

# 转录激活因子3在肿瘤中的研究进展

王少霞<sup>1,2</sup>, 高婷<sup>1</sup>, 王菲<sup>2</sup>, 赵泉<sup>2\*</sup>, 陈娇娇<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>烟台大学药学院, 山东 烟台

<sup>2</sup>烟台毓璜顶医院药学部, 山东 烟台

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月2日

## 摘要

转录激活因子3 (ATF3)属于ATF/环AMP反应元件结合(ATF/CREB)转录因子家族的成员, 是一种应激诱导转录因子, 在调节代谢、免疫和肿瘤发生中起着至关重要的作用。近几年, 大量研究表明, ATF3在癌症的发生、发展、治疗和预后中发挥着关键作用, 并且随着细胞类型和所处环境的不同, 发挥着促癌或抑癌两种作用。本文详细阐述了ATF3在乳腺癌、前列腺癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中的调节作用, 为其在肿瘤领域的深入研究及应用提供理论基础。

## 关键词

转录激活因子3, 肿瘤, 信号通路, 作用机制

# Research Progress of Activating Transcription Factor 3 in Tumors

Shaoxia Wang<sup>1,2</sup>, Tin Gao<sup>1</sup>, Fei Wang<sup>2</sup>, Quan Zhao<sup>2\*</sup>, Jiaojiao Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Yantai University, Yantai Shandong

<sup>2</sup>Pharmaceutical Research Office, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: Feb. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 25<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Activating transcription factor 3 (ATF3) is a member of the ATF/cyclic AMP response element binding (ATF/CREB) transcription factor family. It's a stress-induced transcription factor that plays a vital role in regulating metabolism, immunity and tumorigenesis. In recent years, a large number of studies have shown that ATF3 plays a key role in the occurrence, development, treatment and

\*通讯作者。

文章引用: 王少霞, 高婷, 王菲, 赵泉, 陈娇娇. 转录激活因子3在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 2918-2925. DOI: 10.12677/acm.2023.133413

prognosis of cancer. ATF3 can promote or inhibit cancer depending on cell type and environment. In this paper, the role of ATF3 in breast cancer, prostate cancer, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer and other malignant tumors is reviewed, which will provide a theoretical basis for the deeper research and application in the field of cancer.

## Keywords

Activating Transcription Factor 3, Tumor, Signal Pathway, Mechanism of Action

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肿瘤是一类严重危害人类健康的复杂性疾病，致死率极高且极难治疗。《2020 全球癌症报告》显示 [1]，全球新发恶性肿瘤 1929 万例、死亡病例 996 万例，发病率和死亡率一直呈上升趋势。肿瘤的发病机制较为复杂，是个体基因与环境相互作用，经过多阶段进程形成的结果。因此，深入探索肿瘤发病机制，寻找疾病治疗的潜在靶点，是改善抗肿瘤治疗现状的重要策略。

近年来，随着分子生物学的发展与进步，大量实验表明，转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 的异常表达在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用 [2]。ATF3 是一种适应性反应基因，体内外均可被一系列损伤性应激信号诱导表达。目前，ATF3 在肿瘤细胞发生发展过程中的作用机制还存在一定争议 [3]。本文对近年来国内外 ATF3 在肿瘤中作用的最新研究进展进行归纳、整理，并根据 ATF3 在不同肿瘤中的作用机制和相关信号通路调节进行了分类综述。

