

[文章编号] 1671-587X(2026)02-0551-10

DOI:10.13481/j.1671-587X.20260229

***BCL6B* 基因的生物学功能及其在肿瘤发生发展中作用的研究进展**

潘玉卿^{1,2,3}, 谭嘉彦^{1,2,3}, 王夙琴^{1,2,3}, 李 娅^{1,2,3}

(1. 云南省检验医学重点实验室, 云南 昆明 650032; 2. 云南省医学检验临床医学研究中心, 云南 昆明 650032; 3. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科, 云南 昆明 650032)

[摘 要] B 细胞慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤 6 成员 B (*BCL6B*) 基因是 B 细胞/淋巴瘤 6 (*BCL6*) 的同族体, 属于含锌指 BTB 结构域蛋白 (ZBTB) 家族, 在调控基因表达和细胞增殖中发挥重要作用。*BCL6B* 在多种细胞过程中的功能和潜在的临床应用引起了广泛关注。*BCL6B* 蛋白参与形成转录抑制复合物, 并调控 Notch 和 p53 等多条关键信号通路。*BCL6B* 在肝细胞癌、胃癌、结直肠癌和乳腺癌等多种实体肿瘤中常因启动子高甲基化而表达下调, 发挥抑癌基因功能, 参与抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡和周期停滞; *BCL6B* 在分化型甲状腺癌等少数肿瘤中的高表达也提示了其功能的复杂性。鉴于 *BCL6B* 表达与肿瘤进展及患者预后的密切关联, *BCL6B* 被视为极具潜力的预后生物标志物和表观遗传治疗靶点。现围绕 *BCL6B* 的基因与蛋白结构及其生物学功能进行系统综述, 重点阐述其在各类肿瘤发生发展中的作用及相关分子机制的最新研究进展, 以期对肿瘤的精准诊疗提供新思路。

[关键词] *BCL6B* 基因; 基因功能; 调控机制; 生物标志物; 肿瘤

[中图分类号] R730.2 **[文献标志码]** A

Research progress in biological function of *BCL6B* gene and its role in occurrence and development of tumor

PAN Yuqing^{1,2,3}, TAN Jiayan^{1,2,3}, WANG Suqin^{1,2,3}, LI Ya^{1,2,3}

(1. Yunnan Provincial Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming 650032, China; 2. Yunnan Provincial Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming 650032, China; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 6 member B (*BCL6B*) gene is a homolog of B-cell/lymphoma 6 (*BCL6*) and belongs to the zinc finger and BTB domain-containing protein (ZBTB) family, playing an important role in regulating gene expression and cell proliferation. The function of *BCL6B* in various cellular processes and its potential clinical applications have attracted widespread attention. The *BCL6B* protein participates in the formation of transcriptional repression complexes and regulates multiple key signaling pathways including Notch and p53. In various solid tumors including

[收稿日期] 2024-11-08 [录用日期] 2024-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82160696)

[作者简介] 潘玉卿 (1990—), 女, 云南省昆明市人, 主管技师, 医学硕士, 主要从事肿瘤分子机制方面的研究。

[通信作者] 李 娅, 主任技师, 博士研究生导师 (E-mail: 13708710060@139.com)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

hepatocellular carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer, and breast cancer, *BCL6B* expression is frequently downregulated due to promoter hypermethylation, functioning as a tumor suppressor gene involved in inhibiting cell proliferation, migration, and invasion, and inducing apoptosis and cell cycle arrest; its high expression in a few tumors such as differentiated thyroid carcinoma also suggests the complexity of its function. Given the close association between *BCL6B* expression and tumor progression as well as patient prognosis, *BCL6B* is considered a promising prognostic biomarker and epigenetic therapeutic target. This article systematically reviewed the gene and protein structures and biological functions of *BCL6B*, with a focus on its role in the occurrence and development of various tumors and the latest research progress on the related molecular mechanisms, aiming to provide new insights for the precision diagnosis and treatment of tumors.

KEYWORDS *BCL6B* gene; Gene function; Regulatory mechanism; Biomarker; Neoplasm

肿瘤发病率在全球范围内呈逐年上升趋势,已成为全球范围内备受关注的社会经济和公共卫生问题。2022年全球新发癌症病例(含非黑色素瘤皮肤癌)约2 000万例,死亡病例约970万例^[1];同期中国新发癌症约482万例,死亡约321万例^[2]。深入揭示肿瘤的分子机制和寻找潜在的诊疗靶点对改善患者生存质量和预后有重要意义,同时也可开发新型、精准和有效的治疗策略提供依据。

B细胞慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤6成员B(B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 6 member B, *BCL6B*)基因是锌指BTB结构域蛋白(Zinc finger and BTB domain containing protein, ZBTB)超家族中的一员,又称为ZBTB28或锌指蛋白62(Zinc finger protein 62, ZNF62),其定位与常见抑癌基因*p53*仅相距800 000 bp^[3],主要发挥转录抑制功能。*BCL6B*作为转录因子,可通过与特定DNA序列结合,能够激活或抑制下游基因表达。*BCL6B*参与多个生物学过程,包括干细胞自我更新、细胞分化、增殖和凋亡、迁移和侵袭、体外血管生成、体内外肿瘤生长和转移、细胞周期停滞、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)逆转、巨噬细胞活化调节、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生以及调控抗癌药物敏感性等。*BCL6B*基因与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胃癌(gastric cancer, GC)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)和乳腺癌(breast cancer, BC)等多种实体肿瘤及淋巴瘤的发生发展有密切关联。除在分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)中表达水平升高外,*BCL6B*在多种实体肿瘤细胞中表达水平降低,且其低表达与启动子区域高甲基化有关联。该特征提示*BCL6B*可能作为潜在的肿瘤预后

