

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.006

## eIF3A 和 eIF4E 协同调控子宫颈癌细胞的增殖与凋亡\*

热汗古丽·库尔班 潘 静 吐松古·艾买尔 阿娜尔古丽 玛依拉 薄晓莉<sup>△</sup>

(新疆医科大学第二附属医院妇科 新疆 乌鲁木齐 830063)

**摘要 目的:** 探讨 eIF3A 和 eIF4E 协同调控子宫颈癌细胞增殖与凋亡的相关机制。**方法:** 选择对数生长期的人子宫颈癌细胞系 HeLa、SiHa 和正常宫颈上皮细胞 HcerEpic, 分别采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 和 Western blot 检测 eIF 3A 和 eIF4E mRNA 以及蛋白表达量。然后构建 eIF 3A 和 eIF4E 表达沉默的慢病毒载体, 转染 SiHa 细胞后 qRT-PCR 和 Western blot 筛选稳定表达株。最后将 SiHa 细胞分为 4 组, 即空白对照组、eIF 3A 沉默组、eIF 4E 沉默组和 eIF 3A+eIF4E 沉默组, 连续培养 48 h 后 CCK8 实验检测细胞增殖率, 流式细胞术检测细胞凋亡率, Western blot 检测 Ki-67 和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达量。**结果:** ① 与正常宫颈细胞相比, HeLa 和 SiHa 中 eIF 3A、eIF4E mRNA 以及蛋白表达量均显著升高 ( $P<0.05$ )。② 与对照组相比, eIF 3A 沉默组 eIF 3A mRNA 和蛋白表达量显著降低; eIF 4E 沉默组 eIF 4EmRNA 和蛋白表达量显著降低; eIF 3A+eIF4E 沉默组 eIF 3A 和 eIF4E mRNA 及蛋白表达量均显著降低 ( $P<0.05$ )。③ 与对照组相比, eIF 3A 沉默组、eIF 4E 沉默组及 eIF 3A+eIF4E 沉默组细胞增殖率和 Ki-67 蛋白表达量下降, 细胞凋亡率和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达量升高, 且 eIF 3A+eIF4E 沉默组细胞幅度最大 ( $P<0.05$ )。**结论:** 子宫颈癌中 eIF 3A 和 eIF4E 可能协同发挥调控细胞增殖与凋亡的生物学功能。

**关键词:** 真核翻译起始因子; 宫颈癌; 增殖; 凋亡; 慢病毒

中图分类号: R-33; R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)14-2634-05

## eIF3A and eIF4E Synergistically Regulate Proliferation and Apoptosis of Cervical Cancer Cells\*

Rehanguli·Kurban, PAN Jing, Tusonggu·Aimar, Anarguli, Mayila, BO Xiao-li<sup>△</sup>

(Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830063, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the synergistic regulation of cervical cancer cell proliferation and apoptosis by eIF3A and eIF4E. **Methods:** Firstly, human cervical cancer cell lines HeLa, SiHa and normal cervical epithelial cell HcerEpic with logarithmic growth phase were selected. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) and Western blot were used to detect eIF 3A, eIF4E mRNA and protein expression levels, respectively. Then lentiviral vectors for silent expression of eIF 3A and eIF4E were constructed and transfected SiHa cell, stable expression strains were screened using qRT-PCR and Western blot. Finally, SiHa cells were divided into four groups, namely the control group, eIF 3A low-expression group, eIF 4E low-expression group, and eIF 3A+eIF4E low-expression group. After continuous cultivation for 48 hours, cell proliferation rate was measured using CCK8 assay, cell apoptosis rate was measured using flow cytometry, and the expression levels of Ki-67 and cleared-Caspase-3 proteins were detected using Western blot. **Results:** ① Compared with normal cervical cells, the expression levels of eIF 3A, eIF4E mRNA and protein in HeLa and SiHa were significantly higher ( $P<0.05$ ). ② Compared with the control group, the eIF 3A low-expression group significantly reduced the expression of eIF 3A mRNA and protein; the expression levels of eIF 4E mRNA and protein were significantly less in the eIF 4E low-expression group; the expression levels of eIF 3A, eIF4E mRNA and protein were both significantly lower in the eIF 3A+eIF4E low-expression group ( $P<0.05$ ). ③ Compared with the control group, the eIF 3A low-expression group, eIF 4E low-expression group and the eIF 3A+eIF4E low-expression group showed decrease of cell proliferation rate, increase of cell apoptosis rate, less of Ki-67 protein expression, and higher of cleared-Casase-3 protein expression ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** eIF 3A and eIF4E may synergistically exert biological functions in regulating cell proliferation and apoptosis of cervical cancer.

