

DOI: 10.13376/j.cbls/2023058

文章编号: 1004-0374(2023)04-0493-07

转录调节因子KLF9的研究进展

卢光振¹, 任文琦¹, 张龙玉¹, 崔安芳^{2*}

(1 济宁医学院临床医学院, 济宁 272067; 2 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘要: KLF9 是锌指蛋白 Krüppel 样转录因子 (Krüppel-like factors, KLFs) 家族的重要成员, 通过 C 端的 3 个 C2H2 锌指蛋白结构, 结合到靶基因启动子区富含 GC 的区域, 调节靶基因的转录, 从而参与调节细胞增殖、分化、凋亡和组织器官发育等多个生理过程。本文详细梳理了 KLF9 在机体代谢、氧化应激、肿瘤的发生发展等多个病理 / 生理过程中的作用, 对近年来发表的 KLF9 相关文献做一简要概述, 为深入解析 KLF9 的生理功能及其作用机制提供参考。

关键词: KLF9; 代谢; 氧化应激; 肿瘤

中图分类号: Q753; R363 **文献标志码:** A

Recent progress of transcription factor KLF9

LU Guang-Zhen¹, REN Wen-Qi¹, ZHANG Long-Yu¹, CUI An-Fang^{2*}

(1 College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;

2 College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: As a member of the Krüppel-like factors (KLFs) transcription factor family, KLF9 regulates the transcriptions of target genes by 3 C2H2 zinc finger motifs, binding to the GC rich region of the target promoters. KLF9 plays important roles in a variety of biological and cellular processes, including cell proliferation, differentiation, apoptosis, and development of tissues and organs. This review summarizes the roles of KLF9 in diverse pathological/physiological processes, including metabolism, oxidative stress and tumorigenesis. Collectively, this review provides a reference for in-depth analysis of the physiological functions and the underlying mechanisms of KLF9.

Key words: KLF9; metabolism; oxidative stress; tumor

Krüppel 样转录因子 (Krüppel-like factors, KLFs) 是真核生物中一类重要的锌指蛋白转录因子家族, 参与调节细胞增殖、分化、凋亡和组织器官发育等多个生理过程。KLF9 是 KLF 转录因子家族成员之一, 参与调节机体代谢、氧化应激、肿瘤发生发展等过程。本文将对 KLF9 近年来的重要研究成果作一综述。

1 KLF9的结构

KLF9 又称为基本转录元件结合蛋白 1 (basic transcription element-binding protein 1, BTEB1)^[1], 其编码基因定位于人染色体 9q13, 由 Imataka 等^[2]于 1992 年从大鼠肝 cDNA 文库中首次克隆。该转录

因子具有 KLFs 家族成员的典型结构 (图 1): N 端含有丰富的 Asp/Glu 酸性氨基酸残基, C 端包含 3 个串联的 Cys2/His2 锌指结构^[3]; 除了通过 C 端锌指结构与靶基因启动子区的 GC 或 GT/CACC box 结合调节靶基因转录之外, 还可与其他转录因子、辅助激活 / 抑制因子相互作用完成对基因转录的调控, 参与调节机体代谢、氧化应激和多种恶性肿瘤的发生发展等。

收稿日期: 2022-11-09; 修回日期: 2022-12-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(82000761)

*通信作者: E-mail: caf911@126.com

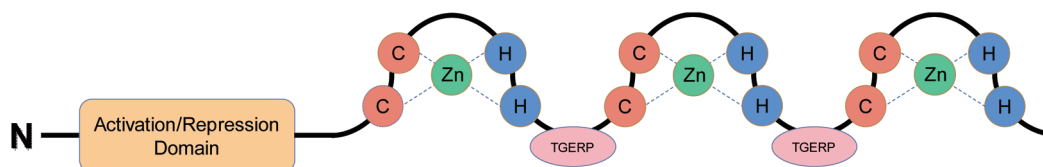


图1 KLF家族成员的典型结构

2 KLF9与代谢

研究表明,肥胖是危害人类生命健康的一大隐患,其主要特征为脂肪组织过度肥大和增生^[4],可引起非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病等多种疾病^[5]。包括KLF9、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)家族^[6-8]和CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein alpha, C/EBP α)^[9-10]在内的许多转录因子都参与调节脂肪生成。KLF9是促进脂肪形成的关键转录因子,可以通过调节PPAR、C/EBP α 、C/EBP β (CCAAT enhancer binding protein beta, CCAAT/增强子结合蛋白 β)等转录因子来调节脂肪细胞的生成。KLF9在3T3-L1细胞开始分化后表达水平迅速升高,与C/EBP α 相互作用提高脂肪细胞中特异性表达的基因PPAR γ 2的启动子活性^[11]。KLF9的表达水平于脂肪生成开始1 h后达到顶峰,随后下降,该时间表达谱与脂肪生成中的关键转录因子C/EBP β 基因十分相似;经细胞转染实验和Chip-PCR证实,KLF9通过促进3T3-L1细胞中C/EBP β 的表达来诱导脂肪的生成^[12]。