## 2. ATF3 的结构与功能

ATF3 最早在经十四烷酰佛波醇乙酸酯处理后的 HeLa 细胞中分离得到，是转录因子 ATF/cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding, ATF/CREB)家族的一员，该家族成员富含碱性亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZIP) 结构，通过与体内的共同 DNA 序列“TGACGTCA”结合从而对基因的转录起调控作用 [4]。ATF3 基因由 A、B、C、E 4 个外显子组成，编码生成的蛋白质含有 181 个氨基酸，分子量为 22 kDa。目前已从不同的细胞系中验证出 5 种 ATF3 的可变剪接体，分别是 ATF3 $\Delta$ zip、ATF3 $\Delta$ zip2 (ATF3 $\Delta$ zip2a, ATF3 $\Delta$ zip2b)、ATF3 $\Delta$ zip2c、ATF3 $\Delta$ zip3 和 ATF3b，除 ATF3b 外，其他具有缺陷亮氨酸拉链结构域的同工型不能形成二聚体与 DNA 结合 [3]。ATF3 已被证明可与其他含有 bZIP 结构的蛋白结合形成同源二聚体或异源二聚体，作为转录的阻遏物或激活物发挥作用；还可以与 ATF/CERB 家族其他成员 (如 ATF2, c-Jun, JunB, 或 JunD) 结合形成异源二聚体，根据启动子和细胞状态发挥转录激活或抑制作用 [4]。

ATF3 是一种应激早期快反应基因，其在静息细胞内呈低浓度稳态表达，然而当细胞受到如缺血缺氧、活性氧、紫外线、DNA 损伤等应激刺激后，其表达迅速增加，同时调控相关靶基因的转录水平，引起一系列细胞生物学变化 [5] [6]。ATF3 不仅在应激反应中是个关键调控因子，还广泛参与了机体稳态维持、创伤愈合、细胞黏附、细胞凋亡、肿瘤形成等生理和病理过程，尤其在肿瘤的进展过程中的作用机制更为复杂。

### 3. ATF3 与肿瘤

随着近年来对 ATF3 的不断深入研究,大量研究表明,ATF3 在肿瘤的发生与发展过程中发挥着关键作用。然而,ATF3 在细胞转录调控中的作用机制是极其复杂的,以信号类型和细胞类型依赖性方式起作用,随着细胞类型和所处环境的不同,发挥着促癌或抑癌两种截然不同的作用[7]。

#### 3.1. ATF3 与乳腺癌

Yin 等[8]研究结果显示,ATF3 促进了未转化的 MCF10A 人乳腺上皮细胞的凋亡,却保护了 MCF10CA1a 细胞(MCF10A 的恶性衍生物)免受应激诱导的细胞周期停滞,并增强了该细胞的运动性,该结果证实了 ATF3 在乳腺癌发展中具有二分化作用。随后,Yin 等[9]进一步研究发现,ATF3 在 MCF10CA1a 细胞中被转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )诱导,同时 ATF3 上调了 TGF- $\beta$  基因自身的表达,形成了 TGF- $\beta$  信号传导的正反馈回路。此外,ATF3 的高表达导致 MCF10CA1a 细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)分子标志物的表达发生改变(E-cadherin 表达下调,N-cadherin、vimentin 和 FN 的表达上调)、CD44<sup>high</sup>/CD24<sup>low</sup> 细胞群的比例增加以及肿瘤的形成。Rohini 等[10]也在 MDA-MB231 人乳腺癌细胞中发现,ATF3 在 TGF- $\beta$ 1 的持续刺激下稳定高表达,并且能与 Smad4 相互作用形成复合物,激活侵袭性基因基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13)的表达,从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移。然而,用 siRNA 技术敲除 Smad4 后,MDA-MB231 细胞中 ATF3 的表达下调,MMP-13 的活性也被抑制,表明靶向 Smad4 可以降低 ATF3 的表达和稳定性,延缓乳腺癌的进展。

另有研究发现[11],在乳腺上皮细胞中 ATF3 过表达可通过激活典型 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路诱导乳腺癌的形成。在 ATF3 转基因小鼠(BK5.ATF3 小鼠)的乳腺肿瘤中,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的下游靶基因(包括 CCND1, Jun, Axin2 和 Dkk4)、通路中发挥作用的配体(包括 Wnt3、Wnt3a、Wnt7b 和 Wnt5a)以及 ATF3 的两个已知转录靶点 Snai1 和 Snai2 的表达均被上调。当利用 siRNA 敲除 ATF3 的表达后,观察到 Wnt7b、Snai2 和 Jun 的表达显著降低,表明这些基因可能是 ATF3 在小鼠乳腺癌细胞中发挥促癌作用的直接转录靶点。

