

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.010

干扰素诱导的穿膜蛋白家族在肿瘤中的作用及其临床意义

Role of interferon-induced transmembrane protein family in tumors and its clinical significance

王雪 综述;朱珊,陈京涛 审阅(吉林大学第一医院 肿瘤免疫实验室,吉林 长春 130061)

[摘要] 基因表达异常是肿瘤发生发展的重要原因之一,其可导致肿瘤细胞恶性增殖、抵抗凋亡、浸润甚至转移,基因及其编码蛋白的研究有助于加深对肿瘤发生发展的分子机制的认识以及相关基因诊断和治疗地开展。近年来研究显示,干扰素诱导的穿膜蛋白(interferon-induced transmembrane protein, IFITM)家族异常表达与肿瘤的发生发展有关,其中 IFITM1、IFITM2 和 IFITM3 已被证实可在胃癌、乳腺癌、肺癌和肝癌等多种实体肿瘤中高表达,通过调控细胞周期和凋亡相关蛋白的水平,促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡;通过上调基质金属蛋白酶的表达和活性,加速上皮间质转化进程,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。IFITM 高表达也与患者预后不良显著相关。本综述将围绕 IFITM1、IFITM2 和 IFITM3 讨论 IFITM 在肿瘤发生发展中的作用,阐述其调控机制及在肿瘤诊断和预后预测等方面的临床价值,为寻找新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点提供帮助。

[关键词] 干扰素诱导的穿膜蛋白(IFITM);肿瘤;增殖;侵袭;预后;标志物

[中图分类号] R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)04-0378-06

恶性肿瘤是当今世界的重大公共卫生问题,全球每年有六分之一的人死于癌症^[1]。据世界卫生组织/国际癌症研究署(WHO/IARC)发布的《2020全球癌症报告》显示,2018年全球癌症死亡人数约955万,新发癌症例数为1 810万,预计到2040年,全球癌症新发例数将超过2 700万^[2]。由于癌症发病机制复杂、治疗难度大、疗效差和复发转移率高等,传统的肿瘤筛查、防治和预后评估手段具有局限性,急需寻找新的诊断和治疗方法。干扰素诱导的穿膜蛋白(interferon-induced transmembrane protein, IFITM)家族是干扰素(interferon, IFN)刺激下的反应元件,其家族部分成员在多种肿瘤组织及细胞系中高表达,有望成为肿瘤诊断标志物,也参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,与患者预后不良密切相关^[3-5]。本文将讨论 IFITM 家族对肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭等生物学行为的影响及其临床价值,旨在为寻找新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点提供参考依据。

1 IFITM 的结构与功能

1.1 IFITM 的结构

IFITM 是一类小的穿膜蛋白,在脊椎动物中普遍存在且进化保守^[6]。IFITM 作为干扰素诱导基因在人成神经细胞瘤细胞中被首次提出,其启动子包含一个或多个干扰素刺激反应元件(interferon-stimulated response element, ISRE),可被 I 型和 II 型 IFN 诱导表达^[7]。人 IFITM 基因包括 IFITM1、IFITM2、IFITM3、IFITM5 和 IFITM10,它们位于 11 号染色体上;小鼠 IFITM 基因 IFITM1、IFITM2、IFITM3、IFITM5、

IFITM6 和 IFITM10 位于 7 号染色体上,IFITM7 位于 16 号染色体上^[8]。IFITM 基因在人和小鼠中具有同源性^[7]。IFITM 定位于细胞膜和内涵体膜,成员间结构相似,包含可变的 N 和 C 末端区域以及由细胞内环路分隔开的膜内区域和穿膜区域,N 端位于细胞质中,C 端暴露于细胞外或内涵体腔内^[6]。

