)，换算 1 cal = 4.187 J；放射性活度单位符号为 Bq (不是 Ci (居里))，换算 1 Ci = 3.7 × 10¹⁰ Bq]。

(本刊编辑部)