

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.21.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 21-0058-06

综述

ATF4作用机制与相关疾病的研究进展*

任梓瑞¹, 鲍计章², 李洋¹

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;
2. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘要: 激活转录因子4(ATF4)是激活转录因子中的一种基因,其功能多样,作用范围广,参与作用多种生物学过程。该文介绍ATF4在生理机制、疾病发展过程及治疗靶点中相关功能的研究进展,为其在心脑血管疾病、肿瘤、血液系统疾病中的应用提供理论支持及新思路。

关键词: 激活转录因子4; 心脑血管疾病; 肿瘤微环境; 血液系统疾病

中图分类号: R45

文献标识码: A

Research progress of ATF4 gene*

Ren Zi-rui¹, Bao Ji-zhang², Li Yang¹

(1. Yueyang Hospital of integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437, China; 2. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071, China)

Abstract: Activating transcription factor 4 (ATF4) is one of the genes that activate transcription factors. It has diverse functions and a wide range of functions. Multiple biological processes have to be involved with ATF4. This paper presents the progress of research on the functions of ATF4 in physiological mechanisms, disease development processes and therapeutic targets. It is expected to provide theoretical support and new ideas for the application of this gene in cardiovascular and cerebrovascular diseases, tumors, and hematologic diseases.

Keywords: activating transcription factor 4; cardiovascular and cerebrovascular diseases; tumor microenvironment; hematological disorders

激活转录因子(activating transcription factor, ATF)同属于一个转录因子家族。ATF家族的每个成员都可以与相同的DNA序列结合,具有相似的DNA结合主链,并且根据不同的基因进行编码^[1]。研究人员从小鼠中分离到与人ATF4同源的核苷酸序列,以F9胚胎癌细胞为载体,以pcDPolBN为载体构建互补DNA(complementary deoxyribose nucleic

acid, cDNA)文库^[2]。ATF4在多种细胞与组织中有着广泛的表达,在内质网应激、细胞自噬及炎症反应和蛋白质合成的转录和翻译中有着不可或缺的作用。本文通过文献评估ATF4在人体生理和病理机制中的功能和作用,旨在更好地了解其作用机制,以期对相关疾病的治疗提供新的途径。

收稿日期: 2023-02-03

* 基金项目: 上海市科技计划项目(No:22Y11921100);上海市中医医院未来计划(2021年)传承人才项目(No:WLJH2021ZY-MZY033);上海中医药大学高峰高原学科(临床人才专项)项目;上海市中医医院未来计划(No:WL-XJRY-2021004K);中国民族医药学会科研项目(No:2020ZY366-440401)。

[通信作者] 鲍计章, E-mail: baojizhang@shutcm.edu.cn; Tel: 13764182916

1 ATF4 的分子学特征与作用机制

1.1 ATF4 的分子学特征

人类的 ATF4 基因, 又称为环磷腺苷效应元件结合蛋白 2 (cAMP-response element binding protein 2, CREB2) 及 TAX 应答增强子元件结合蛋白 67 (TAX-responsive enhancer element binding protein, TAXREB67), 该基因位于 22 号染色体的细胞遗传学带 22q13.1, 位于 38,241,069–38,243,191 碱基对, 基因组大小为 2 122 bp。ATF4 蛋白由 351 个氨基酸残基组成。该蛋白被构造成几个结构域/基序, 这些结构域/基序对 ATF4 同源/异质二聚体、DNA 结合及在蛋白质稳定水平上调控 ATF4 至关重要^[3]。ATF4 参与免疫调节, 血管生成, 细胞自噬, 综合应激反应, 氨基酸代谢、分化、转移, 以及抗氧化应激等过程。

1.2 ATF4 与内质网应激

ATF4 可被激活以响应包括内质网应激在内的多种细胞应激信号, ATF4 主要通过内质网应激介导的未折叠蛋白反应途径对免疫细胞做出反应。内质网是负责生物合成、膜结合蛋白折叠和修饰, 以及分泌蛋白的细胞器。不同的生理需求可能使蛋白质折叠不当, 进而内质网腔内未折叠或错误折叠的蛋白质累积, 引发内质网应激并形成未折叠蛋白反应。未折叠蛋白反应有两个适应性阶段, 是通过提供伴侣蛋白来适当折叠蛋白质或通过减少蛋白质的整体生成来减少累积蛋白质的负担^[4]。根据不同环境, ATF4 可以控制氨基酸的运输和代谢、氧化应激保护, 以及蛋白质稳态等相关基因的表达^[5]。

