

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.045

ATBF1 研究综述*

钟林 陈飞 李强 邹兆伟 郑伟 黄宗海[△]

(南方医科大学珠江医院普通外科 广东 广州 510280)

摘要:AT 模体结合因子 1(ATBF1)是一个新发现的抑癌基因,从人肝癌细胞 HuH-7 中分离得到。ATBF1 可与甲胎蛋白基因增强子中 AT 富含原件结合,其表达产物是目前发现的分子量最大的转录调节因子。ATBF1 基因表达过程中,通过选择性剪接产生 ATBF1-A 和 ATBF1-B 两种 mRNA,这两种 mRNA 对 AFP 表达的调节具有相互对抗作用。ATBF1-A 是 ATBF1 基因的主要表达形式,能抑制癌细胞生长;而 ATBF1-B 则能促进癌细胞增殖。ATBF1 作为抑癌基因,为肿瘤的治疗带来新希望,但目前学术界对 ATBF1 的研究仍然有限。本文重点对 ATBF1 在神经系统、乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌以及其他肿瘤中的研究作综述,以期进一步明确 ATBF1 的抑癌机制。

关键词:ATBF1;神经系统;乳腺癌;胃癌;肝癌;结直肠癌

中图分类号:R730.231;Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)16-3170-04

Review of the Research on ATBF1*

ZHONG Lin, CHEN Fei, LI Qiang, ZOU Zhao-wei, ZHENG Wei, HUANG Zong-hai[△]

(Department of general surgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510280, China)

ABSTRACT: AT motif binding factor 1(ATBF1) was a newly discovered tumor suppressor gene isolated from human liver carcinoma cell line HuH-7. ATBF1 can combine the area of AT original in alpha fetoprotein gene enhancer and its expression product was currently the largest transcripts regulator in molecular weight. In the expression of ATBF1, it produced two mRNA (ATBF1-A and ATBF1-B) by alternative splicing. These two mRNA has a mutual effect on the regulation of AFP expression. ATBF1-A is the main form in the expression of ATBF1 gene and can inhibit the growth of cancer cell while the ATBF1-B can promote the proliferation of cancer cells. ATBF1 has brought new hope for the treatment of tumor as a tumor suppressor gene, but the current research of ATBF1 is still far from enough. This review focuses on the research on ATBF1 in nervous system, breast cancer, gastric cancer, liver cancer, colon cancer and other tumors to further clarify the anticancer mechanism of ATBF1.

Key words: ATBF1;Nervous system; Breast cancer; Gastric cancer; Liver cancer; Colon cancer

Chinese Library Classification(CLC): R730.231; Q593 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)16-3170-04

前言

1991 年 Morinaga T 等从人肝癌细胞 HuH-7 中完整分离出了一个全长 cDNA 编码的蛋白(AT motif binding factor 1, ATBF1)与人甲胎蛋白基因增强子 AT 富集元件相结合。从该 cDNA 序列翻译的氨基酸序列显示,在当时是发现的最大的 DNA 结合蛋白(306 kDa),包括 4 个同源结构域和 17 个锌指结构,多个在调控转录的片段^[1]。人 ATBF1 基因定位于染色体 16q22.3-q23.1,通过选择性剪接产生 ATBF1-A 和 ATBF1-B 两种 mRNA;ATBF1-A 编码 404kDa 蛋白,3703 个核苷酸;ATBF1-B 编码 306kDa 蛋白,与 ATBF1-A 相比 N 末端缺少 920 个核苷酸^[2]。转录因子 ATBF1 包括同源结构域和锌指模体,其 C 末端对 MYB 基因表达起负调控作用,结合 AT 富含模体后可激活细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂(CDKN1A)。2005 年 Sun X 等^[3]在 Nature genetics 上发表了一篇关于 ATBF1 是

抑癌基因的学术论文,从此 ATBF1 以抑癌基因的身份正式进入人们的研究视野。将近年来对 ATBF1 蛋白及基因相关研究综述如下:

