

## BCL3 基因表达:一个新的胶质瘤预后预测因子

王莹<sup>1</sup>, 李曦<sup>2</sup>, 张隆伯<sup>1</sup>, 伍军<sup>1</sup>, 宋涛<sup>1</sup>, 霍雷<sup>1</sup>, 方加胜<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

2. 中南大学临床药理研究所, 湖南 长沙 410078

**摘 要:** **目的** 研究 B 细胞淋巴瘤因子 3 (B-Cell CLL/Lymphoma 3, BCL3) 基因表达与胶质瘤预后之间的关系。 **方法** 从公用数据库中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA) 和癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 中下载了包含 BCL3 基因表达和患者预后的胶质瘤数据集数据, 采用 GeneSpring GX 11.0 软件进行归一化, 使用 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 分析进行数据分析。 **结果** 在低级别胶质瘤 (Low Grade Glioma, LGG) 和胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 数据集中, BCL3 基因的表达与胶质瘤患者的总生存期 (Overall Survival, OS) 和无病生存期 (Disease-free Survival, DFS) 均显著相关 ( $P < 0.05$ ), 在 Batch1 和 Batch2 两个数据集中, BCL3 基因表达与胶质瘤患者的 OS 也均显著相关 ( $P < 0.05$ )。以 BCL3 表达水平中位数为界, 将各数据集分为 BCL3 高表达组和低表达组, 分析发现 BCL3 高表达组的死亡风险均显著高于低表达组, 而 GBM 数据集中 BCL3 高表达组的肿瘤复发风险显著高于低表达组。 **结论** BCL3 基因表达与胶质瘤的预后显著相关, 且 BCL3 基因的高表达预示着较差的预后。BCL3 基因表达是一个新的胶质瘤预后预测因子。

**关键词:** 胶质瘤; 预后; BCL3; 基因表达; 生存分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jjnn.2017.02.010

### B-cell CLL/lymphoma 3 gene expression: a new prognostic factor for glioma

Wang Ying<sup>1</sup>, Li Xi<sup>2</sup>, Zhang Longbo<sup>1</sup>, Wu Jun<sup>1</sup>, Song Tao<sup>1</sup>, Huo Lei<sup>1</sup>, Fang Jiasheng<sup>1</sup> *Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410008; 2 Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha, Hunan, 410078*

**Abstract:** **Objective** To investigate the association between B-cell CLL/lymphoma 3 (BCL3) gene expression and the prognosis of glioma. **Methods** The glioma datasets containing BCL3 gene expression and prognosis of patients were downloaded from Chinese Glioma Genome Atlas and The Cancer Genome Atlas. GeneSpring GX 11.0 software was used for normalization, and Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis were used for data analysis. **Results** In the datasets of low-grade glioma and glioblastoma, BCL3 gene expression was significantly correlated with overall survival (OS) and disease-free survival ( $P < 0.05$ ). In the datasets of Batch1 and Batch2, BCL3 gene expression was significantly correlated with OS ( $P < 0.05$ ). Based on the median of BCL3 gene expression, each dataset was divided into high-BCL3 expression group and low-BCL3 expression group; the high-BCL3 expression groups had a significantly higher risk of death than the low-BCL3 expression groups, and in the glioblastoma multiforme dataset, the high-BCL3 expression group had a significantly higher risk of recurrence than the low-BCL3 expression group. **Conclusions** BCL3 gene expression is significantly correlated with the prognosis of glioma patients, and high BCL3 expression is associated with poor prognosis. BCL3 gene expression may be a new prognostic factor for glioma.

**Key words:** Glioma; Prognosis; BCL3; Gene expression; Survival analysis

收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-04-20

作者简介: 王莹 (1991-), 男, 神经外科硕士研究生, 主要从事颅脑肿瘤研究。

通讯作者: 方加胜 (1954-), 男, 教授、博士生导师、主任医师, 从事颅脑肿瘤及肿瘤干细胞研究。E-mail: fjsu@yahoo.com.cn

胶质瘤起源于神经间质细胞,在恶性脑肿瘤中约占 50% ~ 60%,是中枢神经系统中最为常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。随着核磁共振成像技术的普及,胶质瘤的检出率大大提高,同期胶质瘤的发病率也逐年增长,年增长率达 1.2%。胶质瘤恶性程度高,复发率高,预后不佳。个体化治疗是根据患者的临床特点,结合胶质瘤的分子病理学特点和突变基因,制定治疗方案,是一种新型治疗方式。如果能找到更多的可以预测胶质瘤预后的因子,将有助于实现胶质瘤的个体化治疗,改善胶质瘤的预后。