1.2 IFITM 的功能

对 IFITM 的早期研究主要集中于其抗病毒作用,在病毒入侵时,IFITM 改变细胞膜的性质以抑制病毒膜融合,从而抑制 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)、普通甲型流感病毒(IAV)和丙型肝炎病毒(HCV)等多种有包膜病毒的感染^[6,9]。IFITM 也能抑制病毒基因表达和蛋白合成,从而削弱病毒复制能力,发挥抗病毒作用^[8]。

IFITM 在免疫细胞中发挥着重要作用。流感病毒感染能够诱导呼吸道树突状细胞(dendritic cell, DC)上调 IFITM3 的表达,导致 DC 向淋巴结迁移,利于特异性 CD8⁺T 细胞应答的启动^[10]。IFITM1、

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81870152);吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(No. JJKH20190043KJ)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81870152), and the 13th Five-Year Science and Technology Project of Jilin Provincial Education Department(No. JJKH20190043KJ)

[作者简介] 王雪(1995-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: wangxue0101@126.com

[通信作者] 朱珊(ZHU Shan, corresponding author),博士,讲师,主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: zhus239@jlu.edu.cn;陈京涛(CHEN Jingtao, co-corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: jtchen@jlu.edu.cn

IFITM2 和 IFITM3 在 T 细胞中也有表达, 诱导初始 CD4⁺T 细胞向 Th2 细胞分化, 参与适应性免疫应答^[11], 而且, 缺失 IFITM3 的小鼠 B 细胞、CD4⁺T 细胞和抗原特异性 CD8⁺T 细胞的总数减少^[12]。除上述功能外, IFITM3 在生殖细胞归巢和成熟以及骨矿化中也起着重要的作用^[13]。

2 IFITM 在肿瘤中的表达

大量研究证实, IFITM 部分成员在多数肿瘤组织及细胞系中表达水平显著高于正常组织及细胞系, 不同的是 IFITM1 在宫颈癌组织中的表达水平低于正常宫颈组织, 在肝癌 BEL-7404 细胞中的表达也低于正常肝细胞(表 1)。虽然 IFITM1 表达减少的原因尚不清楚, 但宫颈癌组织中 IFITM1 基因启动子处于明显高甲基化状态, 这可能是 IFITM1 表达减少的原因之一^[14]。由于对各肿瘤的研究仅在一种或两种细胞系中展开, 需要后续研究验证并补充其他细胞系中的研究数据, 以便于更好的总结 IFITM 的表达规律, 不过目前除个别类型肿瘤外, IFITM 在肿瘤中的表达水平普遍较高。

表 1 IFITM 在各种类型肿瘤中的表达水平

肿瘤	IFITM	表达	参考文献
胃癌	IFITM1	↑	[15]
	IFITM2	↑	[16]
	IFITM3	↑	[17]
乳腺癌	IFITM3	↑	[18]
肺癌	IFITM1	↑	[19-20]
	IFITM3	↑	[21]
肝癌	IFITM1	↓	[22]
	IFITM3	↑	[23-25]
结直肠癌	IFITM1	↑	[5]
	IFITM3	↑	[26]
胶质瘤	IFITM1	↑	[3]
	IFITM3	↑	[27]
头颈癌	IFITM1	↑	[28]
	IFITM3	↑	[29]
口腔癌	IFITM1	↑	[30]
	IFITM3	↑	[31]
胆囊癌	IFITM1	↑	[32]
宫颈癌	IFITM1	↓	[14]
食管鳞癌	IFITM3	↑	[33-34]
前列腺癌	IFITM3	↑	[35]
胰腺癌	IFITM1	↑	[36]

肿瘤中 IFITM 的表达调控主要发生在转录水平上。据文献^[15]报道, 在 IFITM1 高表达胃癌细胞中其基因启动子位点呈低甲基化状态, 当用 5-aza-2'-脱氧

