

FOXK1在恶性肿瘤中的研究进展

马 娇, 张易青*, 郑小影, 赵慧珍

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月3日; 录用日期: 2023年6月28日; 发布日期: 2023年7月5日

摘 要

FOX转录因子家族参与调节细胞分化、细胞周期控制、胚胎发育、新陈代谢等多种相关的生物过程, 其家族成员FOXK1基因调节广泛的生物过程, 参与了前列腺癌、肝癌、胃癌及结直肠癌等多种恶性肿瘤的进展, 参与肿瘤细胞增殖、存活、分化、抑制凋亡、细胞周期转变、DNA损伤和抗病毒。本综述主要总结了FOXK1在不同恶性肿瘤中的作用及机制, 为癌症患者的靶向精准治疗及预测预后提供参考。

关键词

FOXK1, 结直肠癌, 胃癌, 文献综述

Research Progress of FOXK1 in Malignant Tumors

Jiao Ma, Yiqing Zhang*, Xiaoying Zheng, Huizhen Zhao

Clinical Medical College of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 3rd, 2023; accepted: Jun. 28th, 2023; published: Jul. 5th, 2023

Abstract

The FOX transcription factor family is involved in regulating cell differentiation, cell cycle control, embryonic development, metabolism and other related biological processes. Members of the family FOXK1 genes regulate a wide range of biological processes, participate in the progression of prostate cancer, liver cancer, gastric cancer and colorectal cancer and other malignant tumors, and participate in tumor cell proliferation, survival, differentiation, inhibition of apoptosis, cell cycle transformation, DNA damage and antivirus. This review mainly summarizes the role and mechanism of FOXK1 in different malignant tumors, and provides a reference for targeted and

*通讯作者。

accurate treatment of tumor patients and prediction of prognosis.

Keywords

FOXK1, Colorectal Cancer, Gastric Cancer, Literature Review

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

恶性肿瘤是一种慢性发展且致命的疾病，目前仍是全世界主要死亡原因之一。肿瘤的发生、发展是一个多生物学机制共同参与的复杂过程，涉及到遗传、基因、蛋白质、转录等多路径的异常改变。随着当前对其发病机制、分子机理的不断深入研究，恶性肿瘤的诊疗已经取得了长足的进步，特别是在精准治疗、免疫治疗及提示预后等方面，比如结直肠癌分子检测 RAS 突变型患者的预后较野生型更差[1]，但仍有部分肿瘤患者缺少合适的提示预后的生物标志物及临床治疗靶点的蛋白[2]。本文就 FOX 蛋白及其家族成员 FOXK1 因子在恶性肿瘤中的激活及作用机制做一综述，以期对肿瘤的诊断、治疗及预后提供参

2. FOX 蛋白及其家族

2.1. FOX 蛋白

叉头框蛋白(Forkhead box, FOX)转录因子作为人类最大的基因家族之一，在肿瘤中起着关键作用。其最初是在果蝇中发现的，基因的破坏导致了 FOX 表型。转录因子 FOX 超家族至少包括 49 个成员，是进化上保守的转录调节因子家族，特征在于其 DNA 结合域，已被证明可以参与调节细胞分化、细胞周期控制、胚胎发育、新陈代谢等多种相关的生物过程。因此，FOX 蛋白功能的丧失或激活可以改变细胞命运并促进肿瘤的发生发展，其可以通过募集辅助因子或抑制因子(主要是组蛋白去乙酰化酶)来激活和抑制基因表达，从而促进肿瘤代谢、增殖、迁移和侵袭[3] [4]。