**Key words:** Eukaryotic translation initiation factor; Cervical cancer; Proliferation; Apoptosis; Lentivirus

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R737.33 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)14-2634-05

\* 基金项目: 省部共建中亚高发癌成因与防治国家重点实验室开放课题项目(SKL-HIDCA-2022-GJ7)

作者简介: 热汗古丽·库尔班(1976-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 妇科, E-mail: 1097786477@qq.com

<sup>△</sup> 通讯作者: 薄晓莉(1974-), 女, 主任医师, 副教授, 主要研究方向: 妇科, E-mail: 1097786477@qq.com

(收稿日期: 2023-11-29 接受日期: 2023-12-26)

## 前言

宫颈癌是妇科的常见恶性肿瘤,早期恶性程度高,临床预后差,随着我国人口老龄化的加剧,发病率也逐年升高。研究证实<sup>[1]</sup>,宫颈癌的发生和发展往往与多因素共同参与、多步骤、长时间作用的结果,在此过程中基因突变、转录、翻译异常等发挥着十分重要的作用。蛋白翻译作为蛋白合成的最后一步,也是基因表达的一个关键步骤,对于蛋白质的表达及功能实现具有重要的意义。研究发现<sup>[2]</sup>,作为蛋白翻译(包括起始、延伸、终止以及核糖体回收等过程)的第一步,翻译起始阶段需要受到多种因子的调节。因此,蛋白翻译起始过程受到了众多研究者的广泛关注。真核翻译起始因子(eukaryotic translation factors, eIFs)是起始阶段最重要的调控因子,多种类型的恶性肿瘤中多种 eIFs 可高表达,其中 eIF3A 和 eIF4E 的研究最为深入和广泛,在多种疾病中发挥作用<sup>[3]</sup>。最近有研究发现,eIF3A 和 eIF4E 在宫颈癌组织中高表达,与肿瘤恶性临床病理特征有关<sup>[3-6]</sup>,但是,eIF3A 和 eIF4E 与宫颈癌的确切关系及其分子机制还不是很清楚。此外,eIF3A 与 eIF4E 之间如何调控宫颈癌进展的? 这些问题尚不清楚。基于此,本研究旨在探讨 eIF3A 和 eIF4E 是否可以协同发挥调控宫颈癌细胞的增殖与凋亡活性的作用,为宫颈癌的干预提供分子。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞来源及培养

首先选择对数生长期的人子宫颈癌细胞系 HeLa、SiHa 和正常宫颈上皮细胞 HcerEpic,均购自上海中科院细胞库,细胞复苏后使用 10% 胎牛血清 +1% 青链霉素的 1640 培养基(中国赛默飞世尔科技有限公司)进行培养,置于 37℃ 5%CO<sub>2</sub> 的培养箱中,隔天换液,待细胞体积达到 85% 后胰酶消化,终止培养,分装后保存。连续培养 48 h 后,分别采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 和 Western blot 检测各组细胞中 eIF3A 和 eIF4E mRNA 以及蛋白表达量。

### 1.2 慢病毒转染

然后构建 eIF3A 和 eIF4E 沉默表达的慢病毒载体,质粒序列分别为 5'-ACCTGTGCGATGC-3' 和 5'-TGCGTGACACATG-3'(由合元生物技术股份有限公司设计合成),根据脂质体 Lipofectamine™2000 转染试剂盒(日本 TaKaRa 公司)说明书步骤,依次转染 SiHa 细胞。连续培养 48 h 后,采用 qRT-PCR 和 Western blot 筛选稳定表达株进行下一步实验。

