

EIF4EBP1在肿瘤中的研究进展

刘梦帆*, 毛睿#

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘要

本综述探讨了EIF4EBP1基因在肿瘤研究中的进展, 强调了其在多种肿瘤类型中的表达模式、功能作用以及作为潜在治疗靶点的重要性。EIF4EBP1, 作为mTOR信号通路的关键调控因子, 参与调控蛋白质合成和细胞生长。研究表明, EIF4EBP1在肾细胞癌、肝细胞癌、卵巢癌、子宫内膜癌和食管鳞癌等多种肿瘤中表现出不同的表达水平和生物学功能, 其异常表达与肿瘤的发展和预后密切相关。在信号通路方面, EIF4EBP1与mTOR、AKT等通路的相互作用在肿瘤增殖、转移、凋亡逃逸和药物抗性中扮演着关键角色。此外, EIF4EBP1还通过其他信号通路如PI3K/AKT/mTOR、EGFR等影响肿瘤的发生和发展。这些发现为肿瘤的诊断、预后评估和治疗提供了新的视角。在治疗策略方面, 综述讨论了针对EIF4EBP1的多种潜在治疗方法, 包括mTOR抑制剂、AKT抑制剂、基因治疗以及联合治疗策略。这些策略在实验室研究中显示出显著的抗肿瘤效果, 为未来的临床应用提供了希望。总之, EIF4EBP1作为一个多面性的调控因子, 在肿瘤研究中具有重要的研究价值。未来的研究需要进一步阐明其在肿瘤发展中的具体作用机制, 并探索其在临床治疗中的应用潜力。

关键词

EIF4EBP1, 肿瘤, 研究进展, 治疗靶点, mTOR信号通路

Research Progress of EIF4EBP1 in Tumors

Mengfan Liu*, Rui Mao#

Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

Abstract

This review discusses the progress of EIF4EBP1 gene research in tumor biology, emphasizing its

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘梦帆, 毛睿. EIF4EBP1 在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 909-915.

DOI: 10.12677/acm.2024.143790

expression patterns, functional roles, and importance as a potential therapeutic target in various types of cancer. EIF4EBP1, as a critical regulator in the mTOR signaling pathway, is involved in the regulation of protein synthesis and cell growth. Studies have shown that EIF4EBP1 exhibits different expression levels and biological functions in various cancers, including renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, ovarian cancer, endometrial cancer, and esophageal squamous cell carcinoma. Its abnormal expression is closely related to tumor development and prognosis. In terms of signaling pathways, the interaction of EIF4EBP1 with pathways such as mTOR and AKT plays a crucial role in tumor proliferation, metastasis, apoptosis evasion, and drug resistance. Additionally, EIF4EBP1 influences the occurrence and development of tumors through other signaling pathways, such as PI3K/AKT/mTOR and EGFR. These findings provide new perspectives for tumor diagnosis, prognosis assessment, and treatment. Regarding therapeutic strategies, the review discusses various potential treatments targeting EIF4EBP1, including mTOR inhibitors, AKT inhibitors, gene therapy, and combination therapy strategies. These approaches have shown significant anti-tumor effects in laboratory studies, offering hope for future clinical applications. In summary, EIF4EBP1, as a multifaceted regulatory factor, holds significant research value in tumor biology. Future studies are needed to further elucidate its specific roles in tumor development and explore its potential applications in clinical treatment.

Keywords

EIF4EBP1, Tumor, Research Progress, Therapeutic Target, mTOR Signaling Pathway

Copyright © 2024 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

在肿瘤学领域,对肿瘤细胞增殖、侵袭和转移机制的深入理解是开发有效治疗策略的关键。近年来,随着分子生物学和细胞生物学的不断深入,EIF4EBP1 基因作为调控蛋白质合成和细胞生长的重要因子,已有 700 余篇研究论文发表在 PUBMED 上,探讨了 EIF4EBP1 与肿瘤之间的关系,使其成为肿瘤研究的热点。EIF4EBP1,即 eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1,是 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)信号通路的关键下游效应分子,其表达在多种肿瘤中呈现异常,并与肿瘤的起始、进展和预后紧密相关。本综述旨在综合分析 EIF4EBP1 在不同肿瘤类型中的表达模式、功能作用,以及其在肿瘤诊断和治疗中的潜在应用。通过探讨 EIF4EBP1 与 mTOR、AKT 等信号通路的相互作用,本文揭示了其在肿瘤生物学中的多重角色,并讨论了针对 EIF4EBP1 的新型治疗策略,为未来的肿瘤治疗提供了新的视角和研究方向。

