

RUNX家族在结直肠癌中的作用

张说¹, 东丽^{2*}

(¹内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010059; ²内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 呼和浩特 010017)

摘要: 结直肠癌的发病率逐年上升, 尽管在放化疗和手术方面取得了进展, 但其复发率仍然很高。与其他类型的癌症相比, 结直肠癌患者的生存率虽然增加了, 但仅持续了相对较短的时间(20个月)。Runt相关转录因子蛋白属于转录因子家族, 在不同类型的癌症中都起着关键作用。本综述将分析Runt相关转录因子在结直肠癌发生、发展中的作用机制, 表明其作为癌症生物标志物的重要性。此外, 将强调继续进行Runt相关转录因子蛋白的双重功能研究的重要性, 以期将其应用于结直肠癌的特定诊断和治疗。

关键词: Runt相关转录因子; 结直肠癌; 信号通路; 生物标志物

Roles of RUNX family in colorectal cancer

ZHANG Yue¹, DONG Li^{2*}

(¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

²Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China)

Abstract: The incidence of colorectal cancer has increased year by year, despite research progress in chemoradiotherapy and surgery, its recurrence rate remains high. Compared to other types of cancer, survival rates for colorectal cancer patients, although increased, lasted only for a relatively short period of time (20 months). RUNX proteins belong to a family of transcription factors and play a key role in different types of cancer. This review will analyze the mechanism of the RUNX family in the development and progression of colorectal cancer and show its importance as a cancer biomarker. In addition, the importance of continuing the dual function studies of RUNX proteins will be emphasized, in order to apply them in the specific diagnosis and treatment of colorectal cancer.

Key Words: RUNX; colorectal cancer; signaling pathways; biomarkers

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三大恶性肿瘤^[1,2], 除了人口老龄化和高收入国家的饮食习惯外, 肥胖、缺乏体育锻炼和吸烟等危险因素也会增加患结直肠癌的风险。近年来, 结直肠癌的发病率和死亡率急剧增加, 据2022年世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)公布的癌症数据显

示: 2022年结直肠癌的发病率排名第三, 死亡率排名第二^[3]。据统计, 2022年, 我国结直肠癌新增病例37.6万, 死亡病例19.1万, 在所有恶性肿瘤中分别排名第三位和第五位^[4]。

尽管治疗手段有大幅度的提升, 内镜、手术联合放化疗、转移灶的局部消融、靶向及免疫治疗逐渐出现, 但多数病人在确诊时已属于中晚

收稿日期: 2023-01-06

基金项目: 内蒙古医科大学联合项目(YKD2022LH016)

第一作者: E-mail: 448648179@qq.com

*通信作者: E-mail: dongli2126@163.com

期,我国结直肠癌的5年生存率仍然只有56.9%左右^[5],可见结直肠癌的早期发现与早期诊断仍然不可忽视。

Runt相关转录因子(Runt-related transcription factors, RUNX)蛋白属于转录因子家族,参与胚胎发育程序的调节,在人类细胞增殖、分化和肿瘤发生中发挥作用^[6]。RUNX家族在发育过程中充当激活剂或抑制剂,同样,RUNX家族在癌症生物学中的作用也被发现是双向的。哺乳动物具有3种动态表达的RUNX基因: *RUNX1*、*RUNX2*和*RUNX3*。就之前的国内外研究来看,在癌症中,*RUNX1*与白血病以及皮肤、肺、肠和乳房的实体瘤发展相关,而*RUNX2*与骨肉瘤、乳头状癌、甲状腺癌、乳腺癌和前列腺癌相关,*RUNX3*与胃癌发生发展密切相关^[7]。*RUNX*基因的异常表达与结直肠癌的发生密切相关。本综述将总结RUNX家族在结直肠癌发生、发展中的作用机制,探讨RUNX家族对结直肠癌预后的影响,寻找新的切入点,为临床结直肠癌早期诊断和精准治疗提供理论依据。

