

Pea3 转录因子组在女性肿瘤中的作用

何俊见, 马晓欣*

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目编号: 81872123 和 81472438); 辽宁省高校创新团队创新计划

作者单位: 110022 辽宁 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院妇产科第三妇科

作者简介: 何俊见, 中国医科大学博士在读, 医师, 主要研究方向为妇科内分泌及子宫内膜癌

* 通信作者, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

【关键词】 Pea3; 转录因子; 肿瘤

【中图分类号】 R 73; R 711 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-4020(2021)01-028-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.01.07

Pea3 转录因子组是 ETS 转录因子家族的一个亚组。ETS 基因编码一个 28 个成员的人类转录因子家族, 其中大部分转录因子可以促进转录, 也有一部分转录因子对转录起抑制作用^[1-2]。这些转录因子共有一个保守的氨基酸序列, 即 ETS 结构域, 根据 ETS 结构域及其在蛋白质中的位置和其他保守的功能序列, ETS 家族被分为了 13 个组: Pea3、ETS、TEL、YAN、SPI、ERG、ELF、DETS4、ELK、GABP、ER71、ERF 和 ESE^[2-3]。

Pea3 组包含 3 个成员, ETV1、ETV4、ETV5, 它们都具有高度保守的 ETS 结构域和位于氨基末端和羧基末端的两个反式激活结构域^[4-5]。ETV1、ETV4 和 ETV5 在大部分组织中有重叠表达的现象, 但是在一些特定组织中的 mRNA 水平存在很大差异, 这说明 Pea3 组的成员可能存在不同的调节机制, 发挥不同的功能^[4]。Pea3 组成员可以通过 Ras 依赖途径或其他激酶途径被激活, 这也提示它们参与多种致癌机制^[6]。现有研究显示, Pea3 组转录因子在前列腺癌和胃肠道肿瘤中有重要作用, 在女性肿瘤的发生发展中也扮演重要角色^[7-10]。现综述它们在女性肿瘤中的研究进展。

1 卵巢癌

Dowdy 等^[11]证明 ETV1 可以与 smad7 的启动子结合, 促进 smad7 的转录, 从而减弱卵巢癌中 TGF- β 信号的传导, 促进肿瘤发生。有学者通过对公共数据库进行数据分析, 发现相对于正常组织, 卵巢癌组织中的 ETV4 表达量更高, 进一步的 RT-qPCR 也证实了这一结果^[12]。一项对多种卵巢癌细胞系测序的研究表明, ETV4 在 KFr、AMOC-2 和 HTBOA 3 种卵巢癌细胞系中有表达, 并且这 3 种细胞系表现出了快速的增殖能力^[13]。这些结

果提示 ETV4 可能参与卵巢癌的发生发展, Zhou 等^[14]通过进一步的研究发现, miR-1307/CIC (capicua transcriptional repressor) 轴影响卵巢癌对紫杉醇的敏感性, 而 ETV4 和 ETV5 的表达受到 miR-1307/CIC 轴的调节。Cowden 等^[15]发现, 卵巢癌细胞中 miR-125a 是上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的负调控分子, ETV4 抑制 miR-125a 的表达, 从而促进 EMT 过程。此外, 一个基因芯片分析还提示了 ETV4 可能与卵巢癌的顺铂耐药有关^[16]。临床研究也提示 ETV4 mRNA 可作为卵巢癌患者独立的预后标志物, ETV4 与不良预后有关^[17-18]。Llaurado 等^[19-20]发现, ETV5 在卵巢癌中上调, 促进卵巢癌的扩散转移, 并进一步调节了 FOXM1 在卵巢癌中的表达, 在卵巢癌的进展中发挥作用。

2 宫颈癌

有学者利用 cDNA 微阵列进行浸润性宫颈鳞癌的淋巴结转移相关基因的分子筛查, 与无淋巴结转移浸润性宫颈鳞癌组织比较, 有淋巴结转移的癌组织中 ETV5 表达上调, RT-PCR 和免疫组化的结果也进一步证实这一结果^[21]。这些结果提示 ETV5 可能成为评估浸润性宫颈鳞癌恶性程度的重要指标。有意思的是, 另一研究中, ETV4 通过激活丝氨酸蛋白酶抑制剂基因的转录, 抑制了宫颈癌细胞的侵袭性^[22]。这提示, ETV4 与 ETV5 在宫颈癌中的作用可能不同, 需要更进一步的研究来解释他们在宫颈癌中的作用及作用机制。