然而,Li 等[12]发现在 MDA-MB-231 和 MDA-MB-435 人乳腺癌细胞中,ATF3 和 ADP-糖基化样因子 4C (ADP-ribosylation factor-like 4C, ARL4C)的表达水平明显下降。研究表明 ATF3 是 ARL4C 表达的转录调节因子,ATF3 能与 MDA-MB-231 和 MDA-MB-435 细胞中的 ARL4C 启动子结合,增强 ARL4C 启动子的活性。此外,ATF3 的表达受高甲基化的负调控,ATF3 的去甲基化刺激了 ATF3 的表达,进一步促进了 ARL4C 的转录,而 ARL4C 过表达可以抑制肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭。因此,ATF3/ARL4C 轴可能是乳腺癌治疗的潜在靶点[12][13]。

#### 3.2. ATF3 与前列腺癌

ATF3 在前列腺癌中可能也发挥着双重作用。有研究表明,ATF3 作为促癌基因,参与了前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Pelzer 等[14]在经 pCMV-ATF3 转染的 DU-145 人前列腺癌细胞中观察到,G1 期的细胞数减少,而 S 期的细胞数却明显增加,这表明 ATF3 的过表达促进了细胞由 G1 期到 S 期的转换,从而诱导了细胞增殖。Wang 等[15]也发现,ATF3 的过表达会增加 PC3 和 DU-145(两种雄激素非依赖性前列腺癌细胞)的增殖,但 SUMO 化修饰后的 ATF3 激活 CCND1/2 (细胞周期 G1/S 转换的前提)的能力降低,从而抑制这两种前列腺癌细胞的增殖。Bandyopadhyay 等[16]通过对前列腺癌标本的免疫组织化学分析发现,ATF3 的表达与分化相关基因 Drg-1 (differentiation-related gene-1)的表达呈负相关,而与前列腺癌细胞的转移呈正相关。Drg-1 作为前列腺癌的转移抑制因子,能抑制 ATF3 启动子的活性,通过下调 ATF3 在 mRNA 和蛋白水平的表达抑制前列腺癌细胞的转移和侵袭能力。

当然, ATF3 也被证实是诱导前列腺癌细胞凋亡的关键因子。Huang 等[17]发现, 在应激条件下(如星形孢菌素暴露和叠氮化钠诱导的缺氧), ATF3 的表达被上调, 同时抑癌基因 Kruppel 样因子 6 (KLF6)在 ATF3 的介导下诱导 PC3 细胞凋亡。此外, 一些具有抗癌活性的化合物也可以通过靶向 ATF3 诱导细胞凋亡。依地福新是一种人工合成的抗肿瘤醚酯类药物, 可以破坏与细胞生存有关的众多信号转导途径(如 ERK1/2、p38 MAPK、PKB/AKT 等信号通路), 选择性地诱导肿瘤细胞凋亡[18]。之前的研究已表明[13], ATF3 的表达可能受到雄激素的调节。随后 Udayakumar 等[19]发现, 依地福新能显著增强雄激素依赖性前列腺癌细胞对雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)的反应, 从而抑制肿瘤细胞增殖并促进细胞凋亡。具体机制是, 依地福新联合 ADT 可使 AKT 的活性呈剂量依赖性下降, 并通过诱导 ATF3 的表达抑制雄激素受体(androgen receptor, AR)的转录活性。此外, 也有研究[18] [20]证实了 ATF3 是一种雄激素信号抑制因子。ATF3 可以通过其亮氨酸拉链结构直接与雄激素的 DNA 结合区和受体结合区结合, 防止雄激素与其受体结合, 进而抑制雄激素介导的信号转导通路。体外实验显示, ATF3 表达缺失导致雄激素依赖性基因转录增加以及前列腺癌细胞体外增殖能力增强; 同时在 ATF3 基因敲除的小鼠前列腺中, 前列腺上皮细胞增殖活性增加。以上结果均表明, 靶向调控 ATF3 的表达可能是一种治疗前列腺癌的新方法。

