

25 Liu W, Zhang Z, Zhang Y, et al. HMGB1-mediated autophagy modulates sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin via MEK/ERK signaling pathway [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16 (4):511 – 517.

26 Zhang JW, Zhang SS, Song JR, et al. Autophagy inhibition switches low-dose camptothecin-induced premature senescence to apoptosis in human colorectal cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(3):265 – 275.

27 Schonewolf CA, Mehta M, Schiff D. Autophagy inhibition by chloroquine sensitizes HT-29 colorectal cancer cells to concurrent chemoradiation[J]. World J Gastrointest Oncol, 2014, 6(3):74 – 82.

28 Wei MF, Chen MW, Chen KC, et al. Autophagy promotes resistance to photodynamic therapy-induced apoptosis selectively in colorectal cancer stem-like cells[J]. Autophagy, 2014, 10(7):1179 – 1192.

29 Carew JS, Medina EC, Esquivel JA. Autophagy inhibition enhances vorinostat-induced apoptosis via ubiquitinated protein accumulation [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(10):2448 – 2459.

30 Min H, Xu M, Chen ZR, et al. Bortezomib induces protective autophagy through AMP-activated protein kinase activation in cultured pancreatic and colorectal cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(1):167 – 176.

[收稿日期 2017 – 08 – 14][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

STAT1 表达与乳腺癌相关性的研究进展

李杰华, 宋晓薇, 韦田福(综述), 张晓东(审校)

基金项目: 广西高等学校科学研究重点项目(编号:KY2015ZD031)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科

作者简介: 李杰华(1978 –),男,医学博士,副主任医师,研究方向:乳腺癌发生发展分子机制。E-mail:lijiehua01@sina.com

[摘要] 信号转导及转录激活因子 STAT1 经激活后能够调节许多参与乳腺癌细胞生长、分化、凋亡及免疫的基因表达。STAT1 促进乳腺癌的生长,STAT1 具有抑制血管生成和肿瘤转移的能力。研究 STAT1 基因的表达在乳腺癌的发生、发展和演变中的作用,可以为乳腺癌的诊断和治疗带来新的契机。

[关键词] STAT1 表达; 乳腺癌; 预后; 治疗

[中图分类号] R 737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2018)01 – 0090 – 04

doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2018.01.27

Advance in research on signal transducers and activators of transcription 1 in breast cancer LI Jie-hua, SONG Xiao-wei, WEI Tian-fu, et al. Department of Gastrointestinal and Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Signal transducers and activators of transcription 1 (STAT1) regulates and involves in the development, differentiation, apoptosis and expression of breast cancer cells when being activated. STAT1 plays a regulating motivating role in the subtype of the breast cancer tissue. The transcription of STAT1 promotes the development of breast cancer cells, and suppresses the angiogenesis and metastasis of the carcinoma cells, which creates a new prospect of diagnosing and treating breast cancer.

[Key words] Expression of signal transducers and activators of transcription 1 (STAT1); Breast cancer; Prognosis; Treatment

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤。中国的乳腺癌发病率率虽然低于欧美国家,但是出现了明显的上升趋势。乳腺癌是一类在组织学形态上相似的肿瘤,但在分子水平有高度异质性,其分子遗传学改变不一定相同。这些差异影响了乳腺癌患者的治疗效果及

预后。以分子分型为依据,进行个体化治疗是乳腺癌治疗的新发展方向。近年来,乳腺癌的早期发现、早期诊断、早期治疗等方面的分子生物学理论和技术的发展,为乳腺癌的预后判断及指导治疗提供了有效的技术支持,促进了精准医学理念在乳腺癌诊

治领域的应用。目前国内已有较多文献报道关于信号转导通路在乳腺癌的生长因子、细胞因子及激素介导信号中发挥核心作用。信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)被激活后可以调控许多参与细胞生长、分化、凋亡及免疫的相关基因表达。STAT 家族包括 7 个成员:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6。近年来,国内外研究均发现 STAT1 基因的表达与乳腺癌的发生、发展和演变相关。本文就 STAT1 基因的表达与乳腺癌的相关性研究进展作一综述。