胞苷(去甲基化试剂)处理后, 胃癌细胞系 SNU-216、SNU-719 和 MKN-28 中 IFITM1 表达增加, 证实启动子甲基化是 IFITM1 表达的重要调控方式。另外, 在肝癌和乳腺癌中, miR-29a 以及 Ras-GTP 酶激活蛋白 SH3 结构域结合蛋白(Ras-GTPase-activating SH3 domain-binding protein, G3BP)均能与 IFITM mRNA 的 3'-UTR 结合, 前者负向调控 IFITM3 表达, 而后者正向调控 IFITM1、IFITM2 和 IFITM3 表达^[23, 37]。在最近的研究^[38]中, miR-19 家族如 miR-19a 和 miR-19b-1 也能下调多种肿瘤细胞中 IFITM1 的表达水平, 但机制尚未明了。

多条信号途径参与肿瘤细胞中 IFITM 的表达调控。在乳腺癌的研究结果^[39]显示, IFN- α 能通过与受体 IFN- α R 结合, 激活 JAK-STAT1/2 信号途径, 随后招募染色质重构复合物核心催化亚基(Brahma-related gene 1, BRG1)到 IFITM1 基因启动子区域, 增强其启动子活性, 诱导 IFITM1 转录。黏蛋白 1(mucin 1, MUC1)同样通过该途径维持 IFITM1 转录^[40]。IFITM2 被认为可由胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF1)诱导, 后者通过 STAT3 激活 IFITM2 表达, 在促进胃癌细胞的增殖和转移中起重要作用^[16]。除上述途径外, HU 等^[17]在胃癌的研究中发现, 阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路可显著抑制 IFITM3 的表达。虽同为干扰素刺激基因, 但 IFITM1、IFITM2 和 IFITM3 有各自不同的表达调控机制, 在肿瘤细胞中可独立发挥功能。

3 IFITM 在肿瘤中的作用及机制

3.1 IFITM 与细胞增殖

在高表达 IFITM 的肿瘤中, IFITM 均能促进肿瘤细胞增殖。YU 等^[3]在不同的胶质瘤细胞系中敲除 IFITM1 基因, 细胞的增殖均受到明显抑制, 其中 U373MG 细胞被阻滞于 G0/G1 期, 且 CCND1 和 CDK2 表达减少; U87MG 细胞则被阻滞于 G2/M 期, CDK1 的表达也减少但 CCND1 增多。在胰腺癌细胞中敲除 IFITM1 则将细胞周期阻滞于 G1/S 期, 同样降低 CCND1、CDK2 和 CDK4 的表达水平^[36]。与 IFITM1 相似, 敲除 IFITM3 也能通过阻滞细胞周期抑制肿瘤细胞增殖^[17-18, 21, 31]。而且, 在口腔癌细胞中抑制 IFITM3 的表达时, CCND1 和 CDK4 的表达同样呈下降趋势^[31], 表明 IFITM1 和 IFITM3 可能通过上调细胞周期相关蛋白来促进细胞周期进程, 从而促进肿瘤细胞增殖。除调节细胞周期蛋白外, 最近有研究^[25]显示, 肝癌细胞中 IFITM3 可以激活 MEK1/2 信号途径从而上调 c-Myc 表达, 进一步促进肝癌细胞增殖。

3.2 IFITM与细胞凋亡

IFITM1具有抑制肿瘤细胞凋亡的作用。在口腔癌中,IFITM1下调了半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspase-3)的表达和活力,减少DNA损伤,从而显著抑制细胞凋亡^[30]。胰腺癌中的研究支持了这一结果,敲低IFITM1能上调凋亡蛋白caspase-3、caspase-9和Bax水平,下调抗凋亡蛋白Bcl-2水平,从而增加细胞凋亡^[36]。在乳腺癌中,IFITM1通过抑制STAT1活性减少凋亡相关蛋白p21的表达,进而抑制细胞凋亡^[41]。与之矛盾的是,在宫颈癌Hela细胞中过表达IFITM1后细胞凋亡比例增加^[41],提示IFITM1在不同类型肿瘤中可能表现出不同的生物学行为。

