

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.14.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230707.1135.002.html\(2023-07-07\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230707.1135.002.html(2023-07-07))敲低 FAM83D 调节宫颈癌细胞干细胞特性的作用及机制^{*}张 岚,王静依[△],刘述江,叶礼翠,吴欣瑜

(成都医学院第二附属医院/核工业四一六医院妇产科,成都 610057)

[摘要] **目的** 探究敲低序列相似性 83 蛋白质家族成员 D(FAM83D)对调节宫颈癌细胞干细胞特性的作用及其机制。**方法** 收集手术切除的宫颈癌组织及对应癌旁组织,培养宫颈癌细胞株 Hela、Siha、C33A 及正常宫颈上皮细胞株 H8,检测 FAM83D 及干细胞标志基因 Sox2、Oct4 的 mRNA 及蛋白表达水平。对 Hela 细胞进行分组,转染阴性对照(NC)siRNA、FAM83D siRNA,感染 NC shRNA 慢病毒、FAM83D shRNA 慢病毒,联合使用对照溶剂二甲基亚砜(DMSO)或 β -catenin 通路激动剂 SKL2001,检测 FAM83D 及干细胞标志基因 Sox2、Oct4 的 mRNA 及蛋白表达水平,并采用瘤球形成实验检测肿瘤干细胞特性。**结果** 宫颈癌组织中 FAM83D、Oct4、Sox2 mRNA 相对表达水平均明显高于癌旁组织($P<0.001$),且宫颈癌组织中 FAM83D mRNA 与 Oct4、Sox2 mRNA 相对表达水平均呈负相关($r=-0.351$ 、 -0.332 , $P<0.05$)。Hela、Siha、C33A 细胞中 FAM83D、Oct4、Sox2 mRNA 和蛋白相对表达水平均明显高于 H8 细胞($P<0.05$),并且 Hela 细胞中 FAM83D、Oct4、Sox2 mRNA 和蛋白相对表达水平均明显高于 Siha、C33A 细胞($P<0.05$)。转染 siRNA 或感染 shRNA 慢病毒敲低 FAM83D 后,Hela 细胞的细胞球形成率及 Oct4、Sox2、 β -catenin mRNA 和蛋白相对表达水平均明显降低($P<0.05$);联合使用 β -catenin 通路激动剂 SKL2001,Hela 细胞的细胞球形成率及 Oct4、Sox2 mRNA 和蛋白相对表达水平均明显升高($P<0.05$)。**结论** 敲低 FAM83D 对宫颈癌细胞干细胞特性具有抑制作用,该作用与抑制 Wnt/ β -catenin 通路有关。

[关键词] 宫颈癌;肿瘤干细胞;FAM83D 基因;Wnt/ β -连环蛋白信号通路**[中图法分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)14-2107-08Effect and mechanism of knockdown of FAM83D on regulating stem cell characteristics of cervical cancer cells^{*}ZHANG Lan, WANG Jingyi[△], LIU Shujiang, YE Licui, WU Xinyu

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College/Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu, Sichuan 610057, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of knockdown of FAM83D on regulating stem cell characteristics of cervical cancer cells. **Methods** Surgically resected cervical cancer tissues and corresponding paracancerous tissues were collected, the cervical cancer cell lines Hela, Siha, C33A and normal cervical epithelial cell line H8 were cultured, the mRNA and protein expression levels of FAM83D and stem cell marker genes Sox2 and Oct4 were detected. The Hela cells were divided into the groups, transfected with negative control (NC) siRNA and FAM83D siRNA, infected with NC shRNA lentivirus and FAM83D shRNA lentivirus, and combined with the treatment of control solvent dimethyl sulfoxide (DMSO) or β -catenin pathway agonist SKL2001. The mRNA and protein expression levels of FAM83D and stem cell marker genes Sox2 and Oct4 were detected, and the characteristics of tumor stem cells were detected by the tumor sphere formation experiment. **Results** The relative mRNA expression levels of FAM83D, Oct4 and Sox2 in cervical cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous tissues ($P<0.001$), moreover the FAM83D mRNA

^{*} 基金项目:成都市卫生健康委员会科研课题(2021226)。 作者简介:张岚(1992—),住院医师,硕士,主要从事妇科肿瘤研究。[△] 通信作者, E-mail: wjy416h@163.com。

relative expression level in cervical cancer tissues was negatively correlated with Oct4 and Sox2 mRNA relative expression levels ($r = -0.351, -0.332, P < 0.05$). The relative mRNA and protein expression levels of FAM83D, Oct4 and Sox2 in Hela, Siha and C33A cells were significantly higher than those in H8 cells ($P < 0.05$), moreover the relative mRNA and protein expression levels of FAM83D, Oct4 and Sox2 in Hela cells were higher than those in Siha and C33A cells ($P < 0.05$). After transfecting siRNA or infecting shRNA lentivirus to knock down FAM83D, the cell sphere formation rate and the mRNA and protein relative expression levels of Oct4, Sox2 and β -catenin were significantly decreased ($P < 0.05$). The combined use of β -catenin pathway agonist SKL2001, the cell sphere formation rate of Hela cells and the mRNA and protein relative expression levels of Oct4 and Sox2 were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Knockdown of FAM83D has the inhibiting effect on the stem cell characteristics of cervical cancer cells, which might be related to the inhibition of Wnt/ β -catenin pathway.