2. EIF4EBP1 在肿瘤发展中的双重作用与治疗潜力

EIF4EBP1 基因编码的蛋白质 EIF4EBP1 是一种关键的转录后调控因子,它在细胞中调控翻译起始和进程。它通过与 eIF4E (eukaryotic translation Initiation Factor 4E)结合,直接调节 mRNA 的翻译起始。在静止或能量受限状态下,4E-BP1 与 eIF4E 紧密结合,抑制翻译起始,而在细胞生长和增殖信号激活时,mTORC1 复合物通过磷酸化 4E-BP1,解除其对 eIF4E 的抑制,促进翻译起始,从而支持细胞生长和蛋白质合成。这一过程对于细胞对环境变化的响应和生理状态至关重要[1]。

在肿瘤学领域,EIF4EBP1 的功能尤其受到关注,因为它是 mTOR 信号通路的一个下游效应分子,这个通路在肿瘤细胞的生长和代谢中起着核心作用。

EIF4EBP1 在肿瘤发展中的作用呈现出复杂性,它既可以作为肿瘤抑制因子,也可能促进肿瘤的进展。在某些情况下,EIF4EBP1 的表达水平上升,可能会抑制肿瘤的发生,而在其他情况下,它可能通过促进细胞增殖和生存来推动肿瘤的发展。例如,在肾细胞癌中,EIF4EBP1 的表达增加与 miR-125a-5p 的相互作用有关[2],这种相互作用可能促进肿瘤的进展。而在肝细胞癌中[3],一种名为小檗碱(Berberine)的化合物能够抑制 mTOR 的活性,导致 EIF4EBP1 的去磷酸化和活性增加,促进其与 eIF4E 的结合,从而抑制 Cap 依赖性翻译来减少 β -连环蛋白的表达;并且敲除 4E-BP1 和 4E-BP2 可以显著减弱小檗碱诱导的 β -连环蛋白水平降低和下游基因表达的抑制,以及细胞死亡进而影响 HCC 细胞的生存。这表明 EIF4EBP1 可能是一个潜在的治疗靶点。

此外,EIF4EBP1 还在多种类型的肿瘤中表现出其重要的表达和功能,如卵巢癌[4]、子宫内膜癌[5]、食管鳞状细胞癌[6]等。这些发现表明,EIF4EBP1 可能在不同的肿瘤类型中发挥着不同的作用具体作用可能取决于肿瘤的微环境、细胞类型以及与其他信号路径之间的相互影响。

鉴于 EIF4EBP1 在肿瘤发展中的多样性,开发新的诊断标志物和治疗策略对研究其调控机制在不同肿瘤中的作用具有重要意义。通过深入了解 EIF4EBP1 对肿瘤细胞的生物学行为有何影响,科学家们或许能够研制出有关该蛋白的靶向治疗药物,为患者提供更有效的治疗。同时,EIF4EBP1 的表达水平也可能成为实施个性化医疗的有力指标,对肿瘤的患者预后进行预测。

3. EIF4EBP1 相关信号通路在肿瘤中的作用

3.1. mTOR 信号通路

mTOR (mammalian Target of Rapamycin)是一个能够调控细胞的生长、增殖和代谢的重要信号通路。在肿瘤发生和发展过程中,其承担着关键的作用。EIF4EBP1 (Eukaryotic translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1)是 mTOR 信号通路的一个关键调节因子,它参与调节蛋白质合成过程中的翻译起始复合物的组装。

