

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.05.0399

论著

GATA3 与 FOXA1 在 luminal 亚型乳腺癌细胞中相互作用的研究

赵帅, 冯玉梅

(天津医科大学肿瘤医院肿瘤研究所生物化学与分子生物学研究室; 乳腺癌防治教育部重点实验室; 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心; 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 目的: 探讨 GATA3 与 FOXA1 在 luminal 亚型乳腺癌细胞中的相互作用。方法: 基于 cBioportal For Cancer Genomics 公共数据库中乳腺癌临床病例数据集, 分析 luminal A、luminal B 和 basal-like 亚型乳腺癌组织中 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平的相关性; 利用蛋白-蛋白相互作用数据库 STRING 和分析工具 Cytoscape 预测 GATA3 与 FOXA1 的相互作用。以 luminal 亚型的 MCF-7 和 T-47D 乳腺癌细胞以及 basal-like 亚型的 MDA-MB-231 和 SUM-149PT 乳腺癌细胞为研究对象, 采用 RT-qPCR 和 Western 印迹检测 GATA3 和 FOXA1 的 mRNA 和蛋白表达水平; 细胞免疫荧光检测 GATA3 和 FOXA1 的细胞定位; 蛋白质免疫共沉淀验证 GATA3 与 FOXA1 之间的相互作用。结果: 临床病例数据分析显示 GATA3 与 FOXA1 在 luminal A、luminal B 和 basal-like 亚型乳腺癌组织中 mRNA 的表达均呈正相关 ($r=0.404\ 7, 0.476\ 1, 0.587\ 6$, 均 $P<0.000\ 1$)。蛋白质相互作用预测显示 GATA3 与 FOXA1 存在潜在的相互作用关系。Luminal 乳腺癌细胞中 GATA3 和 FOXA1 的 mRNA ($t=80.95, 79.73, 33.84, 33.60$, 均 $P<0.000\ 1$; $t=15.24, 5.21, 14.95, 14.93$, 均 $P<0.001$) 和蛋白 ($t=29.63, 28.48, 36.60, 35.60$, 均 $P<0.000\ 1$; $t=34.06, 35.30, 75.01, 74.32$, 均 $P<0.000\ 1$) 表达水平显著高于 basal-like 细胞。GATA3 与 FOXA1 在 MCF-7 和 T-47D 细胞核中共定位。GATA3 与 FOXA1 存在蛋白相互作用。结论: GATA3 与 FOXA1 可能通过相互作用维持 luminal 亚型乳腺癌表型稳态, 抑制肿瘤恶性进展。

关键词 luminal 亚型乳腺癌; GATA3; FOXA1; 蛋白质相互作用

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)05-0399-06

Study on the interaction between GATA3 and FOXA1 in luminal subtype breast cancer cells

ZHAO Shuai, FENG Yumei

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer; National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To investigate the mutual interaction between GATA3 and FOXA1 in luminal subtype breast cancer cells. **Methods:** The correlation between GATA3 and FOXA1 mRNA expression levels in luminal A, luminal B, and basal-like subtypes of breast cancer was analyzed based on the dataset of breast cancer clinical cases in the cBioPortal for Cancer Genomics public database. The interaction of GATA3 and FOXA1 was predicted using the protein-protein interaction database STRING and the analysis tool Cytoscape. The mRNA and protein expression levels of GATA3 and FOXA1 were detected by RT-qPCR and Western blotting in luminal subtype breast cancer MCF-7 and T-47D cells, as well as basal-like subtype breast cancer MDA-MB-231 and SUM-149PT cells as the study subjects. Cellular localization of GATA3 and FOXA1 was detected by immunofluorescence staining. The mutual interaction between GATA3 and FOXA1 validated by protein immunoprecipitation. **Results:** The analysis of clinical case data showed that the mRNA expression of GATA3 was positively correlated with that of FOXA1 in luminal A, luminal B and basal-like subtypes of breast cancer tissues ($r=0.404\ 7, 0.476\ 1, 0.587\ 6$, all $P<0.000\ 1$). The protein-protein interaction database prediction indicated a potential interaction between GATA3 and FOXA1. The mRNA ($t=80.95, 79.73, 33.84, 33.60$, all $P<0.000\ 1$; $t=15.24, 15.21, 14.95, 14.93$, all $P<0.001$) and protein ($t=29.63, 28.48, 36.60, 35.60$, all $P<0.000\ 1$; $t=34.06, 35.30, 75.01, 74.32$, all $P<0.000\ 1$) expression levels of GATA3 and FOXA1 were significantly higher in luminal breast cancer cells than those in basal-like cells. GATA3 and FOXA1 were co-localized in the nuclei of MCF-7 and T-47D cells. GATA3 was interacted with FOXA1. **Conclusion:** GATA3 and FOXA1 may maintain the homeostasis of luminal subtypes in breast cancer cells and inhibit tumor aggressive progression through mutual interaction.