### 3.3. ATF3 与肝细胞癌

在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生过程中, ATF3 扮演着抑癌基因的角色。Li 等[21]发现, ATF3 在 HCC 中表达水平很低, 其中未被包膜侵犯的 HCC 患者体内 ATF3 的表达高于被侵犯组。随后该课题组又通过构建慢病毒(LV)-ATF3-EGFP 过表达载体来评估 ATF3 对 HepG2 人肝癌细胞增殖、迁移、凋亡和细胞周期进程的影响[22]。结果显示, 过表达 ATF3 的细胞表现出较弱的生长活力, 细胞增殖减慢, 凋亡速度加快, 周期进程减慢( $P < 0.05$ ); 细胞迁移虽然无明显变化( $P > 0.05$ ), 但也有逐渐减少的趋势, 说明高水平的 ATF3 能抑制 HCC 的发展。Chen 等[23]通过研究也证实, ATF3 的高表达能抑制 HCC 细胞系(SK-Hep1、Li-7、MHCC-LM3 和 MHCC-97H 细胞)的增殖和迁移。其中, 半胱氨酸丰富血管生成诱导因子 61 (cysteine rich angiogenic inducer 61, CYR61)参与了 ATF3 的转录调控过程, 且二者的表达水平呈正相关, 表明 ATF3 通过靶向调控 CYR61 抑制 HCC 的转移生长, 对 ATF3 表达的干预有望成为一种预防和治疗人类 HCC 的新方法。

有研究表明 ATF3 在 HCC 治疗过程中对药物的疗效也有一定影响。早期, Germain 等[24]发现顺铂的细胞毒性作用是通过激活 ATF3 信号转导途径实现的。这一结论随后被 Shen 等[25]证实, 调控睾丸核受体 4 (testicular orphan receptor 4, TR4)-ATF3 信号转导途径可以增强顺铂的抗肿瘤疗效, 从而更好地抑制 HCC 进展。机制剖析显示, 可能是 TR4 通过与位于其 5'启动子区域的 ATF3-TR4RE 序列结合, 从而上调 ATF3 在肝细胞中的表达。氯硝柳胺(一种抗肠蠕虫药)被发现在白血病、结肠癌、胶质瘤等不同肿瘤类型中均表现出抗肿瘤作用[26]。Weng 等[27]的研究揭示了氯硝柳胺在 HCC 中的抗肿瘤新机制。氯硝柳胺可激活蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK), 并上调其下游基因 ATF3、ATF4、CCAAT/增强子结合蛋白-同源蛋白(CHOP)的表达, 抑制肿瘤细胞活性并诱导凋亡。沉默 ATF3 后, 氯硝柳胺的抗肿瘤活性明显降低, 表明 ATF3 在氯硝柳胺诱导的 HCC 细胞内质网应激活化和细胞凋亡中发挥着关键作用。

此外, Li 等[28]通过公共数据库研究 ATF3 的表达在 HCC 患者中的预后价值, 发现 ATF3 表达水平在 HCC 中下调, 且与患者临床特征相关, 表现出较低的总生存期和无病生存期, 证实了该基因在 HCC 中充当肿瘤抑制因子。更重要的是, 研究还发现低水平表达的 ATF3 也与索拉非尼治疗后较低的总生存期和无进展生存期相关, 提示 ATF3 可能是 HCC 预后的生物标志物, 可用于评估 HCC 的治疗效果。



### 3.4. ATF3 与结直肠癌

ATF3 在结直肠癌中的作用机制较为复杂且存在争议。据报道[29], 在 HCT116 人结直肠癌中, ATF3 的表达明显低于其在周围非癌组织中的表达, 并且阻断热休克蛋白 90 (Hsp90)可以诱导 ATF3 的表达。采用 shRNA 下调 ATF3 的表达能促进肿瘤细胞的生长和转移, 表明 ATF3 通过 Hsp90 的诱导对结肠癌起到抑制作用。在此基础上, Inoue 等[30]研究发现, ATF3 是 HCT116 细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的直接转录靶基因,  $\beta$ -catenin 通过与 ATF3 基因近端启动子的 TCF4 元件结合从而激活 ATF3 的表达, 并在结肠癌进程中发挥负调节作用, 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。袁明等[31]也通过体外实验表明, ATF3 的过表达抑制了 HCT116 细胞中的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活以及 EMT, 进而抑制结直肠癌细胞的增殖和转移。由于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是人结直肠癌中经常发生突变的信号通路之一[32], 加速肿瘤细胞的进展, 因此 ATF3 可能成为结直肠癌治疗和预防的候选生物标志物和目标。

