

# 甲状腺乳头状癌组织中 E74 样 ETS 转录因子 3 表达上调的临床意义

李柳艳, 李建棣, 庞玉艳, 陈 罡, 危丹明

(广西医科大学第一附属医院病理科, 广西 南宁 530021)

**摘要:**目的 分析 E74 样 ETS 转录因子 3(ELF3)在甲状腺乳头状癌(PTC)中的异常表达及临床意义。方法 收集广西医科大学第一附属医院 9 例 PTC 样本,PTC 组织作为实验组,对应的癌旁组织作为对照组;从桂林泛谱生物技术有限公司购买 4 个组织芯片(THC481、THC961、THC1021 和 THC1501),其中包括 45 个非癌甲状腺组织和 136 个 PTC 组织,采用免疫组化检测 ELF3 蛋白表达水平。基于 GEO、TCGA 和 GTEx 数据库中与 PTC 相关的基因芯片和 RNA-seq 数据评估 ELF3 mRNA 表达,利用 cBioPortal 数据库查询 PTC 中 ELF3 的遗传改变,通过结合 ELF3 的靶基因、PTC 中上调的差异表达基因和 ELF3 共表达基因,进行富集分析以及蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析,探索 ELF3 在 PTC 中可能的信号通路和靶基因。结果 免疫组化结果显示,PTC 组织( $n=145$ )中 ELF3 蛋白表达显著高于癌旁组织( $n=54$ )( $P<0.001$ )。与蛋白质水平一致,与癌旁组织( $n=778$ )相比,PTC 组织( $n=1136$ )中的 ELF3 mRNA 表达上调,标准均数差为 0.44(95%CI:0.25-0.62, $P=0.019$ ),受试者工作特征曲线下面积为 0.68(95%CI:0.64-0.72)。来自 cBioPortal 的数据表明,6%的 PTC 病例存在 ELF3 基因改变。富集分析显示 ELF3 候选靶基因可能涉及信号转导、细胞黏着、凋亡过程等生物学过程,参与构成细胞质膜、膜、细胞溶质等细胞成分,并发挥与蛋白结合等分子功能。此外,观察到 ELF3 可能与细胞因子-细胞因子相互作用以及 MAPK 信号通路有关。通过构建 PPI 网络并结合 ChIP-seq 数据,获得 2 个 ELF3 潜在靶基因,即 FN1 和 ICAM1,且 ELF3 的表达与 FN1 和 ICAM1 呈较强的正相关性。结论 ELF3 的上调可能在 PTC 的发生发展中起重要作用,这些作用可能通过 ELF3 调控下游靶基因 FN1 和 ICAM1 来完成。

**关键词:** 甲状腺乳头状癌;ELF3;免疫组织化学;RNA-seq;基因芯片

中图分类号:R736.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2026.10.002

文章编号:1006-1959(2026)10-0010-12

## Clinical Significance of Upregulated Expression of E74-like ETS Transcription Factor 3 in Papillary Thyroid Carcinoma Tissue

LI Liuyan, LI Jiandi, PANG Yuyan, CHEN Gang, WEI Danming

(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

**Abstract:** Objective To analyze the abnormal expression and clinical significance of E74-like ETS transcription factor 3 (ELF3) in papillary thyroid carcinoma (PTC). Methods Nine PTC samples were collected from the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. The PTC tissues were used as the experimental group, and the corresponding adjacent tissues were used as the control group. Four tissue chips (THC481, THC961, THC1021 and THC1501) were purchased from Guilin Fanpu Biotech, Inc., including 45 non-cancerous thyroid tissues and 136 PTC tissues. The expression level of ELF3 protein was detected by immunohistochemistry. The expression of ELF3 mRNA was evaluated based on PTC-related gene chips and RNA-seq data in GEO, TCGA and GTEx databases. The cBioPortal database was used to query the genetic changes of ELF3 in PTC. By combining the target genes of ELF3, the up-regulated differentially expressed genes in PTC and the co-expressed genes of ELF3, enrichment analysis and protein-protein interaction (PPI) analysis were performed to explore the possible signaling pathways and target genes of ELF3 in PTC. Results Immunohistochemistry results showed that ELF3 protein expression in PTC tissues ( $n=145$ ) was significantly higher than that in adjacent non-cancerous tissues ( $n=54$ ) ( $P<0.001$ ). Consistent with the protein level, ELF3 mRNA expression was upregulated in PTC tissues ( $n=1136$ ) compared with adjacent non-cancerous tissues ( $n=778$ ), with a standardized mean difference of 0.44 (95%CI: 0.25-0.62,  $P=0.019$ ), and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.68 (95%CI: 0.64-0.72). Data from cBioPortal indicated that ELF3 gene alterations were present in 6% of PTC cases. Enrichment analysis revealed that the candidate target genes of ELF3 might be involved in biological processes such as signal transduction, cell adhesion, and apoptotic process, participate in cellular components including plasma membrane, membrane, and cytosol, and exert molecular functions such as protein binding. Furthermore, it was observed that ELF3 might be associated with cytokine-cytokine interactions and the MAPK signaling pathway. By constructing a PPI network combined with ChIP-seq data, two potential target genes of ELF3, namely FN1 and ICAM1,

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(编号:Z-A20220521)

作者简介:李柳艳(1996.2-),女,广西柳州人,硕士研究生,主要从事肿瘤病理分子机制研究

通讯作者:危丹明(1982.8-),女,广西南宁人,博士,副主任医师,主要从事肿瘤病理分子机制研究

were identified, and the expression of ELF3 showed a strong positive correlation with FN1 and ICAM1. Conclusion The up-regulation of ELF3 may play an important role in the occurrence and development of PTC, which may be achieved by ELF3 regulating downstream target genes FN1 and ICAM1.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; ELF3; Immunohistochemistry; RNA-sequencing; Gene chip

