

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.010

· 综述 ·

肿瘤免疫治疗新靶点 Fli-1 的研究进展

Progress in the potential immunotherapy target Fli-1

吴昊宇 综述; 蒋敬庭 审阅(苏州大学 附属第三医院肿瘤生物诊疗中心; 细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] Friend白血病插入位点1(FLi-1)是ETS转录因子家族的关键成员,它不仅与肿瘤的发生、发展和转移密切相关,也在肿瘤免疫调节中扮演重要角色,对于理解宿主免疫系统识别和消灭肿瘤细胞至关重要。本文综述了Fli-1在正常组织和不同肿瘤组织中的表达特征、分子结构特点和其作为转录激活因子的管家基因调控的下游基因如GATA-1、FOG-1和VEGF等的表达;同时探讨了Fli-1在促进不同种类肿瘤的发生发展、肿瘤细胞转移和肿瘤相关血管的生成及免疫细胞生长发育过程中的功能意义,以及Fli-1如何通过调节免疫应答来影响肿瘤发生发展和治疗效果。深入研究、理解Fli-1的生物学功能和在肿瘤中的调控机制,将可能为肿瘤免疫治疗提供潜在的新靶点,为肿瘤治疗开辟新的途径。

[关键词] Fli-1; 肿瘤微环境; 肿瘤免疫治疗; 生物学功能

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)09-0913-05

Friend白血病插入位点1(Friend leukemia integration 1, FLi-1)属于ETS(E26 transformation specific, ETS)转录因子家族。Fli-1最初被鉴定为一种原癌基因,并且在转录调控、细胞增殖和分化中发挥重要作用。FLi-1不仅在造血干细胞和血管内皮细胞中表达,而且还能够调控包括BCL-2和p53在内的多种基因的表达和活性^[1-2]。FLi-1的异常表达与多种肿瘤的发生发展相关,并在致癌信号传递及免疫应答调节中扮演重要角色。本综述讨论了Fli-1的多重作用,尤其是在肿瘤发生、发展和治疗中的角色,旨在为肿瘤免疫治疗提供新的策略。

1 Fli-1的表达与结构

ETS转录因子家族包含28种转录因子。作为一组功能异质性的基因调控因子,其具有结构保守的DNA结合结构域,参与包括癌细胞存活、生长、增殖、转移、遗传不稳定性、细胞代谢和肿瘤免疫等重要生物过程^[3]。人Fli-1基因大约120 kb,包含9个外显子,表达富含脯氨酸的452个氨基酸^[4]。Fli-1的DNA结合域具有一个翼状螺旋-转角-螺旋结构,这与ETS相关基因(ETS related gene, ERG)以及其他ETS家族转录因子的DNA结合域相似,这一结构可与多个基因的启动子结合,从而对多种基因的转录进行调控。在整个编码区上,Fli-1与ERG具有81%的同源性,其蛋白质结构在DNA结合域仅有Ala295和Ala297两个差异残基^[5]。这种在序列和结构上的保守性表明它们可能是Fli-1和ERG蛋白行使功能的必要组成部分。

Fli-1的表达最早在人类白血病和其他上皮性肿瘤细胞中被发现,而在生理情况下,它主要在造血组

织,如造血干细胞和血管内皮细胞中表达。另外,在心脏、肺、卵巢等非造血组织中也存在较低的表达^[6]。Fli-1也是肿瘤细胞中的关键调控因子,在多种血液系统疾病和实体瘤中表达,包括红白血病、血管瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、乳腺癌、Merkel细胞癌、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、多形性胶质母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、嗅神经母细胞瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤等多种恶性肿瘤,参与调控肿瘤细胞生长、增殖、分化、凋亡、基因组不稳定、免疫等多种病理过程中关键因子的表达^[7-9]。在免疫细胞中,Fli-1被检测到在巨核细胞中表达,是巨核细胞发育的重要调控因子之一;同时,也有研究^[10]发现T细胞中的生物学功能也受Fli-1调控,提示Fli-1作为免疫治疗靶点的潜在价值。

