

铁死亡相关基因 *MTDH* 调控乳腺癌的研究进展

郭梦杰¹, 南璐¹, 刘广进¹, 李元栋²

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001;

2. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001)

摘要: 乳腺癌作为威胁女性健康的第一大癌, 其治疗策略需要不断更新和完善。基因 *MTDH* 作为一个铁死亡过程的驱动基因, 在乳腺癌中具有潜在的治疗价值。全文概述了 *MTDH* 在乳腺癌转移、耐药、免疫微环境、癌细胞干性中的作用以及其与铁死亡的相关性, 显示其作为乳腺癌治疗的特异性靶标具有巨大潜力, 但缺乏足够的临床研究数据支持。深入探索 *MTDH* 与乳腺癌及免疫的关系, 有望找到新型治疗方法, 克服目前乳腺癌治疗面临的转移及耐药难题, 改善乳腺癌患者的治疗效果和预后。

关键词: *MTDH*; 乳腺癌; 铁死亡; 耐药性; 免疫治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)07-0545-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.07.B003

Research Progress on Ferroptosis-Related Gene *MTDH* in Regulation of Breast Cancer

GUO Mengjie¹, NAN Lu¹, LIU Guangjin¹, LI Yuandong²

(1. The First Clinical School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Breast cancer, as the leading cancer threatening women's health, requires constant updates and improvements in treatment strategies. *MTDH*, as a driver gene in ferroptosis, has potential therapeutic value in breast cancer. This paper reviews the role of *MTDH* in the metastasis and drug resistance of breast cancer, immune microenvironment, cancer stemness, and its correlation with ferroptosis. It demonstrates that *MTDH*, as a specific target for breast cancer treatment, has tremendous potential, but lacks sufficient clinical research data. Therefore, a thorough exploration of the relationship of *MTDH* with breast cancer and its immunity is expected to identify novel treatment methods to overcome the drug resistance and improve the prognosis of breast cancer patients.

Subject words: *MTDH*; breast cancer; ferroptosis; drug resistance; immunotherapy

乳腺癌具有较高的发病率, 是女性癌症死亡的主要原因^[1]。超过 90% 乳腺癌相关死亡不是由于原发部位的癌症所致, 而是由于化疗耐药癌细胞从乳腺扩散到远处器官^[2]。目前缺乏有效的治疗手段来应对乳腺癌的转移和化疗耐药。铁死亡是一种由生物膜内的脂质氢过氧化物驱动的铁依赖性的、形态和机制与传统的凋亡、坏死和自噬不同的细胞死亡方式^[3]。既往研究表明, 活跃的新陈代谢、高水平的活

性氧和相关基因的突变赋予了癌细胞本质上容易发生铁死亡的倾向, 同时癌细胞也似乎特别依赖铁死亡的防御系统在高代谢和氧化应激条件下生存^[4]。因此, 这些防御系统的破坏会对这些癌细胞造成致命伤害, 而正常细胞则不会受到影响^[5]。所以, 诱导肿瘤细胞铁死亡对于难治性乳腺癌有着极大的应用前景。

MTDH (Metadherin) 基因, 又称为星形胶质细胞升高基因 1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1), 主要在内质网和核周间隙表达, 并充当与多个细胞网络相互作用的支架蛋白, 常被认为是铁死亡相关基因,

基金项目: 山西省科技厅科技成果转化引导专项(202204021301066)

