

# ISL1调控细胞生物学行为的分子机制研究进展

倪小梅 马莉 石琼\*

(昆明医科大学第三附属医院检验科, 昆明 650118)

**摘要** 胰岛素增强子结合蛋白-1(insulin gene enhancer binding protein-1, ISL1)是一种含两个LIM结构域和一个HD(homeodomain)结构域的转录因子, 已被证明能调节多种信号通路和生物进程。在正常组织细胞中, ISL1通过与多个转录因子相互作用来精确调控靶基因表达从而促进细胞的分化、增殖等生物学过程。在肿瘤细胞中, ISL1通过影响细胞增殖和转移以及其他细胞过程最终在癌症的发生和发展中发挥作用。该文回顾ISL1参与的调控网络如何影响细胞增殖和肿瘤发生, 细胞分化, 细胞迁移、侵袭和转移, 细胞凋亡。在不同的细胞中, ISL1的表达受不同的蛋白信号调控, 并与不同的分子协同作用对细胞生物进程产生相应的影响, 通过探究与ISL1功能相关的蛋白和信号通路, 揭示正常组织发育和疾病的发生发展规律, 为进一步机制研究提供理论基础, 也可为新药开发、临床诊断提供理论依据。

**关键词** ISL1; 细胞增殖; 细胞分化; 细胞凋亡; 细胞转移

## Research Progress on Molecular Mechanism of ISL1 Regulating Cell Biological Behavior

NI Xiaomei, MA Li, SHI Qing\*

(Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

**Abstract** ISL1 (insulin gene enhancer binding protein-1), a transcription factor containing two LIM domains and one HD (homeodomain), has been proven to regulate a variety of signaling pathways and biological processes. In normal tissue cells, ISL1 can precisely regulate the expression of target genes by combining with multiple transcription factors to promote cell differentiation, proliferation and other biological processes. In tumor cells, ISL1 plays an important role in the occurrence and development of cancer by affecting cell proliferation and metastasis as well as other cellular processes. This article reviews how the regulatory network involved in ISL1 affects cell proliferation and tumorigenesis; cell differentiation; cell migration, invasion and metastasis; apoptosis. In different cells, the expression of ISL1 is regulated by different signal proteins and cooperates with different molecules, which has a corresponding impact on the cell biological process. By exploring the proteins and signal pathways related to the function of ISL1, it is possible to reveal the rules of tissue development and the occurrence and development of diseases, and to provide a theoretical basis for further mechanism research, as well as a theoretical basis for the development of new drugs and clinical diagnosis.

**Keywords** ISL1; cell proliferation; cell differentiation; cell apoptosis; cell metastasis

收稿日期: 2020-11-30 接收日期: 2021-05-17

国家自然科学基金(批准号: 81760426)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 18213598175, E-mail: shiqiong@kmmu.edu.cn

Received: November 30, 2020 Accepted: May 17, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81760426)