2.2. FOX 蛋白家族在恶性肿瘤中的作用

不同的 FOX 转录因子通过激活或抑制其靶基因发挥复杂的作用。比如，FOXH 和 FOXK 是致癌的，而一些 FOX 基因具有肿瘤抑制作用，包括 FOXL 和 FOXD3。而有一些 FOX 蛋白(如 FOXJ、FOXO 和 FOXO3)的功能可能不同或相互矛盾，这主要取决于肿瘤的类型[5]。有研究显示，FOXOs 的失调通过影响多种细胞过程参与胃癌进展，包括增殖、凋亡、侵袭、转移、细胞周期进展、致癌以及对化疗药物的耐药性[6]。也有报道称，在乳腺癌中，FOXC2 是由 TGF- β 信号通路的激活诱导的，这说明 TGF- β 信号传导可能是主要的 FOXC2 调节机制之一[7]。而在肝细胞肝癌中，FOXC2 的高表达与肝硬化的进展显著相关，TGF- β /Smad 信号的激活很可能是重要的关键调节因子，TGF- β 抑制剂抑制肝纤维化，因此 TGF- β 信号诱导的肝硬化可能导致肝细胞肝癌高表达 FOXC2 并具有侵袭性表型[8]。研究发现 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 通路促进了肿瘤中(包括卵巢癌)的 FOXM1 激活，而 FOXM1 通过持续的增殖信号传导、DNA 修复及复制、化疗耐药性、肿瘤干性、基因组不稳定以及改变细胞代谢等促进卵巢癌迁移和侵袭[9]。最近，有研究发现这个家族的成员是先驱因子，因为他们能够结合核小体 DNA 并解开染色质，从而揭示

DNA 结合基序, 以结合其他转录因子, 并随后调节基因表达[10]。除了这一系列的分子和细胞功能作用外, 该家族还调节细胞周期动力学。FOXK1 已被证明是调节肿瘤细胞增殖的重要调控因子。

3. FOXK1 在恶性肿瘤中的作用

FOX 转录因子家族的成员 FOXK1 基因定位于人染色体 7q22.1, 由 733 个氨基酸组成[11]。FOXK1 最初被命名为 MNF (肌细胞核因子), 基于小鼠胚胎发生过程中肌源性谱系的限制性表达模式, 并在 Williams 的实验室中被发现[12]。FOXK1 包含两个高度保守结构域, 一个 DNA 结合域和一个 fox 相关域 (FHA), 前者主要与 DNA 的直接相互作用有关, 而 FHA 结构域则介导其与其他蛋白质的相互作用, 并调节细胞周期动力学。FOXK1 通过这两个结合域介导与其他蛋白的相互作用, 进而调控细胞功能。FOXK1 做为重要的转录因子, 调节广泛的生物过程, 参与肿瘤细胞增殖、存活、分化、抑制凋亡、细胞周期转变、DNA 损伤和抗病毒[13], 其表达的增加与前列腺癌、胰腺癌、肝癌、胃癌及结直肠癌等多种恶性肿瘤的进展相关。

3.1. FOXK1 与胃癌

EMT 是上皮细胞分化为间充质的过程, 由肿瘤微环境中的各种信号诱导, 包括 TGF- β 1 (转化生长因子- β 1), 广泛存在于恶性肿瘤的侵袭和转移中。FOXK1 通过刺激 Vimentin 表达和诱导稳定的 FOXK1 转染细胞中 E-钙粘蛋白的损失, 充当潜在的 EMT 诱导剂。而在 GC 细胞中发现 FOXK1 与 vimentin 的表达呈正相关, 这两种蛋白的较高表达水平与分化、淋巴结转移、AJCC 分期和预后较差显著相关[14]。此外, 有研究发现 TGF- β 1 刺激了 FOXK1 的表达, 而 FOXK1 敲低则减慢了 TGF- β 诱导的 EMT。由此推断, 在胃癌(GC)中, FOXK1 在 TGF- β 1 诱导的 EMT 中充当共刺激剂, FOXK1 过表达增强了 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭[15]。同样的, 也有团队[16]发现 GC 细胞中的 miR-646 缺乏可能是 EMT 进展的重要贡献者, 从而促进 GC 细胞的迁移和侵袭, 免疫荧光染色显示 miR-646 过表达逆转了 TGF- β 1 介导的 Vimentin 上调和 E-钙粘蛋白, 因此推测 miR-646 抑制了 TGF- β 处理的胃癌细胞中的 EMT。而他们又证实 FOXK1 是 miR-646 的直接下游靶标, miR-646 的缺乏导致 FOXK1 表达的上调, MiR-646 调节体内 GC 细胞中 FOXK1 介导的增殖, 因此 miR-646 通过靶向 FOXK1 抑制 GC 细胞增殖和 EMT 进程。同样的, miR-1294 也被发现通过靶向 FOXK1 缓解了 GC 中的 EMT 过程[17]。自噬与肿瘤发生密切相关, 有报道称诱导自噬可以抑制肿瘤增殖、侵袭和迁移, 且 PI3K/AKT 途径最近被证明是自噬的负调节因子, 有研究结果支持了 FOXK1 在胃癌的背景下通过 PI3K/AKT/mTOR 通路作为自噬抑制因子发挥作用的观点, 证实 FOXK1 敲低促进了 GC 细胞的自噬[18]。总之, FOXK1 是一种有助于 GC 发展的转录因子, 能够调节 GC 细胞的增殖、侵袭及转移。