通信作者: 李元栋, E-mail: 458387465@qq.com

收稿日期: 2024-01-21; **修回日期:** 2024-04-11

其通过调控细胞的铁代谢或其他与铁死亡相关的分子和信号通路驱动铁死亡的作用已经得到确认。研究发现, *MTDH* 低表达与头颈部肿瘤患者更好的生存相关($P=0.019$)^[6]。当 *MTDH* 敲低时, 细胞的集落形成和迁移大幅减少, 且 *MTDH* 敲低组表现出更低的铁死亡发生。近年来, 随着对基因 *MTDH* 的深入研究, 发现其不仅与铁死亡存在联系, 而且在乳腺癌中显示出异常的表达模式和特殊作用, 包括调节细胞增殖和凋亡、促进细胞迁移和侵袭、导致治疗耐药以及促使癌症转移等^[7]。*MTDH* 基因位于染色体的 8q22, 该区域在乳腺癌中常扩增, 且与高水平 Ki-67 (增殖指数) 和预后不良相关^[8]。有研究通过检测乳腺癌术后化疗患者 *MTDH* 的表达量, 根据 *MTDH* 表达量高低绘制 Kaplan-Meier 生存曲线发现, 高水平 *MTDH* 者有更高的复发率($P=0.025$)以及更短的生存期($P=0.042$)^[9]。鉴于 *MTDH* 在癌症中的普遍重要性以及铁死亡在癌症领域展现出的治疗潜力, 现对 *MTDH* 基因在乳腺癌中的作用进行综述, 以更好地理解其调控机制, 并探索更为有效的乳腺癌治疗策略。

1 *MTDH* 在乳腺癌恶性特征中的作用

MTDH 促肿瘤功能主要依赖于与葡萄球菌核酸酶结构域蛋白 1 (staphylococcal nuclease domain containing 1, *SND1*) 的蛋白质-蛋白质相互作用^[10]。*SND1* 通常被认为是一个促癌基因^[11]。在乳腺癌领域, 研究者在转基因小鼠中探究了 *MTDH-SND1* 的功能, 结果显示, 两者之间的相互作用对于维持乳腺癌的进展、肿瘤起始细胞 (tumor-initiating cells, TICs) 的活性至关重要。TICs 是一类具有干细胞特性的细胞, 被认为是肿瘤起源和进展的驱动力。经过小分子化合物筛选发现了一类能够特异性抑制 *MTDH-SND1* 相互作用的抑制剂, 这些抑制剂在小鼠模型上与化疗药物 (如紫杉醇) 联合使用时, 展现出显著的疗效, 并且没有增加化疗药物不良反应^[9]。中断 *MTDH-SND1* 相互作用的策略可能为抑制乳腺癌生长、转移以及提高化疗敏感性提供新的治疗途径。

MTDH 过表达可以增强乳腺癌细胞的生长能力, 同时抑制细胞凋亡, 这主要是因为 *MTDH* 可以调节多种与细胞生长和死亡相关的分子, 如 Bcl-2 (一种抗凋亡因子)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-asso-

ciated X protein, Bax, 是一种促凋亡因子)、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 等。具体来说, *MTDH* 通过增强 Bcl-2 的表达和抑制 Bax 的表达, 减少细胞凋亡^[12]; 同时, *MTDH* 还可以上升 Cyclin D1 的表达, 加快细胞周期的进程, 促进细胞增殖^[13]。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类长链非编码 RNA, 是乳腺癌发生、进展的关键调节剂^[14]。circ-NOL10 在乳腺癌中起到了关键的抑制作用。有实验指出, *MTDH* 和外显子连接复合体亚基 (CASC3) 与 circ-NOL10 直接结合后, 共同下调其表达且阻断抑癌因子程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 的表达, 从而使得细胞凋亡被抑制, 加速增殖^[15]。与之相反, circPVT1 则可以正向调节乳腺癌的进展。circPVT1 通过下调 miR-30b-5p 的表达, 增加 *MTDH* 的表达^[16]。研究发现一种核磷蛋白核仁素, 作为一种新型的 *MTDH* 相互作用蛋白, 通过加快核糖体 RNA 合成来促进致癌作用^[17]。*MTDH* 还会下调抑癌基因 *P53*, 进一步加剧乳腺癌的进展^[18], 同时 *P53* 作为放疗的主要效应因子, 其所介导的放疗增敏也会受到抑制^[19], 导致乳腺癌的放疗抗性。而对于耐药性的相关机制, 一方面 *MTDH* 能够促进乙醛脱氢酶 3 家族成员 A1 (aldehyde dehydrogenase 3A1, ALDH3A1) 和间质上皮转化 (mesenchymal-epithelial transition, MET) 因子的表达^[20]。MET 是受体酪氨酸激酶家族成员, 其配体为肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF), HGF/c-Met 通路有利于癌细胞的生长和放疗抵抗^[21], 而 ALDH3A1^[22] 和 MET^[23] 均已被证明能够诱导乳腺癌的化疗耐药。另一方面, 多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance protein 1, MDR1) 常在肿瘤多药耐药中起作用, *MTDH* 与其 mRNA 结合并增加其翻译, 有助于产生化疗耐药性^[24]。*MTDH* 参与的多条信号通路也揭示了其在癌症细胞生物学中的复杂作用机制。首先, *MTDH* 与多种关键的细胞信号通路相互作用, 如核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/ protein kinase B, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transduction-3, STAT3) 等, 这些通路的激活增强了癌症的增殖、侵袭、化疗耐药、血管生成和转移等特征。总的来说,

