

文章编号 1006-8147(2019)02-0184-05

综述

# 特异性蛋白转录因子1在乳腺癌中的研究进展

胡杨综述,吴雄志审校

(天津医科大学肿瘤医院中医科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**摘要** 随着乳腺癌发病率的不断提高,寻找新的治疗靶点成为当今的研究热点。特异性蛋白转录因子1(Sp1)作为Sp/Kruppel样锌指转录因子家族中的一员,已被证明能够调节多种与乳腺癌生长和转移相关的癌基因的表达。笔者将围绕Sp1的结构特点以及其在乳腺癌发生发展中的分子机制进行综述,为寻找乳腺癌新的治疗方式提供理论依据。

**关键词** Sp1;乳腺癌;凋亡;转移**中图分类号** R737.9**文献标志码** A

乳腺癌已成为危害人类健康的主要疾病之一,在女性恶性肿瘤发病率中居首位。据预测,到2020年,全球将有超过197万名女性患上乳腺癌,其中622 000万人将死于这种疾病<sup>[1]</sup>。由于乳腺癌的高发病率和死亡率,寻找有效靶点和新的治疗策略至关重要。肿瘤的发生涉及到多种基因表达活性的改变,转录因子作为基因表达的终端调节因子,有望成为治疗乳腺癌并改善其耐药性的有效靶点<sup>[2]</sup>。特异性蛋白(specificity protein,Sp)转录因子属于Sp/Kruppel样锌指转录因子家族,在胚胎期和出生后早期发育过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。Sp1是该家族中研究最为广泛的成员,在人类癌症发展过程中起着关键的作用。目前已有许多研究表明,Sp1在肺癌、胰腺癌和乳腺癌等肿瘤中过表达,并与肿瘤的高度侵袭性以及不良预后有关<sup>[4]</sup>。在乳腺癌中,Sp1能够调节与癌细胞增殖、分化和转移有关的许多基因的表达,与乳腺癌的发生发展以及治疗和预后均密切相关<sup>[5]</sup>。因此,Sp1是治疗乳腺癌的重要靶点之一。本文回顾了Sp1在乳腺癌细胞凋亡和增殖、迁移和侵袭中的作用,总结了近年来针对Sp1为靶点的治疗药物。以期以后寻找新的乳腺癌治疗策略提供参考。

## 1 Sp1的结构和功能

**1.1 Sp1的基本结构** Sp1是Sp/Kruppel样锌指转录因子家族的一员,由位于人类基因组中12q13.1基因座的Sp1基因编码<sup>[2]</sup>。如图1所示,Sp1分为4个不同的结构域(A,B,C和D),共由785个氨基酸组成。结构域A和B富含谷氨酰胺氨基酸并且作为反式激活结构域(transactivation domain,TAD)起

作用,能够与转录因子IID的组分即TATA结合蛋白(TATA binding protein,TBP)和TATA结合蛋白相关因子4(TATA box binding protein associated factor 4,TAF4)直接相互作用。结构域C是包含12个阴性和6个阳性电荷的高度电荷区域,具有协同Sp1的DNA结合以及转录激活作用。结构域D为Sp1特有的多聚化结构域,可通过两个或多个Sp1分子之间的相互作用而调节Sp1的转录激活。在Sp1的C末端,结构域C和D之间具有3个Cys2-His2型锌指模序,为Sp1的DNA结合结构域。除以上结构外,Sp1的N末端具有一个小的抑制结构域(inhibitory domain,ID),能够通过与辅抑制因子相互作用来调节结构域A和B的功能<sup>[3]</sup>。

ID区域为抑制结构域;区域A和区域B为转录激活区域;区域C为高度带电荷区域;区域D为Sp1特有的多聚化结构域;区域C和区域D之间为Sp1的3个Cys2-His2样锌指结构

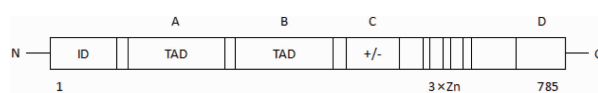


图1 转录因子Sp1的基本结构

**1.2 Sp1的主要功能** Sp1的蛋白结合位点被称为Sp1位点,人类基因组中至少有12 000个Sp1结合位点,Sp1借助于其锌指结构与其靶基因的GC框结合,进而对靶基因进行调节<sup>[6]</sup>。Sp1作为一种重要的转录因子,调控多种细胞不同的生物学效应,包括胚胎早期发育,细胞的生长、增殖、分化、凋亡、迁移以及EMT(上皮间质转化)等<sup>[7]</sup>。此外,Sp1在肿瘤的发生发展过程中也具有重要作用,其在包括乳腺癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、脑癌(胶质瘤)和甲状腺

