

## E2F7介导CXCL5转录促进未分化甲状腺癌发展

潘星合<sup>1</sup>, 郭宏鹏<sup>2</sup>, 李尤<sup>1</sup>, 孙成林<sup>1</sup>

(1. 沈阳医学院附属中心医院普外一科, 沈阳 110024; 2. 沈阳市苏家屯区中心医院普外科, 沈阳 110101)

**摘要** 目的 探讨转录因子E2F7对未分化甲状腺癌细胞体外增殖、迁移和侵袭及体内肿瘤生长的促进作用。方法 慢病毒转染建立稳定敲减E2F7的CAL-62细胞, 实时PCR检测细胞中E2F7表达以验证转染效率。将CAL-62细胞分为sh-NC组和sh-E2F7组, CCK-8法检测细胞增殖能力, Transwell实验检测细胞的迁移和侵袭能力。将CAL-62细胞皮下注射入裸鼠并观察肿瘤生长。EPD网站在线预测CXCL5启动子的E2F7结合位点, 双荧光素酶报告基因实验检测敲减E2F7对CXCL5启动子荧光素酶活性的影响。实时PCR和ELISA检测敲减E2F7对CAL-62细胞CXCL5水平的影响。将CAL-62细胞分为sh-E2F7+空载体组和sh-E2F7+CXCL5组, 进一步检测在敲减E2F7的基础上过表达CXCL5对CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭以及CXCR2/ERK信号通路的影响。结果 敲减E2F7抑制CAL-62细胞体外增殖、迁移和侵袭及体内肿瘤生长。CXCL5启动子存在E2F7的结合位点, 敲减E2F7降低了CXCL5启动子的荧光素酶活性。在敲减E2F7的基础上过表达CXCL5逆转了敲减E2F7对CAL-62细胞体外增殖、迁移和侵袭的抑制作用。在敲减E2F7的基础上过表达CXCL5还逆转了敲减E2F7对CAL-62细胞CXCR2/ERK信号通路激活的抑制作用。结论 E2F7能够促进未分化甲状腺癌细胞体外增殖、迁移、侵袭和体内肿瘤生长, 其机制可能与促进CXCL5转录介导的CXCL5/CXCR2/ERK信号通路的激活有关。

**关键词** E2F7; 未分化甲状腺癌; CXCL5/CXCR2/ERK信号通路; 增殖; 迁移和侵袭; 肿瘤生长

**中图分类号** R736.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024)10-0907-07

**网络出版地址** <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241009.1601.016>

**DOI:** 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.10.007

### E2F7-mediated CXCL5 transcription to promote anaplastic thyroid cancer progression

PAN Xinghe<sup>1</sup>, GUO Hongpeng<sup>2</sup>, LI You<sup>1</sup>, SUN Chenglin<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang 110024, China; 2. Department of General Surgery, Central Hospital of Shenyang Sujiatun, Shenyang 110101, China)

**Abstract Objective** To explore the effect of transcription factor E2F7 on the proliferation, migration, invasion, and tumor growth of anaplastic thyroid cancer (ATC) cells in vitro and to elucidate the underlying mechanisms. **Methods** Lentivirus transfection was used for a stable E2F7 knockdown in CAL-62 cells, and real-time PCR was used to detect E2F7 expression in these cells to verify the transfection efficiency. CAL-62 cells were divided into sh-NC and sh-E2F7 groups, and cell proliferation was measured using the CCK-8 assay, whereas cell migration and invasion abilities were measured using the Transwell assay. CAL-62 cells were subcutaneously injected into nude mice to observe tumor growth. The EPD website predicted an E2F7 binding site on the CXCL5 promoter, and the dual-luciferase reporter gene assay measured the effect of E2F7 knockdown on the luciferase activity of the CXCL5 promoter. The impact of E2F7 knockdown on CXCL5 levels in CAL-62 cells was assessed through real-time PCR and ELISA. Further, CAL-62 cells were divided into sh-E2F7+vector and sh-E2F7+CXCL5 groups to study the effects of CXCL5 overexpression on cell proliferation, migration, invasion, and the CXCR2/ERK signaling pathway following E2F7 knockdown. **Results** E2F7 knockdown inhibited CAL-62 cell proliferation, migration, and invasion in vitro and tumor growth in vivo. The CXCL5 promoter has an E2F7 binding site, and E2F7 knockdown reduced the luciferase activity of the CXCL5 promoter. CXCL5 overexpression reversed the inhibitory effect of E2F7 knockdown on cell proliferation, migration, invasion, and the CXCR2/ERK signaling pathway in CAL-62 cells. **Conclusion** E2F7 promotes ATC cell proliferation, migration, invasion, and tumor growth in vitro by activating the CXCL5/CXCR2/ERK signaling pathway mediated by CXCL5 transcription.