MTDH 能够通过与蛋白、信号通路及其下游基因的作用影响细胞及其周围环境。

MTDH 缺失会对 *STAT3*、*NF-κB*、*ERK* 和 *AKT* 等关键分子的表达进行负向调控,而 *STAT3* 常与 *NF-κB* 合作促进癌症的发生和进展^[25]。研究还发现,当受到炎症细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , *TNF- α*) 刺激时, *MTDH* 从细胞质转位到细胞核,与 *NF-κB* 的 65 亚基和 *CREB* 结合蛋白相互作用,从而增强 *NF-κB* 转录活性,调节细胞增殖与凋亡、炎症和免疫反应等^[26]。*RAS* 是一种癌症强驱动基因,而 *MTDH* 是其所介导的 *PI3K/AKT* 信号通路的关键节点,在肿瘤发生中起关键作用^[27]。*MTDH* 还能与肿瘤抑制因子乳腺癌基因 2 (breast cancer gene 2, *BRCA2*) 和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, *CDKN1A*) 的辅助因子 *BRCA2* 和 *CDKN1A* 互作蛋白 α (*BRCA2* and *CDKN1A* interacting protein α , *BCCIP α*) 相互作用并导致其不稳定,进而影响肿瘤抑制^[28]。研究表明, *MTDH* 在癌症的发生、进展中的多重作用使其成为一个潜在的治疗靶点,对其进行抑制可能在减缓肿瘤生长、预防转移和增强化疗效果中具有重要价值。此外, *MTDH* 还被认为具有介导乳腺癌肺转移的细胞外肺归巢结构域^[26],这在其促转移的基础上增加了肺转移的倾向,提示对于临床上 *MTDH* 过表达的乳腺癌患者,需着重关注其肺部情况。总体而言, *MTDH* 在乳腺癌的发生、进展和治疗中都起到了至关重要的作用。未来,针对 *MTDH* 的深入研究将有助于揭示乳腺癌的进展机制,从而找到关键的治疗靶点,实现有效的精准医疗。

2 *MTDH* 调控乳腺癌微环境

首先, *MTDH* 表达升高与癌症患者免疫反应较差有关,涉及到浸润免疫细胞的失调和抑制性免疫检查点的表达。研究发现, *MTDH* 高表达者,抑制性免疫细胞(如 *M2* 巨噬细胞、*Th2* 细胞、成纤维细胞)升高,而 *CD4⁺* *T* 细胞、*NK* 细胞、*Th1* 细胞和 *CD8⁺* *T* 细胞降低,且 *MTDH* 与几乎所有当前已知的免疫检查点的表达呈正相关,包括 *PD-1/PD-L1*、*PD-L2*、*T* 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (*T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3*, *TIM-3*)、*T* 细胞免疫球蛋

