

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00787

# GATA3 与乳腺癌发生发展关系的研究进展

谢轶群<sup>1,2</sup>, 施俊义<sup>1\*</sup>, 李曦洲<sup>1</sup>, 隋金珂<sup>1</sup>

1. 第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433

2. 上海市黄浦区中心医院乳腺外科, 上海 200002

**[摘要]** GATA3 转录因子在正常乳腺的生长分化中起重要作用, 与乳腺癌的发生发展也密切相关, GATA3 在不同乳腺癌亚型发生中的作用有所不同。本文综述了 GATA3 与正常乳腺及乳腺癌发生发展关系的研究现状, 为今后研究 GATA3 在乳腺癌中的临床应用提供理论依据。

**[关键词]** GATA3 转录因子; 乳腺肿瘤; 乳腺

**[中图分类号]** R 737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)07-0787-03

## Relationship of GATA3 with development and progression of breast cancer

XIE Yi-qun<sup>1,2</sup>, SHI Jun-yi<sup>1\*</sup>, LI Xi-zhou<sup>1</sup>, SUI Jin-ke<sup>1</sup>

1. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Breast Surgery, Shanghai Huangpu Center Hospital, Shanghai 200002, China

**[Abstract]** GATA3 transcription factor plays an important role in the growth and differentiation of normal breast tissues, and it is also closely related to the tumorigenesis of breast cancer. The roles of GATA3 vary in different breast cancer subtypes. This paper reviews the relationship of GATA3 with normal breast tissue and the tumorigenesis of breast cancer, in an attempt to provide theoretical evidences for future clinical applications of GATA3 in breast cancer.

**[Key words]** GATA3 transcription factor; breast neoplasms; breast

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(7):787-789]

GATA3 转录因子能调节多种细胞的遗传分化方向<sup>[1-3]</sup>。GATA3 作为转录因子不仅在正常乳腺组织的发生发展中起重要的调节生长、促进分化的作用, 并且与乳腺癌的发生发展密切相关, 在不同乳腺癌亚型中所起作用也有所不同。本文就 GATA3 与正常乳腺及乳腺癌发生发展关系的研究现状作一综述。

### 1 GATA3 转录因子概述

GATA3 属于 GATA 转录因子家族(成员包括 GATA1 至 GATA6), 它们以高亲和力结合于共同序列(A/T)GATA(A/G), 共有 1 个类固醇激素受体超家族 C4 锌指结构的 DNA 结合基序<sup>[4]</sup>, 定位于染色体 10p15<sup>[5]</sup>。GATA 家族依据结构特征和表达模式被分为两大类。GATA1、GATA2 和 GATA3 主要在造血细胞中表达, 而 GATA4、GATA5 和 GATA6 则主要在心血管系统及肝、肺、胰腺等内胚层来源的组织中表达<sup>[6]</sup>。研究证实, GATA3 促成了多种组织的正常发育, 如自主神经系统神经元、T 辅助细胞、毛囊毛根内鞘、肾病肾管、耳蜗及乳腺导管上皮细胞等<sup>[1-3]</sup>。

### 2 GATA3 与正常乳腺组织发生发展的关系

#### 2.1 GATA3 在正常乳腺组织中的表达 乳腺组织由乳腺

导管上皮组织及基质细胞组成。导管上皮组织由双层上皮细胞构成(导管上皮细胞和肌上皮细胞), 它们源于共同的多能祖细胞(不表达 GATA3), 由不同途径各自分化而成, 类似 TH1/TH2 系统<sup>[7-8]</sup>。Kouros-Mehr 等<sup>[3]</sup>发现导管上皮细胞(又称腔上皮, luminal cell)沿导管排列, 分泌乳汁并表达 GATA3。这些细胞被一层不表达 GATA3 的肌上皮细胞(又称基底细胞, myoepithelial/basal cell)包绕。除导管上皮细胞外, GATA3 还表达于乳腺组织中的白色脂肪细胞前体和青春期的末端乳芽(terminal end buds, TEBs)结构中<sup>[9-10]</sup>。

2.2 GATA3 与正常乳腺组织发生 青春期之前, 乳腺组织是一个原始的器官, 包含了一个原始的导管上皮网络。在青春期开始后不久, 末端乳芽结构在乳腺上皮顶端发育而成。末端乳芽由最外一层的帽细胞和内部多层体细胞构成, 帽细胞被认为是由肌上皮祖细胞构成的, 体细胞为导管上皮祖细胞。末端乳芽增生、分叉, 并以分支样发生的过程侵入乳腺脂肪基质。在小鼠中, 这一过程持续 10~12 周, 这时成熟的导管分支已建立, 并充满脂肪垫<sup>[11]</sup>。Kouros-Mehr 等<sup>[3]</sup>发现 GATA3 是青春期小鼠乳腺导管上皮细胞最重要的转录因子, 在末端乳体细胞中有 GATA3 的表达, 而帽细胞中不表达 GATA3。