肥胖、2型糖尿病、血脂异常及老龄人群多伴有NAFLD。NAFLD是导致心血管疾病高发病率和死亡率高以及肝癌、肝硬化重要的危险因素,其标志性特征是肝脏中甘油三酯(TG)的含量增加^[13]。在两种脂肪肝模型小鼠,高脂饮食诱导的肥胖小鼠和2型糖尿病模型db/db小鼠的肝中,KLF9的表达水平均显著升高^[14-15]。用棕榈酸(300 mmol/L)处理人肝癌细胞(HepG2细胞)诱导脂肪变性,发现KLF9可通过促进PPAR γ 的表达促进肝细胞内TG的积累^[16]。另外,肝中的KLF9通过促进脂肪转位酶CD36的表达促进肝细胞对脂肪酸的摄取,最终导致高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏中TG增加;而敲除KLF9可下调CD36的表达,进而使得TG含量下降^[14]。另一研究发现,肝中KLF9的表达亦受营养状况的调控。荧光定量PCR及Western blot证实,禁食(>24 h)可促进KLF9和PGC-1 α (peroxisome

proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 alpha)的表达^[15]。PGC-1 α 作为KLF9的直接靶基因,在禁食条件下可与KLF9共同诱导PPAR α 表达进而促进肝中脂肪酸氧化^[17-18]。长时间禁食后,在KLF9敲除小鼠肝中,包括MCAD(medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)、CPT1A(carnitine palmitoyltransferase 1A)、CYP4A10(cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 10)和CYP4A14在内的多种促进脂肪酸氧化的主要调节因子的mRNA水平降低,造成KLF9敲除小鼠肝脂肪变性,并且肝与血清中的TG显著增加,血清中的游离脂肪酸亦增加^[15]。

糖尿病是一组以慢性高血糖为主要特征的临床综合征,可诱发心血管疾病、肾病、失明等糖尿病相关疾病,严重影响患者的生活质量^[19]。2型糖尿病是糖尿病的主要类型,其主要特征表现为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能损伤,但是直到目前为止2型糖尿病发病分子机理尚未完全阐明。肝糖异生异常增强是造成糖尿病高血糖的一个主要原因^[20]。研究发现,在小鼠原代肝细胞中,KLF9可结合到糖异生关键因子PGC-1 α 的启动子上,进而活化糖异生程序,从而使葡萄糖生成量增加。敲低KLF9则导致葡萄糖生成减少,糖异生的关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)表达水平下降,而过表达PGC-1 α 可补救敲低KLF9带来的影响^[15]。除2型糖尿病外,KLF9也与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)有关。在GDM患者的胎盘组织和高糖诱导的HTR8/SVneo细胞中,KLF9的表达水平升高。双荧光素酶报告实验和染色质免疫沉淀实验证明,KLF9可以结合在二甲基精氨酸二甲氨基水解酶2(dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2, DDAH2)的启动子上,并抑制该基因的表达;而敲低KLF9可以提高细胞存活率,减少细胞凋亡,抑制炎症和氧化应激。在GDM小鼠模型中,敲低KLF9后,小鼠的体重、血糖、氧化应激相关标志物和炎症因

子的表达水平均下降^[21]。以地塞米松为代表的糖皮质激素具有抗炎、抗内毒素、抑制免疫、抗休克及增强应激反应等药理作用。但是, 长期使用糖皮质激素会引起代谢方面的副作用, 如高血糖、高血压和肝脂肪变性等^[22-23]。研究发现, 糖皮质激素受体被地塞米松活化后与 KLF9 的启动子结合, 从而促进其表达。与野生型小鼠相比, 肝脏 KLF9 特异性敲除小鼠在长期注射地塞米松后不会出现高糖血症, 同时高脂饮食引起的肥胖症状也明显减轻^[15]。因此, 不论是 2 型糖尿病、GDM, 还是由于糖皮质激素治疗引起的糖尿病, KLF9 都可作为治疗新靶点。