研究表明,EIF4EBP1 对 mTOR 信号通路的调控在不同类型的肿瘤中具有重要作用。例如,在宫颈癌中,EIF4EBP1 的过表达促进了细胞的增殖和迁移,同时预后较差[7]。在三阴性乳腺癌中,EIF4EBP1 的激活与细胞周期的调控和凋亡逃逸有关,而 mTOR 抑制剂与 EGFR 抑制剂的联用能够显著提高治疗效果[8]。此外,在人骨髓样甲状腺癌细胞中,mTOR 信号通路与 EIF4EBP1 的相互作用参与了细胞凋亡的调控,该通路的抑制可能成为治疗甲状腺癌的潜在靶点[9]。

研究还发现,对于胃癌,mTOR 信号通路与 EIF4EBP1 的关系对于癌症的发展和抗药性起着重要作用[10],激活的 mTOR 通路通过影响 4E-BP1 的磷酸化状态,促进 eIF4E 与 eIF4G 的结合,增强 FOXD1 蛋白的翻译,从而推动胃癌细胞的增殖、迁移,并提高对顺铂的耐药性。H19 是一种长链非编码 RNA,研究发现,H19 通过干扰 EIF4EBP1 与 Raptor 的结合,抑制了 mTORC1 信号通路的激活,从而抑制了垂体瘤细胞的生长和肿瘤的进展[11]。此外,mTORC1 信号通路在胃癌组织中的表达也与肿瘤的浸润和转移有关[12]。

总的来说,EIF4EBP1 作为 mTOR 信号通路的调节因子,在肿瘤生物学行为中发挥着重要的作用。该信号传导途径的异常激活与肿瘤细胞的生长、扩散、逃避凋亡以及对治疗药物产生抵抗等过程紧密相关。因此,深入研究 EIF4EBP1 在 mTOR 信号通路中的角色以及其对肿瘤生物学行为的影响,对于癌症治疗策略的制定和患者预后评估,这一点具有关键的临床价值。

3.2. AKT 信号通路

EIF4EBP1 作为 mTOR 信号通路的下游效应分子,在肿瘤中的作用已经得到广泛研究。然而,除了

mTOR 信号通路之外, AKT 信号通路也是 EIF4EBP1 调控肿瘤发生发展的重要机制之一。

AKT 信号通路是细胞内磷酸肌醇信号传导通路的重要组成部分, 通过在多个细胞过程中发挥作用, 如细胞生长、增殖、存活和凋亡等。AKT 在活化后会磷酸化多个底物蛋白, 从而调控细胞内多个信号通路的活性。在肿瘤中, AKT 信号通路的异常活化常与肿瘤的发生和发展密切相关。

研究发现, EIF4EBP1 通过 AKT 信号通路影响肿瘤细胞的增殖和生存。一个研究表明, AKT 信号通路激活可以抑制 EIF4EBP1 的翻译抑制活性, 进而促进肿瘤细胞的生长和增殖[5]。此外, 另一个研究发现, 在食道鳞状细胞癌(ESCC)中, 一个小核糖核酸(snoRNA) SNORD12B 可以与 AKT 的抑制剂 PP-1 α 相互作用, 并将 PP-1 α 从细胞质重新定位到细胞核, 从而激活了 AKT-mTOR-4EBP1 信号通路, 并促进了 ESCC 细胞的增殖和转移[6]。

此外, AKT 信号通路对肿瘤的发生和发展还通过调节 EIF4EBP1 的磷酸化状态来影响。在急性胰腺炎模型中的研究中发现, AKT1 的活性降低会导致腺泡细胞的增殖减少, 并加剧腺泡向导管细胞的转化(Acinar-to-Ductal Metaplasia, ADM)的形成, 这两个过程是胰腺炎发展的重要环节。在这个过程中, EIF4EBP1 的表达也受到调控[13]。

综上所述, EIF4EBP1 通过 AKT 信号通路在肿瘤中发挥重要作用。AKT 信号通路的活化可以促进 EIF4EBP1 的翻译活性, 从而增加肿瘤细胞的增殖和生存能力。另外, 通过调控 EIF4EBP1 的翻译抑制活性和磷酸化状态, AKT 信号通路还可以影响肿瘤细胞的转化和肿瘤进展。因此, 通过干扰 AKT 信号通路来调控 EIF4EBP1 的活性, 可能成为治疗肿瘤的一种新策略。