白和 *ITIM* 结构域蛋白 (*T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*, *TIGIT*) 和淋巴细胞活化基因 3 (*lymphocyte-activation gene 3*, *LAG-3*) 等,表明抑制 *MTDH* 能够诱导更具免疫原性的肿瘤微环境^[29]。同时此研究还指出, *MTDH* 可能通过 *m6A* RNA 甲基化调节上皮-间充质转化 (*epithelial-mesenchymal transition*, *EMT*),而高 *MTDH*/*m6A*/*EMT* 通路评分的患者免疫治疗后多出现疾病进展,说明该通路可能存在有关免疫治疗耐药的潜在机制。因此,未来靶向 *MTDH* 可能有助于克服多种癌症的免疫治疗耐药性。其次, *MTDH-SND1* 复合物在肿瘤中起到关键作用,这一复合物通过结合并使抗原处理相关的转运蛋白 1/2 (*transporter associated with antigen processing 1/2*, *Tap1/2*) 的 mRNA 不稳定,导致肿瘤抗原的呈递受到抑制,这进一步减少了 *CD3⁺* 和 *CD8⁺* *T* 细胞在肿瘤组织中的浸润和激活,从而为肿瘤提供了一个逃避免疫监视的环境,这种免疫逃避的机制可能是 *MTDH* 过表达乳腺癌免疫治疗耐药的原因之一^[30]。因此认为, *MTDH-SND1* 复合物的破坏或 *MTDH* 的抑制能够增强肿瘤抗原的呈递和增加对抗 *PD-1* 疗法的敏感性。这为将 *MTDH-SND1* 复合物作为治疗靶点,特别是与免疫检查点抑制剂联合使用,提供了有力的证据。

在如今的癌症免疫治疗时代,探索新型免疫疗法及联用方案已成为主流。癌细胞发生铁死亡时释放的抗原能够增强免疫检查点阻断,促进免疫细胞的活化,提高肿瘤微环境的免疫原性;同时免疫细胞释放的 *TNF- α* 和干扰素- γ (*interferon- γ* , *IFN- γ*) 等免疫刺激细胞因子也能够下调 *System Xc⁻* 的两个亚基溶质载体家族 7 成员 11 (*solute carrier family 7 member 11*, *SLC7A11*) 和溶质载体家族 3 成员 2 (*solute carrier family 3 member 2*, *SLC3A2*),刺激癌细胞发生铁死亡^[31],两者存在“正反馈”效应,提示诱导铁死亡联合免疫治疗有着极大的应用前景。而 *MTDH* 作为诱导铁死亡的关键基因,对于提高免疫疗效具有重大的临床意义。*MTDH* 还参与形成肿瘤新生血管,从而促进癌症的侵袭和转移。*MTDH* 既能够通过 *circHIPK3*/*miR-124-3p*/*MTDH* 轴促进微环境中内皮细胞的血管生成,在肿瘤的生长和转移中发挥至关重要的作用^[32];也可以在缺氧或葡萄糖耗竭的情况下通过诱导缺氧诱导因子-1 α (*hypoxia-in-*

ducible factor-1 α , HIF-1 α)和 C-C 趋化因子受体 7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)激活血管内皮生长因子 C(vascular endothelial growth factor C, VEGFC)来促血管生成^[33]; *MTDH* 过表达还会使巨噬细胞极化为肿瘤相关巨噬细胞, 并通过 VEGFA-165/血管内皮生长因子受体 1(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR-1)轴促进了血管生成拟态的形成, 且与淋巴结转移相关^[34]。因此, *MTDH* 抑制剂有望应用到乳腺癌的抗血管治疗中。此外, *MTDH* 可以通过上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), 特别是 MMP-2 和 MMP-9, 增加癌细胞的侵袭^[35]。总的来说, *MTDH* 在调控肿瘤微环境中扮演了关键角色, 对其机制的深入了解不仅有助于解释癌症的免疫逃避、血管生成机制, 还有望成为改善肿瘤微环境的主要着手点。

