

# Krüppel样因子5的生物学功能及其与肿瘤发生的关系

陈林波<sup>1</sup> 张新军<sup>2\*</sup> 郭俊明<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211;

<sup>2</sup>宁波大学医学院附属医院, 宁波 315020)

**摘要** Krüppel样因子5(Krüppel-like factor 5, KLF5)是一类进化保守的锌指型转录因子, 它能调控下游众多靶基因的表达。KLF5参与细胞增殖、分化和凋亡等细胞生物学过程。翻译后修饰对KLF5的稳定性和发挥作用产生影响, 而KLF5与非编码RNA之间也存在相互作用。越来越多的研究表明, KLF5异常表达于人类多种肿瘤(包括结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌等)。KLF5不仅参与肿瘤的发生, 而且与患者预后相关。有趣的是, KLF5在一部分肿瘤中的功能表现为环境依赖性, 而且翻译后修饰和性激素水平影响其功能的发挥。鉴于KLF5在肿瘤中的重要作用, 它被认为是一个潜在的肿瘤诊断标志物和肿瘤治疗新靶点。

**关键词** Krüppel样因子5; 转录因子; 肿瘤

## The Biological Function of Krüppel-like Factor 5 and Its Association with Cancer Occurrence

Chen Linbo<sup>1</sup>, Zhang Xinjun<sup>2\*</sup>, Guo Junming<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; <sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315020, China)

**Abstract** Krüppel-like factor 5 (KLF5) is an evolutionarily conserved zinc finger transcription factor that regulates the expressions of many downstream genes. It takes part in the regulations of proliferation, differentiation and apoptosis. Post-translational modifications influence the stability of KLF5 and its roles. In addition, there are interactions between KLF5 and non-coding RNAs (ncRNAs). Increasing researches showed that the expression of KLF5 was frequently abnormal in human cancers including colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer and so on. KLF5 involves in carcinogenesis and is associated with prognosis of patients with cancer. The function of KLF5 reveals context-dependent in some types of cancer. Post-translational modifications and sex hormone always affect its function. Due to its significant roles in human cancers, KLF5 may be a potential diagnostic biomarker and therapeutic target for human cancers.

**Keywords** KLF5; transcription factor; cancer

Krüppel样因子(Krüppel-like factor, KLF)家族是一类锌指型转录因子, 它们广泛参与多种生物学过程, 涉及胚胎发育、细胞增殖、分化、凋亡、转移

和应激反应等。目前, 已经有17个KLF成员被先后报道<sup>[1]</sup>。虽然KLF家族成员众多, 但分子结构却相当保守, 典型特征是C-端含有3个进化保守的C2H2锌

收稿日期: 2016-01-18 接收日期: 2016-03-28

宁波市自然科学基金(批准号: 2016A610121)和宁波市优秀中青年卫生技术人才基金资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0574-87035171, E-mail: zxj14@163.com; Tel: 0574-87600758, E-mail: guojunming@nbu.edu.cn

Received: January 18, 2016 Accepted: March 28, 2016

This work was supported by the Natural Science Foundation of Ningbo (Grant No.2016A610121) and the Fund of Ningbo Outstanding Young Health and Technical Personnel

\*Corresponding authors. Tel: +86-574-87035171, E-mail: zxj14@163.com; Tel: +86-574-87600758, E-mail: guojunming@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2016-05-26 15:42:37 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160526.1542.002.html>

指结构DNA结合域(DNA binding domain, DBD), 该区域通过与靶基因启动子上的GC框或CACCC元件相结合而起到调控靶基因表达的作用<sup>[2]</sup>。KLF表达失调往往与许多疾病发生密切相关, 而其中与肿瘤的关系研究最多。近年来, KLF2、KLF4、KLF5和KLF6等成员先后被证实实在肿瘤发生、发展中发挥着重要的作用<sup>[3]</sup>。

人类KLF5又称基本转录元件结合蛋白2(basic transcription element binding protein 2, BTEB2)。目前在许多组织中发现有不同程度的KLF5表达。作为基本转录因子, KLF5调控着下游众多靶蛋白的表达。这些靶蛋白包括细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白B1(cyclin B1)、血小板衍生生长因子- $\alpha$ (platelet-derived growth factor- $\alpha$ , PDGF- $\alpha$ )和纤维细胞生长因子结合蛋白(fibroblast growth factor-binding protein, FGF-BP)等<sup>[4]</sup>, 而它们又与细胞众多重要的生物学过程密切相关。因此, KLF5被认为在肿瘤发生、发展过程中扮演着重要角色。目前已经在多种肿瘤中发现KLF5表达异常, 但有趣的是, 它在不同肿瘤组织的表达水平和作用机制各有差异, 甚至在同一肿瘤中出现促癌和抑癌两种完全矛盾的结果<sup>[5-6]</sup>。鉴于KLF5在肿瘤发生中的复杂功能, 本文对KLF5的生物学功能及其在肿瘤发生、发展中的作用作一综述。

## 1 KLF5的生物学功能

### 1.1 KLF5与细胞增殖

KLF5在许多细胞(包括肠道上皮细胞、食管鳞状上皮细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞等)中表现为促进增殖作用<sup>[3]</sup>。KLF5促进细胞增殖的机制较复杂。研究表明, KLF5参与许多和细胞增殖相关的信号通路, 包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路以及磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)信号通路等<sup>[7-8]</sup>, 而这些信号通路通过影响细胞周期促进细胞增殖。比如, 癌基因*H-ras*可以通过MAPK信号通路升高KLF5表达水平, 而后者又可以激活促进细胞周期进展的相关转录因子[包括cyclin D1、cyclin B1和CDK1(cyclin-dependent kinase 1)]表达<sup>[7,9]</sup>, 最终使

细胞加速通过G<sub>1</sub>/S期和G<sub>2</sub>/M期来促进细胞增殖。细胞周期负调控因子P21和P15可以与相应的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)结合而抑制后者的活性, 发挥抑制细胞周期进展的作用。Chen等<sup>[10]</sup>发现, KLF5不仅促进cyclin D1表达和激活MAPK、PI3K等信号通路, 还可以抑制P21和P15来发挥促进细胞周期进展的作用。上述研究提示, KLF5可能和MAPK信号通路之间存在正反馈作用。之后, Yang等<sup>[11]</sup>在食管癌中的研究证实了此观点, 胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)是MAPK家族成员之一, 他们发现, KLF5能够上调表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), EGFR再激活下游的ERK, 而ERK又可以使*KLF5*基因表达上调而形成正反馈系统。以上结果表明, KLF5通过影响那些调节细胞周期进展的蛋白质和关键信号通路发挥作用。