BCL3 基因是一个原癌基因,最早发现于慢性 B 淋巴细胞白血病中,其编码的 BCL3 蛋白与核因子  $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B, NF $\kappa$ B) 通路关系紧密,是核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白 (Inhibitor of NF $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 家族的成员之一,而 NF $\kappa$ B 具有明显的抑制细胞凋亡的功能,与肿瘤的发生、生长和转移等多个过程密切相关。目前在胶质瘤研究领域,关于 BCL3 的报道还很少。仅有 Mansour 等<sup>[2]</sup>研究发现诱饵受体 1 (Decoy Receptor 1, DcR1) 的产生依赖于 BCL3/p50,并且可以减弱替莫唑胺在胶质瘤细胞中的作用。Wu 等报道 BCL3 在胶质瘤中的表达水平升高,可以通过干扰 RNA 的转录影响信号转导及转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的作用<sup>[3]</sup>,通过多种细胞因子和生长因子

调节胶质瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和血管生成。但是 BCL3 基因表达与胶质瘤发生发展和预后的关系仍不明确。本研究下载了癌症基因组图谱计划 (TCGA) 和中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (CGGA) 中的临床样本数据进行数据分析,以探究 BCL3 基因表达与脑胶质瘤预后的关系。

1 材料和方法

1.1 样本

本研究下载了 TCGA 和 CGGA 两个数据库中四个数据集的 BCL3 基因表达数据及其临床预后数据。这四个数据集分别为 TCGA 数据库中的低级别胶质瘤 (LGG) 数据集和胶质母细胞瘤 (GBM) 数据集以及 CGGA 数据库中的胶质瘤数据集 1 (Batch 1) 和胶质瘤数据集 2 (Batch 2)。LGG 数据集包含 530 个样本,所有的样本均采用 RNA 测序的方法进行了全基因组表达分析<sup>[4]</sup>。GBM 数据集包含 528 个样本,所有样本均采用 Affymetrix Human Genome U 133A Array 基因表达芯片进行全基因组表达分析<sup>[5]</sup>。CGGA 数据库中的 Batch 1 和 Batch 2 分别包含 220 个和 85 个弥漫性胶质瘤样本,所有样本均采用 Agilent Whole Human Genome Oligo Microarray (4 × 44 K) 基因组表达芯片进行全基因组表达分析<sup>[6,7]</sup>。所有样本的基本信息见表 1。

表 1 四个数据集的基本情况表

数据集名称	LGG	GBM	Batch 1	Batch 2
来源	TCGA	TCGA	CGGA	CGGA
样本类型	低级别胶质瘤	胶质母细胞瘤	弥漫性胶质瘤	弥漫性胶质瘤
样本量	530	528	220	85
年龄范围(岁)	14 ~ 87	10 ~ 89	12 ~ 70	23 ~ 66
表达检测手段	基于 Illumina 二代测序平台的 RNA 测序	Affymetrix 133A 基因表达芯片	Agilent Whole Human Genome Oligo Microarray 基因表达芯片	Agilent Whole Human Genome Oligo Microarray 基因表达芯片

1.2 数据下载及统计分析

本研究中的所有基因表达数据和临床数据均来源于公用数据库。TCGA 数据库的 LGG 和 GBM 数据集中 BCL3 基因的表达数据和样本总生存期数据均来源于 cBioPortal 数据库 (<http://www.cbioportal.org/index.do>)。其中 RNA 测序数据归一化的方法为 RSEM<sup>[8]</sup>, Affymetrix 基因芯片数据归一化的方法为 RMA<sup>[9]</sup>。CGGA 数据库的两个数据集 (Batch 1 和 Batch 2) 中 BCL3 基因的表达数据和样本总生存期数据来源于 CGGA 数据库 (<http://www.cgga.org.cn/>)。下载的数据采用 GeneSpring