1 RUNX1

1.1 RUNX1的作用

Runt相关转录因子1(Runt-related transcription factors 1, RUNX1)由*RUNX1*基因编码。*RUNX1*基因位于21号染色体上,于1991年首次被鉴定,因其参与了急性髓性白血病患者的t(8;21)易位,被命名为急性髓性白血病基因1^[8]。*RUNX1*也被称为多瘤病毒增强子结合蛋白2 α B亚基或核心结合因子亚基 α 2。目前在肿瘤中,*Runx1*被发现与皮肤、肠和乳房的实体瘤发展有关。最近的发现证明了*Runx1*在调节癌症转移、增殖、血管生成、癌症干性和对抗癌药物的化学抗性方面的间接和直接生物学功能。

Li等^[9]研究发现,在结直肠癌中,*RUNX1*的表达在肿瘤组织中上调,*RUNX1*的过表达逆转了由致癌环状RNA circ0000512沉默引起的抑癌作用,导致结直肠癌细胞增殖^[10],circ0000512/miR-296-5p/*RUNX1*网络可能作为CRC治疗的新靶点。同时也有研究提出,*RUNX1*能够直接与长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) *RNCR3*的

启动子区域结合,上调*RNCR3*,*RNCR3*通过海绵效应调节miR-1301-3p,从而上调*AKT1*水平发挥致癌作用,促进肿瘤的生长和侵袭^[11]。另外,*RUNX1*在肿瘤转移方面起着关键作用,一方面*RUNX1*抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达来阻断血管生成^[12],另一方面*RUNX1*可作为肌动蛋白相关蛋白2/3复合体(actin-related proteins 2/3, ARP2/3)的上游转录调节因子,调节下游分子[包括ARP2/3、波形蛋白和人凝血酶敏感蛋白-1(human thrombin-sensitive protein-1, TSP-1)],在结直肠癌肝转移中起着至关重要的作用^[13]。

*RUNX1*在结直肠癌组织中表达下调,与TNM分期、血清癌胚抗原水平、侵犯程度、转移等因素相关。根据GEPIC、TCGA数据库分析,*RUNX1*对四种癌症类型(包括血癌、脑癌、结直肠癌和软组织癌)具有不利影响,这可能与*RUNX1*基因组的不稳定性和分子功能的多样性有关,也可能与肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, CAFs)的免疫浸润水平和致癌信号通路的激活有关,这些都将影响患者预后。

1.2 RUNX1与信号通路

研究表明,*RUNX1*能够调控多种信号通路,包括TGF- β 、NF- κ B、Wnt、Hedgehog等,成为CRC细胞转移的关键激活剂。*RUNX1*是转化生长因子- β (transcription growth factor- β , TGF- β)信号通路的重要下游因子,可以调节TGF- β 诱导的上皮-间充质转化(epithelium-mesenchymal transformation, EMT)和CRC细胞迁移。Rada等^[14]证明,*RUNX1*通过调节其下游分子(ARP2/3、波形蛋白和TSP1)在结直肠癌肝转移病变的发展中发挥重要作用。此外,还发现了由TSP1介导的TGF- β 1和*RUNX1*之间的正反馈回路,这可能会对克服抗血管生成治疗耐药性的新策略具有潜在意义^[15]。同时,*RUNX1*通过直接与 β -catenin相互作用并激活KIT转录以增强Wnt信号通路,促进上皮-间充质转化过程和CRC转移,此外,*RUNX1*位于Wnt通路的下游,受Wnt/ β -catenin调控^[9]。*RUNX1*作为CRC中的致癌基因,通过激活Hedgehog信号通路和促进ABCG2表达增加5-氟尿嘧啶的化学抗性,促进CRC的进展和化疗耐药性^[15]。经过大量研究,*RUNX1*可能成为

重要的预后生物标志物和CRC抗转移治疗的有效靶点。

RUNX1在CRC中是否与在乳腺癌中一样发挥促癌和抑癌的双重作用,有待进一步体内外研究验证。但不可否认的是,RUNX1参与了CRC的发生、生长、侵袭、转移,并参与调控多种信号通路,其分子机制方面的研究仍有欠缺,其调控的信号通路及下游分子是研究的重点所在。针对RUNX1产生的耐药性,发现一种能够阻断RUNX1生物学活性的分子靶向药对于CRC的治疗十分有意义。