也有一部分研究认为, KLF5在细胞中起抑制细胞增殖的作用。在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中, 雌激素是一个重要的促癌因素, 然而KLF5能够明显抑制雌激素对癌细胞的促增殖作用, 因为KLF5能够减少雌激素受体对相关促增殖基因的激活, 最终去除后者促进细胞增殖的作用<sup>[12]</sup>。在乳腺癌中, KLF5被乙酰化修饰后能够发挥抑癌作用, 此时KLF5在体外实验表现为抑制肿瘤细胞增殖, 体内实验表现为裸鼠成瘤能力减弱<sup>[13]</sup>。而去乙酰化的KLF5却对前列腺癌细胞起促进增殖作用, 芯片结果分析发现, KLF5去乙酰化后许多受其调控的靶基因表达出现变化<sup>[13]</sup>。可能正是这些基因的变化影响了KLF5的生物学功能, 但具体机制还不清楚。

### 1.2 KLF5与细胞分化

细胞分化是组织器官发育的重要过程。大量研究发现, KLF5在肠道上皮细胞、血管平滑肌细胞和脂肪细胞等多种细胞的分化过程中必不可少。如在转基因小鼠中, 当KLF5表达被抑制时出现肠道绒毛形成减少并伴有上皮细胞分化受阻<sup>[14]</sup>。因此推测, KLF5在肠道上皮细胞的分化过程中不可或缺。血管平滑肌分化成熟和它的功能密切相关, 当面对外界刺激引起的损伤时, 血管平滑肌细胞可以通过增加细胞增殖和分化引起血管重塑, 在此过程中, KLF5发挥关键作用。KLF5主要通过上调与血

管平滑肌细胞分化相关的蛋白质起作用,包括平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)和平滑肌22 $\alpha$  (smooth muscle 22 $\alpha$ , SM22 $\alpha$ )<sup>[15]</sup>, 两者的表达共同促进血管平滑肌细胞表型从合成型向收缩型转变,使平滑肌细胞更好地修复破坏组织。此外,脂肪细胞的分化同样离不开KLF5。过氧化物酶体激活增殖受体 $\gamma$ 2(peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 2)与脂肪细胞分化相关,在分化早期的脂肪细胞中,KLF5和PPAR $\gamma$ 2的表达水平成正相关<sup>[16]</sup>。这表明,KLF5可能促进脂肪细胞分化,以姜黄素抑制KLF5表达后脂肪细胞分化受阻的结果证明了这个观点<sup>[17]</sup>。Oishi等<sup>[18]</sup>在小鼠模型进一步验证了KLF5对脂肪细胞分化的促进作用。他们发现,KLF5基因杂合性缺失的小鼠虽然可以生存到成年,但从出生第3 d开始即表现出白色脂肪组织明显缺乏。与对照组小鼠相比,KLF5杂合性缺失小鼠的体重和白色脂肪团块数量都明显不足;在饲养小鼠的过程中,给予高热量饮食后,实验组小鼠的体重增加幅度也远远小于对照组小鼠<sup>[19]</sup>。以上结果表明,除了通常认为的促增殖作用,KLF5在许多组织中同样具有促进细胞分化的能力,KLF5表达缺失往往使得细胞分化受阻,影响组织器官的发育成熟。肿瘤细胞分化程度较差,常常表现为单克隆性,而促进细胞分化的功能在一定程度上解释了为什么KLF5在某些情况下具有抑癌作用。

### 1.3 KLF5与细胞凋亡

除了影响细胞增殖和分化,KLF5还通过影响细胞凋亡来实现对细胞生物学行为的调控,但KLF5发挥抗凋亡作用的机制较多。比如,在人类卵巢癌细胞株SKOV3中,KLF5能够增加凋亡抑制因子生存素(survivin)的表达,发挥促生存作用<sup>[20]</sup>。研究其作用机制后发现,KLF5和P53相结合后可以去除后者对生存素的抑制作用,最终上调生存素而抑制细胞凋亡。丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1(mitogen-activated protein kinase phosphatase 1, MKP1)是一种抗凋亡激酶,在乳腺癌细胞中,KLF5可以引起MKP1蛋白磷酸化并抑制后者降解,这种情况下肿瘤细胞中MKP1含量明显增高,从而抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[21]</sup>。另外,KLF5也是缺氧诱导的肺癌细胞凋亡相关因素之一。缺氧是肺癌发生的关键因素,当抑制KLF5表

达后,缺氧对肺癌细胞起到的抗凋亡作用明显减弱,肿瘤细胞表现为凋亡增加,在mRNA水平和蛋白质水平都检测到生存素减少和caspase 3增加,但其具体作用机制还不是很清楚<sup>[22]</sup>。不仅仅是体外实验,许多体内实验也表明,KLF5具有抗凋亡作用。与对照组小鼠相比,KLF5基因杂合性缺失小鼠在血管损伤时细胞凋亡数量增加更加明显,因为KLF5能直接和多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶1(poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1)相结合使后者失活,而后者常常发挥促凋亡功能,因此KLF5具有抗凋亡作用<sup>[23]</sup>。除此之外,KLF5在神经细胞也具有抑制细胞凋亡的功能。Liu等<sup>[24]</sup>建立了大鼠脑出血动物模型,他们发现,在脑出血病灶周围KLF5蛋白质数量明显增加,同时伴有神经细胞凋亡数量减少,此时KLF5引起促凋亡因子BAD(bcl-2 associated death promoter)磷酸化并导致后者失活,从而抑制神经细胞凋亡。

KLF5促进细胞凋亡的报道相对较少。Tarapore等<sup>[25]</sup>发现,KLF5能够促进食管癌细胞凋亡,在此过程中,c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)发挥关键作用。KLF5首先激活JNK上游的两个关键性激酶:细胞凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)和丝裂原活化蛋白激酶激酶4(mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4),后两者进一步激活JNK信号通路,而JNK信号通路又通过上调促凋亡因子BAX(BCL2-associated X protein)表达引起细胞凋亡增加<sup>[25]</sup>。前列腺癌细胞中KLF5也存在促凋亡作用,其机制和食管癌类似,不同的是,KLF5首先激活丝裂原活化蛋白激酶激酶7(mitogen-activated protein kinase kinase 7, MKK7),而不是MKK4或ASK1,之后再通过激活JNK信号通路及上调BAX表达促进癌细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

## 2 KLF5发挥作用的机制

### 2.1 KLF5作为转录因子调节靶基因表达

KLF5通过调节相关靶基因的表达对细胞增殖、分化、凋亡和迁移等产生影响,已经有一些实验用全基因组芯片技术系统地分析KLF5调控的靶基因。Chen等<sup>[10]</sup>对人类膀胱癌细胞进行试验,发现KLF5表达受到抑制后至少有58个基因表达出现变化;而Wan等<sup>[27]</sup>对特异性敲除KLF5基因的小鼠肺组织进行芯片