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤。最新的全球癌症数据显示,2022 年全球新增甲状腺癌病例 821 173 例,新增死亡病例 47 485 例。仅中国就有 466 000 例新发病例,占全球发病率一半以上<sup>[1]</sup>。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)约占甲状腺癌的 84%,是最常见的甲状腺恶性肿瘤类型<sup>[2]</sup>。PTC 五年相对生存率约为 98.5%,通常预后良好,尽管包括手术、放疗、左旋甲状腺素治疗和靶向治疗在内的治疗对甲状腺癌有效,但仍有一些患者因其侵袭性和转移性而导致预后不良,且有 25%~30%的 PTC 患者会因为复发而导致生存率显著降低<sup>[2-4]</sup>。目前 PTC 的发病分子机制仍未揭晓。E74 样 ETS 转录因子 3(E74-like ETS transcription factor 3, ELF3)是属于 ETS 转录家族的上皮特异性转录因子,参与正常组织中包括细胞分化/增殖、细胞周期调整、细胞凋亡和血管生成在内的各种生理功能<sup>[5]</sup>。ELF3 在食管腺癌<sup>[6]</sup>、胃肠道腺癌<sup>[7]</sup>和肺腺癌<sup>[8]</sup>中作为主要调节因子具有促进肿瘤的作用。而在胆道癌<sup>[9]</sup>、卵巢癌<sup>[9]</sup>和乳腺癌<sup>[10]</sup>中发挥肿瘤抑制因子的作用。这些研究表明 ELF3 根据癌症的类型双向充当癌基因或抑癌基因。目前 ELF3 与甲状腺癌关系的研究仅见一篇报道,其发现 ELF3 在甲状腺癌中高表达,且通过调控 MAPK 通路影响甲状腺癌的进展,但使用综合计算生物学挖掘 ChIP-seq 数据以研究 ELF3 作为 PTC 转录因子的可能靶基因以及 ELF3 潜在分子机制的做法尚未报道。本研究旨在分析 ELF3 蛋白和 mRNA 在 PTC 中的表达临床意义,并结合 ELF3 作为转录因子在 PTC 中的潜在靶基因,探讨 ELF3 可能的促癌分子机制。

## 1 材料与方法

1.1 石蜡包埋样本及组织芯片的收集 收集广西医科大学第一附属医院 9 例诊断为 PTC 患者的样本,PTC 组织作为实验组,对应的癌旁组织作为对照组;并从桂林泛谱生物技术有限公司购买了 4 个组织芯片(THC481、THC961、THC1021 和 THC1501),这些芯片包括 45 个非癌甲状腺组织和 136 个 PTC 组织。本研究已获得广西医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,且所有患者均签署知情同意书。

1.2 通过免疫组织化学(IHC)染色检测 PTC 中 ELF3 蛋白表达水平 IHC 染色,采用 EDTA 缓冲液修复抗原,一抗 ELF3 购自 Abcam 公司,按 1:100 稀释;二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。所有操作均按照制造商提供的说明书执行。IHC 评分由两名资深病理医师独立评估。ELF3 阳性染色率分 5 个等级,其对应的评分为:0(0~10%)、1(11%~25%)、2(26%~50%)、3(51%~75%)和 4(76%~100%)。染色强度为弱、中等和强,评分分别为 1、2 和 3。ELF3 的最终 IHC 染色评分=阳性染色百分比评分×染色强度评分。

1.3 通过基因芯片及 RNA-seq 数据分析 PTC 中 ELF3 mRNA 表达水平 从 Gene Expression Omnibus(GEO)、ArrayExpress、The Cancer Genome Atlas(TCGA)和 Genotype-Tissue Expression Project(GTEx)等公共在线数据库中收集与 PTC 相关的基因芯片和 RNA-seq 数据。数据集的纳入标准:①人原发性甲状腺乳头状癌;②甲状腺乳头状癌样本量≥6,对照组有 3 个以上的正常甲状腺组织样本;③物种为智人。数据集的排除标准:①其他肿瘤病史或转移;②抗肿瘤药物或抗肿瘤治疗史;③基因的过表达或敲低。并对纳入的数据集进行数据标准化处理,对于相同平台的数据集进行平台合并、去除批次效应。

1.4 ELF3 基因改变的临床意义预测 选取 cBioportal 数据库中的甲状腺乳头状癌(TCGA, Cell 2014)数据集来查询 ELF3 基因在 PTC 中的基因突变频率和突变位置,通过 Kaplan-Meier 生存曲线评估 ELF3 基因状态改变对 PTC 患者预后的影响。

1.5 筛选 PTC 上调的差异表达基因(UDEGs)、ELF3 共表达基因(CEGs)和 ELF3 靶基因 利用基因芯片和 RNA-seq 数据计算标准化平均差(standardized mean difference, SMD),比较 ELF3 在 PTC 组织中的综合表达水平。以 SMD>0 且 P<0.05 为标准筛选 PTC 的 UDEGs。根据 ELF3 在 PTC 组织样本中的表达情况,计算其 Pearson 相关系数。根据 Pearson 相关系数≥0.5 和 P<0.05 的标准筛选 ELF3 的 CEGs。ELF3 CEGs 与 ELF3 在 3 个或以上的数据集中显著

相关。通过 Cistrome DB 数据库收集了 ChIP-seq 证明的 ELF3 下游靶基因和潜在结合位点<sup>[11]</sup>。

**1.6 功能富集分析与构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络**以筛选关键靶基因 将 ELF3 的 CEGs、ELF3 的靶基因和 PTC 的 UDEGs 相交,将交集基因提交至在线数据库 DAVID 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。随后,使用在线数据库 STRING 11.5 构建 PPI 网络。并通过 Cytoscape v3.10.1 软件,根据 degree 值筛选 Hub 基因。采用 IGV (Integrative Genomics Viewer) 整合基因组浏览器软件显示 ChIP-seq 中靶基因和 ELF3 的结合位置。

**1.7 统计学方法** 所有统计分析使用 Stata 12、R v4.3.2 及 SPSS 23.0 完成。从表达矩阵中提取 ELF3 的表达值,根据异质性检验结果,选择随机效应模型合并 SMD 值 (当  $P \leq 50\%$  时选择固定效应模型,而  $P \geq 50\%$  时选择随机效应模型)。通过将真阳性、假阳性、假阴性和真阴性率整合到汇总的受试者工作特征 (summary receiver operating characteristic, SROC) 曲线中来评估 ELF3 的鉴别能力。曲线下面积 (area under the curve, AUC) 表示 ELF3 鉴别 PTC 组织的能力,其中  $AUC < 0.7$ ,  $0.7 \leq AUC < 0.9$ ,  $AUC \geq 0.9$  分别提示鉴别能力较弱、中等、较强。

## 2 结果

**2.1 ELF3 蛋白在 PTC 中高表达** IHC 结果显示, ELF3 在非癌甲状腺组织中染色强度为阴性或较弱 (图 1A、图 1B), 在 PTC 组织中染色强度较强,且主要集中在胞浆 (图 1C、图 1D)。根据免疫组化评分,绘制小提琴图,如图 1E 所示,PTC 组织中 ELF3 的表达量明显高于非癌甲状腺组织 ( $P < 0.001$ )。IHC 实验结果表明,ELF3 蛋白在 PTC 中高表达,且 ELF3 蛋白免疫组化评分对 PTC 组织和非癌甲状腺组织有较强的区分能力 ( $AUC = 0.989$ , 图 1F)。