3.3. 其他相关信号通路

EIF4EBP1 通过其他信号通路如 PI3K/AKT/mTOR、EGFR 等在肿瘤中发挥重要作用。在胃癌中, 研究发现长链非编码 RNA (lncRNA) FOXD1-AS1 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进胃癌的进展和耐药性[10]。FOXD1-AS1 的上调增加了胃癌细胞对顺铂的耐药性, 并通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进 FOXD1 蛋白的翻译。FOXD1-AS1 通过 eIF4G-eIF4E-eIF4A 转译复合物促进 FOXD1 蛋白的翻译, 并通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 通过释放磷酸化的 4E-BP1 蛋白, 增强 eIF4E 与 eIF4G 的相互作用, 从而增强 FOXD1 蛋白的翻译[10]。

在食管鳞状细胞癌中, 小核糖核酸(snoRNA) SNORD12B 的上调促进了食管鳞状细胞癌的增殖、迁移、侵袭和转移, 通过影响 PP-1 α 的核定位激活了 AKT-mTOR-4EBP1 信号通路[6]。SNORD12B 与 PP-1 α 相互作用, 抑制了 14-3-3 ζ 与 PP-1 α 的结合, 将 PP-1 α 从细胞质定位到细胞核, 导致细胞核中的 PP-1 α 被固定, 细胞质中的 AKT 磷酸化加强, 从而激活 AKT-mTOR-4EBP1 信号通路[6]。

在肾透明细胞癌中, 通过生物信息学方法构建的预测风险模型发现, EIF4EBP1 与 ERBB 信号通路相关基因共同参与了肾透明细胞癌的发生和发展[14]。EIF4EBP1 是这个预测风险模型的一个关键基因, 它在肾透明细胞癌中的高表达与预后不良相关。该研究还发现, EIF4EBP1 的表达与肿瘤的大小、分期、转移等临床病理特征相关, 提示 EIF4EBP1 在肾透明细胞癌中的重要作用[14]。

在子宫内膜癌中, 研究发现长链非编码 RNA (lncRNA)激素受体活化剂(SRRA)通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进子宫内膜癌的进展[15]。SRRA 与 eIF4E 结合, 增加了 EIF4EBP1 的表达和 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性, 进而促进子宫内膜癌细胞的增殖、迁移和侵袭[15]。

综上所述, EIF4EBP1 通过 PI3K/AKT/MTOR、EGFR 等其他信号途径在肿瘤中发挥着重要的作用。这些研究为了解 EIF4EBP1 的生物学功能及其在肿瘤发生和发展过程中所扮演的角色提供了重要的线索, 并为今后的肿瘤治疗提供了新的思路和目标。

4. EIF4EBP1 在肿瘤诊断和预后中的潜在价值

EIF4EBP1 是一种参与细胞转录和翻译过程的重要调控蛋白, 对多种肿瘤起关键作用。它与肿瘤的发生、发展和预后有很大的关系, 因此, 把 EIF4EBP1 作为一个生物标记应用在肿瘤诊断和预后评估中有光明的前景。

一项研究通过挖掘 circRNA 微阵列数据, 发现 circCHST15 (hsa_circ_0020303)在肾透明细胞肾癌(ccRCC)中高表达, 并与恶性临床病理特征呈正相关。此外, circCHST15 的高表达也与 ccRCC 患者的总生存期和无进展生存期呈负相关, 同时影响 ccRCC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 显示出其在 ccRCC 中的重要作用[2]。

在卵巢癌研究中, p-4EBP1 (EIF4EBP1 的活化形式)被发现与患者的总生存期和无进展生存期呈负相关。p-4EBP1 的高表达独立预测了卵巢癌患者的预后, 并且可以作为卵巢癌患者的潜在生物标志物以及治疗决策的依据[4]。

此外, 另一项研究使用高通量 RNA-seq 数据从 TCGA 数据库中分析了清除细胞肾癌(ccRCC)中的差异表达的自噬相关基因(DEARGs)。他们发现 9 个 DEARGs 的高/低表达与 ccRCC 患者的总生存期和无病生存期相关, 并且这些 DEARGs 的表达还能准确区分健康个体和 ccRCC 患者, 显示其作为 ccRCC 的潜在诊断标志物的潜力。此外, 这些 DEARGs 的表达还与 ccRCC 细胞系对某些药物的敏感性相关, 进一步表明这些基因在 ccRCC 治疗中的潜在作用[16]。