3 *MTDH* 与肿瘤干细胞的关系

MTDH 可以促进 EMT、肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSCs)积累以及乳腺致瘤性。首先, *MTDH* 通过上调组蛋白乙酰化, 从而激活 TWIST1 的表达, 该过程由组蛋白乙酰转移酶 CBP 介导, 而 TWIST1 是一种对癌细胞干性和转移至关重要的转录因子, 已被证明是促进乳腺癌 EMT 和 CSCs 的重要因素。所以, *MTDH* 与乳腺癌中 EMT 相关基因的表达呈正相关。EMT 是一种使癌细胞从极性上皮细胞转变为间质细胞的过程, 它使癌细胞更高的侵袭和转移能力^[36], 同时增加了免疫检查点的表达, 导致了免疫耐药性^[29]。值得注意的是, *MTDH* 还能作为 EMT 相关 microRNA 的下游靶基因, 与多个致癌信号通路相互作用, 进一步强化 EMT 的效应, 如异常 Wnt/ β -catenin 信号通路促进了癌症干细胞更新、增殖和分化^[37]; HGF/c-Met 通路活化促进了癌细胞 EMT 等^[21]。*MTDH* 能够促进乳腺癌干细胞的自我更新和增殖, 同时抑制其分化, 这可能是乳腺癌转移和复发的关键因素。当过表达乳腺癌细胞的 *MTDH* 时, CD44⁺CD24⁻细胞亚群比例随之升高, 同时显示出明显的耐药性^[38]。这与 CSCs 的典型特性相一致。*MTDH* 对于促进癌细胞干性有很大助力, 这使其成为一个极具潜力的治疗靶点, 值得进一步探讨。

4 *MTDH* 增敏铁死亡诱导剂

目前多个铁死亡诱导剂已获得美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准。*MTDH* 过表达会致使乳腺癌细胞发生耐药和 EMT, 而具有高耐药性和高间质含量的癌细胞是治疗的一个主要挑战, 这些细胞对常规化疗和放疗的反应性降低, 从而导致治疗失败。但令人鼓舞的是, 越来越多的研究表明, 这些细胞对于铁死亡诱导剂的敏感性更高^[39]。具体机制: 一方面可能是由于 *MTDH* 在 mRNA 和蛋白质水平上抑制了谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase, GPx4)和 SLC3A2, 使得这些细胞更容易因为铁死亡诱导剂而死亡^[40]。System Xc⁻主要负责在细胞膜上以胞内谷氨酸换取胞外胱氨酸并将其氧化为半胱氨酸, 然后与谷氨酸和甘氨酸结合形成谷胱甘肽(GSH), 而 GSH 是 GPx4 的还原性辅因子^[41]。因此, 当 *MTDH* 下调 SLC3A2, 使得 System Xc⁻功能受损后, 细胞 GSH 含量会减少, 进一步导致 GPx4 活性降低, 促进了铁死亡发生; 另一方面 EMT 的某些恶性特性依赖于 GPx4, 所以 *MTDH* 过表达时会导致 EMT 对铁死亡更敏感^[42]。因此, 寻找选择性诱导癌细胞铁死亡的新方法, 并探索其潜在机制受到越来越多的关注。研究证明, GPx4 抑制剂与各种其他铁死亡诱导剂联合使用时效果会增强, 但仅在 *MTDH* 高表达时才具有明显的组合效应, 在 *MTDH* 基因敲低细胞中则不然^[40], 研究再次证实了 *MTDH* 在诱导铁死亡中的作用, 为难治性乳腺癌提供了一个新的治疗策略。