另有证据表明, 一些植物化学物质通过上调 ATF3 的表达在结肠癌中发挥抗肿瘤作用。柚皮素 (naringenin, NAR)是在葡萄柚中发现的一种具有抗肿瘤活性的黄酮类化合物。Song 等[33]研究发现, NAR 通过激活 p38 依赖的 ATF3 诱导人结肠癌细胞凋亡。NAR 激活了人结肠癌细胞系(如 HCT116、SW480、LoVo 和 HT-29)中 ATF3 在蛋白质和 mRNA 水平的表达, 使 ATF3 启动子的活性增加, 但抑制 p38 后却阻断了 NAR 介导的 ATF3 表达、启动子活性以及细胞凋亡。蔓荆子的主要成分木脂素通过活性氧的积累引发人结直肠癌细胞凋亡[34], 其在体内通过转录调控 ATF3 的表达, 随后抑制作为抗凋亡蛋白的 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)的表达, 从而诱导人结直肠癌细胞的凋亡[35]。

相反, ATF3 在结直肠癌中也可能作为促癌基因发挥作用。Wu 等[36]实验发现, ATF3 的过表达促进了 HT29 和 CaCO2 结直肠癌细胞在体外的迁移和侵袭; 而两种细胞的异种移植实验结果显示, ATF3 的低表达减弱了皮下肿瘤的生长、并抑制了 CD31(+)新生血管的形成和肝转移。

### 3.5. ATF3 与舌鳞状细胞癌

ATF3 在舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)中同样发挥着关键作用。研究发现[37], 与非癌组织相比, ATF3 的表达在 TSCC 组织和细胞系中显著上调, 而这与低水平的 miR-488 密切相关。荧光素酶报告基因分析显示, miR-488 的引入不仅降低了其潜在靶基因 ATF3 的表达并且降低了 TSCC 细胞侵袭和 EMT 能力。Hu 等[38]表明, 环状 RNA circ\_0001742 作为竞争性内源性 RNA, 通过其下游靶点 miR-431-5p 下调 ATF3 的表达, 对 TSCC 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 发挥抑制作用, 并诱导细胞凋亡。这些研究均表明, ATF3 可能促进 TSCC 的进展。

然而, Xu 等[39]的研究却得出截然相反的结果, 他们发现 ATF3 通过其下游靶标干扰素诱导蛋白 6 (IFI6)和干扰素诱导蛋白 27(IFI27)的负调控在 TSCC 中发挥抗肿瘤作用, 这种差异可能是由于肿瘤细胞所处的环境造成的, 表明 ATF3 在 TSCC 中的作用也是相当复杂的。

### 3.6. ATF3 与其他肿瘤

Huang 等[40]发现, ATF3 的过表达可以抑制 SGC-7901 和 MGC-803 人胃癌细胞的增殖、集落形成、迁移和侵袭, 减弱肿瘤球的形成、细胞干性, 以及降低 EMT 标志物(Twist1、Snai1、Slug 和 CD44)的表达, 还能抑制小鼠异种移植模型中肿瘤的发生。Wang 等[41]发现 ATF3 通过抑制其相互作用蛋白 JunB (具有致癌作用)的转录和翻译, 抑制子宫内膜癌的增殖和侵袭, 增加细胞凋亡。另有研究发现[42], ATF3 在霍奇金淋巴瘤的 HRS 细胞中高表达, 利用 siRNA 选择性地敲除 ATF3, 结果显示 ATF3 的下调抑制了霍奇金细胞的增殖, 并显著降低了细胞活力。此外, Guenzle 等[43]研究表明, ATF3 还可以通过参与基质金属蛋白酶及其组织抑制剂的调节来降低人类胶质母细胞瘤的迁移能力。