综上所述, EIF4EBP1 具有重要的应用前景, 可作为肿瘤诊断和预后的潜在生物标记。它与患者的预后密切相关, 表现在肾透明细胞的肾癌和卵巢癌中。此外, 清除细胞肾癌的潜在诊断和预后标志物, 以及治疗的靶点, 也可能是 EIF4EBP1 的相关基因。未来研究可进一步验证 EIF4EBP1 在肿瘤中的生物学功能及其相关基因, 并对其在临床的潜力进行评估。

5. 针对 EIF4EBP1 的肿瘤治疗策略

EIF4EBP1 基因在多种肿瘤中的异常表达与肿瘤的发生和发展密切相关。因此, 探索针对 EIF4EBP1 的潜在治疗方法成为研究热点, 包括小分子抑制剂、靶向药物和基因治疗等。

近年来, 许多研究针对 EIF4EBP1 的治疗策略已经取得了一定的进展。一项研究使用了 mTOR 抑制剂 everolimus 和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 gefitinib 联合治疗三阴性乳腺癌(TNBC)细胞, 并取得了显著的抗肿瘤效果[8]。这项研究发现, everolimus 和 gefitinib 的联合治疗在 PTEN-mutant CAL-51 细胞中诱导了协同的生长抑制作用, 并且显著降低了 4E-BP1 的活化水平。另外, 联合治疗还显著抑制了细胞周期进程并增加了细胞凋亡。这表明针对 mTOR 和 EGFR 的联合抑制可能是治疗携带 PI3K 激活突变的 TNBC 的有效方法。

另一项研究探索了利用二甲双胍(metformin)和吡格列酮(pioglitazone)联合治疗无法切除的甲状腺髓样癌(ATC)的潜力[9]。研究结果显示, 该联合治疗药物对两个 ATC 细胞系 SW1736 和 C643 具有显著的抗肿瘤活性。此外, 联合治疗还显著下调了多个与细胞周期和肿瘤抑制相关的基因的表达。这表明 metformin 和 pioglitazone 的联合治疗可能通过调节 mTOR 信号通路和细胞凋亡途径来抑制 ATC 的生长和进展。

除了药物治疗, 基因治疗也被探索作为治疗 EIF4EBP1 异常表达的肿瘤的一种策略。一项研究发现, 通过抑制短型泌乳素受体(PRLR_SF)可以诱导子宫癌细胞的 FOXO3a/EIF-4EBP1 介导的细胞死亡[17]。研究结果显示, PRLR_SF 在子宫癌中过度表达, 而 PRLR_SF 的抑制可以显著抑制子宫肿瘤的生长和发展。进一步的蛋白质分析揭示了基因治疗后的下游靶点, 揭示了 FOXO3a 和 EIF-4EBP1 在调节细胞死亡中的重要作用。

此外, 一项研究发现, 使用特定的抗氧化蛋白 Prx1 和 Grx3 抑制剂 frenolicin B 可通过抑制 mTORC1/4E-BP1 信号通路来诱导肿瘤细胞的抗肿瘤效应[18]。研究发现, frenolicin B 选择性地抑制了 Prx1 和 Grx3 的活性, 并导致细胞内谷胱甘肽水平降低、活性氧增加, 从而抑制了肿瘤细胞的生长。此外, frenolicin B 的使用还显著抑制了 mTORC1/4E-BP1 信号通路的活化。这项研究结果表明, frenolicin B 可以作为 Prx1 和 Grx3 的有效抑制剂, 同时强调了 4E-BP1 磷酸化状态作为肿瘤细胞对 ROS 类治疗反应的潜在预测标志。

综上所述, EIF4EBP1 具有重要的应用前景, 可作为肿瘤诊断和预后的潜在生物标记。它与患者的预后密切相关, 表现在肾透明细胞癌的肾癌和卵巢癌中。此外, 清除细胞肾癌的潜在诊断和预后标志物, 以及治疗的靶点, 也可能是 EIF4EBP1 的相关基因。未来研究可进一步验证 EIF4EBP1 在肿瘤中的生物学功能及其相关基因, 并对其在临床的潜力进行评估。