\*Corresponding author. Tel: +86-18213598175, E-mail: shiqiong@kmmu.edu.cn

LIM-同源结构域(LIM-homeodomain, LIM-HD)蛋白是含同源结构域转录因子的一个子集,它包含两个串联的N-端富含半胱氨酸和组氨酸的LIM结构域和一个同源结构域。同源结构域与靶基因的调节性DNA序列结合,而LIM结构域主要参与蛋白质-蛋白质相互作用,LIM-HD蛋白的LIM结构域是协调LIM-HD活性的关键,它们通过分子内和分子间相互作用影响这一功能。在没有LIM结合蛋白的情况下,LIM结构域可以与HD相互作用以阻止其与DNA结合,而与另一种蛋白质的相互作用解除了这种限制,同时为两种蛋白质提供了与DNA协同结合的机会,有助于组装受调控的转录复合物<sup>[1]</sup>。LIM-HD蛋白在决定细胞命运中发挥重要作用,并且参与许多器官和组织类型的发育过程<sup>[2]</sup>。胰岛素增强子结合蛋白-1(insulin gene enhancer binding protein-1, ISL1),一个LIM-HD家族成员蛋白,于1990年被发现,最初被认为是与胰岛素基因增强子元件结合的转录因子<sup>[3]</sup>。其蛋白结构为在氨基末端含有两个LIM结构域(LIM1和LIM2),在中心区含有一个同源结构域(HD)<sup>[4]</sup>。ISL1蛋白表达于胰腺内分泌细胞,可以调控胰高血糖素、生长激素抑制素<sup>[5-7]</sup>,个体出生后,除胰岛、神经组织外,ISL1在多种组织中表达丰度极低(<http://www.genecards.org>)。早前研究证明,它参与心脏中胚层、运动神经元和胰腺内分泌细胞的分化<sup>[8-11]</sup>,同时也参与生长激素抑制素、血清素、生长素和胃泌素分泌细胞的分化<sup>[12]</sup>。此外,越来越多的研究发现,ISL1在黑色素瘤、胃癌、膀胱尿路上皮癌、乳腺癌、神经母细胞瘤和非霍奇金淋巴瘤的发生发展中也发挥作用<sup>[13-20]</sup>。

ISL1基因在多种组织中的异常表达,并参与多种疾病的发生发展,表明其参与复杂的调控网络。基因表达的精确调控通常是通过多个转录因子的相互作用来实现的,近几年已发现,ISL1可以通过其LIM结构域和不同的蛋白质相互作用,调节多种细胞的生物学行为。例如,有研究者证明ISL1不仅可以促进细胞增殖,也可以抑制细胞增殖<sup>[18,21-22]</sup>,同样有研究者发现,ISL1既可以促进细胞凋亡也可以抑制细胞凋亡<sup>[19,23]</sup>。由此看来,在不同的细胞背景下,ISL1对细胞生物学进程有不同的影响,那么ISL1在不同的细胞及不同时空是如何发挥其生物学功能的呢?本文将综述在细胞的增殖、分化、迁移、凋亡等生物学过程中已发现的与ISL1相互作用的蛋白质

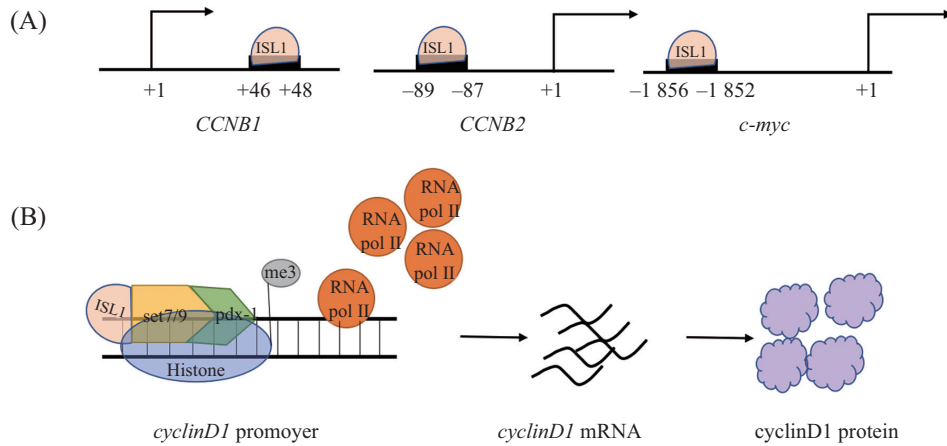
以及参与的信号通路,来探讨它们如何调控这些生物学过程,从而为临床开发新的诊断、治疗策略提供理论依据。

## 1 ISL1与细胞增殖和成瘤

大量的研究证明,ISL1有促进细胞增殖和成瘤的作用。ZHU等<sup>[20]</sup>在A375黑色素瘤细胞系中过表达ISL1促进了细胞从G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期进入S期,从而促进了细胞增殖。同样,在三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231和MDA-MB-468中过表达ISL1也促进了细胞的增殖<sup>[19]</sup>,此外,过表达ISL1的毛细血管内皮细胞增殖增强,而ISL1基因敲除抑制人脐静脉内皮细胞增殖<sup>[24]</sup>。