1 ATBF1 在神经系统中的研究

Ido A 等^[4]发现在发育中的小鼠大脑和 P19 小鼠胚胎癌细胞分化过程中均有 ATBF1 表达。产前和产后小鼠的大脑 ATBF1 mRNA 的表达高水平,但成人的大脑中只含有少量的 ATBF1 表达。在 P19 细胞株的转录分化前检测不到 ATBF1,然而,用视黄酸诱导的神经元分化 1 天后,ATBF1 mRNA 的表达在一个较高的水平。到第 4 天达到最高,然后逐渐下降。P19 细胞用二甲亚砜诱导肌肉细胞分化没有出现类似的 ATBF1 的 mRNA 水平的表达。Ido A 等^[5]还通过 Northern 印迹杂交和 RNA 酶保护试验检测分析了在成年小鼠组织中 ATBF1 的转录水平低,但是在发育的大脑和分化的神经细胞中 ATBF1

* 基金项目:广东省教育部产学研结合项目(2010B090400423)

作者简介:钟林(1987-),男,硕士研究生,主要从事胃肠肿瘤基因治疗方向的研究,E-mail:myseige@qq.com

△ 通讯作者:黄宗海(1954-),男,博士,主任医师、教授,主要从事胃肠肿瘤基因治疗方向的研究

(收稿日期:2014-01-10 接受日期:2014-01-30)

的表达水平较高。通过体内外实验证实了 ATBF1 在神经细胞的分化中发挥的作用。Watanabe M 等^[6]通过对 RNA 酶保护试验和原位杂交技术分析从怀孕 13 天到出生后 28 天内小鼠脑部发育中的 ATBF1 基因表达情况。发现 ATBF1 的表达水平在胚胎 13 日至产后 15 日是最高的, 然后逐渐下降到在出生后 28 天难以检测的水平。在研究中发现, ATBF1 mRNA 的表达始终在基底前脑, 间脑, 中脑中均有表达, 在下丘和丘脑表达水平最高, 在小脑, 新皮质, 海马, 嗅球中没有观察到 ATBF1 的显著表达。这些结果说明, ATBF1 的表达与部位密切相关, 这意味着 ATBF1 基因在神经系统发育的过程中对某些特定的细胞群形成起作用。Miura Y 等^[7]进一步研究发现在神经细胞分化中 ATBF1-A 特异性启动子会被激活。

Qi Y 等^[8]通过研究发现 ATBF1 对垂体谱系决定因子 pit1 的早期激活是必不可少的, Kerr J^[9]等进一步通过实验和临床研究证实了对 ATBF1 对 pit1 的调节作用。Kim TS 等^[10]经过研究发现 ATBF1 会通过调控血小板衍生生长因子受体(PDGFRB)的表达反过来促进神经的生长, 同时 ATBF1 通过影响 PDGFRB 在氧化应激条件下对 ATM 信号通路的激活从而影响运动失调性毛细血管扩张症的发生。因为 ATBF1 对神经细胞发育的影响, Jung CG 等^[11]通过研究发现 ATBF1 与阿尔兹海默病(AD)的发生密切相关, 研究发现在原发性小鼠皮质神经元中 A β 1-42 与 DNA- 损伤药物增加 ATBF1 的表达水平, 这种增加反过来可能会激活 ATM 信号通路通过 ATBF1 与磷酸化 ATM 的相互作用导致神经坏死, 从而推测 ATBF1 因此可作为一个治疗干预 AD 的新靶点。

2 ATBF1 在乳腺癌中的研究

ATBF1 虽然首先在肝癌细胞中被发现, 但是在乳腺癌中也得到了大量研究。Zhang Z^[12]等对 153 例乳腺癌转移患者通过实时定量 PCR 替代转录酶-PCR 检测 ATBF1-A mRNA 的表达水平。对于 90 例患者相应组织我们使用了免疫组化的方法检测 ATBF1-A 蛋白的表达情况。对于 ATBF1-A 与多种临床病理学因子之间的关系进行了分析。结果发现: 对于无腋窝淋巴结转移和肿瘤小于 2 厘米, 在雌激素受体 α 阳性的乳腺癌患者中 ATBF1-AmRNA 表达水平显著升高。相比之下, ATBF1-A mRNA 的表达水平与 ATBF1-A 蛋白质表达之间无明显联系, 也未发现 ATBF1-A 蛋白质的表达和临床病理学因素之间有某种联系。ATBF1-AmRNA 高表达的患者较低表达患者的预后更好。单因素和多因素预后分析表明: ATBF1-mRNA 的表达是独立的无病生存预后因素。Sun X^[13]等进一步分析 ATBF1 对乳腺癌的影响发现, 在乳腺癌中 ATBF1 是通过转录下调而不是基因突变来影响乳腺癌的发生。