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81473441)

作者简介 胡杨(1993-),女,硕士在读,研究方向:抗癌中草药临床及基础研究;通信作者:吴雄志,E-mail:wuxiongzhi@163.com。

癌等肿瘤中过表达,并且 Sp1 的水平与肿瘤的分期、侵袭潜能以及转移相关,高水平的 Sp1 往往预示不良预后<sup>[4]</sup>。

## 2 Sp1 与乳腺癌

### 2.1 Sp1 在乳腺癌增殖和凋亡中的作用

2.1.1 参与肿瘤细胞周期的调控 肿瘤的发生主要表现为细胞周期失控,不受正常生长调控系统的控制,能持续的分裂与增殖。在细胞生长的过程中,细胞周期主要分为4个连续的阶段:G1(DNA合成前期),S(DNA复制或合成期),G2(DNA合成后期)和M(有丝分裂期)。真核细胞的细胞周期进程由3个关键组分调控:细胞周期蛋白,细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,CDK),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cell cycle dependent kinase inhibitors,CDKI)。当 Sp1 的作用在乳腺癌细胞系中被阻断时,细胞周期蛋白 D1 (cell cycle protein D1,CD1)的表达明显下降,细胞增殖能力减弱并逐渐发生凋亡<sup>[8]</sup>。作为细胞周期依赖性激酶抑制剂(CDK interacting protein/kinase inhibition protein,CIP/KIP)家族中的一员,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21 cip1 (CDK-interacting protein 1,p21 Cip1)可在细胞周期的所有阶段抑制 CDK 的活性,其启动子区域含有 Sp1 结合位点,当使用 siRNA 将 Sp1 水平降低时,p21Cip1 mRNA 水平也显著降低<sup>[9]</sup>。此外,Wei 等<sup>[10-11]</sup>通过研究发现:信号转导和转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6,Stat6) 能够作为 Sp1 的辅因子与 p21 Cip1 基因启动子区域的 Sp1 结合位点结合,促进 p21 Cip1 基因的表达,进一步抑制乳腺癌细胞增殖;孕激素受体(progesterone receptor,PR)与孕酮结合后也能通过与 Sp1 的相互作用来激活 p21 Cip1 基因的表达;Stat6 还能与 PR 协同作用于 p21 Cip1 基因启动子的 Sp1 结合区域,共同激活 p21Cip1 的转录。锌指和 BTB 结构域蛋白 8A(zinc finger and BTB domain-containing protein 8A,ZBTB8A)作为锌指和 BTB 结构域蛋白(zinc finger and BTB domain-containing protein,ZBTB)家族中的一员,在调控肿瘤的发生发展以及细胞的增殖和凋亡中具有重要作用。Min-Kyeong Kim 等<sup>[12]</sup>发现,ZBTB8A 能够与 Sp1 竞争结合 p21 cip1 近端启动子的 GC 盒,进而抑制 p21 cip1 的转录,促进细胞的增殖。由此可见,Sp1 在多种细胞因子调节 p21 cip1 的通路中起到枢纽作用,但肿瘤细胞中调节 p21 cip1 表达的因子远不止上述所提及的,今后在对其他细胞因子调节 p21 cip1 的研究过程中,我们应把 Sp1 对 p21 cip1 的影

响也考虑在内。与此同时,Sp1 在不同的分子之间的相互作用过程中也具有一定的桥梁作用,hang 等<sup>[13]</sup>通过研究发现,癌蛋白乙型肝炎病毒 X 相互作用蛋白(hepatitis B X-interacting protein,HBXIP)能够通过激活 Sp1 来上调血小板衍生生长因子  $\beta$  多肽(platelet-derived growth factor beta polypeptide,PDGFB)的表达进而促进乳腺癌细胞的增殖。此外,HBXIP 还能够通过 Sp1 激活 LIM 结构域蛋白 4 (LIM domain protein 4,LMO4)启动子,间接增强细胞周期蛋白(如细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E)的表达,进一步促进乳腺癌细胞的增殖<sup>[14]</sup>。由于 Sp1 对于细胞周期相关蛋白影响的范围很广,现有的研究仍是冰山一角,以 Sp1 为靶点的药物研究也只是处于基础研究阶段,今后需要更多的研究去建立以 Sp1 为中心的细胞因子调控网络,为临床治疗乳腺癌提供更全面的理论支撑。