**Keywords** E2F7; anaplastic thyroid cancer; CXCL5/CXCR2/ERK signaling pathway; proliferation; migration and invasion; tumor growth

**基金项目:** 辽宁省科学技术计划重大科研项目(2022JH2/101300035); 沈阳市科学技术计划(21-173-9-18); 沈阳医学院硕士研究生科技创新基金(Y20220531)

**作者简介:** 潘星合(1998-), 男, 医师, 硕士研究生。

**通信作者:** 孙成林, E-mail: scl9999@163.com

**收稿日期:** 2023-10-30

**网络出版时间:** 2024-10-10 14:45:20

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,可根据组织病理学特征和分化程度分为高分化甲状腺癌(well-differentiated thyroid cancer, WDTC)、低分化甲状腺癌(poorly-differentiated thyroid cancer, PDTC)和未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)<sup>[1]</sup>。ATC仅占有所有甲状腺癌的2%~5%,却导致40%~50%的甲状腺癌相关死亡<sup>[1]</sup>。ATC具有高增殖率和侵袭性的特征,患者的预后较差,中位生存期仅为3~5个月,1年生存率仅为10%~20%<sup>[2]</sup>。ATC的治疗方案十分有限且基本无效<sup>[3]</sup>。因此,明确ATC发展的分子机制对开发治疗潜在靶点有重要意义。

E2F蛋白是一个转录因子家族,在恶性肿瘤中处于激活状态,介导视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)依赖的途径,参与细胞周期进程、凋亡、分化、DNA损伤修复、代谢和血管生成的调节<sup>[4]</sup>。E2F蛋白分为典型E2F和非典型E2F,典型的E2F包含保守的DBD结构域和二聚体结构域,分别结合DNA和蛋白,其与DP蛋白相互作用,通过结合靶基因调节转录<sup>[4]</sup>。E2F7是E2F家族的非典型成员,以不依赖于Rb的方式在不同肿瘤中发挥作用,其含有2个单独的DNA结合域,以DP非依赖的方式与靶基因启动子结合<sup>[5]</sup>。E2F7可能通过与E2F1竞争结合靶基因的共有E2F结合位点抑制靶基因转录<sup>[6]</sup>。此外,E2F7还能以不依赖E2F1的方式与CDH1启动子结合<sup>[7]</sup>。E2F7具有两面性,可在肺癌、肝癌和头颈癌等肿瘤中发挥促癌作用<sup>[8]</sup>,还可抑制皮肤癌等肿瘤的发展<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10-11]</sup>发现E2F7在ATC组织中表达上调。并能促进分化型甲状腺癌向ATC的去分化。这些研究结果提示E2F7可能促进ATC发展。然而,E2F7在ATC发生发展过程中的作用机制尚不清楚。本研究通过体外和体内实验验证了E2F7对ATC发展的促进作用,并进一步探讨了其发挥作用的分子机制,旨在为其作为ATC的诊断标志物和治疗靶点提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料和仪器

人ATC细胞系CAL-62购自武汉普诺赛生命科技有限公司;BALB/c Nude 裸鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司;双荧光素酶报告基因检测试剂盒、化学发光检测系统购自美国Promega公司;

总RNA提取、SYBR qPCR试剂盒和逆转录试剂盒均购自日本TaKaRa公司;Lipofectamine3000转染试剂、BCA蛋白定量试剂盒、酶标仪和实时荧光定量PCR仪购自美国Thermo Fisher Scientific公司;CCK-8检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;CXCR2、p-ERK1/2、ERK和GAPDH抗体购自英国abcam公司;普通PCR仪购自美国Applied Biosystems公司;全自动化学发光分析系统购自上海天能生命科学有限公司。

### 1.2 实时PCR

TRIzol法提取细胞总RNA,通过逆转录试剂盒将总RNA反转录为cDNA,严格按照SYBR qRT-PCR试剂盒说明书进行实时PCR检测。反应条件为95℃预变性30 s;95℃ 10 s,60℃ 30 s循环反应,40个循环。以GAPDH为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算E2F7和CXCL5 mRNA的相对表达量。

### 1.3 细胞培养和转染

CAL-62细胞用含10%胎牛血清和1%青链霉素的DMEM高糖培养基在37℃、5% CO<sub>2</sub>恒温细胞培养箱中培养。细胞分为sh-NC组、sh-E2F7组、sh-E2F7+空载体组和sh-E2F7+CXCL5组。sh-NC组CAL-62细胞转染敲减对照慢病毒,sh-E2F7组、sh-E2F7+空载体组和sh-E2F7+CXCL5组转染敲减E2F7慢病毒。各组细胞严格按照慢病毒说明书进行转染,并用嘌呤霉素筛选稳定转染的细胞。sh-E2F7+空载体组和sh-E2F7+CXCL5组在稳定转染敲减E2F7慢病毒的基础上,严格按照Lipofectamine3000转染试剂说明书,分别转染空载体和CXCL5过表达质粒。