3.2. FOXK1 与肝癌

现今普遍认为能量代谢的改变是解释肿瘤细胞快速增殖、转移和化疗耐药的重要机制, 也就是肿瘤细胞的有氧糖酵解。因此, 针对肿瘤细胞有氧糖酵解这一关键信号的研究, 为恶性肿瘤的治疗及干预提供了理想的靶点[19]。肝癌细胞同样如此, 有学者[20]发现 FOXK1 在肝癌细胞系中的 mRNA 和蛋白水平上调。通过 si-FOXK1 基因表达下调可降低肝癌细胞株 SMMC7721 和 HepG2 细胞的存活率。FOXK1 基因敲除可抑制肝癌细胞对葡萄糖的摄取和乳酸的产生, 并抑制 HK2 的表达, 提示 FOXK1 基因敲除可减少肝癌细胞株的糖酵解。同时, 该团队也发现 Akt 和 mTOR 的抑制剂抑制了肝癌细胞的活力, 减少了葡萄糖消耗和乳酸的产生, 同时抑制了 HK2 的表达, 意味着 Akt/mTOR 信号通路的抑制可能是通过抑制肝癌细胞的糖酵解来抑制细胞的存活。此外, 也有研究者[21]通过试验发现 CIRC-PRKCI 的过表达也增加

了葡萄糖和乳酸的水平, 而 FOXC1 的敲除则降低了葡萄糖和乳酸的水平。下调 CIRC-PRKCI 可降低血糖和乳酸水平, 这一作用可被 FOXC1 过表达所逆转。这些研究结果提示 CIRC-PRKCI 可能通过海绵化 miR-1294 和 miR-186-5p 上调 FOXC1 的表达水平来促进肝癌细胞的存活、迁移、侵袭和糖酵解, 因此 CIRC-PRKCI 可能成为治疗肝癌的新靶点。而 MIR-144-3p/FOXC1 轴通过影响肝癌细胞的有氧糖酵解过程而抑制肝癌的恶性进展, 其有望成为肝癌治疗的潜在靶点[22]。并且, Cao [23]等人通过试验发现 FOXC1 的高表达与肝癌的进展呈正相关, 提示其可能成为肝癌患者预后的新生标志物。总之, FOXC1 及其通路上的分子、蛋白可能成为肝癌治疗的新靶点, 为肝癌患者的预后提供新的标志物, 为其治疗提供新的思路。

