

• 综 述 •

GAS41 的生物学功能及其在肿瘤中的研究进展*

李语晴¹, 肖 梦², 胡 钰², 陈 颖², 乐巧榕²综述, 张英俊^{2△}审校

(1. 南华大学药学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南医药学院医学院, 湖南 怀化 418000)

[摘要] 胶质瘤扩增序列 41 (GAS41) 是从胶质母细胞瘤捕获分离出来的一种转录因子, 在基因转录、组蛋白乙酰化、人类肿瘤调控中起到重要的作用。GAS41 的异常增高会影响转录过程, 从而调控肿瘤细胞的增殖和转移。该文从 GAS41 的结构、生物学功能、在肿瘤中的作用 3 个方面阐述 GAS41 的研究进展。

[关键词] GAS41; 转录因子; 肿瘤; 增殖; 侵袭; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.022

中图法分类号: R730.2

文章编号: 1009-5519(2023)12-2085-05

文献标识码: A

A review of biological function of GAS41 and its research progress in cancer*LI Yuqing¹, XIAO Meng², HU Yu², CHEN Ying², YUE Qiaorong², ZHANG Yingjun^{2△}

(1. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Hunan

University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China)

[Abstract] Glioma-amplified sequence 41 (GAS41) is a transcription factor isolated from glioblastoma, which plays an important role in gene transcription, histone acetylation and human tumor regulation. The abnormal increase of GAS41 will affect the transcription process and thus regulate the proliferation and metastasis of tumor cells. This paper expounds the research progress of GAS41 from three aspects of its structure, biological function and role in cancer.

[Key words] GAS41; Transcription factor; Neoplasms; Proliferation; Invasion; Review

1996 年, GRACIA 等^[1]利用显微解剖介导的 cDNA 捕获技术从胶质母细胞瘤多形性细胞系 TX3868 中分离出一种染色质相关蛋白, 并命名为胶质瘤扩增序列 41 (GAS41), 之后的研究显示其在胶质母细胞瘤发生发展过程中扮演着重要角色。近年来, 随着研究的不断深入, GAS41 在肝癌、胃癌、宫颈癌、结直肠癌等多种肿瘤中也被证实表达水平升高, 并影响肿瘤细胞的增殖和侵袭。本文总结了目前国内外关于 GAS41 的研究报道, 旨在探讨 GAS41 的生物学功能及其与肿瘤的关系, 以为恶性肿瘤的分子诊断、靶向治疗提供新的思路和方向。

1 GAS41 的结构

GAS41 最早是在人脑胶质瘤中分离扩增, 该基因位于染色体 12q13~15 区域, 有 7 个外显子, 属于 YEATS 家族^[2]。GAS41 的 cDNA 全长 1 444 bp, 其蛋白质含有 227 个氨基酸, 相对分子质量为 26.7×10³^[3]。GAS41 的一个独特结构是存在 C 末端卷曲螺旋结构域, 该结构域负责蛋白质二聚化。GAS41 是一个进化保守的蛋白, 通过序列的比对, GAS41 与酵母

蛋白、人 AF-9 蛋白和人 ENL 蛋白具有较高的同源性。与 AF-9 和 ENL 不同的是, GAS41 缺少一个 DNA 结合结构域, 因此, GAS41 若与 DNA 发生相互作用必须通过 DNA 结合蛋白、转激活蛋白、辅激活因子和辅助蛋白来实现^[4]。

2 GAS41 的生物学功能

2.1 参与组蛋白乙酰化 组蛋白乙酰化是翻译后修饰的主要事件之一, 对 DNA 复制、细胞凋亡等十分重要, 其过程受到“书写器”“擦除器”和“阅读器”的调控。GAS41 是一种组蛋白乙酰化“阅读器”, 能够参与组蛋白中乙酰赖氨酸的识别^[5]。其原因是 GAS41 的 YEATS 结构域与 AF-9 和 ENL 的 YEATS 结构域相似, 可形成包含丝氨酸的芳香笼用于识别乙酰赖氨酸。作为组蛋白赖氨酸乙酰化的“阅读器”, GAS41 可通过激活 Tip60/p400 和 SRCAP 将 H2AZ 沉积到包括二价结构域在内的特定染色质区域从而对 H2AZ 沉积起关键作用^[6]。