GX 11.0 软件进行归一化<sup>[6,7]</sup>。

本研究使用 Cox 回归分析和 kaplan-meier (KM) 分析来确定 BCL3 基因表达与胶质瘤患者生存期之间的关系。在 Cox 回归分析中我们校正了年龄,而在 KM 生存分析中,我们将样本 BCL3 基因表达水平的中位数作为分界点,把 BCL3 表达水平大于中位数的样本归为 BCL3 高表达, BCL3 表达水平小于中位数的归为 BCL3 低表达。在该研究中使用 KM 方法作生存曲线图,所有统计分析均使用 SPSS 20.0 软件完成。

2 结果

在 LGG 数据集中有 524 个样本具有总生存期 (OS) 数据, 生存范围为 0.03 ~ 211 月, 中位生存期为 23.19 月; 有 488 个样本具有无病生存期 (DFS) 数据, 无病生存期的范围为 0.03 ~ 172.63 月, 中位无病生存期为 18.53 月。Cox 回归分析显示, BCL3 的表达与 LGG 患者的 OS 和 DFS 均显著相关, P 值分别为  $1.98 \times 10^{-10}$  和  $4.27 \times 10^{-4}$ 。将 LGG 患者分为 BCL3 高表达组和低表达组并进一步分析显示, 高表达组的 OS 和 DFS 均显著差于低表达组 (图 1, 图 2), 高表达组的死亡风险为低表达组的 1.631 倍, 疾病复发风险为低表达组的 1.241 倍。详细信息请查看表 2。

在 GBM 数据集中有 515 个个样本具有 OS 数据, OS 的范围为 0.1 ~ 127.5 月, 中位 OS 为 12.42 月; 有 380 个样本具有 DFS 数据, DFS 的范围为 0.1 ~ 82.69 月, 中位 DFS 为 6.7 月。Cox 回归分

析显示, BCL3 的表达与 GBM 患者的 OS 和 DFS 均显著相关, P 值分别为 0.034 和  $2.91 \times 10^{-4}$ 。GBM 患者中 BCL3 高表达组的 OS 和 DFS 均显著差于低表达组 (图 3, 图 4), 高表达组的死亡风险为低表达组的 1.222 倍, 疾病复发风险为低表达组的 1.435 倍。详细信息请查看表 2。

CGGA 数据库仅包含 OS 数据, 其中 Batch1 的 OS 范围为 0.87 ~ 53.48 月, 中位 OS 为 21.32 月; Batch2 的 OS 范围为 0.68 ~ 68.84 月, 中位 OS 为 16.68 月。BCL3 的表达在 Batch1 和 Batch2 数据集中均与患者的 OS 显著相关, P 值分别为  $1.13 \times 10^{-5}$  和  $2.13 \times 10^{-3}$ 。Batch1 和 Batch2 数据集中 BCL3 高表达组的 OS 均显著差于低表达组 (图 5, 图 6)。在 Batch1 数据集中高表达组的死亡风险为低表达组的 2.590 倍, 而在 Batch2 数据集中高表达组的死亡风险为低表达组的 2.566 倍。详细信息请查看表 2。

表 2 BCL3 基因表达生存分析结果

数据集名称	LGG	GBM	Batch 1	Batch 2
Cox OS P1 *	$1.98 \times 10^{-10}$	0.034	$1.13 \times 10^{-5}$	$2.13 \times 10^{-3}$
Cox OS P2 *	$5.52 \times 10^{-3}$	0.037	$8.40 \times 10^{-5}$	$7.49 \times 10^{-3}$
HR OS (95% CI) &	1.631 (1.154 ~ 2.304)	1.222 (1.012 ~ 1.475)	2.590 (1.612 ~ 4.161)	2.566 (1.286 ~ 5.120)
Cox DFS P1 *	$4.27 \times 10^{-4}$	$2.91 \times 10^{-4}$	NA	NA
Cox DFS P2 *	0.153	$1.31 \times 10^{-3}$	NA	NA
HR DFS (95% CI) &	1.241 (0.923 ~ 1.670)	1.435 (1.151 ~ 1.788)	NA	NA
BCL3 高表达组中位 OS (月)	30.19	11.73	18.84	10.16
BCL3 低表达组中位 OS (月)	39.75	13.63	25.48	34.65
BCL3 高表达组中位 DFS (月)	17.28	6.01	NA	NA
BCL3 低表达组中位 DFS (月)	18.13	7.62	NA	NA