[Key words] uterine cervical carcinoma; tumor stem cells; FAM83D gene; Wnt/ β -catenin signaling pathway

宫颈癌是发病率居首位的女性生殖系统恶性肿瘤,深入研究疾病的分子机制有助于发现新的治疗靶点及预后标志物,对于精准制订诊疗策略具有指导意义^[1-2]。肿瘤干细胞是具有自我更新、多向分化潜能的肿瘤细胞,在恶性肿瘤发生、耐药、复发、远处转移中均发挥重要作用,是近年来研究癌症分子机制的热门靶点^[3-4]。Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路是调节肿瘤干细胞特性的重要信号通路,该通路激活后增加下游 Sox2、Oct4 基因的表达,进而促进癌细胞维持自我更新、多向分化的肿瘤干细胞特性^[5-7]。序列相似性 83 蛋白质家族成员 D(family with sequence similarity 83, member D, FAM83D)是新发现的一种原癌基因,在子宫内膜癌、卵巢癌等多种妇科恶性肿瘤中呈高表达状态^[8-9];另有相关基础研究证实,FAM83D 的促癌作用与激活 Wnt/ β -catenin 通路有关^[10-11],但该基因是否在宫颈癌中调控肿瘤干细胞尚不清楚。本研究将主要通过细胞实验分析敲低 FAM83D 调节宫颈癌细胞干细胞特性的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本

选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月在本院手术切除的宫颈癌组织及对应癌旁组织。共纳入 65 对组织标本,对应患者均经术后病理诊断为宫颈癌,术前均未接受放化疗,平均年龄(59.39 ± 9.23)岁,平均体重指数(22.83 ± 5.52)kg/m²。

1.1.2 细胞株

宫颈癌细胞株 Hela、Siha、C33A 及正常宫颈上皮细胞株 H8 均购自武汉普诺赛生命科技公司。

1.1.3 主要仪器与试剂

阴性对照(NC)干扰小 RNA(siRNA)、FAM83D siRNA 购自上海吉玛制药技术有限公司,NC 短发夹 RNA(shRNA)慢病毒、FAM83D shRNA 慢病毒购自上

海吉凯生物技术科技公司,总 RNA 提取试剂盒、cDNA 第一链合成试剂盒、荧光定量检测试剂盒购自北京天根生化科技公司,兔来源 FAM83D、Oct4、Sox2 特异性一抗购自美国 Abcam 公司, β -catenin 通路激动剂 SKL2001 购自美国 MCE 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组处理

Hela、Siha、C33A、H8 细胞均在含 10% 胎牛血清的培养基中贴壁培养,每 2 天更换 1 次培养基,待细胞铺满培养瓶底面 80% 后用 0.25% 胰蛋白酶进行消化传代。传代后的细胞接种在培养板内,用于 FAM83D 及干细胞标志基因表达的检测。

将接种在培养板内的 Hela 细胞分为 5 组:si-NC 组转染 NC siRNA,si-FAM83D 组转染 FAM83D siRNA,二甲基亚砜(DMSO)+si-NC 组在含有体积分数 0.1% DMSO 的条件下转染 NC siRNA,DMSO+si-FAM83D 组在含有体积分数 0.1% DMSO 的条件下转染 FAM83D siRNA,SKL2001+si-FAM83D 组在含有 20 μ mol/L SKL2001(含 0.1% DMSO)的条件下转染 FAM83D siRNA。每组设置 4 个复孔,连续处理 24 h,用于 mRNA 表达和蛋白表达的检测。

将接种在培养皿内的 Hela 细胞进行分组:NC-shRNA 组感染 NC shRNA 慢病毒,FAM83D-shRNA 组感染 FAM83D shRNA 慢病毒,感染复数为 10,感染 24 h 后更换为完全培养基,继续培养 72 h,而后将细胞用于瘤球形成实验。在瘤球形成实验过程中,同时加入体积分数 0.1% 的 DMSO 或 20 μ mol/L SKL2001,作为 DMSO+NC-shRNA 组、DMSO+FAM83D-shRNA 组、SKL2001+FAM83D-shRNA 组。

1.2.2 荧光定量逆转录 PCR 检测检测基因 mRNA 表达水平

取宫颈癌组织和对应癌旁组织各约 10 mg,以及接种在培养板内的 Hela、Siha、C33A、H8 细胞和分组

处理的Hela细胞。采用总RNA提取试剂盒提取组织及细胞中的总RNA,采用cDNA第一链合成试剂盒对组织及细胞中的总RNA进行逆转录、合成cDNA,最后采用荧光定量检测试剂盒对FAM83D、Oct4、Sox2的mRNA表达水平进行荧光定量逆转录PCR检测,PCR反应体系如下:cDNA 1 μL、荧光定量检测反应混合液 10 μL、上下游引物各 0.6 μL,去离子水补足至 20.0 μL。PCR反应程序:95 ℃ 3 min 预变性;95 ℃ 15 s,特异性退火温度(FAM83D 60 ℃、Oct4 58 ℃、Sox2 62 ℃)25 s,延伸 72 ℃ 30 s,重复 40 个循环,反应结束后得到循环曲线及循环阈值(cycle threshold,Ct),以β-actin为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算FAM83D、Oct4、Sox2 mRNA表达水平。

1.2.3 免疫组织化学检测蛋白表达水平

取石蜡包埋的宫颈癌组织及对应癌旁组织,制作病理切片后进行免疫组织化学检测。按照试剂盒说明书进行脱蜡、抗原修复,然后孵育FAM83D一抗(1:200稀释)、Oct4一抗(1:150稀释)、Sox2一抗(1:200稀释),磷酸盐缓冲液(PBS)洗3遍后孵育二抗(1:200稀释),PBS清洗3遍后加入卵白素-生物素-辣根过氧化物酶复合物(ABC)及二氨基联苯胺(DAB)进行显色,封片后在显微镜下观察染色情况。

