

[文章编号] 1671-587X(2025)05-1267-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250513

IFN- γ 对神经母细胞瘤细胞增殖的抑制作用及神经母细胞瘤组织中SULT2B1蛋白表达的临床意义

杨映然¹, 王靖¹, 仇友政¹, 张彬彬², 李娜², 申伟², 陈璞³, 王宁¹

(1. 大理大学临床医学院外科教研室, 云南大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院小儿外科, 云南大理 671000; 3. 大理大学第一附属医院体检中心, 云南大理 671000)

[摘要] **目的:** 探讨干扰素 γ (IFN- γ)对神经母细胞瘤细胞增殖的影响和IFN- γ 潜在的基因签名,以及该基因签名在神经母细胞瘤细胞中的表达及其与不良预后的关系,阐明IFN- γ 及其基因签名在神经母细胞瘤中的作用。**方法:** 选取神经母细胞瘤细胞SK-N-BE (2) (原癌基因N-MYC扩增型)和SH-SY5Y (原癌基因N-MYC非扩增型)细胞,分别使用不同浓度(0、500、750、1000和1500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) IFN- γ 处理24 h后,采用细胞计数试剂盒8 (CCK-8)法检测细胞增殖活性,并收集细胞样本进行转录组测序,确定IFN- γ 基因签名。收集23例神经母细胞瘤组织和6例正常肾上腺组织,采用免疫组织化学法(IHC)检测IFN- γ 基因签名的表达。根据IFN- γ 基因签名表达水平将神经母细胞瘤组织分为SULT2B1低表达和高表达组,分析IFN- γ 基因签名表达水平与患者不良预后的关系。**结果:** CCK-8法,随着IFN- γ 浓度增加,SK-N-BE (2)细胞增殖活性明显降低($P<0.01$),4组SK-N-BE (2)细胞抑制率分别为6.73%、6.77%、7.67%和9.19%;随着IFN- γ 浓度升高,SH-SY5Y细胞增殖活性明显升高($P<0.01$),4组SH-SY5Y细胞增殖率分别为46.80%、79.19%、70.30%和72.33%。转录组测序分析确定了IFN- γ 的基因签名可能为羟基类固醇磺基转移酶2B1 (SULT2B1)。IHC检测,神经母细胞瘤组织中SULT2B1蛋白表达量明显升高。临床资料分析,SULT2B1低表达组与高表达组患者年龄($Z=-2.618, P=0.018$)、淋巴结转移($\chi^2=4.439, P=0.035$)和远处转移($\chi^2=5.856, P=0.016$)情况比较差异有统计学意义。**结论:** IFN- γ 可以抑制SK-N-BE (2)细胞增殖,促进SH-SY5Y细胞增殖;IFN- γ 的基因签名可能为SULT2B1;SULT2B1在神经母细胞瘤组织中表达上调,且SULT2B1高表达与神经母细胞瘤患者不良预后有关联。

[关键词] 神经母细胞瘤; 干扰素 γ ; 羟基类固醇磺基转移酶2B1; 肿瘤基因; 肿瘤转移

[中图分类号] R739.4 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2024-09-21 [录用日期] 2024-11-14

[基金项目] 云南省科技厅地方本科高校基础研究联合专项面上项目(202101BA070001-126);大理大学第一附属医院杰出中青年人才项目(DFYJC-202116)

[作者简介] 杨映然(1998-),男,云南省大理市人,在读硕士研究生,主要从事肿瘤外科疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 王宁,副教授,硕士研究生导师(E-mail: wangning@dali.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

Inhibitory effect of IFN- γ on proliferation of neuroblastoma cells and clinical significance of SULT2B1 protein expression in neuroblastoma tissue

YANG Yingran¹, WANG Jing¹, QIU Youzheng¹, ZHANG Shanshan², LI Na², SHEN Wei²,
CHEN Ying³, WANG Ning¹

(1. Department of Surgery, School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, China;

2. Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital, Dali University, Dali 671000, China;