### 1.3 细胞分组

最后将 SiHa 细胞分为 4 组,即对照组、eIF3A 沉默组、eIF4E 沉默组和 eIF3A+eIF4E 沉默组,连续培养 48 h。采用 CCK8 实验检测细胞增殖率,流式细胞术检测细胞凋亡率,Western blot 检测 Ki-67 和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达量。

### 1.4 检测方法

1.4.1 qRT-PCR 检测 eIF3A 和 eIF4E mRNA 各组反应结束后加入胰酶消化,1000 r/min 离心 5 min,去上清,加入 TRIzol 试剂 1 mL 提取总 RNA,上机检测 RNA 浓度和纯度,使用 TaqMan® miRNA 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)进行逆转录合成 cDNA, 然后进行 PCR 扩增,反应体系:SYBR® Premix Ex

TaqTM (2×)12.5 μL+ 上下游引物 10 μM 各 1 μL+DEPC 水 11.5 μL,总体积 25 μL。循环条件为 95℃ 预变性 10 min,然后 95℃ 变性 15 s,60℃ 退火 60 s,68℃ 延伸 30 s,共 40 个循环,75℃ 构建溶解曲线。2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目标引物 mRNA 的相对表达量。结果重复 3 次,选取 U6 作为内参。引物序列:eIF3A(F) 5'-CCAAATCCCAGGCA-3',(R)5'-AAGCGACAACCCA-3';eIF4E (F)5'-ATGGTGGGAATGG-3',(R)5'-TCTCCATGTCAGC-CA-3';U6 (F)5'-TGCGCGACATGCGC-3',(R)5'-GCGCGTGTGCGACG-3'。

1.4.2 Western blot 检测 eIF3A、eIF4E、Ki-67 和 cleaved-Caspase-3 蛋白 各组反应结束后去除培养基,加入裂解液,离心后取上层液体 10 μL 待测。配制 3% 胶、点样、SDS-PAGE 电泳 2 h,转膜、切膜、5% 脱脂奶粉封闭 1 h;加入鼠抗人 eIF3A、eIF4E、Ki-67 和 cleaved-Caspase-3 及 β-actin (稀释浓度均为 1:1000,上海碧云天生物技术有限公司)单克隆抗体 4℃ 孵育过夜,洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的兔抗鼠二抗(1:1000) 37℃ 孵育 1h。Bio-Rad 成像仪曝光成像,Photoshop 8.0 测定光密度。所有实验均重复 3 次。结果以目的蛋白与内参蛋白 β-actin 电泳条带的灰度值比值进行表示。

1.4.3 CCK8 实验检测细胞增殖率 将 5×10<sup>3</sup> 个/孔接种于 96 孔板,48 h 后加入 100 μL CCK-8 溶液,37℃ 孵育 4 h,吸取培养基,加入 200 μL 二甲基亚砷,孵育 10 min,酶标仪检测 490 nm 波长处的光密度(OD)值。

1.4.4 流式细胞术检测细胞凋亡率 反应结束后 PBS 清洗 2 次,参照凋亡试剂盒(美国 Invitrogen 公司)说明书操作,加入 500 μL 预冷 1× 结合缓冲液混合细胞,加入 10 μL Annexin V-FITC,室温暗处孵育 10 min,加入 5 μL PI 混匀染色,立即上机检测。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件对计量资料(均数± 标准差)组间比较采用单因素 NOVA 分析,两两比较采用 LSD-t 法检验,Graph Prism 8 软件绘制图片。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细胞 eIF3A、eIF4E mRNA 和蛋白表达

与正常宫颈细胞相比,HeLa 和 SiHa 中 eIF3A、eIF4E mRNA 以及蛋白表达量均显著升高(P<0.05);与 HeLa 相比,SiHa 中 eIF3A、eIF4E mRNA 以及蛋白表达量升高(P<0.05);见图 1。

### 2.2 细胞转染后 eIF3A、eIF4E mRNA 和蛋白表达

与对照组相比,eIF3A 沉默组 eIF3A mRNA 和蛋白表达量显著降低;eIF4E 沉默组 eIF4EmRNA 和蛋白表达量显著降低;eIF3A+eIF4E 沉默组 eIF3A 和 eIF4E mRNA 及蛋白表达量均显著降低(P<0.05),见图 2。