**[收稿日期]** 2010-03-10 **[接受日期]** 2010-04-28

**[作者简介]** 谢轶群, 硕士生, 主治医师. E-mail: xieyiqun@yahoo.cn

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873586, E-mail: shijunyi666@126.com

GATA3对乳腺的正常发生是必需的<sup>[3]</sup>。Kouros-Mehr等<sup>[10]</sup>通过末端乳芽的斑点阵分析显示GATA3在末端乳芽中是表达最高的转录因子。Kouros-Mehr等<sup>[3]</sup>发现青春期开始后,敲除GATA3基因的小鼠将出现严重的乳腺发育缺陷,表现为乳腺组织不能形成末端乳芽,导管上皮组织也不能侵入基质。5周后乳腺组织出现结构缺失,表现为不规则腔径及侧支的缺失,表明GATA3在乳腺导管发生过程中具有促进延伸和分支的作用。Asselin-Labat等<sup>[12]</sup>发现将GATA3导入多能祖细胞(干细胞)中会引导其向导管上皮细胞分化成熟,证实GATA3是导管上皮细胞分化的关键调节因子。此外,Tong等<sup>[9]</sup>发现与GATA3在胸腺和导管上皮细胞的作用相反,在乳腺组织白色脂肪细胞前体中下调GATA3将导致脂肪细胞分化,说明GATA3的表达还可抑制脂肪细胞前体继续分化。因此,GATA3不仅能够促进乳腺细胞分化、乳腺导管延伸和分支,还可抑制乳腺组织中脂肪细胞的分化成熟。

**2.3 GATA3与正常乳腺组织发展** 在成熟乳腺组织中,GATA3对导管上皮细胞的维持是必需的<sup>[3]</sup>。Kouros-Mehr等<sup>[3]</sup>发现成年小鼠在急性GATA3缺失的情况下,首先出现未分化的导管上皮祖细胞膨胀并伴随基底膜脱离。进一步分析显示,这些GATA3缺失的未分化细胞保持了导管上皮细胞的特征,并未转变为肌上皮细胞。然而,长期GATA3缺失将导致半胱天冬酶介导的导管上皮细胞死亡和泌乳不足。这可能是由于缺乏源于基底膜的生存信号。Asselin-Labat等<sup>[12]</sup>发现在成熟乳腺组织中GATA3缺失将导致严重的细胞缺陷,包括未分化的导管上皮细胞、无组织的导管、细胞间的黏附增强以及细胞的增生增加,表明GATA3在成熟乳腺组织中维持导管上皮完整和功能,充分引导导管上皮细胞分化是必需的。

在成熟乳腺组织中,急性GATA3缺失如何导致未分化的导管上皮祖细胞在死亡之前出现膨胀尚不清楚,但在皮肤和晶状体中也曾观察到这一特征<sup>[13-14]</sup>。这些研究表明在细胞分化和细胞生长周期的调节之间存在复杂的关系。有人推测由于GATA3能够抑制细胞的增殖所以急性GATA3缺失将导致细胞过度膨胀。但研究发现GATA3能够抑制细胞周期调节蛋白抑制因子p18<sup>INK4c</sup>,该抑制因子的作用为抑制细胞增殖,进而表明GATA3能够促进细胞增殖<sup>[15]</sup>。因此,GATA3在细胞分化和细胞生长周期的调节中的机制有待进一步的研究明确。

### 3 GATA3与乳腺癌发生发展的关系

**3.1 GATA3与乳腺癌发生** Yang等<sup>[16]</sup>认为肿瘤细胞选择性地表达胚胎期形态发生时的调节因子以完成上皮细胞向间质细胞的转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Mani等<sup>[17]</sup>认为除了获得转化的动能,类EMT状态的获得将导致细胞具有干细胞性能。最近,Gupta等<sup>[18]</sup>发现某些胚胎期调节因子能赋予细胞恶性特征,诸如侵袭性和无限增殖性。乳腺导管上皮多能祖细胞中并不表达GATA3,但在正常乳腺发生发展过程中GATA3的作用却十分重要,可见GATA3是乳腺细胞胚胎期的调节因子之一,因而可能与乳

腺癌的发生相关。此外,GATA3锌指结构区域的突变将导致GATA3与DNA结合能力的下降及丧失,乳腺癌发生初期也出现了上述情况,说明GATA3在乳腺癌发生中具有重要作用<sup>[19]</sup>。