2 Fli-1的生物学功能

与大多数ETS家族成员相同,Fli-1作为转录激活因子调控其下游基因。通常情况下,它主要在造血细胞和内皮细胞中发挥功能^[11]。早期研究在cloche基因突变的斑马鱼中发现了Fli-1的表达,尽管这些斑马鱼由于基因缺陷而缺乏可识别的内皮细胞,但Fli-1的存在暗示它可能是参与内皮祖细胞和造血祖细胞发育的最早转录因子之一^[11]。后续研

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No.82303164, 81972869, 32270955); 江苏省重点研发计划专项资金项目临床前沿技术(BE2022719); 江苏省自然科学基金(BK20211065); 江苏省医学重点学科(YXZDXK202236); 常州市社会发展科技支撑项目(CE20235058)

[作者简介] 吴昊宇(1995—),男,博士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究。E-mail: whuwuhaoyu@163.com

[通信作者] 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

究^[12]发现,Fli-1可以促进人胚胎干细胞向造血谱系分化。研究人员在胚胎干细胞中过表达Fli-1并激活蛋白激酶C,导致细胞向内皮细胞迅速分化。同时,Fli-1作为一种管家基因调控GATA-1、FOG-1、GATA-2、VEGF、SCA-1和RUNX1的表达,在造血细胞分化和血管生成中发挥重要作用^[6,13]。

Fli-1的表达也与结缔组织和组织纤维化有关。纤维化的特点之一是细胞外基质的过度沉积,尤其是胶原蛋白的过度沉积,而Fli-1能够抑制结缔组织生长因子CCN2的转录,并与维持结缔组织结构的完整性有关^[14]。Fli-1也是胶原合成的负调节因子,维持组织中胶原蛋白表达量的稳定^[15-16]。Fli-1对于成纤维细胞的活化、分化、发育和存活中具有重要作用,能够调节成纤维细胞的功能,影响组织的修复和重塑^[17]。因此,Fli-1被认为是调节组织发育和再生、器官生长和体内平衡的关键因素之一。在免疫系统中,Fli-1通过控制免疫细胞的发育、增殖、活化和迁移,以及通过调节细胞因子和趋化因子参与免疫细胞的功能^[18]。

3 Fli-1在不同肿瘤中的作用

3.1 Fli-1促进不同肿瘤生长

Fli-1在软组织和骨肿瘤中通常扮演原癌基因的角色,促进肿瘤细胞增殖并抑制细胞凋亡。尤其在尤因肉瘤中,Fli-1与尤因肉瘤断裂点区1蛋白(Ewing sarcoma breakpoint region 1, EWSR1)结合,形成EWSR1-Fli-1融合蛋白。该融合蛋白与特定基因结合,促进肿瘤的发生发展^[19]。同时,通过药物促进EWS-Fli-1融合蛋白的分解,可以观察到尤因肉瘤细胞的生长受到抑制,进一步证明Fli-1在尤因肉瘤的生长中起到关键作用^[20]。

Fli-1同时也作为血液恶性肿瘤的一个不良预后指标,在约三分之一的急性髓系白血病患者中表达异常升高^[21]。作为原癌基因,Fli-1的过度表达能够导致相关细胞的生物学功能失调,如髓系祖细胞的增殖、存活和分化^[4]。在白血病患者中,检测到脑膜瘤1(meningioma 1, MN1)-Fli1复合物的产生,研究^[22]显示,在小鼠造血祖细胞中表达MN1-Fli-1能够诱导白血病的转化,并产生具有急性巨核细胞白血病(acute megakaryoblastic leukemia, AMKL)特征性表面标志物的未成熟髓系细胞。

3.2 Fli-1促进肿瘤转移

Fli-1的表达水平也与肿瘤的侵袭性相关。研究^[23]发现,乳腺癌中的Fli-1可以增强人Bcl-2基因的启动子活性,上调Bcl-2基因的表达,抑制细胞凋亡,从而促进乳腺癌的恶性进展。有研究^[24]发现,Fli-1不仅通过典型的癌蛋白途径驱动肿瘤转移,而且还通过其外显子环