ISL1可以促进细胞周期蛋白基因的表达。ISL1在原发性胃癌(gastric cancer, GC)中经常过度表达,ISL1通过与细胞周期蛋白B1(cyclinB1, *CCNB1*)、细胞周期蛋白B2(cyclinB2, *CCNB2*)和*c-myc*基因启动子或增强子上的保守结合位点结合,其各自的结合位点为:*CCNB1*基因转录起始点下游+46到+48,*CCNB2*基因转录起始点上游-89到-87和*c-myc*基因转录起始点上游-1 856到-1 852(图1A),激活了这些基因在GC细胞中的表达,从而促进GC细胞增殖、集落形成和软琼脂生长,促进GC细胞周期转换,当ISL1基因被敲除后,这些基因的表达水平降低,细胞增殖减少<sup>[16]</sup>;并且ISL1基因敲除明显减少了MKN28和MGC803细胞的克隆形成,ISL1的过表达则使细胞的增殖能力大大提高,在人源肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)中显示,ISL1显著增大了肿瘤的体积,其机制是ISL1促进了细胞周期蛋白与肿瘤细胞增殖相关基因(*cyclinD1*、*cyclinB*和*c-myc*)的表达<sup>[25]</sup>。在正常神经系统发育过程中,ISL1也通过控制细胞周期蛋白基因的表达来调控交感神经元的增殖,并且是早期交感神经元发育所必需的<sup>[22]</sup>。

ISL1还可以与其他蛋白相互作用来调节细胞周期蛋白的表达。例如有研究发现,在神经母细胞瘤中ISL1与GATA3相互作用,它们共同结合并协同调节细胞周期相关基因的表达<sup>[18]</sup>。另有研究发现,ISL1是一种重要的成体胰岛β细胞增殖调节因子,其主要通过与set7/9和pdx-1形成复合物在转录水平和表观遗传水平调控*cyclinD1*,促进β细胞增殖。在该复合物中,set7/9(增加*cyclinD1*启动子区组蛋白H3K4三甲基化)连接pdx-1和ISL1,而pdx-1则促进



A: ISL1在*CCNB1*、*CCNB2*基因启动子和*c-myc*基因增强子上的结合位点展示; B: ISL1/set7/9/pdx-1复合体促进*cyclinD1*表达模式图。

A: the binding sites of ISL1 on *CCNB1*, *CCNB2* gene promoters and *c-myc* gene enhancers; B: ISL1/set7/9/pdx-1 complex promotes *cyclinD1* expression.

图1 ISL1促进细胞增殖相关基因的表达

Fig.1 ISL1 promotes the expression of cell proliferation-related genes

RNA pol II与*cyclinD1*启动子结合(图1B), 其中ISL1是ISL1/set7/9/pdx-1复合物中最关键的因子<sup>[26]</sup>。

此外, ISL1通过参与信号通路来促进细胞增殖。体外和体内实验结果表明, ISL1的过表达促进非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)细胞增殖并促进淋巴瘤的发展, 而*ISL1*的敲除减弱非霍奇金淋巴瘤细胞的增殖并抑制肿瘤异种移植物的生长。其作用机制为JNK和JAK/STAT信号通路通过结构性激活的p-c-Jun和p-STAT3促进ISL1的表达, ISL1通过激活*c-myc*增强子从而增加*c-myc*的表达进而促进NHL细胞的增殖, 所以JNK和JAK/STAT通路调节*c-myc*表达和NHL细胞增殖, 可能部分是通过调节ISL1的表达来实现的。此外, ISL1可能具有正反馈调节作用: p-STAT3和p-c-Jun上调ISL1的表达, 然后ISL1与p-STAT3和p-c-Jun形成复合物参与ISL1的过度表达<sup>[17]</sup>。