### 1.4 CCK-8实验

将各组细胞以 $2 \times 10^3$ /孔的密度接种于96孔板中,共接种4块包含各组细胞的96孔板。培养过夜后,分别于0、24、48和72 h取1块96孔板,弃去培养基,加入CCK-8检测试剂,37℃孵育1 h后,酶标仪检测450 nm吸光度值。

### 1.5 Transwell实验

Transwell小室的上室包被或不包被基质胶,分别用于细胞侵袭和迁移的检测。将各组细胞以 $1 \times 10^5$ /孔的密度接种于Transwell小室上室,向上室中加入无血清培养基,下室中加入含20%胎牛血清的培养基,继续培养24 h后取出上室,PBS洗涤后加入4%多聚甲醛,室温固定10 min,PBS洗涤3次,结晶

紫染色1 h,蒸馏水漂洗,倒置显微镜下观察拍照。

### 1.6 裸鼠成瘤模型

收集稳定转染的细胞并计数,PBS重悬细胞,将细胞稀释至 $1 \times 10^7/\text{mL}$ 。取 $100 \mu\text{L}$ 细胞悬液,加入 $30 \mu\text{L}$ 基质胶,将混匀后的悬液皮下注射裸鼠。继续饲养,每隔3 d用游标卡尺检测移植瘤的长径和短径并计算肿瘤体积。饲养21 d后,脱颈椎法处死裸鼠,取出移植瘤,称量肿瘤质量。

### 1.7 Western blotting

收集组织或细胞,使用RIPA裂解液提取组织或细胞总蛋白,BCA法定量蛋白,煮样使蛋白样品充分变性,将其上样于聚丙烯酰胺凝胶,SDS-PAGE电泳分离蛋白,将蛋白转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,一抗 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜,PBST洗膜,二抗室温孵育1 h,PBST洗膜,ECL化学发光,采用ImageJ软件进行灰度分析。

### 1.8 双荧光素酶报告基因实验

应用EPD网站预测CXCL5启动子是否存在E2F7的潜在结合位点。克隆CXCL5启动子全长,使用pGL3载体构建CXCL5启动子的荧光素酶报告基因质粒。将CXCL5启动子的荧光素酶报告基因质粒转染sh-NC组和sh-E2F7组的CAL-62细胞,继续培养24 h后,通过双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测细胞荧光素酶活性。

### 1.9 ELISA

收集各组细胞培养基,离心后取上清,严格按照ELISA检测试剂盒说明书检测细胞培养基中CXCL5水平。

### 1.10 统计学分析

采用SPSS 22.0和GraphPad Prism 9.4.0软件进行统计学分析。数据均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2组比较采用独立样本 $t$ 检验;多组间的比较采用单因素方差分析,并采用Tukey事后检验进行组间两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实时PCR检测转染效率

各组CAL-62细胞稳定转染后,采用实时PCR检测转染后E2F7 mRNA表达,结果显示,转染sh-E2F7慢病毒后,CAL-62细胞E2F7 mRNA的表达下降( $P < 0.05$ ),表明E2F7敲减慢病毒转染成功。见图1。