状RNA介导的表观遗传机制驱动肿瘤转移。Fli-1表达的改变可能对乳腺癌的诊断、预后和潜在的治疗策略提供参考。有趣的是,也有研究^[25]显示,Fli-1可作为乳腺癌中的肿瘤抑制因子,在Fli-1突变小鼠、基因敲除小鼠乳腺癌模型以及原位肿瘤细胞移植模型均表明Fli-1的表达减少有助于加速肿瘤生长。

Fli-1对前列腺癌和卵巢癌的影响还处于研究中。在前列腺癌相关研究中发现了Fli-1等ETS家族转录因子的基因融合和过表达,与前列腺肿瘤的侵袭性有关,并可以用来鉴定前列腺癌基因亚型^[26]。此外,包括Fli-1在内的ETS家族转录因子还与雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路存在潜在的串扰或相互作用,从而诱发前列腺癌^[27]。Fli-1同时也是卵巢癌潜在的预后标志物和治疗靶点,在卵巢癌的发生发展中起着至关重要的作用,其过表达与恶性表型和临床不良预后密切相关^[28]。截至目前,Fli-1在这两种肿瘤中的研究进展仍停留在初步阶段,具体的作用机制以及应用价值还在研究开发中。

3.3 Fli-1促进肿瘤相关血管生成

肿瘤的进展与病理性血管生成密切相关,肿瘤细胞通过释放促进血管生成的信号来增加血液供应,支持肿瘤的生长和转移。由此产生的新血管为生长中的肿瘤细胞提供氧气和营养,使肿瘤扩大,并为肿瘤细胞侵入附近的组织,在全身移动形成新的癌细胞群落提供条件^[29]。Fli-1作为转录因子可以通过影响相关基因的表达来促进血管生成,比如调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等血管生成因子的表达来促进新血管的形成。

由于Fli-1参与血管生成并与肿瘤进展相关,可以作为潜在的治疗靶点。靶向Fli-1干扰其促血管生成活性可能是抑制肿瘤生长和转移的新策略。表1归纳了Fli-1在不同类型的表达及生物学功能。

表1 Fli-1在不同类型肿瘤中的表达及功能

肿瘤类型	功能	参考文献
白血病	诱导髓系祖细胞白血病转化	[4,21-22]
尤因肉瘤	组成EWSR1-Fli-1融合蛋白,调控肿瘤相关基因表达	[19]
乳腺癌	上调Bcl-2基因的表达,抑制细胞凋亡	[23]
前列腺癌	与雄性激素受体作用,诱发前列腺癌、增强其侵袭性	[27]
卵巢癌	促进肿瘤发展恶化	[28]

4 Fli-1 在免疫治疗中的意义

4.1 Fli-1 在免疫细胞中的作用

目前已知 Fli-1 在造血谱系细胞中表达, 在细胞的增殖、活化、分化和存活中发挥着积极的作用, 其中包括各种免疫细胞^[18]。在 T 淋巴细胞中, Fli-1 是淋巴细胞发育过程中重要的转录因子。研究^[30]发现, Fli-1 突变小鼠的胸腺 T 细胞前体的发育存在缺陷, 印证了 Fli-1 在其发育过程中的重要性。Fli-1 基因缺失能够增强效应 T 细胞反应而不损害记忆或耗竭前体。Fli-1 的缺失使 ETS:RUNX 基序处染色质的可及性增强, 从而使 Runx3 驱动的效应 T 细胞生物学功能增强, 减少耗竭。此外, Fli-1 也能够调节 T 细胞细胞因子的表达。靶向 Fli-1 的基因沉默和瞬时转染实验证明, Fli-1 能够在转录水平上调控 NF- κ B 通路, 进而调节下游的多种细胞因子的表达, 如 CXCL2 等, 并且观察到 Fli-1 也可以直接影响 CXCL2 的激活^[31]。也有研究^[32-33]发现 Fli-1 能够直接或间接地影响 IL-6 的表达, 在自身免疫病的发展以及炎症环境维持中起到关键作用。这些结果表明, Fli-1 是一个新颖且关键的转录因子, 调控 T 细胞相关因子的表达。