Key words luminal subtype breast cancer; GATA3; FOXA1; protein interaction

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)

作者简介 赵帅(1997-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤分子生物学;

通信作者: 冯玉梅, E-mail: ymfeng@tmu.edu.cn。

乳腺癌是高度异质性疾病,根据基因表达谱可分为 luminal A、luminal B、Her2 过表达、basal-like 和 normal-like 亚型,各亚型乳腺癌具有不同的组织

病理学特征、内在生物学特性和预后意义^[1-2]。乳腺癌的进展是复杂的生物学过程,涉及多种信号通路和转录因子的调节^[3]。转录因子的协同作用产生复杂的基因调控网络,通过调节基因表达维持和转化乳腺癌亚型以及调控肿瘤的恶性进展和转移^[4]。GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3,GATA3)和叉头框 A1(forkhead box A1,FOXA1)在 luminal 乳腺癌细胞中作为先锋转录因子,结合封闭的染色质并诱导染色质打开,募集其他染色质结合蛋白,最终导致基因激活以调控乳腺癌的发展进程^[5-7]。GATA3 和 FOXA1 是定义 luminal 乳腺癌的特征基因,通过与雌激素受体(estrogen receptor,ER)相互作用发挥重要功能^[8],但 GATA3 与 FOXA1 是否存在相互作用尚待研究。本研究拟通过蛋白质相互作用数据库及蛋白相互作用分析工具,预测和可视化 GATA3 与 FOXA1 的潜在相互作用,并通过多种实验方法验证 GATA3 与 FOXA1 在乳腺癌细胞中的相互作用,以期为乳腺癌治疗策略的制定提供分子靶点。

1 材料与方法

1.1 材料 luminal 亚型乳腺癌 MCF-7 细胞来源于美国 ATCC;luminal 亚型 T-47D 细胞来源于北京协和细胞资源中心;basal-like 亚型 MDA-MB-231 和 SUM-149PT 细胞来源于上海中科院细胞资源中心;DMEM 培养基、1640 培养基、胎牛血清和青-链霉素购自美国 Gibco 公司;Trizol RNA 提取试剂、BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Thermo 公司;SYBR qPCR Master Mix 试剂、ECL 发光液购自南京诺唯赞生物科技公司;定量 PCR 引物由北京擎科生物科技公司合成;RIPA 蛋白裂解液购自美国 MCE 公司;SDS-PAGE 凝胶快速配制试剂盒购自上海雅酶生物医药科技公司;脱脂奶粉购自美国 BD 公司;FOXA1 (53528S) 抗体购自美国 CST 公司,GATA3 (sc-268) 抗体购自美国 Santa Cruz 公司,GAPDH (AC033) 抗体、HRP 标记的山羊抗兔(AS014)和山羊抗鼠(AS003)二抗购自武汉 Abclonal 公司;山羊抗兔荧光二抗 Alexa Fluor 594(A-11012)、山羊抗鼠荧光二抗 Alexa Fluor 488(A-11001)购自美国 Thermo 公司;DAPI 核染料购自美国 Sigma 公司;电泳仪、转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司;酶标仪、细胞培养箱和低温高速离心机购自美国 Thermo 公司;激光扫描共聚焦显微镜购自德国 Zeiss 公司、普通光学显微镜购自日本 Nikon 公司;Tanon 5200 全自动化学发光图像分析系统购自上海天能生命科学有限公司;7500 Fast Real-Time PCR 仪购自美国 Ap-

plied Biosystems 公司。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养 MCF-7、SUM-149PT 和 MDA-MB-231 细胞用 DMEM 培养基培养,T-47D 细胞用 RPMI-1640 培养基培养。培养基中均添加 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素。所有细胞培养在 5% CO₂、37℃湿润孵育箱内,采用处于对数生长期的细胞进行实验,细胞传代均不超过 6 代。

1.2.2 GATA3 和 FOXA1 mRNA 表达相关性分析

基于 cBioportal For Cancer Genomics 公共数据库(<https://www.cbioportal.org/>)中乳腺原发癌组织的临床病例数据集(METABRIC,Nature 2012 & Nat Commun 2016)^[9-10],分析 luminal A、luminal B 和 basal-like 亚型乳腺癌中 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平的相关性。