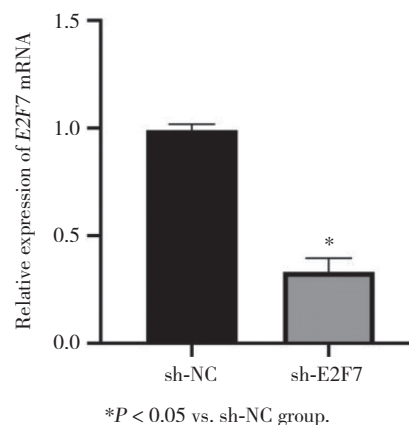


图1 实时PCR检测转染效率

Fig.1 Transfection efficiency determined using real-time PCR

### 2.2 下调E2F7对CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭的影响

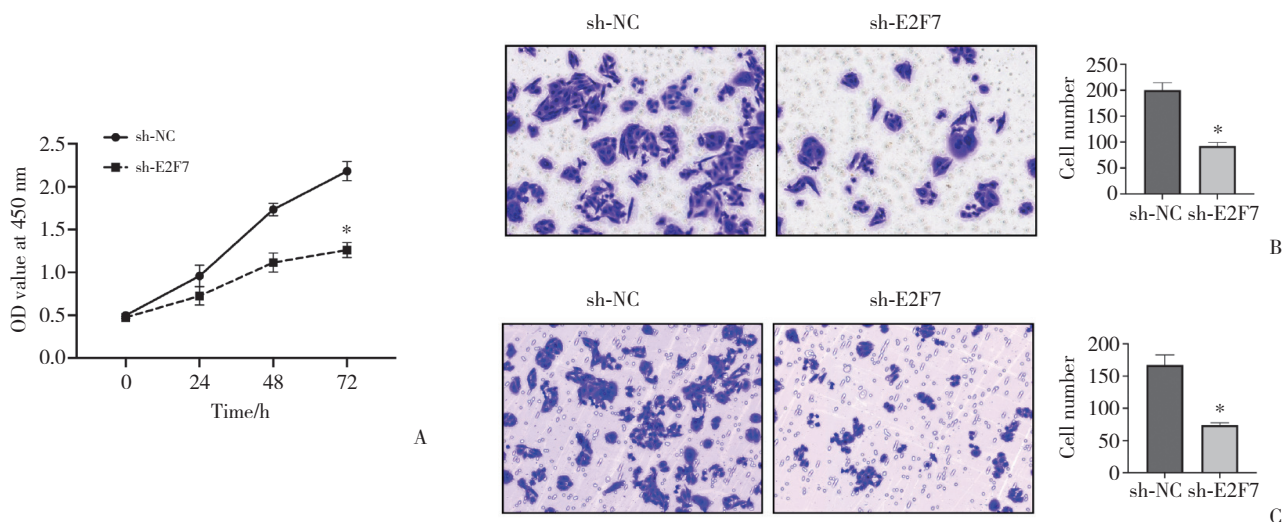
CCK-8检测结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞的增殖能力下降( $P < 0.05$ ,图2A)。Transwell迁移实验结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞的迁移能力下降( $P < 0.05$ ,图2B)。Transwell侵袭实验结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞的侵袭能力下降( $P < 0.05$ ,图2C)。提示敲减E2F7能够抑制ATC CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭能力。

### 2.3 下调E2F7对CAL-62细胞移植瘤肿瘤生长的影响

裸鼠皮下注射稳定转染的细胞,观察敲减E2F7对CAL-62细胞移植瘤肿瘤生长的影响,结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞移植瘤的肿瘤体积减小、质量下降( $P < 0.05$ )。表明敲减E2F7能够抑制ATC CAL-62细胞体内肿瘤生长。见图3。

### 2.4 E2F7靶向调控CXCL5的表达

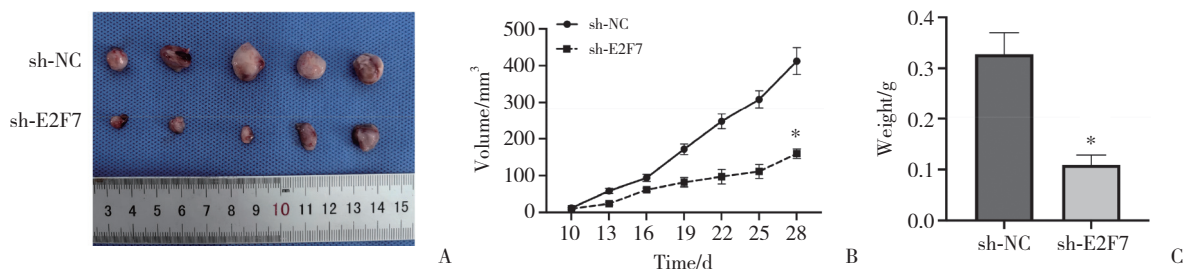
EPD网站(<https://epd.expasy.org/epd>)在线预测结果显示,CXCL5启动子存在E2F7的潜在结合位点(图4A)。双荧光素酶报告基因实验检测结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组转染pGL3-CXCL5启动子荧光素酶报告基因质粒的CAL-62细胞的荧光素酶活性下降( $P < 0.05$ ,图4B)。实时PCR检测结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞CXCL5 mRNA的表达下降( $P < 0.05$ ,图4C)。ELISA检测结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞培养基中CXCL5水平下降( $P < 0.05$ ,图4D)。提示E2F7能促进CXCL5的转录。



A, cell viability detection by the CCK-8 assay; B, cell migration capability detection by the Transwell assay (crystal violet staining,  $\times 200$ ); C, cell invasion capability detection by the Transwell assay (crystal violet staining,  $\times 200$ ). \* $P < 0.05$  vs. sh-NC group.