标志物和治疗靶点,也为相关基因功能研究提供了思路。本文作者以*BCL6B*结构为起点,综述其生物学功能,探讨其在肿瘤发生发展中的作用及其机制,以期对相关肿瘤的治疗提供新思路。

1 *BCL6B*基因概述

1.1 *BCL6B*基因的发现

B细胞淋巴瘤6(B-cell lymphoma 6, *BCL6*)基因于1993年由芝加哥大学病理系研究人员首次发现,其是B细胞非霍奇金淋巴瘤中3号染色体最常见的易位/过度突变相关的癌基因^[4]。同年,YE等^[5]研究发现*BCL6*可能是参与B细胞非霍奇金淋巴瘤发病机制的候选原癌基因。

*BCL6B*的研究始于对*BCL6*锌指基序的探索,研究人员利用携带*BCL6*锌指模体的探针在小鼠体内克隆出了*BCL6B*^[6]。*BCL6*作为原癌基因最早是在与淋巴瘤相关的研究中发现的,并参与调控B细胞的增殖和存活。研究^[7]发现:*BCL6*在多种人类癌症中高表达,尤其是在淋巴系统恶性肿瘤中更为显著。在深入研究*BCL6*的过程中,其同源基因*BCL6B*引起了关注。1998年,OKABE等^[8]首次明确定义了*BCL6B*,发现其与*BCL6*的氨基酸序列相似性高达94%,且生化特性相似;因此,*BCL6B*可通过BTB/痘病毒锌指蛋白(poxvirus and Zinc finger, POZ)结构域与*BCL6*结合,定位于细胞核,并与*BCL6*特异的DNA序列结合,发挥转录抑制因子的功能。*BCL6B*含有5个锌指基序,*BCL6*则包含6个,这种结构相似性使*BCL6B*成为*BCL6*的一个重要变体。后续研究进一步揭示了*BCL6B*在多种生物学过程中的关键作用。此外,*BCL6B*的组织表达模式与*BCL6*不同,提示*BCL6B*可能具有不依赖于*BCL6*的功能^[9]。

BCL6B 在细胞核内定位使其能够直接调控基因转录过程, 从而在细胞生长和分化中起关键作用。

1.2 基因位置与结构

BCL6B 基因定位于人类第 17 号染色体 (17p13.1), 具体位于花生四烯酸 12-脂氧合酶 (arachidonate 12-lipoxygenase, *ALOX12*) 基因和去唾液酸糖蛋白受体 2 (asialoglycoprotein receptor 2, *ASGR2*) 基因之间, 由多个外显子和内含子组成。其编码区可通过选择性剪接产生不同 mRNA 转录本和蛋白质亚型, 这些亚型可能在细胞内发挥不同的功能。*BCL6B* mRNA 在人体多种器官中广泛分布, 尤其在心脏和胎盘中富集; 该基因在多种细胞中均有表达, 尤其是在活化的淋巴细胞和某些肿瘤细胞中^[5]。在小鼠体内, *BCL6B* mRNA

主要分布于心脏和肺^[8]。此外, *BCL6B* 在血管内皮细胞中表达尤为显著, 表明其可能在血管生成过程中发挥重要作用。尽管 *BCL6B* 在内皮细胞中的具体功能尚未完全阐明, 但研究^[10] 表明其可能通过影响主调控因子变化来实现血管新生和分化, 该现象为 *BCL6B* 在血管生物学中的作用提供了新视角。

1.3 蛋白质结构与功能

BCL6B 蛋白是一种包含锌指结构域的转录抑制因子, 能够特异性地结合到 DNA 上的特定序列, 从而调控靶基因表达^[11]。*BCL6B* 参与细胞周期调控、凋亡和 DNA 修复等多种生物过程。*BCL6B* 与 *BCL6* 共享多个特征性结构域, 主要包括以下 3 个部分, 这些结构域对于其功能至关重要。见图 1。

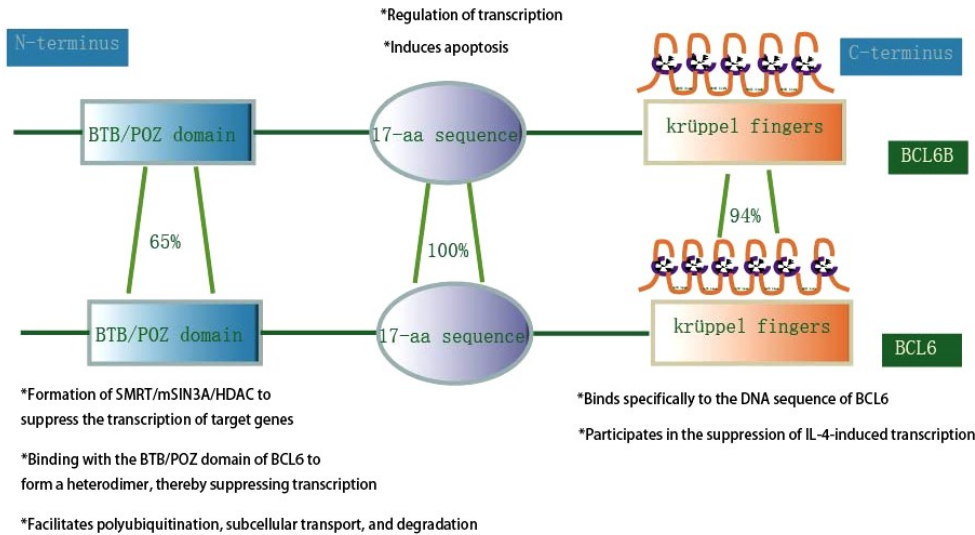


图 1 *BCL6B* 和 *BCL6* 蛋白结构、功能及相似性示意图

Fig. 1 Schematic diagram of structure, function, and similarity between *BCL6B* and *BCL6* proteins