分析发现,有上百个基因表达受到KLF5调控,其功能涉及细胞周期、血管生成、脂质代谢以及一些信号通路。由此可以推测,KLF5作为转录因子调节的基因数目众多,机制极其复杂,功能也异常广泛。

KLF5蛋白质的N-端含有一富含脯氨酸的疏水性转录激活域,目前认为它位于第239位到372位氨基酸残基序列区域<sup>[28]</sup>。该区域如何调控下游靶基因目前还没有被完全阐明。研究表明,一方面,KLF5可以和其他蛋白质相结合发挥作用。比如,KLF5可以和转录因子GATA4(GATA binding protein 4)及GATA6相互作用调控下游靶基因的表达,从而促进胃癌发生发展<sup>[29]</sup>。在乳腺癌细胞中,KLF5和转录因子TEAD(TEA domain transcription factor 4)相互结合抑制P27基因的表达,通过减少细胞周期负调控因子P27发挥促癌作用<sup>[30]</sup>。另一方面,KLF5也能单独作用于靶基因启动子区域发挥作用。血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)能引起肿瘤血管的生成发挥促癌作用,KLF5作用于VEGFA基因启动子后使后者转录增加<sup>[31]</sup>。另外,肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白2(TNF $\alpha$ -induced protein 2, TNFAIP2)和肿瘤的发生密切相关。Jia等<sup>[32]</sup>发现,TNFAIP2基因受到KLF5直接调控,在乳腺癌中两者表达成正相关,KLF5的促癌作用很大程度上通过调控TNFAIP2表达发挥作用。

## 2.2 翻译后修饰对KLF5的影响

翻译后修饰对蛋白质的生物学功能产生影响,作为转录因子,许多因素影响KLF5的翻译后修饰(包括

磷酸化、乙酰化和泛素化等)(图1)。这些翻译后修饰不仅和KLF5蛋白质稳定性密切相关,还影响KLF5与其他蛋白质之间的相互作用,最终调控靶基因的转录。

KLF5的第153位丝氨酸(KLF5-S153)被磷酸化能够增强其转录激活能力。Zhang等<sup>[28]</sup>研究发现,该位点的突变明显抑制KLF5对靶基因的激活,而KLF5-S153被PKC磷酸化后却能够显著增加KLF5和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-responsive element-binding protein, CBP)的相互作用,最终激活下游靶基因。血管紧张素II(angiotensin II, AngII)可以促进血管平滑肌细胞增殖,此时,KLF5表现为第406位丝氨酸(KLF5-S406)磷酸化增加,因为磷酸化的KLF5能够和转录因子c-JUN共同作用于*cyclin D1*基因启动子并引起后者转录增加,最终促进细胞增殖<sup>[33]</sup>。然而,也有报道认为,KLF5磷酸化后发挥转录抑制作用,这种情况下它同样能够和c-JUN蛋白相互结合,不同的是它对P21基因的表达起抑制作用<sup>[34]</sup>。此外,KLF5-S406磷酸化还可以增强KLF5与未结合配体的维甲酸受体 $\alpha$ (retinoic acid receptor  $\alpha$ , RAR $\alpha$ )之间的相互作用<sup>[35]</sup>,而当RAR $\alpha$ 配体存在时,上述两种蛋白质结合将抑制平滑肌细胞增殖。

KLF5的乙酰化修饰也能影响其生物学功能。Guo等<sup>[36]</sup>研究发现,组蛋白乙酰基转移酶P300能乙酰化KLF5第369位赖氨酸(KLF5-K369)并增强KLF5转录激活能力;而组蛋白去乙酰基酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)能够和P300竞争性地结合于KLF5的DBD,减少KLF5乙酰化修饰,去乙酰化的

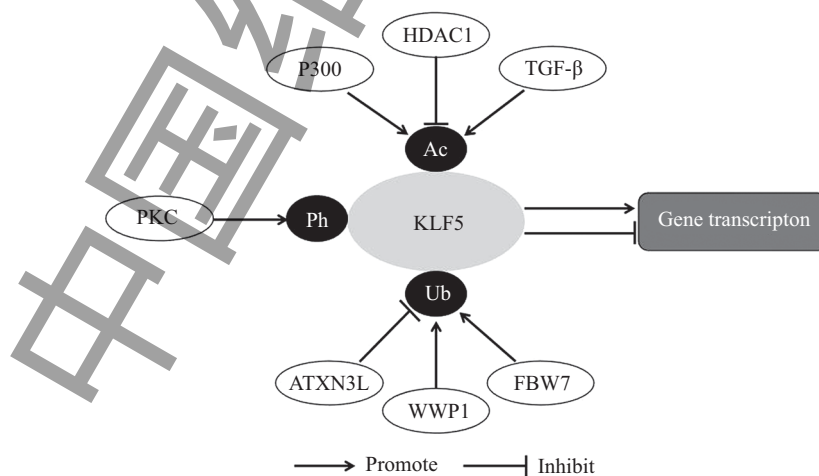


图1 KLF5的翻译后修饰

Fig.1 Post-translational modifications of KLF5

KLF5难以和靶基因启动子结合,因此对靶基因的转录激活能力也被抑制<sup>[37]</sup>。最近一些研究表明,KLF5是否被乙酰化修饰会影响前列腺癌的发生。在正常前列腺上皮细胞中,去乙酰化的KLF5主要表达于基底部分化细胞,而乙酰化KLF5更多的表达于分化较好的细胞<sup>[38]</sup>,这提示KLF5乙酰化可能是一个抑癌因素。Li等<sup>[13]</sup>在前列腺癌细胞中发现,乙酰化KLF5能抑制肿瘤细胞生长,但KLF5乙酰化的过程有赖于转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ),当TGF- $\beta$ 表达被抑制后乙酰化KLF5蛋白数量随之减少;去乙酰化的KLF5在前列腺癌细胞扮演相反角色,此时,KLF5对肿瘤细胞生长起促进作用<sup>[13]</sup>。此外,最新的研究结果表明,经乙酰化修饰后KLF5可以调控多个和小鼠胚胎干细胞分化相关的基因,这对维持胚胎干细胞多能性和再生能力密切相关<sup>[39]</sup>,但其具体机制还有待进一步阐明。