6. 总结

在本综述中, 我们深入探讨了 EIF4EBP1 基因在肿瘤研究中的重要作用, 揭示了 EIF4EBP1 基因在肿瘤发展中的多重作用, 以及其巨大的潜在治疗目标。EIF4EBP1 通过调控, mTOR、AKT 等关键信号通路, 对肿瘤细胞的增殖、凋亡、代谢等产生影响, 从而在多种不同类型的肿瘤中发挥至关重要的作用。此外, EIF4EBP1 的异常表达与肿瘤的侵袭性和预后密切相关, 可以成为潜在的生物标志物进行诊断和预后评估。虽然目前 EIF4EBP1 的研究进展显著, 但仍有不少未知的领域尚待探索。未来的研究需要进一步阐明 EIF4EBP1 在肿瘤增殖、凋亡、代谢等过程中的具体作用机制, 以及将其转化为有效的临床治疗策略。随着个性化医疗和精准治疗理念的不断发展, EIF4EBP1 有望成为肿瘤治疗领域的重要突破点, 为患者带来更有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Ma, X.M. and Blenis, J. (2009) Molecular Mechanisms of mTOR-Mediated Translational Control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **10**, 307-318. <https://doi.org/10.1038/nrm2672>
- [2] Gui, C.P., Liao, B., Luo, C.G., Chen, Y.H., Tan, L., Tang, Y.M., Li, J.Y., Hou, Y., Song, H.D., Lin, H.S., Xu, Q.H., Yao, G.S., Yao, H.H., Xi-Liu, Luo, J.H., Cao, J.Z. and Wei, J.H. (2021) circCHST15 Is a Novel Prognostic Biomarker That Promotes Clear Cell Renal Cell Carcinoma Cell Proliferation and Metastasis through the miR-125a-5p/EIF4EBP1 Axis. *Molecular cancer*, **20**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01449-w>
- [3] Vishnoi, K., Ke, R., Saini, K.S., Viswakarma, N., Nair, R.S., Das, S., Chen, Z., Rana, A. and Rana, B. (2021) Berberine Represses β -Catenin Translation Involving 4E-BPs in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Molecular Pharmacology*, **99**, 1-16. <https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000029>
- [4] Alabdullah, M.L., Ahmad, D.A., Moseley, P., Madhusudan, S., Chan, S. and Rakha, E. (2019) The mTOR Downstream Regulator (p-4EBP1) Is a Novel Independent Prognostic Marker in Ovarian Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **39**, 522-528. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1534091>
- [5] Xu, X., Kong, X., Liu, T., Zhou, L., Wu, J., Fu, J., Wang, Y., Zhu, M., Yao, S., Ding, Y., Ding, L., Li, R., Zhu, X., Tang, X., Zhang, Y., Yang, Q., Ling, J. and Zhou, H. (2019) Metastasis-Associated Protein 1, Modulated by miR-30c, Promotes Endometrial Cancer Progression through AKT/mTOR/4E-BP1 Pathway. *Gynecologic Oncology*, **154**, 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.005>
- [6] Tian, B., Liu, J., Zhang, N., Song, Y., Xu, Y., Xie, M., Wang, B., Hua, H., Shen, Y., Li, Y. and Yang, M. (2021) Oncogenic SNORD12B Activates the AKT-mTOR-4EBP1 Signaling in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Nucleus Partitioning of PP-1a. *Oncogene*, **40**, 3734-3747. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01809-2>
- [7] Tameire, F., Verginadis, I.I., Leli, N.M., Polte, C., Conn, C.S., Ojha, R., Salas Salinas, C., Chinga, F., Monroy, A.M., Fu, W., Wang, P., Kossenkov, A., Ye, J., Amaravadi, R.K., Ignatova, Z., Fuchs, S.Y., Diehl, J.A., Ruggero, D. and Koumenis, C. (2019) ATF4 Couples MYC-Dependent Translational Activity to Bioenergetic Demands during Tumour Progression. *Nature Cell Biology*, **21**, 889-899. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0347-9>
- [8] El Guerrab, A., Bamdad, M., Bignon, Y.J., Penault-Llorca, F. and Aubeil, C. (2020) Co-Targeting EGFR and mTOR