1 JAK-STAT 信号通路 with STAT 的激活

JAK-STAT 信号通路是一条由细胞因子激活的信号转导通路,主要由三个成分组成,即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)和转录因子 STAT。细胞因子与细胞膜上的受体结合后,形成同源或异源二聚体,二聚体结合并活化 JAK,活化后的 JAK 与受体结合形成细胞因子-受体-蛋白酪氨酸激酶复合物, JAK 将受体活化。活化后的受体招募具有 SH2 结构域的 STAT 蛋白并将其磷酸化激活,磷酸化 STAT 蛋白相互结合形成二聚体,穿过核膜识别靶基因上的目标序列(如 GAS 序列, 5'-TT(N)4-6AA-3'),从而调控目的基因的转录。STAT 的转录活性依靠活化因子的聚集和染色质的修饰^[1]。STAT 蛋白的激活和聚合主要依赖酪氨酸磷酸化^[2-6]。

2 STAT1 在乳腺癌发生、发展和演变中的作用

2.1 STAT1 在激素敏感乳腺癌的组织中的表达起调节作用 尽管在乳腺癌中 STAT 家族中所有基因组均存在,但只有 STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B 在部份乳腺癌组织中表达。Furth 等研究认为,在乳腺癌中不同 STAT 基因分别起到致癌或抑癌作用,而且可能在疾病发展的不同阶段发挥不同效应^[7]。McAllister 等^[8]研究发现,STAT3 和 STAT5 有致癌作用,而 STAT1 有抑癌作用。STAT1 和 STAT3 相互影响和制约着各自的表达和磷酸化,这一过程发生在凋亡、炎症的始终,细胞因子、生长因子可能再次发生磷酸化^[9],由于很多实验指出 STAT 家族的表达以及临床相关的结果各异,所以 STAT1 和 STAT3 在乳腺癌中发挥的作用仍然存在争议,说明较难理解的 STAT 信号家族具有复杂性。STAT1 被认为在雌激素敏感的乳腺癌中高度表达,在原癌基因人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达型或三阴性乳腺癌中表达较少^[10]。Stark 等^[2]研究指出,STAT 蛋白在不同表

型中可能有不同的作用,尚未定论。2014 年,英国 Simon 团队研究发现 STAT 信号通路相关蛋白在 MCF-7/LCC1 和 MCF-7/LCC9 激素抵抗细胞株中表达。由于 20 个不同磷酸化靶蛋白有 5 个是 JAK/STAT 的组成成分,STAT1 是表达频率最高的蛋白,猜测 STAT 信号可能在激素敏感性和他莫昔芬/氟维司群抵抗型乳腺癌中起调节作用。数据显示 STAT1 在雌激素非敏感性及他莫昔芬/氟维司群抵抗的乳腺癌的 mRNA、蛋白质及活化蛋白中不同程度地表达,因此可以作为治疗激素抵抗型乳腺癌的另一个单一靶点。STAT1 可能和激素治疗失败有关,同样也会影响激素抵抗型乳腺癌治疗策略的有效性。在原始乳腺癌及淋巴结中,雌激素受体(estrogen receptor, ER)的表达和细胞质中的 STAT1 表达密切相关,孕激素受体(progesterone receptor, PR)的表达也与 STAT1 有联系,EGF 上皮生长因素受体(epidermal growth factor, EGF)的表达与 STAT1 和磷酸化后的 STAT1 呈现负相关,成对的淋巴结性乳腺癌与它们呈明显的负相关^[11]。