3 子宫内膜癌

ETV1 在子宫内膜癌中的作用与其在卵巢癌中的作用一样, 通过促进 smad7 的转录促进肿瘤的发展^[11]。雌

激素受体及雌激素信号传导在子宫内膜癌的发病风险和进展中扮演重要角色,但是,雌激素受体在子宫内膜癌中的调节机制尚不完全明确。最近的研究表明,ETV4被确定为控制雌激素受体基因组结合的转录因子,缺失ETV4后,会影响雌激素受体结合位点的染色质可获得性,还会损害雌激素受体的核异位,从而导致雌激素信号传导减少,影响肿瘤细胞生长^[9]。这些结果表明,ETV4在子宫内膜癌细胞的雌激素信号传导中起重要作用。子宫内膜癌中关于ETV5的研究相对较多,早在2005年就有学者发现子宫内膜癌组织中ETV5高表达,并且显著的表达量上调发生在与肌层浸润有关的肿瘤阶段^[23]。进一步的研究发现,ETV5通过对Zeb1启动子的调节作用而在子宫内膜癌中作为EMT的诱导剂出现,伴随着EMT、ETV5的上调也调节了MMP2和HEP27启动子区域^[24-26]。HEP27是短链脱氢酶/还原酶超家族的成员,可保护肿瘤细胞免于凋亡,而凋亡是由侵入性过程中产生的氧化应激诱导的。此外ETV5可以与脑源性神经营养因子,Nidogen 1(NID1)和Nuclear Protein 1(NUPR1)等多种因子共同作用促进子宫内膜癌的EMT^[27-28]。

4 乳腺癌

三阴性乳腺癌是最具侵略性的乳腺癌亚型,ETV1,ETV4和ETV5在三阴性乳腺癌组织中均高表达^[29-31]。有20%~30%的人乳腺肿瘤会表现出HER2/neu的高表达,ETV1,ETV4和ETV5在此类型乳腺癌中也高表达,研究显示Pea3组转录因子是HER2/neu的下游效应癌蛋白,Pea3组的高表达与HER2/neu的高表达相关,并预示不良结局^[4,32]。此外,ETV4可以刺激HER2/neu的转录,这就形成了Pea3组转录因子与HER2/neu之间互相促进的恶性循环^[4]。在作用机制方面,ETV1对乳腺癌细胞的增殖有促进作用,ETV1可以促进乳腺癌细胞内smad7和MMP1分子的转录,从而发挥促癌作用^[11,33]。COPI和miR可以通过抑制ETV1发挥抑癌作用^[29,34]。ETV4通过对其靶基因MMP2、MMP9、MMP13和snail的调节促进乳腺癌细胞的EMT过程^[35-37]。ETV4分子也可以刺激环氧化物合酶2的转录,其在HER2/Neu阳性乳腺肿瘤中较高,并且与不良预后相关。因此,COX-2的药理抑制作用可用于预防和治理乳腺癌^[38-39]。但是,一些研究结果却显示ETV4的表达与乳腺癌的预后无关^[40]。

5 小结与展望

Pea3组转录因子,除了参与正常的组织器官发育之外,广泛参与多种肿瘤的发生及进展。在女性肿瘤中,它们主要与肿瘤的转移有关,通过对MMPs,snail,zebl等因子的调节,促进EMT过程和肿瘤转移。对于内膜癌,ETV4是子宫内膜癌细胞中雌激素信号传导所必需

的,这预示它在子宫内膜癌发生发展中有举足轻重的作用。此外卵巢癌的耐药性也受Pea3组的影响。

目前的研究结果可以发现,Pea3组的致癌潜力主要是因为其转录特性,其表达量的变化会引起下游众多因子的变化,从而影响了肿瘤的发生及进展,若能研发出蛋白质相互作用的小分子调节剂来调节Pea3分子的表达量,可能会有较高的临床价值。但目前的研究还十分有限,Pea3组转录因子在女性肿瘤中的作用机制仍未完全明了。此外,尽管大部分研究表明,Pea3组转录因子与肿瘤分级、淋巴转移有关,并可以作为预后的标志物,也有临床研究并未发现与肿瘤预后有关的证据。因此,未来仍然需要更多的临床和基础研究,以期明确Pea3组转录因子与女性肿瘤的关系及作用机制,为临床诊断、治疗提供证据和帮助。

