



转录因子 BRF1 表达与肿瘤和心肌病的关系*

郑理玲^{1)**} 林湧栾^{2,4)} 陈美玲¹⁾ 钟政言^{1,3)} ZHONG Shuping^{1,4)**}

¹⁾ 福建医科大学附属泉州第一医院心血管外科, 泉州 362000; ²⁾ 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科, 汕头 515000;

³⁾ 电子科技大学医学院, 成都 610099; ⁴⁾ Keck School of Medicine, University of Southern California, CA 90033, USA)

摘要 BRF1 (TFIIB-related factor 1) 是一个重要的转录因子, 它特异性地调节 RNA 聚合酶 III 依赖基因 (RNA polymerase III-dependent genes) 转录, 其产物是一些小分子非编码 RNA, 主要包括转运 RNA (transfer RNAs, tRNAs) 和 5S 核糖 RNA (5S ribosome RNA, 5S rRNA)。tRNAs 和 5S rRNA 的转录水平随着细胞内 BRF1 含量的变化而改变。tRNAs 和 5S rRNA 在蛋白质合成中起到关键的作用。tRNAs 和 5S rRNA 基因失调与细胞生长、增殖、转化及肿瘤的发生密切相关。BRF1 是决定 tRNAs 和 5S rRNA 基因转录的关键因子。近年的研究表明, BRF1 过表达与肿瘤和心肌病的发生密切相关。在不同的肿瘤发生过程中, BRF1 过表达在调节机制和信号通路方面存在差异。BRF1 高表达的病例往往生存期短和预后差。心肌病病例的 BRF1 呈异常高表达状态。这提示 BRF1 是一个颇具潜力的生物靶分子, 它在基础医学和转化医学研究方面具有广阔的前景。本文总结了这方面的研究进展, 提出了日后的研究方向, 以唤起人们对此重要领域的关注和重视。

关键词 BRF1, 聚合酶 III 依赖基因, 肿瘤, 肥大型心肌病, 生物靶标

中图分类号 R394.3

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0262

CSTR: 32369.14.pibb.20250262

核糖核酸聚合酶 III 依赖基因 (ribonucleic acid polymerase III-dependent genes, RNA Pol III genes) 的转录产物是一些小分子 RNAs。依 RNA 聚合酶 III 依赖基因启动子调控区结构的不同分为三型。一型是 5S rRNA; 二型为转运 RNAs (tRNAs); 其他小分子 RNAs, 如 U6, 7SL RNA, Alu-microRNA 等则为三型 (表 1)。RNA 聚合酶 III 依赖基因转录机器由多个蛋白质复合体组成, 其中包括聚合酶 III, TFIIA, TFIIB 和 TFIIC 蛋白复合体。tRNA 基因的转录机器除聚合酶 III 外还含有 TFIIB 和 TFIIC; 而 5S rRNA 转录机器除以上 3 个蛋白质复合体外, 还有 TFIIA。TFIIB 由 TATA 盒结合蛋白 (TATA box-binding protein, TBP), BRF1 (TFIIB-related factor 1) /BRF2 和 BDP1 (B double pridel) 组成。BRF1 负责 RNA 聚合酶 III 依赖基因的一型和二型基因的转录, 而 BRF2 调控三型基因 (表 1)。研究已经证明, TFIIB 与肿瘤的发生密切相关。癌蛋白 (如 c-Myc, c-Fos, c-Jun, Ras 等) 上调 TFIIB 的活性促进细胞生长、增殖及转化, 导致肿瘤的发生^[1-7]。而抑癌蛋白 (如 p53,

PTEN, BRCA1, pRb, MAF1 等) 降低 TFIIB 活性, 抑制 RNA 聚合酶 III 依赖基因转录以维持细胞正常生长^[8-10] (图 1)。

RNA 聚合酶 III 依赖基因失调与肿瘤的发生密切相关, 因此参与调节这类基因的关键转录因子 BRF1 日渐被人们重视。人、小鼠、大鼠的 *Brfl* 基因 ID 分别为 2972, 72308, 299347。人 *Brfl* 基因 (ID: 2972) 位于 14 号染色体的长臂近末端。它主要编码一个 90 ku 的单链蛋白, 在 tRNAs、5S rRNA 和其他小分子 RNA 聚合酶 III 依赖基因转录的启动中发挥核心作用。而 tRNAs 和 5S rRNA 在蛋白质合成中则至关重要。研究显示, BRF1 是一

* 国家自然科学基金 (81872234), 福建省自然科学基金 (2023J011797), 福建省科技创新基金 (2024CXB014, 2020Y9048), 泉州市高层次人才项目 (2024QZC013YR) 和美国 NIH 项目 (AA017288, AA021114, AA023247, AA024169) 资助。

** 通讯联系人。

郑理玲 Tel: 0595-22277417, E-mail: zll@fjmu.edu.cn

ZHONG Shuping Tel: 1-626-628-7693, E-mail: szhong@usc.edu

收稿日期: 2025-05-28, 接受日期: 2025-07-17

表1 RNA聚合酶III依赖基因转录装置

Table 1 RNA Pol III gene transcription machinery

聚合酶III依赖基因	转录机器组成
一型 (5S rRNA)	聚合酶III, TFIIIA, TFIIIB (TBP、BRF1、BDP1), TFIIIC
二型 (tRNAs)	聚合酶III, TFIIIB (TBP、BRF1、BDP1), TFIIIC
三型 (U6 RNA、7SL RNA、Alu-miRNA、microRNAs、snRNA)	聚合酶III, TFIIIB (TBP、BRF2、BDP1), TFIIIC

RNA: 核糖核酸 (ribonuclear acids); TFIIIA: 转录因子III复合体A (transcription factor III A complex); TFIIIB: 转录因子III复合体B (transcription factor III B complex); TFIIIC: 转录因子III复合体C (transcription factor III C complex); tRNAs: 转运RNA (transfer RNAs); 5S rRNA: 5S 核糖核蛋白体RNA; U6 RNA: U6介导的小核RNA; 7SL RNA: 信号识别RNA核糖核酸; Alu-miRNA: Alu 介导的微型核糖核酸; microRNAs: 微核糖核酸; snRNA: 小核核糖核酸 (small nuclear RNA)。