3. Physical Examination Center, First Affiliated Hospital, Dali University, Dali 671000, China)

ABSTRACT Objective: To elucidate the inhibitory effect of interferon- γ (IFN- γ) on the proliferation of neuroblastoma cells and the protentral gene signature of IFN- γ and the relationship between the expression of gene signature of IFN- γ in the neuroblastoma cells and its adverse prognosis, and to clarify the effect of IFN- γ and its gene signature in the neuroblastoma. **Methods:** The SK-N-BE(2) (proto-oncogene N-MYC amplification type) and SH-SY5Y (proto-oncogene N-MYC non-amplification type) neuroblastoma cells were selected and treated with different concentrations (0, 500, 750, 1 000 and 1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) of IFN- γ for 24 h, followed by cell proliferation assays using cell counting kit-8 (CCK-8). Transcriptome sequencing was then performed to identify the gene signature of IFN- γ . Additionally, the tissue microarrays from 23 cases of neuroblastoma and 6 cases of normal adrenal gland samples were collected, immunohistochemistry (IHC) analysis was used to detect the expression of gene signature of IFN- γ . Based on the expression levels of gene signature of IFN- γ , the samples were divided into SULT2B1 low and high expression groups. The correlation between the expression of gene signature of IFN- γ and poor prognosis of the patients was analyzed. **Results:** The CCK-8 assay results showed that as IFN- γ concentration increased, the proliferation of SK-N-BE(2) cells was significantly inhibited ($P<0.01$), with inhibitory rates of SK-N-BE(2) cells in four groups were 6.73%, 6.77%, 7.67%, and 9.19%, respectively. In contrast, the proliferation rate of SH-SY5Y cells were significantly increased with the increase of IFN- γ concentrations ($P<0.01$), and the proliferation rates of SH-SY5Y cells in four groups were 46.80%, 79.19%, 70.30%, and 72.33%, respectively. Transcriptome sequencing identified hydroxysteroid sulfotransferase 2B1 (SULT2B1) as a potential gene signature of IFN- γ . The IHC analysis results showed the expression amount of SULT2B1 protein in neuroblastoma tissues was increased. The clinical data analysis results revealed significant differences in age ($Z=-2.618$, $P=0.018$), lymphnode metastasis ($\chi^2=4.439$, $P=0.035$), and distant metastasis ($\chi^2=5.856$, $P=0.016$) between low and high SULT2B1 expression groups. **Conclusion:** IFN- γ can inhibit the proliferation of SK-N-BE(2) cells while promoting the proliferation of SH-SY5Y cells. SULT2B1 is a potential gene signature of IFN- γ , and its expression is upregulated in neuroblastoma tissue. SULT2B1 high expression is significantly associated with poor prognosis in the neuroblastoma patients.

KEYWORDS Neuroblastoma; Interferon- γ ; Hydroxysteroid sulfotransferase 2B1; Oncogene; Tumor metastasis

神经母细胞瘤是一种起源于交感神经系统的异质性实体瘤。神经母细胞瘤最常见于腹部^[1]。虽然低危和中危神经母细胞瘤患者的生存率接近100%，但高风险神经母细胞瘤患者5年生存率仍低于50%^[2]。神经母细胞瘤表现出遗传、形态和

临床异质性，这限制了现有治疗方式的有效性^[3]。研究神经母细胞瘤发病机制中涉及的分子对于开发更安全、更有效的治疗策略至关重要。

N-MYC 癌基因具有核内转录因子功能，可影响DNA复制，调节细胞生长、增殖与分化。N-MYC

扩增是神经母细胞瘤预后不良的因素, 其扩增可能在侵袭性神经母细胞瘤的不良预后中起关键作用^[3-4]。干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 是II型干扰素, 是多种免疫细胞产生的标志性免疫调节细胞因子, 在细胞抗肿瘤、抗病毒和免疫调控中起重要作用。几乎所有真核细胞均可表达IFN- γ 的细胞表面受体IFN- γ 受体1 (IFN- γ receptor 1, IFNGR1) 并响应IFN- γ 信号, 因此IFN- γ 既可能发挥抗肿瘤作用, 在某些条件下也可能促进肿瘤发生^[5]。体外和体内研究^[6-10]表明: IFN- γ 可抑制神经母细胞瘤细胞增殖, 并触发其凋亡和(或)神经元分化, 然而IFN- γ 对神经母细胞瘤的作用是否与N-MYC扩增有关尚不明确。本研究主要探讨IFN- γ 对不同N-MYC分型神经母细胞瘤的作用, 并通过转录组测序分析其潜在分子机制, 以期为靶向IFN- γ 治疗不同N-MYC分型神经母细胞瘤提供参考。