**2.2 ELF3 mRNA 在 PTC 中高表达** 纳入符合筛选标准的基因芯片,并且从 TCGA 数据库下载甲状腺癌的 RNA-seq 数据,以及从 GTEx 数据库下载正常甲状腺表达数据作为对照,最终纳入 1136 例 PTC 和 778 例非癌甲状腺组织样本。在合并平台和去除批次效应后,构建了 11 个 PTC 数据矩阵。ELF3 在每个 PTC 数据矩阵中的表达水平及鉴别能力见图 2、图 3。根据基因芯片和 RNA-seq 数据,1136 个 PTC

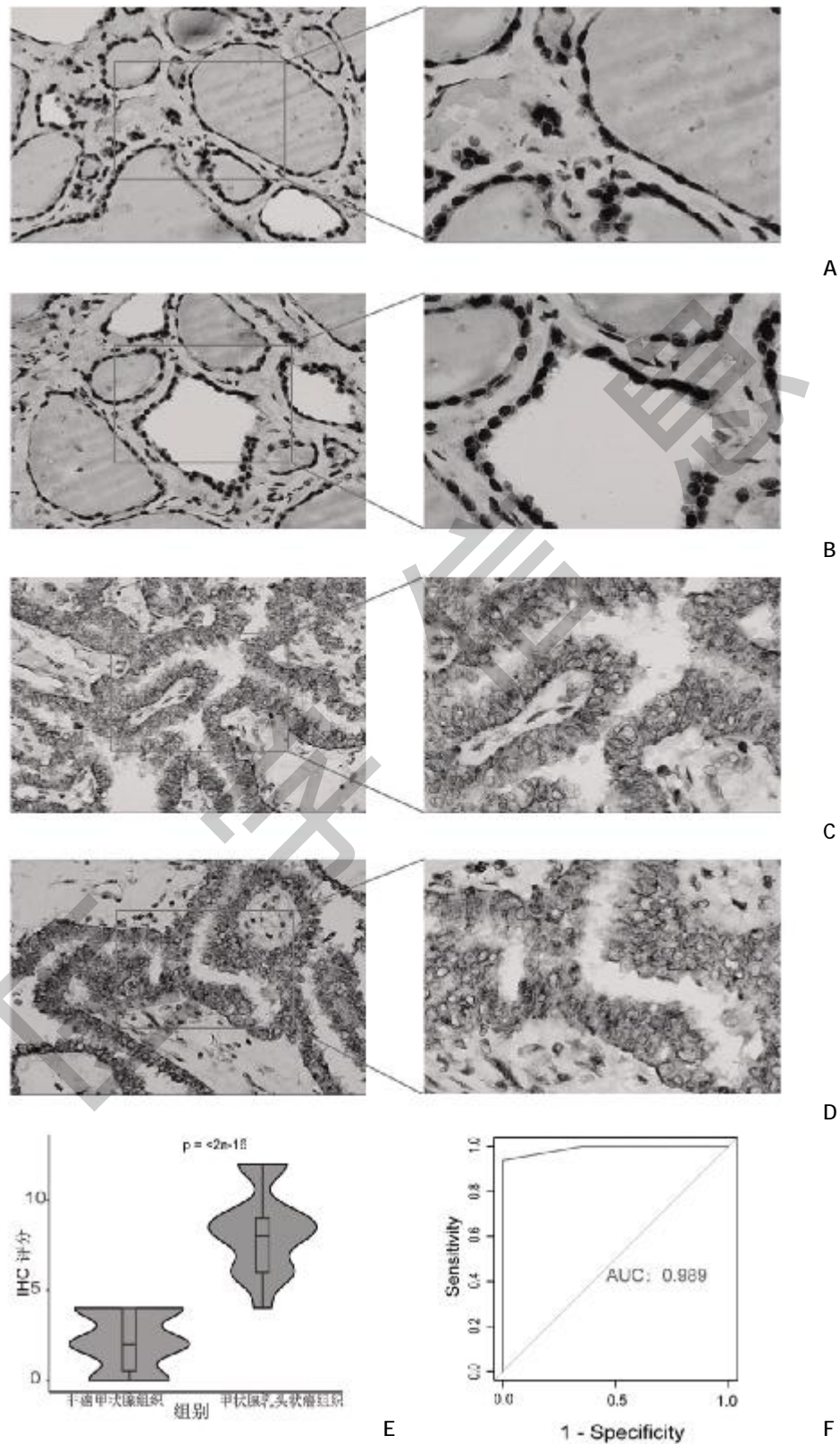
样本中的 ELF3 表达显著高于 778 个非癌甲状腺组织样本 ( $SMD = 0.44$ ,  $95\% CI: 0.25 \sim 0.62$ ,  $P = 0.019$ ) (图 4A)。灵敏度和特异度森林图 (图 4B) 显示灵敏度为  $0.64 (0.56 \sim 0.72)$ , 特异度为  $0.66 (0.63 \sim 0.70)$ 。敏感性分析表明,基于 PTC 数据矩阵构建的整体队列较稳定,未观察到明显的异质性来源 (图 4C)。Begg 漏斗图提示无显著发表偏倚 ( $P = 0.858$ ) (图 4D)。此外, SROC 结果显示 AUC 为  $0.68$ ,  $95\% CI$  为  $0.64 \sim 0.72$  (图 4E)。图 4F 阴性似然比和阳性似然比显示 ELF3 区分 PTC 和非癌甲状腺组织能力的准确性。

**2.3 ELF3 基因改变的临床意义** 此外,在 cBioportal 网站上查询了 388 名 PTC 患者 (TCGA, Cell 2014) 队列中 ELF3 的遗传改变。结果显示,25 例样本的 ELF3 基因发生了改变,包括错义突变、扩增和 mRNA 过表达 (图 5A)。图 5B 呈现了 PTC 患者中 ELF3 基因的突变位置。此外,生存曲线显示,具有 ELF3 基因改变的 PTC 患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 较差,然而结果无显著性 ( $P > 0.05$ )。