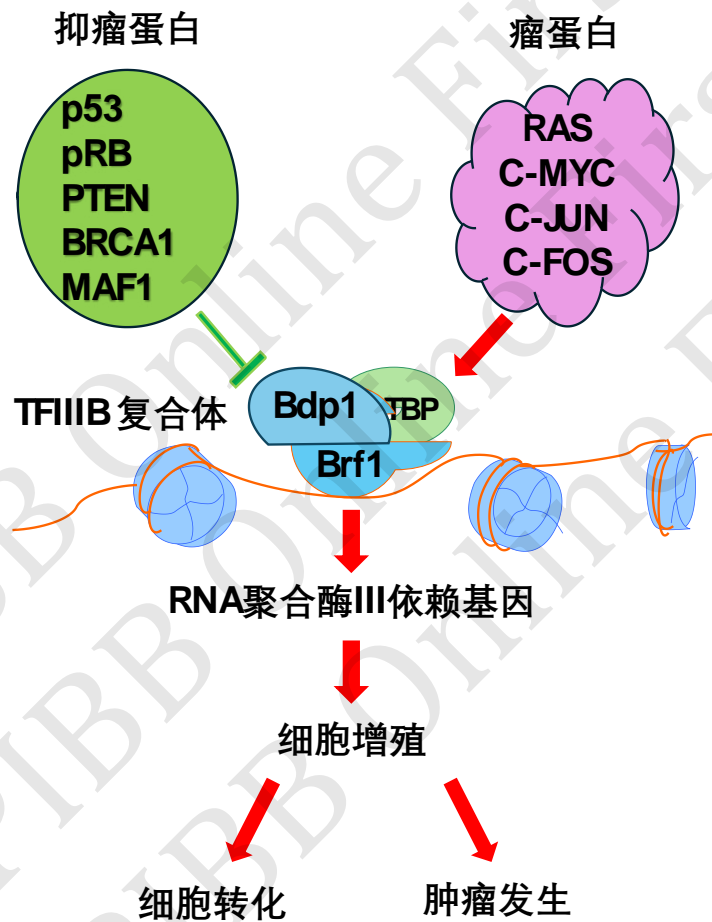


Fig. 1 TFIIIBRNA complex is a target of onco-proteins and tumor suppressors

图1 TFIIIB复合体是癌蛋白和抑癌蛋白的靶标

癌蛋白 (c-Myc, c-Jun, c-Fos, Ras) 提升TFIIIB 的活性, 增加RNA聚合酶III依赖基因的转录, 促进细胞增殖、转化和肿瘤的发生。与之相反, 抑癌蛋白 (p53, pRB, PTEN, BRCA1, MAF1) 抑制TFIIIB活性, 减少RNA聚合酶III依赖基因转录, 降低细胞增殖和肿瘤发生。

个核仁蛋白, 除参加聚合酶III 依赖基因转录外, 还介导RNA 聚合酶I 依赖基因的转录^[11]。在tRNA 转录时, BRF1 首先结合到该基因的转录调控区, 形成DNA-蛋白复合体, 而后TBP 增援到这个复合体上与BRF1 结合, 之后BDP1 募集到BRF1-TBP

上形成TFIIIB 蛋白复合体。至此, 这个靶基因 (tRNAs) 转录启动 (图2)。BRF1 蛋白不同位点氨基酸残基被磷酸化对其靶基因产生的调节作用也不同^[12]。组蛋白磷酸化对BRF1 表达也起到表观遗传学调节作用^[2]。研究表明, *Brf1* 基因突变还与神

发育不全等疾病有关^[13-14]。*Brf1* 基因的转录还受到 JNK1、c-Jun、ER α 等调节^[2-6]。BRF1 除调控聚合酶 III 依赖基因的转录外, 它还可能参与体内物质代谢的调节。新近的超微结构研究和生化分析显示, 条件缺失 *Brf1* 的小鼠, 其肝细胞内的糖元和脂滴均表现异常。近年的报道显示, BRF1 过表达与疾病的发生尤为密切^[10, 15-18]。病例标本的检测表明, BRF1 过表达与肿瘤病程的进展和预后密切相关。有文献报道另一个 TFIIIB 亚基 BDP1 也与人

类肿瘤相关^[19-21]。然而, 在调节 RNA 聚合酶 III 依赖基因转录方面, BRF1 远比 BDP1 更为重要。

近年的研究表明, BRF1 高表达与肥大型心肌病密切相关。现有的资料表明: BRF1 高表达与人类两大疾病(肿瘤和心肌病)关系密切。这是一个全新的领域, 深入研究 BRF1 水平和功能的动态变化有望揭示病理状态下的深层机制, 将为开发肿瘤和心肌病治疗新途径和预防新策略奠定理论基础。

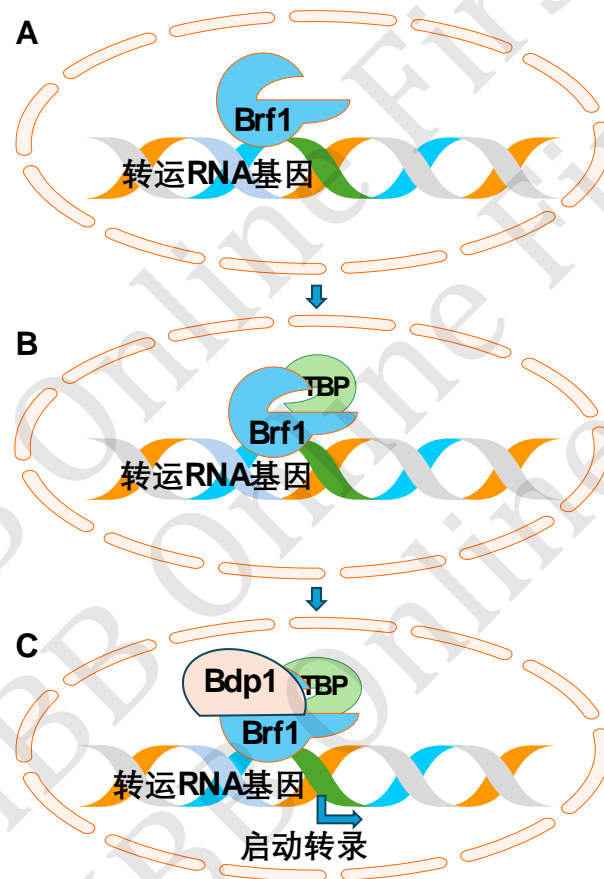


Fig. 2 Schematic illustration that BRF1 modulates tRNA gene transcription

图2 BRF1调控tRNA基因转录示意图

RNA聚合酶III依赖基因, 转运RNA (tRNA) 和5S核糖核蛋白体RNA (5S rRNA), 转录时, BRF1率先识别这些基因调控区并与之结合, 形成BRF1-DNA杂合体, 随后TBP亚基增援上并与BRF1-DNA结合, 最后BDP1亚基增援到BRF1-TBP, 形成完整的TFIIIB复合体, 启动这些基因的转录。

1 BRF1过表达与肿瘤

肿瘤的病因十分复杂。它涉及到遗传因素、环境因素、基因突变、饮食方式和生活习惯等。体细胞在这些因素的长时间刺激和诱导下而发生肿瘤。肿瘤由多基因(激活或失活)参与, 多阶段发展,

细胞无限制生长、增殖而产生肿瘤。然而, 不同肿瘤有一个共同的细胞特征: 核浆比例失调和核仁肥大。一个多世纪以来, 核仁肥大一直是作为肿瘤病理诊断的重要指标。核仁是RNA聚合酶I和聚合酶III依赖基因转录的场所。这就提示, RNA聚合酶I和聚合酶III (tRNAs, 5S rRNA) 基因的异常表