## 4. 总结与展望

总之, ATF3 作为一种适应性反应基因, 被证实于乳腺癌、前列腺癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、舌鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤中异常表达, 影响肿瘤细胞的活力, 促进或抑制肿瘤的发生和发展。由于肿瘤环境的复杂性及 ATF3 作用机制的多样性, 其作为转录激活剂还是抑制剂不能一概而论。但是, 相信随着对 ATF3 在不同肿瘤中的作用及其信号转导途径的深入研究, 不仅可以更清晰地认识 ATF3, 还可通过合理调控 ATF3, 为各类肿瘤的发生、发展、治疗及预后提供新的思路。

## 基金项目

烟台毓璜顶医院青年科研启动基金项目。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Zhou, H., Gou, H., Zong, J., *et al.* (2014) ATF3 Regulates Multiple Targets and May Play a Dual Role in Cardiac Hypertrophy and Injury. *International Journal of Cardiology*, **174**, 838-839. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.160>
- [3] Rea, D. (2015) Management of Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Annals of Hematology*, **94**, S149-S158. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2318-y>
- [4] Hai, T.W., Liu, F., Coukos, W.J., *et al.* (1989) Transcription Factor ATF cDNA Clones: An Extensive Family of Leucine Zipper Proteins Able to Selectively Form DNA-Binding Heterodimers. *Genes & Development*, **3**, 2083-2090. <https://doi.org/10.1101/gad.3.12b.2083>
- [5] Hai, T., Wolford, C.C. and Chang, Y.S. (2010) ATF3, a Hub of the Cellular Adaptive-Response Network, in the Pathogenesis of Diseases: Is Modulation of Inflammation a Unifying Component? *Gene Expression*, **15**, 1-11. <https://doi.org/10.3727/105221610X12819686555015>
- [6] Rohini, M., Haritha, M.A. and Selvamuruganel, N. (2018) Role of Activating Transcription Factor 3 and Its Interacting Proteins under Physiological and Pathological Conditions. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 310-317. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.107>
- [7] Thompson, M.R., Xu, D. and Williams, B.R. (2009) ATF3 Transcription Factor and Its Emerging Roles in Immunity and Cancer. *Molecular Medicine (Berl)*, **87**, 1053-1060. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0520-x>
- [8] Yin, X., Dewille, J.W. and Hai, T. (2008) A Potential Dichotomous Role of ATF3, an Adaptive-Response Gene, in Cancer Development. *Oncogene*, **27**, 2118-2127. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210861>
- [9] Yin, X., Wolford, C.C., Chang, Y.S., *et al.* (2010) ATF3, an Adaptive-Response Gene, Enhances TGF {beta} Signaling and Cancer-Initiating Cell Features in Breast Cancer Cells. *Journal of Cell Science*, **123**, 3558-3565. <https://doi.org/10.1242/jcs.064915>
- [10] Rohini, M., Arumugam, B., Vairamani, M., *et al.* (2019) Stimulation of ATF3 Interaction with Smad4 via TGF- $\beta$ 1 for Matrix Metalloproteinase 13 Gene Activation in Human Breast Cancer Cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, **134**, 954-961. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.062>
- [11] Yan, L., Della, L., Powell, K.L., *et al.* (2011) Activation of the Canonical Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in ATF3-Induced Mammary Tumors. *PLOS ONE*, **6**, e16515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016515>
- [12] Li, L., Sun, R.M. and Jiang, G.Q. (2020) ATF3 Demethylation Promotes the Transcription of ARL4C, Which Acts as a Tumor Suppressor in Human Breast Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 3467-3476. <https://doi.org/10.2147/OTT.S243632>
- [13] Muller, H.M., Widschwendter, A., Fiegl, H., *et al.* (2003) DNA Methylation in Serum of Breast Cancer Patients: An Independent Prognostic Marker. *Cancer Research*, **63**, 7641-7645.
- [14] Pelzer, A.E., Bektic, J., Haag, P., *et al.* (2006) The Expression of Transcription Factor Activating Transcription Factor 3 in the Human Prostate and Its Regulation by Androgen in Prostate Cancer. *Urology*, **175**, 1517-1522. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00651-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00651-8)
- [15] Wang, C.M. and Yang, W.H. (2013) Loss of SUMOylation on ATF3 Inhibits Proliferation of Prostate Cancer Cells by Modulating CCND1/2 Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 8367-8380.