### 2.3 细胞增殖率

与对照组相比,eIF3A 沉默组和 eIF4E 沉默组细胞增殖率下降,eIF3A+eIF4E 沉默组细胞增殖率最低(P<0.05),见图 3。

### 2.4 细胞凋亡率

与对照组相比,eIF3A 沉默组和 eIF4E 沉默组细胞凋亡率升高,eIF3A+eIF4E 沉默组细胞凋亡率最高(P<0.05),见图 4。

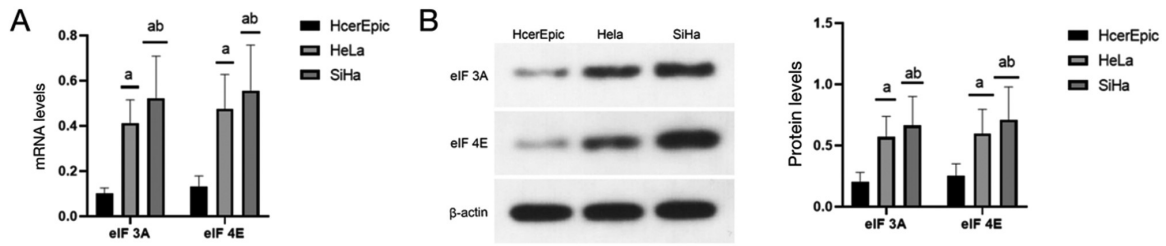


图1 三种细胞 eIF 3A、eIF4E mRNA 和蛋白表达量的比较

A, qRT-PCR 结果; B, Western blot 典型图像及统计学结果; a, 与 HcerEpic 细胞比较,  $P < 0.001$ ; b, 与 HeLa 细胞比较,  $P < 0.05$ 。

Fig.1 Comparison of eIF 3A and eIF4E mRNA and protein levels in cells

Note: A: qRT PCR results; B: Western blot typical images and statistical results.  $aP < 0.001$ , compared to HcerEpic cells;  $bP < 0.05$ , compared to HeLa cells.

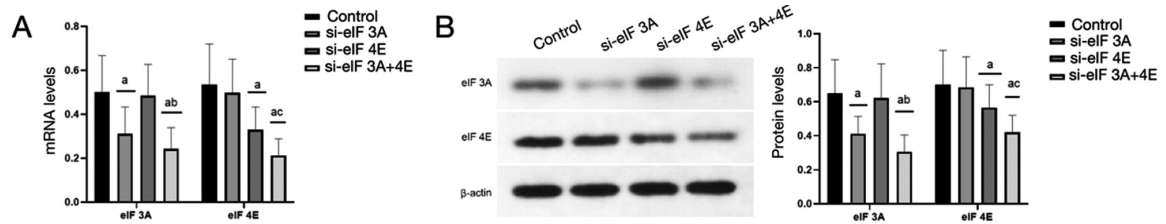


图2 细胞转染后 eIF 3A、eIF4E mRNA 和蛋白表达量的比较

Fig.2 Comparison of mRNA and protein levels of eIF 3A and eIF4E after cell transfection.

Note: A: The results of qRT PCR; B: Western blot typical images and statistical results.  $aP < 0.001$ , compared to the control group;  $bP < 0.001$ , compared to the eIF 3A silencing group;  $cP < 0.001$ , compared to the eIF 4E silencing group.

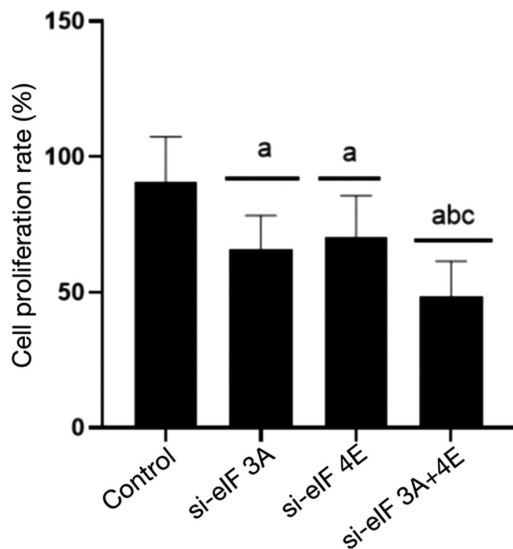


图3 各组细胞增殖率的比较

Fig.3 Comparison of cell proliferation rates.