乳腺癌的发生常常与雌激素的水平有关。Dong XY^[14]等通过检测乳腺癌细胞中 ATBF1 是否影响 ER 的功能以及影响机制时发现 ATBF1 抑制 ER- 介导的基因转录, 细胞生长, 以及在 ER 阳性的乳腺癌细胞中的增殖。在体外及体内实验中免疫沉淀法显示 ATBF1 同 ER 二者通过蛋白水平相互作用, ATBF1 通过选择性竞争甾体雌激素受体 AIB1 而不是 GRIP1 或者 SRC1 与 ER 竞争性结合从而抑制 ER 的功能。Dong XY 等进一步研究发现发现雌激素通过直接与雌激素受体 α (雌二醇 -

ER α) 结合后与 ATBF1 促进因子结合来调节 ATBF1 的转录, 影响 ATBF1 的转录。雌激素在一个低水平时增加 ATBF1 蛋白的表达, 在高水平时降低 ATBF1 的表达水平。尽管低浓度的雌激素增加 ATBF1 蛋白表达, ATBF1 仍然抑制由低浓度水平的雌激素引起的细胞增殖。这些发现不仅反映了 ATBF1 与雌激素受体信号之间的自动反馈回路同时也支持 ATBF1 在保证乳房上皮细胞平衡和因为雌激素水平导致的乳腺肿瘤中起着重要作用^[15]。Dong XY 等的最近研究发现 EFP(雌二醇敏感的指形蛋白)是一种 E3 泛素连接酶调节雌二醇感应的 ATBF1 蛋白凋亡。EFP 的下调增加 ATBF1 蛋白水平, 但是 EFP 的过度表达降低 ATBF1 的蛋白水平。EFP 与泛素 ATBF1 蛋白相关。此外, E 在雌激素介导的 ATBF1 蛋白凋亡中涉及到其他一些影响因子, EFP 是一种重要的影响因子。在人类原发性乳腺癌中 ATBF1 蛋白水平与 EEP 蛋白的水平密切相关, 作为直接上调 ER α 靶基因产物。但是, ATBF1 蛋白与 EFP 蛋白的比率与 EFP 蛋白水平成负相关。功能上, ATBF1 对抗 EFP- 介导的细胞增殖。这些发现不仅仅阐述了 EFP 作为 E3 泛素连接酶在雌激素介导的 ATBF1 蛋白凋亡所发挥的作用, 更进一步支持了 ATBF1 和雌激素 ER α 信号通路之间的自主反馈通路, 因此 ATBF1 在雌激素介导的乳腺发育和致癌中的作用^[16]。这为研究乳腺癌与雌激素之间的关系进一步提供了理论依据, 为乳腺癌的基因治疗提供了新思路。