3.3. FOXC1 与前列腺癌

Chen [24]等人通过检测 FOXC1 在前列腺癌中的表达, 并检查其在前列腺癌细胞中的作用发现, 在人前列腺癌细胞系中, FOXC1 在 mRNA 和蛋白质水平上的表达显著上调。此外, FOXC1 的下调在体外明显抑制了前列腺癌细胞的增殖, 并减弱了体内异种移植模型中的肿瘤生长。同时, FOXC1 的敲低抑制了前列腺癌细胞的迁移和侵袭, 并通过上调 E-钙粘蛋白的表达以及下调前列腺癌细胞中 N-钙粘蛋白的表达来预防 EMT 表型。从机制上讲, 敲低 FOXC1 有效地下调了 PC-1 细胞中 β -catenin, c-myc 和细胞周期蛋白 D3 的表达水平。总体而言, 该结果表明, 敲低 FOXC1 至少部分通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制了前列腺癌的增殖和转移。有报道称 TFAP4 在多种肿瘤中异常表达, 并作为早期肿瘤诊断的标志物。因此, 有学者据此研究发现 TFAP4 增加了前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 这可能依赖于直接促进核易位和 β -catenin 的积累。这意味着 TFAP4-FOXC1/ β -catenin 轴可能是治疗前列腺癌的潜在靶点[25]。而在前列腺癌的化疗耐药性方面, 在前列腺癌紫杉醇(PTX)耐药的前列腺癌细胞中, TRPM2-AS 基因敲除加速了细胞的凋亡, 抑制了细胞的增殖、迁移、侵袭和对 PTX 的抗性。MIR-497-5P 与 TRPM2-AS 结合, 其抑制作用逆转了 TRPM2-AS 基因敲除对 PTX 耐药的前列腺癌细胞进程和 PTX 耐药性的影响。FOXC1 被确定为 miR-497-5p 的靶点, 在 PTX 耐药的前列腺癌细胞中, FOXC1 的过表达对 PTX 耐药的前列腺癌细胞的作用与 miR-497-5p 的抑制作用相似。因此, 可以说 TRPM2-AS 通过 miR-497-5p/FOXC1 轴抑制了 PTX 耐药的前列腺癌细胞的进展和 PTX 耐药[26]。总之, 上述结果很大程度提示了 FOXC1 可能是前列腺癌治疗及抗耐药性的潜在靶点。

3.4. FOXC1 与结直肠癌

同样的, 结直肠癌也受到 FOXC1 的调节, 从而促进肿瘤的发生。FOXC1 是一种细胞周期和生长调节剂, 可抑制结肠癌细胞的凋亡。下调 FOXC1 基因可以诱导结直肠癌细胞 G0/G1 期停滞, 抑制结直肠癌细胞生长, 促进细胞凋亡, 并增加细胞对 5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导的凋亡的敏感性[27]。RUFY3 在脑组织中高表达, 并在神经元发育中发挥作用。有学者探究了 RUFY3 及 FOXC1 在结直肠癌组织中的表达及其两者的相关性。发现 RUFY3 在结直肠癌中的表达比在正常人结肠细胞系中的表达上调, RUFY3 抑制了锚定非依赖性细胞肿瘤的发生。RUFY3 能够诱导 8 种主要癌基因表达上调, 其中 RUFY3 在结直肠癌中与 FOXC1 在物理上相互作用, 两者的表达模式呈正相关, 且与肿瘤进展有关, 代表其可能是结直肠癌患者总体生存的显著预测因子。SiRNA 介导的 FOXC1 在 RUFY3 过表达细胞中的抑制逆转了上皮-间质转化和转移表型。而 FOXC1 通过原位移植促进 RUFY3 介导的转移。这些发现提示 RUFY3-FOXC1 轴可能促进结直肠癌的发生和发展[28]。同样的, 有学者团队研究发现 CCDC43 和 FOXC1 在结直肠癌中的表达呈正相关, FOXC1 能够直接与人 CCDC43 基因启动子结合并激活。此外, CCDC43 在 FOXC1 介导的 EMT 和体内外转移中是必需的。因此可以推断 CCDC43 促进了 EMT, 并且是 FOXC1 在结直肠癌