Note:  $aP < 0.001$ , compared to the control group;  $bP < 0.05$ , compared to the eIF 3A silencing group;  $cP < 0.05$ , compared to the eIF 4E silencing group.

### 2.5 细胞 Ki-67 和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达

与对照组相比, eIF 3A 沉默组和 eIF 4E 沉默组 Ki-67 蛋白表达量下降, cleaved-Caspase-3 蛋白表达量升高; eIF 3A+eIF4E 沉默组 Ki-67 蛋白表达量最小, cleaved-Caspase-3 蛋白表达量最大( $P < 0.05$ ), 见图 5。

### 3 讨论

蛋白质作为细胞的功能单位, 其表达水平可反映细胞的当前状态; 而蛋白质的翻译受到 RNA 控制<sup>[7,8]</sup>。因此, 从蛋白质水平研究宫颈癌对于疾病的早期预警、合理干预具有非常重

要的意义。真核生物细胞中 mRNA 的翻译与真核起始因子 (eukaryotic initiation factor, eIF) 密切相关<sup>[9,10]</sup>。研究发现, 起始因子 eIF3 的亚基 eIF3A 参与了 mRNA 翻译的调控过程<sup>[11,12]</sup>。并且 eIF3A 在很多肿瘤组织中差异表达, 参与调控肿瘤各种生物学活动<sup>[13-15]</sup>。eIF4E 位于 20 号染色体, 其编码的多肽分布于胞浆及细胞核<sup>[16]</sup>。eIF4E 可识别 mRNA 启动子帽状结构, 启动复合体<sup>[17]</sup>。

本研究显示, 与正常宫颈细胞相比, 宫颈癌细胞系 HeLa 和 SiHa 中 eIF 3A、eIF4E mRNA 以及蛋白表达量均显著升高, 提示 eIF 3A 和 eIF4E 可能与子宫颈癌有关。Zhong Y 等<sup>[18]</sup>研究发现, eIF 3D 的过表达通过抑制 GRP78 的降解并激活 FAK, 进而诱导宫颈干细胞样特性和转移来促进子宫颈癌的发生及进展。Zhu P 等<sup>[19]</sup>研究指出, 宫颈鳞癌患者肿瘤组织中 EIF3B 高表达, 并与 FIGO 分期、淋巴结转移和不良生存状况密切相关。Zhu Y 等<sup>[20]</sup>指出, eIF4E 在肿瘤细胞中能够被应激反应激活, 主要通过癌细胞而非正常细胞中 MAP 激酶相互作用的丝氨酸 / 苏氨酸激酶(MNK)进行调节。尾孢素酰胺通过抑制 MNK 优先抑制宫颈癌细胞中 eIF4E 表达活性, 继而克服化疗的耐药性产生。吴科等<sup>[21]</sup>研究证实, 子宫内膜样腺癌组织中 eIF3A 高表达参与了肿瘤的发生及进展, 可能对肿瘤细胞的增殖与凋亡有一定的调控作用, 其表达水平与 K-ras 基因突变有关, 并可作为预测患者临床预后的重要指标。研究发现<sup>[22,23]</sup>, eIF 3A 和 eIF4E 高表达能够导致宫颈癌细胞中 m6A 甲基化程度增加, 糖酵解关键分子 ENO1 的蛋白翻译过程从依赖于 eIF 4E 的帽扫描翻译过程转变为主要依赖于 eIF 3A 的非帽子翻译过程。结合国内外研究结果及本研究结果, 我们推测 eIF 3A 和 eIF4E 在宫颈癌的发生过程中均扮演重要的角色。

本研究进一步通过构建了 eIF 3A 和 eIF4E 沉默载体并进行转染宫颈癌细胞后发现, 与对照组相比, eIF 3A 沉默组 eIF 3A mRNA 和蛋白表达量显著降低, 但 eIF 4E mRNA 和蛋白表