棕色脂肪细胞的发现为肥胖的治疗打开了新大门, 将负责储存脂肪的白色脂肪组织转变为燃烧脂肪的棕色脂肪组织对于肥胖具有显著的治疗作用。如何促进棕色和白色脂肪的发育和转化也成为科学界关注的热点之一。研究发现, KLF9 敲除小鼠体型较胖, 棕色脂肪组织异常, 聚集大量的大体积脂滴, 而且对冷刺激非常敏感, 表明小鼠的产热功能受损^[24]。与野生型小鼠相比, KLF9 脂肪组织特异性转基因小鼠棕色脂肪产热和白色脂肪褐变水平均提高, 体型较瘦, 能量消耗大, 并且可以抵抗高脂饮食诱导的肥胖。用过表达 KLF9 的腺病毒分别处理偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 敲除小鼠和野生型小鼠的棕色脂肪细胞, 结果显示 KLF9 诱导的产热基因在 UCP1 基因敲除的脂肪细胞和野生型细胞中的表达相似, 但在 UCP1 基因敲除的细胞中 KLF9 无法促进细胞呼吸^[24]。这说明 KLF9 在介导棕色脂肪和米色脂肪产热的过程中发挥关键作用, 可能是治疗肥胖的一个新靶点。

3 KLF9与氧化应激

氧化应激可导致蛋白质、脂类、核酸等生物大分子发生氧化, 导致生物膜脂质过氧化、细胞内蛋白和酶发生变性、DNA 损伤等, 是近年来基础与临床研究的热点; 研究发现, 该过程与肺纤维化、心血管病变、衰老等多种疾病有关。越来越多的实验和临床数据表明, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的氧化应激在疾病的发生、发展过程中起重要作用。正常生理状态下, ROS 的生成和机体抗氧化剂对 ROS 的清除构成机体氧化 - 抗氧化平衡系统。病理状态下, 内外环境中的各种有害刺激可造成体内的 ROS 生成量增加, 打破机体氧化与抗氧化系统的平衡, 从而诱发氧化应激。

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种多种

病因的慢性病, 氧化应激一直被认为是 PF 的主要驱动因素之一。核呼吸因子 2 (nuclear respiratory factor 2, NRF2) 是促进抗氧化相关基因表达, 保护机体免受氧化损伤的一个关键的转录调节因子。使用 H₂O₂ 处理小鼠成纤维细胞, 可以造成细胞内 ROS 积累, 当 ROS 累积到一定程度, 细胞受到较大的氧化压力时, NRF2 结合到 KLF9 的启动子上, 上调 KLF9 表达, 进而抑制抗氧化剂硫氧还蛋白还原酶 2 (thioredoxin reductase 2, TXNRD2) 的表达, 引起 ROS 进一步积累; 同时, NRF2 诱导抗氧化相关基因表达, 抵御氧化应激造成的细胞损伤。KLF9 敲除小鼠可以抵抗博莱霉素诱导的氧化应激和 PF, 其 DNA 氧化损伤标志物 8-OHdG 和纤维化水平均下降^[25]。在 PF 发病机制中, KLF9 的功能及其潜在靶点揭示了该疾病的一种新的调控网络, 并可能作为一个新的靶点和 (或) 预后标志物。

过度氧化应激可引起心肌细胞损伤, 进而造成冠状动脉急性、持续性缺血缺氧, 引起心肌梗死 (myocardial infarction, MI)。分离大鼠梗死心肌细胞并进行培养, 发现 KLF9 在体外缺血暴露的心肌细胞中表达上调, 提示 KLF9 可对 MI 相关刺激产生应答。此外, 敲低 KLF9 可促进抗氧化剂 TXNRD2 的表达, 从而减少缺血心肌细胞中 ROS 的生成, 保护心肌细胞免受缺血性损伤^[26]。这些研究表明, KLF9 可能是缓解 MI 的潜在靶点。