1 材料与方法

1.1 细胞、主要试剂和仪器 SK-N-BE (2) 细胞和SH-SY5Y细胞购自赛百慷(上海)生物技术股份有限公司, 神经母细胞瘤和正常肾上腺组织芯片购自西安中科光华智能生物科技有限公司, IFN- γ 购自北京义翘神州科技股份有限公司, 1%青-链霉素溶液、胰蛋白酶和细胞计数试剂盒8 (cell counting kit-8, CCK-8) 试剂购自北京兰杰柯科技有限公司, 胎牛血清购自美国CLARK公司, MEM和Opti-MEM购自美国Gibco公司, TRIzol总RNA提取试剂购自江苏康为世纪生物科技有限公司, 兔抗羟基类固醇磺基转移酶2B1 (transcriptome sequencing identified hydroxysteroid sulfotransferase 2B1, SULT2B1) 多克隆抗体购自武汉灵捷思生物技术有限公司。HBS-1096A酶标仪购自上海德铁生物科技有限公司, 显微镜购自日本Nikon公司, CO₂恒温培养箱购自美国Thermo Fisher Scientific公司, 超净工作台购自苏州安泰空气技术有限公司。

1.2 细胞培养 SK-N-BE (2) 人神经母细胞瘤细胞培养基为DMEM/F-12加10%胎牛血清和1%青-链霉素溶液; SH-SY5Y人神经母细胞瘤细胞培养基为MEM和F-12等比例混合, 并添加10%胎牛血清、1%青-链霉素、1%非必需氨基酸、1%L-谷氨酰胺和1%丙酮酸钠。

1.3 CCK-8法检测各组神经母细胞瘤细胞增殖活性 按照CCK-8试剂盒说明书进行实验。将2种神经母细胞瘤细胞以每孔 1×10^4 个的密度分别铺

于96孔细胞培养板, 每组6个细胞培养孔。过夜培养后加入0、500、750、1 000和1 500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的IFN- γ 处理24 h, 以未加入IFN- γ 孔为对照组。使用酶标仪测定450 nm处各孔吸光度(A)值, 并记录数据。以各组细胞A值代表细胞增殖活性, 计算细胞增殖率和细胞抑制率。细胞增殖率=(实验组A值-对照组A值)/对照组A值 $\times 100\%$, 细胞抑制率=(1-实验组A值/对照组A值) $\times 100\%$ 。

1.4 2种神经母细胞瘤细胞转录组测序分析 将2种细胞扩大培养, 分别准备4个100 mm平皿细胞。每种细胞分为2组, 即对照组和IFN- γ 组(加入浓度为750 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ IFN- γ 处理), 每组接种2平皿。处理48 h后收集细胞, 磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤后加TRIzol试剂吹散细胞, 收集细胞总RNA, 对细胞进行转录组测序。下机数据经质量控制后开展基因差异表达分析, 分析差异倍数(fold change, FC), 以 $|\log_2\text{FC}| > 1$ 且 $P < 0.05$ 者视为差异表达基因。

1.5 免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)检测2种组织中SULT2B1蛋白表达情况

神经母细胞瘤和正常肾上腺组织芯片(中国中科光华智能生物科技有限公司)共包含23例神经母细胞瘤组织和6例正常肾上腺组织。将组织芯片置于烘箱内60 $^{\circ}\text{C}$ 烤片30 min, 采用0.1 mmol $\cdot\text{L}^{-1}$ 乙二胺四乙酸缓冲溶液于电陶炉中进行抗原修复。3%双氧水溶液阻断内源性过氧化物酶后, 将玻片置于脱色摇床上, 使用PBS缓冲液洗涤。切片稍甩干后置于10%山羊血清中, 湿盒孵育30 min, PBS缓冲液冲洗。分别滴加一抗与二抗进行孵育, 苏木素染色, 流水冲洗。脱水, 透明和封片镜检拍照, 目标蛋白呈棕黄色。