IFITM3也发挥抗凋亡作用,在肝癌HCCLM3细胞中敲除IFITM3后细胞凋亡率明显升高,在正常肝细胞HL-7702中过表达IFITM3则相反^[23]。口腔癌中得到了一致的结果,沉默IFITM3后呈衰老特征的细胞也增多^[31],但具体机制作者未进行深入研究。

3.3 IFITM与肿瘤侵袭和转移

IFITM1和IFITM3可通过复杂的信号网络上调基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase, MMP)的表达和活性,并促进上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)进程,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力。

研究者^[3, 41-42]指出,在胶质瘤、乳腺癌和结直肠癌中IFITM1均能通过增强MMP的表达和活性来促进细胞的侵袭和转移。研究^[5, 43]还发现,敲除小窝蛋白1(caveolin-1, CAV1)可以消除IFITM1缺失引起的间质特性基因以及MMP2和MMP9表达的减少,恢复细胞侵袭性。也就是说,IFITM1可通过下调CAV1表达,增强MMP的表达和活性且促进EMT发生,从而增强肿瘤细胞的侵袭及转移能力。此外,在肺癌的研究结果显示,通过CAV1与EGFR的作用,IFITM1能够激活EGFR/SOX2信号通路,维持c-Myc和早期生长反应因子1(early growth response 1, EGR1)蛋白水平以及蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)和STAT3的磷酸化水平,有助于EMT发生^[20]。由此推测,IFITM1-CAV1-EGFR/SOX2信号通路可能是导致肿瘤侵袭和转移的一条重要信号通路。

在胃癌和肝癌细胞中的研究^[17, 24]表明,IFITM3也能够增强MMP2和MMP9的表达和活性并且促进EMT发生,进一步研究发现IFITM3是通过激活p38/MAPK途径来上调MMP9表达的,该途径可能是IFITM3驱动肿瘤侵袭和转移的一条重要途径。除上述机制外,IFITM3可与Smad4结合来促进Smad2/3磷酸化,从而诱导甲状旁腺激素相关蛋白

(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)表达驱动骨转移;此外,TGF- β -Smad信号通路的激活会进一步激活MAPK通路,在前列腺癌细胞的转移中发挥关键作用^[35]。近年研究^[27]还发现,STAT3在IFITM3诱导胶质瘤细胞侵袭的过程中扮演了重要角色。就已知研究而言,IFITM参与调控多条信号通路,但目前尚未建立完整的信号网络,这些途径间的联系值得进一步研究。

3.4 IFITM与放、化疗敏感性

IFITM表达水平可能影响肿瘤对放、化疗的敏感性。有研究^[40-41]提出,IFITM1高表达与乳腺癌细胞对化疗药物不敏感有关,IFITM1在芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)耐受的MCF-7细胞中高表达,而在对AI敏感的MCF-7细胞中不表达。也有研究检测到IFITM1在来曲唑耐受的乳腺癌MCF7/LR细胞中高表达,其机制涉及IFITM1对AKT活性的增强^[44]。此外,IFITM1可能导致了口腔癌细胞对放疗的不敏感,通过GEO数据库分析确定IFITM1为抗辐射相关基因,经实验证实干扰IFITM1表达可增强口腔癌CAL27和TSCC1细胞对X射线的敏感性^[30]。目前对IFITM1与肿瘤放、化疗敏感性的研究局限于细胞水平,缺乏相关的体内实验,而且具体的作用机制尚不明确,仍有较大的研究空间。