1.3.1 BTB/POZ 结构域 *BCL6B* 的 N 端包含 1 个 BTB/POZ 结构域, 其与 *BCL6* 的 BTB/POZ 结构域有 65% 的相似性。该结构域可与哺乳动物无关切换因子 3A (mammalian switch-independent 3A, mSin3A) 和视黄醇和甲状腺激素受体沉默介质 (silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors, SMRT) 相互作用, 并与组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1) 共同形成 SMRT/mSin3A/HDAC1 抑制复合物, 从而抑制靶基因转录。此外, *BCL6* 和 *BCL6B* 可竞争性调节 *p53* 表达, 而 *BCL6* 本身是 *BCL6B* 的直接靶基因, 由此形成 *BCL6B/BCL6/p53* 调节轴, 发挥肿瘤抑

制作用^[12]。

ZBTB 蛋白的 BTB 结构域参与调节 ZBTB 成员之间同源或异源二聚体的形成, 这对于蛋白质稳定性、细胞定位和转录活性至关重要^[13]。研究^[14] 发现: BTB 结构域是 E3 泛素连接酶复合物的适配器, 可介导 E3 泛素连接酶复合体的 Cullin 3 蛋白 (CUL3) 和 C-启动子结合因子 1 (C-promoter binding factor 1, CBF1) 形成三聚体复合物, 进而引发 CUL3 依赖性 CBF1 多聚泛素化、亚细胞转运和降解。此外, 该区域还可能通过引起核体重塑和染色质结构的局部变化来调控转录^[15]。

1.3.2 中间区域 *BCL6B* 的中央部分有一个中间

区域,该区域含有17个保守的氨基酸序列,与BCL6对应区域相似性为100%。该区域可能通过招募组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC),辅助抑制物SMRT与BTB/POZ结构域结合,从而表达逆转录因子活性^[8]。2001年,ZHANG等^[11]研究发现:17aa区可能是BCL6和BCL6B的另一个抑制区域,且与诱导凋亡有关联。

1.3.3 锌指结构域 BCL6B的C端含有5个重复的Cys2-His2 Krüppel样锌指结构域,而BCL6含有6个该锌指结构域,二者相似性为94%。该区域中的 α 螺旋区对于决定DNA结合的序列特异性至关重要。这些锌指结构域可与BCL6的DNA结合序列特异性结合,而BCL6的DNA结合序列与信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)的结合序列相似,可能参与抑制白细胞介素(interleukin, IL)-4诱导的转录^[8]。这些结构域的进化保守性表明:BCL6B在进化过程中保持了其功能的必要性,且在肿瘤抑制、免疫反应、干细胞自我更新和血管生成等多种生物学过程中起重要作用^[3]。

2 BCL6B的生物学功能

2.1 BCL6B转录抑制功能

BCL6B和BCL6均可通过与STAT因子识别的DNA序列结合,从而抑制STAT诱导的部分基因转录^[16]。BCL6B本身不具备直接募集转录抑制复合物的能力,需通过与BCL6的BTB/POZ结构域或BCL6蛋白中间的17个高度保守的氨基酸序列相互结合形成异源二聚体,进而募集mSin3A/HDAC1复合体,发挥其转录抑制功能^[17]。研究^[13]显示:BCL6B可通过同时与CUL3和CBF1结合,促进CBF1泛素化降解,进而抑制Notch信号通路。

2.2 BCL6B相关信号通路

作为关键的转录抑制因子,BCL6B通过调控多条细胞信号通路,在细胞增殖、存活与分化等过程中发挥重要作用,进而影响肿瘤的发生发展,包括Notch、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、STAT、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和p53等^[8, 14, 18]。这些发现为理解肿瘤生物学提供了新视角,也为靶向治疗策略的开发提供了潜在靶点。未来研究需进一步探索BCL6B在其他信号通路中的作用及其在各类肿瘤中的具体机制,从而拓