图2 下调E2F7对CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭的影响

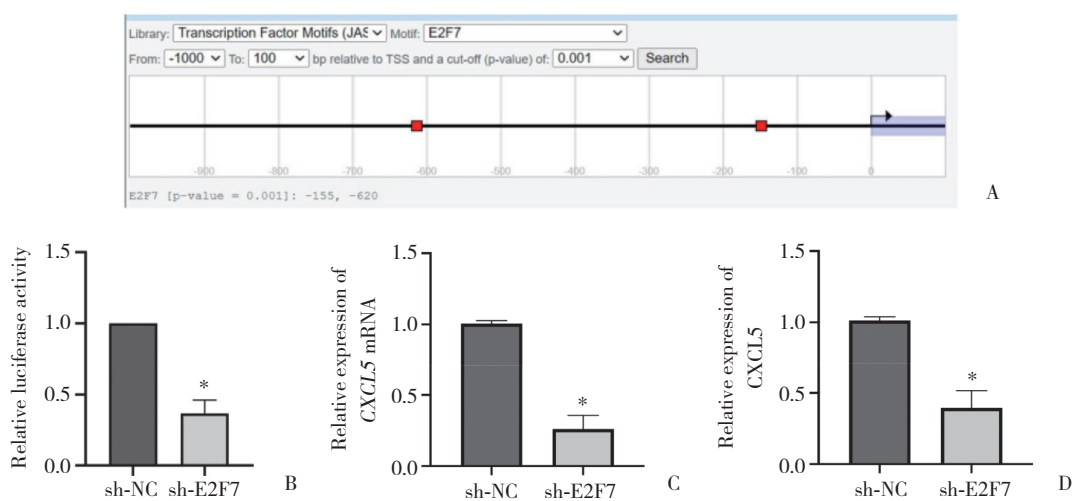
Fig.2 Effect of E2F7 down-regulation on the proliferation, migration, and invasion of CAL-62 cells



A, images of nude mice transplanted with tumors in each group; B-C, growth curves and qualities of transplanted tumors in nude mice in each group. \* $P < 0.05$  vs. sh-NC group.

图3 下调E2F7对CAL-62细胞移植肿瘤生长的影响

Fig.3 Effect of E2F7 down-regulation on CAL-62 cell tumor growth



A, E2F7 binding site on CXCL5 promoter; B, relative luciferase activity in CAL-62 cells; C, effect of E2F7 down-regulation on CXCL5 mRNA expression; D, effect of E2F7 down-regulation on CXCL5 protein secretion. \* $P < 0.05$  vs. sh-NC group.

图4 E2F7靶向调控CXCL5的表达

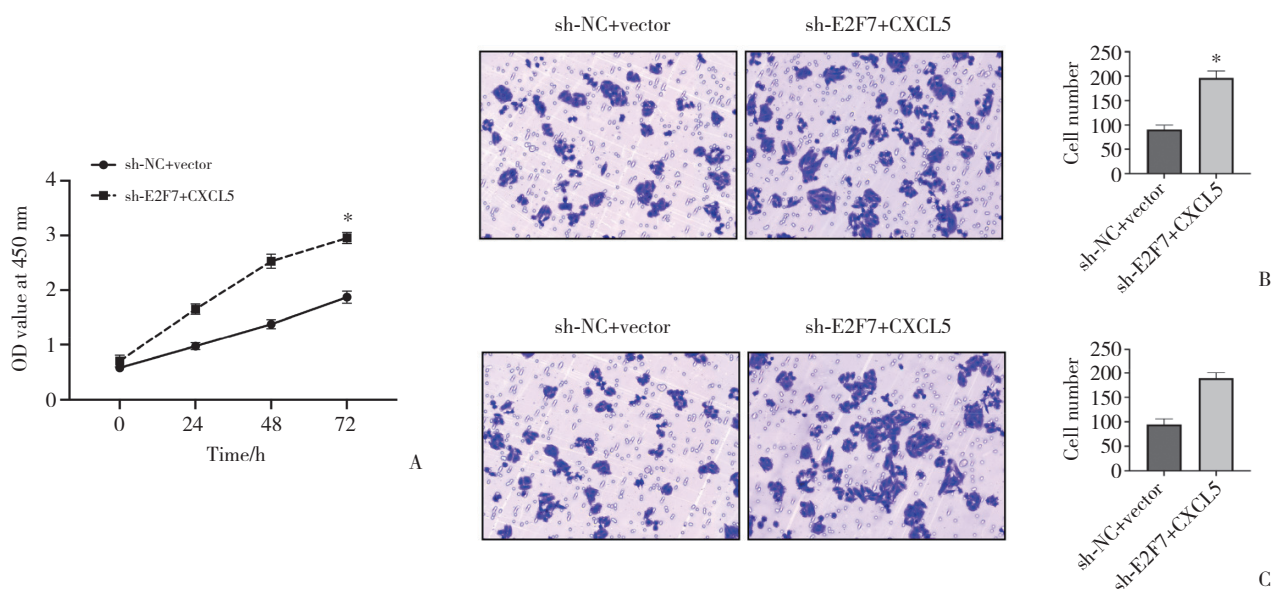
Fig.4 E2F7-targeted regulation of CXCL5 expression