Fli-1 也对 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞的增殖起到调控作用。有研究^[34-35]在 B 细胞中检测到 Fli-1 的表达, 过表达 Fli-1 的转基因小鼠幼稚 B 细胞增殖增加且 B 细胞活性增强, 而敲低 Fli-1 的小鼠脾脏中 B 细胞亚群并无明显变化, 只对血清总 IgG 和自身抗体的产生存在显著影响。也有研究^[36]观察到, Fli-1 的缺失会导致 SOX4 mRNA 的表达显著降低, 而 SOX4 转录因子在祖 B 细胞的生存中起到重要作用。Fli-1 对 SOX4 的直接调控作用还有待被证实, Fli-1 对 B 细胞调控的具体机制也在继续研究之中。

与 B 细胞中的发育调节作用相反, Fli-1 的表达能够负向调节单核细胞以及巨噬细胞的发育^[37]。Fli-1 对于 CXCL10 的表达存在调控作用。有研究^[38]发现, 单核细胞中 CXCL10 的启动子中 ETS 结合位点对 Fli-1 的显著富集, 同时 Fli-1 的 DNA 结合域缺失会严重影响 CXCR3 的表达, 证明 Fli-1 通过调控这两种基因的表达参与调节 CXCL10-CXCR3 轴, 在多种炎症反应以及免疫疾病中发挥作用。

Fli-1 对免疫细胞具有调控作用, 参与了多种自身免疫疾病的发病过程, 如系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 和系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等。

4.2 Fli-1 免疫细胞调节作用对肿瘤免疫治疗的意义

最近的研究强调了 Fli-1 在肿瘤微环境中调节免疫反应的重要性。它参与调节免疫细胞功能和相互

作用, 这表明它可能是免疫治疗的可行靶点^[10]。尤因肉瘤中 EWS-Fli-1 融合蛋白被检测到含有一个 HLA-A2 限制性抗原表位, 诱导的 CD8⁺ 效应 T 细胞能够特异性地分泌 IFN- γ 并裂解 EWS-Fli-1 阳性的且与 HLA 相匹配的肿瘤细胞。同时, 负载了 EWS-Fli-1 融合蛋白衍生多肽的 DC 已被用于一些初步的临床试验, 且毒性较小^[39]。有研究^[10]发现, Fli-1 缺失增加了 ETS:RUNX 基序处染色质的可及性, 从而使 Runx3 驱动的效应 T 细胞生物学功能增强, 且减少了效应 T 细胞的耗竭, 为以 Fli-1 为靶点的免疫治疗研究提供了基础。

肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 是一群浸润在肿瘤微环境中的免疫细胞, 在抗肿瘤免疫应答中发挥着至关重要的作用。在 TIL 中, T 细胞和 B 细胞是抗肿瘤适应性免疫的关键效应细胞, 其存在和功能状态与各种肿瘤类型的患者预后和对免疫治疗的反应相关。了解 Fli-1 对 TIL 的影响有助于深入了解免疫逃逸机制, 并为开发针对肿瘤免疫微环境的新型免疫治疗策略提供依据。一项乳腺癌研究^[40]揭示了乳腺癌样本中 Fli-1 表达水平与免疫浸润之间的关系: 高 Fli-1 表达与免疫细胞浸润增加、抗肿瘤免疫活性增加和 PD-L1 表达水平升高相关, 提示对抗 PD-L1 免疫治疗有潜在反应。Fli-1 同时也可以调控免疫应答相关通路的基因表达, 包括细胞因子-细胞因子受体相互作用、T 细胞受体信号通路和趋化因子信号通路等^[41]。这些发现证明了 Fli-1 作为新的肿瘤免疫治疗靶点的潜力。

靶向 Fli-1 的药物研究也在进行中。其小分子抑制剂 YK-4-279 能够阻断干 EWSR1-Fli-1 与 RNA 解旋酶 A 之间的相互作用, 诱导尤因肉瘤细胞凋亡, 并抑制尤因肉瘤移植瘤的生长^[42]。但也有研究得出相反结果, 在前列腺癌中, Fli-1 激动剂 C10 可能影响 Fli-1 部分靶基因, 如 VEGF-1、转化生长因子- β 2 (transforming growth factor-beta 2, TGF- β 2)、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 和 p53 的表达, 起到抗肿瘤的作用^[43]。因此, 未来的研究需要进一步探索靶向 Fli-1 的治疗策略, 以及如何精确调控其在不同类型肿瘤中的作用, 从而为研发新的肿瘤治疗药物提供科学依据。