1.3 ATF4 与免疫调节

1.3.1 ATF4 调节 T 细胞免疫 ATF4 是由细胞外氧化环境诱导的, 因此可以靶向控制代谢通量的基因编码蛋白网络, 其合成代谢增强导致氨基酸和蛋白质合成的整体增加, 促进 T 细胞在应激反应下增殖^[6]。ATF4 已被进一步证明在缺氧或氨基酸缺乏的环境下, 通过上调糖酵解途径所需的基因参与分解代谢, 以及通过增强谷氨酰胺水解促进前变性通量来促进 T 细胞增长^[7]。

1.3.2 ATF4 调节 B 细胞免疫 B 细胞正常发育和成熟过程中的失调涉及不同种类的异常, 从免疫缺陷、自身免疫到血液系统恶性肿瘤, 其中一些

是与 ATF4 通路相互作用的结果。B 细胞受体是表达于 B 细胞表面的免疫球蛋白, B 细胞通过 B 细胞受体识别抗原、接受抗原刺激、启动体液免疫应答。研究发现, B 细胞受体信号通路能通过抑制上游免疫球蛋白结合蛋白 (binding protein, Bip) 和 ATF4 的表达, 从而激活 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT-enhancer binding protein homologous protein, CHOP), 促进 BCR 介导的 γ 疱疹病毒 68 (murine herpesvirus 68, MHV68) 的裂解复制^[8]。通过敲除 Bip, B 细胞受体介导的 CHOP 敲除细胞中 MHV68 溶解基因的表达得以幸存, 而 ATF4 的异位表达能阻断这一过程。此外, ATF4 抑制 MHV68 裂解调节转录激活子复制和转录激活子 (replication and transcription activator, RTA) 的启动子活性, 表明 B 细胞受体信号通路与内质网应激介导的未折叠蛋白反应之间存在复杂的关系, 从而调控 γ 疱疹病毒感染周期^[8]。

1.3.3 ATF4 与巨噬细胞 巨噬细胞起源于血液单核细胞, 参与病原体的检测和吞噬, 抗原提呈到 T 细胞, 并通过释放各种细胞因子启动炎症反应。巨噬细胞是天然免疫系统的效应细胞, 其吞噬细菌并分泌促炎和抗菌介质。此外, 巨噬细胞通过吞噬并降解死亡细胞、碎片、肿瘤细胞和外来物质, 在消除病变和受损细胞方面发挥重要作用^[9]。在缺氧或内质网应激等细胞压力条件下, 巨噬细胞可以接收环境线索。研究发现, 内质网应激信号通常会触发 ATF4 通路, 并与巨噬细胞相关的多个因子相互作用而改变其可塑性^[10]。人 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor 78, GRP78) 可通过 ATF4 调节饮食诱导肥胖的巨噬细胞功能和胰岛素抵抗。在 GRP78 缺陷小鼠中, ATF4 mRNA 高表达会激活适应性未折叠蛋白反应, 导致巨噬细胞中白细胞介素-6 的表达增加, 使其极化到 M2 状态^[11]。因此, ATF4 具有影响巨噬细胞极化的整体能力, 并能诱导巨噬细胞发生各种表型变化, 从而反映疾病进展过程。

1.4 ATF4 与血管生成

血管生成是由已存在的血管在多种促血管生长因子的共同作用下产生新血管的过程, 分为生理性血管和病理性血管生成。病理性血管生成除受血管内皮生长因子调控外, 还与许多炎症因子、

黏附分子、基质金属蛋白酶等相关^[12]。肿瘤中的病理血管生成不仅为肿瘤细胞生长提供养分和血供,还可促使肿瘤细胞向远端组织和器官转移。内质网应激引起的血管生成主要通过激活内质网上的3个效应器:X-盒结合蛋白-1s(X-box binding protein, XBP-1s)、ATF4和剪切后的ATF6,这3种效应器可作用于下游促血管生成因子(如血管内皮生长因子、白细胞介素-6、白细胞介素-8等),从而促进内皮细胞的增殖和血管生成^[13]。