- <https://doi.org/10.3390/ijms14048367>
- [16] Bandyopadhyay, S., Wang, Y., Zhan, R., *et al.* (2006) The Tumor Metastasis Suppressor Gene Drg-1 Down-Regulates the Expression of Activating Transcription Factor 3 in Prostate Cancer. *Cancer Research*, **66**, 11983-11990. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0943>
- [17] Huang, X., Li, X. and Guo, B. (2008) KLF6 Induces Apoptosis in Prostate Cancer Cells through Up-Regulation of ATF3. *Biological Chemistry*, **283**, 29795-29801. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802515200>
- [18] Mollinedo, F. and Gajate, C. (2021) Mitochondrial Targeting Involving Cholesterol-Rich Lipid Rafts in the Mechanism of Action of the Antitumor Ether Lipid and Alkylphospholipid Analog Edelfosine. *Pharmaceutics*, **13**, 763. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050763>
- [19] Udayakumar, T.S., Stoyanova, R., Shareef, M.M., *et al.* (2016) Edelfosine Promotes Apoptosis in Androgen-Deprived Prostate Tumors by Increasing ATF3 and Inhibiting Androgen Receptor Activity. *Molecular Cancer Therapeutics*, **15**, 1353-1363. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0332>
- [20] Wang, H., Jiang, M., Cui, H., *et al.* (2012) The Stress Response Mediator ATF3 Represses Androgen Signaling by Binding the Androgen Receptor. *Molecular and Cellular Biology*, **32**, 3190-3202. <https://doi.org/10.1128/MCB.00159-12>
- [21] Li, X., Zang, S., Yu, Z., *et al.* (2014) Low Expression of Activating Transcription Factor 3 in Human Hepatocellular Carcinoma and Its Clinicopathological Significance. *Pathology Research and Practice*, **210**, 477-481. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.03.013>
- [22] Li, X., Zang, S., Cheng, H., *et al.* (2019) Overexpression of Activating Transcription Factor 3 Exerts Suppressive Effects in HepG2 Cells. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 869-876. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9707>
- [23] Chen, C., Ge, C., Liu, Z., *et al.* (2018) ATF3 Inhibits the Tumorigenesis and Progression of Hepatocellular Carcinoma Cells via Upregulation of CYR61 Expression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 263. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0919-8>
- [24] Germain, C., Niknejad, N., Ma, L., *et al.* (2010) Cisplatin Induces Cytotoxicity through the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways and Activating Transcription Factor 3. *Neoplasia*, **12**, 527-538. <https://doi.org/10.1593/neo.92048>
- [25] Shen, J., Lin, H., Li, G., *et al.* (2016) TR4 Nuclear Receptor Enhances the Cisplatin Chemo-Sensitivity via Altering the ATF3 Expression to Better Suppress HCC Cell Growth. *Oncotarget*, **7**, 32088-32099. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8525>
- [26] Xiang, D., Yuan, Y., Chen, L., *et al.* (2015) Niclosamide, an Anti-Helminthic Molecule, Downregulates the Retroviral Oncoprotein Tax and Pro-Survival Bcl-2 Proteins in HTLV-1-Transformed T Lymphocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **464**, 221-228. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.120>
- [27] Weng, S., Zhou, L., Deng, Q., *et al.* (2016) Niclosamide Induced Cell Apoptosis via Upregulation of ATF3 and Activation of PERK in Hepatocellular Carcinoma Cells. *BMC Gastroenterology*, **16**, 25. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0442-3>
- [28] Li, L., Song, S., Fang, X., *et al.* (2021) Role of ATF3 as a Prognostic Biomarker and Correlation of ATF3 Expression with Macrophage Infiltration in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Medical Genomics*, **14**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-00852-4>
- [29] Hackl, C., Lang, S.A., Moser, C., *et al.* (2010) Activating Transcription Factor-3 (ATF3) Functions as a Tumor Suppressor in Colon Cancer and Is Up-Regulated upon Heat-Shock Protein 90 (Hsp90) Inhibition. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 668. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-668>
- [30] Inoue, M., Uchida, Y., Edagawa, M., *et al.* (2018) The Stress Response Gene ATF3 Is a Direct Target of the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway and Inhibits the Invasion and Migration of HCT116 Human Colorectal Cancer Cells. *PLOS ONE*, **13**, e0194160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194160>
- [31] 袁明, 张永盟, 张姗姗, 等. ATF3 在结肠癌组织中表达及其对 HCT116 细胞增殖和迁移影响机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(2): 106-111.
- [32] Bian, J., Dannappel, M., Wan, C., *et al.* (2020) Transcriptional Regulation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in Colorectal Cancer. *Cells*, **9**, 2125. <https://doi.org/10.3390/cells9092125>
- [33] Song, H.M., Park, G.H., Eo, H.J., *et al.* (2016) Naringenin-Mediated ATF3 Expression Contributes to Apoptosis in Human Colon Cancer. *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*, **24**, 140-146. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.109>
- [34] Qu, L., Liu, F.X., Cao, X.C., *et al.* (2014) Activation of the Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1/c-Jun N-Terminal Kinase Pathway Is Involved in the Casticin-Induced Apoptosis of Colon Cancer Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **8**, 1494-1500. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1934>
- [35] Song, H.M., Park, G.H., Koo, J.S., *et al.* (2017) Vitex Rotundifolia Fruit Extract Induces Apoptosis through the