乳腺上皮组织由导管上皮细胞(又称腔上皮,luminal cell,表达GATA3)和肌上皮细胞(又称基底细胞,myoepithelial/basal cell,不表达GATA3)构成。研究表明,GATA3在不同乳腺癌分子亚型发生过程中的作用可能有所不同。Asselin-Labat等<sup>[12]</sup>发现在成熟乳腺组织中GATA3缺失导致严重的细胞缺陷,使乳腺细胞出现高度类似肿瘤细胞的特征,如具备侵袭性和转移特性。同样,Tlsty<sup>[20]</sup>认为在成熟乳腺组织中GATA3功能的丧失将导致雌激素受体(ER)阴性、缺乏肌上皮标记表达的乳腺细胞增生,GATA3的缺失可能与具有类似特征的乳腺癌亚型的发生有关。另一方面,Pei等<sup>[15]</sup>发现GATA3能抑制CDK抑制因子p18<sup>INK4c</sup>的转录,而缺乏INK4c的小鼠以较高的外显率自发地发生ER阳性的导管上皮细胞(腔上皮细胞,luminal细胞)肿瘤。INK4c作为GATA3的下游调节靶位,抑制luminal祖细胞增殖的同时能够抑制导管上皮型乳腺癌(或称luminal型乳腺癌、腔上皮型乳腺癌,指表达ER等导管上皮细胞标记的乳腺癌分子亚型)的发生。在人类乳腺癌中,INK4c低表达与GATA3高表达往往同时存在于luminal型乳腺癌中,但GATA3的表达或过表达能否直接诱发luminal型乳腺癌尚不明确。此外,Wilson等<sup>[21]</sup>发现GATA3是构成ER $\alpha$ 信号通路所必需的,而luminal型乳腺癌高表达ER $\alpha$ ,也说明GATA3的表达可能与luminal型乳腺癌发生有关。

**3.2 GATA3与乳腺癌发展** 恶性肿瘤的发展往往表现为侵袭性和转移性<sup>[22]</sup>。Kouros-Mehr等<sup>[23]</sup>在细胞水平发现人类乳腺癌细胞系中GATA3的表达水平与它们的转移能力负相关。转移性细胞系诸如MDA-MB-231细胞中GATA3低表达,相反无转移性的细胞系如MCF7细胞GATA3则高表达。同时他们在一些小鼠模型中发现GATA3的缺失与肿瘤转移相关,且晚期癌症和转移灶均不表达GATA3。在小鼠肿瘤种植模型中,他们进一步通过逆转录病毒将GATA3再次导入晚期乳腺肿瘤细胞,发现其能充分诱导肿瘤细胞分化,并且能显著抑制肿瘤肺转移。可见,GATA3与肿瘤的分化转移密切相关。

对乳腺癌发展的预后研究发现,GATA3的低表达与肿瘤高组织分级、低分化、淋巴结阳性、ER阴性状态、Her2/neu过度表达等表示预后较差的指标强烈相关<sup>[24-26]</sup>。但GATA3与乳腺癌预后的关系并不明确。Mehra等<sup>[25]</sup>发现,在预后很差的浸润性癌中GATA3为主要的低表达基因之一,GATA3低表达的肿瘤较高表达的肿瘤生存期明显缩短。Pei等<sup>[15]</sup>的研究同样证实了这一点。但Voduc等<sup>[26]</sup>对3119例浸润性乳腺癌病例的研究发现,虽然单变量分析中GATA3的表达是预后较好的标志,但多变量(包括患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、淋巴结状态、ER状态、Her2状态等)分析中,GATA3并不是独立的预后因子。在ER阳性的患者中,无论是否接收三苯氧胺治疗,GATA3均不是独立的预后因子。Ciocca等<sup>[27]</sup>在一项为期10年的随访研究中发现,GATA3阳

性和阴性的肿瘤之间复发率和生存率无统计学差异。而在ER阳性并接受内分泌治疗的患者中,GATA3的表达具有中等强度的预后价值。Jacquemier等<sup>[28]</sup>发现,在240例接受激素治疗的ER阳性乳腺癌患者中,多变量分析显示GATA3、血管癌旁浸润(vascular peritumoral invasion, VPI)、Ki67、P53的预后价值有显著统计学意义。

#### 4 展 望

综上所述,GATA3作为转录因子在正常乳腺组织及乳腺癌的发生发展中均起到重要的作用,但GATA3在不同亚型乳腺癌发生中的作用有所不同。目前GATA3的作用机制尚不明确,比较明确的是其与ER表达高度相关,GATA3在ER阳性乳腺癌中的预后价值也是当前研究的热点。进一步探究GATA3的下游基因靶点,寻找促进GATA3表达的旁分泌和邻分泌信号,通过基因技术明确GATA3与乳腺癌肿瘤细胞分化的关系具有重要意义。同时,诱导或抑制GATA3及其下游基因的表达能否用于治疗原发性乳腺癌或转移性乳腺癌,都是今后研究的方向。

#### [参考文献]

[1] Pai S Y, Truitt M L, Ho I C. GATA-3 deficiency abrogates the development and maintenance of T helper type 2 cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101:1993-1998.