1.2.4 Western blot检测蛋白表达水平

取分组处理的Hela细胞,加入裂解液后提取细胞蛋白,用二喹啉甲酸法(BCA)检测蛋白水平后取30 μg蛋白加入聚丙烯酰胺凝胶进行电泳,而后电转至硝酸纤维素膜,5%脱脂牛奶室温孵育1~2 h,用叉头框蛋白A2(FOXA2)一抗(1:1 000)、β-catenin一抗(1:500)或β-actin一抗(1:5 000)4 ℃孵育过夜,次日室温孵育二抗(1:1 000)1 h。最后将硝酸纤维素膜放入凝胶成像系统,用电化学发光法显影得到FAM83D、Oct4、Sox2及β-actin条带,以β-actin条带灰度值为内参,计算FAM83D、Oct4、Sox2蛋白表达水平。

1.2.5 瘤球形成实验检测肿瘤干细胞特性

取慢病毒感染的Hela细胞,用无血清培养基重悬后接种在培养板内,加入1:50稀释的B27、20 ng/mL成纤维细胞生长因子(bFGF)、20 ng/mL表皮生长因子(EGF),每2天更换1次培养基,培养10 d后观察长径>30 μm的肿瘤细胞球并计数,细胞球形形成率=球形结构数/初始种植细胞数×100%。

1.3 统计学处理

采用SPSS21.0软件及Prism6.0软件进行统计分析;宫颈癌组织与癌旁组织比较采用配对样本t检验;细胞多组间比较采用单因素方差分析,组

间两两比较采用LSD-t法,两组比较采用独立样本t检验;采用Pearson相关系数进行相关性分析;以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌组织和癌旁组织FAM83D和干细胞标志基因及其蛋白表达水平比较

宫颈癌组织中FAM83D、Oct4及Sox2 mRNA相对表达水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义(P<0.001),见表1。相关性分析显示:宫颈癌组织中FAM83D mRNA与Oct4、Sox2 mRNA相对表达水平均呈负相关($r=-0.351$ 、 -0.332 , $P<0.05$)。免疫组织化学检测显示:宫颈癌组织中FAM83D、Oct4、Sox2的染色强度均较癌旁组织增强,见图1。

表1 宫颈癌组织和癌旁组织中FAM83D、Oct4及Sox2 mRNA相对表达水平比较(n=65, $\bar{x}\pm s$)

组织来源	FAM83D	Oct4	Sox2
宫颈癌组织	1.67±0.25	1.49±0.22	1.55±0.27
癌旁组织	1.00±0.13	1.00±0.16	1.00±0.18
t	19.170	14.522	13.665
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 宫颈癌细胞株与正常宫颈上皮细胞株中FAM83D和干细胞标志基因及其蛋白表达水平比较

宫颈癌细胞株Hela、Siha、C33A中FAM83D、Oct4、Sox2的mRNA和蛋白相对表达水平均高于正常宫颈上皮细胞株H8,差异有统计学意义(P<0.05);并且,Hela细胞中FAM83D、Oct4、Sox2的mRNA和蛋白相对表达水平均高于Siha、C33A细胞,差异有统计学意义(P<0.05),见表2、图2。

表2 宫颈癌细胞株与正常宫颈上皮细胞株中FAM83D、Oct4及Sox2 mRNA相对表达水平比较(n=4, $\bar{x}\pm s$)

细胞株	FAM83D	Oct4	Sox2
Hela	1.94±0.15 ^a	1.82±0.15 ^a	1.75±0.12 ^a
Siha	1.38±0.10 ^{ab}	1.41±0.11 ^{ab}	1.32±0.09 ^{ab}
C33A	1.22±0.11 ^{ab}	1.29±0.09 ^{ab}	1.25±0.08 ^{ab}
H8	1.00±0.09	1.00±0.06	1.00±0.08

^a:P<0.05,与H8细胞比较;^b:P<0.05,与Hela细胞比较。

2.3 敲低FAM83D对Hela细胞干细胞特性的调控作用

si-FAM83D组Hela细胞中FAM83D、Oct4、Sox2 mRNA及蛋白相对表达水平均低于si-NC组,差异有统计学意义(P<0.05),见图3。FAM83D-shRNA组Hela细胞中FAM83D mRNA及蛋白相对表达水平,以及细胞球形形成率均低于NC-shRNA组,差异有统计学意义(P<0.05),见图4。