4 IFITM的临床价值

4.1 作为肿瘤诊断标志物

有研究先后对子宫平滑肌瘤、子宫内膜间质肉瘤和子宫内膜异位标本中IFITM1的表达进行了检测,认为IFITM1是一种新的子宫内膜间质标志物。BUSCA等^[45]率先在20例平滑肌瘤、14例子宫内膜间质肉瘤和12例癌肉瘤中对IFITM1和CD10进行免疫组化检测,发现IFITM1是一个比CD10更特异的子宫内膜间质分化标志物,认为IFITM1可能是鉴别低级别子宫内膜间质肉瘤和平滑肌肿瘤的有效指标。随后SUN等^[46]检测了18例卵巢子宫内膜异位症患者和44例盆腔外子宫内膜异位患者组织中IFITM1和CD10的表达,62例患者中,IFITM1阳性62例(100.0%),CD10阳性60例(96.8%),进一步证明了IFITM1可作为卵巢和盆腔外子宫内膜异位诊断的高度敏感的标志物。

与IFITM1相似,IFITM3被检测到在子宫内膜异位症组织中表达,而在正常子宫内膜组织中不表达^[4],因此推测IFITM1和IFITM3可能是子宫内膜间质的特异性标志物,为子宫内膜异位诊断和子宫内膜与子宫平滑肌瘤的区分提供新的临床诊断依据。

4.2 作为预后标志物

IFITM 与肿瘤的临床分期和生存期显著相关。既往研究^[5, 43]指出, IFITM1 表达上调与结直肠癌淋巴结及远处转移具有相关性, 且 IFITM1 高表达的患者临床 TNM 分期更晚, 重要的是 IFITM1 表达上调是生存期短的独立预后因素。IFITM1 高表达也与肺腺癌的血管生成和总体生存率较低有关, 是乳腺癌和骨髓增生异常综合征临床预后不良的重要风险因素^[20, 41, 47-48]。此外, 罕见型鳞状细胞腺鳞癌 (squamous cell/adenosquamous carcinoma, SC/ASC) 和普通胆囊癌患者肿瘤组织中 IFITM1 阳性表达的比例明显升高, IFITM1 阳性表达与 SC/ASC 和胆囊癌患者的总生存率下降密切相关^[32]。以上研究表明, IFITM1 阳性表达是肿瘤恶性程度高、预后不良的标志。

IFITM2 和 IFITM3 高表达同样与肿瘤患者预后不良相关。其中 IFITM2 在胃癌组织中高表达, 与疾病进展、高复发率、高病死率具有显著的相关性^[16]。IFITM3 高表达与食管鳞癌的分化程度差、肿瘤体积大和生存率低有关, 且是淋巴结转移复发的预测因素^[33-34]。有文献^[29, 49]报道, IFITM3 高表达与头颈部鳞癌和急性髓细胞性白血病的预后不良具有相关性, 因此 IFITM 表达水平有望成为预测预后的一种指标, 对肿瘤患者的预后评估具有重要意义。

5 结 语

随着对 IFITM 研究的深入, 其在肿瘤中的作用调控机制越来越明了。一方面, IFITM 在多数肿瘤组织和细胞系中显著高表达, 调控细胞周期, 促进 EMT 进程, 参与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用; 另一方面, IFITM 与肿瘤临床分期和预后密切相关, 甚至可能影响肿瘤细胞对放、化疗的敏感性, 在肿瘤的诊断和治疗中扮演重要角色。关于 IFITM 仍存在很多亟待解决的问题, 如 IFITM 在抗肿瘤免疫中的具体作用及其机制, IFITM 调控肿瘤对放、化疗不敏感的分子机制等。这些问题的解决有助于深入了解 IFITM 与肿瘤进展的关系, 为 IFITM 成为肿瘤诊断指标及治疗靶点提供了重要的理论依据, 对于提高肿瘤诊疗效果具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] 张乐吟, 孙磊涛, 沈敏鹤. 基因变异检测技术在恶性肿瘤精准医疗中的应用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(1): 22-28. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.005.
- [2] 邹小农, 贾漫漫, 王鑫, 等. 《2020 全球癌症报告》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(1): 11-18. DOI: 10.7507/1007-4848.202010033.
- [3] YU F, NG S S, CHOW B K, et al. Knockdown of interferon-induced

transmembrane protein 1 (IFITM1) inhibits proliferation, migration, and invasion of glioma cells[J/OL]. J Neurooncol, 2011, 103(2): 187-195[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097340/>. DOI:10.1007/s11060-010-0377-4.