2 RUNX2

2.1 RUNX2的作用

Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)通常被称为“成骨主开关”,它通过结合特定的DNA序列来调节基因转录,调节成熟骨细胞的形成和骨细胞外基质矿化所需基因的表达,在骨和软骨形成以及骨代谢相关疾病方面起着重要的作用。在肿瘤中,RUNX2被发现主要参与血管形成和肿瘤侵袭。有临床证据表明,RUNX2表达与CRC转移和较差的生存率呈正相关^[16]。葡萄糖激活的RUNX2磷酸化促进内皮细胞增殖和血管生成,抑制RUNX2表达或DNA结合可能是抑制肿瘤血管生成中EC增殖的有效策略,对揭示肿瘤生长的机制具有重要意义。LncRNA PVT1通过miR-30d-5p/RUNX2轴在人结肠癌中发挥癌基因的作用并促进细胞增殖,LncRNA PVT1可能作为候选靶点有助于治疗结直肠癌^[17],同时发现miR-455通过靶向RUNX2和RAF-1蛋白激酶抑制肿瘤增殖、迁移和侵袭,形成RUNX2/PVT1/miR-455/RAF-1轴以及RUNX2/PVT1/miR-455之间的反馈环,并将其确定为CRC治疗的新潜在靶点^[18]。RUNX与核心结合因子- β (core binding factor- β , CBF- β)结合、二聚化后,形成CBF- β -RUNX异二聚体复合物,具有了更高的DNA结合亲和力和稳定性,调节参与多种生理过程中靶基因的表达。有研究证明,CBF- β 通过依赖RUNX2的方式激活OPN、FAM129A和UPP1这一类致癌基因的表达来促进CRC进展^[19],为CRC发病机制提供了新的视角。研究证明,在多瘤种中发挥作用的miRNA-

539在CRC细胞中直接靶向RUNX2,其过表达部分逆转了miR-539对CRC细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭的抑制作用。位于染色体1p35.3的lncRNA小核仁RNA宿主基因3通过调节miR-539/RUNX2轴来促进CRC生长和转移^[20]。

同样,RUNX2是一个在表观遗传学上驱动EMT异质性的关键转录因子,它可以通过与其启动子和潜在增强子的结合直接激活一组EMT相关基因的表达,体外和体内的遗传分析都验证了RUNX2的EMT增强效应^[21],作为结肠癌中一种新的促进EMT表观遗传调节因子,它可能成为肿瘤转移的预后标志物。另一项研究提出,RUNX2可以通过与抑癌基因BRG1相互作用,形成一个紧凑的复合物,协同调节CD44的转录和表达,增强EMT过程,介导致癌作用,参与CRC细胞的侵袭和迁移^[22]。另外,RUNX2的过表达可以上调与EMT过程有关的转录因子(SOX9、SNAI2和SMAD3)的表达,增加了肿瘤细胞的运动性和侵袭潜能。

2.2 RUNX2与信号通路

众所周知,PI3K/AKT信号通路是控制癌症生长和转移的关键轴之一。研究发现,RUNX2与PI3K/AKT信号通路存在相互作用,PI3K/AKT途径通过直接或间接的方式刺激RUNX2的表达和活性,而RUNX2通过其组分或mTOR复合体2的调节激活PI3K/AKT途径^[23]。在AKT激活和高水平RUNX2的情况下,二者的相互激活可能构成了肿瘤进展和侵袭性的主要驱动力。Meng等^[24]发现,从甘草中提取的甘草素通过负调控Runx2和PI3K/AKT通路的表达,对CRC细胞侵袭和EMT有显著的抑制作用,再次佐证了RUNX2与AKT信号通路的相互关系,同时发现甘草素可能是治疗和预防结直肠癌的有效药物,但仍需要进一步的安全性评价和体内研究。目前,RUNX2已被证明能抑制RTK信号,有数据显示,在CRC中ERK抑制导致RTK信号的激活,通过抑制RUNX2/CBFB活性来抑制ERK也导致RTK激活,这两种作用都抵消了MEK抑制剂的作用,从而降低了RUNX2对MEK抑制剂的敏感性^[25]。