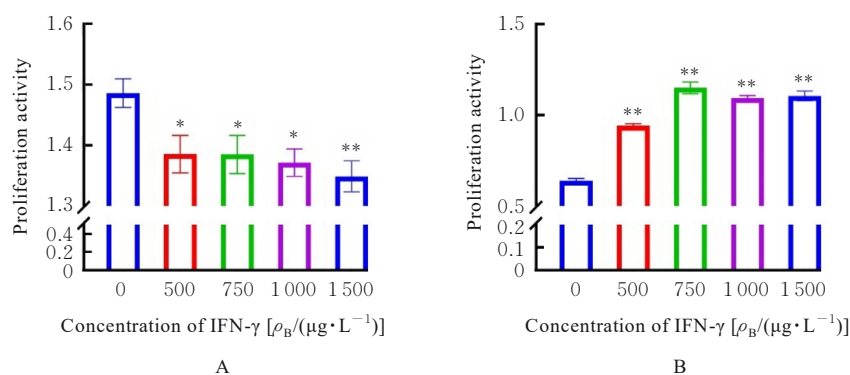
1.6 SULT2B1蛋白表达水平与神经母细胞瘤患者临床资料的关系 组织芯片经IHC法染色后, 采用图像分析软件测定各肿瘤组织的累积光密度值(integrated optical density, IOD)以反映SULT2B1蛋白表达水平。基于肿瘤组织IOD中位值, 将神经母细胞瘤患者分为SULT2B1低表达组和SULT2B1高表达组, 比较2组患者临床资料分布情况, 包括年龄、性别、淋巴结转移和远处转移情况。

1.7 统计学分析 采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析。SK-N-BE (2) 和SH-SY5Y细胞增殖率和抑制率及不同组织中SULT2B1蛋白表达水平符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2组间样本均数

比较采用独立样本 t 检验; 患者性别、淋巴结转移和远处转移均为计数资料, 以例数(百分率) [n (%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验; SULT2B1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度 IFN- γ 作用下各组神经母细胞瘤细胞增殖活性



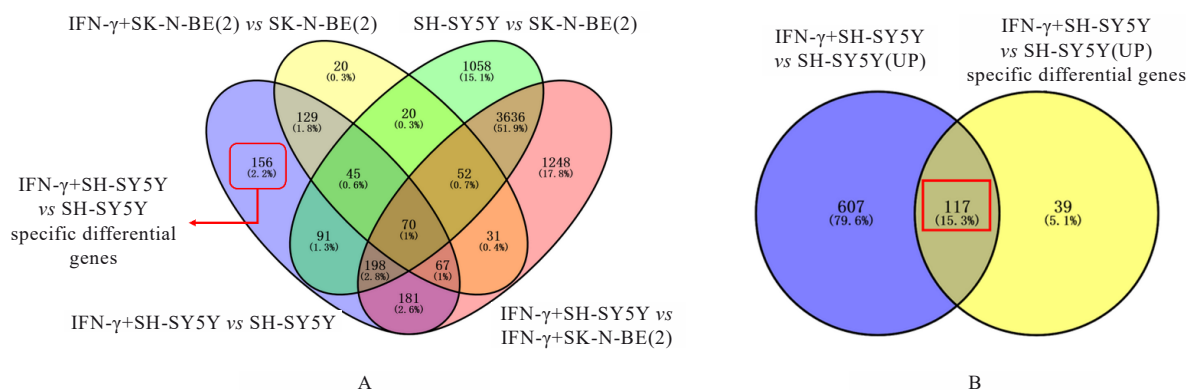
A: SK-N-BE(2) cells; B: SK-SY5Y cells. * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ vs $0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ IFN- γ group.

图1 CCK-8法检测各组SK-N-BE(2)细胞(A)和SH-SY5Y细胞(B)增殖活性

Fig. 1 Proliferation activities of SK-N-BE(2) cells (A) and SH-SY5Y cells (B) in various groups detected by CCK-8 method

2.2 IFN- γ 基因签名鉴定 收集对照组和 IFN- γ 组 2 种细胞, 转录组测序后分析 IFN- γ 基因签名, 筛选 N-MYC 非扩增型 SH-SY5Y 细胞在 IFN- γ 作用后的特有差异基因, 结果显示: IFN- γ 作用后, 156 个差异基因是 SH-SY5Y 细胞所特有的, 其中 117 个基因上调。将 SK-N-BE(2) 和 SH-SY5Y 细