然而, 在乳腺癌细胞中ISL1对细胞生长可能具有负向调控的功能。有研究者发现, ISL1在乳腺癌细胞中高甲基化, 其表达受到抑制, 过表达ISL1显著减少了细胞的生长<sup>[27]</sup>。随后有研究者发现, OCT4通过DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)下调ISL1的表达来激活ERK信号通路, 从而促进MDA-MB-231细胞增殖, 当OCT4过表达上调MCF-7细胞中ISL1表达时使ERK信号通路失活, 从而抑制MCF-7细胞增殖<sup>[21]</sup>; 并且在一些肿瘤细胞中ISL1的表达受到抑制, 此抑制作用对于维持肿瘤细

胞的干性和肿瘤发生有重要作用。比如有研究发现, miR-137通过下调BCL11A(一种锌指转录因子)而破坏BCL11A-DNMT1的相互作用, 从而解除了对ISL1的抑制作用, 进而损害乳腺癌细胞的干性和肿瘤的发展<sup>[28]</sup>。综上所述, 在细胞增殖过程中, ISL1通过与不同的蛋白相互作用在转录水平和表观遗传水平调控与细胞增殖有关的靶基因的表达, 从而促进细胞增殖。此外, ISL1的表达还受到不同信号通路和蛋白的调控, 这些错综复杂的网络调控导致ISL1在细胞增殖进程中可能具有双重作用, 但其抑制细胞增殖的机制还有待进一步探究来提供更充分的证据。

## 2 ISL1与细胞分化

在正常心脏发育过程中, ISL1的表达受特定信号通路和蛋白的调控, 从而促进细胞的正常分化进程。有研究表明, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路上调了早期分化P19CL6心肌细胞中ISL1的表达, 而*ISL1*的敲除可减弱Wnt/ $\beta$ -catenin促进的心脏细胞分化。该Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路通过两种方式促进ISL1的表达: 一种是在*ISL1*启动子上 $\beta$ -catenin在TCF/LEF1结合位点的募集, 另一种是CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)在*ISL1*启动子上进行的H3K9乙酰化(图2A)<sup>[29]</sup>。另一项关于心脏起搏细胞来源的研究发现, Wnt5b作为关键的Wnt配体激活了中胚层外围区域NKX2.5+祖细胞中典型的Wnt信号, 直接



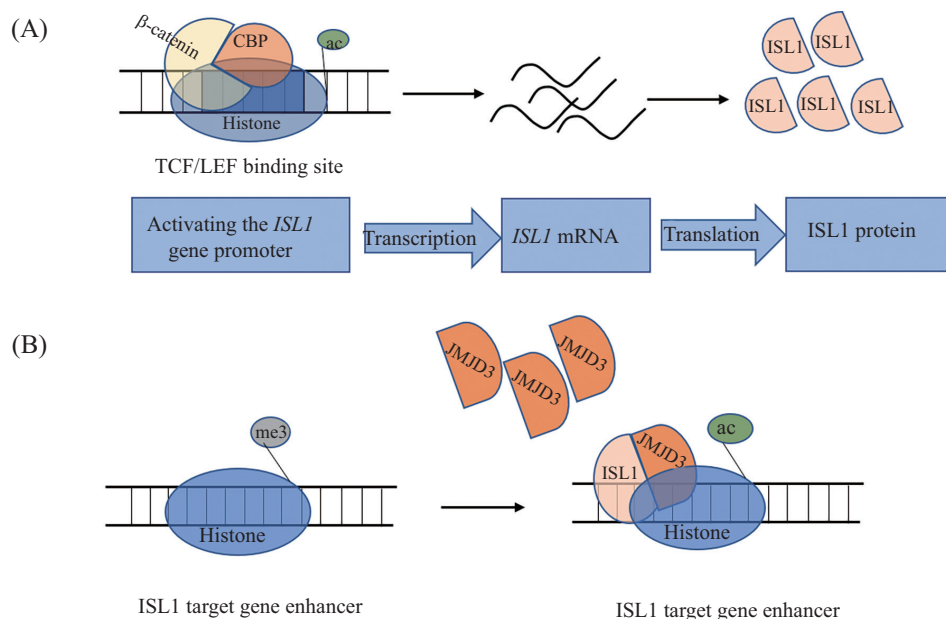
激活ISL1和TBX18的表达,从而诱导起搏细胞的分化<sup>[30]</sup>,而ISL1和TBX18的共表达可显著促进脂肪组织源干细胞向起搏细胞分化<sup>[31]</sup>。另有研究发现,胚胎干细胞早期心脏谱系分化的调节因子CITED2被招募到ISL1基因的启动子上,并刺激其表达,同时还发现CITED2和ISL1蛋白存在物理相互作用,这种相互作用促进了胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)向心肌细胞系的分化<sup>[32]</sup>。此外ISL1还可以与特定蛋白结合来改变心脏表观基因组,从而驱动心脏细胞正常分化。JMJD3(一种H3K27me3去甲基酶)在心肌祖细胞分化过程中被ISL1募集到特定的靶位点,并与ISL1形成一种蛋白复合物存在于特定的增强子中,通过调节该增强子区域组蛋白甲基化状态(去除H3K27me3提高H3K27ac)来调节ISL1靶基因的表达(图2B),从而促进心脏祖细胞的分化<sup>[33]</sup>。