## 2.5 过表达CXCL5逆转了下调E2F7表达对CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭的影响

CCK-8检测结果显示,与sh-E2F7+空载体组比较,sh-E2F7+CXCL5组CAL-62细胞的增殖能力升高( $P < 0.05$ ,图5A)。Transwell迁移实验结果显示,与sh-E2F7+空载体组比较,sh-E2F7+CXCL5组CAL-62细胞的迁移能力升高( $P < 0.05$ ,图5B)。Transwell侵袭实验结果显示,与sh-E2F7+空载体组比较,sh-E2F7+CXCL5组CAL-62细胞的侵袭能力升高( $P < 0.05$ ,图5C)。提示过表达CXCL5逆转了下调E2F7表达对CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

## 2.6 过表达CXCL5逆转了下调E2F7表达对CAL-62细胞CXCR2/ERK信号通路的影响

Western blotting检测结果显示,与sh-NC组比较,sh-E2F7组CAL-62细胞CXCR2和p-ERK1/2的表达下降( $P < 0.05$ ),ERK的表达无明显差异( $P > 0.05$ ,图6A)。与sh-E2F7+空载体组比较,sh-E2F7+CXCL5组CAL-62细胞CXCR2和p-ERK1/2的表达升高( $P < 0.05$ ),ERK的表达无明显差异( $P > 0.05$ ,图6B)。提示过表达CXCL5逆转了下调E2F7表达对CAL-62细胞CXCR2/ERK信号通路的影响。



A, cell viability detection by the CCK-8 assay; B, cell migration capability detection by the Transwell assay (crystal violet staining,  $\times 200$ ); C, cell invasion capability detection by the Transwell assay (crystal violet staining,  $\times 200$ ). \* $P < 0.05$  vs. sh-E2F7+vector group.

图5 过表达CXCL5逆转了下调E2F7表达对CAL-62细胞增殖、迁移和侵袭的影响

Fig.5 Overexpression of CXCL5 reverses the effect of E2F7 down-regulation on the proliferation, migration, and invasion of CAL-62 cells

## 3 讨论

E2F7能够促进甲状腺癌的进展。GUO等<sup>[12]</sup>发现与正常甲状腺细胞相比,E2F7在甲状腺乳头状癌细胞中表达上调,抑制其表达可抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖、迁移和侵袭。最近,GUGNONI等<sup>[11]</sup>发现E2F7在ATC组织中表达较分化型甲状腺癌组织上调,沉默E2F7降低了ATC细胞增殖、克隆形成和迁移能力。此外,E2F7能够促进分化型甲状腺癌向ATC的去分化。

