

FOXA1对激素依赖性肿瘤的作用及机制

李欣 彭新宇 万方*

(内蒙古农业大学生命科学学院, 呼和浩特 010018)

摘要 动物体内机制能够正常运转依赖于体内转录因子之间的相互作用, 但转录因子的异常表达会引起细胞突变或癌变。先驱转录因子FOXA1, 也称为肝细胞核因子3 α , 在内胚层来源的胰腺、前列腺发育中发挥重要调控作用。近年研究发现FOXA1和激素受体之间的相互作用在乳腺癌、前列腺癌等激素依赖性肿瘤的发生及发展中起到关键性作用, 尤其是在前列腺癌中的研究较为广泛深入, 并发现了FOXA1的三种突变类型, 及这三种突变对肿瘤发生发展的关键调控作用。该文主要简述FOXA1在正常组织及四种激素依赖性肿瘤: 乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌及子宫内膜癌中作用及机制的研究进展。由于靶向FOXA1或者与FOXA1相关的激素受体比较困难, 该文进一步总结了FOXA1的翻译后修饰以及各种FOXA1相关肿瘤的治疗靶点, 并以表格形式总结了FOXA1在其他癌种中的表达水平及与预后的相关性。

关键词 转录因子; FOXA1; 激素; 肿瘤

The Effects and Mechanisms of FOXA1 on Hormone-Dependent Tumors

LI Xin, PENG Xinyu, WAN Fang*

(College of Life Sciences, Inner Mongolia Agricultural University, Huhhot 010018, China)

Abstract The normal operation of the mechanism in animals depends on the interaction between transcription factors *in vivo*, but the abnormal expression of transcription factors can cause cell mutation or carcinogenesis. The pioneer transcription factor FOXA1, also known as hepatocyte nuclear factor 3 α , has important regulatory roles in endoderm-derived pancreatic and renal organ development. Recently, it has been found that the interaction between the FOXA1 and the hormone receptors play roles in the occurrence and progression of hormone-dependent tumors, especially in prostate cancer. In recent year, three types of mutations in FOXA1 and their key regulatory roles in tumorigenesis and development have been discovered. This paper mainly summarized the role and mechanism of FOXA1 in hormone-dependent tumors, including breast cancer, prostate cancer, ovarian cancer and endometrial cancer. As targeting FOXA1/FOXA1-related hormone receptors is difficult, this article further summarizes the post-translational modifications of FOXA1 and potential therapeutic targets related to FOXA1. A brief summary of the expression of FOXA1 in other cancer types and its correlation with prognosis is also provided.

Keywords transcription factor; FOXA1; hormone; tumor

肿瘤的发生和发展受到多种转录因子的调控, 对特定转录因子的研究是肿瘤机制研究的热点之一。转录因子叉头框A1(forkhead box A1, FOXA1)为

转录因子FOX家族成员之一, 也被称为肝细胞核因子3 α (hepatocyte nuclear factor 3 α , HNF3 α), 在骨肉瘤、肝癌、非小细胞肺癌、胃癌及乳腺癌中与多个基因

收稿日期: 2022-03-01 接受日期: 2022-04-17

国家自然科学基金(批准号: 8186130316)和内蒙古自然科学基金(批准号: 2020MS08032)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13404813212, E-mail: fwan@imau.edu.cn

Received: March 1, 2022 Accepted: April 17, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.8186130316) and the Natural Science Foundation of Inner Mongolia (Grant No.2020MS08032)

*Corresponding author. Tel: +86-13404813212, E-mail: fwan@imau.edu.cn

的启动子相结合,参与并介导调控细胞增殖、细胞周期、侵袭、凋亡、应激、DNA损伤/修复、肿瘤发生和糖代谢等多个过程^[1]。本文主要针对FOXA1与雌、雄激素受体之间的相互作用在四种激素依赖性肿瘤:前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌以及子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)中的研究进展进行简要综述,并挖掘了FOXA1功能相关的可能药物靶点,此外简要总结了FOXA1在其他肿瘤中的作用。

1 FOXA1简介

FOXA1作为转录辅助因子,由472个氨基酸构成,定位在人类14p21.1染色体上,全长5.3 Kb,由2个外显子和1个内含子组成^[2]。其蛋白结构包括N-端叉头框结构域(forkhead domain, FKHD), FKHD又分为N-端FKHD及FKHD DNA结合域, DNA结合域由3个 α 螺旋组成,排列成螺旋-转角-螺旋、两侧为环的侧翼螺旋结构(图1);其C-端为组蛋白结合区域,主要与H3/H4组蛋白结合。