3 ATBF1 在胃癌中的研究

AFP 阳性胃癌的恶性度极高与普通胃癌相比较具有高转移性。Kataoka H 等研究发现在胃癌细胞中可以清晰地观察到 ATBF1 和 AFP 表达之间的相反关系。CAT 分析显示, ATBF1 直接抑制甲胎蛋白的表达。对切除的临床样本进行免疫组化染色显示 AFP 产生细胞均缺乏 ATBF1 免疫反应。研究表明, 在胃癌中 ATBF1 与 AFP 基因表达相关, ATBF1 的缺乏是 AFP 阳性胃癌的特征^[17]。Iida M 等进一步研究发现 ATBF1 在 O-GC 和 AFP-GC 的管状腺癌中均可检测到。另一方面, AFP-GC 的肝癌细胞中表达种类不同, 而 AFP 只存在于 ATBF1 没有表达的区域。总之, 这些结果进一步证实了 ATBF1 调节 AFP 的表达和抑制 AFP 的转录。此外, 在诱导分化中, ATBF1 的表达在小腺体形成区表达下降。这些结果表明, ATBF1 的异常表达会诱导正常情况下被抑制的多种因素的表达, 在某种程度上决定 AFP-GC 的生物学特征^[18]。Cho YG 等通过对 81 例散发性胃癌患者通过微卫星标记物 D16S3066 和 D16S3139 单联构象多态性和测序方法同等位基因缺失分析 ATBF1 基因改变情况。同时通过免疫组化检测在胃癌细胞中 AFP 的表达情况。结果显示: 在这些样本中有 52.9% 的患者出现了在 ATBF1 基因位点处杂合性丢失。伴随 AFP 表达的 5/8 的癌症患者体现出 ATBF1 基因改变。这些研究结果表明 ATBF1 的基因改变可能会导致胃癌的浸润和在胃癌细胞中出现 AFP^[19]。Mori Y 等通过染色质免疫共沉淀研究发现 ATBF1 与钙粘蛋白 MUC5AC 启动子中的 AT 序列相结合, 在胃癌组织中细胞核中的 ATBF1 通过与 MUC5AC 中 AT 序列结合负向调节钙粘蛋白 MUC5AC 的表达^[20]。Mabuchi M 等^[21]对 98 例患者进行分析 ATBF1 和 RNUX3 在胃癌细胞中的表达情况, 并通过共聚焦荧

光显微镜检测了在 TGF- β 刺激胃癌细胞后 ATBF1 和 RUNX3 的亚细胞定位, 研究结果显示在 TGF- β 1 信号传导下 ATBF1 和 RUNX3 被转移到细胞核中, 推测 ATBF1 和 RUNX3 在细胞核中继续发挥肿瘤抑制因子和转录调节作用。这为研究 ATBF1 在胃癌中的研究提供了理论基础, 并为通过抑癌基因 ATBF1 治疗胃癌提供了新思路。

4 ATBF1 在肝癌中的研究

ATBF1 是从肝癌细胞株 HuH-7 中分离得到的。Ninomiya T 等^[22]研究了分别产生高、中、低水平的 AFP 的三种肝癌细胞株 HuH-7、HepG2 和 huH-1 分析 AFP 的表达调节机制。通过共转染实验发现, 在 HepG2 和 Huh-1 细胞株中 ATBF1 亚型调节不同的 AFP 基因。在 Huh-1 和的 HuH-7 中, 无论 ATBF1 何种亚型强烈抑制增强子活性和轻微的启动子活性。而在 HepG2 细胞中, ATBF1-A 抑制的增强子和启动子的活性, 但令人惊讶的是, ATBF1-B 刺激增强子活性, 而不会影响启动子。ATBF1-A mRNA 表达水平在所有 3 种细胞株中表达相似, 但是 ATBF1-B mRNA 的表达不同, 在 HepG2 细胞株中最高其次是 HuH-1 和 Huh-7 细胞株。这些结果表明, 在 HepG2 细胞中, ATBF1-B 可能主要是负性调节从而缓解期亚型引起的转录抑制。同时发现 ATBF1-A 分子的 N-端区域具有特定的转录抑制活性。因此, 对 ATBF1-A 异构体的使用, 可以作为沉默子提供一个独特的机制有助于测定人肝癌细胞株中的 AFP 水平。Nojiri S 等^[23]研究发现在肝癌细胞中 ATBF1 作为一个新的调节因子通过与 PIAS3 相互作用而参与 STAT3-介导的信号传导。通过共转染实验发现在 Hep G2 细胞系中全长 ATBF1 与 PIAS3 形成复合物。荧光素酶检测表明, ATBF1 对 IL-6 介导的 STAT3 信号没有影响, 但是它能系统增强 PIAS3 抑制 STAT3 的活性。总之, ATBF1 能够通过与 PIAS3 共同作用抑制 IL-6 介导的细胞反应。Kim CJ 等^[24]通过对 76 例肝癌患者进行了体细胞突变、等位基因缺失和超甲基化分析。通过实时定量逆转录聚合酶链反应检测了 ATBF1-mRNA 的表达水平。对于 ATBF1 基因的遗传学研究表明在热点区域没有出现体细胞突变, 在 60 例有相关信息的患者中 15 例患者(25%)出现了等位基因缺失的情况。仅仅在 1 例患者中出现了 ATBF1 基因的内含子一区高度甲基化。有趣的是, 有 55 例(72.4%)患者在肝癌细胞中 ATBF1 mRNA 的表达是水平较癌周组织显著降低。表达的降低与临床病理学参数包括病理分期、组织分级、病毒传染种类和血清 AFP 水平没有统计学意义上的联系。因此认为 ATBF1 对肝癌的发展可能只是通过转录时下调 mRNA 的表达, 而不是基因水平或表观遗传学的改变。