萝卜硫素 (sulforaphane, SFN) 是转录因子 NRF2 的激活剂, 而过氧化物还原酶 6 (peroxiredoxin 6, PRDX6) 是 NRF2 通路下游重要的抗氧化基因, 在调节 ROS 稳态中发挥抗氧化防御作用并影响细胞内稳态。SFN 的剂量水平是决定人晶状体上皮细胞 (hLECs) 命运的关键。低剂量的 SFN 通过活化 NRF2 抗氧化体系发挥作用, 高剂量的 SFN (>6 μmol/L) 通过促进 NRF2 的表达进而使得其靶基因 KLF9 表达上调, 而 KLF9 通过与 PRDX6 启动子结合, 抑制该基因的表达, 从而使细胞内 ROS 含量增加, 促进细胞死亡。在 hLECs 中敲低 KLF9 后, 细胞对 SFN 处理表现出耐药性^[27]。因此, SFN 联合敲低 KLF9 可能是缓解或治疗衰老和氧化应激相关疾病的一种理想疗法。

4 KLF9与肿瘤

通过分析 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn>) 提供的 KLF9 在正常组织和肿瘤组织中的基因表达谱发现, KLF9 在各组织中广泛表达, 且在多

数肿瘤组织中低表达(图2),说明KLF9在生理条件下参与各组织正常的生理活动,而其低表达与肿瘤的发生发展密切相关。KLF9在甲状腺髓样癌、睾丸精原细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肺癌等多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用(表1)。

4.1 胰腺癌

胰腺癌是一种消化系统恶性肿瘤,由于早期时不具有特征性的表现,一般确诊较晚,并且缺乏有效的治疗方案,是预后最差的恶性肿瘤之一,5年总生存率低于5%^[34-35]。胰腺癌患者的预后是多因素的,肿瘤特异性因素和患者个体特征是患者预后的危险因素,预后因素的评估可以帮助确定癌症患者的生存结果^[36]。多因素分析发现,KLF9在胰腺癌组织中低表达或不表达,而在胰腺癌邻近组织中高表达;KLF9低表达被证实为胰腺导管腺癌的独立预后危险因素($p = 0.0002$),且KLF9低表达与肿瘤细胞分化不良和血管侵袭显著相关。预后研究

发现,胰腺癌细胞KLF9阴性患者平均生存期为(14.17 ± 1.39)个月,而KLF9阳性患者平均生存期为(23.95 ± 2.32)个月,提示KLF9在胰腺导管腺癌中的低表达可能是根治性手术患者预后不良的一个指标^[35]。过表达KLF9可显著抑制胰腺癌细胞系PDAC、PANC-1和BxPC-3细胞的增殖和克隆形成^[37]。在哺乳动物中,Wnt家族由19个Wnt蛋白和10个Frizzled(Fzd)受体组成;Fzd受体是7次跨膜受体,Wnt配体与细胞外Fzd-5受体N端区域的保守半胱氨酸结构域结合,从而激活不同的级联信号通路^[38]。Fzd-5作为Wnt/ β -catenin通路的关键因子,可促进胰腺导管腺癌细胞的致瘤性。而KLF9可以通过与Fzd-5启动子区域KLF9结合位点(BTE)结合,显著抑制Fzd-5的转录和翻译^[37-38]。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌细胞转移的关键,可以促进肿瘤细胞向周围血管的渗透和向新器官的迁移^[39]。基质金属蛋白酶