展临床治疗选择。

2.3 BCL6B的细胞功能

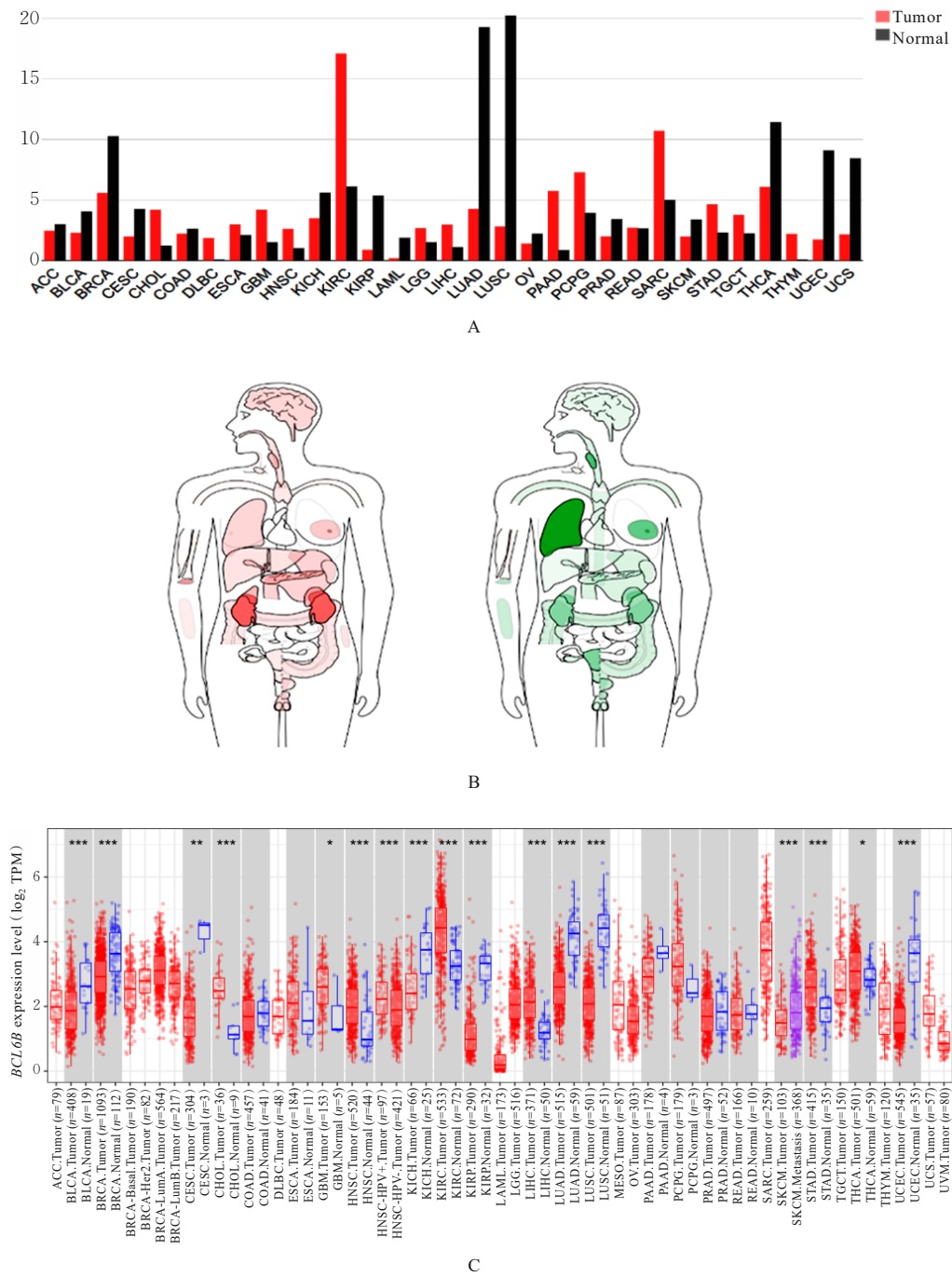
BCL6B的异常表达涉及多种细胞功能的调控,包括抑制细胞增殖、诱导细胞周期停滞、促进凋亡以及下调抗凋亡蛋白等。这种多元调节作用使其在肿瘤细胞中表现出双重效应,既能抑制细胞生长,又可促进细胞死亡,提示其在肿瘤生物学中具有潜在的应用价值。

BCL6B在细胞中的功能表明:其不仅参与正常细胞的生长调控,也在癌症的发生发展中起重要作用。通过进一步阐明其分子机制,有望开发出利用BCL6B调控细胞生长与凋亡功能的新型抗癌策略。

3 BCL6B在肿瘤中作用的研究进展

BCL6B在干细胞维持、血管生成等多种生物学过程中发挥作用,而其在肿瘤发生发展中的作用尚处于初步探索阶段。肿瘤发展是一个多阶段过程,涉及细胞生长失控以及癌基因激活与抑癌基因失活。癌基因与抑癌基因在肿瘤发生中发挥相反但关键的作用,常被视为潜在的治疗靶点。转录因子对其表达的调节是基因调控的重要组成部分。因此研究肿瘤相关转录因子的分子机制对于阐明肿瘤发生和进展的机制具有重要意义^[12]。

BCL6B基因在人体正常组织中广泛表达,其中在脂肪组织、肺组织和胎盘中的表达水平较高。该基因在多种肿瘤中也呈现差异性表达。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库分析结果显示:与癌旁组织比较,BCL6B在胆管癌(cholangiocarcinoma, CHOL)、头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、HCC、GC、甲状腺癌(thyroid cancer, TC)和多形性成神经胶质细胞瘤等肿瘤中呈高表达,而在膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA)、乳腺浸润癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、肾脏嫌色细胞癌(kidney chromophobe, KICH)、肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP)、肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)、肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)、子宫内膜癌(uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC)、宫颈鳞癌和宫颈腺癌(cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma, CESC)中呈低表达。见图2。



A: Expression levels of *BCL6B* in tumor tissues and normal tissue; B: Median expression of *BCL6B* in tumor (red) and normal samples in Bodymap; C: Expression levels of *BCL6B* in tumor tissues and adjacent non-cancerous tissues (Normal data are shown in gray columns, where red indicates tumor samples, blue indicates non-tumor samples, and purple indicates metastatic tumor samples; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). ACC: Adrenal cortical carcinoma; COAD: Colon adenocarcinoma; DLBC: Diffuse large B-cell lymphoma; ESCA: Esophageal carcinoma; GBM: Glioblastoma multiforme; LAML: Acute myeloid leukemia; LGG: Lower grade glioma; LIHC: Liver hepatocellular carcinoma; MESO: Mesothelioma; OV: Ovarian serous cystadenocarcinoma; PAAD: Pancreatic adenocarcinoma; PCPG: Pheochromocytoma and paraganglioma; PRAD: Prostate adenocarcinoma; SARC: Sarcoma; SKCM: Skin cutaneous melanoma; STAD: Stomach adenocarcinoma; TGCT: Testicular germ cell tumors; THCA: Thyroid carcinoma; THYM: Thymoma; UCS: Uterine carcinosarcoma; UVM: Uveal melanoma.