细胞中的直接转录靶点[29]。与正常结肠组织相比,结直肠癌组织中 FOXK1、miR-32 和 TMEM245 的表达显著升高, PTEN 的表达显著降低,且两两之间的表达呈正相关。将 FOXK1 基因敲除导致 miR-32 和 TMEM245 表达降低, PTEN 表达增加,而 FOXK1 过表达则相反。过表达的 FOXK1 在体外通过刺激增殖和减少凋亡促进了结直肠癌的恶性表型,而 FOXK1 的缺失抑制了这种恶性,发现 miR-32 抑制剂能够部分逆转 FOXK1 的作用。芯片和双荧光素酶报告实验结果表明, FOXK1 与 TMEM245/miR-32 启动子直接结合。因此, FOXK1-miR-32-PTEN 信号轴可能在结直肠癌的发生和发展中起重要作用[30]。此外, miR-16-5p 能够靶向 FOXK1 阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制结直肠癌细胞血管生成和增殖[31]。总之, FOXK1 的高表达促进了结直肠癌的发生发展,其有望成为结直肠癌潜在的治疗靶点。

3.5. FOXK1 在其他恶性肿瘤中的作用

FOXK1 在人胆囊癌组织中的表达水平升高,并与肝转移增加、组织分化不良、TNM 分期晚期和总生存期缩短相关。下调 FOXK1 表达可抑制 GBC 细胞的增殖和转移。此外, AKT 特异性抑制剂 MK-2206 可消除 FOXK1 高表达的 GBC 细胞与对照细胞之间的增殖和转移差异,提示 FOXK1 的促肿瘤作用可能部分与激活 Akt/mTOR 信号通路有关。FOXK1 通过激活 AKT/mTOR 信号通路促进胆囊癌的增殖和转移[32]。有学者团队发现 FOXK1 在乳腺癌组织和细胞系中同样表达上调。FOXK1 通过调节乳腺癌的 EMT 过程促进细胞迁移和侵袭。同时,该团队也发现 miR-365-3p 位于 FOXK1 的上游,因此可以说明 miR-365-3p-FOXK1 轴在乳腺癌进展中发挥关键作用[33]。同样的, FOXK1 通过调节结缔组织生长因子表达促进了乳头状甲状腺癌细胞的生长[34],且其通过调节 p21 的表达促进细胞周期并且提高了细胞增殖能力,从而促进卵巢癌的侵袭及转移[35]。以上结论说明 FOXK1 可能成为这几种恶性肿瘤的新型潜在治疗靶点。

4. 总结与展望

总之, FOXK1 已被证实是干细胞群体和肿瘤中细胞增殖、静止、分化以及调控多种生理病理过程的重要调节因子。以上研究证明了在胃癌、肝癌、结直肠癌等各类实体肿瘤中, FOXK1 的失调、激活与过表达很大程度对肿瘤的发生、发展及转移起到促进或抑制作用,而且其在多种肿瘤中存在差异性表达,并基本阐述了 FOXK1 的表达和活性的调控机制,这为恶性肿瘤的精准治疗提供了潜在的治疗靶点。但对于 FOXK1 及其所在通路的上下游蛋白仍需更深入的研究,进一步探究其在肿瘤中的调控机制,并有针对性的开发靶向药,为肿瘤患者提供更有效更精准的治疗。

参考文献

- [1] 邹佳运, 杨天瑶, 王颖. RAS 突变型转移性结直肠癌的精准治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(8): 820-824.
- [2] Cao, M., Li, H., Sun, D., et al. (2022) Current Cancer Burden in China: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 1121-1138. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231>
- [3] Yin, H., Fan, X., Zhang, Y., et al. (2022) An Integrated Study on the Differential Expression of the FOX Gene Family in Cancer and Their Response to Chemotherapy Drugs. *Genes*, **13**, Article No. 1754. <https://doi.org/10.3390/genes13101754>
- [4] Myatt, S.S. and Lam, E.W.-F. (2007) The Emerging Roles of Forkhead Box (Fox) Proteins in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 847-859. <https://doi.org/10.1038/nrc2223>
- [5] Yang, W., Chen, H., Ma, L., et al. (2022) A Comprehensive Analysis of the FOX Family for Predicting Kidney Renal Clear Cell Carcinoma Prognosis and the Oncogenic Role of FOXG1. *Aging*, **14**, 10107-10124. <https://doi.org/10.18632/aging.204448>
- [6] Liu, Y., Ao, X., Jia, Y., et al. (2022) The FOXO Family of Transcription Factors: Key Molecular Players in Gastric Cancer. *Journal of Molecular Medicine*, **100**, 997-1015. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02219-x>
- [7] Mani, S.A., Yang, J., Brooks, M., et al. (2007) Mesenchyme Forkhead 1 (FOXK2) Plays a Key Role in Metastasis and