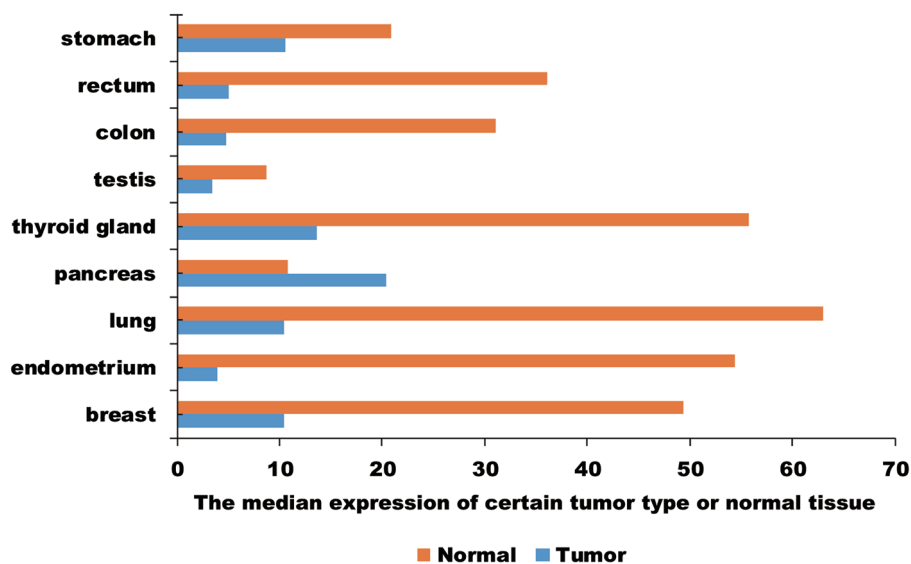


图2 KLF9在正常和肿瘤组织中的mRNA表达水平

表1 KLF9在不同类型肿瘤中的功能

肿瘤	功能	文献
甲状腺髓样癌	ATF4可与KLF9的启动子和增强子区结合上调其表达,进而诱导甲状腺髓样癌细胞凋亡;ATF4缺失会抑制氧化应激对KLF9表达的上调	[28]
睾丸精原细胞癌	KLF9可通过上调miR-483-3p表达在睾丸精母细胞瘤中充当肿瘤抑制因子,过表达KLF9导致细胞增殖、迁移和侵袭能力下降	[29]
结直肠癌	CircNOL10通过靶向miR-135a-5p和miR-135b-5p来抑制KLF9在结直肠癌中的表达	[30]
神经母细胞瘤	KLF9通过与SHH启动子结合从而抑制SHH通路,促进神经母细胞瘤细胞的分化,抑制其增殖和侵袭	[31]
胃癌	KLF9直接抑制MMP-28的转录,从而抑制胃癌细胞的侵袭和转移	[32]
口腔鳞状细胞癌	LINC0664通过充当miR-411-5p海绵促进KLF9的表达,从而促进口腔鳞癌的发展	[33]

(matrix metalloproteinases, MMPs) 是一个锌依赖的内肽酶家族, 其功能是抑制 EMT; 而细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解使肿瘤在 EMT 过程中失去了更多的极性, 并获得迁移和侵袭的能力^[40-41]。过表达 KLF9 可下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 从而抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭^[41]。KLF9 作为一种有丝分裂调节因子, 可以使肿瘤细胞不能形成正常的有丝分裂纺锤体, 将细胞分裂阻滞在 S 期。在 PANC-1 和 BxPC-3 细胞中过表达 KLF9 后, 抑制 cyclin B 表达的同时促进了 cyclin D1 和 CDK4 的表达, 诱导胰腺癌细胞 S 期凋亡^[38]。此外, KLF9 也可以调节肿瘤细胞 EMT 相关基因的表达: 过表达 KLF9 显著抑制 PANC-1 和 BxPC-3 细胞中 N-cadherin 的表达, 同时促进 E-cadherin 的表达, 降低了肿瘤细胞侵袭性。研究还发现, 过表达 KLF9 上调 PANC-1 和 BxPC-3 细胞中 p53 和 Bax 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 从而抑制了肿瘤的发展^[40]。尽管多数文献报道 KLF9 在胰腺癌组织中低表达或不表达^[35,41], 但 GEPIA 数据库中的数据却表明 KLF9 在胰腺癌组织中高表达。这可能是由于 GEPIA 数据库中反映的是其 mRNA 水平, 而文献报道中是对蛋白质表达水平进行比较, 也可能与肿瘤样本不同的取样部位有关; 而且从 GEPIA 数据库提供的基因表达谱来看, KLF9 在胰腺癌中的表达模式与该基因在其他肿瘤中的表达模式也大相径庭。这提示 KLF9 在胰腺癌中的作用可能更为复杂, 需要进一步研究明确。

4.2 子宫内膜癌

子宫内膜癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一。近年来, 全世界平均每年有 32 万名妇女被诊断为子宫内膜癌, 7 600 万人死于该疾病。在西方发达国家, 子宫内膜癌更是女性生殖系统患病率排名第一的肿瘤; 在发展中国家该疾病的患病率也在上升, 并表现出年轻化的发病趋势^[42]。子宫内膜癌的发生发展是一个缓慢并连续的过程, 涉及表观遗传的变化、癌基因的激活, 以及肿瘤抑制基因、激素及其受体的失活等^[42]。目前子宫内膜癌的早期诊断和复发预测缺乏重大突破。KLF9 在子宫内膜癌组织中的表达水平明显低于非癌性组织, 并且 KLF9 的表达水平降低与子宫内膜癌细胞的高转移能力有关^[43]。在不同肿瘤分期的患者子宫内膜组织中, 肿瘤组织中的 KLF9 mRNA 丰度与对照组相比显著下降, 而 KLF9 mRNA 水平在不同癌症阶段的差异不显著^[44], 表明人类子宫内膜癌中 KLF9 基因