2.1.2 对肿瘤细胞凋亡的影响 细胞凋亡是由基因控制的细胞自主性的程序性死亡,在维持内环境稳定中具有重要作用。逃避凋亡是癌细胞的一个标志,是导致癌症患者化疗后发生抵抗的主要原因。胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor-1 receptor,IGF1R)具有很强的抗凋亡和抗有丝分裂活性,在包括乳腺癌的许多肿瘤中过表达,Sp1 是一种有效的 IGF1R 基因转录激活因子,在乳腺癌中,雌激素能够通过激活转录因子 Sp1 而进一步激活 IGF1R 启动子,最终抑制癌细胞凋亡<sup>[15]</sup>。髓细胞白血病基因-1(myeloid cell leukemia-1,Mcl-1)是抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)家族的成员之一,其参与线粒体介导的细胞凋亡的内在途径。雌激素受体  $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ ,ER $\alpha$ )是维持 Mcl-1 表达的重要调节因子,通过作用于 Mcl-1 启动子内与 Sp1 位点复合的特定半 ERE 位点,促进 Mcl-1 的表达,允许 ER $\alpha$  阳性的乳腺癌细胞逃避凋亡,并且可以抵消翻译后的 Mcl-1 降解<sup>[16]</sup>。含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 17(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs,17,Adamts17)是分泌型金属蛋白酶家族的成员之一,能够通过调节乳腺癌细胞系中的抗凋亡程序来调控细胞的存活,抑制 Adamts17 的表达能够抑制细胞生长并导致细胞凋亡。Jia 等<sup>[17]</sup>研究发现 Sp1 与 Adamts17 近端启动子区域的结合对 Adamts17 基础水平的表达具有重要作用。此外,Sp1 在雌激素诱导的 Adamts17 表达中具有重要作用,将 Sp1 siRNA 转染到 MCF-7 细胞中能够显著降低内源性雌激素诱导的 Adamts17 表



达。通过上述总结我们可以看出,Sp1 对于乳腺癌细胞凋亡的调控作用并不是独立的存在,雌激素在其调控过程中起关键作用,在以 Sp1 为靶点采取治疗措施的同时,协同抑制雌激素是否能达到更好的效果目前尚未见报道,但这种协同抑制作用值得我们进一步研究。除与雌激素的相互作用外,Sp1 还能与其他一些转录因子相互作用而影响凋亡相关基因的表达。核激素受体转录共激活因子 3(amplified in breast cancer 1,AIB1)是一种致癌基因,Sp1 相关的转录复合物能够显著增加 AIB1 基因的共激活。Li 等<sup>[17]</sup>发现,DNA 结合转录共抑制因子叉头框 G1(forkhead box G1,FOXG1)能够破坏 Sp1 相关转录复合物,导致转录因子 E2F1(E2F transcription factor 1,E2F1),AIB1 和 p300 从 Sp1 分离,从而减少 AIB1 基因转录进而导致乳腺癌细胞的凋亡。组蛋白甲基化转移酶(enhancer of zeste homolog 2,EZH2)在多种类型的癌症中过表达,其异常升高常与乳腺癌的侵袭和增殖能力增强相关,Sp1 能够与 EZH2 启动子富含 GC 的区域结合,调节其转录。锌指和 BTB 结构域蛋白 4(zinc finger and BTB domain-containing protein 4,ZBTB4)作为一种转录抑制因子,能够通过抑制 Sp1 与 EZH2 启动子结合而抑制其转录进而促进癌细胞凋亡<sup>[18]</sup>。Sp1 除了对凋亡相关蛋白有调节作用外,其与微小核糖核酸(microRNA,miRNA)的相互作用也能对细胞的凋亡产生一定的影响。miRNA 是一种小的内源性非编码 RNA 分子,大约由 21~25 个核苷酸组成,这些小的 miRNA 能够通过翻译水平的抑制或断裂靶标 mRNAs 而调节基因的表达。Yao 等<sup>[19]</sup>发现,miR-200b 能够通过直接作用于 Sp1 的 3'UTR(3'非翻译区)而下调 Sp1 的表达,进而抑制乳腺癌细胞的增殖,促进其凋亡。因此,Sp1 在乳腺癌细胞凋亡过程中的作用不只是单纯的与相应基因中的 Sp1 结合位点的结合,许多与乳腺癌发生发展相关的蛋白质或者小分子物质均可通过与 Sp1 的相互作用而增强其自身的致癌作用,因此,在以后研究靶向作用于 Sp1 的药物过程中,寻找多靶点的治疗药物至关重要。