1.2.3 STRING 蛋白数据库与 Cytoscape 分析工具预测相互作用蛋白 基于蛋白互作数据库 STRING: functional protein association networks (<https://cn.string-db.org/>)预测 GATA3 和 FOXA1 蛋白间相互作用关系;采用 Cytoscape 3.10.1 分析工具,对蛋白相互作用数据进行分析并可视化;采用 CytoHubba 算法插件预测蛋白互作网络中的核心分子。

1.2.4 反转录-定量 PCR(RT-qPCR) 使用 Trizol 法提取 MCF-7、T-47D、MDA-MB-231 和 SUM-149PT 细胞的总 RNA,逆转录 PCR 得到 cDNA 后进行 qPCR。GAPDH 引物序列:(正向 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3',反向 5'-GAAGATGCTGATGGGATTTC-3');GATA3 引物序列:(正向 5'-GCCCTCATTAAGCCCAAG-3',反向 5'-TTGTGGTG-GTCTGACAGTTCG-3');FOXA1 引物序列:(正向 5'-GCAATACTCGCCTTACGGCT-3',反向 5'-TACACACCTTGGTAGTACGCC-3')。反应体系:2 \times SYBR qPCR Master Mix 10 μ L,正、反向引物各 0.6 μ L(10 μ mol/L),cDNA 1 μ L(40 ng/ μ L),无核酸水补至 20 μ L。反应条件:95℃预变性 2 min;95℃变性 30 s、60℃退火 15 s、72℃延伸 30 s,40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$} 法计算 GATA3 和 FOXA1 mRNA 的相对表达量。

1.2.5 蛋白免疫印迹(Western blotting,WB) 用 RIPA 裂解液在冰上裂解细胞 30 min,收集至离心管,12 000 r/min 离心 10 min 后收取上清液,采用 BCA 法测定蛋白浓度;加 Loading Buffer 煮沸变性,随后进行 SDS-PAGE 电泳并转移到 NC 膜上;用 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h;孵育 GATA3(1:1 000)、FOXA1(1:1 000)和 GAPDH(1:2 000)抗体,4℃过夜;次日用 TBST 洗膜 3 次,每次 5 min;随后选择与一抗相

同物种来源的二抗室温孵育 1 h;TBST 洗 3 次,每次 10 min;加入 ECL 工作液,利用化学发光成像仪显影拍照。

1.2.6 免疫荧光(immunofluorescence,IF) 取处于对数生长期的 MCF-7 和 T-47D 细胞接种于腔室载玻片培养,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min;加入 4%多聚甲醛室温固定 20 min,PBS 洗涤 3 次;用 0.5% TritonX-100 通透胞膜 15 min,PBS 洗涤 3 次;封闭缓冲液封闭 1 h;加入 GATA3(1:200)和 FOXA1(1:400)混合抗体,4℃孵育过夜;次日 PBS 洗涤后加入荧光标记二抗,室温避光孵育 2 h,PBS 洗涤 3 次;使用 DAPI 复染细胞核,室温孵育 5 min,PBS 洗涤 3 次;将载玻片残余水渍吸干后用抗荧光淬灭封片剂封片处理,利用激光扫描共聚焦显微镜拍摄。

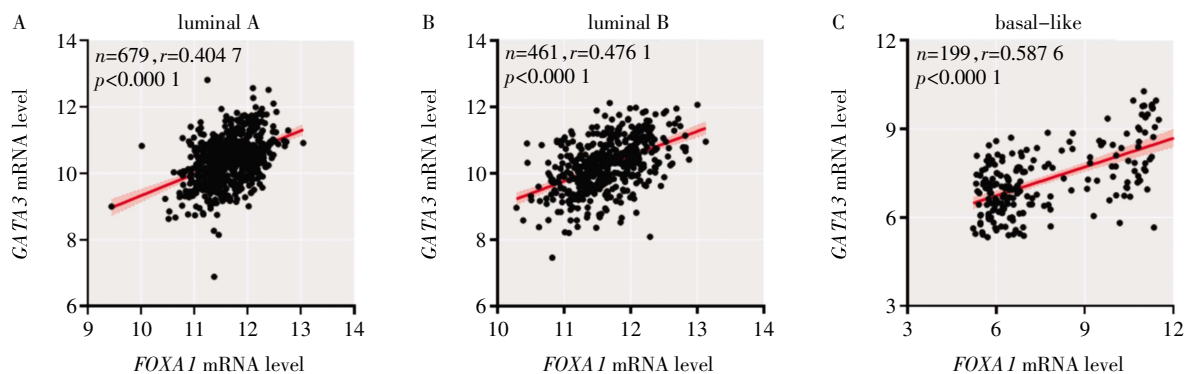
1.2.7 蛋白免疫共沉淀(co-immunoprecipitation,Co-IP) 将 MCF-7 和 T-47D 细胞用 PBS 洗涤后加入 500 μ L RIPA 裂解液冰上裂解,12 000 r/min 离心 5 min;每组取裂解液 50 μ L 上清作为 input 组,剩余