FOXA1具有固有的染色质重塑活性,可以在体外以不依赖ATP的方式松弛浓缩的染色质结构,故被视为内胚层“先驱因子”(pioneering factor, PF)。基于自身特殊的结构,FOXA1可诱导染色质构象开放,以促进激素转录因子例如雌激素受体(estrogen receptor, ER)和雄激素受体(androgen receptor, AR)结合其顺式调控元件^[3]。

FOXA1家族最初被鉴定为肝脏特异性甲状腺素运载蛋白—— α 1-抗胰蛋白酶(α 1-antitrypsin)基因的转录因子,随后发现其不仅调节肝脏的发育还调节内胚层来源组织的发育,对于神经内分泌基因表达是必需的^[4]。FOXA1是核激素受体、ER- α 和AR的关键互作对象,而ER和AR分别是乳腺癌和前列腺癌这两种高发肿瘤的主要驱动因素^[5],同时它们在卵巢癌和EC中不可或缺,且这些肿瘤均属于激素依赖性肿瘤。

2 FOXA1在肿瘤发生中的作用

在上皮来源的肿瘤中上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是肿瘤侵袭、转移的基础,并与肿瘤耐药性、肿瘤干细胞特性相关,其生物

学过程为细胞间失去相互黏附力,丢失上皮表型而获得间质化表型,是上皮组织来源肿瘤发展的关键^[6]。FOXA1通过调控EMT信号通路影响上皮/管腔分化和肿瘤转移。在前列腺癌中FOXA1主要通过两种突变形式促进EMT进而导致肿瘤形成和发展(图2A)。第一种是缺失突变,FOXA1缺失后调节SLUG的表达导致AR重编程^[7],并会诱导TGF- β 3的表达从而促进EMT;第二种是截断突变,该类突变发生后激活Wnt途径而促进EMT过程^[8]。在乳腺癌中FOXA1的功能主要体现在ER⁺和ER⁻两种情况中(图2B)^[9]。由于卵巢癌中FOXA1研究较少,故未对其功能做介绍。在EC中,FOXA1主要通过AR的相互作用来影响Notch-Hes1信号通路(图2C)。基于FOXA1在肿瘤中的调控作用,可针对其相关上下游蛋白制备靶向药物,这些靶点包括:EZH2^[10]、LSD1^[11]、p53^[12]、HIF- α ^[9]、CREBBP/EB300^[13],以及SWI/SNF染色质重塑复合物ATPase^[14](图3)。以上提到的部分靶点所涉及的具体机制见下文。

3 FOXA1与激素互作对肿瘤的影响

3.1 前列腺癌

前列腺癌作为男性中癌症相关死亡的第二大主要原因,尽管近年在治疗上有进展,但晚期转移性肿瘤的绝大部分病例是不可治愈的。前列腺癌的持续生长和存活在很大程度上取决于雄激素受体信号转导,大多数晚期癌症患者被批准使用激素疗法。FOXA1会在原发性和转移性前列腺癌中突变,通过AR依赖和AR非依赖的机制参与肿瘤发生和发展。

AR属于核受体超家族中的类固醇受体,对于驱动前列腺癌的发生和去势抵抗前列腺癌的发展起着至关重要的作用。AR对染色质结合主要依赖于FOXA1,通过其FKHD DNA结构域结合DNA^[15]。

在临床上FOXA1在前列腺癌中会表现出三种突变结构类别,(1)FKHD内的所有突变;(2)FKHD的C-端突变;(3)FOXA1基因座内的结构突变(structural variants, SVs)。在早期的前列腺癌中FOXA1显示出第一类激活突变,该突变会导致FOXA1在DNA中快