- Downregulation of ATF3-Mediated Bcl-2 Expression in Human Colorectal Cancer Cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, **45**, 901-915. <https://doi.org/10.1142/S0192415X17500483>
- [36] Wu, Z.Y., Wei, Z.M., Sun, S.J., *et al.* (2014) Activating Transcription Factor 3 Promotes Colon Cancer Metastasis. *Tumor Biology*, **35**, 8329-8334. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2044-4>
- [37] Shi, B., Yan, W., Liu, G., *et al.* (2018) MicroRNA-488 Inhibits Tongue Squamous Carcinoma Cell Invasion and EMT by Directly Targeting ATF3. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **23**, 28. <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0094-0>
- [38] Hu, Y.T., Li, X.X. and Zeng, L.W. (2019) Circ\_0001742 Promotes Tongue Squamous Cell Carcinoma Progression via miR-431-5p/ATF3 Axis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 10300-10312.
- [39] Xu, L., Zu, T., Li, T., *et al.* (2021) ATF3 Downmodulates Its New Targets IFI6 and IFI27 to Suppress the Growth and Migration of Tongue Squamous Cell Carcinoma Cells. *PLOS Genetics*, **17**, e1009283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009283>
- [40] Huang, C., Chen, R., Zheng, F., *et al.* (2021) Inhibitory Role of ATF3 in Gastric Cancer Progression through Regulating Cell EMT and Stemness. *Cancer Cell International*, **21**, 127. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01828-9>
- [41] Wang, F., Li, J., Wang, H., *et al.* (2020) Activating Transcription Factor 3 Inhibits Endometrial Carcinoma Aggressiveness via JunB Suppression. *International Journal of Oncology*, **57**, 707-720. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5084>
- [42] Janz, M., Hummel, M., Truss, M., *et al.* (2006) Classical Hodgkin Lymphoma Is Characterized by High Constitutive Expression of Activating Transcription Factor 3 (ATF3), Which Promotes Viability of Hodgkin/Reed-Sternberg Cells. *Blood*, **107**, 2536-2539. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2694>
- [43] Guenzle, J., Wolf, L., Garrelfs, N.W., *et al.* (2017) ATF3 Reduces Migration Capacity by Regulation of Matrix Metalloproteinases via NFκB and STAT3 Inhibition in Glioblastoma. *Cell Death Discovery*, **3**, Article No. 17006. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.6>