与许多转录因子类似,KLF5是一种半衰期较短的蛋白质,泛素化往往影响KLF5蛋白稳定性并调节其水平。当KLF5被泛素蛋白连接酶WWP1或FBW7泛素化后,蛋白酶体对KLF5蛋白的亲合性大大增加,最终导致后者大量降解而难以发挥生物学功能<sup>[40-41]</sup>。Liu等<sup>[42]</sup>对此进行深入研究后发现,FBW7能够和KLF5蛋白中的3个嘧啶二聚体结构结合而促进后者被泛素化降解,当嘧啶二聚体中的一些位点突变后,FBW7介导的KLF5降解显著减少。在结直肠癌细胞中,第301位丝氨酸(KLF5-S301)磷酸化使KLF5更容易被FBW7泛素化而降解,当S301突变后该位点难以被磷酸化,因此,经FBW7泛素化并且被蛋白酶降解的KLF5数量减少,而积聚的KLF5最终促进癌细胞增殖<sup>[43]</sup>。相反地,去泛素化可以增加KLF5蛋白稳定性。正常情况下,KLF5对乳腺癌细胞增殖起促进作用。Ge等<sup>[44]</sup>发现,去泛素化酶ATXN3L可以作用于KLF5并使后者去泛素化,该过程对维持KLF5蛋白的稳定性至关重要。当ATXN3L表达被抑制后KLF5蛋白泛素化增加,因此变得更容易被泛素化酶降解,最终由于KLF5表达不足而抑制乳腺癌细胞增殖。

### 2.3 KLF5和非编码RNA相互作用

人类基因组中大概有90%的基因可以转录成RNA,然而其中只有不到2%的RNA可以翻译成蛋

白质<sup>[45]</sup>,剩下的那部分就是非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)。ncRNA虽然本身无法编码蛋白质,但ncRNA可以通过调节mRNA的剪切、翻译或影响蛋白质的结构、亚细胞定位等来发挥对基因表达的调控<sup>[46]</sup>。目前已经在许多疾病中发现有ncRNA的表达失调,证实其在人类疾病的发生、发展中发挥着不可或缺的作用。

目前已有关于KLF5与微小RNA(microRNA, miRNA)相互调节的研究报道。一方面,miRNA可以调节KLF5的表达。比如,miR-145可以结合KLF5 mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated regions, 3'UTR)而抑制后者表达<sup>[47]</sup>;miR-375可以通过调节KLF5对口腔鳞癌细胞的增殖起抑制作用<sup>[48]</sup>。另一方面,KLF5作为转录因子,反过来可以调节ncRNA的表达。比如,miR-200是目前比较明确的一种上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抑制因子,EMT和肿瘤的侵袭转移密切相关。Zhang等<sup>[49]</sup>研究发现,KLF5可以直接结合到miR-200基因启动子上的CG框而激活其表达,最终起到抑制肿瘤侵袭的作用。此外,miR-146a被认为对血管平滑肌细胞增殖起促进作用,KLF44过表达能够减少miR-146a的转录,而KLF5能与KLF4竞争性地结合于miR-146a的启动子区域而起到拮抗KLF4的作用<sup>[50]</sup>。

## 3 KLF5和肿瘤的关系

KLF5的表达异常被发现于许多肿瘤组织和细胞中,涉及到多个系统的肿瘤,功能较为广泛(表1)。以往关于KLF5促进细胞增殖以及抑制凋亡的大量报道提示,KLF5可能是一个癌基因。后来一部分研究发现,KLF5还存在抑癌作用。更有意思的是,在乳腺癌和前列腺癌中,KLF5对肿瘤表现出双向作用,既可发挥促癌作用,又可起到抑癌作用。深入研究后发现,这些肿瘤中KLF5的功能会受到多种因素影响,比如翻译后修饰和性激素水平等,因此学者们推测KLF5的生物学特征具有环境依赖性。

### 3.1 KLF5与结直肠癌

KLF5也叫肠道富集型KLF(intestinal-enriched Krüppel-like factor, IKLF),因而它与结直肠癌之间的联系必然引人关注。大量研究表明,KLF5参与调

表1 KLF5在人类肿瘤中的作用

Table 1 The role of KLF5 in human cancers

| 肿瘤种类<br>Tumor type | 表达变化<br>Expression change        | 功能<br>Functions   | 参考文献<br>References |
|--------------------|----------------------------------|---|--------------------|
| Bladder cancer     | Up-expression                    | Promotes cell proliferation and angiogenesis                        | [10,31]            |
| Breast cancer      | Up-expression or down-regulation | Context-dependent   | [5-6,12,32,51-53]  |
| Colorectal cancer  | Up-expression                    | Promotes cell proliferation and intestinal tumorigenesis            | [54-57]            |
| Gastric cancer     | Up-expression                    | High KLF5 expression associate with poor prognosis                  | [58]               |
| Laryngeal cancer   | Up-expression                    | High KLF5 expression associate with poor prognosis                  | [59]               |
| Lung cancer        | Up-expression                    | Increases cell viability, proliferation and inhibits cell apoptosis | [22]               |
| Ovarian cancer     | Up-expression                    | Strengthens drug resistance   | [20]               |
| Pancreatic cancer  | Up-expression                    | Promotes cell invasion and metastasis                               | [60]               |
| Prostate cancer    | Up-expression or down-regulation | Context-dependent   | [13,61-65]         |

控WNT信号通路及*K-ras*基因的表达影响结直肠癌发生、发展。腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, *APC*)是结直肠癌最常见的突变基因之一,在WNT信号通路中,*APC*基因突变导致的 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)细胞核转移是结直肠癌起始的关键步骤,而KLF5在激活该环节的同时还促进 $\beta$ -catenin与T细胞因子4(T cell factor 4, TCF4)及淋巴增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)之间的协同作用,最终激活下游靶基因*C-MYC*与*cyclin D1*表达而促进细胞增殖<sup>[55]</sup>。溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)能够上调KLF5的表达,对结直肠癌细胞生长起促进作用。最近,Guo等<sup>[56]</sup>发现,LPA还能通过增强 $\beta$ -catenin与TCF4之间的相互作用促进结直肠癌细胞增殖,当肿瘤细胞中KLF5基因被敲除后该作用明显减弱。这些结果提示,KLF5、LPA和 $\beta$ -catenin在结直肠癌发生、发展过程中相互之间存在着调节作用,三者相互协同促进结直肠癌形成。在动物实验中,与单纯*APC*基因杂合性缺失小鼠(*APC*<sup>Min</sup>小鼠)相比,合并有KLF5基因杂合性缺失的小鼠(*APC*<sup>Min</sup>/*KLF5*<sup>+/-</sup>小鼠)肠道腺瘤数量要减少96%<sup>[55]</sup>。这表明,KLF5在*APC*基因突变诱导的肠道腺瘤发生中必不可少。*K-ras*是一种原癌基因,在结直肠癌细胞株