表达谱的改变可能在癌症的发生过程中起关键作用。有研究发现, KLF9 可调节人子宫内膜细胞基因转录, 其表达缺失会导致生长调控异常。例如在 Ishikawa 子宫内膜癌细胞 (ISHI 细胞) 中发现, 敲除 KLF9 可促进雌激素受体 (estrogen receptor, ESR) 信号通路相关基因表达^[43], 而雌激素的升高可诱发子宫内膜增生和子宫内膜癌^[45], 因此 KLF9 可以抑制雌激素介导的生长调控, 从而抑制子宫内膜癌的发展^[46]。在人 HEC-1A 肿瘤细胞中过表达 KLF9 可促进 KLF4 的转录, 而 KLF4 是一种促分化和抗增殖蛋白, 也是抑癌基因 p53 的转录抑制因子。KLF4 还通过与 β -catenin 相互作用来抑制 Wnt 信号通路, 阻断 β -catenin 介导的共激活因子 p300/CBP 的募集^[47]。另有研究表明, KLF9 蛋白作为雌激素受体 ER α 信号转导通路的转录抑制因子, 通过抑制 ER α 共激活因子特异性蛋白 1 (specificity protein 1, Sp1) 与孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 近端启动子区域结合来抑制 ER α 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖^[37,44]。Yin 等^[42]通过分析子宫内膜癌患者的临床资料发现, 长链非编码 RNA LINC00565 可以促进子宫内膜癌细胞的增殖, 且其表达水平与子宫内膜癌患者的肿瘤大小、病理分期和预后有关; 而 KLF9 是 LINC00565 重要的靶标, LINC00565 通过抑制 KLF9 的表达促进子宫内膜癌的恶性发展, 下调 LINC00565 可显著促进 KLF9 表达, 敲低 KLF9 则可以消除沉默 LINC00565 对子宫内膜癌增殖的抑制作用。

4.3 肺癌

肺癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤, 且近年来发病率有所上升, 往往在晚期才确诊, 并常伴有局部或远处转移, 治疗效果较差。全球每年超过 180 万人死于肺癌^[48]。在组织学上, 肺癌可分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC 是一种死亡率较高的恶性肿瘤, 占有肺癌病例的 85%, 约 67% 的 NSCLC 患者年龄超过 65 岁^[49]。研究发现, 一些 miRNA 可以抑制肺癌细胞中 KLF9 的表达。例如, 在 A549 细胞中, miR-889 可以抑制 KLF9 的表达, 而下调 KLF9 的表达可促进 miR-889 模拟物组的细胞周期阻滞, 表明 miR-889 可能通过靶向抑制 KLF9 表达来降低 G₁ 期细胞的百分比, 从而促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移^[50]。由此推测, NSCLC 组织中 miR-889 表达上调导致的 KLF9 表达被抑制可能在肿瘤发生过程中起关键作用。过

表达 miRNA-20a-5p 也可直接抑制 KLF9 表达, 增强肿瘤细胞活力、S 期细胞比例和侵袭性, 而过表达 KLF9 可以逆转 miRNA-20a-5p 上调对 A549 细胞增殖和侵袭性的促进作用^[49]。miR-300 可结合于 KLF9 mRNA 的 3'UTR 区, 抑制肺癌细胞中 KLF9 的表达, 促进肺癌细胞增殖; 而 KLF9 可抑制生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 34 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 34, GADD34) 的表达, 敲低 KLF9 后 GADD34 的表达升高, 增强了髓系来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 介导的免疫抑制, 从而诱导肿瘤生长^[48]。

5 展望

KLF9 作为转录因子, 在机体代谢方面, 可以促进 TG 合成、糖异生、棕色脂肪产热和白色脂肪褐变; 在氧化应激方面, 可以促进 ROS 的生成, 敲低 KLF9 可以促进抗氧化相关基因表达, 保护细胞免受氧化应激损伤; 在肿瘤发生发展方面, KLF9 被认为是一种抑癌基因, 可以抑制癌细胞的增殖和迁移。鉴于多种生理病理过程都与 KLF9 关联, 深入探讨 KLF9 的生物学功能对于研究多种疾病的发病机制有重要意义, 并且该基因可能成为多种疾病新的治疗靶点。对该基因在相关疾病中的分子机制进行广泛而深入的研究, 有助于疾病的早期发现和治疗。但目前针对 KLF9 临床转化应用的研究相对较少, 虽然有部分研究采用疾病动物模型获得了较好的结果, 但从动物研究推广到人体仍然有很多的不确定性。因此, KLF9 作为治疗靶点在相关疾病诊断和治疗方面的应用仍然需要大量高质量的前瞻性临床研究进一步证实。而且目前尚未研究出针对 KLF9 的靶向性激动剂或抑制剂, 如能发现或合成 KLF9 的靶向性激动剂或抑制剂, 将为 KLF9 对相关疾病的干预治疗打下坚实基础。