450 μ L 上清加入 GATA3(1:100)或 FOXA1(1:100)抗体作为 IP 组,4℃摇床孵育过夜;次日每个 IP 组加入 20 μ L Protein A/G Magnetic Beads,4℃摇床孵育 2 h;用洗涤 Buffer 洗 5 次,每次 10 min;放置在 Magnetic Stand,静止 3 min,弃去洗涤 buffer;加入 50 μ L 1 \times Loading buffer,95℃变性洗脱 5 min。WB 确定 GATA3 与 FOXA1 之间的蛋白相互作用。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 *Pearson* 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中 GATA3 与 FOXA1 的 mRNA 表达水平的相关性分析 结果表明,GATA3 与 FOXA1 的 mRNA 表达水平在 luminal A ($r=0.4047$, $P<0.0001$)、luminal B($r=0.4761$, $P<0.0001$)和 basal-like($r=0.5876$, $P<0.0001$)亚型乳腺癌组织中均呈显著正相关(图 1)。



注:A:luminal A 亚型中 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平的相关性;B:luminal B 亚型中 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平的相关性;C:basal-like 亚型中 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平的相关性

图 1 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平的相关性

Fig.1 The correlation between GATA3 and FOXA1 mRNA expression level

2.2 GATA3 与 FOXA1 蛋白相互作用预测分析 结果显示,GATA3 与 FOXA1 蛋白之间存在潜在相互作用关系,两者与 JUN、ESR1、FOS、NCOR1 等蛋白形成相互作用网络(图 2)。

2.3 Luminal 和 basal-like 亚型乳腺癌细胞中 GATA3 与 FOXA1 mRNA 表达水平检测 RT-qPCR 检测结果显示,GATA3 和 FOXA1 的 mRNA 在 MCF-7 和 T-47D 细胞中高表达,在 MDA-MB-231 和 SUM-149PT 细胞中不表达或低表达。luminal 细胞中 GATA3 的 mRNA 表达水平显著高于 basal-like 细胞($t=80.95,79.73,33.84,33.60$, 均 $P<0.0001$)(图 3A);FOXA1 的 mRNA 表达水平也显著高于 basal-like 细胞($t=15.24,15.21,14.95,14.93$, 均 $P<0.001$)(图 3B)。

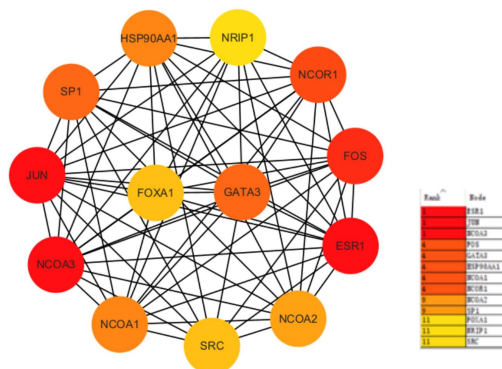
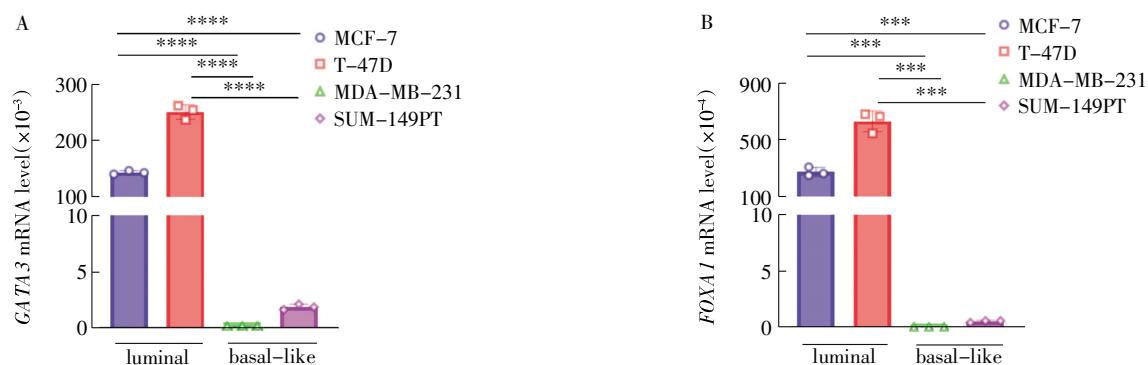