2.2 STAT1 促进乳腺癌细胞的生长和肿瘤进展

众所周知,肿瘤能够逃避监视和清除依赖免疫系统。近年来,多项研究指出免疫系统通过协调肿瘤相关性炎症介质、抗肿瘤的免疫监视和肿瘤友好共存。一些证据显示肿瘤的发生也随着时间累积,促使肿瘤耐受免疫以及脱离监视,因此导致肿瘤发生浸润转移^[12-15]。2013 年美国西北大学 Hix 等^[14]通过将 TM40D 肿瘤细胞移植到乳腺脂肪丰富的 BALB 小鼠模型的研究发现, TM40D-MB 肿瘤细胞基因选择性表达和肿瘤免疫控制表达有关, STAT1 在这种细胞中较以往四倍表达。STAT1 是 Th1 细胞免疫和抗肿瘤的转录因子,也在 γ 干扰素的信号传递中起作用^[15,16]。普遍认为 STAT1 发挥肿瘤监视作用^[17],但 STAT1 在人类癌症晚期包括乳腺癌中高表达^[18-21]。STAT1 也与 DNA 修复有关,是乳腺癌放化疗的预测指标^[22-24], STAT1 是在免疫系统控制慢性炎症的基因,因此抑制 STAT1 信号传导在一定程度上可控制自发性免疫疾病^[25]。Moore 等利用同基因移植小鼠晚期乳腺癌模型发现, STAT1 过度表达促进肿瘤侵袭性生长,敲出 STAT1 后能显著地阻止肿瘤的进展^[26,27]。研究发现在人类乳腺肿瘤的组织中,从原位导管癌到侵袭性乳腺癌这些肿瘤的进展都与 CD33+ 的骨髓细胞增生补充相关,这种细胞由其他的骨髓起源的监视细胞和抗肿瘤的免疫细胞发展而来。更深入地说,肿瘤 STAT1 的表达在肿瘤的微环

境中直接补充骨髓起源的 CD11b + Gr1 + 监视细胞。MDSCs(骨髓起源的监视细胞)被认为具有抑制 T 细胞调节抗肿瘤免疫功能^[28]。STAT1 诱导促炎症的 TNF- α 、TGF- β 、IF-13 的表达,这些因子能提高免疫细胞的监视作用^[29]。综上所述,我们认为在乳腺癌中 STAT1 的抑制剂能阻止免疫监视细胞自动返回到肿瘤微环境,而且能调控肿瘤排斥。一些研究指出肿瘤高度表达的 STAT1 与进展期乳腺癌有关^[19~21]。Buess 等^[30]研究发现,在侵袭性乳腺癌的肿瘤区域呈现明显的磷酸化 STAT1 的染色,而在原位乳腺癌中很少。得出结论:肿瘤 STAT1 的活化与人类乳腺癌的疾病进展有关。这些研究证实 STAT1 在同基因正位型乳腺癌移植模型中促进肿瘤进展。在一些人类癌症研究中,对于早晚期肿瘤基因芯片的比较,显示很多炎症后基因包括 STAT1 显著地高表达。这也同样在乳腺癌模型的转移性乳腺癌中得到相同的结论。在此模型,通过分析 TM40D-MB 细胞和 TM40D 细胞的基因序列发现,前者比后者 STAT1 有 4 倍多的表达。这也证实了 STAT1 在肿瘤中的表达与肿瘤的生长活跃有关。为了研究在高转移 TM40D-MB 细胞的 STAT1 下调的效应,表达 STAT1 的 shRNA 抑制剂的逆转录病毒被转录到 TM40D-MB 细胞,这个导致 STAT1 的蛋白水平明显下降。重要的是磷酸化 STAT1 基础水平在上述细胞中被抑制,即使用了 IFN- γ 刺激后仍然减弱。这些结果表明 STAT1 在促进肿瘤方面起作用。肿瘤 STAT1 的过度表达与原始肿瘤或系统转移的 MDSC 中 Gr1 + CD11b + 升高的频率有关^[14]。此外还得出以下结论:STAT1 促进系统 MDSC 中 Gr1 + CD11b + 的扩充和原始肿瘤的补充,进一步验证 STAT1 在体外调控肿瘤细胞的产生。在肿瘤微环境中,STAT1 过度表达与 T 细胞有关。STAT1 在肿瘤微环境中调节 T 细胞补充^[14]。Tymoszek 等^[31]研究验证,STAT1 促进肿瘤细胞的生长和肿瘤的演进。