注: \* 为 BCL3 表达值 Cox 回归分析 P 值; # 为按照 BCL3 表达值中位数分组后 Cox 回归分析 P 值; & HR 为分组后 Cox 回归分析计算。

3 讨论

本研究通过对 TCGA 和 CGGA 两个公用数据库中的胶质瘤患者临床数据进行分析, 首次系统地分析了 BCL3 基因表达与胶质瘤患者生存时间的关系。研究发现 BCL3 基因的表达水平与胶质瘤患者的总生存期及无病生存期显著均相关, 将 BCL3 基因表达水平分为高表达组和低表达组, 通过生存分析发现 BCL3 基因表达水平越高, 胶质瘤患者的总生存期和无病生存期越短, 患者的预后更差。BCL3 基因位于 19 号染色体, 其编码的蛋白 BCL3 在细胞中的分布位置与诱导因子类型相关。尽管 IL-6、IL-15、IL-21、TNF- $\alpha$  和 IGF1 均可以诱导骨髓瘤细胞中 BCL3 的表达<sup>[10]</sup>, 促进骨髓瘤细胞的增殖, 但具体的机制存在差异。BCL3 基因的高表达

可能与细胞因子信号通路激活有关, 同时可能由细胞捕获 BCL3 基因或 BCL3 基因扩增引起。雌激素对泌乳素细胞的调控, 可通过 NF $\kappa$ B 家族相关的几个基因实现。有研究表明 BCL3 稍高表达就可以阻断雌二醇的抗细胞增殖作用, 而 NF $\kappa$ B2/p52 即使充分过表达仍难以阻断雌二醇对抗细胞增殖的作用<sup>[11]</sup>。在转移性乳腺癌的研究中发现, 敲除 BCL3 会抑制肿瘤细胞的活动性和移动性。BCL3 在抗细胞凋亡及促进细胞增殖的过程中, 提高了细胞生存的几率, 导致突变累积, 为肿瘤的形成奠定了基础<sup>[12]</sup>。