这跟肿瘤的发生密切相关。肿瘤细胞为满足其无限制的生长增殖,需要大量的蛋白质。BRF1和它的靶基因(tRNAs, 5S rRNA)是决定蛋白质合成的关键因素。研究已证实:提高*Brfl*和它的靶基因表达,能促进细胞生长,增殖和转化,最终导致肿瘤发生。相反,抑制这些基因的表达,则限制细胞生长和转化,减缓肿瘤的形成^[1-7]。近年已发现多种肿瘤患者的样本中,BRF1呈过表达状态。并且BRF1高表达与患者的生存期和预后密切相关。这些研究成果预示着BRF1可能是一个新的不同肿瘤的共同靶标^[19]。

1.1 肝癌中BRF1异常表达

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第六个常见癌症,也是癌症相关死亡率的第三大主因^[22]。HCC的发生与肝炎病毒(乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、饮酒和其他因素密切相关。长期的酒精摄入诱导肝脏炎症、脂肪肝、肝纤维化、肝硬化,最终发生肝癌^[23]。遗憾的是,高达80%的HCC患者首次发现时已到晚期。尽管新药在治疗方面取得了一些进展,但美国HCC的总体5年生存率<20%^[22, 24]。虽然国内的肝癌主要与HBV相关,但是,由于饮酒盛行和HBV感染普遍,肝癌对国人健康的威胁不容小觑。因此,迫切需要确定一种新的标志物用于HCC的早期诊断和预后观察。

133份肝癌病例标本免疫组化结果显示,其中多数病例呈现BRF1高表达^[25-26]。BRF1高表达的病例生存期明显短于低表达组,预后更差^[25]。其中,有饮酒史的病例比无饮酒者BRF1表达更高^[15]。酒精喂养HCV转基因小鼠显示,低浓度酒精喂养的HCV转基因小鼠诱导产生肝癌^[3]。酒精喂养的HCV转基因小鼠肝癌组织中的BRF1、tRNA^{leu}和5S rRNA均增高^[3]。细胞模型结果显示,酒精激活JNK1上调c-Jun表达,c-Jun提升BRF1水平。BRF1的增高导致它的靶基,即tRNA^{leu}和5S rRNA转录增加,促进细胞生长和增殖^[3, 15]。酒精也激活丝裂原和应急激活蛋白激酶(mitogen- and stress-activated protein kinase 1, MSK1)通路,上调*Brfl*表达和tRNAs和5SrRNA转录,从而提高细胞增殖和转化率^[15]。转基因动物实验表明,条件敲除*Brfl*后诱导小鼠肝细胞凋亡,抑制*Brfl*表达则降低细胞增殖^[28]。高水平BRF1引起表型改变最终促进肝癌的发生。

1.2 BRF1在胃癌组织中表达状况

胃癌(gastric carcinoma或stomach cancer)是第四大常见的癌症,在全球癌症相关死亡中排名第二^[27]。胃癌在男性和50岁以上人中更常见。为了观察BRF1在胃癌的状况,Zhang等^[16]测定了77例胃癌病例的肿瘤组织及其对应的癌旁组织。所有77例肿瘤组织均呈现BRF1免疫组化染色的强或较强信号。部分癌旁组织中也见BRF1染色的微弱信号。癌组织的染色信号远强于癌旁组织。BRF1信号主要位于细胞核中,而部分样本也见于胃癌组织的细胞核和细胞质中^[16]。BRF1低表达患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)长于BRF1高表达患者(18个月vs 9个月)^[16]。同样,与BRF1高表达的患者相比,BRF1低表达组的患者显示更好的总生存期(overall survival, OS)(24个月vs 16个月)^[16]。对胃癌病例的临床资料分析也表明,有饮酒史的胃癌病例中,BRF1高水平更常见^[16]。

1.3 肺癌组织中BRF1高表达

依据组织学特征,肺癌分为小细胞型肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)和非小细胞型肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)。两者分别占比为15%~20%和80%~85%^[28-30]。肺癌在全球癌症相关死亡率占18.4%^[28]。尽管在早期检测方面做了很大的努力,但大多数患者被诊断肺癌时已为晚期^[28, 31-32]。Wu等^[33]首次报道,BRF1在肺癌病例中显著过表达。226例肺癌病例,约有60%显示BRF1高表达。BRF1高表达的病例总体生存时间明显较短^[33]。有趣的是,在这些非小细胞肺癌病例中,BRF1表达的升高伴有AMP活化的蛋白激酶 α (5' AMP activated protein kinase α , AMPK α)的高磷酸化(pAMPK α)水平。BRF1与pAMPK α 在细胞核中共定位。AMPK可增加葡萄糖摄取,抑制脂肪酸、胆固醇和甘油三酯的合成,促进脂肪酸摄取和 β 氧化^[34]。抑制pAMPK α 则降低细胞内BRF1含量^[33],提示pAMPK α 通过影响BRF1水平而对能量代谢产生调节。

1.4 BRF1与前列腺癌

前列腺癌是美国男性最常见的恶性肿瘤,全球每年诊断100万新病例,它还是美国癌症相关死亡率的第五大主因^[35-36]。全球约1000万男性患有前列腺癌,其中约70万患者发生转移^[37]。前列腺原位癌患者预后尚好,但前列腺癌一旦出现转移往往危及生命。研究显示:中度和重度饮酒与前列腺癌的发生呈正相关^[38]。近年来,已在前列腺癌患

者中检测到 BRF1 高表达^[18]。Loveridge 及其同事^[18]对 516 例前列腺癌患者检测 BRF1 免疫组化信号, 与 134 例前列腺增生患者对照, 发现 BRF1 在前列腺癌组织中高表达 ($P=0.0032$), 存在显著差异。BRF1 高表达组存活时间较短, 预后也差。前列腺癌细胞系中 BRF1 也呈过表达, 带 *Brf1* 表达质粒工程小鼠的细胞增殖加大并促进肿瘤发生^[18]。监测 BRF1 表达水平可用作判断前列腺癌预后的生物标志物。

1.5 BRF1与乳腺癌

乳腺癌仍是全球女性最常见的癌症, 约占女性癌症的 30%, 死亡率与发病率为 15%^[39]。大约 80% 乳腺癌病例是雌激素受体阳性 (estrogen receptor positive, ER+), 其余部分属雌激素受体阴性 (estrogen receptor negative, ER-) 病例。Fang 等^[40]对 218 名被诊断为乳腺癌并接受手术切除的女性的石蜡包埋肿瘤组织样本进行 BRF1 免疫组化分析, 与对应的癌旁组织相比, 癌组织中观察到较强 BRF1 信号。BRF1 在大多数样本中主要积聚在细胞核中 (~82%), 而在少数样本也见位于胞质中, 或两者兼之。癌巢组织和邻近非癌组织之间 BRF1 表达水平的差异显著。BRF1 高表达与 ER 高表达 ($P=0.012$)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 高表达 ($P=0.035$) 或三阴状态 ($P=0.012$) 均存在显著正相关^[37]。提示乳腺癌病例中 BRF1 水平与其激素状态有关。ER+ 和 PR+ 病例的 BRF1 高表达组代表了大多数非三阴性乳腺癌患者, 他们的预后最好, 复发或转移较晚, 生存时间更长^[3]; 而 BRF1 低表达组病例占大多数三阴乳腺癌病例, 其预后较差, 癌症复发和转移较早。