2.2 调控转录过程 GAS41 是一种高度保守的转录因子, 可与其他转录因子相互作用共同激活转录过

* 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2019JJ40202); 湖南省大学生创新创业训练计划项目(S201912214019); 怀化市科技计划项目(2020R3106)。

△ 通信作者, E-mail: 34873097@qq.com。

程。比如,已有实验显示 GAS41 可以激活转录因子 AP-2 β (多种癌症相关的基因已被证明受到 AP-2 的调控^[7-8])的转录活性并且可以增强其 DNA 结合活性,这为 GAS41 作为 AP-2 β 转录共激活因子提供了证据^[9]。HEISEL 等^[10]发现,GAS41 可作为转录因子 TFIIF 的辅助因子,其与 TFIIF 的小亚基(RAP30)和大亚基(RAP74)结合发挥作用。另有一报道显示,GAS41 能够结合转录因子 N-MYC 和 C-MYC,并且 GAS41 可以与 MYC 蛋白的 N 端部分互换,但 C 端部分没有这种互换作用^[11]。此外,有研究发现,在鸡的前淋巴细胞中,四环素调控的 CMV 启动子可以控制 GAS41 cDNA 的稳定整合,一旦停用四环素会使此启动子失活导致 GAS41 的快速消耗,从而导致 RNA 合成显著减少,这一结果提示 GAS41 是 RNA 转录必需的^[12]。与上述研究相矛盾的是,在果蝇中 GAS41 起干扰基因表达的作用。GAS41 可与 Dicer 1(一种核糖核酸内切酶,可降解双链 RNA)一起参与 RNAi 机制,同时也通过在 mini-w 阵列启动子上积累异染色质蛋白参与重复诱导的基因沉默^[6]。

2.3 参与肿瘤调控 GAS41 在各种肿瘤调控过程中直接或间接地发挥作用。多项研究表明,GAS41 与抑癌基因 p53 作用密切相关。在正常细胞增殖过程中,GAS41 主要发挥抑制 p53 信号通路的作用。无论是小干扰 RNA 介导的 GAS41 表达下调,还是 GAS41 蛋白的羧基端螺旋结构的特定中断,GAS41 的低表达都可以激活 p53 肿瘤抑制通路,从而抑制肿瘤发生发展^[13]。GAS41 的异位表达会降低紫外线辐射诱导的 p53 上调,从而增加了基因毒性 DNA 损伤时的细胞存活率^[14]。GAS41 还会影响细胞周期,通过改变多极纺锤体的数量和形成过程,GAS41 可对肿瘤细胞的核型产生影响^[15]。目前,GAS41 的致癌、促癌作用已在多种癌症中被证实,具体研究进展将在下文阐述。

3 GAS41 在肿瘤中的研究进展

3.1 胶质母细胞瘤 神经胶质瘤是在神经外胚层衍化而来的胶质细胞上发生的肿瘤,同时也是最常见的恶性原发性脑肿瘤,在我国颅内肿瘤发病率中占据首位,其中胶质母细胞瘤是最恶性的形式(WHO IV 级),并且因其较高的耐药性而给治疗带来了巨大难度^[16-17]。因此,对于神经胶质母细胞瘤的治疗及预后需要更多新的生物标志物的辅助。FISCHER 等^[18]报道 GAS41 的过度表达和扩增会导致胶质母细胞瘤复发和缩短胶质母细胞瘤患者的中位生存时间。在此研究基础上,PAL 等^[19]利用蛋白质印迹(western blotting)、细胞划痕等技术在 2 种人胶质母细胞瘤细胞系 HNGC2 和 U87 中发现 miR-203 对肿瘤细胞侵袭有抑制作用,同时观察到 GAS41 与 miR-203 呈负