近年来, 虽然在胶质瘤的发病机制、诊断及治疗方面取得了很多进展, 但是患者的预后仍比较

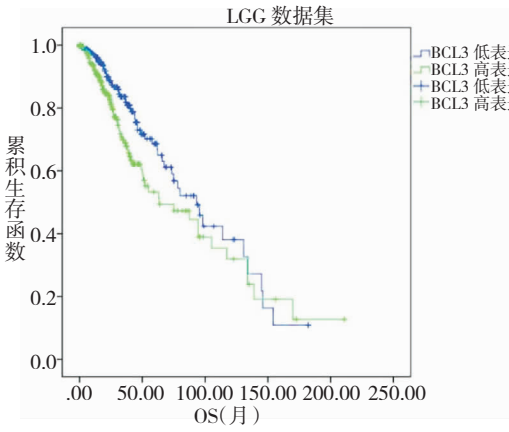


图 1 LGG 数据集中 BCL3 表达与总生存期 OS(月)的关系

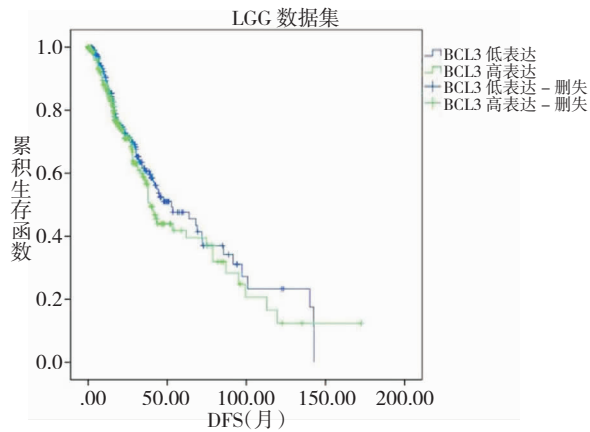


图 2 LGG 数据集中 BCL3 表达与无进展生存期 DFS(月)关系

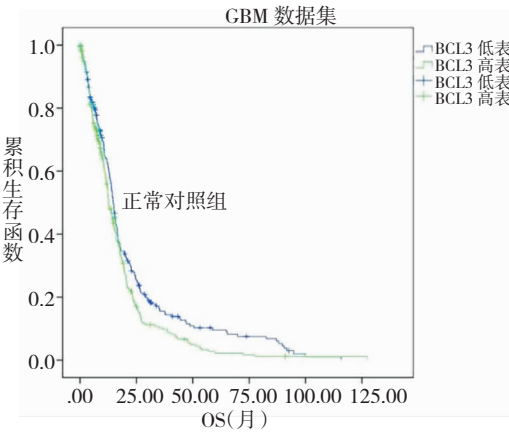


图 3 GBM 数据集中 BCL3 表达与总生存期 OS(月)的关系

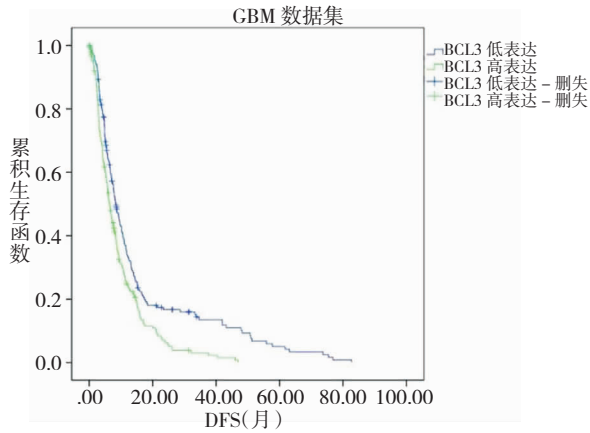


图 4 GBM 数据集中 BCL3 表达与无进展生存期 (月)的关系

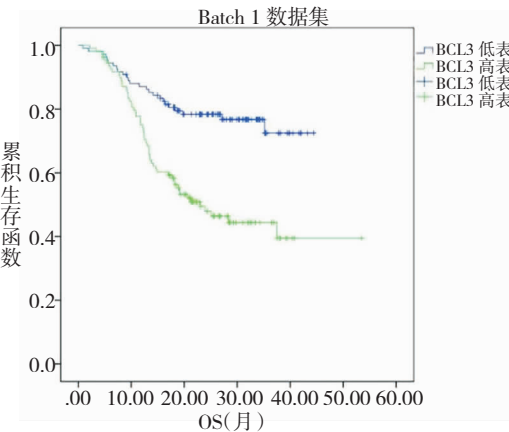


图 5 Batch1 数据集中 BCL3 表达与总生存期 OS(月)的关系

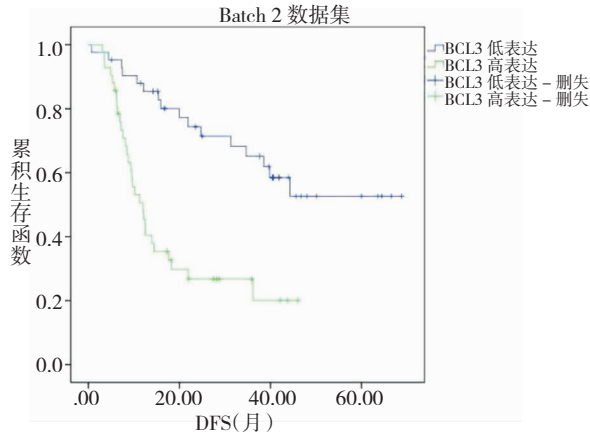


图 6 Batch2 数据集中 BCL3 表达与无进展生存期 DFS(月)的关系

差。有学者<sup>[13-15]</sup>报告,采取替莫唑胺常规化疗、密集化疗及电磁治疗,新诊断的胶质母细胞瘤患者的中位生存期可以由 12.1 个月提升到 19.4 个月,

但患者的预后仍存在很大的个体差异。随着分子生物学的发展,EGFR(表皮生长因子受体)扩增、MGMT(06-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶)启动子