1.5 ATF4与细胞自噬

自噬是一种细胞内循环过程,在饥饿或其他形式的压力下维持基本水平的代谢产物和生物合成中间体,是癌症细胞代谢适应的重要机制。自噬经常被描述为一把双刃剑,不仅可以阻止癌症的发生和进展,还可以加速癌症的恶化^[14]。有研究发现由于化合物洛哌酰胺在多形性胶质母细胞瘤细胞系MZ-54中诱导ATF4上调,最终导致自噬和网状吞噬,并且评估了ATF4是否在功能上也需要洛哌酰胺诱导的网状吞噬;此研究在野生型MZ-54细胞中定量洛哌酰胺诱导的网状吞噬流量,并与敲除ATF4细胞的流量进行比较,发现洛哌酰胺处理后敲除ATF4的细胞中每个细胞阳性点数未见明显增加,说明洛哌酰胺处理后网状吞噬通量的增加确实需要ATF4的参与;除了触发洛哌酰胺诱导的自噬和细胞自噬死亡外,ATF4对洛哌酰胺诱导的网状吞噬也是必需的^[15]。这些研究结果突出了ATF4在洛哌酰胺诱导的内质网应激、网状吞噬和细胞自噬死亡反应中的关键作用,并建立了内质网应激和网状吞噬之间的一种新的机制联系,可能对药物诱导的内质网应激的其他模型产生影响。

2 ATF4与疾病

2.1 ATF4与眼科疾病

ATF4表达上调可引起炎症因子表达上调、激活内质网凋亡相关通路及细胞凋亡,对眼压升高有一定作用。慢性内质网应激诱导的ATF4-促凋亡因子C/EBP同源蛋白-生长阻滞和DNA损伤诱导蛋白(activating transcription factor 4-C/EBP homologous protein-growth arrest, DNA damage-34, ATF4-CHOP-GADD34)通路在人和小鼠青光眼的记忆T细胞中被激活;ATF4在记忆T细胞的表达异常升高可以影

响蛋白质合成和增加内质网受体蛋白负荷,致使记忆T细胞功能障碍和细胞死亡,这些事件导致眼压升高、产生青光神经退行性变^[16]。ATF4与CHOP之间的交互作用对提高眼压至关重要,ATF4是CHOP的诱导因子,可以通过激活CHOP引起细胞凋亡,从而导致眼压升高。值得注意的是,遗传缺失或药物抑制ATF4-CHOP-GADD34通路可以通过影响记忆T细胞的蛋白质合成和降低内质网受体蛋白负荷来防止记忆T细胞死亡^[17]。

2.2 ATF4与骨骼肌肉疾病

多种形式的肌肉萎缩离不开ATF4的作用。ATF4是一种应激诱导的碱性亮氨酸拉链(basic region-leucine zipper, bZIP)转录因子亚基,有助于介导哺乳动物细胞中广泛的应激反应。在衰老、禁食或肢体固定等多种应激条件下,骨骼肌纤维中的ATF4表达上调可以引起肌肉纤维的萎缩。通过激活肌肉纤维中的特定基因,ATF4有助于许多mRNA的表达,其中包括至少2个编码肌纤维萎缩介质的mRNA,如生长停滞与DNA损伤诱导蛋白(growth arrest and DNA-damage-inducible protein 45 alpha, GADD45a)和P21基因。其中,GADD45a可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶激酶4(mitogen-activated protein kinase kinase 4, MEKK4)导致肌纤维萎缩。P21基因则通过降低精胺氧化酶的表达而导致肌肉萎缩^[18]。