IEC-6中诱导*K-ras*突变后,KLF5的表达也随之上升,与此同时,肿瘤细胞出现增殖速率加快并引起非增殖性生长<sup>[57]</sup>。Nandan等<sup>[54]</sup>在动物模型进一步验证了两者之间的关系,其结果和体外实验类似。与*APC*<sup>Min</sup>小鼠相比,同时合并有*K-ras*突变的小鼠(*APC*<sup>Min</sup>/*K-ras*<sup>V12</sup>小鼠)肠道腺瘤数量为前者三倍,在此基础上诱导KLF5杂合性缺失的小鼠即*APC*<sup>Min</sup>/*K-ras*<sup>V12</sup>/*KLF5*<sup>+/-</sup>小鼠,相比于*APC*<sup>Min</sup>/*K-ras*<sup>V12</sup>小鼠腺瘤数量要减少92%。肠道腺瘤是结直肠癌的癌前病变,其中一部分可以进展成恶性肿瘤,可以说腺瘤形成是结直肠癌发生、发展的一个早期事件。动物实验结果表明,KLF5在腺瘤的形成中必不可少,因此可以推测,KLF5可能是在整个结直肠癌发生过程中的早期发挥作用。综上所述,结直肠癌中WNT信号通路和*K-ras*基因是两个重要的促癌因素,但是它们发挥作用很大程度上依赖于KLF5,一旦KLF5表达受到抑制,两者对结直肠癌的大部分促癌作用也被去除。

### 3.2 KLF5与乳腺癌

KLF5在乳腺癌中扮演的角色一直存在争议,但多数研究认为,KLF5在乳腺癌中起促癌作用,因为KLF5不仅促进乳腺癌细胞增殖、转移和侵袭<sup>[32]</sup>,还能减少癌细胞凋亡<sup>[5]</sup>。临床标本行免疫组化分析发



现, 乳腺癌组织细胞核中的KLF5表达明显多于正常癌旁组织, 对于乳腺癌患者来说, KLF5高表达往往预示着不良预后<sup>[51]</sup>。但也有与此相反的研究结果, Chen等<sup>[6]</sup>同样对本进行免疫组化分析, 他们发现, 乳腺浸润癌和原位癌的细胞核中都存在KLF5表达缺失, 这暗示KLF5可能存在抑癌作用。乳腺癌中KLF5既表现为促癌作用又发挥抑癌功能的结果似乎存在矛盾, 其机制也没有被完全阐明, 学者们把这种现象总结为环境依赖性。有一些研究表明, KLF5在乳腺癌中的功能和性激素受体表达情况有关。当乳腺癌细胞中雌激素受体阳性时, KLF5可以阻止雌激素对肿瘤细胞增殖的促进作用, 而雌激素又可以通过上调泛素连接酶降解KLF5蛋白<sup>[12,52]</sup>, 可以推测两者之间形成了一个负反馈系统, 总体上表现出KLF5表达水平降低并且发挥抑癌作用。但在雌激素受体阴性的肿瘤细胞中则不存在这种情况, 此时KLF5在肿瘤中表达升高并且发挥促癌作用<sup>[32]</sup>。除了雌激素, 孕激素也与KLF5在乳腺癌中的功能有关, 当孕激素受体阳性时, KLF5和孕激素协同上调细胞周期蛋白A(cyclin A)等蛋白质促进细胞周期进展, 发挥促癌作用<sup>[53]</sup>。此外, 还有研究发现, 乳腺癌中KLF5基因的表达受到雄激素调控, 雄激素引起乳腺癌细胞中的KLF5 mRNA水平上升并且促进肿瘤细胞增殖<sup>[51]</sup>。性激素与KLF5之间相互作用的研究让我们更好地了解KLF5, 不管是雌激素、孕激素还是雄激素, 都和KLF5在乳腺癌中的功能有关, 尤其是雌激素需要重视。因为在不同的雌激素受体状态下KLF5在乳腺癌中发挥相反功能, 有朝一日在乳腺癌中针对KLF5研究治疗靶点时需要考虑雌激素受体的情况, 在那些雌激素受体阴性的患者抑制KLF5表达可能治疗效果较为有效, 而在雌激素阳性的乳腺癌患者中可能并不起作用, 甚至使病情进一步恶化。

### 3.3 KLF5与前列腺癌

和乳腺癌中的情况类似, KLF5在前列腺癌中的作用依然具有双向性。一些研究认为, KLF5在前列腺癌中是一个抑癌基因<sup>[61-62]</sup>。比如, 敲除KLF5基因可加速小鼠前列腺癌形成, 因为此时肿瘤细胞中PI3K信号通路被激活, 而后者又可以通过上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )

来促进肿瘤血管生成, 有了充足的血管供应营养物质, 肿瘤细胞增殖更加迅速<sup>[62]</sup>。但事实上, KLF5在前列腺癌中的功能和其他多种因素有关。比如, 乙酰化修饰可以使KLF5在促癌因子和抑癌因子之间相互转化, 乙酰化的KLF5抑制前列腺癌细胞增殖, 而KLF5去乙酰化后却对前列腺癌细胞的增殖起到促进作用, 其机制可能和TGF- $\beta$ 有关, 但具体还不是很清楚<sup>[13]</sup>。人们还发现, 与乳腺癌类似, KLF5在前列腺癌中的作用和性激素有关。Leung等<sup>[63]</sup>认为, 雌激素与其受体结合后能去除KLF5对下游靶基因FOXO1(forkhead box protein O1)的激活, 从而抑制后者对前列腺癌细胞的促凋亡作用, 可见这种情况下KLF5表现为促癌作用, 这与没有雌激素存在时结果相反。最近有研究表明, KLF5同样影响雌激素在前列腺癌中的作用。在低剂量情况下, 雌激素引起裸鼠前列腺癌移植瘤生长加速; 而高剂量的雌激素却能抑制肿瘤细胞的生长。但在敲除KLF5基因后, 雌激素对前列腺癌细胞的双向作用同时被消除<sup>[64]</sup>, 这表明雌激素对前列腺癌具有双向功能, 而这种双向功能又依赖于KLF5。此外, 雄激素也影响KLF5的功能, 高雄激素是前列腺癌的危险因素, 因为它不仅促进前列腺癌发生、发展, 还与前列腺癌远处转移有关。趋化因子CXCL12和趋化因子受体4(chemokine receptor 4, CXCR4)相互作用是导致前列腺癌远处转移的重要因素, 雄激素通过上调CXCR4增强两者结合, 最终促进前列腺癌远处转移<sup>[65]</sup>。但是研究表明, 雄激素并非直接升高CXCR4表达, 而是首先促进KLF5表达, KLF5又进一步引起CXCR4升高后导致癌细胞远处转移, 这其中的具体机制还不清楚。与乳腺癌类似, KLF5在前列腺癌中的功能也受到性激素的影响, 在雌激素和雄激素的作用下, KLF5对肿瘤细胞起促癌作用, 同时KLF5又可以影响雌激素对前列腺癌的作用, 但目前了解的内容还比较浅显, 其详细机制还有待于深入研究。