此外, 有学者在头颈鳞状细胞癌^[42]中证实, 放疗能够诱导脂质过氧化, 导致前列腺素-内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 水平升高以及铁死亡发生, PTGS2 是一种铁死亡相关的代谢物, 而敲低 *MTDH* 能够逆转这一过程, 意味着放疗所诱导的铁死亡呈 *MTDH* 依赖性。而在过表达 *MTDH* 后, PTGS2 升高和脂质过氧化的进一步增强, 以及使用铁死亡抑制剂后以上环节抑制均表明 *MTDH* 以促进铁死亡的方式使细胞对放疗敏感。因此, *MTDH* 可能作为放疗抵抗的乳腺癌患者应用铁死亡诱导剂的生物标志物, 放疗联合铁死亡诱导剂可能是 *MTDH* 上调的乳腺癌患者的替代治疗方案。同时 *MTDH* 水平也会被铁死亡诱导剂影

响,随使用剂量的增加而降低。因此,*MTDH* 作为铁死亡治疗生物标志物的潜在作用值得进一步探索。

5 总结与展望

多项研究已经证实 *MTDH* 在乳腺癌中起到多重关键作用,既可以导致乳腺癌的增殖、转移以及耐药,也可以影响肿瘤微环境,降低乳腺癌的免疫原性,还能够促进乳腺肿瘤细胞干性,有助高间质状态的形成;但同时 *MTDH* 可以抑制 GPx4,促进铁死亡以及增敏铁死亡诱导剂,并且铁死亡也被证明可以克服耐药^[43]。因此,铁死亡诱导剂可以使 *MTDH* 高表达的乳腺癌患者治疗受益。在其他多种侵袭性癌症中能够检测到 *MTDH* 的表达,研究发现由包含 *MTDH* 在内的 9 个铁死亡基因构建的预后模型能够有效地预测神经胶质瘤患者 1 年、3 年和 5 年的生存率,其受试者工作特征曲线下面积分别为 0.869、0.922 和 0.870^[44]。*MTDH* 也与结直肠癌进展及晚期临床病理学相关^[45]; *MTDH* 还在肝细胞癌中被确定为潜在的诊断生物标志物,与更差的预后相关^[46]。但遗憾的是,现有研究主要依托于小鼠等异种移植模型以及生物信息学分析,距离临床应用仍有差距。目前正在积极寻找和评估靶向 *MTDH* 的方法,包括小分子抑制剂、递送 *MTDH* siRNA 的靶向纳米颗粒和 *MTDH* 抗体^[26]等,其中 *MTDH-SND1* 复合体的小分子抑制剂已在乳腺癌荷瘤小鼠中初见成效^[9]。相信将来经过在大量临床研究和验证,同时综合考虑其双重作用,*MTDH* 可能作为常规的乳腺癌筛查工具,靶向 *MTDH* 有望成为改善乳腺癌患者生存质量、延长生存期的有效治疗手段。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17–48.
- [2] SAHA T, SOLOMON J, SAMSON A O, et al. Invasion and metastasis as a central hallmark of breast cancer[J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3498.
- [3] YANG F, XIAO Y, DING J H, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy [J]. Cell Metab, 2023, 35(1): 84–100.e8.
- [4] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266–282.
- [5] LIU Y, HU Y, JIANG Y, et al. Targeting ferroptosis, the achilles' heel of breast cancer: a review [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1036140.
- [6] WANG X, GAO Y, MIAO R, et al. Risk model-guided identification of *MTDH* expression as a marker for ferroptosis induction therapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(11): 5236–5253.
- [7] CHANG Y, JIA H Q, XU B, et al. Metadherin inhibits chemosensitivity of triple-negative breast cancer to paclitaxel via activation of AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 103(1): e14416.