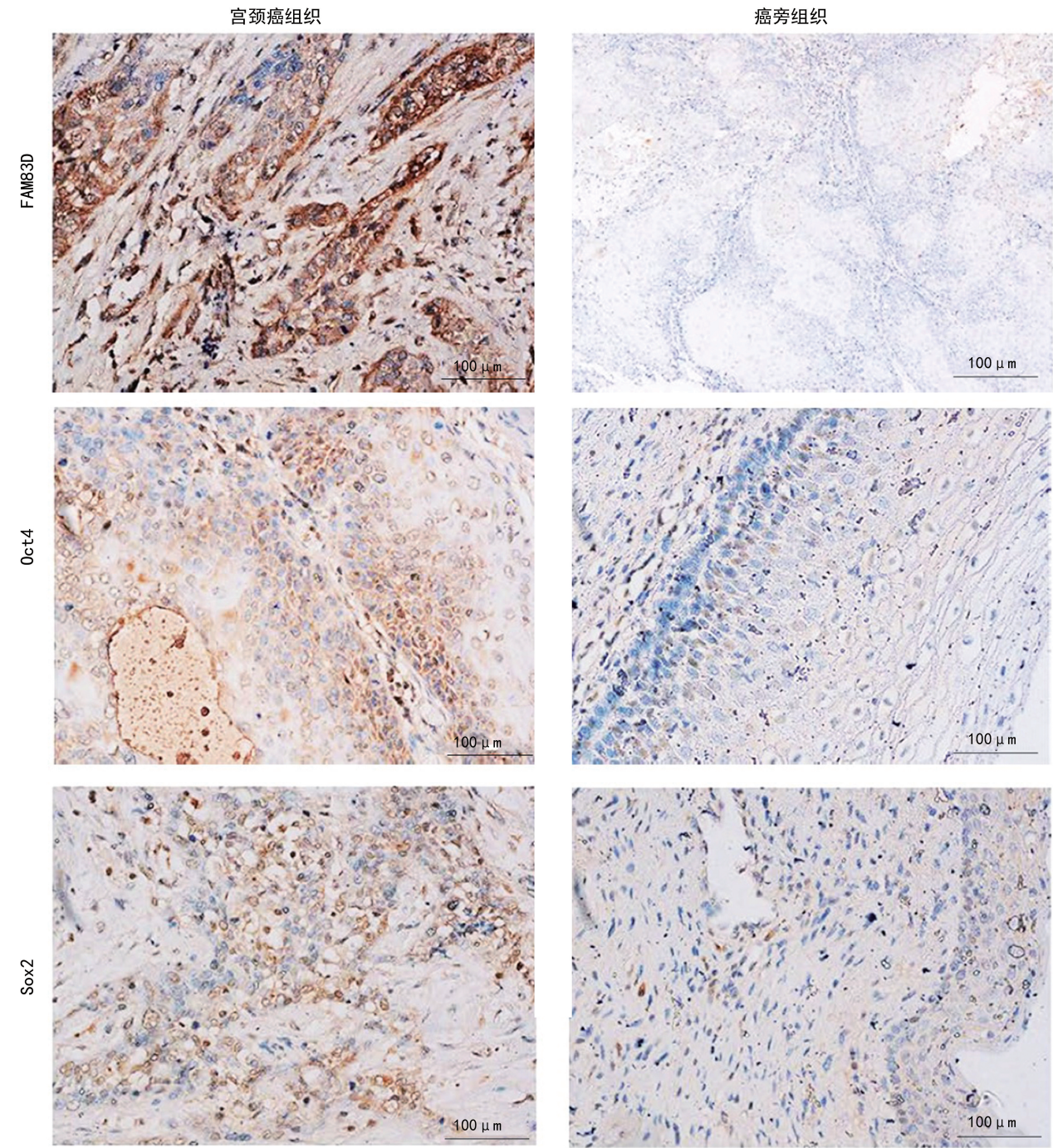
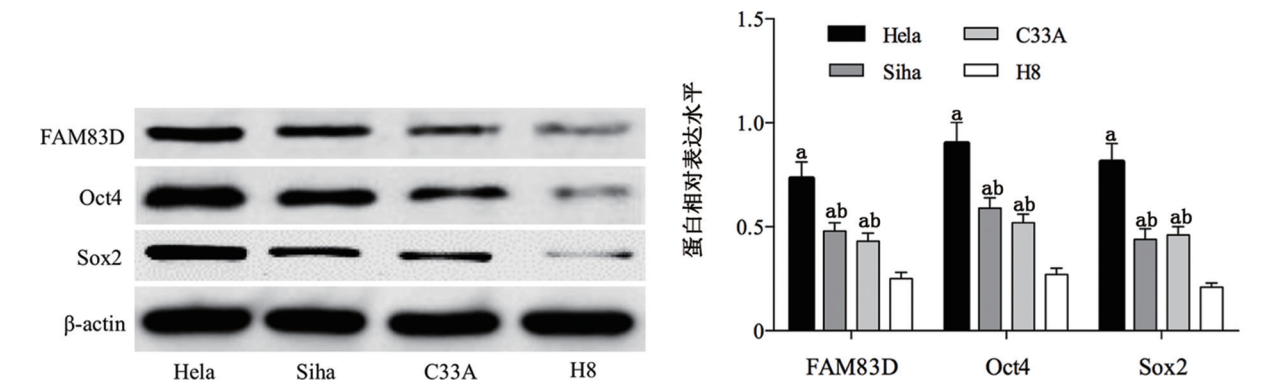


图 1 宫颈癌组织和癌旁组织 FAM83D、Oct4 及 Sox2 的表达 (免疫组织化学染色)