### 3.4 KLF5与其他肿瘤

除了结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌, KLF5还参与其他肿瘤的发生、发展。膀胱癌是男性常见的泌尿系统恶性肿瘤, KLF5在膀胱癌中发挥促癌作用, 因为KLF5可以通过调节cyclin D1、P27、P15及VEGFA等蛋白质来促进肿瘤细胞增殖<sup>[10,31]</sup>。肺癌是

世界上发病率和死亡率最高的肿瘤,在其发生、发展过程中缺氧是一个关键因素,当肿瘤细胞处于缺氧状态时,KLF5和HIF-1 $\alpha$ 表达增加,此时癌细胞不仅表现出细胞活力和增殖能力增强,并且凋亡数量也明显减少<sup>[22]</sup>,而KLF5与HIF-1 $\alpha$ 中的任意一个被抑制都可以去除缺氧对肿瘤细胞的促癌作用。免疫共沉淀发现,KLF5能够和HIF-1 $\alpha$ 相结合发挥作用<sup>[22]</sup>,因此可以认为,缺氧通过HIF-1 $\alpha$ 对肺癌细胞起促癌作用,而该过程又具有KLF5依赖性。不仅是肺癌,KLF5和HIF-1 $\alpha$ 的相互协同作用还存在于胰腺癌中,此时KLF5在肿瘤细胞中高表达并且促进癌细胞的转移及侵袭<sup>[60]</sup>。化疗药物通常情况下通过促进癌细胞凋亡发挥抑癌作用,在卵巢癌细胞中,KLF5作为转录因子上调生存素表达,而生存素又进一步增加肿瘤细胞对化疗药物的抵抗,可见KLF5在卵巢癌中发挥促癌作用<sup>[20]</sup>。此外,KLF5还和肿瘤患者的临床特征及预后有关。比如,肿瘤组织中KLF5高表达的喉癌患者更容易发生淋巴结转移和原位复发<sup>[59]</sup>;而胃癌组织中KLF5高表达也预示着较差的预后,KLF5高表达的患者其肿瘤分期和分级较高,而且无瘤生存率也更低<sup>[58]</sup>。可见,KLF5异常表达广泛存在于不同肿瘤中,它不仅影响肿瘤细胞的生物学功能,还和肿瘤患者临床特征及预后密切相关,但目前了解的还非常有限。可以预见,在不久的将来,KLF5在肿瘤中必将有更多的功能被揭晓。

#### 4 总结与展望

综上所述,KLF5作为一个重要的锌指型转录因子,通过调控靶基因表达对不同细胞的生物学功能产生影响。大多数情况下,KLF5在肿瘤中发挥促癌作用,并且和患者的不良预后及肿瘤耐药有关,但KLF5在一部分肿瘤中还存在抑癌作用。虽然近年来对KLF5的认识在不断增加,但目前所了解的内容还只是冰山一角,深入研究KLF5的功能并分析其具体分子机制,将为KLF5调控人类肿瘤发生、发展的深入研究奠定基础。正因KLF5在肿瘤发生、发展中表现出重要作用,因此有理由相信KLF5是一个潜在的可用于诊断和判断预后的肿瘤标志物,同时它也将为肿瘤治疗提供新的靶点,但KLF5要真正用于临床还需要科研工作者付出更多的努力。

#### 参考文献 (References)

- 1 Limame R, Op de Beeck K, Lardon F, de Wever O, Pauwels P. Kruppel-like factors in cancer progression: Three fingers on the steering wheel. *Oncotarget* 2014; 5(1): 29-48.
- 2 Shields JM, Yang VW. Identification of the DNA sequence that interacts with the gut-enriched Kruppel-like factor. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(3): 796-802.
- 3 McConnell BB, Yang VW. Mammalian Kruppel-like factors in health and diseases. *Physiol Rev* 2010; 90(4): 1337-81.
- 4 Dong JT, Chen C. Essential role of KLF5 transcription factor in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(16): 2691-706.
- 5 Farrugia MK, Sharma SB, Lin CC, McLaughlin SL, Vanderbilt DB, Ammer AG, *et al.* Regulation of anti-apoptotic signaling by Kruppel-like factors 4 and 5 mediates lapatinib resistance in breast cancer. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1699.
- 6 Chen CJ, Lin SE, Lin YM, Lin SH, Chen DR, Chen CL. Association of expression of kruppel-like factor 4 and kruppel-like factor 5 with the clinical manifestations of breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2012; 18(2): 161-8.
- 7 Nandan MO, Chanchevalap S, Dalton WB, Yang VW. Kruppel-like factor 5 promotes mitosis by activating the cyclin B1/Cdc2 complex during oncogenic Ras-mediated transformation. *FEBS Lett* 2005; 579(21): 4757-62.
- 8 Gao D, Hao G, Meng Z, Ning N, Yang G, Liu Z, *et al.* Rosiglitazone suppresses angiotensin II-induced production of KLF5 and cell proliferation in rat vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2015; 10(4): e0123724.
- 9 Suzuki T, Sawaki D, Aizawa K, Munemasa Y, Matsumura T, Ishida J, *et al.* Kruppel-like factor 5 shows proliferation-specific roles in vascular remodeling, direct stimulation of cell growth, and inhibition of apoptosis. *J Biol Chem* 2009; 284(14): 9549-57.
- 10 Chen C, Benjamin MS, Sun X, Otto KB, Guo P, Dong XY, *et al.* KLF5 promotes cell proliferation and tumorigenesis through gene regulation and the TSU-Pr1 human bladder cancer cell line. *Int J Cancer* 2006; 118(6): 1346-55.
- 11 Yang Y, Goldstein BG, Nakagawa H, Katz JP. Kruppel-like factor 5 activates MEK/ERK signaling via EGFR in primary squamous epithelial cells. *FASEB J* 2007; 21(2): 543-50.
- 12 Guo P, Dong XY, Zhao KW, Sun X, Li Q, Dong JT. Estrogen-induced interaction between KLF5 and estrogen receptor (ER) suppresses the function of ER in ER-positive breast cancer cells. *Int J Cancer* 2010; 126(1): 81-9.
- 13 Li X, Zhang B, Wu Q, Ci X, Zhao R, Zhang Z, *et al.* Interruption of KLF5 acetylation converts its function from tumor suppressor to tumor promoter in prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2015; 136(3): 536-46.
- 14 Bell KN, Shroyer NF. Kruppel-like factor 5 is required for proper maintenance of adult intestinal crypt cellular proliferation. *Dig Dis Sci* 2015; 60(1): 86-100.
- 15 Kim SH, Yun SJ, Kim YH, Ha JM, Jin SY, Lee HS, *et al.* Essential role of kruppel-like factor 5 during tumor necrosis factor alpha-induced phenotypic conversion of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463(4): 1323-7.
- 16 Salazard B, Bellon L, Jean S, Maraninchi M, El-Yazidi C,