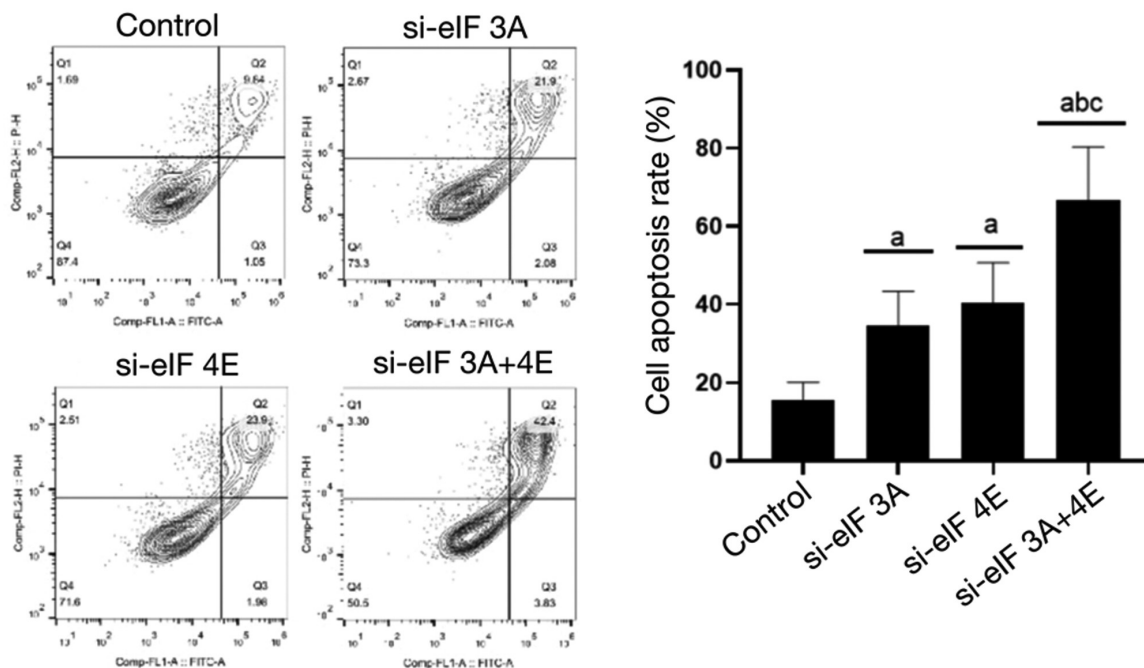


图 4 流式细胞术检测各组细胞的凋亡率

Fig.4 The apoptosis rate of cells by flow cytometry

Note: a $P$ <0.001, compared with the control group; b $P$ <0.05, compared with the eIF 3A silencing group;

c $P$ <0.05, compared with the eIF 4E silencing group.

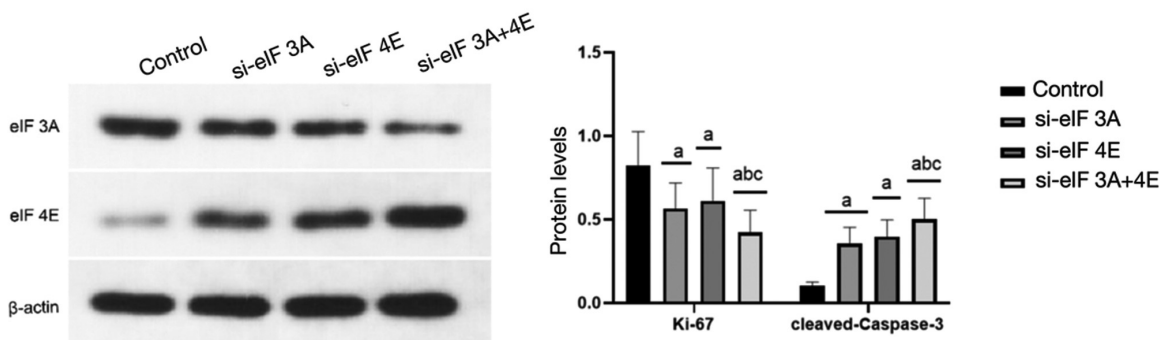


图 5 各组细胞 Ki-67 和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达量的比较

Fig.5 Comparison of Ki-67 and cleaved Casase-3 protein expression levels in different groups of cells

Note: a  $P$ <0.001, compared to the control group; b  $P$ <0.05, compared to the eIF 3A silencing group; c  $P$ <0.05, compared to the eIF 4E silencing group.