[参 考 文 献]

- [1] Ma L, Li Z, Li W, et al. MicroRNA-142-3p suppresses endometriosis by regulating KLF9-mediated autophagy *in vitro* and *in vivo*. *RNA Biol*, 2019, 16: 1733-48
- [2] Imataka H, Sogawa K, Yasumoto K, et al. Two regulatory proteins that bind to the basic transcription element (BTE), a GC box sequence in the promoter region of the rat P-4501A1 gene. *EMBO J*, 1992, 11: 3663-71
- [3] Kang L, Lai MD. BTEB/KLF9 and its transcriptional regulation. *Yi Chuan*, 2007, 29: 515-22
- [4] Landecho MF, Marin-Oto M, Recalde-Zamacona B, et al. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections - Covid-19 as a case study. *Eur J Intern Med*, 2021, 91: 3-9
- [5] Golden A. Obesity's impact. *Nurs Clin North Am*, 2021, 56: xiii-xiv
- [6] Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994, 79: 1147-56
- [7] Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol Cell*, 1999, 4: 611-7
- [8] Barak Y, Nelson MC, Ong ES, et al. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell*, 1999, 4: 585-95
- [9] Freytag SO, Paielli DL, Gilbert JD. Ectopic expression of the CCAAT/enhancer-binding protein α promotes the adipogenic program in a variety of mouse fibroblastic cells. *Genes Dev*, 1994, 8: 1654-63
- [10] Rosen ED, Hsu CH, Wang X, et al. C/EBP α induces adipogenesis through PPAR γ : a unified pathway. *Genes Dev*, 2002, 16: 22-6
- [11] Pei H, Yao Y, Yang Y, et al. Krüppel-like factor KLF9 regulates PPAR γ transactivation at the middle stage of adipogenesis. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 315-27
- [12] Kimura H, Fujimori K. Activation of early phase of adipogenesis through Krüppel-like factor KLF9-mediated, enhanced expression of CCAAT/enhancer-binding protein β in 3T3-L1 cells. *Gene*, 2014, 534: 169-76
- [13] Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018, 67: 328-57
- [14] 周施施, 张印良, 常永生. KLF9通过上调CD36调节肝脏脂代谢. *生理学报*, 2021, 73: 772-80
- [15] Cui A, Fan H, Zhang Y, et al. Dexamethasone-induced Krüppel-like factor 9 expression promotes hepatic gluconeogenesis and hyperglycemia. *J Clin Invest*, 2019, 129: 2266-78
- [16] Escalona-Nandez I, Guerrero-Escalera D, Estanes-Hernandez A, et al. The activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ is regulated by Krüppel-like transcription factors 6 & 9 under steatotic conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458: 751-6
- [17] Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, et al. PGC-1 α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol*, 2005, 3: e101
- [18] Vega RB, Huss JM, Kelly DP. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor α in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 1868-76
- [19] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 88-98
- [20] Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*, 2001, 104: 517-29
- [21] Chen W, Wang H, Liu J, et al. Interference of KLF9