AFP 在肝癌的诊断、治疗过程均中有重要的作用。在 ATBF1 基因的转录过程中, 由于全长 mRNA 的剪接差异, 产生 2 种异构体, 异构体 A(ATBF1-A)能抑制 AFP 基因的增强子, 可诱导细胞分化和凋亡; 而异构体 B(ATBF1-B)则能激活 AFP 的启动子和增强子, 促进 AFP 的表达。因此对 ATBF1 的研究将有助于肝癌的诊断和治疗。

5 ATBF1 在结直肠癌中的研究

有关 ATBF1 在结直肠癌中的研究报道较少。Kataoka H 等^[25]

研究了 ATBF1-A 在小肠绒毛的基底部和隐窝中表达同时负性调节刷状缘酶基因, 氨基肽酶 N(APN)的转录。通过可视化原位杂交技术可以发现在隐窝和绒毛基底部 ATBF1-AmRNA 限制性表达。瞬时转染及双荧光素酶报告基因检测分析发现 ATBF1-A 抑制 APN 启动子的活性, 但是确实 AT 元件的启动子却不受影响。这些结果表明 ATBF1-A 通过与富含 AT 元件的 APN 基因直接结合从而抑制 APN 基因的转录。此外, 丁酸盐诱导的 Caco-2 细胞分化, 仍然保留了如绒毛结构和刷状缘酶的表达等酶的表型, 导致 ATBF1-A mRNA 的表达降低。据此推测, ATBF1-A 调节小肠的隐窝-绒毛轴的 APN 基因表达, 这一发现对肠细胞的分化和成熟有重要意义。同时 An CH 等^[26]也发现大约有 10%~30%的结直肠癌和胃癌细胞归为微卫星不稳定(MSI)阳性癌症。Chang Hyeok An 等研究发现在胃癌和结直肠癌细胞中 ATBF1、WNT9A、CYLD、PARK2 移码突变伴随着高度微卫星不稳定现象的发生。因此对 ATBF1 在结直肠癌中的研究有助于对结直肠癌基因治疗的发展。

6 ATBF1 在其他肿瘤中的研究

ATBF1 被认为是一种前列腺癌候选抑癌基因, Xu J^[27]等研究发现 ATBF1 吉亚尼的 3381 号密码子的缺失会增加前列腺癌的患病易感性。Li H 等^[28]通过研究发现在宫颈癌中 ATBF1 表达, 但在正常组织中 ATBF1 并不表达, 由此为宫颈癌的致病因素的寻找提供了理论依据。对于 ATBF1 在头颈鳞状细胞癌中的作用情况 Sun X 等^[24,29]研究发现在 ATBF1 主要集中在增生的鳞状上皮细胞中。但是在转移性肿瘤中却出现了核内 ATBF1 戏剧性减少, 胞质中 ATBF1 水平从原位癌与浸润癌相比较渐行性增加, 而这种增加与极差的预后率密切相关。核内 ATBF1 的水平降低也体现在头颈部鳞状细胞癌细胞系中。在头颈部鳞状细胞癌细胞中核内 ATBF1 经常被阻断, 而这种干扰与颈部鳞状细胞癌的进展密切相关, 胞质中的 ATBF1 的表达水平对预测患者预后生存有很大的价值。