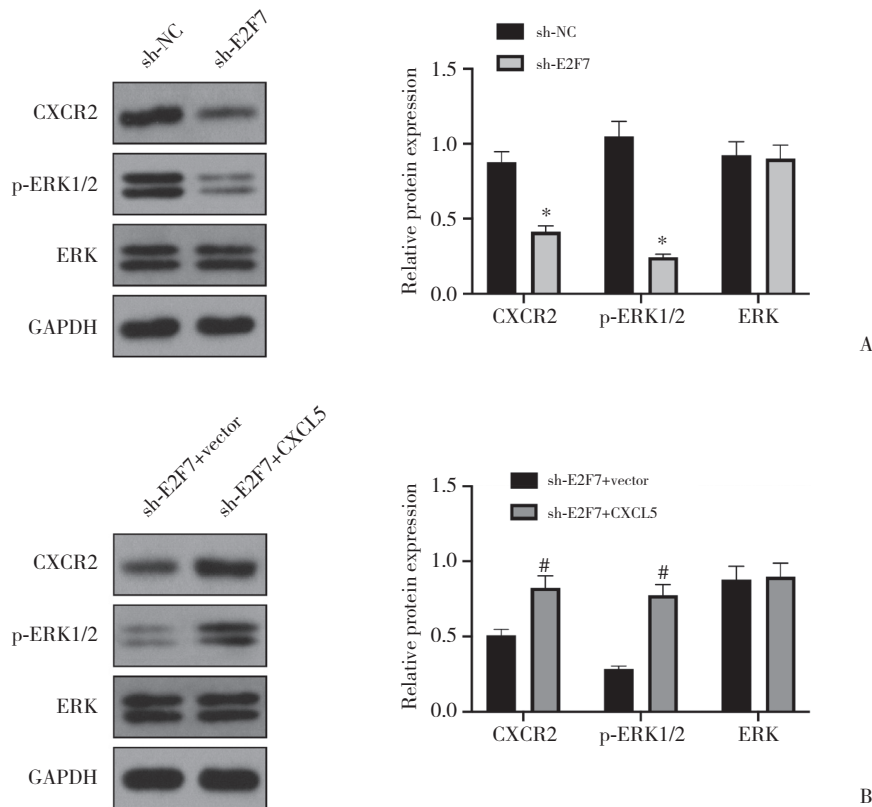
本研究建立了稳定敲减E2F7的ATC CAL-62细

胞模型,并进一步检测了敲减E2F7对CAL-62细胞体外增殖、迁移、侵袭及体内肿瘤生长的影响。结果显示,敲减E2F7降低了CAL-62细胞体外增殖、迁移和侵袭能力,并抑制了CAL-62细胞体内肿瘤生长,提示其促进ATC发展,这与GUGNONI等<sup>[11]</sup>的研究结果一致。

CXCL5是一种通过结合CXCR2募集中性粒细胞的C-X-C趋化因子,CXCL5/CXCR2轴与癌症患者生存时间、复发和转移密切相关<sup>[13]</sup>。CUI等<sup>[14]</sup>的研究发现CXCL5/CXCR2轴增强了AKT和GSK-3 $\beta$ 的磷酸化,加速了细胞中 $\beta$ -catenin的核积累,从而促

进甲状腺乳头状癌细胞迁移、侵袭和上皮-间质转化。CUI等<sup>[15]</sup>的另一项研究发现,CXCL5/CXCR2轴的激活还能通过激活JNK和p38信号通路促进甲状腺乳头状癌细胞G<sub>0</sub>到S期的细胞周期转变。生物信息学研究<sup>[10]</sup>发现,CXCL5在ATC组织中表达上调,且E2F7和CXCL5在ATC中的表达呈正相关。本研究通过EPD在线数据库分析了CXCL5启动子区的E2F7潜在结合位点,发现CXCL5启动子区存在E2F7的结合位点。E2F7可促进下游靶基因转录。WANG等<sup>[16]</sup>发现E2F7与CISD2启动子结合并上调其表达,从而促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭并抑制其凋亡。还有研究<sup>[17]</sup>发现E2F7结合EZH2启动子促进其转

录,EZH2将H3K27me<sub>3</sub>募集到PTEN的启动子并抑制PTEN的表达,激活AKT/mTOR信号通路,从而促进胶质瘤的发展。因此,本研究推测E2F7可能通过结合CXCL5启动子促进其转录。本研究发现敲减E2F7降低CXCL5启动子的转录活性,并降低了CXCL5的表达。鉴于E2F7缺乏激活基因转录的反式激活结构域,本研究推测E2F7可能作为辅激活因子参与CXCL5转录的调控,与E2F7协同调节CXCL5转录的其他激活剂有待进一步探究。此外,本研究还发现,过表达CXCL5逆转了敲减E2F7对ATC细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用,进一步证明了E2F7通过上调CXCL5促进ATC发展。



A, CXCR2 and p-ERK1/2 expression in the sh-NC and sh-E2F7 groups; B, CXCR2 and p-ERK1/2 expression in the sh-NC+vector and sh-E2F7+CXCL5 groups. \* $P < 0.05$  vs. sh-NC group; #  $P < 0.05$  vs. sh-E2F7+vector group.

图6 过表达CXCL5逆转了下调E2F7表达对CAL-62细胞CXCL5/CXCR2/ERK信号通路的影响

Fig.6 Overexpression of CXCL5 reverses the effect of E2F7 down-regulation on the CXCL5/CXCR2/ERK signaling pathway in CAL-62 cells

ERK通路在细胞增殖、细胞存活和转移中具有重要作用,其异常激活可能参与包括甲状腺癌在内的多种肿瘤的进展<sup>[18]</sup>。抑制ERK信号通路可以改善ATC进展<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>表明,CXCL5/CXCR2轴通过激活ERK/GSK-3 $\beta$ /Snail信号通路促进鼻咽癌细胞上

皮-间质转化。本研究发现敲减E2F7抑制了CXCL5/CXCR2/ERK信号通路的激活,而过表达CXCL5逆转了敲减E2F7对CXCL5/CXCR2/ERK信号通路的抑制作用。