达量降低不明显;eIF 4E 沉默组 eIF 4EmRNA 和蛋白表达量显著降低, 但 eIF 3A mRNA 和蛋白表达量下降不明显;eIF 3A+eIF4E 沉默组 eIF 3A 和 eIF4E mRNA 及蛋白表达量均显著降低,提示 eIF 3A 和 eIF4E 的蛋白翻译过程可能相互独立<sup>[24,25]</sup>。

eIF 与细胞周期密切相关,而细胞周期与细胞凋亡等有关,因此,课题组进一步探索了 eIF 3A、eIF 4 与凋亡的关系,结果显示,与对照组相比,eIF 3A 沉默组和 eIF 4E 沉默组细胞增殖率下降,细胞凋亡率升高,Ki-67 蛋白表达量下降,cleaved-Caspase-3 蛋白表达量升高。进一步研究结果显示,eIF 3A+eIF4E 沉默组细胞增殖率最低,凋亡率最高,Ki-67 蛋白表达量最小,cleaved-Caspase-3 蛋白表达量最大,说明 eIF 3A 和 eIF4E 对宫颈癌细胞的增殖与凋亡活性影响是协同作用<sup>[26,27]</sup>。多项研究表明,eIF 3A 和 eIF4E 可通过多种通路调控肿瘤细胞凋亡<sup>[28-30]</sup>,这与本次研究结果基本一致。

本研究不仅探讨了 eIF 3A 和 eIF4E 与宫颈癌细胞生物学活性之间的关系,同时还创新性的发现两者在自身翻译过程中

表现出一定的独立性,但是对调节宫颈癌细胞恶性行为能力方面却又表现出协同作用,对指导下一步的分子机制探索以及临床针对性治疗提供了极为重要的理论依据。

综上所述,子宫颈癌中 eIF 3A 和 eIF4E 可能协同发挥调控细胞增殖与凋亡的生物学功能。

#### 参考文献(References)

- [1] 朱涛,高元峰,李玲,等.真核翻译起始因子 eIF3A 导致的翻译起始异常和相关疾病(英文)[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(10): 1204-1211.
- [2] 张杨,王刚,陈侠,等.长链非编码 RNA LINC00641 通过微小 RNA-181d-5p 靶向真核细胞翻译起始因子 4A2 抑制宫颈癌细胞增殖的研究[J].中国性科学, 2022, 31(02): 117-122.
- [3] Chukka PAR, Wetmore SD, Thakor N. Established and Emerging Regulatory Roles of Eukaryotic Translation Initiation Factor 5B (eIF5B)[J]. Front Genet, 2021, 12(8): 737433-737436.
- [4] 柳俊,陈军,鲍晨,等.HSP70、eIF4E、DNMT1 在宫颈癌中的表达及意