图 2 GATA3 与 FOXA1 蛋白相互作用预测

Fig.2 Prediction of protein-protein interaction between GATA3 and FOXA1

2.4 luminal 和 basal-like 亚型乳腺癌细胞中 GATA3 与 FOXA1 蛋白表达水平检测 WB 检测



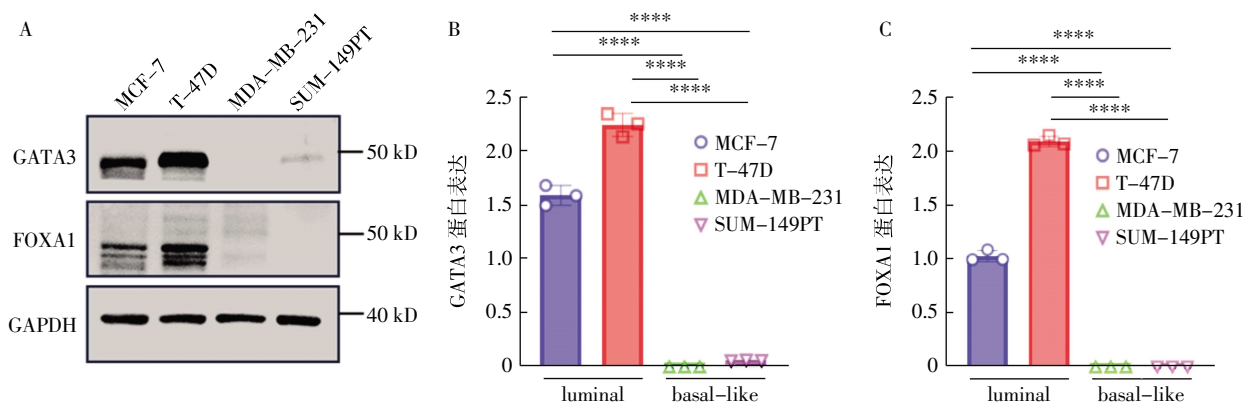
注:**** $P<0.0001$,*** $P<0.001$;A:GATA3 在 luminal 和 basal-like 亚型乳腺癌细胞中的 mRNA 表达水平;B:FOXA1 在 luminal 和 basal-like 亚型乳腺癌细胞中的 mRNA 表达水平

图3 luminal 和 basal-like 亚型乳腺癌细胞中 GATA3 和 FOXA1 mRNA 表达水平

Fig.3 The GATA3 and FOXA1 mRNA expression levels in luminal and basal-like subtypes of breast cancer cells

结果显示,GATA3 和 FOXA1 蛋白在 MCF-7 和 T-47D 细胞中高表达,在 MDA-MB-231 和 SUM-149PT 细胞中不表达或低表达(图4)。luminal 细胞中 GATA3 蛋白表达水平显著高于 basal-like 细胞

($t=29.63, 28.48, 36.60, 35.60$, 均 $P<0.0001$)(图4B);FOXA1 蛋白表达水平显著高于 basal-like 细胞($t=34.06, 35.30, 75.01, 74.32$, 均 $P<0.0001$)(图4C)。



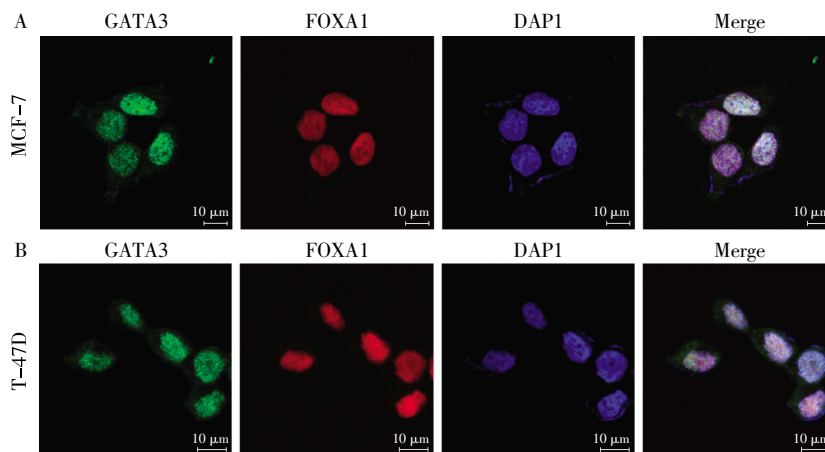
注:**** $P<0.0001$;A:GATA3 和 FOXA1 在 luminal 和 basal-like 亚型乳腺癌细胞中的蛋白表达水平;B:GATA3 蛋白表达定量分析;C: FOXA1 蛋白表达定量分析