图2 TCGA 数据库中不同肿瘤和正常组织(A、B)及其邻近非癌组织(C)中 *BCL6B* 表达水平

Fig. 2 Expression levels of *BCL6B* in various tumor tissues and normal tissues (A, B) as well as adjacent non-cancerous tissues (C) in TCGA database

*BCL6B*与多种肿瘤的发生发展和预后相关,包括HCC、GC、BC、CRC、肺癌(lung cancer, LC)、TC、宫颈癌(cervical cancer, CC)、肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)、DTC和淋巴瘤等。由于启动子甲基化,其在各种癌症组织中常出现表达下调。XIANG等^[12]通过CpG甲基化研究发现:*BCL6B*是多种癌症中的甲基化靶基因,其在CRC、HCC、GC、BC、CC、LC和宣威肺癌等肿瘤中均存在甲基化情况。

3.1 *BCL6B*在血液系统肿瘤中的作用

*BCL6B*需要所有3个结构域来结合*BCL6* DNA结合序列并发挥转录抑制功能,这表明这2种蛋白质可能调控相似的靶基因,因此推测*BCL6B*也可能参与淋巴瘤的发病过程^[19]。2002年SAKASHITA等^[3]研究发现:*BCL6B* mRNA在一些未成熟B细胞系和红白血病细胞系中表达,提示*BCL6B*基因可能与导致白血病发生的17p染色体异常或这些血液系统恶性肿瘤的特征表型的表达有关,但这一可能性仍需进一步研究证实。

3.2 *BCL6B*在GC中的作用

2012年XU等^[20]研究发现:通过甲基化敏感代表性差异分析,在人类癌症中出现一种新的甲基化基因即*BCL6B*,其在所有9个GC细胞系中均被沉默或下调而在正常胃组织中高表达;该基因在GC细胞中表达缺失受启动子高甲基化调控,在GC细胞系中重新表达*BCL6B*可抑制细胞集落形成和细胞活力,诱导细胞凋亡,抑制裸鼠体内成瘤能力,该结果提示*BCL6B*在GC中发挥抑癌作用。此外,该研究还通过多因素Cox回归分析发现:*BCL6B*甲基化是GC患者不良生存的独立预测因素。

YANG等^[21]研究显示:GC患者血浆DNA中可检测到*BCL6B*启动子甲基化,但单因素分析结果表明其与患者临床病理特征或患者生存率均无明显关联。然而,DENG等^[22]研究发现*BCL6B*启动子的甲基化与GC生存率下降有关联。为探讨*BCL6B*在GC发生发展中甲基化程度改变的主要原因,福建医科大学研究团队^[23]发现:TET家族蛋白1(ten-eleven translocation 1, TET1)可通过去甲基化作用上调*BCL6B*表达,抑制肿瘤进展,且*BCL6B*表达影响GC细胞对化疗药物的敏感性。2019年CAI等^[24]研究显示:在小鼠模型中,*BCL6B*因启动子甲基化而表达下调,可进一步激

活炎症,并加重苯并芘诱导的GC;5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza)可通过去除*BCL6B*甲基化而恢复其表达,提示其具有抑制GC的潜力,但其较高的毒性需引起注意。

3.3 *BCL6B*在HCC中的作用

2014年WANG等^[25]研究发现:*BCL6B*在正常肝组织中有表达,但在所检测的9个HCC细胞系中,有6个细胞系出现*BCL6B*表达下调,且其表达缺失与启动子区域高甲基化有关。*BCL6B*异位表达可抑制肝癌细胞增殖、侵袭和转移及其血管生成能力,并降低了小鼠原位肝癌模型肺转移发生率和严重程度,且该作用与晚期HCC关联性强。*BCL6B*表达可诱导细胞凋亡,该过程与激活Caspase级联反应和裂解多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]有关联。此外,*BCL6B*通过上调E-钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)、OB-钙黏蛋白(osteoblast cadherin, OB-cadherin)、HIV-1 Tat相互作用蛋白2(HIV-1 Tat interactive protein 2, HTATIP2)和瞬时受体电位阳离子通道M亚家族成员1(transient receptor potential cation channel subfamily M member 1, TRPM1),下调血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA),从而发挥抗肿瘤转移作用。然而,*BCL6B*在HCC中的确切作用尚不明确。

2015年WANG等^[26]对*BCL6B*在肝纤维化发展中作用的研究发现:与正常癌旁组织比较,*BCL6B*基因在HCC组织中表达明显降低,且其表达与肝癌患者的临床病理特征和较短的生存期有关联;大鼠模型实验结果证实:*BCL6B*可减轻肝细胞损伤与炎症反应,改善肝纤维化,并通过调节肝细胞生长因子抑制造血干细胞活化,显示出潜在的预后与治疗价值。同年,LI等^[27]研究发现:除验证表观遗传调控机制外,*BCL6B*表达不仅抑制HCC细胞增殖并诱导其凋亡,还可导致细胞周期停滞于G₁/S期;基因表达微阵列分析结果显示,在HCC中*BCL6B*可上调早期生长反应因子1(early growth response 1, *EGR1*)基因表达,进而通过*EGR1*激活p53信号传递,诱导HCC细胞凋亡;研究还进一步证实了*BCL6B*可增强HCC细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的敏感性。上述研究表明*BCL6B*可能是HCC潜在的预后生物标志物。