- [8] DIAB S, SOCOTEANU M P, ENCARNACION C A, et al. High-risk breast cancer genes at 8q22-24 and their role in over 5,000 patients evaluated with the 70-gene risk of recurrence assay[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 3569.
- [9] SHEN M, WEI Y, KIM H, et al. Small-molecule inhibitors that disrupt the *MTDH-SND1* complex suppress breast cancer progression and metastasis [J]. Nat Cancer, 2022, 3(1): 43–59.
- [10] XU Y, GUO X, YAN D, et al. Molecular dynamics simulation-driven focused virtual screening and experimental validation of inhibitors for *MTDH-SND1* protein-protein interaction[J]. J Chem Inf Model, 2023, 63(11): 3614–3627.
- [11] CUI X, ZHANG X, LIU M, et al. A pan-cancer analysis of the oncogenic role of staphylococcal nuclease domain-containing protein 1(*SND1*) in human tumors[J]. Genomics, 2020, 112(6): 3958–3967.
- [12] LIU Y, WANG Z, LIU H, et al. Derlin-1 functions as a growth promoter in breast cancer[J]. Biol Chem, 2020, 401(3): 377–387.
- [13] SAKLANI N, CHAUHAN V, AKHTAR J, et al. In silico analysis to identify novel cerna regulatory axes associated with gallbladder cancer[J]. Front Genet, 2023, 14: 1107614.
- [14] DE PALMA F D E, SALVATORE F, POL J G, et al. Circular RNAs as potential biomarkers in breast cancer[J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 725.
- [15] CAI Y, ZHAO X, CHEN D, et al. Circ-NOL10 regulated by *MTDH/CASC3* inhibits breast cancer progression and metastasis via multiple miRNAs and *PDCD4* [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26: 773–786.
- [16] YI J, WANG L, HU G S, et al. CircPVT1 promotes ER-positive breast tumorigenesis and drug resistance by targeting *ESR1* and *MAVs*[J]. EMBO J, 2023, 42(10): e112408.
- [17] LEE S J, CHOI K M, BANG G, et al. Identification of nucleolin as a novel AEG-1-interacting protein in breast cancer via interactome profiling[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2842.
- [18] WEI W, LIN C, HU R, et al. LOC102553417 silencing facilitates the apoptosis of hepatic stellate cells via the mir-30e/*MTDH* axis[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(5): 349.