**2.2 Sp1 在乳腺癌迁移和侵袭中的作用** 癌症细胞的迁移和侵袭是肿瘤转移的前提。血管生成在各种癌症(包括乳腺癌)转移中起重要作用。在形成新血管所需的各种因素中,VEGF、EGF、TGF $\beta$  已被确定为乳腺癌血管生成的关键因素<sup>[20-21]</sup>。研究发现,VEGF-C 在乳腺癌中过表达与较高的 Sp1 表达水平相关,抑制 Sp1 能够进一步抑制 Sp1 介导的 VEGF-C 的表达<sup>[20]</sup>。除了调节 VEGF-C 基因的表达,Sp1 还能与

EGFR 启动子区域结合并调节其转录活性,为 EGFR 基础转录所必须并在 TGF- $\beta$  诱导的 EGFR 上调过程中起主要作用<sup>[21]</sup>。基于以上的机制研究,我们可以提出抑制转录因子 Sp1 将导致 VEGF-C、EGF、TGF $\beta$  表达下调进而导致血管生成减少和抑制肿瘤转移的假设。在血管生成过程中,血管基底膜的降解以及细胞外基质的重塑能进一步促进细胞的迁移,细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(cluster of differentiation 147,CD147)是一种属于免疫球蛋白超家族的 58-kDa 跨膜糖蛋白,能够降解细胞外基质并促进乳腺癌细胞转移,Sp1 能够通过与 CD147 启动子结合来增强其表达<sup>[22]</sup>。在结肠癌中,去甲斑蝥素作为一种转移抑制剂能够通过降低 Sp1 与基质金属蛋白酶启动子的结合而下调其表达<sup>[23]</sup>,提示今后可以 Sp1 为靶点发现类似的转移抑制剂来治疗乳腺癌的转移。此外,原癌基因 c-Src 在调控细胞的分化和迁移中也具有重要作用,跨膜糖蛋白 CD44 能够通过调节 Sp1 的表达而影响 c-Src 的转录,在人乳腺癌细胞中,CD44 的沉默能够降低 Sp1 mRNA 和蛋白的表达,抑制其与 c-Src 启动子结合,进一步引起 c-Src mRNA 水平的下调,抑制乳腺癌细胞的迁移<sup>[24]</sup>。

**2.3 Sp1 与 EMT 上皮-间质转化(EMT)**是涉及肿瘤侵袭、转移、胚胎发育和伤口愈合的重要过程。在正常组织中,细胞利用细胞膜糖蛋白如 E-钙粘蛋白建立紧密连接,相邻的上皮样细胞通过细胞表面 E-钙粘蛋白相互结合。在 EMT 过程中,E-钙粘蛋白抑制因子 SNAIL 蛋白、锌指 E 盒结合蛋白 1/2(Zinc finger E-box-binding homeobox 1/2,ZEB1/2)和 Twist 相关蛋白 1(Twist-related protein 1,TWIST1)表达上调,上皮细胞逐渐失去其上皮分子特征,同时获得间充质标志物如 N-钙粘蛋白、整合素  $\alpha 5$ 、波形蛋白等。Sp1 是调控 EMT 过程的关键转录因子之一,能够通过抑制 E-cadherin 的表达进而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[25]</sup>。Kwon 等<sup>[26]</sup>研究发现,Sp1 不仅能够直接调节  $\beta$ -连环蛋白、ZEB1 和 TWIST1 的转录活性并启动 EMT,而且还在细胞色素 P450 1B1(cytochrome p450 1B1,CYP1B1)诱导 EMT 的过程中发挥重要作用,在 Sp1 敲除的细胞中,CYP1B1 诱导的 ZEB2、SNAIL 蛋白和波形蛋白的表达水平显著降低。此外,转录因子 ZEB2 以及 C 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)能够通过激活 Sp1 进一步激活整合素  $\alpha 5$  和整合素  $\alpha 2$  的表达,以非 E-cadherin 依赖的方式诱导 EMT<sup>[27]</sup>。由此可以看出,Sp1 在乳腺癌的 EMT 的过程中具有承上启下的关键作用,若以