3.4 *BCL6B* 在 CRC 中的作用

在 CRC 中, *BCL6B* 相关研究也始于其因频繁甲基化导致的表达沉默对 CRC 细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用^[28], 且该抑制作用部分由 p53 通路介导, 提示 *BCL6B* 甲基化可能是患者不良预后的标志; 恢复 *BCL6B* 表达后, 细胞被阻滞在 G₁/S 期。该研究还发现: *BCL6B* 基因甲基化与 CRC 晚期、淋巴结转移和癌细胞对 5-FU 的敏感性有关联, 表明 *BCL6B* 具有作为 CRC 预后和化疗敏感标志物的潜力。随后多项研究^[29-31]也主要集中于探讨 *BCL6B* 基因甲基化与 CRC 的关系。谷月等^[32-34]对 *BCL6B* 在 CRC 中的作用进行了系列研究, 除证实其对细胞恶性表型的抑制作用外, 研究发现: *BCL6B* 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路, 导致下游因子 E-cadherin 表达上调, 细胞周期蛋白 D1 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 表达下调, 从而增强细胞间黏附, 间接抑制了 CRC 细胞的增殖和迁移; Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制可能也参与介导 *BCL6B* 对 CRC 细胞增殖和迁移的抑制作用。

3.5 *BCL6B* 在 BC 中的作用

BCL6B 在 BC 中的研究始于 2017 年, KRØIGÅRD 等^[35]在对 BC 进展的基因组分析中发现了不同的转移途径, 其中 *BCL6B* 是转移灶中具有排他性突变的基因之一。2018 年, 该团队进一步开展大规模平行测序以识别转移驱动基因, 进一步明确 *BCL6B* 基因是最值得注意的转移进展的驱动因素, 其抗转移作用通过上调 E-cadherin 等细胞黏附分子和下调 VEGFA 来实现。

2020 年 HE 等^[36]在研究 *ZBTB16* 在 BC 中的作用时发现: 异位表达的 *ZBTB16* 可与 *BCL6B* 或 *BCL6* 形成异源二聚体, 并通过上调 *BCL6B* 和拮抗 *BCL6* 来发挥肿瘤抑制作用。2022 年, LI 等^[37]研究发现: BC 中 *BCL6B* 表达受 CpG 甲基化抑制, 其具有抑制细胞增殖、诱导细胞周期停滞和凋亡、抑制 EMT 和细胞干性等抗肿瘤能力; *BCL6B* 可通过调节 I 型干扰素 (interferon, IFN) 受体 (type I IFN receptor, IFNAR) 以激活下游 IFN 刺激基因 (IFN-stimulated genes, ISGs), 促进巨噬细胞向抗肿瘤表型极化; 其可同时下调 CD24 和 CD47, 增强两者抗体组合效应的敏感性, 促进巨噬细胞的吞噬作用。上述结果证明了巨噬细胞的吞噬作用和免疫检查点分子均参与了 *BCL6B* 对 BC 的抑癌作用。

3.6 *BCL6B* 在其他实体瘤中的作用

BCL6B 在其他实体瘤中的研究处于初步探索阶段, 相关文献报道较少。WANG 等^[38]研究显示: 在对中国宣威肺癌的 DNA 甲基化谱和基因表达谱分析中, 筛选得到 4 个候选基因, 即 *STXBP6*、*BCL6B*、*FZD10* 和 *HSPB6*; 与非癌组织比较, 上述 4 个基因在大多数肿瘤组织中呈明显高甲基化和表达下调, 提示 *BCL6B* 可能作为有潜力的诊断和治疗靶点。LI 等^[39]研究表明: *BCL6B* 在 CC 中因 CpG 甲基化而表达下调, 其可通过抑制 CC 细胞生长、迁移和侵袭发挥抗癌作用, 并抑制 DNA 复制, 导致细胞停滞在 S 期; 小鼠体内实验表明 *BCL6B* 可抑制皮下肿瘤生长和肺转移灶的形成。该研究首次通过透射电子显微镜观察到 *BCL6B* 过表达可在 CC 细胞系中诱导自噬体的形成; *BCL6B* 可通过调节 FAK 家族激酶相互作用蛋白 200 (FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa, FIP200) 和 B 细胞淋巴瘤 XL (B-cell lymphoma-XL, Bcl-XL) 促进 CC 细胞的自噬。在治疗方面, *BCL6B* 可增加 CC 细胞对紫杉醇、顺铂和 5-FU 的敏感性。2022 年, TONG 等^[40]研究发现: 在 RCC 中, *BCL6B* 常因启动子甲基化而沉默, 抑制 RCC 细胞增殖和迁移, 并诱导凋亡, 从而发挥肿瘤抑制作用。此外, *BCL6B* 还能抑制 RCC 细胞中多种癌基因和干细胞标志物的表达, 包括 NANOG 同源盒基因 (NANOG homeobox, NANOG)、Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4)、CD44 和 ATP 结合盒 G 亚家族成员 2 (ATP-binding cassette subfamily G member 2, ABCG2)。2023 年, ZHAO 等^[41]研究发现: *BCL6B* 在 LC 细胞系中呈表达下调, 主要是由甲基化介导, 且对 LC 细胞系增殖、迁移和侵袭等恶性行为具有抑制作用; 一种新的环状 RNA CircTFF1 可作为 *miR-29C-3p* 的分子海绵, 上调 DNA 甲基转移酶 3A [DNA(cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha, DNMT3A] 表达, 促进 *BCL6B* 的甲基化, 进而促进肺癌细胞增殖、迁移和侵袭。郑紫君等^[42]研究显示: TCGA 数据库分析结果表明, 与正常组织比较, *BCL6B* 在 DTC 中高表达, 且与不良预后相关; 基因本体 (Gene Ontology, GO) 和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析发现, *ZBTB* 蛋白家族主要参与调控造血、白细胞分化、DNA 结合转录和癌症转录等过