相关,并通过 p53/p21 轴对胶质母细胞瘤的侵袭产生影响。随着对 GAS41 在胶质母细胞瘤作用探讨的深入,GAS41 被证明对胶质母细胞瘤的增殖也有影响,多项研究发现下调 GAS41 后胶质母细胞瘤细胞的增殖被明显抑制^[20-22]。此外,艾春博^[22]的研究提示,GAS41 的促癌作用可能与 PI3K/Akt 信号通路有关。这些研究结果均证明了 GAS41 在胶质母细胞瘤中发挥着重要作用。

3.2 肝细胞癌 肝细胞癌是肝脏最常见的恶性肿瘤,生存期短,病死率高。HUANG 等^[23]在其研究中筛选出了一种新的 lncRNA,命名为 lncAKHE。lncAKHE 在肝细胞癌组织中相对于配对的瘤旁组织表达上调并与肝癌细胞的生长密切相关。通过 RNA pulldown、RNA IP、western blotting 等实验进一步探究发现,GAS41 可与 lncAKHE 相互作用并协同调控下游 NOTCH2(在多种癌症中已被证实与癌细胞生长侵袭有关^[24-25])转录,由此推测 GAS41 在肝细胞癌生长进展中发挥重要作用。YOU 等^[26]在对肝癌组织与瘤旁组织对比研究中发现 GAS41 的表达在肝细胞癌中显著上调,并且与预后、肿瘤大小、分化程度和远处转移相关。该研究还阐明 GAS41 介导肝癌进展的潜在机制,发现 GAS41 能通过直接与 TCEA1(一种增殖相关蛋白)启动子的特异性 p3(-1 200 ~ -1 500 bp)位点结合,提高 TCEA1 的转录活性,同时 TCEA1 能作用与 DDX3(一种 RNA 解旋酶,在多种癌症中发挥致癌作用^[27-29])并提高其稳定性。此项研究首次证实了 GAS41/TCEA1/DDX3 轴在肝细胞癌中的致癌作用,并提示 GAS41 可能作为肝细胞癌潜在治疗靶点和预后指标的价值。

3.3 胃癌 胃癌是世界范围内发病率最高的癌症之一,多数晚期胃癌患者首次治疗成功后仍然有较高的复发可能性。因此,多年来众多国内外学者都在寻求新的胃癌治疗靶点,以期获得更好的治疗效果。JI 等^[30]对 30 例胃癌患者中 GAS41 mRNA 的表达水平进行分析,结果显示 GAS41 在胃癌组织中显著上调。随后的机制研究发现 GAS41 过表达升高了 Bcl-2、c-Myc、CDK6、CDK4 和 cyclin D1 表达水平,这一促进作用是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路实现。在此后的研究中,KIUCHI 等^[31]通过对治疗切除的 5 株胃癌细胞系和 135 例胃癌原发肿瘤标本的研究,证实了 GAS41 在胃癌细胞中总是过表达这一观点,同时,运用 transwell 迁移和侵袭等实验观察到其过表达是通过调控 NOTCH2 实现,且与淋巴侵袭性强、肿瘤体积大、肿瘤深度深、淋巴结阳性转移及复发显著相关。而且在 TP53 野生型人胃癌细胞系 NUGC4 细胞中,GAS41 的敲除与顺铂和奥沙利铂(食管癌和胃癌的关键化疗药物)的化学敏感性密切相关。这些研究结果

都为 GAS41 可能作为一个重要的分子标记物,并在胃癌患者中成为有前景的治疗靶点提供了新的线索。

3.4 宫颈癌 已有研究发现在人宫颈癌细胞系 HeLa 细胞中的 GAS41 与 AP-2 β 可以相互作用并共同定位于细胞核中,提示 GAS41 在宫颈癌的发生发展过程中可能起到了一定作用,但其具体机制还需进一步研究^[13]。SCHMITT 等^[15]报道了 GAS41 对 HeLa 细胞中纺锤体形成的影响。对 300 个细胞中期量化影响发现敲低 GAS41 后 20.5% 的细胞具有多极纺锤体,68.5% 的细胞具有双极纺锤体,11.0% 的细胞具有双极纺锤体,而过表达 GAS41 后 76.6% 的细胞具有正常的双极纺锤体,16.4% 的细胞具有多极纺锤体,7.0% 的细胞具有双极纺锤体,其结果显示了 GAS41 在宫颈癌细胞生长周期中的影响,为寻找宫颈癌新的治疗方法提供了数据支持。