- Is Associated with Aggressive Basal-Like Breast Cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 10069-10074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703900104>
- [8] Shimoda, Y., Ubukata, Y., Handa, T., *et al.* (2018) High Expression of Forkhead Box Protein C2 Is Associated with Aggressive Phenotypes and Poor Prognosis in Clinical Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 597. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4503-6>
- [9] Liu, C., Barger, C.J. and Karpf, A.R. (2021) FOXM1: A Multifunctional Oncoprotein and Emerging Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 3065. <https://doi.org/10.3390/cancers13123065>
- [10] Iwafuchi, M., Cuesta, I., Donahue, G., *et al.* (2020) Gene Network Transitions in Embryos Depend Upon Interactions between a Pioneer Transcription Factor and Core Histones. *Nature Genetics*, **52**, 418-427. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0591-8>
- [11] Katoh, M. and Katoh, M. (2004) Identification and Characterization of Human FOXK1 Gene in Silico. *International Journal of Molecular Medicine*, **14**, 127-132. <https://doi.org/10.3892/ijmm.14.1.127>
- [12] Bassel-Duby, R., Hernandez, M.D., Yang, Q., *et al.* (1994) Myocyte Nuclear Factor, a Novel Winged-Helix Transcription Factor under both Developmental and Neural Regulation in Striated Myocytes. *Molecular and Cellular Biology*, **14**, 4596-605. <https://doi.org/10.1128/mcb.14.7.4596-4605.1994>
- [13] Bowman, C.J., Ayer, D.E. and Dynlacht, B.D. (2014) Foxk Proteins Repress the Initiation of Starvation-Induced Atrophy and Autophagy Programs. *Nature Cell Biology*, **16**, 1202-1214. <https://doi.org/10.1038/ncb3062>
- [14] Zhang, H., Wu, X., Xiao, Y., *et al.* (2019) Coexpression of FOXK1 and Vimentin Promotes EMT, Migration, and Invasion in Gastric Cancer Cells. *Journal of Molecular Medicine*, **97**, 163-176. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1720-z>
- [15] Peng, Y., Zhang, P., Huang, X., *et al.* (2016) Direct Regulation of FOXK1 by C-Jun Promotes Proliferation, Invasion and Metastasis in Gastric Cancer Cells. *Cell Death & Disease*, **7**, e2480. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.225>
- [16] Zhang, P., Tang, W.M., Zhang, H., *et al.* (2017) MiR-646 Inhibited Cell Proliferation and EMT-Induced Metastasis by Targeting FOXK1 in Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **117**, 525-534. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.181>
- [17] Wang, Y., Liu, G., Sun, S. and Qin, J. (2020) miR-1294 Alleviates Epithelial-Mesenchymal Transition by Repressing FOXK1 in Gastric Cancer. *Genes Genomics*, **42**, 217-224. <https://doi.org/10.1007/s13258-019-00899-3>
- [18] Wang, Y., Qiu, W., Liu, N., *et al.* (2020) Forkhead Box K1 Regulates the Malignant Behavior of Gastric Cancer by Inhibiting Autophagy. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article No. 107. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.123>
- [19] Ganapathy-Kanniappan, S. and Geschwind, J.-F. (2013) Tumor Glycolysis as a Target for Cancer Therapy: Progress and Prospects. *Molecular Cancer*, **12**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-152>
- [20] Cui, H., Gao, Q., Zhang, L., Han, F. and Wang, L. (2018) Knockdown of FOXK1 Suppresses Liver Cancer Cell Viability by Inhibiting Glycolysis. *Life Sciences*, **213**, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.018>
- [21] Chen, W., Li, Y., Zhong, J. and Wen, G. (2021) Circ-PRKCI Targets miR-1294 and miR-186-5p by Downregulating FOXK1 Expression to Suppress Glycolysis in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 464. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12103>
- [22] Xing, B., Shen, C., Yang, Q., Wang, Z. and Tan, W. (2023) miR-144-3p Represses Hepatocellular Carcinoma Progression by Affecting Cell Aerobic Glycolysis via FOXK1. *International Journal of Experimental Pathology*, **104**, 117-127. <https://doi.org/10.1111/iep.12468>
- [23] Cao, H., Chu, X., Wang, Z., *et al.* (2019) High FOXK1 Expression Correlates with Poor Outcomes in Hepatocellular Carcinoma and Regulates Stemness of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Life Sciences*, **228**, 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.068>
- [24] Chen, F., Xiong, W., Dou, K. and Ran, Q. (2017) Knockdown of FOXK1 Suppresses Proliferation, Migration, and Invasion in Prostate Cancer Cells. *Oncology Research*, **25**, 1261-1267. <https://doi.org/10.3727/096504017X14871164924588>
- [25] Gu, Y., Jiang, J. and Liang, C. (2021) TFP4 Promotes the Growth of Prostate Cancer Cells by Upregulating FOXK1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1299. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10734>
- [26] Shi, T., Li, R., Duan, P., *et al.* (2022) TRPM2-AS Promotes Paclitaxel Resistance in Prostate Cancer by Regulating FOXK1 via Sponging miR-497-5p. *Drug Development Research*, **83**, 967-978. <https://doi.org/10.1002/ddr.21924>
- [27] Wu, Y., Xie, R., Liu, X., *et al.* (2016) Knockdown of FOXK1 Alone or in Combination with Apoptosis-Inducing 5-FU Inhibits Cell Growth in Colorectal Cancer. *Oncology Reports*, **36**, 2151-2159. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5041>
- [28] Xie, R., Wang, J., Liu, X., *et al.* (2017) RUFY3 Interaction with FOXK1 Promotes Invasion and Metastasis in Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 3709. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04011-1>
- [29] Wang, J., Liu, G., Liu, M., *et al.* (2018) The FOXK1-CCDC43 Axis Promotes the Invasion and Metastasis of Colorectal Cancer Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **51**, 2547-2563. <https://doi.org/10.1159/000495924>