胞共有差异基因排除后, SH-SY5Y 细胞中由 IFN- γ 作用引起的特有差异基因包括 *SULT2B1*、*LOC254028*、*HLA-F-AS1*、*PARP15* 和 *LINC02574* 等, 其中 *SULT2B1* 差异倍数最大 ($\log_2\text{FC} = 7.6524$, $P_{\text{adj}} = 0.0002$), 确定候选 IFN- γ 基因签名为 *SULT2B1*。见图 2。



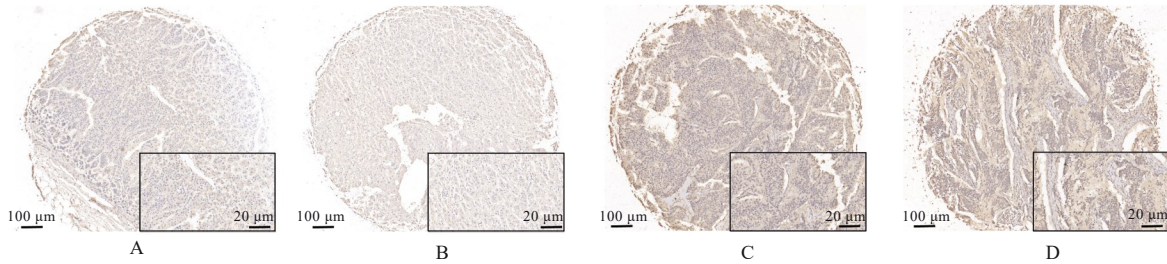
A: Venn diagram of differentially expressed genes in four groups; B: Venn diagram of differentially expressed genes in two groups.

图2 IFN- γ 暴露后各组细胞差异基因的韦恩图

Fig. 2 Venn diagrams of differentially expressed genes in cells in various groups after IFN- γ exposure

2.3 IHC法检测2组组织样本中IFN- γ 基因签名SULT2B1蛋白表达情况 采用IHC法在神经母细胞瘤组织和正常肾上腺组织芯片N524001中检测

SULT2B1蛋白表达情况, 结果显示: 与正常肾上腺组织比较, 在神经母细胞瘤组织中SULT2B1蛋白表达量升高。见图3。



A, B: Normal adrenal tissue; C, D: Neuroblastoma tissue.

图3 IHC法检测神经母细胞瘤组织和正常肾上腺组织中SULT2B1蛋白的表达

Fig. 3 Expression of SULT2B1 protein in neuroblastoma tissue and normal adrenal tissue detected by IHC method

2.4 SULT2B1蛋白低和高表达组神经母细胞瘤患者临床病理特征比较 测定各神经母细胞瘤组织中SULT2B1蛋白表达的IOD值, 基于IOD中位值将23例神经母细胞瘤患者分为SULT2B1低表达组($n=11$, $IOD=19.82\pm 4.33$)和SULT2B1高表达组($n=12$, $IOD=35.17\pm 5.70$)。5位患者发生远处转移; 低表达组患者中位年龄为4岁, 其中

4位男性和7位女性, 患者均未发生淋巴结转移或远处转移; 高表达组患者中位年龄为4.5岁, 包含6位男性和6位女性, 其中4位患者发生淋巴结转移; SULT2B1低表达组与高表达组患者年龄($Z=-2.618$, $P=0.018$)、淋巴结转移情况($\chi^2=4.439$, $P=0.035$)和远处转移情况($\chi^2=5.856$, $P=0.016$)均有明显差异。见表1。

表1 2组神经母细胞瘤患者临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of neuroblastoma patients in two groups

Characteristic	SULT2B1 low expression group($n=11$)	SULT2B1 high expression group($n=12$)	$t/Z/\chi^2$	P
Age (year)	4 (1-20)	4.5 (2.5-7)	-2.618	0.018
Gender			0.434	0.510
Male	4	6		
Female	7	6		
Lymphnode metastasis			4.439	0.035
Yes	0	4		
No	11	8		
Distant metastasis			5.856	0.016
Yes	0	5		
No	11	7		
IOD	19.82 ± 4.33	35.17 ± 5.70	-7.681	<0.001