程; TIMER数据库分析显示, 预后基因 *BCL6B* 与 $CD8^+$ T 淋巴细胞呈负相关关系; 实验进一步证实了 *BCL6B* 在 DTC 中高表达, 敲低 *BCL6B* 可抑制 DTC 细胞增殖和迁移, 并促进其凋亡, 提示 *BCL6B* 可能作为判断 DTC 预后的标志物。本文中 *BCL6B* 表达和预后价值与上述研究结果相反, 考虑可能是由于 DTC 属于内分泌肿瘤, 或与 *BCL6B* 在甲状腺癌中介导不同通路有关, 有待在其他细胞系和动物模型中进一步验证。

4 小结和展望

随着分子遗传学的发展, 肿瘤中异常表达的基因事件逐渐被认识, 其中表观遗传改变导致的抑癌基因失活已被证实对肿瘤发生发展具有重要作用。*BCL6B* 是一个在人体正常组织中表达却在多种肿瘤中缺失或突变的基因。目前研究多集中在其表达的调控, 而有关 *BCL6B* 在肿瘤中的具体作用报道尚少。本文通过梳理 *BCL6B* 的结构与生物学功能, 回顾并探讨了其在肿瘤发生发展中的作用及其相关机制。

BCL6B 在细胞增殖和凋亡、侵袭和转移及血管生成等癌症重要特征功能中发挥关键作用, 这些功能通过其特异性的锌指结构域和 BTB/POZ 结构域以及启动子甲基化修饰得以实现。*BCL6B* 转录和表观遗传调控机制进一步丰富了其生物学功能的复杂性。未来研究可完善体内外实验, 并在多个癌细胞株中进行验证, 明确其上下游调控通路和相关因子及互作蛋白, 从而更准确地阐明 *BCL6B* 在肿瘤发生发展中的作用机制。

在疾病相关研究中, *BCL6B* 显示出重要临床意义。在非小细胞肺癌和 GC 等多种癌症中, *BCL6B* 的高甲基化与不良预后密切相关, 恢复其表达则可显著抑制癌细胞增殖与迁移, 提示其表达调控可能成为新的治疗策略。从临床角度看, *BCL6B* 具备作为诊断生物标志物和治疗及预后靶点的潜力。检测 *BCL6B* 表达水平可辅助判断肿瘤的类型和预后, 为个体化治疗提供依据。同时, 开发靶向 *BCL6B* 的调控剂或去甲基化药物, 可能为癌症和自身免疫疾病提供新的治疗途径。探索 *BCL6B* 与其他靶向治疗或免疫治疗的联合应用, 有望提升疗效与患者生存率。目前 *BCL6B* 研究仍处于早期阶段, 其在各类疾病中的具体分子机制尚未完全清楚, 靶向治疗的可行性与安全性亦有待验证。未来研究应进一步深入探讨 *BCL6B* 的调控机

制, 拓展其在不同疾病中的功能研究, 开展临床试验以验证其作为治疗靶点的有效性和安全性。

综上, *BCL6B* 作为一个重要的转录抑制因子, 在细胞生物学和临床医学中具有广泛的研究及应用前景。通过系统研究和临床验证, *BCL6B* 有望在疾病早期诊断和精准治疗中发挥重要作用, 为改善患者预后、提升治疗效果和改善生活质量提供新方向。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

潘玉卿参与论文撰写和修改, 谭嘉彦和王凤琴参与文献查阅及整理, 李娅参与研究选题和论文审阅。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] SAKASHITA C, FUKUDA T, OKABE S, et al. Cloning and characterization of the human *BAZF* gene, a homologue of the *BCL6* oncogene [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(3): 567-573.
- [4] BARON B W, NUCIFORA G, MCCABE N, et al. Identification of the gene associated with the recurring chromosomal translocations t(3;14)(q27;q32) and t(3;22)(q27;q11) in B-cell lymphomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(11): 5262-5266.
- [5] YE B H, RAO P H, CHAGANTI R S, et al. Cloning of *bcl-6*, the locus involved in chromosome translocations affecting band 3q27 in B-cell lymphoma[J]. Cancer Res, 1993, 53(12): 2732-2735.
- [6] BARDWELL V J, TREISMAN R. The POZ domain: a conserved protein-protein interaction motif [J]. Genes Dev, 1994, 8(14): 1664-1677.
- [7] OHNO H, FUKUHARA S. Significance of rearrangement of the *BCL6* gene in B-cell lymphoid neoplasms[J]. Leuk Lymphoma, 1997, 27(1/2): 53-63.
- [8] OKABE S, FUKUDA T, ISHIBASHI K, et al. *BAZF*, a novel *Bcl6* homolog, functions as a transcriptional repressor[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(7): 4235-4244.
- [9] TAKAMORI M, HATANO M, ARIMA M, et al.