【参考文献】

- [1] Hollenhorst P C, Mcintosh L P, Graves B J. Genomic and biochemical insights into the specificity of ETS transcription factors [J]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 437-471.
- [2] Sharrocks A D. The ETS-domain transcription factor family [J]. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2001, 2(11): 827-837.
- [3] De Launoit Y, Baert J L, Chotteau L A, et al. The Ets transcription factors of the PEA3 group: transcriptional regulators in metastasis [J]. *Biochimica et Biophysica acta*, 2006, 1766(1): 79-87.
- [4] S O H, Shin S, Janknecht R. ETV1, 4 and 5: an oncogenic subfamily of ETS transcription factors [J]. *Biochimica et Biophysica acta*, 2012, 1826(1): 1-12.
- [5] Wang Y, Ding X, Liu B, et al. ETV4 overexpression promotes progression of non-small cell lung cancer by upregulating PXN and MMP1 transcriptionally [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(1): 73-86.
- [6] Padul V, Epari S, Moiyadi A, et al. ETV/Pea3 family transcription factor-encoding genes are overexpressed in CIC-mutant oligodendrogliomas [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(12): 725-733.
- [7] Kim E, Kim D, Lee J S, et al. Capicua suppresses hepatocellular carcinoma progression by controlling the ETV4-MMP1 axis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2287-2301.
- [8] Tyagi N, Deshmukh S K, Srivastava S K, et al. ETV4 facilitates Cell-Cycle progression in pancreatic cells through transcriptional regulation of cyclin D1 [J]. *Molecular Cancer Research*, 2018, 16(2): 187-196.
- [9] Rodriguez A C, Vahrenkamp J M, Berrett K C, et al. ETV4 is necessary for estrogen signaling and growth in endometrial cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(6): 1234-1245.
- [10] Nicholas T R, Strittmatter B G, Hollenhorst P C. Oncogenic ETS factors in prostate cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1210: 409-436.
- [11] Dowdy S C, Mariani A, Janknecht R. HER2/Neu-and TAK1-mediated up-regulation of the transforming growth factor beta inhibitor Smad7 via the ETS protein ER81 [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(45): 44377-44384.