2.3 ATF4与脑血管疾病

HADLEY等^[19]研究发现,在全脑缺血10 min时,有不同的内质网应激反应;再灌注3 h后,海马体CA3区耐受内质网应激蛋白磷酸化真核启动因子2 α (phospho eukaryotic initiation factor 2 α , P-eIF2 α)和ATF4显著降低;在全脑缺血后,CA1区神经元中ATF4和CHOP水平升高,会促进细胞凋亡;同时,ATF4基因也与阿尔茨海默病有着密不可分的关系。在氨基酸剥夺过程中,人胚胎肾细胞293(human embryonic kidney 293, HEK293)的早老素1基因(Presenilin 1, PS1)、蛋白质 nicastrin(nicastrin, NCT)和早老素增强因子2(presenilin enhancer 2, Pen2)的转录本都增加了,有证据表明这些增加是依赖于ATF4的,因为ATF4的敲除逆转了上述成分的升高;同时,ATF4可以特异性结合PS1调控区,这表明其在 γ -分泌酶复合体活性调控中也发挥重

要作用^[20]。

2.4 ATF4 与肿瘤

研究发现, ATF4 可以抑制癌基因诱导的衰老。在葡萄糖和氨基酸缺乏、缺氧、酸中毒等微环境下, ATF4 通过转录参与氧化还原稳态、自噬和血管生成的基因来促进细胞的存活, 进一步表明了 ATF4 在维持氨基酸摄取和生物合成等代谢稳态中的重要作用^[21]。TAMEIRE 等^[22]的研究揭示了 ATF4 在原癌基因 MYC 激活后的生存中的重要作用, MYC 通过激活 RNA 一般控制非抑制蛋白 2 (general control nonderepressible 2, GCN2) 激酶上调 ATF4; 随后, ATF4 占据 30 多个 MYC 靶基因的启动子区域, 主要是调控氨基酸和蛋白质合成的基因, 包括 1 个翻译的负调控因子——真核翻译起始基因 (4E-binding protein 1, 4E-BP1); ATF4 的急性缺失不仅显著延迟了 MYC 驱动的肿瘤进展, 而且提高了小鼠模型的生存率。这证实 ATF4 起着 MYC 活性的细胞变阻器的作用。

2.5 ATF4 与血液系统疾病

急性髓系白血病是一种常见的急性白血病, 生存期短, 预后较差。急性髓系白血病起源于造血干细胞的异常改变, 导致髓系分化受阻, 造血功能受到抑制^[23]。Fms 样的酪氨酸激酶 3 (Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3) 作为一种主要由造血祖细胞表达的酪氨酸激酶受体, 在造血系统的正常发育中发挥着关键作用。FLT3 突变主要有两种类型: 内部串联复制 (FLT3 internal tandem duplication, FLT3-ITD) 和点突变 (FLT3 point mutation in the activation loop, FLT3-TKD)。研究发现 ATF4 是 FLT3-ITD 信号的早期靶点, 介导了 FLT3-ITD 下游的自噬。FLT3 突变在急性髓系白血病中很常见, FLT3-ITD 占急性髓系白血病的 25%, 且与大多不良预后相关。ATF4 是 FLT3-ITD 诱导的自噬的重要因素, ATF4 细胞水平高度依赖于 FLT3-ITD 活性。与自噬抑制相似, 下调 ATF4 表达可以抑制急性髓系白血病细胞增殖^[24]。这 2 种类型的 FLT3 突变都会导致 FLT3 受体在不依赖配体的情况下, 持续自身磷酸化, 过度激活 FLT3 激酶活性及其下游通路, 使急性髓系白血病细胞过度增殖及分化受阻, 因此, 急性髓系白血病患者造血系统恶性负荷高, 临床预后差^[25]。1 号染色体基因 (jun proto-oncogene,