此外,ISL1在交感神经元发育早期对普通交感神经元的分化是必不可少的。其作用机制为在交感神经发育的初始阶段,ISL1通过调节骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)与Notch通路来协调交感神经元和胶质细胞的谱系分化<sup>[22]</sup>。近年来有研究发现,ISL1可以通过调节miRNA的表达来促进运动神经元的分化,其机制为在运动神经元分化开始时ISL1-Lhx3复合体直接上调miR-218的表达,

miR-218作为ISL1-Lhx3复合体的关键下游效应器,通过下调促进非运动神经元命运的基因来建立运动神经元的同一性<sup>[34]</sup>。有趣的是,最近有研究者发现,miRNA也可以作为ISL1的上游调控分子下调ISL1的表达<sup>[35]</sup>。

ISL1还参与神经母细胞瘤细胞的分化。ZHANG等<sup>[18]</sup>发现,ISL1的表达与神经母细胞瘤的分化程度呈负相关,ISL1在促进神经母细胞瘤细胞周期相关基因表达而抑制分化相关基因表达方面发挥重要作用,该研究发现在ISL1基因沉默的神经母细胞瘤中,与维甲酸(retinoic acid, RA)信号通路相关基因和交感神经元分化相关基因的表达增加,提示ISL1基因沉默增强神经母细胞瘤神经元分化,增强对RA信号的反应性。RA是广泛用于神经母细胞瘤治疗的药物,具有抑制神经母细胞瘤细胞增殖和诱导其分化的作用。ISL1通过直接与RA受体结合并抑制其表达来抑制RA信号通路,因此,在SH-SY5Y细胞中敲除ISL1基因可能会降低ISL1对RA受体的抑制作用,增强神经母细胞瘤细胞对RA信号的敏感性,促进RA诱导的分化<sup>[18]</sup>。

由此可以看出,ISL1不仅参与细胞的增殖也参与细胞的分化过程。与在细胞增殖中的调控方式相似,在不同的组织细胞中ISL1参与不同信号通路、



A: Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路和CBP蛋白调控ISL1表达的模式图; B: ISL1与JMJD3相互作用改变ISL1靶基因组蛋白甲基化状态的模式图。

A: pattern diagram of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and CBP protein regulating ISL1 expression; B: a pattern of ISL1 interacting with JMJD3 to alter the methylation status of ISL1 target genomic proteins.

图2 ISL1蛋白表达的调控和ISL1参与的组蛋白修饰

Fig.2 Regulation of ISL1 protein expression and histone modification involving ISL1