3.5 结直肠癌 结直肠癌是世界上常见肿瘤之一,早期结直肠癌治愈率较高,但晚期结直肠癌疗效仍较差,而化疗耐药性是导致晚期结直肠癌患者治疗失败的元凶之一。miRNAs 是结直肠癌癌变、进展、侵袭、血管生成和转移的重要调控因子,因此可能作为潜在的预测预后因素和治疗靶点。大量研究表明,miR-218 在多种恶性肿瘤中下调并发挥抑癌作用,以及增加癌细胞对奥沙利铂的敏感性和靶向多种基因来全面调控生物的过程^[32-35]。FU 等^[36]在人结直肠癌细胞系 HCT-116 细胞中观察到 GAS41 可作为 miR-218 的直接作用靶点,参与 miR-218 介导的抑制癌细胞保护性自噬过程。TAO 等^[37]将 GAS41 的慢病毒 shRNA 稳定转染到人结肠癌细胞系 RKO 细胞后,发现与阴性对照组相比,GAS41 的下调显著降低了 PKO 细胞的增殖,这也证明了 GAS41 可能是结直肠癌细胞增殖和凋亡的重要调控因子。基于这些研究,GAS41 可能为结直肠癌特别是耐药性结直肠癌药物开发和治疗提供了一个新的选择。

3.6 其他肿瘤 除了上述肿瘤外,GAS41 的研究还涉及其他一些肿瘤疾病。2017 年,CHEN 等^[38]发现 GAS41 在胰腺癌中表达水平上调,并且首次报道了 GAS41 通过激活 β -catenin/TCF 信号通路促进胰腺癌细胞的生长、迁移和侵袭。近年来,在 GAS41 和 p53 关系研究的基础上^[13,39],多位学者探究了 GAS41 的上调在脂肪肉瘤和非小细胞肺癌中通过抑制 p53 蛋白表达加快肿瘤的生长发展的作用,进一步论证了 GAS41 在人类肿瘤中的重要地位^[40-42]。在乳腺癌中,LAUFFART 等^[43]报道,GAS41 可作为转录因子参与肿瘤细胞的基因调控过程。此外,在卵巢癌中,GAS41 与细胞耐药性相关,这一结论为开发联合药物治疗或新型药物,以防止耐药性和治疗耐药性卵巢癌患者提供了新的线索^[44]。

4 结语与展望

GAS41 最初在神经胶质瘤中被扩增分离,对胶质瘤细胞的增殖和侵袭起重要作用。但随着研究的深入,GAS41 在其他肿瘤中也被发现有异常表达,同样影响着肿瘤的发生发展。GAS41 主要通过 p53、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、 β -catenin/TCF 等信号通路调控恶性肿瘤的增殖转移。GAS41 作为一种转录因子,能够调控到 TCEA1 等增殖相关蛋白的转录表达过程并且与 AP-2 β 、DDX3 等已被证实与肿瘤生长发展有明确作用的因子相互作用,这些发现都肯定了 GAS41 在肿瘤调控中的关键作用。同时,GAS41 通过影响纺锤体的形成过程和 p53 信号通路参与细胞周期调控。虽然 GAS41 的功能不断被揭示,但具体机制的完善还有待后续更深入的研究。

肿瘤的靶向治疗一直是肿瘤研究领域的热点话题,多种靶向治疗药物明显延长了肿瘤患者的生存期,如靶向费城染色体的药物甲磺酸伊马替尼使慢性髓系白血病的 10 年生存率达到了 80%~90%,接近健康人。GAS41 作为一种在胶质瘤中发现的转录因子,其在肿瘤发生发展、复发耐药中的作用受到了越来越多国内外学者的关注,随着研究的不断深入,GAS41 可能会成为一个新的肿瘤治疗靶点。但从实验室研究到临床转化,还有很长的路要走,GAS41 影响肿瘤调控的机制也需不断完善,期待未来有更多关于 GAS41 在恶性肿瘤中的研究。