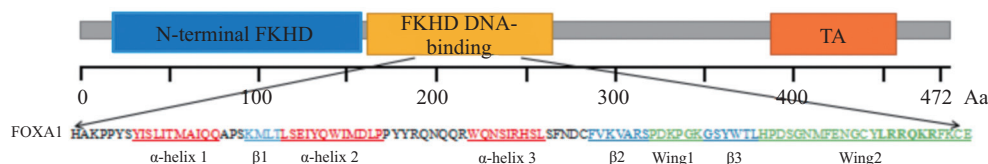
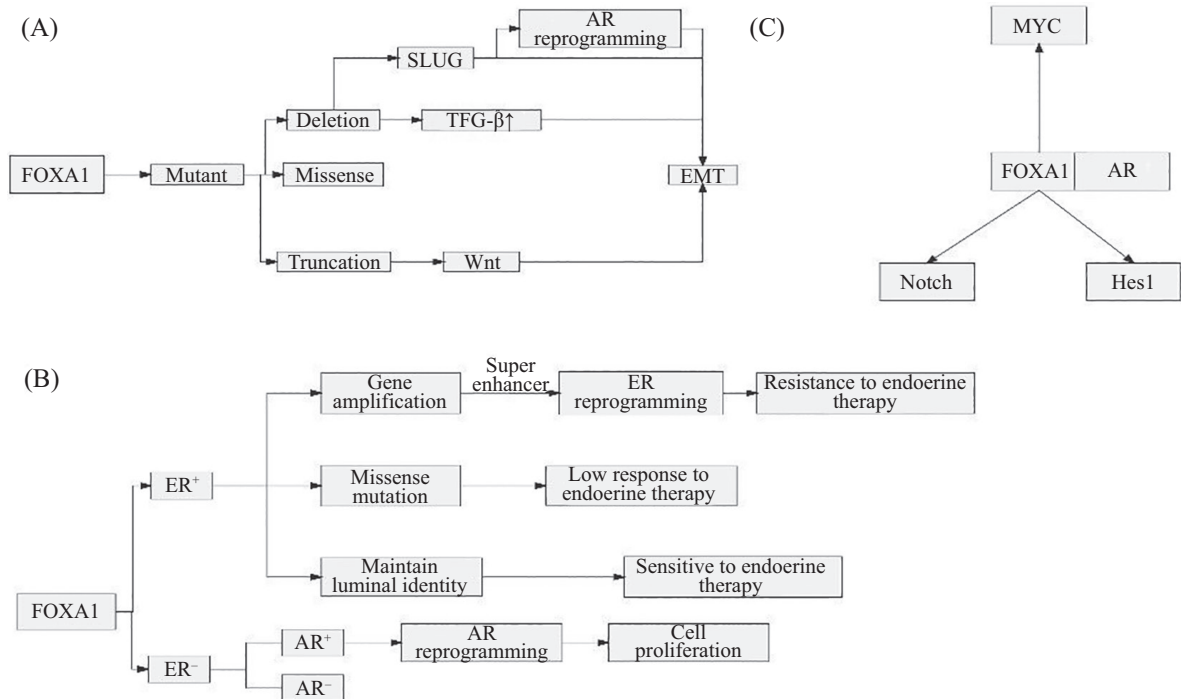


图1 FOXA1的结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of FOXA1 structure



A: FOXA1在前列腺肿瘤中主要通过缺失和截短突变两种突变促进EMT途径的激活, 其中缺失突变诱导AR重编程和TGF-β通路而促进EMT, 截短突变通过Wnt信号间接促进EMT。B: FOXA1对乳腺癌的影响。ER阳性乳腺癌可分为三种情况: FOXA1基因扩增会诱导ER重编程导致内分泌治疗抵抗, 错义突变导致内分泌治疗疗效低; 野生型FOXA1促进肿瘤维持其luminal表型并对内分泌治疗敏感; FOXA1对ER阴性乳腺癌的影响与AR状态有关, AR阳性时导致AR重编程而促进细胞增殖。C: FOXA1在子宫内膜癌中与AR互作而影响Notch及Hes1信号通路。

A: FOXA1 functions in prostate cancer. Deletion or truncation of FOXA1 mainly promote EMT, in which deletion induces AR reprogramming and TGF-β pathway, while truncation activates Wnt pathway indirectly. B: FOXA1 functions in breast cancer. In ER positive breast cancers, FOXA1 gene amplification induces ER reprogramming, leading to endocrine therapy resistance; FOXA1 with missense mutations makes the cancer less responsive to hormone therapy, wild type FOXA1 helps the cancer to maintain its luminal identity, which remains sensitive to endocrine therapy. For ER negative cancers, FOXA1 cause AR reprogramming to induce cell proliferation in AR positive cancers. C: FOXA1 interacts with AR in endometrial cancer, affecting Notch and Hes1 signaling pathways.