- Orsiere T, *et al.* Low-level arsenite activates the transcription of genes involved in adipose differentiation. *Cell Biol Toxicol* 2004; 20(6): 375-85.
- 17 Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng JX, Kim KH. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem* 2011; 22(10): 910-20.
- 18 Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Tsushima K, Shindo T, Fujiu K, *et al.* Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab* 2005; 1(1): 27-39.
- 19 Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, *et al.* SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-delta. *Nat Med* 2008; 14(6): 656-66.
- 20 Dong Z, Yang L, Lai D. KLF5 strengthens drug resistance of ovarian cancer stem-like cells by regulating survivin expression. *Cell Prolif* 2013; 46(4): 425-35.
- 21 Liu R, Zheng HQ, Zhou Z, Dong JT, Chen C. KLF5 promotes breast cell survival partially through fibroblast growth factor-binding protein 1-pERK-mediated dual specificity MKP-1 protein phosphorylation and stabilization. *J Biol Chem* 2009; 284(25): 16791-8.
- 22 Li X, Liu X, Xu Y, Liu J, Xie M, Ni W, *et al.* KLF5 promotes hypoxia-induced survival and inhibits apoptosis in non-small cell lung cancer cells via HIF-1alpha. *Int J Oncol* 2014; 45(4): 1507-14.
- 23 Suzuki T, Nishi T, Nagino T, Sasaki K, Aizawa K, Kada N, *et al.* Functional interaction between the transcription factor Kruppel-like factor 5 and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cardiovascular apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282(13): 9895-901.
- 24 Liu X, Yuan D, Nie X, Shen J, Yan Y, Zhang D, *et al.* BTEB2 prevents neuronal apoptosis via promoting bad phosphorylation in rat intracerebral hemorrhage model. *J Mol Neurosci* 2015; 55(1): 206-16.
- 25 Tarapore RS, Yang Y, Katz JP. Restoring KLF5 in esophageal squamous cell cancer cells activates the JNK pathway leading to apoptosis and reduced cell survival. *Neoplasia* 2013; 15(5): 472-80.
- 26 Shi Q, Gao Y, Xu S, Du C, Li F, Tang XS, *et al.* Kruppel-like factor 5 promotes apoptosis triggered by tumor necrosis factor alpha in LNCaP prostate cancer cells via up-regulation of mitogen-activated protein kinase kinase 7. *Urol Oncol* 2016; 34(2): 58.e11-8.
- 27 Wan H, Luo F, Wert SE, Zhang L, Xu Y, Ikegami M, *et al.* Kruppel-like factor 5 is required for perinatal lung morphogenesis and function. *Development* 2008; 135(15): 2563-72.
- 28 Zhang Z, Teng CT. Phosphorylation of Kruppel-like factor 5 (KLF5/IKLF) at the CBP interaction region enhances its transactivation function. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(8): 2196-208.
- 29 Chia NY, Deng N, Das K, Huang D, Hu L, Zhu Y, *et al.* Regulatory crosstalk between lineage-survival oncogenes KLF5, GATA4 and GATA6 cooperatively promotes gastric cancer development. *Gut* 2015; 64(5): 707-19.
- 30 Wang C, Nie Z, Zhou Z, Zhang H, Liu R, Wu J, *et al.* The interplay between TEAD4 and KLF5 promotes breast cancer partially through inhibiting the transcription of p27Kip1. *Oncotarget* 2015; 6(19): 17685-97.
- 31 Gao Y, Wu K, Chen Y, Zhou J, Du C, Shi Q, *et al.* Beyond proliferation: KLF5 promotes angiogenesis of bladder cancer through directly regulating VEGFA transcription. *Oncotarget* 2015; 6(41): 43791-805.
- 32 Jia L, Zhou Z, Liang H, Wu J, Shi P, Li F, *et al.* KLF5 promotes breast cancer proliferation, migration and invasion in part by upregulating the transcription of TNFAIP2. *Oncogene* 2015; doi: 10.1038/onc.2015.263.
- 33 Liu Y, Wen JK, Dong LH, Zheng B, Han M. Kruppel-like factor (KLF) 5 mediates cyclin D1 expression and cell proliferation via interaction with c-Jun in Ang II-induced VSMCs. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(1): 10-8.
- 34 He M, Han M, Zheng B, Shu YN, Wen JK. Angiotensin II stimulates KLF5 phosphorylation and its interaction with c-Jun leading to suppression of p21 expression in vascular smooth muscle cells. *J Biochem* 2009; 146(5): 683-91.
- 35 Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Munemasa Y, Matsumura T, Sawaki D, *et al.* Acyclic retinoid inhibits functional interaction of transcription factors Kruppel-like factor 5 and retinoic acid receptor-alpha. *FEBS Lett* 2008; 582(12): 1755-60.
- 36 Guo P, Dong XY, Zhang X, Zhao KW, Sun X, Li Q, *et al.* Pro-proliferative factor KLF5 becomes anti-proliferative in epithelial homeostasis upon signaling-mediated modification. *J Biol Chem* 2009; 284(10): 6071-8.
- 37 Matsumura T, Suzuki T, Aizawa K, Munemasa Y, Muto S, Horikoshi M, *et al.* The deacetylase HDAC1 negatively regulates the cardiovascular transcription factor Kruppel-like factor 5 through direct interaction. *J Biol Chem* 2005; 280(13): 12123-9.
- 38 Xing C, Fu X, Sun X, Guo P, Li M, Dong JT. Different expression patterns and functions of acetylated and unacetylated Klf5 in the proliferation and differentiation of prostatic epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8(6): e65538.
- 39 Zhao T, Liu C, Chen L. Roles of Klf5 acetylation in the self-renewal and the differentiation of mouse embryonic stem cells. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138168.
- 40 Zhao D, Zhi X, Zhou Z, Chen C. TAZ antagonizes the WWP1-mediated KLF5 degradation and promotes breast cell proliferation and tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2012; 33(1): 59-67.
- 41 Luan Y, Wang P. FBW7-mediated ubiquitination and degradation of KLF5. *World J Biol Chem* 2014; 5(2): 216-23.
- 42 Liu N, Li H, Li S, Shen M, Xiao N, Chen Y, *et al.* The Fbw7/human CDC4 tumor suppressor targets proproliferative factor KLF5 for ubiquitination and degradation through multiple phosphodegron motifs. *J Biol Chem* 2010; 285(24): 18858-67.
- 43 Bialkowska AB, Liu Y, Nandan MO, Yang VW. A colon cancer-derived mutant of Kruppel-like factor 5 (KLF5) is resistant to degradation by glycogen synthase kinase 3beta (GSK3beta) and the E3 ubiquitin ligase F-box and WD repeat domain-containing 7alpha (FBW7alpha). *J Biol Chem* 2014; 289(9): 5997-6005.
- 44 Ge F, Chen W, Qin J, Zhou Z, Liu R, Liu L, *et al.* Ataxin-3 like (ATXN3L), a member of the Josephin family of deubiquitinating enzymes, promotes breast cancer proliferation by deubiquit-