有研究表明,RUNX2与Dukes分期、肝转移和ER β 状态显著相关,此外,RUNX2与结肠癌患

者的不良临床结局显著相关,并在多因素分析后发现,RUNX因具有促进细胞增殖和侵袭的特性而成为结肠癌的有效预后因素^[26]。有数据表明,CBX4将HDAC3募集到Runx2启动子中可以阻止直肠癌细胞迁移和侵袭^[27],表明用特定试剂稳定上述二者的结合可能是治疗直肠癌转移患者的良好策略。但目前针对RUNX2介导的骨转移机制及其治疗策略仍有待进一步研究,相关的信号通路还有待发掘。探索AKT介导的RUNX2与其他转录因子/共激活子之间的相互作用如何促进癌基因的表达,是否可以成为靶向治疗点,是优化目前靶向原癌基因转录因子的必不可少的步骤。

3 RUNX3

3.1 RUNX3的作用

Runt相关转录因子3(Runt-related transcription factors 3, *RUNX3*)是位于人类染色体1p36上的肿瘤抑制基因,该基因的沉默和失活会促进癌症的发生。*RUNX3*各种恶性肿瘤的发展、转移和预后与*RUNX3*的表达有关。有望成为判断预后和评价肿瘤浸润的重要指标。有证据表明,*RUNX3*可以作为判断结肠癌恶性程度的依据和辅助诊断的指标^[28]。*RUNX3*启动子区CpG岛甲基化是*RUNX3*基因表达降低的主要原因,Pasha等^[29]的研究结果验证了使用血清*RUNX3*和人分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled related protein 1, *SFRP1*)的甲基化状态作为诊断CRC的非侵入性生物标志物的可靠性,并且联合检测*RUNX3*/*SFRP1*/CEA可能是早期检测CRC的有效策略。

先前的研究表明,*RUNX3*在正常组织中的表达高于癌组织,尤其是在消化道肿瘤中。许多研究报告了CRC中*RUNX3*的肿瘤抑制作用,一项研究表明*RUNX3*可以调节VEGF抑制胃肠道肿瘤侵袭和转移,主要机制是通过负性调节HER2,下调VEGF抑制新血管生成,并且降低肿瘤侵袭能力^[30]。另一项研究表明,*RUNX3*能抑制人直肠癌细胞HT-29的增殖、迁移和侵袭能力,其具体机制是通过降低MMP-2和MMP-9的表达,抑制结肠癌细胞的侵袭和转移^[31]。此外, Kim等^[32]研究证明,*RUNX3*降低超氧化物歧化酶3表达诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,通过ROS-ER

应激CHOP途径上调死亡受体DR5,增强了肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体诱导的细胞凋亡,为*RUNX3*的抗肿瘤作用提供了进一步支持。有研究发现,*RUNX3*激活环状m6A甲基化转移酶核心蛋白3(methyltransferase like 3, *METTL3*)转录,与miR-107相互作用抑制生物节律基因3(period circadian regulator 3, *PER3*),最终抑制CRC细胞的增殖和侵袭^[33],靶向*circMETTL3*/miR-107/*PER3*轴治疗CRC可能具有一定的潜力。

3.2 RUNX3与信号通路

*RUNX3*通过调节TGF- β 和Wnt信号通路抑制肿瘤细胞的生长^[34]。在经典的*RUNX3*/TGF- β 途径中,*RUNX3*与Smad蛋白特异性结合并激活*p21*启动子,增强促凋亡基因*BIML*的转录和周期依赖性激酶抑制物*p21*^{WAF1}在癌细胞中的表达,导致细胞停滞在G₁期并抑制细胞增殖。在散发性结直肠管状腺瘤的癌变中,*RUNX3*已被证明可以隔离细胞核中的 β -catenin,阻止其充当转录激活因子,也可以与 β -catenin/TCF4相互作用来减弱Wnt信号通路,miR-17-5p/*RUNX3*/*MYC*-TGF- β 1轴的信号放大环,可以促进CRC进展^[35]。*RUNX3*也通过泛素化诱导蛋白质降解使*GLI1*癌基因沉默^[36],调节肿瘤发生,*RUNX3*还通过Notch信号调节Notch1的反式激活,但Notch和Hh途径之间的功能串扰的潜在机制尚不清楚。