Sp1 为靶点抑制其表达,上皮细胞中 E-钙粘蛋白抑制因子的表达也会随之受到抑制,EMT 过程就会得到一定的缓解,有望为其他治疗赢得一定的窗口时间。除了通过抑制 E-cadherin 的表达来促进 EMT 外,Sp1 在 TGF $\beta$  促进 EMT 的发展过程中也具有重要作用:ZU 等<sup>[28]</sup>研究表明 TGF- $\beta$ 1 能够通过增加原癌基因高迁移率蛋白家族 A1 (high mobility group A1,HMGA1) 的表达来促进 EMT。HMGA1 启动子序列中含有 Sp1 结合位点,TGF- $\beta$ 1 通过激活 Sp1 磷酸化增强了其与 HMGA1 启动子的结合,进一步诱导 HMGA1 的表达。 $\beta$ -半乳糖苷  $\alpha$ 2,6-唾液酸转移酶 1(ST6GAL1)的过表达能够促进 TGF- $\beta$  诱导的 EMT,其启动子序列中的 Sp1 结合位点是为 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 过程中 ST6GAL 转录活化所必需<sup>[29]</sup>。然而,Tsang-Chih Kuo 等<sup>[30]</sup>发现,ANGPTL1 血管生成素样蛋白 1 (angiopoietin-like protein 1, ANGPTL1)能以 Sp1 依赖性方式来诱导 miR-630 的表达,进一步抑制锌指蛋白 SLUG 的表达及上皮间质转化,在体外能够抑制肺癌和乳腺癌细胞的迁移和侵袭。由此可见,Sp1 在调节乳腺癌 EMT 的过程中具有两面性,通过调节不同的基因能对 EMT 产生不同的影响,如何通过调节 Sp1 来抑制肿瘤发生过程中的上皮间质转化仍需进一步研究。

**2.4 Sp1 与其靶向治疗** Sp1 靶向调控乳腺癌各种过程中(如增殖、迁移/侵袭、血管生成和细胞凋亡)的基因表达,在乳腺癌中具有重要作用。因此,使用小分子来抑制 Sp1 将是理想的基于机制的抗癌疗法。在这方面,几种小分子物质如光神霉素、托芬那酸和桦木酸已成功用于靶向 Sp1,抑制乳腺癌细胞的生长。

**2.4.1 光神霉素** 光神霉素是由链霉菌属中的各种土壤细菌产生的聚酮化合物。它是一种具有强效抗癌活性的 DNA 结合剂,能与富含 GC 的序列结合导致 Sp1 从其位点的置换或抑制 Sp1 与其位点结合。据报道,光神霉素在多种癌症中具有抗肿瘤活性,Liu 等<sup>[31]</sup>发现,光神霉素能够通过下调 Sp1 来抑制三阴性乳腺癌细胞的生长。此外,光神霉素在调节乳腺癌细胞耐药性中也具有重要作用,乳腺癌耐药蛋白(Breast cancer resistance protein,BCRP)是介导乳腺癌耐药的蛋白之一,其启动子区域含有多个 Sp1 结合位点,光神霉素能够抑制 Sp1 与 BCRP 的结合进而抑制 BCRP 的激活<sup>[32]</sup>;同样的,在乳腺癌干细胞中,光神霉素能够通过阻断 Sp1 与乳腺癌干细胞中的耐药基因以及自我更新相关基因的启动子结合,抑制这些基因的表达,使乳腺癌耐药干细胞

对细胞毒药物多柔比星更加敏感<sup>[33]</sup>。

**2.4.2 非甾体抗炎药** 非甾体抗炎药托芬那酸的抗癌活性最先在胰腺癌中发现,主要通过抑制转录因子 Sp1 来抑制胰腺癌细胞的生长,随后不断有研究发现其同样具有抑制结肠癌、肺癌、食管癌、乳腺癌生长的作用。在胰腺癌和结肠癌中,托芬那酸能够增加 Sp1、Sp3 和 Sp4 的泛素化并以蛋白酶体依赖性的方式降解 Sp1、Sp3 和 Sp4 蛋白,进而抑制癌细胞的存活<sup>[34]</sup>。在乳腺癌中,托芬那酸能够通过抑制人表皮生长因子 2 (human epidermal growth factor receptor 2,Her-2)的表达进而抑制 BT474 和 SKBR3 乳腺癌细胞和肿瘤生长<sup>[35]</sup>,而是否能够通过靶向作用于 Sp1 来影响乳腺癌细胞生长的研究目前暂无报道。