5 结 语

Fli-1 属于 ETS 转录因子家族, 最初作为原癌基因被发现, 与众多恶性肿瘤的发生、进展和转移有着密切联系。它在肿瘤细胞的增殖、生长、分化及凋亡等关键生物学过程中扮演着重要角色, 并对免疫细

胞功能进行调节,因而被视为潜在的治疗靶点。Fli-1在肿瘤免疫治疗领域的研究尚处初级阶段。在细胞功能层面,Fli-1不仅被认为是原癌基因,还能促进免疫细胞的生长和激活,但其在不同肿瘤中的作用及对免疫调节的影响尚不清楚。未来研究应聚焦于揭示Fli-1在调节肿瘤微环境中免疫应答的分子机制,深入理解其复杂的信号通路和相互作用,为Fli-1作为治疗靶点提供关键见解。此外,除尤因肉瘤和白血病外,Fli-1在其他肿瘤中的研究较少,进一步探索其在多种肿瘤中的作用,将为临床研究奠定基础。后续研究还包括评估Fli-1抑制剂或激动剂的早期试验,以确定其治疗潜力和细胞毒性,为更深入的临床开发提供数据。同时,研究Fli-1靶向治疗与现有免疫治疗策略(如免疫检查点抑制剂或过继细胞治疗)的协同作用,为提升治疗效果和克服耐药提供可能。综上,深入研究Fli-1的生物学功能和调控机制,发展针对Fli-1的高效、安全治疗药物,将为肿瘤治疗开辟新的途径。

[参考文献]