- inating Kruppel-like factor 5 (KLF5). *Oncotarget* 2015; 6(25): 21369-78.
- 45 Huang T, Alvarez A, Hu B, Cheng SY. Noncoding RNAs in cancer and cancer stem cells. *Chin J Cancer* 2013; 32(11): 582-93.
- 46 Jin K, Luo G, Xiao Z, Liu Z, Liu C, Ji S, *et al.* Noncoding RNAs as potential biomarkers to predict the outcome in pancreatic cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1247-55.
- 47 Cheng Y, Liu X, Yang J, Lin Y, Xu DZ, Lu Q, *et al.* MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation. *Circ Res* 2009; 105(2): 158-66.
- 48 Shi W, Yang J, Li S, Shan X, Liu X, Hua H, *et al.* Potential involvement of miR-375 in the premalignant progression of oral squamous cell carcinoma mediated via transcription factor KLF5. *Oncotarget* 2015; 6(37): 40172-85.
- 49 Zhang B, Zhang Z, Xia S, Xing C, Ci X, Li X, *et al.* KLF5 activates microRNA 200 transcription to maintain epithelial characteristics and prevent induced epithelial-mesenchymal transition in epithelial cells. *Mol Cell Biol* 2013; 33(24): 4919-35.
- 50 Sun SG, Zheng B, Han M, Fang XM, Li HX, Miao SB, *et al.* miR-146a and Kruppel-like factor 4 form a feedback loop to participate in vascular smooth muscle cell proliferation. *EMBO Rep* 2011; 12(1): 56-62.
- 51 Takagi K, Miki Y, Onodera Y, Nakamura Y, Ishida T, Watanabe M, *et al.* Kruppel-like factor 5 in human breast carcinoma: A potent prognostic factor induced by androgens. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(6): 741-50.
- 52 Zhao KW, Sikriwal D, Dong X, Guo P, Sun X, Dong JT. Oestrogen causes degradation of KLF5 by inducing the E3 ubiquitin ligase EFP in ER-positive breast cancer cells. *Biochem J* 2011; 437(2): 323-33.
- 53 Liu R, Zhou Z, Zhao D, Chen C. The induction of KLF5 transcription factor by progesterone contributes to progesterone-induced breast cancer cell proliferation and dedifferentiation. *Mol Endocrinol* 2011; 25(7): 1137-44.
- 54 Nandan MO, Ghaleb AM, McConnell BB, Patel NV, Robine S, Yang VW. Kruppel-like factor 5 is a crucial mediator of intestinal tumorigenesis in mice harboring combined ApcMin and KRASV12 mutations. *Mol Cancer* 2010; 9: 63.
- 55 McConnell BB, Bialkowska AB, Nandan MO, Ghaleb AM, Gordon FJ, Yang VW. Haploinsufficiency of Kruppel-like factor 5 rescues the tumor-initiating effect of the Apc(Min) mutation in the intestine. *Cancer Res* 2009; 69(10): 4125-33.
- 56 Guo L, He P, No YR, Yun CC. Kruppel-like factor 5 incorporates into the beta-catenin/TCF complex in response to LPA in colon cancer cells. *Cell Signal* 2015; 27(5): 961-8.
- 57 Nandan MO, McConnell BB, Ghaleb AM, Bialkowska AB, Sheng H, Shao J, *et al.* Kruppel-like factor 5 mediates cellular transformation during oncogenic KRAS-induced intestinal tumorigenesis. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 120-30.
- 58 Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, *et al.* Expression of Kruppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. *Virchows Arch* 2011; 459(2): 161-6.
- 59 Mao X, Miao S, He H, Miao S, Pei R, Yang X, *et al.* Kruppel-like factor 5: A novel biomarker for lymph node metastasis and recurrence in supraglottic squamous cell laryngeal carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35(1): 623-9.
- 60 Mori A, Moser C, Lang SA, Hackl C, Gottfried E, Kreutz M, *et al.* Up-regulation of Kruppel-like factor 5 in pancreatic cancer is promoted by interleukin-1beta signaling and hypoxia-inducible factor-1alpha. *Mol Cancer Res* 2009; 7(8): 1390-8.
- 61 Chen C, Bhalala HV, Vessella RL, Dong JT. KLF5 is frequently deleted and down-regulated but rarely mutated in prostate cancer. *Prostate* 2003; 55(2): 81-8.
- 62 Xing C, Ci X, Sun X, Fu X, Zhang Z, Dong EN, *et al.* Klf5 deletion promotes Pten deletion-initiated luminal-type mouse prostate tumors through multiple oncogenic signaling pathways. *Neoplasia* 2014; 16(11): 883-99.
- 63 Leung YK, Ho SM. Estrogen receptor beta: Switching to a new partner and escaping from estrogen. *Sci Signal* 2011; 4(168): pe19.
- 64 Nakajima Y, Osakabe A, Waku T, Suzuki T, Akaogi K, Fujimura T, *et al.* Estrogen exhibits a biphasic effect on prostate tumor growth through the estrogen receptor beta-KLF5 pathway. *Mol Cell Biol* 2015; 36(1): 144-56.
- 65 Frigo DE, Sherk AB, Wittmann BM, Norris JD, Wang Q, Joseph JD, *et al.* Induction of Kruppel-like factor 5 expression by androgens results in increased CXCR4-dependent migration of prostate cancer cells *in vitro*. *Mol Endocrinol* 2009; 23(9): 1385-96.