**2.4.3 天然药物** 桦木酸是在树皮提取物中发现的天然三萜类化合物,桦木酸能够通过下调 Sp1 蛋白和 mRNA 的表达水平来抑制 BT474 和 MDA-MB-453 乳腺癌细胞的生长并诱导其凋亡<sup>[36]</sup>。石榴提取物能够降低乳腺癌细胞中 Sp1 mRNA 以及蛋白质表达的水平,同时也能够降低涉及细胞增殖,血管生成和炎症的 Sp1 调节基因,即 CD1、Bcl2、VEGF 及其受体 VEGFR-1 和核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B),进而发挥了其在乳腺癌细胞中的抗增殖和促凋亡活性<sup>[37]</sup>。白花蛇舌草提取物通过 ER $\alpha$  / Sp1 介导 p53 激活,抑制乳腺癌的增殖并促进其凋亡<sup>[38]</sup>。甘草提取物甘草查耳酮 A 能够通过抑制 Sp1 诱导人乳腺癌细胞凋亡,并降低生存素蛋白的表达水平<sup>[39]</sup>。

**2.4.4 Sp1 与乳腺癌耐药** Sp1 除了影响乳腺癌的增殖和转移之外,在乳腺癌耐药的过程中也发挥重要作用。紫杉醇作为一种抗肿瘤药物,已广泛应用于多种上皮肿瘤(包括乳腺癌和宫颈癌等)的治疗当中。然而,这种药物的功效受到肿瘤细胞获得性耐药性的限制。Zhu 等<sup>[40]</sup>的研究数据揭示了紫杉醇耐药的新机制,其中 Sp1 介导的肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 1(tumor necrosis factor alpha induced protein 1, TNFAIP1)上调有助于乳腺癌获得对紫杉醇的耐药性,并且表明 Sp1-TNFAIP1 轴可能成为一种新的治疗癌症的靶点。

Sp1 是调节细胞周期、增殖以及转移的关键转录因子,近年来关于 Sp1 的研究不断取得突破性进展。在乳腺癌中,Sp1 能够广泛的调节与乳腺癌发生发展相关的基因,如直接与细胞周期蛋白中的 Sp1 位点结合促进细胞周期蛋白的表达,进一步促进细胞的增殖;还能够间接调控其他细胞因子的表达,如抑制 Sp1 的表达能够减弱 TGF- $\beta$  诱导的乳腺癌

细胞中 EGFR 的上调,进一步抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭。此外,SP1 在乳腺癌细胞耐药过程中也具有一定的作用,如抑制 Sp1 能够增加乳腺癌干细胞对多柔比星的敏感性。各种化合物以及天然药物通过抑制 Sp1 的活性来抑制肿瘤的生长也进一步证明了其在癌症中的重要性,但目前文献中所提到的观点尚停留在基础研究层面,这些靶向药物在临床上的应用情况鲜有报道。

综上所述,基于 Sp1 调控基因的促癌活性以及对 Sp1 研究的不断深入,我们有望以 Sp1 为乳腺癌治疗靶点来寻求新的治疗策略。但另一方面,目前尚未有以 Sp1 为靶点的药物的临床可行性、是否安全、是否会引起再次耐药以及药物之间的联用是否会取得更好的治疗效果的报道。因此,这一系列问题仍然值得我们今后进一步的研究和探索。