*RUNX3*密切参与CRC的转移进程,如细胞凋亡、血管生成、EMT、迁移和侵袭等。鉴定*RUNX3*能否作为抑癌基因的特异性靶基因是向前迈出的重要一步,基因组合可能会提高*RUNX3*作为诊断癌症的生物标志物的准确性。异常甲基化是导致*RUNX3*失活的主要原因,因此开发靶向*RUNX3* DNA甲基化的药物可能治疗或预防CRC具有重要的临床意义。加强对*RUNX3*上下游信号通路的认识才能使*RUNX3*在癌症治疗中成功应用。

4 总结

在过去的几十年中,我们对*RUNX*基因在各种疾病谱系和生长发育过程中的作用有了深刻认识,尤其在调节细胞功能、决定细胞命运方面取得了重大进展,鉴于*RUNX*基因之间的重叠功能和

交叉调节能力, 目前最重要的是检查它们在所有正常或肿瘤组织中的表达和作用。通过实验确定RUNX蛋白将致癌功能转变为肿瘤抑制因子的分子背景, 是将其用作癌症生物标志物和治疗靶标的关键。同样, RUNX蛋白可以作为一组生物标志物, 用于早期检测技术的开发。RUNX基因的表达与信号通路的调控机制还需深入和全面的探讨, 未来RUNX家族将为CRC的抗肿瘤药物和靶向治疗药物提供新的方向, 并为多基因联合诊断和治疗CRC提供新的见解。

参考文献

- [1] Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(2): 89-103
- [2] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 197-236
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [4] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590
- [5] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 145-164
- [6] Zhao H, Chen Y, Shen P, et al. Prognostic value and immune characteristics of RUNX gene family in human cancers: a pan-cancer analysis. *Aging*, 2022, 14(9): 4014-4035
- [7] Otálora-Otálora BA, Henríquez B, López-Kleine L, et al. RUNX family: oncogenes or tumor suppressors (Review). *Oncol Rep*, 2019, 42(1): 3-19
- [8] Lin TC. RUNX1 and cancer. *Biochimica et biophysica acta. Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188715-188727
- [9] Li Q, Lai Q, He C, et al. RUNX1 promotes tumour metastasis by activating the Wnt/ β -catenin signalling pathway and EMT in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 334-347
- [10] Wang L, Wu H, Chu F, et al. Knockdown of circ_0000512 inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in colorectal cancer by regulating miR-296-5p/RUNX1 axis. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 7357-7368
- [11] Xu G, Wang H, Yuan D, et al. RUNX1-activated upregulation of lncRNA RNCR3 promotes cell proliferation, invasion, and suppresses apoptosis in colorectal cancer via miR-1301-3p/AKT1 axis *in vitro* and *in vivo*. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(10): 1762-1777
- [12] Liu C, Xu D, Xue B, et al. Upregulation of RUNX1 suppresses proliferation and migration through repressing VEGFA expression in hepatocellular carcinoma. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1301-1311
- [13] Rada M, Kapelanski-Lamoureux A, Petrillo S, et al. Runt related transcription factor-1 plays a central role in vessel co-option of colorectal cancer liver metastases. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 950-965
- [14] Rada M, Kapelanski-Lamoureux A, Tsamchoe M, et al. Angiopoietin-1 upregulates cancer cell motility in colorectal cancer liver metastases through actin-related protein 2/3. *Cancers*, 2022, 14(10): 2540-2553
- [15] Li Q, Lai Q, He C, et al. RUNX1 regulates the proliferation and chemoresistance of colorectal cancer through the Hedgehog signaling pathway. *J Cancer*, 2021, 12(21): 6363-6371
- [16] Yi H, Li G, Long Y, et al. Integrative multi-omics analysis of a colon cancer cell line with heterogeneous Wnt activity revealed RUNX2 as an epigenetic regulator of EMT. *Oncogene*, 2020, 39(28): 5152-5164
- [17] Yu X, Zhao J, He Y. Long non-coding RNA PVT1 functions as an oncogene in human colon cancer through miR-30d-5p/RUNX2 axis. *J Buon*, 2018, 23(1): 48-54
- [18] Chai J, Guo D, Ma W, et al. A feedback loop consisting of RUNX2/LncRNA-PVT1/miR-455 is involved in the progression of colorectal cancer. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 538-550
- [19] Wang C, Shi Z, Zhang Y, et al. CBF β promotes colorectal cancer progression through transcriptionally activating OPN, FAM129A, and UPP1 in a RUNX2-dependent manner. *Cell Death Differ*, 2021, 28(11): 3176-3192
- [20] Dacheng W, Songhe L, Weidong J, et al. RETRACTED: LncRNA SNHG3 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer by regulating miR-539/RUNX2 axis. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 110039-110046
- [21] Yi H, Li G, Long Y, et al. Integrative multi-omics analysis of a colon cancer cell line with heterogeneous Wnt activity revealed RUNX2 as an epigenetic regulator of EMT. *Oncogene*, 2020, 39(28): 5152-5164
- [22] Yan X, Han D, Chen Z, et al. RUNX2 interacts with BRG1 to target CD44 for promoting invasion and migration of colorectal cancer cells. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 505-518
- [23] Cohen-Solal KA, Boregowda RK, Lasfar A. RUNX2 and the PI3K/AKT axis reciprocal activation as a driving force for tumor progression. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 137-147