JUN) 在急性髓系白血病的多个遗传亚型中经常过表达, 研究发现 JUN 可以被丝裂原激活细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 信号通路激活, 结合几个关键未折叠蛋白反应效应子的启动子, 如 XBP1 和 ATF4, 激活其转录, 使急性髓系白血病细胞适应内质网应激; 此外, 抑制 XBP1 或 ATF4 会导致体内广泛的急性髓系白血病细胞凋亡, 并显著延长疾病的发病时间^[26]。P53 是一种肿瘤抑制蛋白, 参与调节广泛的信号通路。P53 在细胞中的作用是由氧化应激的类型、强度和持续时间决定的^[27]。选择性多巴胺受体 D2 抑制剂 ONC201 是一类可以激活 P53 无关细胞凋亡的小分子, 具有良好的安全性并能导致急性髓系白血病干细胞和祖细胞凋亡, 能在保留正常骨髓细胞的情况下阻断白血病干细胞在小鼠体内的植入, 急性髓系白血病细胞中 ONC201 对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin 1, mTORC1) 的抑制依赖于 ATF4 的诱导; ONC201 引起的基因表达变化类似于未折叠蛋白反应和综合应激反应引起的基因表达变化, 后者通过增加真核启动因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 的磷酸化水平来增加 ATF4 的翻译; 然而, 与未折叠蛋白反应和综合应激反应不同, 经 ONC201 处理的造血细胞中 ATF4 表达的升高促进了细胞凋亡, 并且不依赖于 eIF2 α 磷酸化的升高^[28]。此前, ZHAO 等^[29]已经确定了 ATF4 是内外调控胎儿肝脏造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 广泛扩张的关键分子; 在胎儿肝脏发育过程中, ATF4 对 HSC 的功能扩张和再生效率有关键作用, 其通过上调微环境中血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like 3, ANGPTL3) 等细胞因子的转录来实现其作用。本课题组通过血小板测序技术检测发现, 老年急性髓系白血病患者和年轻患者的血小板基因转录谱明显不同, 统计分析显示内质网及其通路的蛋白质加工下调与老年人免疫相关; 进一步确认参与自然免疫和代谢的癌症途径和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径的基因在老年患者中显著下调; 据此, 可以认为 ATF4 是指导老年急性髓系白血病治疗策略的重要生物标志物^[30]。有研究也表明 ATF4 是急性髓系白血病细胞代谢的关键上游调节因子; ATF4 作为一

个上游调节器,能促进急性髓系白血病的代谢重编程,特别是对氨基酸的合成和分解,换言之,ATF4参与了急性髓系白血病的代谢重编程,抑制ATF4会进一步减弱急性髓系白血病细胞的生长^[31]。