^a: $P < 0.05$, 与 H8 细胞比较; ^b: $P < 0.05$, 与 Hela 细胞比较。

图 2 宫颈癌细胞株与正常宫颈上皮细胞株中 FAM83D、Oct4 及 Sox2 蛋白相对表达水平比较

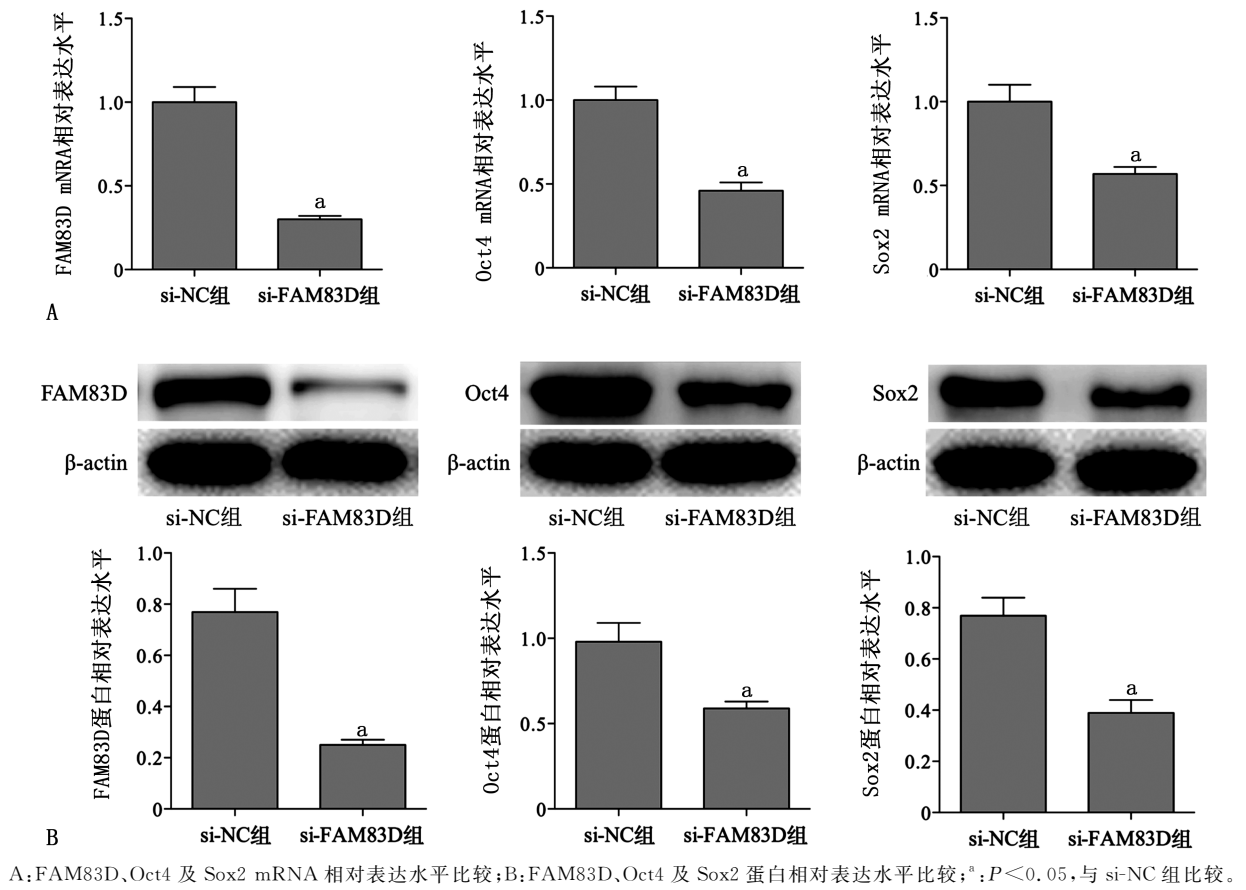
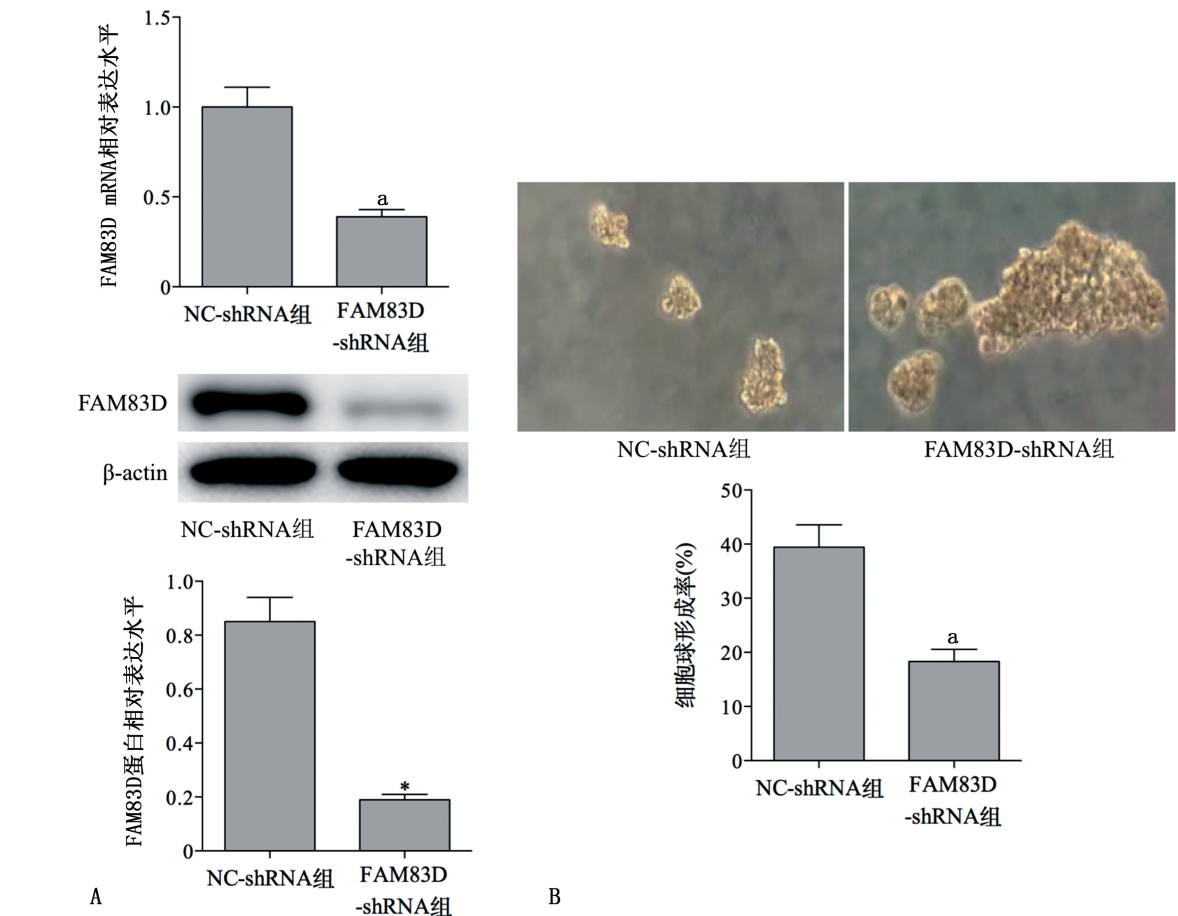