调控不同蛋白, ISL1通过与不同的蛋白相互作用来推进细胞分化进程。由此可见, ISL1是个多效转录因子, 参与多种调控过程。

### 3 ISL1与细胞迁移、侵袭、转移

众所周知, MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)的成员, MMPs几乎能降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的各种蛋白成分, 能破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤细胞侵袭、转移中起关键性作用<sup>[36-37]</sup>。有研究发现, ISL1可以上调A375细胞系中的MMP-2和MMP-9表达水平从而提高细胞的侵袭能力<sup>[20]</sup>, 另一项关于胃癌的研究表示ISL1可以使体内的胃癌细胞更具侵袭性, 其机制为ISL1和SETD7(组蛋白H3K4特异性甲基转移酶)形成复合物直接与ZEB1启动子结合, 通过SETD7对H3K4me3的修饰促进ZEB1的表达, 而ZEB1是上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的关键调节因子, EMT的异常激活可以触发肿瘤细胞的侵袭、扩散和转移<sup>[25]</sup>。此外, ISL1还可以通过直接调节与细胞外基质组装和转移有关的基因如*LOX*、*Lum*、*MMP2*和*LMO1*的表达, 促进神经母细胞瘤的迁移<sup>[18]</sup>。*LMO1*通过调节赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)家族成员LOXL3的表达来促进神经母细胞瘤的迁移和转移, 而LOXL3是细胞外基质形成和肿瘤转移所必需的LOX家族成员<sup>[38-39]</sup>。如上所述, ISL1可能通过调节细胞外基质正常结构蛋白的表达或者促进上皮-间充质转化, 参与肿瘤细胞恶性表型的形成。

### 4 ISL1与细胞凋亡

ISL1对细胞增殖、分化进程的正确调控对正常组织的形成至关重要, 甚至在一些肿瘤中ISL1参与的调控网络可以被用来作为潜在的治疗靶点。那么, ISL1又如何参与调控细胞凋亡进程的呢?

在A375细胞中ISL1对细胞凋亡有明显的抑制作用<sup>[20]</sup>。ISL1也参与了TNBC细胞凋亡的调控, 作用机制为ISL1通过调节抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白参与细胞凋亡的调控, 因为沉默ISL1增加了Bax蛋白(促凋亡蛋白)水平, 降低了Bcl-2和p-Akt蛋白(抗凋亡蛋白)水平, 而过表达ISL1降低了Bax蛋白水平, 增加了Bcl-2和p-Akt蛋白水平<sup>[19]</sup>。有趣的是, 有研究证明, 在乳腺癌中ISL1具有促凋亡的能力。在乳腺肿瘤和

乳腺肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)中*ISL1*基因高甲基化和表达下调, 在癌细胞中稳定表达ISL1显著诱导了细胞凋亡<sup>[27]</sup>。而在人骨髓间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, HMSCs)中过表达ISL1增强了心肌细胞旁分泌功能, 减少细胞凋亡, 而此功能可能是通过胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)介导的<sup>[23]</sup>。由此看出, ISL1对细胞凋亡的调控也具有双重作用, 在不同细胞中ISL1通过调控不同的与凋亡相关蛋白的表达参与细胞凋亡进程。这提示我们, ISL1参与的细胞生物进程的调控作用可能和细胞自身的背景甚至细胞的微环境有关。

### 5 结语和展望

ISL1在生物体发育过程中表达于多种组织和细胞类型中, 其下游基因在不同细胞类型之间存在差异, 通过调节不同的基因和信号通路在各种细胞类型中发挥不同的作用。此外, ISL1在肿瘤的发生发展中, 通过与不同的蛋白信号通路相互作用广泛参与细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等过程。

通过研究ISL1在不同细胞中的作用机制及参与的调控网络可以为临床在诊断、治疗和疗效预测方面提供理论依据。此外, 一些关于ISL1参与调节心脏祖细胞分化的调控网络的发现, 揭示了ISL1控制心脏祖细胞形成、更新和分化为特定成熟细胞后代的分子途径, 对于开发干细胞治疗多种心血管退行性疾病至关重要。

近年来越来越多的研究者关注ISL1在肿瘤中的作用, 发现在不同的肿瘤中ISL1通过参与不同的蛋白调控网络来调节其下游靶基因, 从而改变原有的细胞行为, 导致肿瘤的产生及恶化, 但其在不同肿瘤中的调控机制还未完全解开。ISL1的身份是某一肿瘤的特异标志物还是普遍肿瘤发生的相关癌基因还有待确定。未来ISL1可能会用作肿瘤治疗的新靶点, 但关于其抑制剂的研究还比较少。这些问题的深入研究将会为临床诊断和治疗提供进一步的理论基础。

### 参考文献 (References)

- [1] CURTISS J, HEILIG J S. DeLIMiting development [J]. *Bioessays*, 1998, 20(1): 58-69.
- [2] BACH I. The LIM domain: regulation by association [J]. *Mech Dev*, 2000, 91(1/2): 5-17.