- [1] PEI J Y, PENG Y, MA K X, *et al.* Integrated analysis reveals FLI1 regulates the tumor immune microenvironment *via* its cell-type-specific expression and transcriptional regulation of distinct target genes of immune cells in breast cancer[J/OL]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 250[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10916124/>. DOI: 10.1186/s12864-024-10174-9.
- [2] XU J X, DONG X Q, HUANG D C S, *et al.* Current advances and future strategies for BCL-2 inhibitors: potent weapons against cancers[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(20): 4957[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10605442/>. DOI: 10.3390/cancers15204957.
- [3] WANG Y F, HUANG Z, SUN M Y, *et al.* ETS transcription factors: Multifaceted players from cancer progression to tumor immunity[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188872 [2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841365/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188872.
- [4] BEN-DAVID Y, GAJENDRAN B, SAMPLE K M, *et al.* Current insights into the role of Fli-1 in hematopoiesis and malignant transformation[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 163[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11072361/>. DOI: 10.1007/s00018-022-04160-1.
- [5] HOU C X, TSODIKOV O V. Structural basis for dimerization and DNA binding of transcription factor FLI1[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(50): 7365-7374. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b01121.
- [6] LI L L, YU J, CHENG S, *et al.* Transcription factor Fli-1 as a new target for antitumor drug development[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 209(Pt A): 1155-1168. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.076.
- [7] STEPHEN N, SRINIVAS B H, RAVI S, *et al.* Neuroectodermal tumours of the sino-nasal tract: a clinicopathological study of 18 cases with a newly proposed revised classification and a brief review of literature[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(3): 1181-1191. DOI: 10.1007/s00405-021-07051-6.
- [8] RINCÓN-RIVEROS A, DE LA PEÑA J, RUBIANO W, *et al.* Primary breast angiosarcoma: comparative transcriptome analysis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16032[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555675/>. DOI: 10.3390/ijms232416032.
- [9] TUFFAHA M S A, GUSKI H, KRISTIANSEN G. Markers and immunoprofile of Ewing' s sarcoma/primitive neuroectodermal tumors (PNETs)[M]//*Immunohistochemistry in Tumor Diagnostics*. Cham: Springer, 2018: 241-245.10.1007/978-3-319-53577-7_28
- [10] CHEN Z Y, ARAI E, KHAN O, *et al.* *In vivo* CD8⁺ T cell CRISPR screening reveals control by Fli1 in infection and cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(5): 1262-1280. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.019.
- [11] DE VAL S, BLACK B L. Transcriptional control of endothelial cell development[J]. *Dev Cell*, 2009, 16(2): 180-195. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.01.014.
- [12] ZHAO H, ZHAO Y, LI Z L, *et al.* FLI1 and PKC co-activation promote highly efficient differentiation of human embryonic stem cells into endothelial-like cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 131[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833666/>. DOI: 10.1038/s41419-017-0162-9.
- [13] JIN X T, ZHANG Z, GUAN G, *et al.* Silica nanoparticles promote the megakaryocyte maturation and differentiation: potential implications for hematological homeostasis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(25): 29948-29957. DOI: 10.1021/acsami.3c04046.
- [14] MIKHAILOVA E V, ROMANOVA I V, BAGROV A Y, *et al.* Fli1 and tissue fibrosis in various diseases[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1881[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9915382/>. DOI: 10.3390/ijms24031881.
- [15] AGALAKOVA N I, KOLODKIN N I, ADAIR C D, *et al.* Preeclampsia: cardiotoxic steroids, fibrosis, Fli1 and hint to carcinogenesis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1941[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7920043/>. DOI: 10.3390/ijms22041941.
- [16] AGALAKOVA N I, REZNIK V A, ERSHOV I A, *et al.* Silencing of Fli1 gene mimics effects of preeclampsia and induces collagen synthesis in human umbilical arteries[J]. *Am J Hypertens*, 2022, 35(9): 828-832. DOI: 10.1093/ajh/hpac065.
- [17] RIEMECASTEN G, DISTLER J H W. A broad look into the future of systemic sclerosis[J/OL]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X221109404[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9373175/>. DOI: 10.1177/1759720X221109404.
- [18] HE Y S, YANG X K, HU Y Q, *et al.* Emerging role of Fli1 in autoimmune diseases[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107127[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33234418/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107127.
- [19] GRÜNEWALD T G P, CIDRE-ARANAZ F, SURDEZ D, *et al.* Ewing sarcoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 5[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977059/>. DOI: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- [20] WANG S, HUO X F, YANG Y P, *et al.* Ablation of EWS-FLI1 by USP9X inhibition suppresses cancer cell growth in Ewing sarcoma [J/OL]. *Cancer Lett*, 2023, 552: 215984[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36330954/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215984.
- [21] KORNBLAU S M, QIU Y H, ZHANG N X, *et al.* Abnormal expression of FLI1 protein is an adverse prognostic factor in acute

- myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(20): 5604-5612. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348052.
- [22] WENGE D V, FELIPE-FUMERO E, ANGENENDT L, *et al.* MN1-Fli1 oncofusion transforms murine hematopoietic progenitor cells into acute megakaryoblastic leukemia cells[J/OL]. *Oncogenesis*, 2015, 4(12): e179[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4688398/>. DOI: 10.1038/oncsis.2015.41.
- [23] SAKURAI T, KONDOH N, ARAI M, *et al.* Functional roles of Fli-1, a member of the Ets family of transcription factors, in human breast malignancy[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(11): 1775-1784. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00598.x.
- [24] CHEN N F, ZHAO G, YAN X, *et al.* A novel FLII exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1[J/OL]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 218[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290540/>. DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y.
- [25] SCHEIBER M N, WATSON P M, RUMBOLDT T, *et al.* FLII expression is correlated with breast cancer cellular growth, migration, and invasion and altered gene expression[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(10): 801-813. DOI: 10.1016/j.neo.2014.08.007.
- [26] QIAN C, LI D, CHEN Y. ETS factors in prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022, 530: 181-189. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.009.
- [27] HUSSEIN M A, MUNIRATHINAM G. Androgen receptor signaling in prostate cancer genomic subtypes[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(20): 4969[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10605146/>. DOI: 10.3390/cancers15204969.
- [28] SONG W, HU L Y, LI W, *et al.* Oncogenic Fli-1 is a potential prognostic marker for the progression of epithelial ovarian cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 424[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089852/>. DOI: 10.1186/1471-2407-14-424.
- [29] GRIFFIOEN A W, DUDLEY A C. The rising impact of angiogenesis research[J]. *Angiogenesis*, 2022, 25(4): 435-437. DOI: 10.1007/s10456-022-09849-2.
- [30] SPYROPOULOS D D, PHARR P N, LAVENBURG K R, *et al.* Hemorrhage, impaired hematopoiesis, and lethality in mouse embryos carrying a targeted disruption of the Fli1 transcription factor[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(15): 5643-5652. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86032/>. DOI: 10.1128/MCB.20.15.5643-5652.2000.
- [31] LOU N, LENNARD RICHARD M L, YU J, *et al.* The Fli-1 transcription factor is a critical regulator for controlling the expression of chemokine C-X-C motif ligand 2 (CXCL2)[J]. *Mol Immunol*, 2017, 81: 59-66. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.11.007.
- [32] SATO S, LENNARD RICHARD M, BRANDON D, *et al.* A critical role of the transcription factor fli-1 in murine lupus development by regulation of interleukin-6 expression[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(12): 3436-3444. DOI: 10.1002/art.38818.
- [33] IKAWA T, ICHIMURA Y, MIYAGAWA T, *et al.* The contribution of LIGHT (TNFSF14) to the development of systemic sclerosis by modulating IL-6 and T helper type 1 chemokine expression in dermal fibroblasts[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(6): 1541-1551. DOI: 10.1016/j.jid.2021.10.028.
- [34] BRADSHAW S, ZHENG W J, TSOI L C, *et al.* A role for Fli-1 in B cell proliferation: implications for SLE pathogenesis[J]. *Clin Immunol*, 2008, 129(1): 19-30. DOI: 10.1016/j.clim.2008.05.010.
- [35] ZHANG X K, GALLANT S, MOLANO I, *et al.* Decreased expression of the Ets family transcription factor Fli-1 markedly prolongs survival and significantly reduces renal disease in MRL/lpr mice[J]. *J Immunol*, 2004, 173(10): 6481-6489. DOI: 10.4049/jimmunol.173.10.6481.
- [36] SATO S, ZHANG X K, MATSUOKA N, *et al.* Transcription factor Fli-1 impacts the expression of CXCL13 and regulates immune cell infiltration into the kidney in MRL/lpr mouse[J/OL]. *Lupus Sci Med*, 2023, 10(1): e000870[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10152041/>. DOI: 10.1136/lupus-2022-000870.
- [37] SUZUKI E, WILLIAMS S, SATO S, *et al.* The transcription factor Fli-1 regulates monocyte, macrophage and dendritic cell development in mice[J]. *Immunology*, 2013, 139(3): 318-327. DOI: 10.1111/imm.12070.
- [38] WANG X, RICHARD M L, CALDWELL T S, *et al.* Role of the transcription factor Fli-1 on the CXCL10/CXCR3 Axis[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1219279[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10543418/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1219279.
- [39] MORALES E, OLSON M, IGLESIAS F, *et al.* Role of immunotherapy in ewing sarcoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000653[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725096/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000653.
- [40] WANG S Y, WANG Y K, YU C L, *et al.* Characterization of the relationship between FLII and immune infiltrate level in tumour immune microenvironment for breast cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5501-5514. DOI: 10.1111/jcmm.15205.
- [41] SALMERÓN-BÁRCENAS E G, MENDOZA-CATALAN M A, RAMÍREZ-BAUTISTA Á U, *et al.* Identification of mir-182-3p/FLI-1 axis as a key signaling in immune response in cervical cancer: a comprehensive bioinformatic analysis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6032[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10094573/>. DOI: 10.3390/ijms24076032.
- [42] POVEDANO J M, LI V, LAKE K E, *et al.* TK216 targets microtubules in Ewing sarcoma cells[J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(8): 1325-1332. DOI: 10.1016/j.chembiol.2022.06.002.
- [43] MA Y F, XU B X, YU J, *et al.* Fli-1 activation through targeted promoter activity regulation using a novel 3', 5'-diprenylated *Chalcone* inhibits growth and metastasis of prostate cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2216[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210104/>. DOI: 10.3390/ijms21062216.

[收稿日期] 2024-05-11

[修回日期] 2024-06-27

[本文编辑] 向正华