图 3 转染 siRNA 敲低 FAM83D 对 HeLa 细胞中干细胞标志基因及其蛋白表达的影响

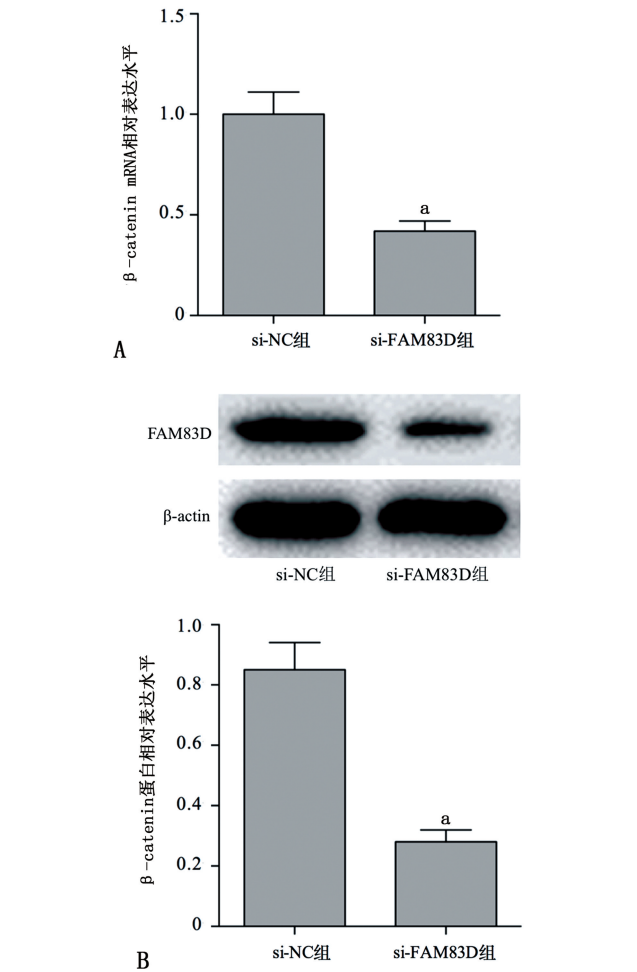


A: FAM83D mRNA 及蛋白相对表达水平比较; B: 细胞球形形成率比较; ^a: $P < 0.05$, 与 NC-shRNA 组比较。

图 4 感染 shRNA 慢病毒敲低 FAM83D 对 HeLa 细胞中 FAM83D mRNA 及蛋白相对表达水平和细胞球形形成率的影响

2.4 敲低 FAM83D 对 HeLa 细胞中 β -catenin 表达的调控作用

si-FAM83D 组 HeLa 细胞中 β -catenin mRNA 及蛋白相对表达水平均低于 si-NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 5。



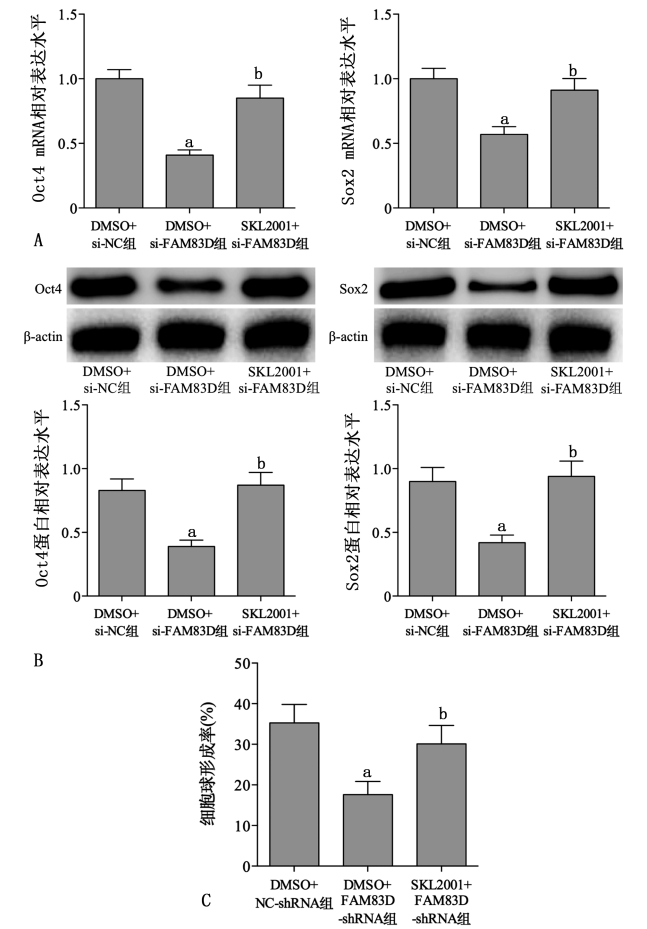
A: β -catenin mRNA 相对表达水平比较;B: β -catenin 蛋白相对表达水平比较;^a: $P<0.05$,与 si-NC 组比较。