**2.4 富集分析及 PPI 网络的构建** 本研究共筛选了 3934 个 UDEGs、474 个 CEGs 和 14 881 个靶基因,将 UDEGs、CEGs 和靶基因相交,得到 ELF3 的 304 个候选靶基因 (图 6A)。随后,基于 ELF3 候选靶基因进行 GO 和 KEGG 功能富集分析,并展示了生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cell component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 中显著富集的前 10 个 GO 项目 (图 6B~图 6D)。在 GO 分析的 BP 中,ELF3 候选靶基因主要涉及信号转导、细胞黏着、凋亡过程等条目,在 GO 分析的 CC 中,ELF3 候选靶基因主要参与了细胞质膜、膜、细胞溶质等。在 GO 分析的 MF 中,显示这些基因与蛋白结合等活动相关。此外,KEGG 分析显示大多数基因在细胞因子-细胞因子受体相互作用及 MAPK 信号通路中富集 (图 6E)。把交集基因提交到在线数据库 STRING 构建 PPI 网络,随后利用 Cytoscape v3.10.1 软件进行分析,并根据 degree 值获得枢纽基因 (图 7)。获得的枢纽基因为 FN1、ICAM1 和 MET。发现 FN1 和 ICAM1 的转录起始位点均与 ELF3 整合 (图 8)。为了进一步探究这两个靶基因与 ELF3 的关系,计算了这两个基因的 SMD,发现 FN1 ( $SMD = 1.48$ ,  $95\% CI: 0.92 \sim 2.04$ ,  $P < 0.01$ ) (图 9A) 和 ICAM1 ( $SMD = 0.85$ ,  $95\% CI: 0.52 \sim 1.18$ ,  $P < 0.01$ ) (图 9B) 的表达显著上调。同时还分析了 ELF3 与这两个靶基因之间的相

关性。结果表明,ELF3 与 FN1( $r=0.8096, P<0.0001$ )(图 10A)和 ICAM1( $r=0.7231, P<0.0001$ )(图 10B)有很强的正相关关系,表明 ELF3 可能正向调控这两个

基因的表达。以上结果表明,ELF3 在调控这些蛋白质的功能中起着重要作用。



注:A、B:ELF3 在非癌甲状腺组织中的表达;C、D:ELF3 在 PTC 中的表达;E:小提琴图显示 ELF3 蛋白在 PTC 和非癌甲状腺组织中的表达水平差异;F:反映 ELF3 蛋白区分 PTC 与非癌甲状腺组织能力的 ROC 曲线。