图4 luminal 和 basal-like 乳腺癌细胞中 GATA3 和 FOXA1 蛋白表达水平

Fig.4 The GATA3 and FOXA1 protein expression levels in luminal and basal-like subtypes of breast cancer cells

2.5 GATA3 与 FOXA1 细胞共定位检测 免疫荧光结果显示,在 MCF-7 和 T-47D 细胞中,GATA3 和

FOXA1 均分布在细胞核内,将荧光信号叠加,可以观察到 GATA3 和 FOXA1 蛋白在细胞核中共定位(图5)。

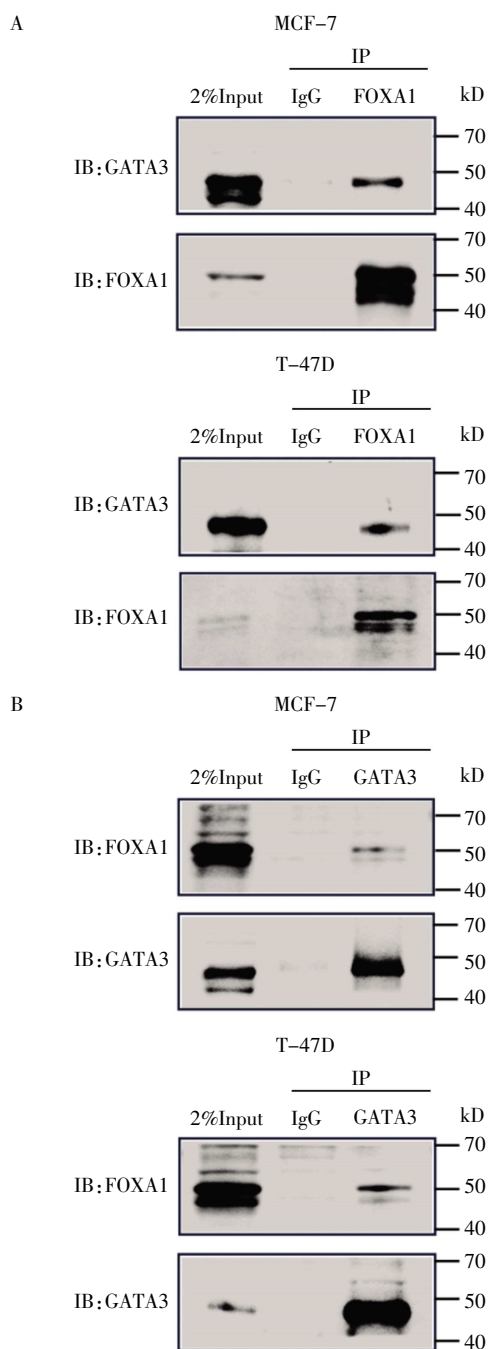


注:A:MCF-7 细胞中 GATA3 与 FOXA1 的共定位;B:T-47D 细胞中 GATA3 与 FOXA1 的共定位

图5 GATA3 与 FOXA1 在 luminal 乳腺癌细胞中共定位(630×)

Fig.5 Co-localization of GATA3 and FOXA1 in luminal breast cancer cells(630×)

2.6 Co-IP 验证 GATA3 与 FOXA1 的相互作用 在 MCF-7 和 T-47D 细胞的蛋白上清中,以 FOXA1 抗体进行免疫沉淀富集 FOXA1 蛋白,FOXA1 和 GATA3 的 WB 结果显示,FOXA1 蛋白富集成功,GATA3 可以在 FOXA1 富集蛋白的样品中被检测到(图 6A)。同时,以 GATA3 抗体进行免疫沉淀富集 GATA3 蛋白,GATA3 和 FOXA1 的 WB 结果显示,GATA3 蛋白富集成功,FOXA1 能在 GATA3 富集蛋白的样品中被检测到(图 6B)。