- with Gefitinib and Everolimus in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6367. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63310-2>
- [9] Ozdemir Kutbay, N., Biray Avci, C., SarerYurekli, B., Caliskan Kurt, C., Shademan, B., Gunduz, C. and Erdogan, M. (2020) Effects of Metformin and Pioglitazone Combination on Apoptosis and AMPK/mTOR Signaling Pathway in Human Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **34**, e22547. <https://doi.org/10.1002/jbt.22547>
- [10] Wu, Q., Ma, J., Wei, J., Meng, W., Wang, Y. and Shi, M. (2021) FOXD1-AS1 Regulates FOXD1 Translation and Promotes Gastric Cancer Progression and Chemoresistance by Activating the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Molecular Oncology*, **15**, 299-316. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12728>
- [11] Wu, Z.R., Yan, L., Liu, Y.T., Cao, L., Guo, Y.H., Zhang, Y., Yao, H., Cai, L., Shang, H.B., Rui, W.W., Yang, G., Zhang, X.B., Tang, H., Wang, Y., Huang, J.Y., Wei, Y.X., Zhao, W.G., Su, B. and Wu, Z.B. (2018) Inhibition of mTORC1 by lncRNA H19 via Disrupting 4E-BP1/Raptor Interaction in Pituitary Tumours. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4624. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06853-3>
- [12] Spirina, L.V., Avgustinovich, A.V., Afanas'ev, S.G., Kondakova, I.V., Volkov, M.Y., Dobrodeev, A.Y. and Boronkina, A. I. (2020) AKT/mTOR Signal Cascade and Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in Gastric Cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **170**, 75-78. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05007-0>
- [13] Chen, R., Malagola, E., Dietrich, M., Zuellig, R., Tschopp, O., Bombardo, M., Saponara, E., Reding, T., Myers, S., Hills, A.P., Graf, R. and Sonda, S. (2020) Akt1 Signalling Supports Acinar Proliferation and Limits Acinar-to-Ductal Metaplasia Formation upon Induction of Acute Pancreatitis. *The Journal of Pathology*, **250**, 42-54. <https://doi.org/10.1002/path.5348>
- [14] Wang, Z., Li, J., Zhang, P., Zhao, L., Huang, B., Xu, Y., Wu, G. and Xia, Q. (2022) The Role of ERBB Signaling Pathway-Related Genes in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma and Establishing a Prognostic Risk Assessment Model for Patients. *Frontiers in Genetics*, **13**, 862210. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.862210>
- [15] Park, S.A., Kim, L.K., Kim, Y.T., Heo, T.H. and Kim, H.J. (2020) Long Non-Coding RNA Steroid Receptor Activator Promotes the Progression of Endometrial Cancer via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 99-115. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35643>
- [16] Wan, B., Liu, B., Yu, G., Huang, Y. and Lv, C. (2019) Differentially Expressed Autophagy-Related Genes Are Potential Prognostic and Diagnostic Biomarkers in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Aging*, **11**, 9025-9042. <https://doi.org/10.18632/aging.102368>
- [17] Wen, Y., Wang, Y., Chelariu-Raicu, A., Stur, E., Liu, Y., Corvigno, S., Bartsch, F., Redfern, L., Zand, B., Kang, Y., Liu, J., Baggerly, K. and Sood, A. K. (2020) Blockade of the Short Form of Prolactin Receptor Induces FOXO3a/EIF-4EBP1-Mediated Cell Death in Uterine Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 1943-1954. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-1026>
- [18] Ye, Q., Zhang, Y., Cao, Y., Wang, X., Guo, Y., Chen, J., Horn, J., Ponomareva, L.V., Chaiswing, L., Shaaban, K.A., Wei, Q., Anderson, B.D., St Clair, D.K., Zhu, H., Leggas, M., Thorson, J.S. and She, Q.B. (2019) Frenolicin B Targets Peroxiredoxin 1 and Glutaredoxin 3 to Trigger ROS/4E-BP1-Mediated Antitumor Effects. *Cell Chemical Biology*, **26**, 366-377.e12. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.11.013>