图 1 IHC 染色检测 ELF3 的表达

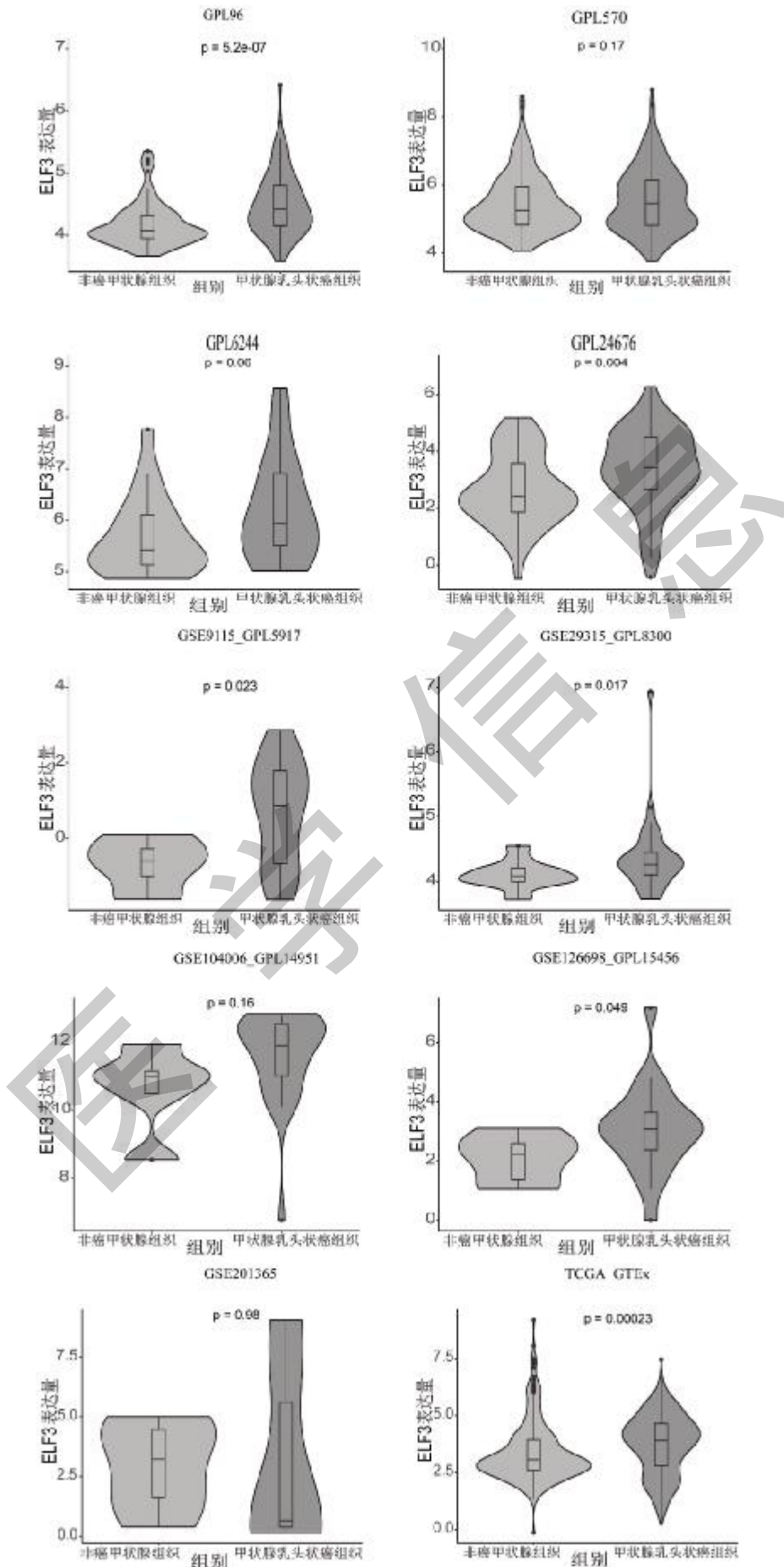


图 2 基于 PTC 数据矩阵 ELF3 在 PTC 和非癌甲状腺组织中的表达水平

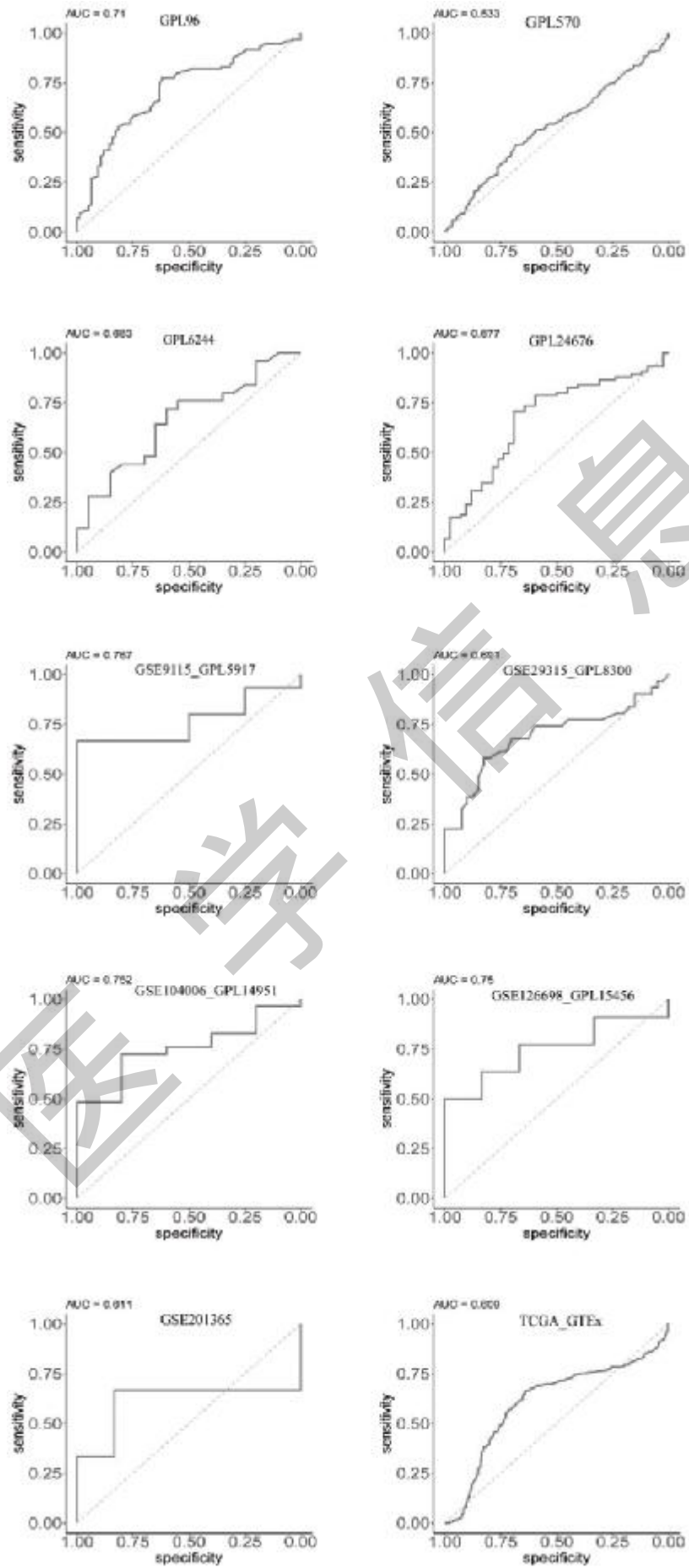
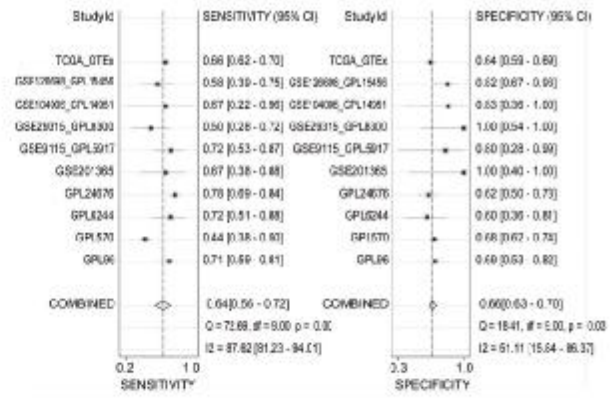
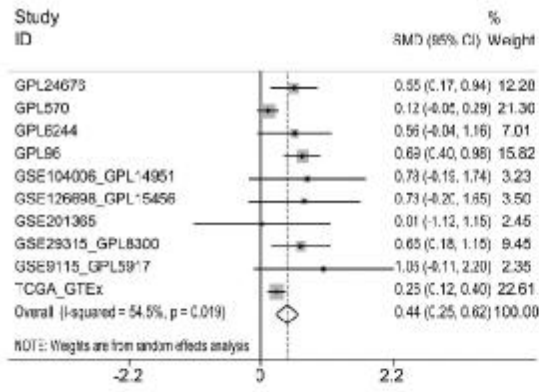
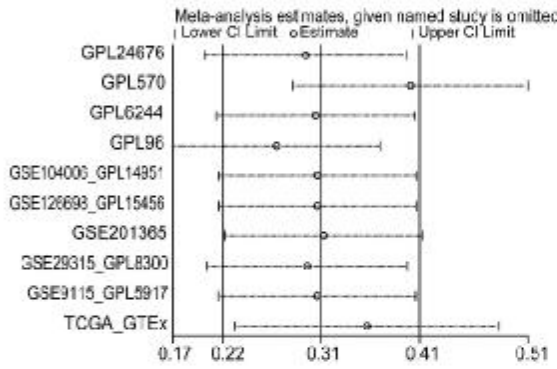