参考文献

- [1] GRACIA E, FISCHER U, ELKAHLOUN A, et al. Isolation of genes amplified in Human cancers by microdissection mediated cDNA capture [J]. *Human Mol Gene*, 1996, 5(5):595-600.
- [2] FISCHER U, HECKEL D, MICHEL A, et al. Cloning of a novel transcription factor-like gene amplified in human glioma including astrocytoma grade I [J]. *Human Mol Genet*, 1997, 6(11):1817-1822.
- [3] FISCHER U, MELTZER P, MEESE E. Twelve amplified and expressed genes localized in a single domain in glioma [J]. *Human genetics*, 1996, 98(5):625-628.
- [4] CHO H J, LI H, LINHARES B M, et al. GAS41 recognizes diacetylated histone H3 through a bivalent binding mode [J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(9):2739-2746.
- [5] HSU C, SHI J, YUAN C, et al. Recognition of histone acetylation by the GAS41 YEATS domain promotes H2A. Z deposition in non-small

- cell lung cancer[J]. *Genes Develop*, 2018, 32(1):58-69.
- [6] HSU C, ZHAO D, SHI J, et al. GAS41 links histone acetylation to H2A. Z deposition and maintenance of embryonic stem cell identity[J]. *Cell Discov*, 2018, 4(1):28.
- [7] MCPHERSON L A, BAICHWAL V R, WEIGEL R J. Identification of ERF-1 as a member of the AP2 transcription factor family[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(9):4342-4347.
- [8] TURNER B C, ZHANG J, GUMBS A A, et al. Expression of AP-2 transcription factors in human breast cancer correlates with the regulation of multiple growth factor signalling pathways[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23):5466-5472.
- [9] DING X, FAN C, ZHOU J, et al. GAS41 interacts with transcription factor AP-2 and stimulates AP-2-mediated transactivation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(9):2570-2578.
- [10] HEISEL S, HABEL N C, SCHUETZ N, et al. The YEATS family member GAS41 interacts with the general transcription factor TFIIF[J]. *BMC Mol Biol*, 2010, 11:53.
- [11] PICCINNI E, CHELSTOWSKA A, HANUS J, et al. Direct interaction of GAS41 and Myc encoded by amplified genes in nervous system tumours[J]. *Acta Biochim Pol*, 2011, 58(4):529-534.
- [12] ZIMMERMANN K, AHRENS K, MATTHES S, et al. Targeted disruption of the GAS41 gene encoding a putative transcription factor indicates that GAS41 is essential for cell viability[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(21):18626-18631.
- [13] PARK J H, ROEDER R G. GAS41 is required for repression of the p53 tumor suppressor pathway during normal cellular proliferation[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11):4006-4016.
- [14] PARK J H, SMITH R J, SHIEH S, et al. The GAS41-PP2C β complex dephosphorylates p53 at serine 366 and regulates its stability[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13):10911-10917.
- [15] SCHMITT J, FISCHER U, HEISEL S, et al. GAS41 amplification results in overexpression of a new spindle pole protein[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(9):868-880.
- [16] 金星一, 付超, 于伟东, 等. 神经胶质瘤的生物学研究现状及进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(1):147-151.
- [17] GUSYATINER O, HEGI M E. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51:50-58.
- [18] FISCHER U, KELLER A, LEIDINGER P, et al. A different view on DNA amplifications indicates frequent, highly complex, and stable amplicons on 12q13-21 in Glioma [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(4):576-584.
- [19] PAL D, MUKHOPADHYAY D, RAMAIAH M J, et al. Regulation of cell proliferation and migration by miR-203 via GAS41/miR-10b axis in human glioblastoma cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e159092.
- [20] 杨俊梅, 王光伟, 黄亮, 等. GAS41 在神经胶质瘤中的表达[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2012, 9(2):4-7.
- [21] 何铁勇. GAS41 在神经胶质瘤细胞中的作用初探[D]. 长沙:湖南师范大学, 2013.
- [22] 艾春博. GAS41 对胶质母细胞瘤细胞生长的作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2019.
- [23] HUANG G, JIANG H, LIN Y, et al. lncAKHE enhances cell growth and migration in hepatocellular carcinoma via activation of NOTCH2 signaling[J]. *Cell Death Disease*, 2018, 9(5):487.
- [24] ZHU P, WANG Y, DU Y, et al. C8orf4 negatively regulates self-renewal of liver cancer stem cells via suppression of NOTCH2 signaling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1):7122.
- [25] XU Y C, LIANG C J, ZHANG D X, et al. lnc-SHRG promotes hepatocellular carcinoma progression by activating HES6 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70630-70641.
- [26] YOU S, WANG F, HU Q, et al. Abnormal expression of YEATS4 associates with poor prognosis and promotes cell proliferation of hepatic carcinoma cell by regulation the TCEA1/DDX3 axis[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10):2076-2087.
- [27] HEERMA VAN VOSS M R, BRILLIANT J D, VESUNA F, et al. Combination treatment using DDX3 and PARP inhibitors induces synthetic lethality in BRCA1-proficient breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(3):33.
- [28] CHANG P C, CHI C W, CHAU G Y, et al.