- [4] FRAUNHOFFER N A, MEILERMAN ABUELAFIA A, STELLA I, et al. Identification of germ cell-specific VASA and IFITM3 proteins in human ovarian endometriosis[J/OL]. J Ovarian Res, 2015, 8: 66[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597381/>. DOI:10.1186/s13048-015-0193-8.
- [5] YU F, XIE D, NG S S, et al. IFITM1 promotes the metastasis of human colorectal cancer via CAV-1[J]. Cancer Lett, 2015, 368(1): 135-143. DOI:10.1016/j.canlet.2015.07.034.
- [6] ZHAO X S, LI J R, WINKLER C A, et al. IFITM genes, variants, and their roles in the control and pathogenesis of viral infections[J/OL]. Front Microbiol, 2018, 9: 3228[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338058/>. DOI:10.3389/fmicb.2018.03228.
- [7] YÁÑEZ D C, ROSS S, CROMPTON T. The IFITM protein family in adaptive immunity[J/OL]. Immunology, 2020, 159(4): 365-372[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078001/>. DOI: 10.1111/imm.13163.
- [8] LIAO Y, GORAYA M U, YUAN X, et al. Functional involvement of interferon-inducible transmembrane proteins in antiviral immunity[J/OL]. Front Microbiol, 2019, 10: 1097[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532022/>. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01097.
- [9] HUANG I C, BAILEY C C, WEYER J L, et al. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus[J/OL]. PLoS Pathog, 2011, 7(1): e1001258[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017121/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1001258.
- [10] INFUSINI G, SMITH J M, YUAN H, et al. Respiratory DC use IFITM3 to avoid direct viral infection and safeguard virus-specific CD8⁺ T cell priming[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143539[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657952/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0143539.
- [11] YÁÑEZ D C, SAHNI H, ROSS S, et al. IFITM proteins drive type 2 T helper cell differentiation and exacerbate allergic airway inflammation[J/OL]. Eur J Immunol, 2019, 49(1): 66-78[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396086/>. DOI:10.1002/eji.201847692.
- [12] GORMAN M J, PODDAR S, FARZAN M, et al. The interferon-stimulated gene Ifitm3 restricts west Nile virus infection and pathogenesis[J/OL]. J Virol, 2016, 90(18): 8212-8225[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008082/>. DOI: 10.1128/JVI.00581-16.
- [13] HOU Y L, ZHANG Y H, QIN L, et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 rs12252-CC is associated with low differentiation and progression of hepatocellular carcinoma[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e13996[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336587/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000013996.
- [14] ZHENG W N, ZHAO Z M, YI X N, et al. Down-regulation of IFITM1 and its growth inhibitory role in cervical squamous cell carcinoma[J/OL]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 88[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633880/>. DOI: 10.1186/