图 3 基于 PTC 数据矩阵 ELF3 鉴别 PTC 及非癌甲状腺组织的能力

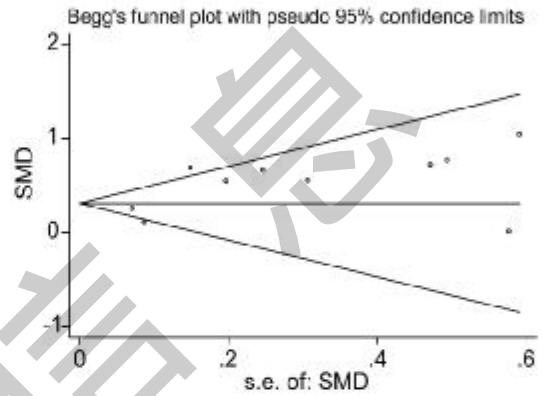


A

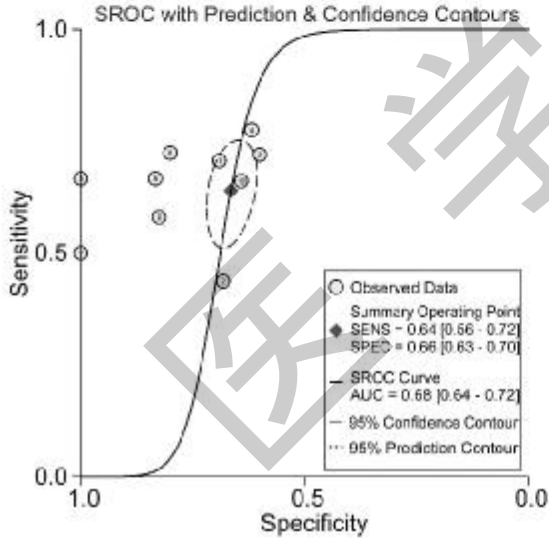
B



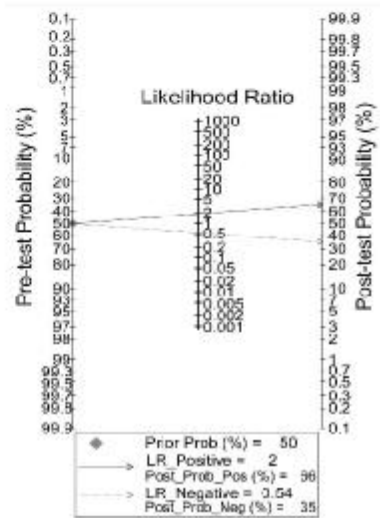
C



D



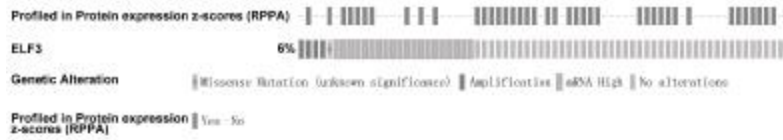
E



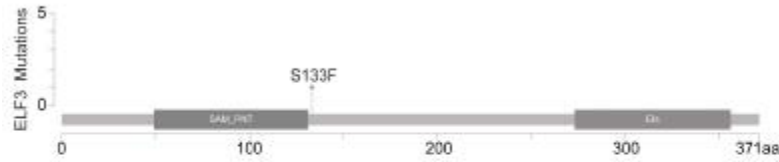
F

注:A:用于评估 PTC 和非癌甲状腺组织中 ELF3 mRNA 表达差异的森林图;B:灵敏度和特异度森林图;C:敏感性分析图;D:Begg 漏斗图;E:sROC 曲线;F:阴性似然比和阳性似然比。

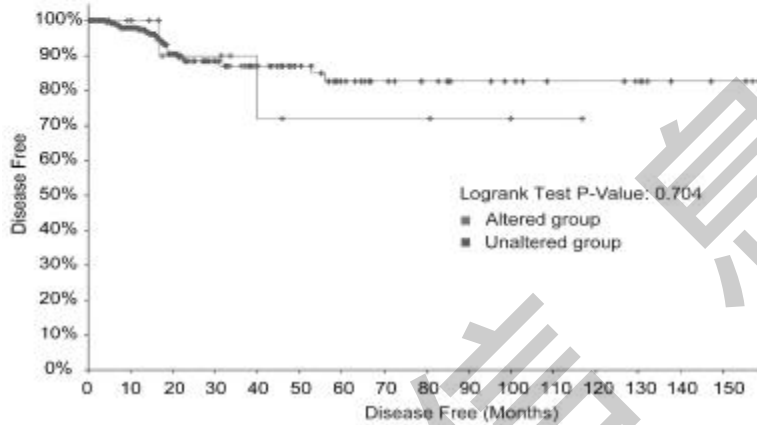
图 4 基于 RNA-seq 和基因芯片数据评价 ELF3 在 PTC 和非癌甲状腺组织中的表达