- [19] LEI G,ZHANG Y,HONG T,et al. Ferroptosis as a mechanism to mediate p53 function in tumor radiosensitivity[J]. *Oncogene*,2021,40(20):3533–3547.
- [20] HU G,CHONG R A,YANG Q,et al. MTDH activation by 8q22 genomic gain promotes chemoresistance and metastasis of poor-prognosis breast cancer [J]. *Cancer Cell*,2009,15(1):9–20.
- [21] WANG B,LIU W,LIU C,et al. Cancer-associated fibroblasts promote radioresistance of breast cancer cells via the HGF/c-met signaling pathway [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2023,116(3):640–654.
- [22] KATAMUNE C,KOYANAGI S,HASHIKAWA K I,et al. Mutation of the gene encoding the circadian clock component period2 in oncogenic cells confers chemoresistance by up-regulating the ALDH3A1 gene [J]. *J Biol Chem*,2019,294(2):547–558.
- [23] WU Z X,TENG Q X,YANG Y,et al. MET inhibitor tepotinib antagonizes multidrug resistance mediated by ABCG2 transporter: in vitro and in vivo study [J]. *Acta Pharm Sin B*,2022,12(5):2609–2618.
- [24] SONG J,PENG C,WANG R,et al. Ribosome biogenesis regulator 1 homolog (RRS1) promotes cisplatin resistance by regulating AEG-1 abundance in breast cancer cells[J]. *Molecules*,2023,28(7):2939.
- [25] ORTIZ-SOTO G,BABILONIA-DÍAZ N S,LACOURT-VENTURA M Y,et al. Metadherin regulates inflammatory breast cancer invasion and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(5):4694.
- [26] KHAN M,SARKAR D. The scope of astrocyte elevated gene-1/metadherin (AEG-1/MTDH) in cancer clinicopathology: a review[J]. *Genes (Basel)*,2021,12(2):308.
- [27] MANNA D,SARKAR D. Multifunctional role of astrocyte elevated gene-1(AEG-1) in cancer: focus on drug resistance [J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(8):1792.
- [28] LI Y,GONZALEZ BOSQUET J,YANG S,et al. Role of metadherin in estrogen-regulated gene expression[J]. *Int J Mol Med*,2017,40(2):303–310.
- [29] ZHANG F,HUANG H,QIN Y,et al. MTDH associates with m6a RNA methylation and predicts cancer response for immune checkpoint treatment [J]. *iScience*,2021,24(10):103102.
- [30] SHEN M,SMITH H A,WEI Y,et al. Pharmacological disruption of the MTDH-SND1 complex enhances tumor antigen presentation and synergizes with anti-PD-1 therapy in metastatic breast cancer[J]. *Nat Cancer*,2022,3(1):60–74.
- [31] YIN J,MENG X,PENG L,et al. Ferroptosis and cancer immunotherapy[J]. *Curr Mol Med*,2023,23(5):401–409.
- [32] SHI P,LIU Y,YANG H,et al. Breast cancer derived exosomes promoted angiogenesis of endothelial cells in microenvironment via circhpk3/mir-124-3p/MTDH axis [J]. *Cell Signal*,2022,95:110338.
- [33] UMAPATHY D,KARTHIKEYAN M C,PONNUCHAMY K,et al. The absence of cellular glucose triggers oncogene AEG-1 that instigates VEGFC in HCC: a possible genetic root cause of angiogenesis[J]. *Gene*,2022,826:146446.
- [34] LIU X,LV Z,ZHOU S,et al. MTDH in macrophages promotes the vasculogenic mimicry via VEGFA-165/FLT-1 signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,96:107776.
- [35] WANG Y,DONG L,WAN F,et al. MiR-9-3p regulates the biological functions and drug resistance of gemcitabine-treated breast cancer cells and affects tumor growth through targeting MTDH[J]. *Cell Death Dis*,2021,12(10):861.
- [36] LÜÖND F,SUGIYAMA N,BILL R,et al. Distinct contributions of partial and full EMT to breast cancer malignancy [J]. *Dev Cell*,2021,56(23):3203–3221.e11.
- [37] ZHANG Y,WANG X. Targeting the wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2020,13(1):165.
- [38] LIANG Y,HU J,LI J,et al. Epigenetic activation of TWIST1 by MTDH promotes cancer stem-like cell traits in breast cancer[J]. *Cancer Res*,2015,75(17):3672–3680.
- [39] EBRAHIMI N,ADELIAN S,SHAKERIAN S,et al. Crosstalk between ferroptosis and the epithelial-mesenchymal transition: implications for inflammation and cancer therapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2022,64:33–45.
- [40] BI J,YANG S,LI L,et al. Metadherin enhances vulnerability of cancer cells to ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(10):682.
- [41] DONG X,LI Y,SHENG X,et al. Mitochondria-related signaling pathways involved in breast cancer regulate ferroptosis[J]. *Genes Dis*,2023,11(1):358–366.
- [42] CAO X,GE Y,YAN Z,et al. MTDH enhances radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma by promoting ferroptosis based on a prognostic signature [J]. *J Radiat Res*,2024,65(1):10–27.
- [43] ZHANG C,LIU X,JIN S,et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance[J]. *Mol Cancer*,2022,21(1):47.
- [44] SUN W,YAN J,MA H,et al. Autophagy-dependent ferroptosis-related signature is closely associated with the prognosis and tumor immune escape of patients with glioma[J]. *Int J Gen Med*,2022,15:253–270.
- [45] ABDEL GHAFAR M T,SOLIMAN N A. Metadherin (AEG-1/MTDH/LYRIC) expression: significance in malignancy and crucial role in colorectal cancer [J]. *Adv Clin Chem*,2022,106:235–280.
- [46] YI S,ZHANG C,LI M,et al. Construction of a novel diagnostic model based on ferroptosis-related genes for hepatocellular carcinoma using machine and deep learning methods[J]. *J Oncol*,2023,2023:1624580.