- s12935-017-0456-0.
- [15] LEE J, GOH S H, SONG N, et al. Overexpression of IFITM1 has clinicopathologic effects on gastric cancer and is regulated by an epigenetic mechanism[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 43-52. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.027.
- [16] XU L, ZHOU R, YUAN L Z, et al. IGF1/IGF1R/STAT3 signaling-inducible IFITM2 promotes gastric cancer growth and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 393: 76-85. DOI:10.1016/j.canlet.2017.02.014.
- [17] HU J, WANG S W, ZHAO Y, et al. Mechanism and biological significance of the overexpression of IFITM3 in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2648-2656. DOI:10.3892/or.2014.3522.
- [18] YANG M, GAO H W, CHEN P, et al. Knockdown of interferon-induced transmembrane protein 3 expression suppresses breast cancer cell growth and colony formation and affects the cell cycle [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1): 171-178. DOI:10.3892/or.2013.2428.
- [19] YAN J, JIANG Y, LU J F, et al. Inhibiting of proliferation, migration, and invasion in lung cancer induced by silencing interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9085435[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530206/>. DOI: 10.1155/2019/9085435.
- [20] YANG Y G, KOH Y W, SARI I N, et al. Interferon-induced transmembrane protein 1-mediated EGFR/SOX2 signaling axis is essential for progression of non-small cell lung cancer[J/OL]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 2020-2032[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587945/>. DOI:10.1002/ijc.31926.
- [21] ZHANG D, WANG H M, HE H J, et al. Interferon induced transmembrane protein 3 regulates the growth and invasion of human lung adenocarcinoma[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(4): 337-343[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494463/>. DOI:10.1111/1759-7714.12451.
- [22] YANG G, XU Y, CHEN X, et al. IFITM1 plays an essential role in the antiproliferative action of interferon-gamma[J]. *Oncogene*, 2007, 26(4): 594-603. DOI:10.1038/sj.onc.1209807.
- [23] LIANG Y M, LI E L, MIN J Q, et al. miR-29a suppresses the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through IFITM3 [J/OL]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3261-3272[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196607/>. DOI: 10.3892/or.2018.6745.
- [24] MIN J Q, FENG Q, LIAO W J, et al. IFITM3 promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by regulating MMP9 through p38/MAPK signaling[J/OL]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8(8): 1299-1311[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070650/>. DOI:10.1002/2211-5463.12479.
- [25] MIN J Q, HU J W, LUO C, et al. IFITM3 upregulates c-myc expression to promote hepatocellular carcinoma proliferation via the ERK1/2 signalling pathway[J]. *Biosci Trends*, 2020, 13(6): 523-529. DOI:10.5582/bst.2019.01289.
- [26] LI D W, PENG Z H, TANG H M, et al. KLF4-mediated negative regulation of IFITM3 expression plays a critical role in colon cancer pathogenesis[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3558-3568[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107880/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2729.
- [27] WANG H, TANG F, BIAN E, et al. IFITM3/STAT3 axis promotes glioma cells invasion and is modulated by TGF- β [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1): 433-441. DOI:10.1007/s11033-019-05146-2.
- [28] HATANO H, KUDO Y, OGAWA I, et al. IFN-induced transmembrane protein 1 promotes invasion at early stage of head and neck cancer progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19): 6097-6105. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4761.
- [29] LI H, YANG L L, WU C C, et al. Expression and prognostic value of IFIT1 and IFITM3 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(5): 618-629. DOI: 10.1093/ajcp/aqz205.
- [30] YANG J, LI L, XI Y, et al. Combination of IFITM1 knockdown and radiotherapy inhibits the growth of oral cancer[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 3115-3128[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172064/>. DOI:10.1111/cas.13640.
- [31] GAN C P, SAM K K, YEE, et al. IFITM3 knockdown reduces the expression of CCND1 and CDK4 and suppresses the growth of oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(4): 477-490. DOI:10.1007/s13402-019-00437-z.
- [32] LI D Q, YANG Z L, LIU Z R, et al. DDR2 and IFITM1 are prognostic markers in gallbladder squamous cell/adenosquamous carcinomas and adenocarcinomas[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(1): 157-167. DOI: 10.1007/s12253-017-0314-3.
- [33] JIA Y, XIAO Z H, JIANG W P, et al. Overexpression of IFITM3 predicts poor prognosis in stage II A esophageal squamous cell carcinoma after Ivor Lewis esophagectomy[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(6): 592-599[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668482/>. DOI:10.1111/1759-7714.12488.
- [34] JIA Y, ZHANG M, JIANG W P, et al. Overexpression of IFITM3 predicts the high risk of lymphatic metastatic recurrence in pNo esophageal squamous cell carcinoma after Ivor-Lewis esophagectomy [J/OL]. *PeerJ*, 2015, 3: e1355[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631461/>. DOI:10.7717/peerj.1355.
- [35] LIU X, CHEN L, FAN Y H, et al. IFITM3 promotes bone metastasis of prostate cancer cells by mediating activation of the TGF- β signaling pathway[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 517[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609682/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1750-7.
- [36] ZHANG L, WANG Z Y, KONG D S, et al. Knockdown of interferon-induced transmembrane protein 1 inhibited proliferation, induced cell cycle arrest and apoptosis, and suppressed MAPK signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(8): 1603-1613. DOI:10.1080/09168451.2020.1762479.
- [37] ALAM U, KENNEDY D. G3BP1 and G3BP2 regulate translation of interferon-stimulated genes: IFITM1, IFITM2 and IFITM3 in the cancer cell line MCF7[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2): 189-204. DOI:10.1007/s11010-019-03562-3.
- [38] LI J, LIN T Y, CHEN L, et al. miR-19 regulates the expression of interferon-induced genes and MHC class I genes in human cancer cells[J/OL]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(7): 953-964[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163354/>. DOI: 10.7150/ijms.44377.
- [39] OGONY J, CHOI H J, LUI A, et al. Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) overexpression enhances the aggressive phenotype of SUM149 inflammatory breast cancer cells in a signal transducer and activator of transcription 2 (STAT2)-dependent manner[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 25[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631461/>.