相较其他组织癌症 BRF1 高表达组预后较差的现象, 乳腺癌病例却出现的表型相反 (表 2)。与 BRF1 低表达组相比, BRF1 高表达组乳腺癌病例在激素治疗后显示出更好的预后和更长的生存期^[40]。究其原因, 大多数 BRF1 低表达的病例属于乳腺癌三阴病例, 未接受激素治疗, 导致生存期更短。而 BRF1 高表达组的病例处于 ER+ 和 PR+ 状态。他莫西芬 (Tamoxifen, Tam) 是对 ER+ 乳腺癌病例激素治疗的常用药物。Tam 能够抑制细胞中 BRF1 的表达和聚合酶 III 依赖基因转录^[41]。Tam 一方面和 E2 竞争性地与雌激素受体结合后, 其不解离占据雌激素受体, 阻断 E2 与该受体结合, 抑制 E2 与其受体结合发挥生物学作用。而 E2 与雌激素受体的结合是可逆的, 这就使得更多的雌激素受

体被 Tam 所占据而降低了 E2 发挥作用的可能。另一方面, Tam 通过抑制 c-Jun 表达导致细胞内 BRF1 水平下降。因此, 当患者接受 Tam 激素治疗后, 她们体内 BRF1 的实际水平更低, 呈现 BRF1 高表达组的预后比低表达组更好。在乳腺癌病例中, 高和低 BRF1 表达水平之间的存活期差异取决于细胞内 BRF1 和 ER α 的实际水平, 也体现 Tam 等激素治疗的疗效。这意味着监测 BRF1 在体内的表达水平可用于乳腺癌患者的诊断, 疗效观察和预后评估。

表 2 BRF1 在人恶性肿瘤中的表达与生存期的关系

Table 2 The relationship of levels of BRF1 expression to survival period

恶性肿瘤	生存期	
	BRF1 高表达	BRF1 低表达
肝癌	降低	延长
胃癌	降低	延长
肺癌	降低	延长
前列腺癌	降低	延长
乳腺癌	延长*	降低*

*乳腺癌病例多数为 ER+, 患者在肿瘤手术切除时留取标本, 随后接受激素 (Tam) 治疗。由于 Tam 可抑制 BRF1 表达, 这些病例体内 BRF1 实际水平降低。

1.6 BRF1在其他癌症中的异常表达

除上述肿瘤外, BRF1 高表达也在其他恶性肿瘤病例中被检测到, 如结直肠癌、胰腺癌、肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 和鼻咽癌等。结直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC) 也是一种常见的消化道恶性肿瘤^[42] (图 3)。虽然已在筛查、早期诊断和治疗方面取得了进展, 仍有 1/3 的 CRC 患者最终死于癌转移^[43]。对比结直肠癌肿瘤组织和非肿瘤组织发现, 大肠癌组织中 BRF1 水平明显高于非癌组织。OS 分析表明, BRF1 高表达病例预后较差。与非癌细胞系相比, CRC 细胞系中 BRF1 水平更高。抑制 *Brf1* 表达能够降低 CRC 细胞的迁移。这些研究提示, BRF1 不仅可以作为预后判断指标, 降低 BRF1 水平还能控制 CRC 转移。

胰腺癌是消化道最凶险的恶性肿瘤之一。胰腺癌的预后差, 大多数患者仅在晚期才被诊断^[44]。因此, 对这种疾病的早期诊断尤为重要。胰腺癌组织中 BRF1 高表达已被检测。结果显示, 与癌旁组织相比, 胰腺癌组织的癌灶中 BRF1 水平显著。BRF1 染色信号主要位于细胞核内。

ICC 也是一种消化道恶性肿瘤。ICC 源于二级

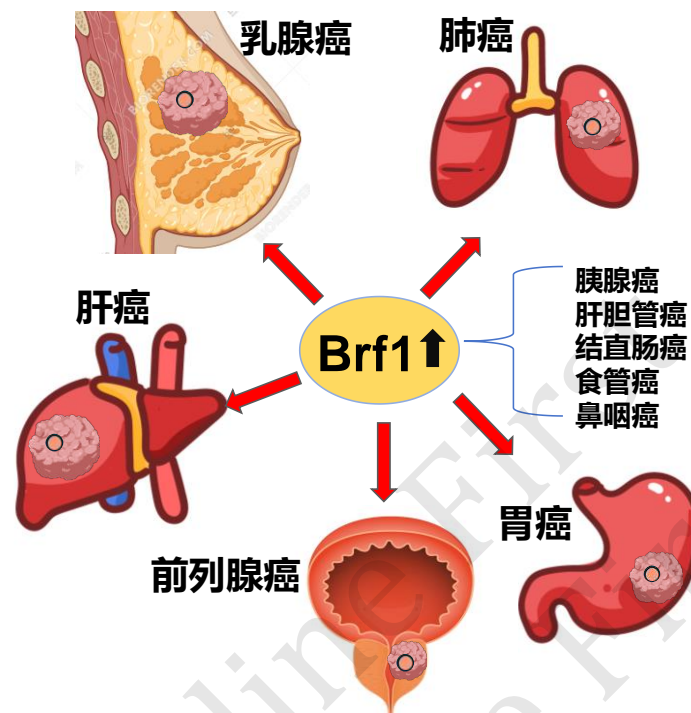


Fig. 3 The relationship between high expression of BRF1 and human tumors

图3 BRF1高表达与人体肿瘤的关系

已有的文献表明，BRF1在乳腺癌、肝癌、胃癌、肺癌、前列腺癌均处于高表达状态。同时，BRF1高表达也在其它肿瘤组织中发现。这些研究显示，BRF1是一个各种癌症共同的生物标志物。它有助于肿瘤的早期诊断和预后判断。此图部分模板来源于网址<https://www.freepik.com/>。

胆管的周围。与HCC相比，ICC是一种更具侵袭性和致命性的癌症，这是因为缺乏足够的监测系统和术后复发率高导致诊断延迟的结果，即使在手术切除后也是如此^[45-46]。对200多个ICC患者癌组织检测BRF1水平的结果显示，超过50%的ICC病例表现出BRF1高表达，BRF1高表达组的患者存活时间短于BRF1低表达组。此外，免疫组化检测人鼻咽癌组织和食管癌组织的结果均显示BRF1呈高表达状态。

综上所述，BRF1在人体肿瘤病例组织中高表达。对多种癌症患者的分析证明，BRF1高表达显示患者预后更差。有关这方面的研究正在深入进行中。

2 BRF1水平异常与心肌病

心肌病是一类以心脏结构和功能异常为特征性疾病，其发病机制涉及遗传因素、代谢异常及长期心肌负荷过重，最终引发心力衰竭、心律失常和猝死^[47]。其中，心源性因素（如高血压、冠心病）

可促使心肌细胞代偿性肥大，但长期过负荷可能导致病理性心肌肥厚、纤维化及心肌代谢紊乱，最终演变为心肌病^[48]。肺源性因素（如慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压）则增加右心室负荷，导致右心室肥厚、舒缩功能受损及基因表达异常，最终引发右心衰竭，并促进心肌病的进展^[49]。