甲基化、IDH1/IDH2 ( 异柠檬酸脱氢酶 ) 突变、1p19q 联合缺失、TP53 基因突变等诊断方法逐渐应用于临床,为预测患者的预后和个体化治疗提供了依据,仍不能满足临床需求。IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、G-CSF、GM-CSF 是目前已被批准用于临床肿瘤治疗的几种细胞因子,而且被证实与 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。以 NF- $\kappa$ B 为靶点,使用抗氧化剂抑制 NF- $\kappa$ B 活性以及针对 p65 和 p50 设计小干扰 RNA ( Small interfering RNA, SiRNA ) 抑制 NF- $\kappa$ B 合成是常见的癌症治疗策略。小分子 RNA ( Micro-RNA, miRNA ) 是一种由 21-23 个核苷酸构成的非编码 RNA,可以负向调节转录后基因的表达。在胃癌的研究中发现,正常情况下 miR-19b 可以通过抑制 BCL3 的作用抑制肿瘤细胞的增殖和肿瘤进展,而 miR-19b 在胃癌中表达水平下降,敲除 BCL3 基因可以产生与敲除 miR-19b 基因相同的效应<sup>[16]</sup>。在卵巢癌中 miR-125b 可以与 BCL3 基因的信使 RNA 负向作用抑制 BCL3 基因的表达,产生抑制卵巢癌细胞生长的效应<sup>[17]</sup>。在脑胶质瘤中 miR-21 的表达水平明显升高,是由于 RAS 信号通路激活后,磷酸化作用使得激活剂蛋白-1 ( AP-1 ) 表达增强并诱导 miR-21 转录引起的,而 miR-21 又可以通过抑制下游靶点影响 AP-1 的表达,形成一个自我调节的环路<sup>[18]</sup>。经典的 NF- $\kappa$ B 途径在脑肿瘤细胞的增殖和侵袭过程中异常活化。Bmi-1 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进胶质瘤的血管生成,提高肿瘤的侵袭性<sup>[19]</sup>,而抑制 NF- $\kappa$ B 通路可以抑制胶质瘤细胞的侵袭能力<sup>[20]</sup>。被 NF- $\kappa$ B 激活的 miR221/222 可以抑制 PUMA、PTEN 等抑癌基因的表达,并与 NF- $\kappa$ B 形成正反馈环路,不断增强自身的作用<sup>[21]</sup>。与正常脑组织相比,BCL3 基因在胶质瘤中表达水平升高,BCL3 可以与 NF- $\kappa$ B 亚单位结合,抑制 RNA 的转录,同时可以与 Jab1, Pirin, Tip60 及 Bard1 多种转录共调节因子作用<sup>[22]</sup>,影响 API<sup>[23]</sup> 和 STAT3<sup>[24,25]</sup> 等多个通路的信号传导,可能与胶质瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭性有关。以 BCL3 为靶点抑制 NF $\kappa$ B 信号通路,有可能成为胶质瘤治疗的新方向。