7 小结与展望

ATBF1 作为抑癌基因, 对肿瘤的治疗带来新希望。但是对 ATBF1 的研究却远远不够, 因为对 ATBF1 的生物学功能不够明确, ATBF1 一直没能引起人们的重视。作为抑癌基因的 ATBF1 如何抑制肿瘤的发生是对研究 ATBF1 功能的热点问题。根据目前的科研成果可以知道: 在乳腺癌细胞中 ATBF1 基因的启动子甲基化程度、基因碱基突变在乳腺癌细胞里不是影响 ATBF1 表达的主导模式, 而 ATBF1 的基因表达下调才是影响其功能的主要因素; 而且, ATBF1 基因的第 3381 密码子缺失能提高人体对前列腺癌变发生的易感性; Chao 等^[30]报道 81 例散发胃癌患者中 8 例存在 4 种突变: 1 例错义突变和 3 种缺失突变, ATBF1 杂合缺失比例占 52.9%, 在胃癌细胞中 ATBF1 还能进入细胞核内与癌基因 MUC5AC 相互作用, 抑制后者的转录调节功能; Jung, C.G 等^[31]研究发现在神经细胞中 ATBF1 的超表达会导致细胞周期的停滞, 从而会直接影响到神经元的分化。这些研究结果表明: ATBF1 在不同的组织中, 所起的抑癌作用是有明显的差别的。根据目前的科研成果可知小肠绒毛的基底部和隐窝中有 ATBF1 的基因表达, 同时 ATBF1 移码突

变伴随着高度微卫星不稳定现象的发生会影响结直肠癌的发生,结直肠癌的肝转移发生率较高,且有出现产 AFP 结直肠癌的相关病例报道^[2],但是 ATBF1 基因对结直肠癌的发生相关研究极少,因此有必要对 ATBF1 在结直肠癌中所起的作用进行研究探讨,进一步明确 ATBF1 的抑癌机制。研究 ATBF1 异构体的选择性表达对癌细胞相关基因表达和凋亡信号传递的影响,是阐明 ATBF1 抑癌机制的关键问题,对应用 ATBF1 治疗肿瘤有重要的科学意义。

参考文献(References)