心肌细胞与其他体细胞的根本不同在于心肌细胞是分化末端的细胞，胚胎形成后，即心肌细胞数量就已确定。它们随发育而体积增大，但心肌细胞的数量未变。无论是肺源性还是心源性心脏病，均影响心脏供血和功能，心肌增生肥大，但心肌细胞数量不变，最终造成心功能衰竭而死亡。心肌病发生的根本机制目前尚不完全清楚。动物模型和细胞实验表明，心肌肥厚伴随着RNA聚合酶III依赖基因转录大幅增高。心肌肥厚刺激*Brf1*表达明显增高并诱导聚合酶III依赖基因（tRNA和5S rRNA）转录大幅增加^[50]，而这种改变在成纤维细胞增殖时是看不到的。心肌肥大刺激*Brf1*表达和提高它的靶基因转录将导致心肌细胞翻译能力上升，维持

心肌肥大生长所需的蛋白质合成也相应大幅提升。MAF1是一种RNA聚合酶III抑制剂,在调节聚合酶III依赖基因转录中起到重要作用。体外研究表明,MAF1可通过抑制聚合酶III依赖基因的转录来显著阻断异丙肾上腺素诱导的心肌细胞肥大^[51]。然而,应用这个抑制剂显著改善了*Maf1*基因敲除促进的心肌肥大^[51]。超微结构分析显示,酒精诱导心肌肥大。酒精喂养的*Brfl*基因条件敲除鼠可见心肌细胞的间隙加大,脂滴增加。此外,心肌病标本免疫组化结果显示,患者心肌组织中BRF1水平显著增高。这些研究表明,BRF1表达的变化与心肌肥大密切相关,这种变化可能涉及物质代谢的改变。有关BRF1表达与心肌肥大的关系,这是一个全新的研究领域,尚有大量的工作有待细致研究。

3 讨论:现状、问题和前景

随着生物技术的不断创新和新型生物技术的应用,肿瘤患者的疗效和生存期得以改善。然而,肿瘤发病率仍然居高不下,严重威胁着人类生命。肿瘤的早期诊断和有效治疗方面尚不尽人意。许多肿瘤患者首次就诊已到晚期,这给患者随后的治疗和生存带来极大挑战。一个多世纪以来,肿瘤生物学家和临床医学家一直致力于建立肿瘤特异性的早期诊断方法,但至今未果。近年采用多组学方法,其特点是将基因组、转录组和蛋白质组的组学分析与遗传学和表观遗传学结合起来研究,揭示肿瘤生物学的复杂性,促进新的生物标志物的发现^[52-55]。代谢组学已经被证明是寻找肿瘤生物标志物的强大工具。因肿瘤细胞的代谢受损,直接导致血浆代谢产物发生变化^[33, 56-57]。寻找癌症患者外周血或体液中的肿瘤标志物是一条侵入性较小取材方便的途径^[58-59]。该技术主要集中在分析循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、microRNAs和其他肿瘤衍生的遗传物质。这些生物标志物提供了有关肿瘤异质性、突变特征和潜在耐药性的关键信息^[60-62]。细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是近年肿瘤研究领域的一个热点, EV在肿瘤进展中的重要性以及EV分子作为新的肿瘤生物标志物的潜在用途已被重视。EV是各类细胞释放到细胞外微环境中的被生物膜包裹的囊泡,含有蛋白质, microRN等成分^[63-64]。癌细胞主动向周围组织释放EVs,在肿瘤的进展和转移(包括侵袭和免

疫调节)中发挥着重要作用^[63-64]。

鉴于肿瘤的复杂性、异质性和多表型,至今还没有一个真正意义上的肿瘤特异标志物。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的临床检测,降低了前列腺癌的死亡率,然而PSA的阳性和阴性预测值并不理想,可能导致前列腺癌患者被过度检测^[36],且PSA在非恶性的前列腺增生和前列腺炎也可升高。BRCA1/BRCA2是用作判断女性乳腺癌可能发生的一个重要指标^[9, 16, 65-69],然而,其也见于胃癌、胰腺癌等其他恶性肿瘤患者标本中^[65]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是一个分子量约68 ku,含有590个氨基酸残基的单链糖蛋白,AFP检测已在临床应用多年,是诊断HCC的重要指标^[70-72]。但是,AFP也广泛存在于恶性畸胎瘤、睾丸癌、卵巢癌、胃癌、肠癌、胰腺癌等患者标本中,甚至在一些非恶性肝病(肝炎、酒精肝等)中也被检出。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一个小分子蛋白质(~20 ku),用于结肠癌等消化道恶性肿瘤诊断和疗效监测的指标^[73-74],但是CEA在肠梗阻、胆道梗阻、肝硬化、胰腺炎、结肠息肉、溃疡性结肠炎等非恶性消化道病例中可呈升高。因此,目前临床常用的指标并不真正具有肿瘤特异性。

肿瘤细胞在形态学方面发生变化之前,其分子水平早已改变。无论何种肿瘤,它们的共同点是核浆比例失调和核仁肥大。肿瘤细胞的这些共同特征是病理学家用于肿瘤诊断的重要指标,迄今已沿用了100多年。既然不同的肿瘤具有共性,围绕肿瘤细胞的共同特征展开研究,为建立跨组织跨肿瘤的诊断方法提供了可能,通过从分子水平检测入手,从而建立起对不同肿瘤早期诊断和疗效观察的方法。BRF1和聚合酶III依赖基因正具有这些特点。BRF1表达多寡与疾病的关系近年来日渐被重视,有望成为不同肿瘤早期诊断的指标,这可能是攻克肿瘤难题的一个新的桥头堡。

药物诱导心肌肥厚促进了*Brfl*表达和它的靶基因转录。进一步的临床病例标本检测发现,心肌肥厚病例标本中的BRF1处于高水平状态。动物实验结果也证实,药物或手术诱导的心肌肥大小鼠模型的*Brfl*和它的靶基因转录水平均增加。这些研究结果为我们深入研究BRF1表达水平与心肌病的关系展示了一个新的领域。

BRF1及其靶基因是一类具有转化潜能的靶分子。抑制这些基因的转录和降低它们在细胞内的水

平与疾病的发生, 诊断和预后密切相关。BRF1 是一个关键的转录因子, 其本质是蛋白质, 在细胞内含量很低。如果留取标本未及时固定处理, 或尽管经过福尔马林浸泡, 其组织块的深层部分可能并未被彻底固定, 亦或石蜡块留存时间过长。这些因素都将导致蛋白质降解和变性, 从而降低了 BRF1 阳性检出率。由于免疫组化方法的灵敏度有限^[75], 可能低估了 BRF1 在人类疾病中的实际意义, 影响其进一步的开发、运用和推广。如果我们在展开研究的过程中克服了这些影响因素, 必将大大提高 BRF1 阳性检出率。鉴于 BRF1 过表达伴随着聚合酶 III 依赖基因 (tRNAs 和 5S rRNA) 转录上调, 通过检测 BRF1 异常表达和 tRNAs 和 5SrRNA 基因失调的组合, 建立高灵敏度的方法, 必将提高它们的阳性检出率, 成为不同肿瘤的早期检测、疗效和预后观察的重要指标。深入研究 *Brf1* 及其靶基因的异常表达及其机制, 探明它们的信号通路和特征, 有望揭开肿瘤研究领域的新篇章, 为开发新的肿瘤治疗药物提供理论基础和实践的可能。对 *Brf1* 及其靶基因的失调与人类两大疾病关系 (肿瘤和心肌病) 的深入研究, 在出现临床症状前进行分子水平检测将非常有益疾病的治疗和预防。开发抑制 *Brf1* 表达和聚合酶 III 依赖基因转录的特效抑制剂, 也将对这两类疾病进行早期治疗成为可能。