注:A:FOXA1 抗体进行 IP, 检测 FOXA1 和 GATA3 蛋白;B: GATA3 抗体进行 IP,检测 GATA3 和 FOXA1 蛋白

图 6 GATA3 与 FOXA1 蛋白免疫共沉淀分析

Fig.6 Co-IP analysis of GATA3 and FOXA1 protein

3 讨论

Luminal 和 basal-like 亚型是乳腺癌主要的两种亚型,本研究发现 GATA3 和 FOXA1 在乳腺癌中的表达具有亚型特异性,两者在 luminal 亚型乳腺癌细胞中高表达,在 basal-like 亚型乳腺癌细胞中不表达或低表达,说明 GATA3 和 FOXA1 在 luminal 亚型乳腺癌发挥其转录调控作用和生物学功能。另外研究表明调控 luminal 乳腺癌细胞的主要转录因子包括 GATA3、FOXA1、ELF5、STAT3 和 STAT5A 等^[11-13],而 basal-like 乳腺癌与 CK5/6、CK17、EGFR、c-kit 和 p53 等经典标志物的表达以及 ER、PR 和 HER2 的缺失有关^[14]。因此,在 GATA3 与 FOXA1 相互作用功能探究中采用 luminal 乳腺癌细胞进行实验。GATA3 和 FOXA1 是 luminal 乳腺癌特征基因,两者均与 ER α 相互作用^[15]。GATA3 作为转录重编程因子,通过调控多种靶基因参与肿瘤发生^[16]、肿瘤细胞转分化^[17-18]和转移^[19]等过程。FOXA1 同样作为转录重编程因子,其诱导的初始染色质重塑触发了与乳腺癌进展中细胞黏附^[20]、细胞周期^[21]、分化^[22]、代谢过程^[23]和信号通路调节相关基因^[24]的转录。Liu 等^[25]研究发现 GATA3 缺失激活上皮-间充质转化(EMT)并促进乳腺癌转移。Liu 等^[26]研究发现 FOXA1 的乙酰葡萄糖胺修饰通过协调众多转移调节因子的转录促进乳腺癌转移。Song 等^[27]研究发现 FOXA1 是 EMT 抑制性转录因子。多项研究表明 GATA3 和 FOXA1 在肿瘤中的表达水平具有预后预测价值。本研究通过对乳腺癌临床病例数据集分析发现,在不同亚型乳腺癌组织中 GATA3 与 FOXA1 的表达均呈显著正相关,并且通过生物信息学预测 GATA3 与 FOXA1 蛋白存在相互作用关系,推测两者相互作用可能参与调控乳腺癌的发生、发展。进一步研究发现 GATA3 与 FOXA1 在 luminal 乳腺癌细胞核中共定位且存在蛋白相互作用,提示 GATA3 与 FOXA1 可能通过相互作用协同调控 luminal 亚型乳腺癌的生物学特性。研究报道,乳腺癌中 ER 和 GATA3 表达之间呈正相关关系,并且 ER 与 GATA3 的合作促进 luminal 基因的表达,维持 luminal 亚型乳腺癌的表型稳定,同时促进乳腺上皮细胞中 basal 细胞到 luminal 细胞的表型转化^[28]。本研究已证实 GATA3 与 FOXA1 之间呈显著正相关,并且证实两者存在蛋白相互作用。因此,推测 GATA3 与 FOXA1 的相互作用可能会维持 luminal 乳腺癌亚型,这可能会为乳腺癌的治疗提供新的靶点。总之,本研究通过生物信息学分析以及实验验证,揭示了 GATA3 与 FOXA1 蛋白在 luminal 乳腺癌细胞中的相互作用。并且