-
- [30] Wu, W., Chen, Y., Ye, S., *et al.* (2021) Transcription Factor Forkhead Box K1 Regulates miR-32 Expression and Enhances Cell Proliferation in Colorectal Cancer. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 407. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12668>
- [31] Huang, X., Xu, X., Ke, H., *et al.* (2022) MicroRNA-16-5p Suppresses Cell Proliferation and Angiogenesis in Colorectal Cancer by Negatively Regulating Forkhead Box K1 to Block the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *European Journal of Histochemistry*, **66**, Article No. 3333. <https://doi.org/10.4081/ejh.2022.3333>
- [32] Ma, W.C., Wang, J.H., Yu, Y., *et al.* (2020) FOXK1 Promotes Proliferation and Metastasis of Gallbladder Cancer by Activating AKT/mTOR Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 545. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00545>
- [33] Gao, F. and Tian, J. (2020) FOXK1, Regulated by miR-365-3p, Promotes Cell Growth and EMT Indicates Unfavorable Prognosis in Breast Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 623-634. <https://doi.org/10.2147/OTT.S212702>
- [34] Xu, H., Liu, Y., Liu, Z., Wang, X. and Lu, X. (2021) Forkhead Box K1 Facilitates Growth of Papillary Thyroid Carcinoma Cells by Regulating Connective Tissue Growth Factor Expression. *Human Cell*, **34**, 457-467. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00450-7>
- [35] Li, L., Gong, M., Zhao, Y., Zhao, X. and Li, Q. (2017) FOXK1 Facilitates Cell Proliferation through Regulating the Expression of p21, and Promotes Metastasis in Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **8**, 70441-70451. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19713>