除以上介绍的癌症和心肌病外, 某些其他疾病也与 BRF1 高表达有关^[13-14]。尽管我们实验室在探索 BRF1、tRNAs 和 5S rRNA 异常表达在癌症和心肌病意义方面已经付出了巨大的努力和做了大量的前期研究, 但对于人类肿瘤的早期诊断和治疗以及心肌病的预防还需做更多的基础研究和临床工作。BRF1 是一个良好的潜在靶分子, 在解决人类重大疾病 (肿瘤和心肌病) 难题方面具有医学理论意义和广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Zhong S, Zhang C, Johnson D L. Epidermal growth factor enhances cellular TATA binding protein levels and induces RNA polymerase I- and III-dependent gene activity. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(12): 5119-5129
- [2] Zhang Q, Zhong Q, Evans A G, *et al.* Phosphorylation of histone H3 serine 28 modulates RNA polymerase III-dependent transcription. *Oncogene*, 2011, **30**(37): 3943-3952
- [3] Zhong S, Machida K, Tsukamoto H, *et al.* Alcohol induces RNA polymerase III-dependent transcription through c-Jun by co-regulating TATA-binding protein (TBP) and *Brf1* expression. *J Biol Chem*, 2011, **286**(4): 2393-2401
- [4] Zhang Q, Jin J, Zhong Q, *et al.* ER α mediates alcohol-induced deregulation of Pol III genes in breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 2013, **34**(1): 28-37
- [5] Zhong S, Fromm J, Johnson D L. TBP is differentially regulated by c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) and JNK2 through Elk-1, controlling c-Jun expression and cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(1): 54-64
- [6] Zhong S, Johnson D L. The JNKs differentially regulate RNA polymerase III transcription by coordinately modulating the expression of all TFIIB subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(31): 12682-12687
- [7] Johnson S A S, Dubeau L, Johnson D L. Enhanced RNA polymerase III-dependent transcription is required for oncogenic transformation. *J Biol Chem*, 2008, **283**(28): 19184-19191
- [8] Woiwode A, Johnson S A S, Zhong S, *et al.* PTEN represses RNA polymerase III-dependent transcription by targeting the TFIIB complex. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(12): 4204-4214
- [9] Zhong Q, Shi G, Zhang Y, *et al.* Alteration of *BRCA1* expression affects alcohol-induced transcription of RNA Pol III-dependent genes. *Gene*, 2015, **556**(1): 74-79
- [10] Johnson D L, Johnson S A S. RNA metabolism and oncogenesis. *Science*, 2008, **320**(5875): 461-462
- [11] Wang J, Chen Q, Wang X, *et al.* TFIIB-related factor 1 is a nucleolar protein that promotes RNA polymerase I-directed transcription and tumour cell growth. *Hum Mol Genet*, 2023, **32**(1): 104-121
- [12] Fairley J A, Mitchell L E, Berg T, *et al.* Direct regulation of tRNA and 5S rRNA gene transcription by Polo-like kinase 1. *Mol Cell*, 2012, **45**(4): 541-552
- [13] Zhao X, Lan Y, Miao J, *et al.* A novel BRF1 mutation in two middle-aged siblings with cerebellofaciodental syndrome. *Chin Med J*, 2022, **135**(19): 2375-2377
- [14] Yin H, Yu Y, Shen Y. Identification of novel variants in BRF1 gene from patient with developmental delay, hearing abnormality, and nervous system anomalies. *Int J Dev Neurosci*, 2024, **84**(7): 679-687
- [15] Lin M, Huang C, Ren W, *et al.* Mitogen- and stress-activated protein kinase 1 mediates alcohol-upregulated transcription of *Brf1* and tRNA genes to cause phenotypic alteration. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 2067959
- [16] Zhang Y, Wu H, Yang F, *et al.* Prognostic value of the expression of DNA repair-related biomarkers mediated by alcohol in gastric cancer patients. *Am J Pathol*, 2018, **188**(2): 367-377
- [17] Purohit V, Khalsa J, Serrano J. Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium. *Alcohol*, 2005, **35**(3): 155-160
- [18] Loveridge C J, Slater S, Campbell K J, *et al.* BRF1 accelerates prostate tumourigenesis and perturbs immune infiltration. *Oncogene*, 2020, **39**(8): 1797-1806
- [19] Cabarcas-Petroski S, Olshefsky G, Schramm L. BDP1 as a biomarker in serous ovarian cancer. *Cancer Med*, 2023, **12**(5): 1-10