[2] Kaufman C K, Zhou P, Pasolli H A, Rendl M, Bolotin D, Lim K C, et al. GATA-3: an unexpected regulator of cell lineage determination in skin[J]. Genes Dev, 2003, 17:2108-2122.

[3] Kouros-Mehr H, Slorach E M, Sternlicht M D, Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland[J]. Cell, 2006, 127:1041-1055.

[4] Merika M, Orkin S H. DNA-binding specificity of GATA family transcription factors[J]. Mol Cell Biol, 1993, 13:3999-4010.

[5] Joulin V, Bories D, Eléouet J F, Labastie M C, Chrétien S, Mattéi M G, et al. A T-cell specific TCR delta DNA binding protein is a member of the human GATA family[J]. EMBO J, 1991, 10:1809-1816.

[6] Patient R K, McGhee J D. The GATA family (vertebrates and invertebrates) [J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12:416-422.

[7] Shackleton M, Vaillant F, Simpson K J, Stingl J, Smyth G K, Asselin-Labat M L, et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell[J]. Nature, 2006, 439:84-88.

[8] Stingl J, Eirew P, Ricketson I, Shackleton M, Vaillant F, Choi D, et al. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells[J]. Nature, 2006, 439:993-997.

[9] Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting C N, Leiden J M, Hotamisligil G S. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition[J]. Science, 2000, 290:134-138.

[10] Kouros-Mehr H, Werb Z. Candidate regulators of mammary branching morphogenesis identified by genome-wide transcript analysis[J]. Dev Dyn, 2006, 235:3404-3412.

[11] Sternlicht M D, Kouros-Mehr H, Lu P, Werb Z. Hormonal and local control of mammary branching morphogenesis[J]. Differentiation, 2006, 74:365-381

[12] Asselin-Labat M L, Sutherland K D, Barker H, Thomas R, Shackleton M, Forrest N C, et al. Gata-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9:201-209.

[13] Kurek D, Garinis G A, van Doorninck J H, van der Wees J, Grosveld F G. Transcriptome and phenotypic analysis reveals Gata3-dependent signalling pathways in murine hair follicles [J]. Development, 2007, 134:261-272.

[14] Maeda A, Moriguchi T, Hamada M, Kusakabe M, Fujioka Y, Nakano T, et al. Transcription factor GATA-3 is essential for lens development[J]. Dev Dyn, 2009, 238:2280-2291.

[15] Pei X H, Bai F, Smith M D, Usary J, Fan C, Pai S Y, et al. CDK inhibitor p18<sup>INK4c</sup> is a downstream target of GATA3 and restrains mammary luminal progenitor cell proliferation and tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2009, 15:389-401.

[16] Yang J, Weinberg R A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis[J]. Dev Cell, 2008, 14:818-829.

[17] Mani S A, Guo W, Liao M J, Eaton E N, Ayyanan A, Zhou A Y, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. Cell, 2008, 133:704-715.

[18] Gupta P B, Onder T T, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg R A, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening[J]. Cell, 2009, 138:645-659.

[19] Usary J, Llaca V, Karaca G, Presswala S, Karaca M, He X, et al. Mutation of GATA3 in human breast tumors[J]. Oncogene, 2004, 23:7669-7678.

[20] Tlsty T D. Luminal cells GATA have it[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9:135-136.

[21] Wilson B J, Giguère V. Meta-analysis of human cancer microarrays reveals GATA3 is integral to the estrogen receptor alpha pathway[J]. Mol Cancer, 2008, 7:49.

[22] Nguyen D X, Bos P D, Massagu J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization[R]. Nat Rev Cancer, 2009, 9:274-284.

[23] Kouros-Mehr H, Bechis S K, Slorach E M, Littlepage L E, Egeblad M, Ewald A J, et al. GATA-3 links tumor differentiation and dissemination in a luminal breast cancer model[J]. Cancer Cell, 2008, 13:141-152.

[24] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron J S, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100:8418-8423.

[25] Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R, Sabel M S, Ghosh D, et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis [J]. Cancer Res, 2005, 65:11259-11264.

[26] Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17:365-373.

[27] Ciocca V, Daskalakis C, Ciocca R M, Ruiz-Orrico A, Palazzo J P. The significance of GATA3 expression in breast cancer: a 10-year follow-up study[J]. Hum Pathol, 2009, 40:489-495.

[28] Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, Esterni B, Extra J M, Houvenaeghel G, et al. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2009, 11:R23.