- [1] Morinaga T, Yasuda H, Hashimoto T, et al. A human alpha-fetoprotein enhancer-binding protein, ATBF1, contains four homeodomains and seventeen zinc fingers[J]. *Mol Cell Biol*, 1991,11(12):6041-6049
- [2] Miura Y, Tam T, Ido A, et al. Cloning and characterization of an ATBF1 isoform that expresses in a neuronal differentiation-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 1995,270(45): 26840-26848
- [3] Sun X, Frierson HF, Chen C, et al. Frequent somatic mutations of the transcription factor ATBF1 in human prostate cancer [J]. *Nat Genet*, 2005,37(4): 407-412
- [4] Ido A, Miura Y, Tamaoki T. Activation of ATBF1, a multiple-homeodomain zinc-finger gene, during neuronal differentiation of murine embryonal carcinoma cells[J]. *Dev Biol*, 1994,163(1): 184-187
- [5] Ido A, Miura Y, Watanabe M, et al. Cloning of the cDNA encoding the mouse ATBF1 transcription factor[J]. *Gene*, 1996,168(2):227-231
- [6] Watanabe M, Miura Y, Ido A, et al. Developmental changes in expression of the ATBF1 transcription factor gene [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996,42(2):344-349
- [7] Miura Y, Tam T, Ido A, et al. Cloning and characterization of an ATBF1 isoform that expresses in a neuronal differentiation-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 1995,270(45):26840-26848
- [8] Qi Y, Ranish JA, Zhu X, et al. Atbf1 is required for the Pit1 gene early activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,105(7):2481-2486
- [9] Kerr J, Wood W, Ridgway EC. Ridgway, Basic science and clinical research advances in the pituitary transcription factors: Pit-1 and Prop-1 [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008,15(4): 359-363
- [10] Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, et al. The ZFX3 (ATBF1) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm to protect cerebellar neurons from oxidative stress[J]. *Dis Model Mech*, 2010,3(11-12):752-762
- [11] Jung CG, Uhm KO, Miura Y, et al. Beta-amyloid increases the expression level of ATBF1 responsible for death in cultured cortical neurons[J]. *Mol Neurodegener*, 2011,6: 47
- [12] Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, et al. ATBF1-a messenger RNA expression is correlated with better prognosis in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(1):193-198
- [13] Sun X, Zhou Y, Otto KB, et al. Infrequent mutation of ATBF1 in human breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007,133(2):103-105
- [14] Dong XY, Sun X, Guo P, et al. ATBF1 inhibits estrogen receptor (ER) function by selectively competing with AIB1 for binding to the ER in ER-positive breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2010,285(43): 32801-32809
- [15] Dong XY, Guo P, Sun X, et al. Estrogen up-regulates ATBF1 transcription but causes its protein degradation in estrogen receptor-alphapositive breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2011,286 (16): 13879-13890
- [16] Dong XY, Fu X, Fan S, et al. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP [J]. *Biochem J*, 2012,444(3):581-590
- [17] Kataoka H, Miura Y, Joh T, et al. Alpha-fetoprotein producing gastric cancer lacks transcription factor ATBF1 [J]. *Oncogene*, 2001,20(7): 869-873
- [18] Iida M, Imura J, Furuichi T, et al. Alteration of the AT motif binding factor-1 expression in alpha-fetoprotein producing gastric cancer: is it an event for differentiation and proliferation of the tumors? [J]. *Oncol Rep*, 2004,11(1):3-7
- [19] Cho YG, Song JH, Kim CJ, et al. Genetic alterations of the ATBF1 gene in gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13 (15 Pt 1): 4355-4359
- [20] Mori Y, Kataoka H, Miura Y, et al. Subcellular localization of ATBF1 regulates MUC5AC transcription in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007,121(2):241-247
- [21] Mori Y, Kataoka H, Miura Y, et al. Tumor suppressor, AT motif binding factor 1 (ATBF1), translocates to the nucleus with runt domain transcription factor 3 (RUNX3) in response to TGF-beta signal transduction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,398(2):321-325
- [22] Ninomiya T, Mihara K, Fushimi K, et al. Regulation of the alpha-fetoprotein gene by the isoforms of ATBF1 transcription factor in human hepatoma[J]. *Hepatology*, 2002,35(1):82-87
- [23] Nojiri S, Joh T, Miura Y, et al. ATBF1 enhances the suppression of STAT3 signaling by interaction with PIAS3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004,314(1):97-103
- [24] Kim CJ, Song JH, Cho YG, et al. Down-regulation of ATBF1 is a major inactivating mechanism in hepatocellular carcinoma[J]. *Histopathology*, 2008,52(5):552-559
- [25] Kataoka H, Joh T, Miura Y, et al. AT motif binding factor 1-A (ATBF1-A) negatively regulates transcription of the aminopeptidase N gene in the crypt-villus axis of small intestine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000,267(1):91-95
- [26] An CH, Kim SS, Kang MR, et al. Frameshift mutations of ATBF1, WNT9A, CYLD and PARK2 in gastric and colorectal carcinomas with high microsatellite instability[J]. *Pathology*, 2010,42(6):583-585
- [27] Xu J, Sauvageot J, Ewing CM, et al. Germline ATBF1 mutations and prostate cancer risk[J]. *Prostate*, 2006,66(10):1082-1085
- [28] Li H, Huang CJ, Choo KB. Expression of homeobox genes in cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2002,84(2):216-221
- [29] Sun X, Li J, Sica G, et al. Interruption of nuclear localization of ATBF1 during the histopathologic progression of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2013,35(7):1007-1014
- [30] Mori Y, Kataoka H, Miura Y, et al. Subcellular localization of ATBF1 regulates MUC5AC transcription in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007,121(2):241-247
- [31] Jung CG, Kim HJ, Kawaguchi M, et al. Homeotic factor ATBF1 induces the cell cycle arrest associated with neuronal differentiation[J]. *Development*, 2005,132(23): 5137-5145
- [32] Nakagawa K, Koike S, Matsumura H, et al. Alpha-fetoprotein producing rectal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2012,39(4):671-674