- 6401-6418
- [20] Cabarcas-Petroski S, Schramm L. BDP1 alterations correlate with clinical outcomes in breast cancer. *Cancers*, 2022, **14**(7): 1658
- [21] Zheng L, Lin Y, Hong Z, *et al.* Significance and prospect of Brf1 overexpression. *Arch Pharm Pharma Sci*, 2023, **7**(1): 45-53
- [22] Konyon P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, **15**(11): 1295-1307
- [23] Lieber C S. Hepatic, metabolic, and nutritional disorders of alcoholism: from pathogenesis to therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2000, **37**(6): 551-584
- [24] Brar G, Greten T F, Graubard B I, *et al.* Hepatocellular carcinoma survival by etiology: a SEER-medicare database analysis. *Hepatol Commun*, 2020, **4**(10): 1541-1551
- [25] Zhong Q, Xi S, Liang J, *et al.* The significance of Brf1 overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, **7**(5): 6243-6254
- [26] Xu Y, Yu C, Zhang H, *et al.* Downregulation of Brf1 induces liver failure and inhibits hepatocellular carcinoma progression by promoting apoptosis. *J Cancer*, 2024, **15**(17): 5577-5593
- [27] McLean M H, El-Omar E M. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, **11**(11): 664-674
- [28] Šutić M, Vukić A, Baranašić J, *et al.* Diagnostic, predictive, and prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer (NSCLC) management. *J Pers Med*, 2021, **11**(11): 1102
- [29] Reguart N, Marin E, Remon J, *et al.* In search of the long-desired 'copernican therapeutic revolution' in small-cell lung cancer. *Drugs*, 2020, **80**(3): 241-262
- [30] Davidson M R, Gazdar A F, Clarke B E. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013, **5** (Suppl 5): S463-S478
- [31] Beasley M B. Immunohistochemistry of lung cancer biomarkers. *Adv Anat Pathol*, 2024, **31**(5): 333-343
- [32] Meynen J, Adriaensens P, Criel M, *et al.* Plasma metabolite profiling in the search for early-stage biomarkers for lung cancer: some important breakthroughs. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(9): 4690
- [33] Wu T, Zhang D, Lin M, *et al.* Exploring the role and mechanism of pAMPK α -mediated dysregulation of Brf1 and RNA pol III genes. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 5554932
- [34] Jeon S M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*, 2016, **48**(7): e245
- [35] Asif S, Teply B A. Biomarkers for treatment response in advanced prostate cancer. *Cancers*, 2021, **13**(22): 5723
- [36] Olson P, Wagner J. Established and emerging liquid biomarkers for prostate cancer detection: a review. *Urol Oncol*, 2025, **43**(1): 3-14
- [37] Sandhu S, Moore C M, Chiong E, *et al.* Prostate cancer. *Lancet*, 2021, **398**(10305): 1075-1090
- [38] Macke A J, Petrosyan A. Alcohol and prostate cancer: time to draw conclusions. *Biomolecules*, 2022, **12**(3): 375
- [39] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin*, 2020, **70**(1): 7-30
- [40] Fang Z, Yi Y, Shi G, *et al.* Role of Brf1 interaction with ER α , and significance of its overexpression, in human breast cancer. *Mol Oncol*, 2017, **11**(12): 1752-1767
- [41] Zhong Q, Shi G, Zhang Q, *et al.* Tamoxifen represses alcohol-induced transcription of RNA polymerase III-dependent genes in breast cancer cells. *Oncotarget*, 2014, **5**(23): 12410-12417
- [42] Torre LA, Bray F, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, **65**(2): 87-108
- [43] Arnold M, Sierra M S, Laversanne M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 2017, **66** (4): 683-691
- [44] Ettrich T J, Seufferlein T. Systemic therapy for metastatic pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, **22**(11): 106
- [45] Bagante F, Spolverato G, Cucchetti A, *et al.* Defining when to offer operative treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma: a regret-based decision curves analysis. *Surgery*, 2016, **160**(1): 106-117
- [46] Farges O, Fuks D, Boleslawski E, *et al.* Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Ann Surg*, 2011, **254**(5): 824-829; discussion 830
- [47] Huang S, Li J, Li Q, *et al.* Cardiomyopathy: pathogenesis and therapeutic interventions. *MedComm*, 2024, **5**(11): e772
- [48] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*, 2018, **15**(7): 387-407
- [49] Voelkel N F, Quaife R A, Leinwand L A, *et al.* Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 2006, **114**(17): 1883-1891
- [50] Goodfellow S J, Innes F, Derblay L E, *et al.* Regulation of RNA polymerase III transcription during hypertrophic growth. *EMBO J*, 2006, **25**(7): 1522-1533
- [51] Sun Y, Chen C, Xue R, *et al.* Maf1 ameliorates cardiac hypertrophy by inhibiting RNA polymerase III through ERK1/2. *Theranostics*, 2019, **9**(24): 7268-7281
- [52] Choi S, An J Y. Multiomics in cancer biomarker discovery and cancer subtyping. *Adv Clin Chem*, 2025, **124**: 161-195
- [53] Sherif Z A, Ogunwobi O O, Resson H W. Mechanisms and technologies in cancer epigenetics. *Front Oncol*, 2024, **14**: 1513654
- [54] Ronemus M, Bradford D, Laster Z, *et al.* Exploring genome-transcriptome correlations in cancer. *Biochem Soc Trans*, 2025, **53** (1): BST20240108
- [55] Costantini S. Special issue "cancer biomarker: current status and future perspectives". *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(5): 2164
- [56] Grenville Z S, Noor U, Rinaldi S, *et al.* Perturbations in the blood metabolome up to a decade before prostate cancer diagnosis in 4387 matched case-control sets from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2025, **156** (5): 943-952
- [57] Lal J C, Fang M Z, Hussain M, *et al.* Discovery of plasma proteins and metabolites associated with left ventricular cardiac dysfunction in pan-cancer patients. *Cardiooncology*, 2025, **11**

- (1): 17
- [58] Stefanos N M, Cunha-Silva M E, de Oliveira Silva L, *et al.* Circulating biomarkers for diagnosis and response to therapies in cancer patients. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2025, 391: 1-41
- [59] Liu Y, Hatano K, Nonomura N. Liquid biomarkers in prostate cancer diagnosis: current status and emerging prospects. *World J Mens Health*, 2025, 43(1): 8-27
- [60] Pandey S, Yadav P. Liquid biopsy in cancer management: Integrating diagnostics and clinical applications. *Pract Lab Med*, 2025, 43: e00446
- [61] Passaro A, Al Bakir M, Hamilton E G, *et al.* Cancer biomarkers: emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*, 2024, 187(7): 1617-1635
- [62] Smith-Byrne K, Hedman Å, Dimitriou M, *et al.* Identifying therapeutic targets for cancer among 2074 circulating proteins and risk of nine cancers. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3621
- [63] Bandu R, Oh J W, Kim K P. Extracellular vesicle proteins as breast cancer biomarkers: mass spectrometry-based analysis. *Proteomics*, 2024, 24(11): e2300062
- [64] Ochiya T, Hashimoto K, Shimomura A. Prospects for liquid biopsy using microRNA and extracellular vesicles in breast cancer. *Breast Cancer*, 2025, 32(1): 10-15
- [65] Brozos-Vázquez E, Toledano-Fonseca M, Costa-Fraga N, *et al.* Pancreatic cancer biomarkers: a pathway to advance in personalized treatment selection. *Cancer Treat Rev*, 2024, 125: 102719
- [66] Casaubon J T, Kashyap S, Regan J P. BRCA1 and BRCA2 Mutations[EB/OL]. Treasure Island (FL): Stat Pearls, 2023[2023-07-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>
- [67] Khalizieva A, Moser S C, Bouwman P, *et al.* BRCA1 and BRCA2: from cancer susceptibility to synthetic lethality. *Genes Dev*, 2025, 39(1/2): 86-108
- [68] Limijadi E K S, Muniroh M, Prajoko Y W, *et al.* The role of germline BRCA1 & BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0299276
- [69] Zannini G, Facchini G, De Sio M, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutations testing in prostate cancer: detection in formalin fixed paraffin embedded (FFPE) and blood samples. *Pathol Res Pract*, 2025, 266: 155803
- [70] Mi K, Ye T, Zhu L, *et al.* Risk-stratified hepatocellular carcinoma surveillance in non-cirrhotic patients with MASLD. *Gastroenterol Rep*, 2025, 13: goaf018
- [71] Ferenczi Á, Kuthi L, Sejben A. Gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation. *Pathobiology*, 2025, 92(3): 169-179
- [72] Chen S C, Ho H L, Liu C A, *et al.* PIVKA-II as a surrogate biomarker for therapeutic response in Non-AFP-secreting hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 199
- [73] Kankanala V L, Zubair M, Mukkamalla S K. Carcinoembryonic Antigen[EB/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2024[2024-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578172/>
- [74] Tong G, Li H, Shen Y, *et al.* The combined evaluation of preoperative serum CEA and postoperative tissue CEA as a prognostic factor in stages 0-IV colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Front Med*, 2024, 11: 1447041
- [75] Cho Y, Ahn S, Kim K M. PD-L1 as a biomarker in gastric cancer immunotherapy. *J Gastric Cancer*, 2025, 25(1): 177-191