图2 FOXA1在三种激素依赖性肿瘤中的信号通路图

Fig.2 Signaling pathway map of FOXA1 in three hormone-dependent tumors

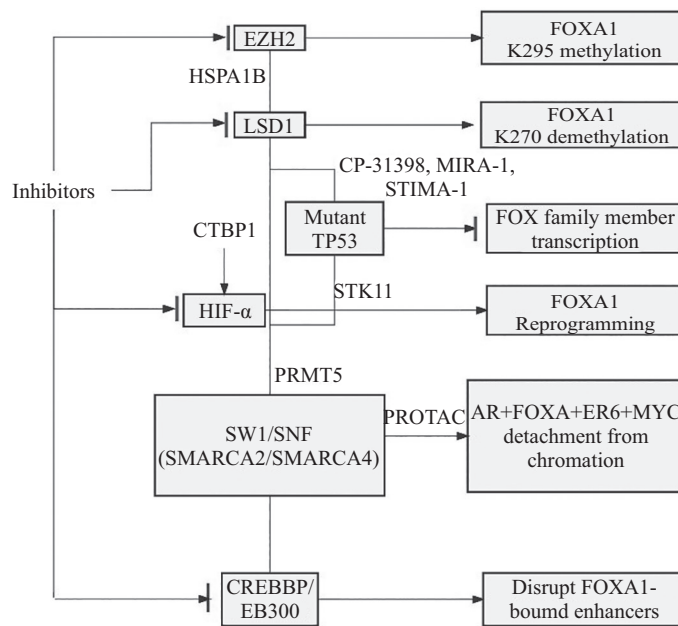


图3 FOXA1相关的药物靶点

Fig.3 FOXA1-related drug targets

速的移动以此增强染色质结合并诱导AR激活促癌基因的表达从而促进前列腺癌的发生;在转移型前列腺癌中FOXA1表现出第二类激活突变,其C-端发生截短导致反式激活域缺失,截短的FOXA1与DNA紧密地结合在一起,且通过Wnt通路驱动肿瘤转移。此外,第三类突变可能发生在早期和转移型前列腺癌中,其又可以被分为三种,包括在FOXA1基因座内的重复和易位,以及FOXA1在结构上重新定位一个保守的调控元件(FOXA1 mastermind, FOXMIND),结构上重新定位调控元件可驱动FOXA1或其他癌基因的过表达^[16-17]。

GAO等^[3]在经雄激素处理的LNCaP细胞(雄激素敏感前列腺癌细胞系)中发现,约54%的AR结合位点为FOXA1所共有,其中70%的位点在激素处理之前就已有FOXA1占据,表明即使在雄激素刺激之前,FOXA1也能结合到DNA上并占据AR相关位点。但激素处理增加了染色质上被FOXA1占据的位点数目,提示FOXA1与某些DNA位点的结合依赖于AR,FOXA1和AR表达水平之间的平衡对于维持前列腺AR转录程序至关重要。尽管某些突变体可能具有更稳定的蛋白表达和与AR的更强的相互作用,但是翼螺旋FKHD(winged-helix FKHD, FKHD-MS)的突变减弱了FOXA1在先前确定的AR依赖性增强子上的染色质结合。雄激素敏感的前列腺癌发生FOXA1突变后更具有侵袭性并且对于目前的前列腺癌治疗方法有一定的抵抗力。

目前的研究表明,未突变的FOXA1是前列腺癌的主要监测因子,而突变的FOXA1是前列腺癌发病和进展的驱动因子。FOXA1通过直接与AR相互作用来调节正常前列腺组织和癌变的相关转录程序^[12],在不同类型的前列腺癌中FOXA1通过调节不同的机制来促进肿瘤的发生和发展。因此对于前列腺癌,尤其是晚期转移性癌,更需要新的治疗方法,显然FOXA1是目前治疗前列腺癌的一个好的靶点选择。

值得指出的是,在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)中,肿瘤虽然处于低雄激素环境,但其AR异常激活,通过与一系列其他的转录因子互作而起到促癌作用,FOXA1是其中的关键因子之一,但其对肿瘤的影响仍有争议^[18-20]。

3.2 乳腺癌

乳腺肿瘤是女性高发癌症,1/10的女性有患这种恶性肿瘤的风险,该肿瘤是一种由遗传、表观遗传和激素因素引起的复杂疾病^[21]。大约3/4的乳腺癌中都有ER的表达。依据ER、孕激素受体(progesterone

receptor, PR)的情况以及HER2基因的表达水平可将乳腺癌分为: luminal A型(免疫组织化学检测ER⁺或PR⁺、HER-2⁻)、luminal B型(免疫组织化学检测ER⁺、PR⁺和HER-2⁺)、HER2过表达型(HER2-amplified)以及basal-like乳腺癌(包括三阴性乳腺癌)。