图 5 转染 siRNA 敲低 FAM83D 对 HeLa 细胞中 β -catenin mRNA 和蛋白相对表达水平

2.5 β -catenin 通路激动剂 SKL2001 对敲低 FAM83D 抑制 HeLa 细胞干细胞特性的影响

DMSO+si-FAM83D 组 HeLa 细胞中 Oct4、Sox2 mRNA 及蛋白相对表达水平均明显低于 DMSO+si-NC 组($P<0.05$);SKL2001+si-FAM83D 组 HeLa 细胞中 Oct4、Sox2 mRNA 及蛋白相对表达水平均明显高于 DMSO+si-FAM83D 组($P<0.05$),见图 6A、B。

DMSO+FAM83D-shRNA 组 HeLa 细胞的细胞球形成率低于 DMSO+NC-shRNA 组,SKL2001+FAM83D-shRNA 组 HeLa 细胞的细胞球形成率高于 DMSO+FAM83D-shRNA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 6C。



A:Oct4、Sox2 mRNA 相对表达水平比较;B:Oct4、Sox2 蛋白相对表达水平比较;C:细胞球形成率比较;^a: $P<0.05$,与 DMSO+si-NC 组或 DMSO+NC-shRNA 组比较;^b: $P<0.05$,与 DMSO+si-FAM83D 组或 DMSO+FAM83D-shRNA 组比较。

图 6 β -catenin 通路激动剂 SKL2001 对敲低 FAM83D 抑制 HeLa 细胞干细胞特性的影响

3 讨 论

肿瘤干细胞学说是近些年备受关注的恶性肿瘤发病机制之一,该学说认为恶性肿瘤组织中存在一部分具有自我更新及多向分化潜能的癌细胞亚群,同时具有癌细胞特性和干细胞特性,可能既是恶性肿瘤发生、发展的起始细胞,也是恶性肿瘤复发转移及耐药的根源^[12-14]。因此,阐明肿瘤干细胞特性的调控机制有助于深入认识恶性肿瘤的分子机制,进而发现新的分子标志物及治疗靶点。

FAM83D 基因是一种新发现的原癌基因,该基因编码的蛋白质定位于纺锤体,是促进细胞有丝分裂的关键蛋白。有研究报道,子宫内膜癌^[8]、卵巢癌^[9]、乳腺癌^[15-16]、肝癌^[17-18]等恶性肿瘤组织中 FAM83D 的高表达与肿瘤病理进展及生存预后不良有关,提示 FAM83D 在恶性肿瘤发生、发展中起促进作用。本研究对宫颈癌组织及对应癌旁组织的检测也证实宫颈癌中 FAM83D 表达水平明显升高。另有基础研究报告

道, FAM83D 对多种癌细胞的增殖、迁移、侵袭、上皮间质转化均具有促进作用, 并且与激活 Wnt/ β -catenin 通路^[10-11]、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 通路^[19-20] 等信号通路有关。在受到 FAM83D 调控的信号通路中, Wnt/ β -catenin 通路对宫颈癌细胞肿瘤干细胞特性的维持具有促进作用。

基于上述认识, 本研究就 FAM83D 对宫颈癌细胞干细胞特性的调控作用及机制进行了探索。(1) 通过检测临床标本中干细胞标志基因表达水平证实, 宫颈癌组织中 Oct4、Sox2 mRNA 表达水平高于癌旁组织, 且与 FAM83D mRNA 表达水平均呈负相关, 提示 FAM83D 可能在宫颈癌组织中参与癌细胞干细胞特性的调控。(2) 设计细胞实验进行验证, 在 Hela、Siha、C33A 3 种宫颈癌细胞中 FAM83D 及干细胞标志基因 Oct4、Sox2 的表达均高于正常宫颈上皮细胞, 与宫颈癌组织中相应基因表达的变化趋势一致。Hela 细胞中 FAM83D、Oct4、Sox2 表达增加最明显, 在该细胞中转染 siRNA 敲低 FAM83D 的表达后, 细胞中 Oct4、Sox2 表达明显降低; 感染 shRNA 慢病毒敲低 FAM83D 的表达后, 细胞球形成率明显降低。以上结果表明敲低 FAM83D 对宫颈癌细胞的干细胞特性具有抑制作用。

Wnt/ β -catenin 通路是目前已知参与恶性肿瘤干细胞特性调控的信号通路^[21-23], 也是受到 FAM83D 调控的信号通路。本研究在 Hela 细胞中证实, 敲低 FAM83D 的表达后, β -catenin 表达水平明显降低, 表明 FAM83D 基因参与宫颈癌细胞中 Wnt/ β -catenin 通路的调控。在此基础上进一步分析 Wnt/ β -catenin 通路在 FAM83D 调控宫颈癌细胞干细胞特性中的作用, 在敲低 FAM83D 表达的同时联合使用 β -catenin 激动剂 SKL2001 后, 敲低 FAM83D 降低干细胞标志基因 Oct4、Sox2 表达及细胞球形成率的作用明显被削弱, 表明敲低 FAM83D 抑制宫颈癌细胞干细胞特性的作用部分与抑制 Wnt/ β -catenin 通路有关。

综上所述, 宫颈癌组织及细胞株中 FAM83D 表达水平增加; 敲低 FAM83D 明显抑制宫颈癌细胞的干细胞特性, 并且这一抑制作用与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

参考文献

[1] 王瑾瑶, 张年萍, 白志强, 等. 1993—2017 年中国宫颈癌发病率和死亡率长期趋势的年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(13):

1564-1568.