- [12] Barrett C L, Deboever C, Jepsen K, et al. Systematic transcriptome analysis reveals tumor-specific isoforms for ovarian cancer diagnosis and therapy [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112 (23): E3050-E3057.
- [13] Nishikawa A, Iwasaki M, Akutagawa N, et al. Expression of various matrix proteases and Ets family transcriptional factors in ovarian cancer cell lines; correlation to invasive potential [J]. *Gynecologic Oncology*, 2000, 79(2): 256-263.
- [14] Zhou Y, Wang M, Shuang T, et al. MiR-1307 influences the chemotherapeutic sensitivity in ovarian cancer cells through the regulation of the CIC transcriptional repressor [J]. *Pathology Research and Practice*, 2019, 215(10): 152606.
- [15] Cowden D K, Dahl R, Krulichak J N, et al. The epidermal growth factor receptor responsive miR-125a represses mesenchymal morphology in ovarian cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2009, 11 (11): 1208-1215.
- [16] Macleod K, Mullen P, Sewell J, et al. Altered ErbB receptor signaling and gene expression in cisplatin-resistant ovarian cancer [J]. *Cancer Research*, 2005, 65(15): 6789-6800.
- [17] Davidson B, Goldberg I, Tell L, et al. The clinical role of the PEA3 transcription factor in ovarian and breast carcinoma in effusions [J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2004, 21(3): 191-199.
- [18] Davidson B, Goldberg I, Gottlieb W H, et al. PEA3 is the second Ets family transcription factor involved in tumor progression in ovarian carcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9(4): 1412-1419.
- [19] Llaurodo M, Majem B, Castellvi J, et al. Analysis of gene expression regulated by the ETV5 transcription factor in OV90 ovarian cancer cells identifies FOXM1 overexpression in ovarian cancer [J]. *Molecular Cancer Research*, 2012, 10(7): 914-924.
- [20] Llaurodo M, Abal M, Castellvi J, et al. ETV5 transcription factor is overexpressed in ovarian cancer and regulates cell adhesion in ovarian cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1532-1543.
- [21] Wu S H, Zhang J, Li Y, et al. Expression of ETV5 and MMP-7 in early stage cervical squamous cell carcinoma and its role in lymphatic metastasis [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2006, 25 (3): 315-319.
- [22] Iwasaki M, Nishikawa A, Akutagawa N, et al. E1AF/PEA3 reduces the invasiveness of SiHa cervical cancer cells by activating serine proteinase inhibitor squamous cell carcinoma antigen [J]. *Experimental Cell Research*, 2004, 299(2): 525-532.
- [23] Planaguma J, Abal M, Gil M A, et al. Up-regulation of ERM/ETV5 correlates with the degree of myometrial infiltration in endometrioid endometrial carcinoma [J]. *Journal of Pathology*, 2005, 207(4): 422-429.
- [24] Monge M, Colas E, Doll A, et al. ERM/ETV5 up-regulation plays a role during myometrial infiltration through matrix metalloproteinase-2 activation in endometrial cancer [J]. *Cancer Research*, 2007, 67(14): 6753-6759.
- [25] Monge M, Colas E, Doll A, et al. Proteomic approach to ETV5 during endometrial carcinoma invasion reveals a Link to oxidative stress [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(8): 1288-1297.
- [26] Colas E, Muinelo R L, Alonso A L, et al. ETV5 cooperates with LPP as a sensor of extracellular signals and promotes EMT in endometrial carcinomas [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (45): 4778-4788.
- [27] Alonso A L, Eritja N, Muinelo R L, et al. ETV5 transcription program links BDNF and promotion of EMT at invasive front of endometrial carcinomas [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35 (12): 2679-2686.
- [28] Pedrola N, Devis L, Llaurodo M, et al. Nidogen 1 and nuclear protein 1: novel targets of ETV5 transcription factor involved in endometrial cancer invasion [J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2015, 32(5): 467-478.
- [29] Ouyang M, Wang H, Ma J, et al. COP1, the negative regulator of ETV1, influences prognosis in triple-negative breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 132.
- [30] Yuan Z Y, Dai T, WANG S S, et al. Overexpression of ETV4 protein in triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1733-1742.
- [31] Yoe J, Kim D, Kim S, et al. Capicua restricts cancer stem cell-like properties in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2020, 39 (17): 1-18.
- [32] Shin S, Bosc D G, Ingle J N, et al. Rcl is a novel ETV1/ER81 target gene upregulated in breast tumors [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2008, 105(3): 866-874.
- [33] Bosc D G, Goueli B S, Janknecht R. HER2/Neu-mediated activation of the ETS transcription factor ER81 and its target gene MMP-1 [J]. *Oncogene*, 2001, 20(43): 6215-6224.
- [34] Li J, Lai Y, Ma J, et al. miR-17-5p suppresses cell proliferation and invasion by targeting ETV1 in triple-negative breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 745.
- [35] Dumortier M, Ladam F, Damour I, et al. ETV4 transcription factor and MMP13 metalloprotease are interplaying actors of breast tumorigenesis [J]. *Breast Cancer Research*, 2018, 20(1): 73.
- [36] Yuen H F, Chan Y K, Grills C, et al. Polyomavirus enhancer activator 3 protein promotes breast cancer metastatic progression through Snail-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Journal of Pathology*, 2011, 224(1): 78-89.
- [37] Qin L, Liao L, Redmond A, et al. The AIB1 oncogene promotes breast cancer metastasis by activation of PEA3-mediated matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 expression [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2008, 28(19): 5937-5950.
- [38] Schexnayder C, Broussard K, Onuaguluchi D, et al. Metformin Inhibits Migration and Invasion by Suppressing ROS Production and COX2 Expression in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3692.
- [39] Singh R G, Salhab M, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 in breast cancer: review [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2008, 109(2): 189-198.
- [40] Span P N, Manders P, Heuvel J J, et al. E1AF expression levels are not associated with prognosis in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2003, 79(1): 129-131.