- relieved the development of gestational diabetes mellitus by upregulating DDAH2. *Bioengineered*, 2022, 13: 395-406
- [22] Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C, et al. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR- α dependent in LDL receptor-null mice. *Nat Med*, 2003, 9: 1069-75
- [23] Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 275: 43-61
- [24] Fan H, Zhang Y, Zhang J, et al. Cold-inducible KLF9 regulates thermogenesis of brown and beige fat. *Diabetes*, 2020, 69: 2603-18
- [25] Zucker SN, Fink EE, Bagati A, et al. NRF2 amplifies oxidative stress via induction of KLF9. *Mol Cell*, 2014, 53: 916-28
- [26] Yan Q, He B, Hao G, et al. KLF9 aggravates ischemic injury in cardiomyocytes through augmenting oxidative stress. *Life Sci*, 2019, 233: 116641
- [27] Chhunchha B, Kubo E, Singh DP. Switching of redox signaling by PRDX6 expression decides cellular fate by hormetic phenomena involving NRF2 and reactive oxygen species. *Cells*, 2022, 11: 1266
- [28] Bagheri-Yarmand R, Sinha KM, Li L, et al. Combinations of tyrosine kinase inhibitor and ERAD inhibitor promote oxidative stress-induced apoptosis through ATF4 and KLF9 in medullary thyroid cancer. *Mol Cancer Res*, 2019, 17: 751-60
- [29] Zhang L, Ruan Y, Qin Z, et al. MiR-483-3p, mediated by KLF9, functions as tumor suppressor in testicular seminoma via targeting MMP9. *Front Oncol*, 2020, 10: 596574
- [30] Zhang Y, Zhang Z, Yi Y, et al. CircNOL10 acts as a sponge of miR-135a/b-5p in suppressing colorectal cancer progression via regulating KLF9. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5165-76
- [31] Chen S, Gu S, Xu M, et al. Krüppel-like factor 9 promotes neuroblastoma differentiation via targeting the sonic hedgehog signaling pathway. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67: e28108
- [32] Li Y, Sun Q, Jiang M, et al. KLF9 suppresses gastric cancer cell invasion and metastasis through transcriptional inhibition of MMP28. *FASEB J*, 2019, 33: 7915-28
- [33] Wang C, Wang Q, Weng Z. LINC00664/miR-411-5p/KLF9 feedback loop contributes to the human oral squamous cell carcinoma progression. *Oral Dis*, 2023, 29: 672-85
- [34] Han D, Zhu S, Li X, et al. The NF- κ B/miR-488/ERBB2 axis modulates pancreatic cancer cell malignancy and tumor growth through cell cycle signaling. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23: 294-309
- [35] Mao Z, Fan X, Zhang J, et al. KLF9 is a prognostic indicator in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res*, 2017, 37: 3795-9
- [36] Sakamoto T, Yagyu T, Uchinaka E, et al. Sarcopenia as a prognostic factor in patients with recurrent pancreatic cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*, 2020, 18: 221
- [37] Ji P, Fan X, Ma X, et al. Krüppel-like factor 9 suppressed tumorigenicity of the pancreatic ductal adenocarcinoma by negatively regulating frizzled-5. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499: 815-21
- [38] Slater PG, Ramirez VT, Gonzalez-Billault C, et al. Frizzled-5 receptor is involved in neuronal polarity and morphogenesis of hippocampal neurons. *PLoS One*, 2013, 8: e78892
- [39] Banyard J, Bielenberg DR. The role of EMT and MET in cancer dissemination. *Connect Tissue Res*, 2015, 56: 403-13
- [40] Bogachek MV, De Andrade JP, Weigel RJ. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through SUMOylation of transcription factors. *Cancer Res*, 2015, 75: 11-5
- [41] Zhong Z, Zhou F, Wang D, et al. Expression of KLF9 in pancreatic cancer and its effects on the invasion, migration, apoptosis, cell cycle distribution, and proliferation of pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*, 2018, 40: 3852-60
- [42] Yin X, Li X, Feng G, et al. LINC00565 enhances proliferative ability in endometrial carcinoma by downregulating KLF9. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 6181-9
- [43] Yan X, Zhang H, Ke J, et al. Progesterone receptor inhibits the proliferation and invasion of endometrial cancer cells by up regulating Krüppel-like factor 9. *Transl Cancer Res*, 2020, 9: 2220-30
- [44] Korani M, Fallah S, Tehranian A, et al. The evaluation of the FOXO1, KLF9 and YT521 genes expression in human endometrial cancer. *Clin Lab*, 2013, 59: 483-9
- [45] Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 69: 95-107
- [46] Viola L, Londero AP, Bertozzi S, et al. Prognostic role of Krüppel-like factors 5, 9, and 11 in endometrial endometrioid cancer. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26: 2265-72
- [47] Simmons CD, Pabona JM, Heard ME, et al. Krüppel-like factor 9 loss-of-expression in human endometrial carcinoma links altered expression of growth-regulatory genes with aberrant proliferative response to estrogen. *Biol Reprod*, 2011, 85: 378-85
- [48] Lei Y, Huang Y, Lin J, et al. Mxi1 participates in the progression of lung cancer via the microRNA-300/KLF9/GADD34 axis. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 425
- [49] Fang QY, Deng QF, Luo J, et al. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 2548-56
- [50] Han X, Tang Y, Dai Y, et al. MiR-889 promotes cell growth in human non-small cell lung cancer by regulating KLF9. *Gene*, 2019, 699: 94-101