- DDX3, a DEAD box RNA helicase, is deregulated in hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma and is involved in cell growth control [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (14): 1991-2003.
- [29] HEERMA V V M, VESUNA F, TRUMPI K, et al. Identification of the DEAD box RNA helicase DDX3 as a therapeutic target in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (29): 28312-28326.
- [30] JI S, ZHANG Y, YANG B. YEATS domain containing 4 promotes gastric cancer cell proliferation and mediates tumor progression via activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9): 1633-1641.
- [31] KIUCHI J, KOMATSU S, SHODA K, et al. Overexpression of YEATS4 contributes to malignant outcome in gastric carcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 227(4 Suppl 1): S246.
- [32] ZAROGOULIDIS P, PETANIDIS S, KIOSEOGLOU E, et al. MiR-205 and miR-218 expression is associated with carboplatin chemoresistance and regulation of apoptosis via Mcl-1 and survivin in lung cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(8): 1576-1588.
- [33] HE X, DONG Y, WU C W, et al. MicroRNA-218 inhibits cell cycle progression and promotes apoptosis in colon cancer by downregulating BMI1 polycomb ring finger oncogene [J]. *Mol Med*, 2013, 18: 1491-1498.
- [34] YAMAMOTO N, KINOSHITA T, NOHATA N, et al. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion by targeting focal adhesion pathways in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5): 1523-1532.
- [35] HU Y, XU K, YAGUE E. miR-218 targets survivin and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(2): 269-280.
- [36] FU Q, CHENG J, ZHANG J, et al. Downregulation of YEATS4 by miR-218 sensitizes colorectal cancer cells to L-OHP-induced cell apoptosis by inhibiting cytoprotective autophagy [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3682-3690.
- [37] TAO K, YANG J, HU Y, et al. Knockdown of YEATS4 inhibits colorectal cancer cell proliferation and induces apoptosis [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(3): 616-623.
- [38] CHEN J X, DANG S C, QU J G, et al. YEATS4 promotes the tumorigenesis of pancreatic cancer by activating beta-catenin/TCF signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25200-25210.
- [39] LLANOS S, EFEYAN A, MONSECH J, et al. A high-throughput loss-of-function screening identifies novel p53 regulators [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(16): 1880-1885.
- [40] ITALIANO A, BIANCHINI L, KESLAIR F, et al. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2233-2241.
- [41] PIKOR L A, LOCKWOOD W W, THU K L, et al. YEATS4 is a novel oncogene amplified in non-small cell lung cancer that regulates the p53 pathway [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (24): 7301-7312.
- [42] BARRETINA J, TAYLOR B S, BANERJI S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(8): 715-721.
- [43] LAUFFART B, GANGISETTY O, STILL I H. Molecular cloning, genomic structure and interactions of the putative breast tumor suppressor TACC2 [J]. *Genomics*, 2003, 81 (2): 192-201.
- [44] KIM Y R, PARK M S, EUM K H, et al. Transcriptome analysis indicates TFEB1 and YEATS4 as regulatory transcription factors for drug resistance of ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31030-31038.

(收稿日期: 2022-10-04 修回日期: 2023-04-12)