A



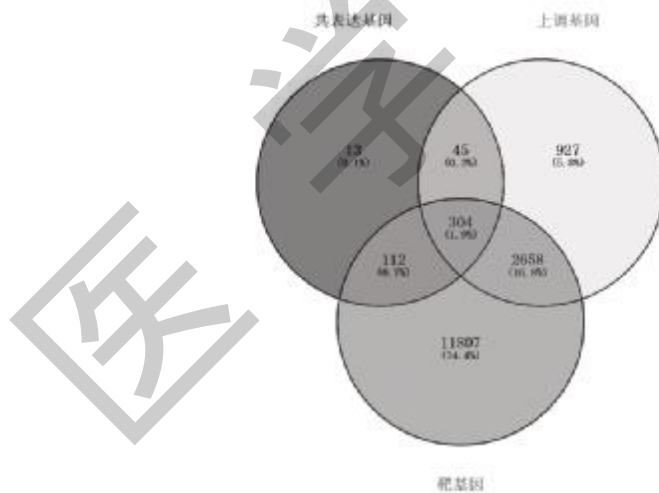
B



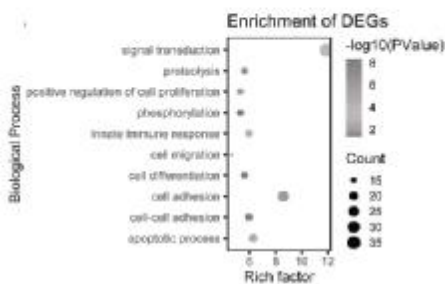
C

注:A:ELF3 基因改变;B:ELF3 突变位置;C:Kaplan-Meier 生存曲线显示,ELF3 基因突变的 PTC 患者有着更差的 DFS。

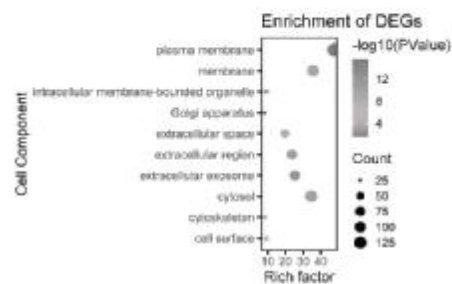
图 5 PTC 中 ELF3 的遗传改变及其预后价值



A



B

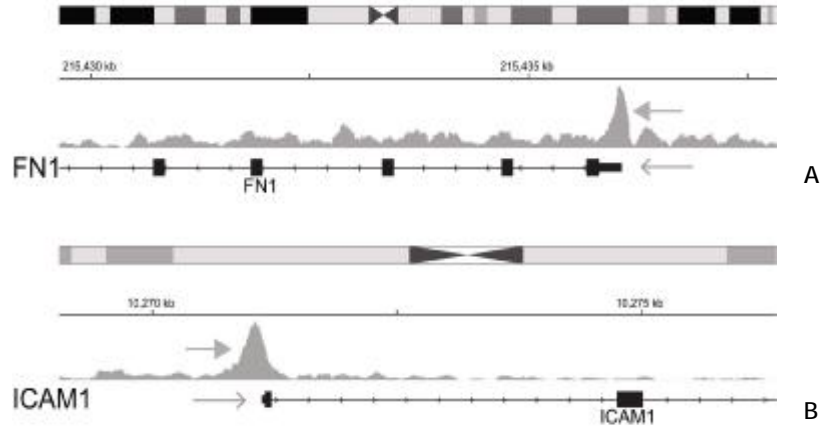


C

注:A:PTC 的 UDEGs、ELF3 的 CEGs 及 ELF3 靶基因相交的维恩图;B:BP;C:CC;D:MF;E:KEGG。

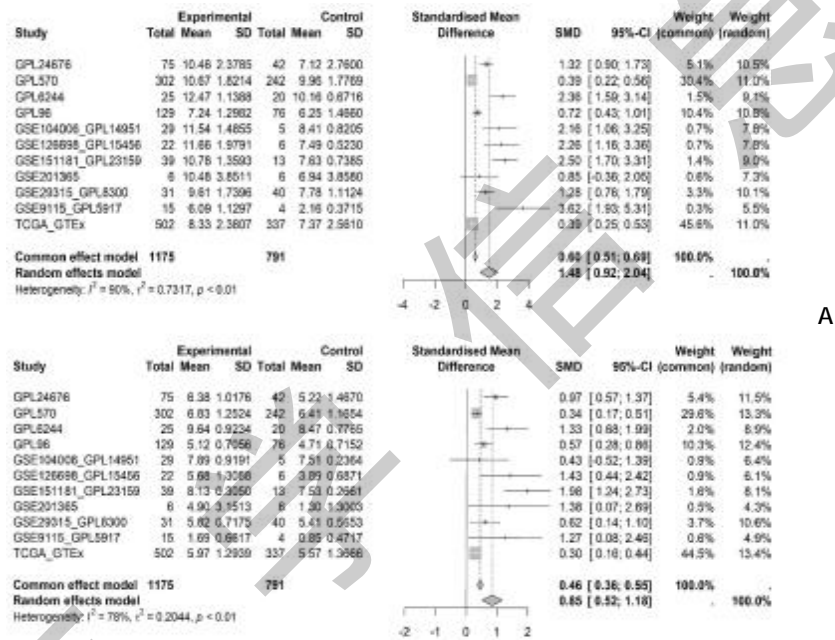
图 6 基于候选靶基因的功能富集分析





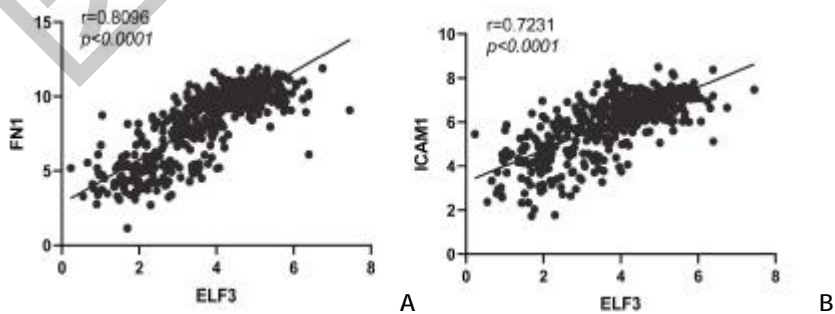
注:A:FN1;B:ICAM1。

图 8 基于 Cistrome DB 数据库 ChIP-seq 数据的与 ELF3 结合的靶基因的结合峰



注:A:FN1;B:ICAM1。

图 9 ELF3 转录靶标在 PTC 组织中表达上调



注:A:ELF3 与 FN1 的 Pearson 相关性;B:ELF3 和 ICAM1 的 Pearson 相关性。

图 10 ELF3 及其靶基因的 Pearson 相关性分析

### 3 讨论

本研究采用临床样本组织芯片免疫组化检测 PTC 组织中 ELF3 的蛋白表达水平，整合了多个基因芯片及 RNA-seq 数据来评估 1136 例 PTC 组织

和 778 例非癌甲状腺组织中 ELF3 的 mRNA 表达水平，发现 PTC 组织中 ELF3 表达显著上调。因此推测 ELF3 的上调与 PTC 的发病机制有关。本研究还确定了 ELF3 突变与 PTC 患者的预后相关，ELF3 突变

的 PTC 患者预后可能更差。此外,还观察到 ELF3 的共表达基因大多富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用及 MAPK 信号通路中,这可能有助于解释其临床意义。

ELF3 基因的上调已在几种恶性肿瘤中得到证实,如前列腺癌<sup>[12]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[13]</sup>、肝细胞癌<sup>[14]</sup>和宫颈癌<sup>[15]</sup>。然而,ELF3 基因作为 PTC 生物标志物的适宜性很少被考虑。此前,只有 1 篇报道证实了 ELF3 与 PTC 之间的关联。与该项研究相比,本研究纳入的样本规模更大。本研究结合多种实验方法,均一致的展示了 ELF3 在 PTC 中的过表达状态,与上述肿瘤类似,提示 ELF3 可能在 PTC 的发生发展中发挥着潜在的促癌基因作用,但其与 PTC 发生发展的关系还需进一步的体外及体内实验证实。

为揭示 ELF3 在 PTC 发展中的病理功能及潜在机制,对 ELF3 候选靶基因进行富集分析。GO 富集分析显示,ELF3 主要在细胞质和细胞膜等细胞成分内起作用,影响细胞黏附、凋亡和各种分子功能,包括蛋白质结合和信号传导。细胞黏附、凋亡等生物学过程影响癌细胞存活、转移能力,在肿瘤发生发展中发挥重要的作用。KEGG 通路分析提示,细胞因子-细胞因子受体相互作用和 MAPK 信号通路是 ELF3 影响 PTC 发生发展的主要途径。MAPK 信号转导级联反应是肿瘤细胞增殖、分化、凋亡和耐药的关键通路,该信号通路的激活导致促肿瘤基因(如 VEGFA、MET、HIF1A、UPA、UPAR、TGFB1 和 TSP1)的上调和肿瘤抑制基因以及甲状腺基因(如 TIMP3、SLC5A8、DAPK1、NIS、TSHR 和 TPO)的下调,在甲状腺癌的进展中起着重要作用<sup>[16, 17]</sup>。先前的研究表明 ELF3 与 MAPK 通路形成正反馈回路,导致 BRAF 突变型甲状腺癌的进展<sup>[18]</sup>。

ELF3 作为转录因子可以通过靶向调控一组基因来实现其生物学功能。结合 ELF3 的靶基因、PTC 的 UDEGs、ELF3 的 CEGs 以及 ELF3 可能涉及的信号通路,观察到 ELF3 可能通过细胞因子-细胞因子受体相互作用以及 MAPK 信号通路与这些基因相互作用。通过构建 PPI 网络并结合 ChIP-seq 数据,获得了 FN1、ICAM1 和 MET 3 个潜在靶基因,发现 FN1 和 ICAM1 与 ELF3 有结合位点。研究报道 FN1 和 ICAM1 均与肿瘤相关。FN1 是一种高分子量糖蛋白,是 ECM 的重要组成部分,在肿瘤细胞的粘附、增殖、迁移和侵袭中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。FN1 在合并桥本甲状腺炎的 PTC 组织中高表达,且与淋巴结转移有