- BAZF is required for activation of naive CD4 T cells by TCR triggering[J]. *Int Immunol*, 2004, 16(10): 1439-1449.
- [10] LI Z H, WU W, LI Q S, et al. BCL6B-dependent suppression of ETV2 hampers endothelial cell differentiation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 226.
- [11] ZHANG H, OKADA S, HATANO M, et al. A new functional domain of Bcl6 family that recruits histone deacetylases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1540(3): 188-200.
- [12] XIANG T X, TANG J, LI L L, et al. Tumor suppressive BTB/POZ zinc-finger protein ZBTB28 inhibits oncogenic BCL6/ZBTB27 signaling to maintain p53 transcription in multiple carcinogenesis [J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8182-8195.
- [13] ZHU C, CHEN G, ZHAO Y, et al. Regulation of the development and function of B cells by ZBTB transcription factors[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 580.
- [14] OHNUKI H, INOUE H, TAKEMORI N, et al. BAZF, a novel component of cullin3-based E3 ligase complex, mediates VEGFR and Notch cross-signaling in angiogenesis[J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2688-2698.
- [15] MELNICK A, AHMAD K F, ARAI S, et al. In-depth mutational analysis of the promyelocytic leukemia zinc finger BTB/POZ domain reveals motifs and residues required for biological and transcriptional functions[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(17): 6550-6567.
- [16] HARTATIK T, OKADA S, OKABE S, et al. Binding of BAZF and Bcl6 to STAT6-binding DNA sequences[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(1): 26-32.
- [17] TAKENAGA M, HATANO M, TAKAMORI M, et al. Bcl6-dependent transcriptional repression by BAZF[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(2): 600-608.
- [18] 黄鹏飞. BCL6B基因在抑制肝细胞肝癌和肝纤维化的发生发展的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [19] FITZGIBBON J, NEAT M J, JONES L, et al. Assignment of B-cell lymphoma 6, member B (zinc finger protein) gene (*BCL6B*) to human chromosome 17p13.1 by *in situ* hybridization[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2000, 89(3): 218-219.
- [20] XU L X, LI X X, CHU E S H, et al. Epigenetic inactivation of BCL6B, a novel functional tumour suppressor for gastric cancer, is associated with poor survival[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 977-985.
- [21] YANG Q F, GAO J, XU L X, et al. Promoter hypermethylation of *BCL6B* gene is a potential plasma DNA biomarker for gastric cancer [J]. *Biomarkers*, 2013, 18(8): 721-725.
- [22] DENG J Y, LIANG H, DONG Q P, et al. The survival decrease in gastric cancer is associated with the methylation of B-cell CLL/lymphoma 6 member B promoter[J]. *Open Biol*, 2014, 4(7): 140067.
- [23] 马飞. TET1表观修饰BCL6B调控胃癌进展的机制[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [24] CAI W Y, LIN L Y, WANG L, et al. Inhibition of Bcl6b promotes gastric cancer by amplifying inflammation in mice[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 72.
- [25] WANG J, DONG L, XU L X, et al. B cell CLL/lymphoma 6 member B inhibits hepatocellular carcinoma metastases *in vitro* and in mice[J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(2): 192-200.
- [26] WANG W L, HUANG P F, WU P, et al. BCL6B expression in hepatocellular carcinoma and its efficacy in the inhibition of liver damage and fibrogenesis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20252-20265.
- [27] LI X, YU J, BROCK M V, et al. Epigenetic silencing of BCL6B inactivates p53 signaling and causes human hepatocellular carcinoma cell resist to 5-FU [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11547-11560.
- [28] HU S, CAO B P, ZHANG M Y, et al. Epigenetic silencing BCL6B induced colorectal cancer proliferation and metastasis by inhibiting P53 signaling [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2): 651-662.
- [29] 李爽, 杨继元. *BCL6B*基因启动子区域甲基化与结肠癌的关系[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(6): 729-731.
- [30] 赵勇, 章必成, 高建飞, 等. *BCL6B*基因启动子区域甲基化与结肠癌的关系研究[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(8): 1013-1016, 1021.
- [31] 白雪, 杜井峰. 结肠癌患者*BCL6B*基因启动子区域甲基化检测结果分析[J]. *中外医疗*, 2021, 40(22): 185-187, 198.
- [32] 谷月, 李爱芳, 孙晖, 等. BCL6B对人结直肠癌LoVo细胞增殖和迁移的影响及机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(1): 38-45.
- [33] 谷月, 李爱芳, 赵佳丽, 等. BCL6B抑制结直肠癌细胞HCT116增殖、迁移及其可能机制研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(1): 36-41.
- [34] GU Y, LI A F, SUN H, et al. BCL6B suppresses proliferation and migration of colorectal carcinoma cells through inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2660-2668.
- [35] KRØIGÅRD A B, LARSEN M J, BRASCH-ANDERSEN C, et al. Genomic analyses of breast

- cancer progression reveal distinct routes of metastasis emergence[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43813.
- [36] HE J, WU M J, XIONG L, et al. BTB/POZ zinc finger protein ZBTB16 inhibits breast cancer proliferation and metastasis through upregulating ZBTB28 and antagonizing BCL6/ZBTB27 [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 82.
- [37] LI L, GONG Y J, TANG J, et al. ZBTB28 inhibits breast cancer by activating IFNAR and dual blocking CD24 and CD47 to enhance macrophages phagocytosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2): 83.
- [38] WANG J, DUAN Y, MENG Q H, et al. Integrated analysis of DNA methylation profiling and gene expression profiling identifies novel markers in lung cancer in Xuanwei, China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0203155.
- [39] LI L, GONG Y J, XU K, et al. ZBTB28 induces autophagy by regulation of FIP200 and Bcl-XL facilitating cervical cancer cell apoptosis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 150.
- [40] TONG X, XU L, RONG R, et al. Epigenetic silencing of ZBTB28 promotes renal cell carcinogenesis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(2): e79-e86.
- [41] ZHAO L T, XIE H Y, LI P, et al. CircTFF1 promotes proliferation, migration and invasion of lung cancer cells by facilitating methylation of BCL6B promoter *via* miR-29c-3p/DNMT3A axis[J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(6): 942-952.
- [42] 郑紫君. ZBTB蛋白家族在分化型甲状腺癌中的表达及预后研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.