- [2] 悠清, 李辉章, 龚巍巍, 等. 2015 年浙江省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 12-22.
- [3] BAYIK D, LATHIA J D. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(8): 526-536.
- [4] BARBATO L, BOCCHETTI M, DI BIASE A, et al. Cancer stem cells and targeting strategies [J]. Cells, 2019, 8(8): 926.
- [5] FENG Q, LI S, MA H M, et al. LGR6 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway and forms a β -catenin/TCF7L2/LGR6 feedback loop in LGR6high cervical cancer stem cells[J]. Oncogene, 2021, 40(42): 6103-6114.
- [6] XU C, DING Y H, WANG K, et al. Claudin-7 deficiency promotes stemness properties in colorectal cancer through Sox9-mediated Wnt/ β -catenin signaling[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 311.
- [7] ZHU M, YU X, ZHENG Z, et al. Capsaicin suppressed activity of prostate cancer stem cells by inhibition of Wnt/ β -catenin pathway[J]. Phytother Res, 2020, 34(4): 817-824.
- [8] 鲁萍, 程晓东. 子宫内膜样腺癌中 FBXW7 和 FAM83D 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(5): 564-568.
- [9] ZHANG Q, YU S, LOK S I S, et al. FAM83D promotes ovarian cancer progression and its potential application in diagnosis of invasive ovarian cancer[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(7): 4569-4581.
- [10] WANG F, ZHANG S, WEI Y, et al. Upregulation of family with sequence similarity 83 member D expression enhances cell proliferation and motility via activation of Wnt/ β -catenin signaling and predicts poor prognosis in gastric cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 6775-6791.
- [11] HUA Y Q, ZHANG K, SHENG J, et al. Fam83D promotes tumorigenesis and gemcitabine resistance of pancreatic adenocarcinoma through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Life Sci, 2021, 287: 119205.

- [12] CHAE Y C, KIM J H. Cancer stem cell metabolism; target for cancer therapy[J]. BMB Rep, 2018, 51(7): 319-326.
- [13] HUANG T, SONG X, XU D, et al. Stem cell programs in cancer initiation, progression, and therapy resistance[J]. Theranostics, 2020, 10(19): 8721-8743.
- [14] FANG X, YAN Q, LIU S, et al. Cancer Stem Cells in Hepatocellular carcinoma; intrinsic and extrinsic molecular mechanisms in stemness regulation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12327.
- [15] ZHAI X, YANG Z, LIU X, et al. Identification of NUF2 and FAM83D as potential biomarkers in triple-negative breast cancer[J]. PeerJ, 2020, 8: e9975.
- [16] JIN Y, YU J, JIANG Y, et al. Comprehensive analysis of the expression, prognostic significance, and function of FAM83 family members in breast cancer[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 172.
- [17] MENG T, TONG Z, YANG M Y, et al. Immune implication of FAM83D gene in hepatocellular carcinoma[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 3578-3592.
- [18] LIU X, GAO H, ZHANG J, et al. FAM83D is associated with gender, AJCC stage, overall survival and disease-free survival in hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20181640.
- [19] YIN C, LIN X, WANG Y, et al. FAM83D promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and cisplatin resistance through regulating the AKT/mTOR pathway in non-small-cell lung cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(3): 395-407.
- [20] YANG X X, MA M, SANG M X, et al. Knock-down of FAM83D enhances radiosensitivity in coordination with irradiation by inhibiting EMT via the Akt/GSK-3 β /Snail signaling pathway in human esophageal cancer cells[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 4665-4678.
- [21] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 165.
- [22] PATEL S, ALAM A, PANT R, et al. Wnt signaling and its significance within the tumor microenvironment; novel therapeutic insights[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2872.
- [23] LI Z, YANG Z, LIU W, et al. Disheveled3 enhanced EMT and cancer stem-like cells properties via Wnt/ β -catenin/c-Myc/SOX2 pathway in colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 302.

(收稿日期: 2022-12-18 修回日期: 2023-02-28)

(编辑: 冯甜)

(上接第 2106 页)

- [15] ZANG Y, YI Q, PAN J, et al. LINC01980 stimulates the progression of hepatocellular carcinoma via downregulating caspase 9[J]. J Buon, 2020, 25(3): 1395-1403.
- [16] LUIKEN S, FRAAS A, BIEG M. NOTCH target gene HES5 mediates oncogenic and tumor suppressive functions in hepatocarcinogenesis[J]. Oncogene, 2020, 39(15): 3128-3144.
- [17] TANG W, YANG L, YANG T. INPP4B inhibits cell proliferation, invasion and chemoresistance in human hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 3491-3507.
- [18] SCALISE M, POCHINI L, GALLUCCIO M, et al. Glutamine transporters as pharmacological targets; from function to drug design[J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(2): 207-219.

(收稿日期: 2022-10-18 修回日期: 2023-03-11)

(编辑: 唐璞)