关<sup>[20]</sup>。Chen C 等<sup>[21]</sup>报道 FN1 在甲状腺癌中过表达,并通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进甲状腺癌细胞生长、迁移和侵袭。ICAM1 是一种属于免疫球蛋白超家族的糖蛋白,其可以通过募集炎症细胞帮助肿瘤细胞转移,刺激癌细胞增殖、血管生成和侵袭,在癌细胞的聚集、转移和侵袭中发挥着重要作用<sup>[22, 23]</sup>。研究表明<sup>[23]</sup>,ICAM1 在甲状腺癌组织及细胞中过表达,且促进甲状腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,并抑制甲状腺癌细胞凋亡。因此,ELF3 可能通过调控 FN1 和 ICAM1 在 PTC 的进展中发挥重要作用。

本研究结合了多种检测方法(IHC、RNA-seq 和基因芯片数据),全面证明了 ELF3 在 PTC 组织中高表达。ELF3 的高表达可能在 PTC 的进展中起重要作用,这些作用可能通过 ELF3 正向调控下游靶基因 FN1 和 ICAM1 来完成。总之,这项研究为我们理解 ELF3 在 PTC 中所起作用的分子机制提供了新的见解。

#### 参考文献:

- [1]Bray F,Laversanne M,Sung H,et al.Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263.
- [2]Boucai L,Zafereo M,Cabanillas ME.Thyroid Cancer: A Review[J].JAMA,2024,331(5):425-435.
- [3]Xu X,Jing J.Advances on circRNAs Contribute to Carcinogenesis and Progression in Papillary Thyroid Carcinoma[J].Front Endocrinol (Lausanne),2020,11:555243.
- [4]Jiang HJ,Hsiao PJ.Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review [J].Kaohsiung J Med Sci,2020,36 (4):236-243.
- [5]Nakamura T,Nishikawa Y,Shiokawa M,et al.ELF3 suppresses gallbladder cancer development through downregulation of the EREG/EGFR/mTOR complex 1 signalling pathway [J].J Pathol,2023,261(1):28-42.
- [6]Chen L,Huang M,Plummer J,et al.Master transcription factors form interconnected circuitry and orchestrate transcriptional networks in oesophageal adenocarcinoma [J].Gut,2020,69 (4):630-640.
- [7]Pan J,Silva TC,Gull N,et al.Lineage-Specific Epigenomic and Genomic Activation of Oncogene HNF4A Promotes Gastrointestinal Adenocarcinomas[J].Cancer Res,2020,80(13):2722-2736.
- [8]Enfield KSS,Marshall EA,Anderson C,et al.Epithelial tumor suppressor ELF3 is a lineage-specific amplified oncogene in lung adenocarcinoma[J].Nat Commun,2019,10(1):5438.

(下转第 31 页)

(上接第 20 页)

- [9]Yeung TL,Leung CS,Wong KK,et al.ELF3 is a negative regulator of epithelial -mesenchymal transition in ovarian cancer cells[J].Oncotarget,2017,8(10):16951-16963.
- [10]Kar A,Gutierrez-Hartmann A.ESE-1/ELF3 mRNA expression associates with poor survival outcomes in HER2 (+) breast cancer patients and is critical for tumorigenesis in HER2 (+) breast cancer cells[J].Oncotarget,2017,8(41):69622-69640.
- [11]Mei S,Qin Q,Wu Q,et al.Cistrome Data Browser: a data portal for ChIP-Seq and chromatin accessibility data in human and mouse[J].Nucleic Acids Res,2017,45(D1):D658-D662.
- [12]Longoni N,Sarti M,Albino D,et al.ETS transcription factor ESE1/ELF3 orchestrates a positive feedback loop that constitutively activates NF- $\kappa$ B and drives prostate cancer progression[J].Cancer Res,2013,73(14):4533-4547.
- [13]Wang H,Yu Z,Huo S,et al.Overexpression of ELF3 facilitates cell growth and metastasis through PI3K/Akt and ERK signaling pathways in non-small cell lung cancer [J].Int J Biochem Cell Biol,2018,94:98-106.
- [14]Zheng L,Xu M,Xu J,et al.ELF3 promotes epithelial -mesenchymal transition by protecting ZEB1 from miR-141-3p-mediated silencing in hepatocellular carcinoma[J].Cell Death Dis,2018,9(3):387.
- [15]路彤,李姝,郑鹏生.ELF3 在宫颈癌组织中的表达及对 HeLa 细胞增殖的影响[J].山西医科大学学报,2022,53(8):941-949.
- [16]He S,Zhang M,Ye Y,et al.GINS2 affects cell proliferation, apoptosis, migration and invasion in thyroid cancer via regulating MAPK signaling pathway[J].Mol Med Rep,2021,23(4):246.
- [17]Zhang HM,Li ZY,Dai ZT,et al.Interaction of MRPL9 and GGCT Promotes Cell Proliferation and Migration by Activating the MAPK/ERK Pathway in Papillary Thyroid Cancer [J].Int J Mol Sci,2022,23(19):11989.
- [18]Chen H,Chen W,Zhang X,et al.E26 transformation (ETS) specific related transcription factor 3 (ELF3) orchestrates a positive feedback loop that constitutively activates the MAPK/Erk pathway to drive thyroid cancer[J].Oncol Rep,2019,41(1):570-578.
- [19]Chen C,Ye L,Yi J,et al.FN1 mediated activation of aspartate metabolism promotes the progression of triple-negative and luminal a breast cancer [J].Breast Cancer Res Treat,2023,201(3):515-533.
- [20]贾宁,蹇顺海,赵棋.FN1、PROS1 在甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎中的表达意义[J].诊断病理学杂志,2024,31(4):313-317.
- [21]Chen C,Shen Z.FN1 Promotes Thyroid Carcinoma Cell Proliferation and Metastasis by Activating the NF-Kb Pathway [J].Protein Pept Lett,2023,30(1):54-64.
- [22]Sener BB,Yigit D,Bayrac AT,et al.Inhibition of cell migration and invasion by ICAM-1 binding DNA aptamers[J].Anal Biochem,2021,628:114262.
- [23]Luo L,Xia L,Zha B,et al.miR-335-5p targeting ICAM-1 inhibits invasion and metastasis of thyroid cancer cells[J].Biomed Pharmacother,2018,106:983-990.

收稿日期:2025-1-29;修回日期:2025-3-4

编辑/成森