- [3] KARLSSON O, THOR S, NORBERG T, et al. Insulin gene enhancer binding protein Isl-1 is a member of a novel class of proteins containing both a homeo- and a Cys-His domain [J]. *Nature*, 1990, 344(6269): 879-82.
- [4] ANDO K, SHIODA S, HANDA H, et al. Isolation and characterization of an alternatively spliced variant of transcription factor Islet-1 [J]. *J Mol Endocrinol*, 2003, 31(3): 419-25.
- [5] DONG J, ASA S L, DRUCKER D J. Islet cell and extrapancreatic expression of the LIM domain homeobox gene *isl-1* [J]. *Mol Endocrinol*, 1991, 5(11): 1633-41.
- [6] LEONARD J, SERUP P, GONZALEZ G, et al. The LIM family transcription factor Isl-1 requires cAMP response element binding protein to promote somatostatin expression in pancreatic islet cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(14): 6247-51.
- [7] WANG M, DRUCKER D J. The LIM domain homeobox gene *isl-1* is a positive regulator of islet cell-specific proglucagon gene transcription [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(21): 12646-52.
- [8] AHLGREN U, PFAFF S L, JESSELL T M, et al. Independent requirement for ISL1 in formation of pancreatic mesenchyme and islet cells [J]. *Nature*, 1997, 385(6613): 257-60.
- [9] CAI C L, LIANG X, SHI Y, et al. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart [J]. *Dev Cell*, 2003, 5(6): 877-89.
- [10] DU A, HUNTER C S, MURRAY J, et al. Islet-1 is required for the maturation, proliferation, and survival of the endocrine pancreas [J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 2059-69.
- [11] PFAFF S L, MENDELSON M, STEWART C L, et al. Requirement for LIM homeobox gene *Isl1* in motor neuron generation reveals a motor neuron-dependent step in interneuron differentiation [J]. *Cell*, 1996, 84(2): 309-20.
- [12] DAS P, MAY C L. Expression analysis of the Islet-1 gene in the developing and adult gastrointestinal tract [J]. *Gene Expr Patterns*, 2011, 11(3/4): 244-54.
- [13] AKHIR M, CHOY C S, ABDULLAH M A, et al. The role of *Isl1* and *Lhx5* LIM homeobox genes in bladder tumorigenesis [J]. *Malays J Med Sci*, 2020, 27(1): 37-45.
- [14] GUO T, BAI Y H, CHENG X J, et al. Insulin gene enhancer protein 1 mediates glycolysis and tumorigenesis of gastric cancer through regulating glucose transporter 4 [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(3): 258-72.
- [15] DURBIN A D, ZIMMERMAN M W, DHARIA N V, et al. Selective gene dependencies in MYCN-amplified neuroblastoma include the core transcriptional regulatory circuitry [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(9): 1240-6.
- [16] SHI Q, WANG W, JIA Z, et al. ISL1, a novel regulator of CCNB1, CCNB2 and c-MYC genes, promotes gastric cancer cell proliferation and tumor growth [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36489-500.
- [17] ZHANG Q, YANG Z, JIA Z, et al. ISL-1 is overexpressed in non-Hodgkin lymphoma and promotes lymphoma cell proliferation by forming a p-STAT3/p-c-Jun/ISL-1 complex [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 181.
- [18] ZHANG Q, ZHANG Q, JIANG X, et al. Collaborative ISL1/GATA3 interaction in controlling neuroblastoma oncogenic pathways overlapping with but distinct from MYCN [J]. *Theranostics*, 2019, 9(4): 986-1000.
- [19] ZHANG Y, WANG L, GAO P, et al. ISL1 promotes cancer progression and inhibits cisplatin sensitivity in triple-negative breast cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(5): 2343-52.
- [20] ZHU X, LI Y, MENG Q. Islet-1 promotes the proliferation and invasion, and inhibits the apoptosis of A375 human melanoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3680-90.