2.3 STAT1 在乳腺癌中起抑制作用 STAT1 促进细胞凋亡的表达上调或诱导一氧化氮合酶的表达,小鼠模型的研究进一步支持了 STAT1 具有抑制血管生成和肿瘤转移的能力。早期研究发现,STAT1 磷酸化与肿瘤抑制相关联。虽然到目前为止,STAT1 突变没有在人类癌症的样本中被发现,STAT1 的监管活动通过磷酸化 Y701 和 S727 在 Ras 肿瘤的形成起着关键的作用。STAT1 已被证明能够促进小鼠白血病生成表达 v-Abl 或 TEL-JAK2 癌蛋白,STAT1 具有免疫耐受并调节自然杀伤(NK)细胞的功能和肿瘤

免疫调控功能,这些功能通过调节主要组织相容性复合体(MHC)类 I 表达独立干扰素信号^[32]。Koromilas 等^[32]研究发现 STAT1 以及磷酸化的 STAT1 的特殊分子表型在乳腺癌的表达中起预后作用,从而指导化疗药物的选择方案。

3 STAT1 与乳腺癌相关性研究前景

抗肿瘤免疫治疗仍然是肿瘤治疗中非常有前景的一个方向。识别作为控制肿瘤进展的主要信号分子的 STAT1 是至关重要的。数据显示 STAT1 的影响超出细胞增殖,病理情况下 STAT1 在肿瘤中表达增强能帮助肿瘤抵抗免疫系统,STAT1 抑制剂在这种情况下提高乳腺癌免疫疗法的疗效。从乳腺癌的各亚型来看:STAT1 表达与 ER 受体呈正相关,与 EGF 表达呈负相关^[11],如果 ER 敏感型乳腺癌中 STAT1 表达最多,STAT1 可能作为 ER 敏感型乳腺癌治疗最佳靶点。如果结果显示 STAT1 的表达和活化在激素型乳癌中表达较多,STAT1 抑制剂可能有效。

参考文献

- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling[J]. Immunol Rev, 2009, 228(1): 273-287
- Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty[J]. Immunity, 2012, 36(4): 503-514.
- Bromberg J, Darnell JE Jr. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function[J]. Oncogene, 2000, 19(21): 2468-2473.
- Mohr A, Chatain N, Domoszlai T, et al. Dynamics and non-canonical aspects of JAK/STAT signalling[J]. Eur J Cell Biol, 2012, 91(6-7): 524-532.
- Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2): 85-95.
- Yu H, Jove R. The STATs of cancer—new molecular targets come of age[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 97-105.
- Furth PA. STAT signaling in different breast cancer sub-types[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 612-615.
- McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(8): 717-727.
- Sonnenblick A, Brohée S, Fumagalli D, et al. Constitutive phosphorylated STAT3- associated gene signature is predictive for trastuzumab resistance in primary HER2-positive breast cancer[J]. BMC Med, 2015, 13: 177.
- Choi J, Kim DH, Jung WH, et al. Differential expression of immune-related markers in breast cancer by molecular phenotypes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(2): 417-429.
- Huang R, Faratian D, Sims AH, et al. Increased STAT1 signaling in endocrine-resistant breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94226.