3 讨论

神经母细胞瘤是一种具有生物学、临床、形态学和遗传异质性的恶性肿瘤, 其复杂性使得通用治疗策略的研发面临巨大挑战。儿童神经母细胞瘤标准治疗受限于肿瘤高异质性、耐药性和严重毒性, 导致患者治疗预后相对较差^[11-12]。此外, 目前已获批用于神经母细胞瘤的治疗方法靶向特异性有限。

因此, 应深入探索该肿瘤的生物学机制, 并为神经母细胞瘤患者开发新型高效的治疗方法。

研究^[6]显示: 低浓度IFN- γ 可抑制人神经母细胞瘤细胞株ACN和SK-N-BE2(c)增殖, 并触发其凋亡和(或)神经元分化。本研究结果显示: 随着IFN- γ 浓度增加, SK-N-BE(2)细胞增殖率明显降低, SH-SY5Y细胞增殖率明显升高。IFN- γ

是一种具有促肿瘤和抗肿瘤双重活性的细胞因子^[13],可上调多种免疫抑制分子,如程序性细胞死亡1配体1和2、吲哚胺2,3-双加氧酶1、诱导型一氧化氮合酶、FAS(CD95)和FAS配体(FAS ligand, FASL)的表达,从而限制抗肿瘤免疫应答。此外,IFN- γ 在SK-N-BE(2)细胞和SH-SY5Y细胞中的差异效应还可能与N-MYC扩增型有关联。研究^[14]显示:IFN- γ 可通过2种不同机制与N-MYC协同诱导神经母细胞瘤细胞凋亡:第1种涉及CD95表达上调,促进CD95L介导的细胞死亡;第2种为诱导BAK和Bax等促凋亡蛋白。这可能是N-MYC扩增型细胞中IFN- γ 抑制细胞增殖的潜在机制。而在N-MYC非扩增型细胞中,IFN- γ 可能通过其他信号通路促进细胞增殖。研究^[15]表明:IFN- γ 可通过Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号传导和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路等多种途径调控细胞生长和增殖。因此,未来需进一步探讨IFN- γ 对SH-SY5Y细胞增殖的具体调控机制。

本研究通过转录组学分析,在神经母细胞瘤细胞中鉴定出IFN- γ 的基因签名*SULT2B1*,并发现神经母细胞瘤组织中*SULT2B1*蛋白表达水平明显升高。临床特征资料分析显示:与*SULT2B1*低表达组比较,*SULT2B1*高表达组患者发生淋巴结转移和远处转移比例更高,提示*SULT2B1*高表达可能与神经母细胞瘤的不良预后有关。*SULT2B1*属于*SULT2*家族,位于19号染色体长臂的13区域,是催化一系列类固醇硫酸化反应的关键酶^[16]。*SULT2B1*基因主要编码*SULT2B1a*和*SULT2B1b*2种同工酶,参与氧化甾醇硫酸化脂代谢和细胞增殖过程^[17],在前列腺、皮肤、乳腺、肠、肺和胎盘等多种组织中均有表达^[18]。研究^[19]表明:*SULT2B1*可能是一种新的结肠癌转移肿瘤标志物,与结肠癌不良预后相关。研究^[20]证实:敲低*SULT2B1*可抑制结肠癌细胞的糖酵解代谢、细胞增殖和化疗耐药性,其机制可能与氧化低密度脂蛋白受体1(oxidized low density lipoprotein receptor 1, OLR1)/c-MYC/*SULT2B1*信号通路有关。研究^[21]发现:敲低*SULT2B1*可抑制人卵巢癌SKOV3细胞增殖、迁移和侵袭能力,促进细胞凋亡。上述研究均表明*SULT2B1*可能在肿瘤发生和进展中起促进作用。因此,开发靶向*SULT2B1*的

药物可能对抑制相关肿瘤的进展具有重要意义。然而,目前关于*SULT2B1*在神经性母细胞瘤中的作用尚未见报道,亟需进一步研究以明确其具体功能和作用机制。

综上所述,IFN- γ 可抑制SK-N-BE(2)细胞增殖,促进SH-SY5Y细胞增殖,提示IFN- γ 可能通过不同途径调控2种神经母细胞瘤细胞增殖,本课题组将在后续实验中进一步深入研究其具体调控机制。本研究结果表明:*SULT2B1*可能是IFN- γ 的基因签名,*SULT2B1*在神经母细胞瘤细胞中表达水平明显升高,且其高表达与神经母细胞瘤患者的不良预后有关联,提示*SULT2B1*可能是神经母细胞瘤的一个重要预后生物标志物。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