- [24] Meng FC, Lin JK. Liquiritigenin inhibits colorectal cancer proliferation, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition by decreasing expression of Runt-related transcription factor 2. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 139-146
- [25] uti T, Bosdriesz E, van Wageningen S, et al. RUNX2/CBFB modulates the response to MEK inhibitors through activation of receptor tyrosine kinases in KRAS-mutant colorectal cancer. *Transl Oncol*, 2020, 13(2): 201-211
- [26] Sase T, Suzuki T, Miura K, et al. Runt-related transcription factor 2 in human colon carcinoma: a potent prognostic factor associated with estrogen receptor. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2284-2293
- [27] Wang X, Li L, Wu Y, et al. CBX4 suppresses metastasis via recruitment of HDAC3 to the Runx2 promoter in colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 2016, 76(24): 7277-7289
- [28] Ku JL, Kang SB, Shin YK, et al. Promoter hypermethylation downregulates RUNX3 gene expression in colorectal cancer cell lines. *Oncogene*, 2004, 23(40): 6736-6742
- [29] Pasha HF, Radwan MI, Yehia AM, et al. Circulating methylated RUNX3 and SFRP1 genes as a noninvasive panel for early detection of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(11): 1342-1349
- [30] Wu Y, Xue J, Li Y, et al. Expression, clinical significance and correlation of RUNX3 and HER2 in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(4): 1577-1589
- [31] Xue J, Wu X, Qu M, et al. RUNX3 inhibits the invasion and metastasis of human colon cancer HT-29 cells by upregulating MMP-2/9. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5978131
- [32] Kim BR, Park SH, Jeong YA, et al. RUNX3 enhances TRAIL-induced apoptosis by upregulating DR5 in colorectal cancer. *Oncogene*, 2019, 38(20): 3903-3918
- [33] Zhang F, Su T, Xiao M. RUNX3-regulated circRNA METTL3 inhibits colorectal cancer proliferation and metastasis via miR-107/PER3 axis. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 550-563
- [34] Wang L, Wu X, Xu W, et al. Combined detection of RUNX3 and EZH2 in evaluating efficacy of neoadjuvant therapy and prognostic value of middle and low locally advanced rectal cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 713335-713347
- [35] Zhang Y, Wang S, Lai Q, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomal miR-17-5p promotes colorectal cancer aggressive phenotype by initiating a RUNX3/MYC/TGF- β 1 positive feedback loop. *Cancer Lett*, 2020, 491: 22-35
- [36] Kim BR, Na YJ, Kim JL, et al. RUNX3 suppresses metastasis and stemness by inhibiting Hedgehog signaling in colorectal cancer. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 676-694