- 义[J].现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3988-3991.
- [5] 刘柱, 陈文, 史德功, 等. 真核翻译起始因子 5A-1 基因在宫颈癌发生中的作用及机制研究[J]. 实用老年医学, 2019, 33(05): 441-444.
- [6] 王树超, 徐玫丽. RIP3/MLKL 通过激活 4EBP1-eIF4E 通路诱导程序性坏死[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(07): 979-985.
- [7] Liu Y, Cui J, Hoffman AR, et al. Eukaryotic translation initiation factor eIF4G2 opens novel paths for protein synthesis in development, apoptosis and cell differentiation [J]. Cell Prolif, 2023, 56 (3): 13367-13369.
- [8] 李雨晴, 詹妮, 鲁鹤臻, 等. 基于数据库挖掘 EIF2A 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(08): 985-991.
- [9] Pelletier J, Sonenberg N. Therapeutic targeting of eukaryotic initiation factor (eIF) 4E[J]. Biochem Soc Trans, 2023, 51(1): 113-124.
- [10] Hao P, Yu J, Ward R, et al. Eukaryotic translation initiation factors as promising targets in cancer therapy[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18 (1): 175.
- [11] Mei C, Sun ZE, Tan LM, et al. eIF3a-PPP2R5A-mediated ATM/ATR dephosphorylation is essential for irinotecan-induced DNA damage response[J]. Cell Prolif, 2022, 55(4): e13208.
- [12] Zheng X, Wang S, Hong S, et al. Knockdown of eIF3a attenuated cell growth in K1 human thyroid cancer cells [J]. Genes Genomics, 2021, 43(4): 379-388.
- [13] Ma S, Dong Z, Huang Y, et al. eIF3a regulation of mTOR signaling and translational control via HuR in cellular response to DNA damage [J]. Oncogene, 2022, 41(17): 2431-2443.
- [14] Su R, Dong L, Li Y, et al. METTL16 exerts an m6A-independent function to facilitate translation and tumorigenesis [J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(2): 205-216.
- [15] Shu XE, Mao Y, Jia L, et al. Dynamic eIF3a O-GlcNAcylation controls translation reinitiation during nutrient stress [J]. Nat Chem Biol, 2022, 18(2): 134-141.
- [16] Pelletier J, Sonenberg N. Therapeutic targeting of eukaryotic initiation factor (eIF) 4E [J]. Biochem Soc Trans, 2023, 51 (1): 113-124.
- [17] Cheng T, Zhang YC, Fan KY, et al. Genetic Evidence Supporting a Causal Association Between mTOR-Dependent EIF-4E Circulating Protein Level and Osteoporosis [J]. Adv Ther, 2023, 40 (11): 4987-4998.
- [18] Zhong Y, Lan J. Overexpression of Eukaryotic translation initiation factor 3D induces stem cell-like properties and metastasis in cervix cancer by activating FAK through inhibiting degradation of GRP78 [J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 1952-1961.
- [19] Zhu P, Tan Q, Jiang W, et al. Eukaryotic translation initiation factor 3B is overexpressed and correlates with deteriorated tumor features and unfavorable survival profiles in cervical cancer patients [J]. Cancer Biomark, 2019, 26(2): 123-130.
- [20] Zhu Y, Wang C, Li M, et al. Targeting of MNK/eIF4E overcomes chemoresistance in cervical cancer [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73 (10): 1418-1426.
- [21] 吴科, 李雷, 唐郢, 等. 子宫内膜样腺癌中 eIF3a 的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(13): 2323-2327.
- [22] Volpon L, Osborne MJ, Borden KLB. Biochemical and Structural Insights into the Eukaryotic Translation Initiation Factor eIF4E [J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(6): 525-535.
- [23] 林帆, 董良, 王伟明, 等. eIF4E 在肿瘤中的生物学功能及靶向治疗的研究现状[J]. 医学综述, 2017, 23(08): 1485-1489, 1495.
- [24] 郭传龙, 王立军. 新型靶向 eIF4E 小分子化合物的合成及抗肿瘤作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 897-898.
- [25] Hauffe L, Picard D, Musa J, et al. Eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1 (EIF4EBP1) expression in glioblastoma is driven by ETS1- and MYBL2-dependent transcriptional activation[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 91-93.
- [26] 赖文秀, 胡新荣, 姚运红. 靶向 eIF4E 和 HIF-1 $\alpha$  相互调控的正反馈环在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(12): 1099-1102.
- [27] Culjkovic-Kraljacic B, Skrabanek L, Revuelta MV, et al. The eukaryotic translation initiation factor eIF4E elevates steady-state m7G capping of coding and noncoding transcripts[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(43): 26773-26783.
- [28] Golob-Schwarzl N, Pilic J, Benezeder T, et al. Eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) as a target of anti-psoriatic treatment[J]. J Invest Dermatol, 2023, S0022-202X(23): 02917-2.
- [29] Wang Z, Li Q, Xia L, et al. Borneol promotes apoptosis of Human Glioma Cells through regulating HIF-1 $\alpha$  expression via mTORC1/eIF4E pathway[J]. J Cancer, 2020, 11(16): 4810-4822.
- [30] Wang H, Liu J, Zhang Y, et al. Eukaryotic initiating factor eIF4E is targeted by EBV-encoded miR-BART11-3p and regulates cell cycle and apoptosis in EBV-associated gastric carcinoma [J]. Virus Genes, 2021, 57(4): 358-368.