杨映然参与实验设计、实验操作、数据分析和论文撰写,王靖、仇友政、张杉杉和李娜参与实验操作及数据整理,申伟和陈瑛参与实验设计及免疫组织化学阅片,王宁参与实验设计和论文审阅。

[参考文献]

- [1] JIANG H W, GREATHOUSE R L, TICHE S J, et al. Mitochondrial uncoupling induces epigenome remodeling and promotes differentiation in neuroblastoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(2): 181-194.
- [2] QIU B, MATTHAY K K. Advancing therapy for neuroblastoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(8): 515-533.
- [3] KAFOUD A, SALAHUDDIN Z, IBRAHIM R S, et al. Potential treatment options for neuroblastoma with polyphenols through anti-proliferative and apoptotic mechanisms [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 563.
- [4] SCHWAB M. Amplification of N-myc as a prognostic marker for patients with neuroblastoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4(1): 13-18.
- [5] JORGOVANOVIC D, SONG M J, WANG L P, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49.
- [6] AIROLDI I, MEAZZA R, CROCE M, et al. Low-dose interferon-gamma-producing human neuroblastoma cells show reduced proliferation and delayed tumorigenicity [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(11): 2210-2218.
- [7] SEIER J A, REINHARDT J, SARAF K, et al.

- Druggable epigenetic suppression of interferon-induced chemokine expression linked to *MYCN* amplification in neuroblastoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e001335.
- [8] BERNASSOLA F, SCHEUERPFUG C, HERR I, et al. Induction of apoptosis by IFN γ in human neuroblastoma cell lines through the CD95/CD95L autocrine circuit[J]. *Cell Death Differ*, 1999, 6(7): 652-660.
- [9] STRIJKER J G M, PSCHIED R, DRENT E, et al. $\alpha\beta$ -T cells engineered to express $\gamma\delta$ -T cell receptors can kill neuroblastoma organoids independent of MHC-I expression[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(9): 923.
- [10] RELATION T, YI T, GUESS A J, et al. Intratumoral delivery of interferon- γ -secreting mesenchymal stromal cells repolarizes tumor-associated macrophages and suppresses neuroblastoma proliferation *in vivo* [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(6): 915-924.
- [11] ZAFAR A, WANG W, LIU G, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 961-1021.
- [12] CROTEAU N, NUCHTERN J, LAQUAGLIA M P. Management of neuroblastoma in pediatric patients [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2021, 30(2): 291-304.
- [13] GOCHER A M, WORKMAN C J, VIGNALI D A A. Interferon- γ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(3): 158-172.
- [14] LUTZ W, FULDA S, JEREMIAS I, et al. MycN and IFN γ cooperate in apoptosis of human neuroblastoma cells[J]. *Oncogene*, 1998, 17(3): 339-346.
- [15] XUE C, YAO Q F, GU X Y, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204.
- [16] FALANY C N, ROHN-GLOWACKI K J. SULT2B1: unique properties and characteristics of a hydroxysteroid sulfotransferase family [J]. *Drug Metab Rev*, 2013, 45(4): 388-400.
- [17] HEINZ L, KIM G J, MARRAKCHI S, et al. Mutations in SULT2B1 cause autosomal-recessive congenital ichthyosis in humans [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(6): 926-939.
- [18] ALHERZ F A. Human sulfotransferase *SULT2B1* physiological role and the impact of genetic polymorphism on enzyme activity and pathological conditions [J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1464243.
- [19] CHE G, WANG W K, WANG J W, et al. Sulfotransferase SULT2B1 facilitates colon cancer metastasis by promoting SCD1-mediated lipid metabolism [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2): e1587.
- [20] ZHAO T C, LI Y Z, SHEN K X, et al. Knockdown of OLR1 weakens glycolytic metabolism to repress colon cancer cell proliferation and chemoresistance by downregulating SULT2B1 *via* c-MYC [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 4.
- [21] GAO H C, XIA M J, RUAN H Q. Knockdown of sulfotransferase 2B1 suppresses cell migration, invasion and promotes apoptosis in ovarian carcinoma cells *via* targeting annexin A9 [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024, 50(8): 1334-1344.