综上所述,E2F7能够促进ATC细胞体外增殖、

迁移、侵袭和体内肿瘤生长,其机制可能与促进CXCL5转录介导的CXCL5/CXCR2/ERK信号通路的激活有关。

#### 参考文献:

- [1] SEIB CD, SOSA JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48 (1): 23-35. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.
- [2] RAO SN, SMALLRIDGE RC. Anaplastic thyroid cancer: an update [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37 (1): 101678. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101678.
- [3] SASANAKIETKUL T, MURTHA TD, JAVID M, et al. Epigenetic modifications in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 469: 23-37. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.022.
- [4] XIE D, PEI Q, LI JY, et al. Emerging role of E2F family in cancer stem cells [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 723137. DOI: 10.3389/fonc.2021.723137.
- [5] WEIJTS BGMW, WESTENDORP B, HIEN BT, et al. Atypical E2Fs inhibit tumor angiogenesis [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (2): 271-276. DOI: 10.1038/onc.2017.336.
- [6] XIANG SS, WANG Z, YE YY, et al. E2F1 and E2F7 differentially regulate KPNA2 to promote the development of gallbladder cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (8): 1269-1281. DOI: 10.1038/s41388-018-0494-7.
- [7] BOEKHOUT M, YUAN RX, WONDERGEM AP, et al. Feedback regulation between atypical E2Fs and APC/CCdh1 coordinates cell cycle progression [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17 (3): 414-427. DOI: 10.15252/embr.201540984.
- [8] LIANG R, XIAO GD, WANG M, et al. SNHG6 functions as a competing endogenous RNA to regulate E2F7 expression by sponging miR-26a-5p in lung adenocarcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1434-1446. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.099.
- [9] THURLINGS I, MARTÍNEZ-LÓPEZ LM, WESTENDORP B, et al. Synergistic functions of E2F7 and E2F8 are critical to suppress stress-induced skin cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (6): 829-839. DOI: 10.1038/onc.2016.251.
- [10] PAN ZF, LI L, FANG QL, et al. Integrated bioinformatics analysis of master regulators in anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9734576. DOI: 10.1155/2019/9734576.
- [11] GUGNONI M, LORENZINI E, FARIA DO VALLE I, et al. Adding pieces to the puzzle of differentiated-to-anaplastic thyroid cancer evolution: the oncogene E2F7 [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (2): 99. DOI: 10.1038/s41419-023-05603-8.
- [12] GUO HY, ZHANG LY. MicroRNA-30a suppresses papillary thyroid cancer cell proliferation, migration and invasion by directly targeting E2F7 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (1): 209-215. DOI: 10.3892/etm.2019.7532.
- [13] ZHANG W, WANG HS, SUN MY, et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target [J]. *Cancer Commun*, 2020, 40 (2/3): 69-80. DOI: 10.1002/cac2.12010.
- [14] CUI D, ZHAO YF, XU JC. Activated CXCL5-CXCR2 axis promotes the migration, invasion and EMT of papillary thyroid carcinoma cells via modulation of  $\beta$ -catenin pathway [J]. *Biochimie*, 2018, 148: 1-11. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.02.009.
- [15] CUI D, ZHAO YF, XU JC. Activation of CXCL5-CXCR2 axis promotes proliferation and accelerates G1 to S phase transition of papillary thyroid carcinoma cells and activates JNK and p38 pathways [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20 (5): 608-616. DOI: 10.1080/15384047.2018.1539289.
- [16] WANG LL, WANG Y, WANG CZ, et al. CISD2 transcriptional activated by transcription factor E2F7 promotes the malignant progression of cervical cancer [J]. *J Mol Histol*, 2023, 54 (5): 489-498. DOI: 10.1007/s10735-023-10145-6.
- [17] YANG R, WANG M, ZHANG GH, et al. E2F7-EZH2 axis regulates PTEN/AKT/mTOR signalling and glioblastoma progression [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123 (9): 1445-1455. DOI: 10.1038/s41416-020-01032-y.
- [18] ZABALLOS MA, ACUÑA-RUIZ A, MORANTE M, et al. Regulators of the RAS-ERK pathway as therapeutic targets in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26 (6): R319-R344. DOI: 10.1530/ERC-19-0098.
- [19] ZABALLOS MA, ACUÑA-RUIZ A, MORANTE M, et al. Inhibiting ERK dimerization ameliorates BRAF-driven anaplastic thyroid cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79 (9): 504. DOI: 10.1007/s00018-022-04530-9.
- [20] QIU WZ, ZHANG HB, XIA WX, et al. The CXCL5/CXCR2 axis contributes to the epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells by activating ERK/GSK-3 $\beta$ /snail signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (1): 85. DOI: 10.1186/s13046-018-0722-6.

(编辑 于 溪)