研究表明 GATA3 与 FOXA1 在 luminal 乳腺癌中协同高表达,可能通过相互作用维持乳腺癌 luminal 表型的稳定以及抑制乳腺癌恶性进展,但二者相互作用在乳腺癌中的生物学功能和调控机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17–48.
- [2] PEROU C M, SØRLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747–752.
- [3] BAI F, ZHENG C, LIU X, et al. Loss of function of GATA3 induces basal-like mammary tumors[J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 720–733.
- [4] TAKAKU M, GRIMM S A, DE KUMAR B, et al. Cancer-specific mutation of GATA3 disrupts the transcriptional regulatory network governed by Estrogen Receptor alpha, FOXA1 and GATA3 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(9): 4756–4768.
- [5] THEODOROU V, STARK R, MENON S, et al. GATA3 acts upstream of FOXA1 in mediating ESR1 binding by shaping enhancer accessibility[J]. *Genome Res*, 2013, 23(1): 12–22.
- [6] CARROLL J S, LIU X S, BRODSKY A S, et al. Chromosome-wide mapping of estrogen receptor binding reveals long-range regulation requiring the forkhead protein FoxA1[J]. *Cell*, 2005, 122(1): 33–43.
- [7] KOUROS-MEHR H, BECHIS S K, SLORACH E M, et al. GATA-3 links tumor differentiation and dissemination in a luminal breast cancer model[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(2): 141–152.
- [8] JIANG G, WANG X, SHENG D, et al. Cooperativity of co-factor NR2F2 with pioneer factors GATA3, FOXA1 in promoting ERα function[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22): 6501–6516.
- [9] CURTIS C, SHAH S P, CHIN S F, et al. The genomic and transcriptional architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups[J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 346–352.
- [10] PEREIRA B, CHIN S F, RUEDA O M, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptional landscapes[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11479.
- [11] FU N Y, NOLAN E, LINDEMAN G J, et al. Stem cells and the differentiation hierarchy in mammary gland development[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(22): 489–523.
- [12] MALIK N, YAN H, MOSHKOVICH N, et al. The transcription factor CBFB suppresses breast cancer through orchestrating translation and transcription[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2071.
- [13] VISVADER J E, STINGL J. Mammary stem cells and the differentiation hierarchy: current status and perspectives[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(11): 1143–1158.
- [14] RAY P S, WANG J, QU Y, et al. FOXC1 is a potential prognostic biomarker with functional significance in basal-like breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(10): 3870–3876.
- [15] SCHRIJVER W, SCHUURMAN K, VAN ROSSUM A, et al. FOXA1 levels are decreased in pleural breast cancer metastases after adjuvant endocrine therapy, and this is associated with poor outcome[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(11): 1884–1894.
- [16] GOYAL A, ZHANG G, YANG B. Differential expression patterns of GATA3 in usual and differentiated types of vulvar intraepithelial neoplasia: potential diagnostic implications [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(7): 1131–1140.
- [17] GUNNE-BRADEN A, SULLIVAN A, GHARIBI B, et al. GATA3 mediates a fast, irreversible commitment to BMP4-driven differentiation in human embryonic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(5): 693–706, e699.
- [18] GARAN L A W, XIAO Y, LIN W C. 14–3–3 drives estrogen receptor loss via ERα36 induction and GATA3 inhibition in breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(43): e2209211119.
- [19] YU W, HUANG W, YANG Y, et al. GATA3 recruits UTX for gene transcriptional activation to suppress metastasis of breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 832.
- [20] EKSI S E, CHITSAZAN A, SAYAR Z, et al. Epigenetic loss of heterogeneity from low to high grade localized prostate tumours[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7292.
- [21] LV S, WU Z, LUO M, et al. Integrated analysis reveals FOXA1 and Ku70/Ku80 as targets of ivermectin in prostate cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 754.
- [22] ADAMS E J, KARTHAUS W R, HOOVER E, et al. FOXA1 mutations alter pioneering activity, differentiation and prostate cancer phenotypes[J]. *Nature*, 2019, 571(7765): 408–412.
- [23] WARREN I, MOELLER M M, GUIGGEY D, et al. FOXA1/2 depletion drives global reprogramming of differentiation state and metabolism in a human liver cell line and inhibits differentiation of human stem cell-derived hepatic progenitor cells[J]. *Faseb J*, 2023, 37(1): e22652.
- [24] SONG B, PARK S H, ZHAO J C, et al. Targeting FOXA1-mediated repression of TGF-β signaling suppresses castration-resistant prostate cancer progression[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 569–582.
- [25] LIU X, BAI F, WANG Y, et al. Loss of function of GATA3 regulates FRA1 and c-FOS to activate EMT and promote mammary tumorigenesis and metastasis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6): 370.
- [26] LIU Y, YU K, KONG X, et al. FOXA1 O-GlcNAcylation-mediated transcriptional switch governs metastasis capacity in breast cancer[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(33): eadg7112.
- [27] SONG Y, WASHINGTON M K, CRAWFORD H C. Loss of FOXA1/2 is essential for the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 2115–2125.
- [28] BOTO A, HARIGOPAL M. Strong androgen receptor expression can aid in distinguishing GATA3+ metastases[J]. *Hum Pathol*, 2018, 75: 63–70.

(2024-01-26 收稿)