- 12 练玲芝,顾风华,顾国建. WWOX 基因在乳腺癌中的表达及临床病理意义[J]. 中国临床新医学,2017,10(4):336-338.
- 13 Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes[J]. Nat Immunol,2002,3(11):999-1005.
- 14 Hix LM, Karavitis J, Khan MW, et al. Tumor STAT1 transcription factor activity enhances breast tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells[J]. J Biol Chem, 2013, 288(17):11676-11688.
- 15 Meraz MA, White JM, Sheehan KC, et al. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway[J]. Cell,1996,84(3):431-442.
- 16 Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, et al. Targeted disruption of the mouse Stat1 gene results in compromised innate immunity to viral disease[J]. Cell,1996,84(3):443-450.
- 17 Lynch RA, Etchin J, Battle TE, et al. A small-molecule enhancer of signal transducer and activator of transcription 1 transcriptional activity accentuates the antiproliferative effects of IFN- γ in human cancer cells[J]. Cancer Res,2007,67(3):1254-1261.
- 18 Manavi M, Hudelist G, Fink-Retter A, et al. Gene profiling in Pap-cell smears of high-risk human papillomavirus-positive squamous cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol,2007,105(2):418-426.
- 19 Khodarev N, Ahmad R, Rajabi H, et al. Cooperativity of the MUC1 oncoprotein and STAT1 pathway in poor prognosis human breast cancer[J]. Oncogene, 2010,29(6):920-929.
- 20 Gujam FJA, McMillan DC, Mohammed ZMA, et al. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer[J]. B J Cancer, 2015,113(7):1066-1074.
- 21 Gujam FJ, McMillan DC, Edwards J, et al. The relationship between total and phosphorylated STAT1 and STAT3 tumour cell expression, components of tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer[J]. Oncotarget,2016,7(47):77607-77621.
- 22 Khodarev NN,Beckett M,Labay E,et al. Weichselbaum RR. STAT1 is overexpressed in tumors selected for radioresistance and confers protection from radiation in transduced sensitive cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101(6):1714-1719.
- 23 Khodarev NN, Minn AJ, Efimova EV, et al. Signal transducer and activator of transcription 1 regulates both cytotoxic and prosurvival functions in tumor cells[J]. Cancer Res,2007,67(19):9214-9220.
- 24 Paludan SR, Bowie AG. Immune sensing of DNA[J]. Immunity, 2013, 38:870-880.
- 25 de Prati AC, Ciampa AR, Cavalieri E, et al. STAT1 as a new molecular target of anti-inflammatory treatment[J]. Curr Med Chem, 2005, 12(16):1819-1828.
- 26 Moore N, Houghton J, Lyle S. Slow-cycling therapy-resistant cancer cells[J]. Stem Cells Dev,2012,21(10):1822-1830.
- 27 Cheon H, Borden EC, Stark GR. Interferons and their stimulated genes in the tumor microenvironment[J]. Semin Oncol,2014,41(2):156-173.
- 28 Movahedi K, Williams M, Van den Bossche J, et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity[J]. Blood, 2008,111(8):4233-4244.
- 29 DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression[J]. Breast Cancer Res, 2007,9(4):212.
- 30 Buess M, Nuyten DS, Hastie T, et al. Characterization of heterotypic interaction effects in vitro to deconvolute global gene expression profiles in cancer[J]. Genome Biol,2007,8(9):R191.
- 31 Tymoszek P, Charoentong P, Hackl H, et al. High STAT1 mRNA levels but not its tyrosine phosphorylation are associated with macrophage infiltration and bad prognosis in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014,14:257.
- 32 Koromilas AE, Sexl V. The tumor suppressor function of STAT1 in breast cancer[J]. JAKSTAT,2013,2(2):e23353.

[收稿日期 2017-05-24][本文编辑 谭毅 刘京虹]

欢 迎 订 阅

欢 迎 投 稿

欢 迎 刊 登 广 告

本刊地址:广西南宁市桃源路6号,邮编:530021,电话:(0771)2186013

本刊官网:www.zglcxyxzz.com,E-mail:zglcxyxzz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部