#### 参考文献:

- [1] Rocha-Brischiliari S C, Oliveira R R, Andrade L, et al. The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil[J]. PLoS One, 2017,12(1):e168950
- [2] Zhao Y, Liu Y. A mechanistic overview of herbal medicine and botanical compounds to target transcriptional factors in Breast cancer[J]. Pharmacol Res, 2017, [Epub ahead of print]
- [3] Marin M, Karis A, Visser P, et al. Transcription factor Sp1 is essential for early embryonic development but dispensable for cell growth and differentiation[J]. Cell, 1997,89(4):619
- [4] Beishline K, Azizkhan-Clifford J. Sp1 and the 'hallmarks of cancer' [J]. FEBS J, 2015,282(2):224
- [5] Safe S, Abbruzzese J L, Abdelrahim M, et al. Specificity Protein Transcription Factors and Cancer: Opportunities for Drug Development[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2018, [Epub ahead of print]
- [6] Cawley S, Bekiranov S, Ng H H, et al. Unbiased mapping of transcription factor binding sites along human chromosomes 21 and 22 points to widespread regulation of noncoding RNAs[J]. Cell, 2004, 116(4):499
- [7] Marin M, Karis A, Visser P, et al. Transcription factor Sp1 is essential for early embryonic development but dispensable for cell growth and differentiation[J]. Cell, 1997,89(4):619
- [8] Mauro L, Pellegrino M, Giordano F, et al. Estrogen receptor- $\alpha$  drives adiponectin effects on cyclin D1 expression in breast cancer cells[J]. FASEB J, 2015,29(5):2150
- [9] Biggs J R, Kudlow J E, Kraft A S. The role of the transcription factor Sp1 in regulating the expression of the WAF1/CIP1 gene in U937 leukemic cells[J]. J Biol Chem, 1996,271(2):901
- [10] Wei M, Liu B, Gu Q, et al. Stat6 cooperates with Sp1 in controlling breast cancer cell proliferation by modulating the expression of p21 (Cip1/WAF1) and p27 (Kip1)[J]. Cell Oncol (Dordr), 2013,36(1):79
- [11] Wei M, He Q, Yang Z, et al. Integrity of the LXXLL motif in Stat6 is required for the inhibition of breast cancer cell growth and enhancement of differentiation in the context of progesterone[J]. BMC Cancer, 2014,14(10):10
- [12] Kim M K, Jeon B N, Koh D I, et al. Regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor 1A gene (CDKN1A) by the repressor BOZF1 through inhibition of p53 acetylation and transcription factor Sp1 binding[J]. J Biol Chem, 2013,288(10):7053
- [13] Zhang Y, Zhao Y, Li L, et al. The oncoprotein HBXIP upregulates PDGFB via activating transcription factor Sp1 to promote the proliferation of breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013,434(2):305
- [14] Yue L, Li L, Liu F, et al. The oncoprotein HBXIP activates transcriptional coregulatory protein LMO4 via Sp1 to promote proliferation of breast cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2013,34(4):927
- [15] Werner H, Sarfstein R. Transcriptional and epigenetic control of IGF1R gene expression: implications in metabolism and cancer[J]. Growth Horm IGF Res, 2014,24(4):112
- [16] Schacter J L, Henson E S, Gibson S B. Estrogen regulation of anti-apoptotic Bcl-2 family member Mcl-1 expression in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2014,9(6):e100364
- [17] Jia Z, Gao S, M'Rabet N, et al. Sp1 is necessary for gene activation of Adams17 by estrogen[J]. J Cell Biochem, 2014,115(10):1829
- [18] Yang W S, Chadalapaka G, Cho S G, et al. The transcriptional repressor ZBTB4 regulates EZH2 through a MicroRNA-ZBTB4-specificity protein signaling axis[J]. Neoplasia, 2014,16(12):1059
- [19] Yao Y, Hu J, Shen Z, et al. MiR-200b expression in breast cancer: a prognostic marker and act on cell proliferation and apoptosis by targeting Sp1[J]. J Cell Mol Med, 2015,19(4):760
- [20] Cheng H T, Hung W C. Inhibition of lymphangiogenic factor VEGF-C expression and production by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2013,29(3):1238
- [21] Zhao Y, Ma J, Fan Y, et al. TGF- $\beta$  transactivates EGFR and facilitates breast cancer migration and invasion through canonical Smad3 and ERK/Sp1 signaling pathways[J]. Mol Oncol, 2018,12(3):305
- [22] Kong L M, Liao C G, Zhang Y, et al. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Myc modulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis[J]. Cancer Res, 2014,74(14):3764
- [23] Bajpai R, Nagaraju G P. Specificity protein 1: Its role in colorectal cancer progression and metastasis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 113(6):1
- [24] Nam K, Oh S, Lee K M, et al. CD44 regulates cell proliferation, migration, and invasion via modulation of c-Src transcription in human breast cancer cells[J]. Cell Signal, 2015,27(9):1882
- [25] Tarasiewicz E, Oakes R S, Aviles M O, et al. Embryonic stem cell secreted factors decrease invasiveness of triple-negative breast cancer cells through regulome modulation[J]. Cancer Biol Ther, 2018,19(4):271
- [26] Kwon Y J, Baek H S, Ye D J, et al. CYP1B1 Enhances cell proliferation and metastasis through induction of EMT and activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling via Sp1 upregulation[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e151598