- [21] JIN X, LI Y, GUO Y, et al. ER $\alpha$  is required for suppressing OCT4-induced proliferation of breast cancer cells via DNMT1/ISL1/ERK axis [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(4): e12612.
- [22] ZHANG Q, HUANG R, YE Y, et al. Temporal requirements for ISL1 in sympathetic neuron proliferation, differentiation, and diversification [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 247.
- [23] XIANG Q, LIAO Y, CHAO H, et al. ISL1 overexpression enhances the survival of transplanted human mesenchymal stem cells in a murine myocardial infarction model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 51.
- [24] XIONG S Q, JIANG H B, LI Y X, et al. Role of endogenous insulin gene enhancer protein ISL-1 in angiogenesis [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 1375-86.
- [25] GUO T, WEN X Z, LI Z Y, et al. ISL1 predicts poor outcomes for patients with gastric cancer and drives tumor progression through binding to the ZEB1 promoter together with SETD7 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 33.
- [26] YANG Z, ZHANG Q, LU Q, et al. ISL-1 promotes pancreatic islet cell proliferation by forming an ISL-1/Set7/9/PDX-1 complex [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(24): 3820-9.
- [27] PATHANIA R, RAMACHANDRAN S, ELANGO VAN S, et al. DNMT1 is essential for mammary and cancer stem cell maintenance and tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6910.
- [28] CHEN F, LUO N, HU Y, et al. MiR-137 suppresses triple-negative breast cancer stemness and tumorigenesis by perturbing BCL11A-DNMT1 interaction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 2147-58.
- [29] LU H, LI Y, WANG Y, et al. Wnt-promoted *Isl1* expression through a novel TCF/LEF1 binding site and H3K9 acetylation in early stages of cardiomyocyte differentiation of P19CL6 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 391(1/2): 183-92.
- [30] REN J, HAN P, MA X, et al. Canonical Wnt5b signaling directs outlying Nkx2.5<sup>+</sup> mesoderm into pacemaker cardiomyocytes [J]. *Dev Cell*, 2019, 50(6): 729-43, e5.
- [31] ZHANG J, HUANG C. A new combination of transcription factors increases the harvesting efficiency of pacemaker-like cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3584-92.
- [32] PACHECO-LEYVA I, MATIAS A C, OLIVEIRA D V, et al. CITED2 cooperates with ISL1 and promotes cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells [J]. *Stem Cell Rep*, 2016, 7(6): 1037-49.
- [33] WANG Y, LI Y, GUO C, et al. ISL1 and JMJD3 synergistically control cardiac differentiation of embryonic stem cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(14): 6741-55.
- [34] THIEBES K P, NAM H, CAMBRONNE X A, et al. miR-218 is essential to establish motor neuron fate as a downstream effector of *Isl1-Lhx3* [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7718.
- [35] LIANG L, SU W, ZHOU L, et al. Statin downregulation of miR-652-3p protects endothelium from dyslipidemia by promoting ISL1 expression [J]. *Metabolism*, 2020, 107: 154226.
- [36] BULBULE A, SARASWATI S, KUNDU G C. Status of research

- on matrix metalloproteinases (MMPs) in India [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(6): 671-5.
- [37] GROBLEWSKA M, SIEWKO M, MROCZKO B, et al. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in the development of esophageal cancer [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(1): 12-9.
- [38] ERLER J T, BENNEWITH K L, NICOLAU M, et al. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis [J]. *Nature*, 2006, 440(7088): 1222-6.
- [39] ZHU S, ZHANG X, WEICHERT-LEAHEY N, et al. LMO1 synergizes with MYCN to promote neuroblastoma initiation and metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 310-23, e5.