The Relationship of Transcription Factor BRF1 Expression to Tumor and Cardiomyopathy*

ZHENG Li-Ling^{1)**}, LIN Yong-Luan^{2,4)}, CHEN Mei-Ling¹⁾, ZHONG Zheng-Yan^{1,3)},
ZHONG Shuping^{1,4)**}

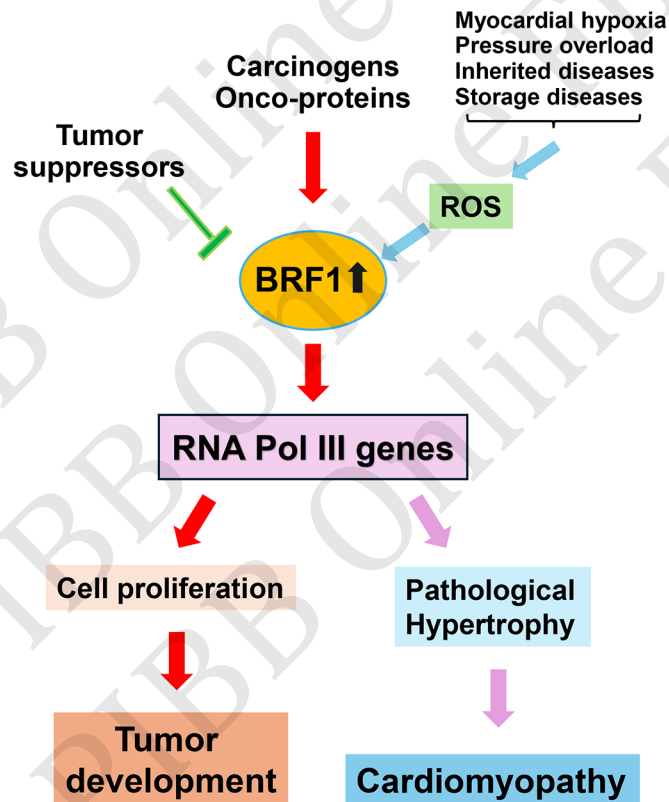
¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, First Hospital of Quanzhou Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China;

²⁾Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Shantou University Medical College, Shantou 515000, China;

³⁾Medical School, University of Electronic Sciences and Technology, Chengdu 610099, China;

⁴⁾Keck School of Medicine, University of Southern California, CA 90033, USA)

Graphical abstract



Abstract TFIIB-related factor 1 (BRF1) is an important transcription factor. It specifically regulates the transcription of RNA polymerase III-dependent genes (RNA Pol III genes). The products of these genes are some small non-coding RNAs, including transfer RNAs (tRNAs) and 5S ribosomal RNAs (5S rRNA). The transcription levels of tRNAs and 5S rRNA vary with changes in intracellular BRF1 amounts. tRNAs and 5S rRNA play a crucial role in determining protein synthesis. Studies have demonstrated that dysregulation of tRNAs and 5S rRNA is closely related to cell growth, proliferation, transformation, and even tumorigenesis. BRF1 is a key factor determining the generation of tRNAs and 5S rRNA. Increasing BRF1 expression enhances cell proliferation and transformation, promoting tumor development. In contrast, repressing BRF1 activity decreases the rates of cell proliferation and transformation, and inhibits tumor growth. High levels of BRF1 are found in the samples of

patients suffering from hepatocellular carcinoma, breast cancer, gastric carcinoma, lung cancer, prostate carcinoma, and other cancers. It indicates that high levels of BRF1 are closely related to the occurrence of human cancer and may be a common landmark of tumors. But there is discrepancy in the regulatory mechanisms and signaling pathways of BRF1 overexpression in different cancers. In general, high levels of BRF1 in patients suffering from cancer show short survival period and poor prognosis. However, there is one exception, namely breast cancer. Approximate 80% of cases of breast cancer are estrogen receptor-positive (ER+) and 20% are ER-. The cases with high levels of BRF1 reveal longer survival period and better prognosis after they accepted the hormone treatment by Tamoxifen (Tam), compared to the cases with low level BRF1. It seems like a contradiction. Most of the cases with high levels of BRF1 belong to ER+ status. Tam has been used to treat ER+ cases of breast cancer after diagnosis and surgery. Thus, hormone therapy, such as Tam, is more effective on these patients. This is because, on one hand, that Tam competes with E2 (17 β -estradiol) to bind to estrogen receptor α (ER α), but does not dissociate to occupy the receptors, blocking E2 binding to this receptor and inhibiting its biological effects. On other hand, Tam can inhibit the expression of BRF1, leading to a decline of intracellular BRF1 levels. Therefore, the actual levels of BRF1 are lower in the patients with ER+ breast cancer. It appears the prognosis of the BRF1 high expression cases better than that of the low. Myocardial hypertrophy manifests magnification of cardiomyocyte volume rather than number increasing in the postnatal heart. Myocardial hypertrophy is a critical risk factor underlying cardiovascular diseases. No matter how myocardial hypertrophy occur, it will ultimately lead to myocardial dysfunction and heart failure. Hypertrophic growth of cardiomyocytes requires a large amount of protein synthesis to meet its needs of cardiomyocyte growth. Animal models and cell experiments have shown that myocardial hypertrophy stimulates a significant increase in BRF1 expression and transcription of tRNAs and 5S rRNA. Interestingly, elevated levels of BRF1 are found in the myocardium tissues of patients with myocardial hypertrophy. These studies demonstrate that BRF1 indeed plays a critical role in myocardial hypertrophy. In summary, high levels of BRF1 are found in patients suffering from different cancers and myocardial hypertrophy. It implies that BRF1 is a promising biological target of cancer and cardiomyopathy. BRF1 is expected to become a common biomarker for early diagnosis and prognostic observation of different human cancers. It is also an important biomarker for the diagnosis and treatment of cardiomyopathy. BRF1 not only holds an important position in the field of basic medical research but also has great prospects for translational medicine. In the present article, we summarize the progress on studies of BRF1 expressions in cancer and cardiomyopathy, proposes future research directions. It is a new research area. Here, we emphasize the significance of BRF overexpression in the two huge diseases of human, cancer and cardiomyopathy to raise people's attention to this field.

Key words BRF1, Pol III genes, tumors, hypertrophic cardiomyopathy, biological targets

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0262

CSTR: 32369.14.pibb.20250262

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81872234), Natural Science Foundation of Fujian Province (2023J011797), Fujian Provincial Science and Technology Innovation Fund (2024CXB014, 2020Y9048), Quanzhou High-Level Talent Project (2024QZC013YR), and the National Institutes of Health, USA (AA017288, AA021114, AA023247, AA024169).

** Corresponding author.

ZHENG Li-Ling. Tel: 86-595-22277417, E-mail: zll@fjmu.edu.cn

ZHONG Shuping. Tel: 1-626-628-7693, Email: szhong@usc.edu

Received: May 28, 2025 Accepted: July 17, 2025