- English abstract) [J]. *Jpn J Gastroenterol*, 2003, 36:1151
- [65] Sugimachi K, Korenaga D, Tomikawa M, et al. Factors influencing the development of small intestinal obstruction following gastrectomy for early gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55:496
- [66] 巩宪霞. 胃癌根治性胃大部切除术后继发性肠梗阻的危险因素分析及护理对策[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(14):124
- [67] Mine S, Sano T, Tsutsumi K, et al. Large-Scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 211(5):628
- [68] Nielsen J B, Pedersen A M, Gribsholt S B, et al. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(8):1562
- [69] Tanizawa Y, Tanabe K, Kawahira H, et al. Specific features of dumping syndrome after various types of gastrectomy as assessed by a newly developed integrated questionnaire, the PGSAS-45[J]. *Dig Surg*, 2016, 33(2):94
- [70] Tu R H, Lin J X, Zheng C H, et al. Complications and failure to rescue following laparoscopic or open gastrectomy for gastric cancer: a propensity-matched analysis[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(5):2325
- [71] 王永超, 李强. 胃切除术后胃排空障碍危险因素的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(7):687
- [72] Kim K H, Kim M C, Jung G J. Risk factors associated with delayed gastric emptying after subtotal gastrectomy with Billroth-I anastomosis using circular stapler for early gastric cancer patients[J]. *J Korean Surg Soc*, 2012, 83(5):274
- [73] 刘德连, 张学伟, 吕方启. 胃癌术后胃瘫发生的影响因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(2):150

(2018-06-13 收稿)

(上接第 188 页)

- [27] Nam E H, Lee Y, Zhao X F, et al. ZEB2-Sp1 cooperation induces invasion by upregulating cadherin-11 and integrin alpha5 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(2):302
- [28] Zu X, Zhong J, Tan J, et al. TGF-beta1 induces HMGA1 expression in human breast cancer cells: implications of the involvement of HMGA1 in TGF-beta signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3):693
- [29] Lu J, Isaji T, Im S, et al. beta-Galactoside alpha2,6-sialyltransferase 1 promotes transforming growth factor-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(50):34627
- [30] Kuo T C, Tan C T, Chang Y W, et al. Angiopoietin-like protein 1 suppresses SLUG to inhibit cancer cell motility[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1082
- [31] Liu R, Zhi X, Zhou Z, et al. Mithramycin A suppresses basal triple-negative breast cancer cell survival partially via down-regulating Kruppel-like factor 5 transcription by Sp1[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1138
- [32] Wu X G, Peng S B, Huang Q. Transcriptional regulation of breast cancer resistance protein[J]. *Yi Chuan*, 2012, 34(12):1529
- [33] Saha S, Mukherjee S, Mazumdar M, et al. Mithramycin A sensitizes therapy-resistant breast cancer stem cells toward genotoxic drug doxorubicin[J]. *Transl Res*, 2015, 165(5):558
- [34] Sankpal U T, Maliakal P, Bose D, et al. Expression of specificity protein transcription factors in pancreatic cancer and their association in prognosis and therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(22):3779
- [35] Liu X, Abdelrahim M, Abudayyeh A, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid inhibits BT474 and SKBR3 breast cancer cell and tumor growth by repressing erbB2 expression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5):1207
- [36] Chuang C W, Pan M R, Hou M F, et al. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 expression via AKT-mediated phosphorylation and activation of Sp1 in breast cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(2):341
- [37] Banerjee N, Talcott S, Safe S, et al. Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo: potential role of miRNA-27a and miRNA-155 in cell survival and inflammation[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(1):21
- [38] Gu G, Barone I, Gelsomino L, et al. Oldenlandia diffusa extracts exert antiproliferative and apoptotic effects on human breast cancer cells through ERalpha/Sp1-mediated p53 activation[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(10):3363
- [39] Kang T H, Seo J H, Oh H, et al. Licochalcone A Suppresses Specificity Protein 1 as a Novel Target in Human Breast Cancer Cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12):4652
- [40] Zhu Y, Yao Z, Wu Z, et al. Role of tumor necrosis factor alpha-induced protein 1 in paclitaxel resistance[J]. *Oncogene*, 2014, 33(25):3246

(2018-03-06 收稿)