3 结论与展望

综上所述,ATF4是细胞应激调控的关键基因,参与抗氧化反应、免疫调节、自噬、血管生成。各项研究表明ATF4在多种疾病中表达异常,并且与主要信号通路、免疫细胞及分子相关机制关系密切。然而,目前ATF4在血液系统疾病中的具体作用和机制有待进一步明确,需要更加深入探究ATF4对急性髓系白血病发病作用的机制,为白血病的治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] HAI T W, LIU F, COUKOS W J, et al. Transcription factor ATF cDNA clones: an extensive family of leucine zipper proteins able to selectively form DNA-binding heterodimers[J]. *Genes Dev*, 1989, 3(12B): 2083-2090.
- [2] MIELNICKI L M, PRUITT S C. Isolation and nucleotide sequence of a murine cDNA homologous to human activating transcription factor 4[J]. *Nucleic Acids Res*, 1991, 19(22): 6332.
- [3] AMERI K, HARRIS A L. Activating transcription factor 4[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(1): 14-21.
- [4] RYOO H D, VASUDEVAN D. Two distinct nodes of translational inhibition in the integrated stress response[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(11): 539-545.
- [5] XU D D, DAI W W, KUTZLER L, et al. ATF4-mediated upregulation of REDD1 and sestrin2 suppresses mTORC1 activity during prolonged leucine deprivation[J]. *J Nutr*, 2020, 150(5): 1022-1030.
- [6] KROKOWSKI D, HAN J, SAIKIA M, et al. A self-defeating anabolic program leads to β -cell apoptosis in endoplasmic reticulum stress-induced diabetes via regulation of amino acid flux[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17202-17213.
- [7] YANG X, XIA R, YUE C H, et al. ATF4 regulates CD4⁺ T cell immune responses through metabolic reprogramming[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(6): 1754-1766.
- [8] ZHOU X C, DONG S H, LIU Z S, et al. Regulation of gammaherpesvirus lytic replication by endoplasmic reticulum stress-induced transcription factors ATF4 and CHOP[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(8): 2801-2814.
- [9] HIRAYAMA D, IIDA T, NAKASE H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 92.
- [10] PRATAP U P, VADLAMUDI R K. PERK promotes immunosuppressive M2 macrophage phenotype by metabolic reprogramming and epigenetic modifications through the PERK-ATF4-PSAT1 axis[J]. *Immunometabolism*, 2022, 4(3): e00007.
- [11] KIM J H, LEE E, FRIEDLINE R H, et al. Endoplasmic reticulum chaperone GRP78 regulates macrophage function and insulin resistance in diet-induced obesity[J]. *FASEB J*, 2018, 32(4): 2292-2304.
- [12] 蔡佳伦,刘双全.内质网应激与病理性血管生成相关疾病[J].*中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(4): 342-348.
- [13] 吴佩涛,丁凡,欧阳伟,等.血管内皮生长因子、单核细胞趋化蛋白1、分化抑制因子1在脑胶质瘤中的表达及与血管生成的相关性分析[J].*中国现代医学杂志*, 2022, 32(18): 90-94.
- [14] GOLDSMITH J, LEVINE B, DEBNATH J. Autophagy and cancer metabolism[J]. *Methods Enzymol*, 2014, 542: 25-57.
- [15] ZIELKE S, KARDO S, ZEIN L, et al. ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2432-2448.
- [16] MORIGUCHI M, WATANABE T, FUJIMURO M. Capsaicin induces ATF4 translation with upregulation of CHOP, GADD34 and PUMA[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1428-1432.
- [17] 薛然,李晶明,陈果,等.活化转录因子4激活致小鼠小梁网炎症及细胞凋亡[J].*中山大学学报(医学科学版)*, 2018, 39(4): 493-500.
- [18] ADAMS C M, EBERT S M, DYLE M C. Role of ATF4 in skeletal muscle atrophy[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(3): 164-168.
- [19] HADLEY G, NEUHAUS A A, COUCH Y, et al. The role of the endoplasmic reticulum stress response following cerebral ischemia[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(4): 379-390.
- [20] WEI N, ZHU L Q, LIU D. ATF4: a novel potential therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1765-1770.
- [21] SINGLETON D C, HARRIS A L. Targeting the ATF4 pathway in cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(12): 1189-1202.
- [22] TAMEIRE F, VERGINADIS I I, LELI N M, et al. ATF4 couples MYC-dependent translational activity to bioenergetic demands during tumour progression[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(7): 889-899.
- [23] 王小蕊,李文倩,杨红艳.维奈克拉联合小剂量阿柔比星、阿糖胞苷方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J].*中国现代医学杂志*, 2022, 32(16): 74-78.
- [24] HEYDT Q, LARRUE C, SALAND E, et al. Oncogenic FLT3-ITD supports autophagy via ATF4 in acute myeloid leukemia[J]. *Oncogene*, 2018, 37(6): 787-797.
- [25] KENNEDY V E, SMITH C C. *FLT3* mutations in acute myeloid leukemia: key concepts and emerging controversies[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 612880.

- [26] ZHOU C, MARTINEZ E, DI MARCANTONIO D, et al. JUN is a key transcriptional regulator of the unfolded protein response in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(5): 1196-1205.
- [27] BEYFUSS K, HOOD D A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle[J]. *Redox Rep*, 2018, 23(1): 100-117.
- [28] ISHIZAWA J, KOJIMA K, CHACHAD D, et al. ATF4 induction through an atypical integrated stress response to ONC201 triggers p53-independent apoptosis in hematological malignancies[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(415): ra17.
- [29] ZHAO Y Z, ZHOU J, LIU D, et al. ATF4 plays a pivotal role in the development of functional hematopoietic stem cells in mouse fetal liver[J]. *Blood*, 2015, 126(21): 2383-2391.
- [30] BAO J Z, ZHAO X H, LU J H, et al. Platelet transcriptome profiles provide potential therapeutic targets for elderly acute myelocytic leukemia patients[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 388.
- [31] HUHN J, MARTINEZ E, KANEFSKY J, et al. Identification of ATF4 as a key upstream regulator of acute myeloid leukemia cell metabolism[J]. *Blood*, 2022, 140: 11838.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 任梓瑞, 鲍计章, 李洋. ATF4 作用机制与相关疾病的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 58-63.

Cite this article as: REN Z R, BAO J Z, LI Y. Research progress of ATF4 gene[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(21): 58-63.