本研究发现 BCL3 基因表达水平越高,患者预后越差。BCL3 基因表达可以作为一个新的胶质瘤预后预测因子,但是 BCL3 在胶质瘤中具体的作用机制、与其他分子标记物间的关系及临床应用,仍需进一步的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Wen PY, Reardon DA. Neurooncology in 2015: progress in glioma diagnosis, classification and treatment [ J ]. *Nature Rev Neurol*. 2016, 12 ( 2 ) : 69-70.
- [2] Mansour NM, Bernal GM, Wu L, et al. Decoy receptor DcR1 is induced in a p50/Bcl-dependent manner and attenuates the efficacy of temozolomide [ J ]. *Cancer Res*. 2015, 75 ( 10 ) : 2039-2048.
- [3] Wu J, Li J, Jiang G, et al. B-cell CLL/Lymphoma 3 promotes glioma cell proliferation and inhibits apoptosis through the oncogenic STAT3 pathway [ J ]. *Int J Oncol*. 2016, 49 ( 6 ) : 2471-2479.
- [4] The cancer genome atlas research network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas [ J ]. *N Engl J Med*. 2015, 372 ( 26 ) : 2481-2498.
- [5] The cancer genome atlas research network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways [ J ]. *Nature*. 2008, 455 ( 7216 ) : 1061-1068.
- [6] Yan W, Zhang W, You G, et al. Molecular classification of gliomas based on whole genome gene expression: a systematic report of 225 samples from the chinese glioma cooperative group [ J ]. *Neuro-Oncology*. 2012, 14 ( 12 ) : 1432-1440.
- [7] Sun Y, Zhang W, Chen D, et al. A glioma classification scheme based on coexpression modules of EGFR and PDGFRA [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014, 111 ( 9 ) : 3538-3543.
- [8] Bo Li, Dewey CN. RSEM: accurate transcript quantification from RNA-Seq with or without a reference genome [ J ]. *BMC Bioinformatics*. 2011, 12 : 323.
- [9] Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, et al. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data [ J ]. *Biostatistics*. 2003, 4 ( 2 ) : 249-264.
- [10] Brenne AT, Fagerli UM, Shaughnessy JD. Jr, et al. high expression of BCL3 in human myeloma cells is associated with increased proliferation and inferior prognosis [ J ]. *Eur J Haematol*. 2009, 82 ( 5 ) : 354-363.
- [11] Mitsui T, Ishida M, Izawa M, et al. inhibition of bcl3 gene expression mediates the anti-proliferation action of estrogen in pituitary lactotrophs in primary culture [ J ]. *Mol Cell Endocrinol*. 2011, 345 ( 1-2 ) : 68-78.
- [12] Maldonado V, Melendez-Zajgla J. Role of BCL-3 in solid tumors [ J ]. *Mol Cancer*. 2011, 10 : 152.
- [13] Oike T, Suzuki Y, Sugawara K, et al. Radiotherapy plus concomitant adjuvant temozolomide for glioblastoma [ J ]. *Plos*

- One, 2013,8(11):e78943.
- [14] Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma; a randomized Phase III clinical trial [J]. J Clin Oncol. 2013, 31(32):4085-4091.
- [15] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor? Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma; A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA. 2015, 314(23):2535-2543.
- [16] Wang H, Xiong M, Hu Y, et al. MicroRNA-19b inhibits proliferation of gastric cancer cells by targeting B-cell CLL/lymphoma 3 [J]. Oncol Rep. 2016, 36(4):2079-2086.
- [17] Guan Y, Yao H, Zheng Z, et al. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation [J]. Int J Cancer. 2011,128(10):2274-2283.
- [18] 朱潇鹏,徐庆福,吕胜青. miR-21 与 AP-1 构成的自我调节环路在脑胶质瘤中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志. 2013,40(4):387-390.
- [19] Jiang L, Song L, Wu J, et al. Bmi-1 promotes glioma angiogenesis by activating NF- $\kappa$ B signaling [J]. PLoS One. 2013,8(1):e55527.
- [20] Song L, Liu L, Wu ZQ, et al. Knockdown of stomatin-like protein 2 (STOML2) reduces the invasive ability of glioma cells through inhibition of the NF- $\kappa$ B/MMP-9 pathway [J]. J Pathol. 2012,226(3):534-543.
- [21] 王非一凡,李学军. miR221/222 家族在胶质瘤中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志. 2014,41(6):565-570.
- [22] Andrews N, Helliwell T, Walker C, et al. Differing expression of bax and bcl-3 may influence the different cure rates in mouth and oropharyngeal cancer [J]. Clin Otolaryngol. 2000, 25(6):570-576.
- [23] Rebollo A, Dumoutier L, Renauld JC, et al. Bcl-3 expression promotes cell survival following interleukin-4 deprivation and is controlled by AP1 and AP1-like transcription factors [J]. Mol Cell Biol. 2000, 20(10):3407-3416.
- [24] Zhao H, Wang W, Zhao Q. et al. BCL3 exerts an oncogenic function by regulating STAT3 in human cervical cancer [J]. Onco Targets Ther. 2016, 9:6619-6629.
- [25] Brocke-Heidrich K, Ge B, Cvijic H, et al. BCL3 is induced by IL-6 via Stat3 binding to intronic enhancer HS4 and represses its own transcription [J]. Oncogene. 2006, 25(55):7297-7304.