- gov/pmc/articles/PMC4761146/. DOI:10.1186/s13058-016-0683-7.
- [40] ESCHER T E, LUI A J, GEANES E S, et al. Interaction between MUC1 and STAT1 drives IFITM1 overexpression in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells and mediates estrogen-induced apoptosis[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(5): 1180-1194 [2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497545/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0916.
- [41] LUI A J, GEANES E S, OGONY J, et al. IFITM1 suppression blocks proliferation and invasion of aromatase inhibitor-resistant breast cancer in vivo by JAK/STAT-mediated induction of p21[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 399: 29-43[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530765/>. DOI:10.1016/j.canlet.2017.04.005.
- [42] HE J D, LUO H L, LI J, et al. Influences of the interferon induced transmembrane protein 1 on the proliferation, invasion, and metastasis of the colorectal cancer SW480 cell lines[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(3): 517-522.
- [43] SARIIN, YANG Y G, PHIL T, et al. Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) is required for the progression of colorectal cancer [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86039-86050[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349895/>. DOI:10.18632/oncotarget.13325.
- [44] XU Y Y, YU H R, SUN J Y, et al. Upregulation of PITX2 promotes letrozole resistance via transcriptional activation of IFITM1 signaling in breast cancer cells[J/OL]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2): 576-592[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473270/>. DOI:10.4143/crt.2018.100.
- [45] BUSCA A, GULAVITA P, PARRA-HERRAN C, et al. IFITM1 outperforms CD10 in differentiating low-grade endometrial stromal sarcomas from smooth muscle neoplasms of the uterus[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(4): 372-378. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000424.
- [46] SUN H, FUKUDA S, HIRATA T, et al. IFITM1 is a novel, highly sensitive marker for endometriotic stromal cells in ovarian and extragenital endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(8): 1595-1601. DOI:10.1007/s43032-020-00189-4.
- [47] KOH Y W, HAN J H, JEONG D, et al. Prognostic significance of IFITM1 expression and correlation with microvessel density and epithelial-mesenchymal transition signature in lung adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(7): 152444. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152444.
- [48] LE Y. Screening and identification of key candidate genes and pathways in myelodysplastic syndrome by bioinformatic analysis [J/OL]. *PeerJ*, 2019, 7: e8162[2020-10-11]. <https://peerj.com/articles/8162/>. DOI:10.7717/peerj.8162.
- [49] LIU Y, LU R J, CUI W, et al. High IFITM3 expression predicts adverse prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(1/2): 38-44. DOI:10.1038/s41417-019-0093-y.
- [收稿日期] 2020-10-12 [修回日期] 2021-01-27
[本文编辑] 党瑞山