ER- α 通过与调节因子结合并诱导转录功能,从而驱动大部分人类乳腺癌的生长。ER- α 的结合活性很大程度上取决于其对染色质结合位点的访问,且先驱因子可通过改变染色质构象促进这一过程^[22]。

在ER⁺肿瘤和三阴性肿瘤中FOXA1的表达水平高于ER⁻肿瘤。与ER⁻乳腺癌相比,ER⁺乳腺癌患者具有更长的无病生存期和更高的总体生存率。白仲虎等^[23]在四种乳腺癌亚型的多个细胞系中检测FOXA1的mRNA及蛋白表达水平情况,发现FOXA1在luminal A型和luminal B型中的mRNA和蛋白表达量显著高于HER2⁺型和三阴性型^[24]。

FOXA1能够激活下游特定基因的表达,并破坏一些正常基因的表达从而重编程ER,这种新型的基因表达模式能够模拟早期的胚胎发育程序,并赋予癌细胞新的功能,比如癌细胞转移和侵袭能力^[25]。

最近发现ER⁺乳腺癌中FOXA1的突变主要有Wing2区域的热点突变和乳腺癌特异性突变SY242CS。这些突变与芳香酶抑制剂的较低反应有关。从机制上讲,Wing2热点突变的FOXA1经雌激素刺激后对染色质上ER位点的结合及ER介导的转录均增强。SY242CS的突变则激活不同的染色质区域。此外,结构建模预测SY242CS被赋予了一种构象变化,且这种变化介导FOXA1与非常规的DNA序列的稳定结合^[24]。

与耐药的ER⁺乳腺癌相反,在ER⁻肿瘤中FOXA1蛋白低表达的癌细胞更具侵袭性,而且FOXA1在高级别、大尺寸、更晚期的肿瘤中表达更低,因此在ER⁻乳腺癌中FOXA1表达水平与肿瘤恶性程度呈负相关。

基于一种新的肿瘤易感因素统计方法的研究发现,FOXA1与ESR1等辅助因子的相互作用,以及转录因子与增强子的相互作用在乳腺癌易感性中起到了关键性作用。FOXA1可与辅因子形成一个核心的TF转录网络来调节易感基因^[26]。

3.3 卵巢癌

卵巢癌是指生长在卵巢上的恶性肿瘤,为女性生殖器官中常见的肿瘤之一,肿瘤发病率位居第三,其中90%~95%为原发性癌,另外5%~10%为转移到卵巢的其他部位原发的癌。根据发病特性,卵巢癌

可被分为卵巢上皮癌和卵巢恶性生殖细胞肿瘤。

上皮性卵巢癌主要类型为：纤维上皮瘤(又称Brenner肿瘤)、黏液性瘤、浆液性肿瘤、子宫内膜样瘤、透明细胞瘤、混合型上皮瘤等。FOXA1主要在Brenner肿瘤和黏液性肿瘤中表达。FOXA1的表达水平与患者的预后相关^[27-28]。FOXA1在浆液性和子宫内膜样肿瘤中很少表达,在透明细胞肿瘤不表达显示为完全阴性,但也有个别研究认为FOXA1在浆液性肿瘤中表达较多^[29]。这种差异与检测手段及所用抗体不同有关。

FOXA1在卵巢癌中的功能研究较少,目前尚存在较多未回答的问题。在卵巢癌细胞系中敲降FOXA1可引起卵巢癌细胞系中YY1相关蛋白1、细胞周期蛋白依赖性激酶1、细胞周期蛋白D1、磷脂酰肌醇3激酶、E2F转录因子1、B细胞淋巴瘤2和血管内皮生长因子A蛋白的表达量降低^[30]。最新研究表明,卵巢癌中FOXA1与HDAC水平显著相关,且FOXA1敲降的肿瘤细胞的增殖、侵袭、肿瘤形成能力均有所减弱。HDAC调控了小鼠移植瘤模型的肿瘤形成,并通过Wnt信号通路调控FOXA1^[31]。

3.4 子宫内膜癌

EC是女性常见的生殖器官癌,WHO将其分为:子宫内膜样癌、浆液性肿瘤、透明细胞癌、混合细胞腺癌,以及其他相对罕见的类型,包括黏液性腺癌、神经内分泌肿瘤、去分化癌和未分化癌^[32]。

DROOG等^[33]发现,同一病人的EC转移灶中FOXA1的表达水平高于原发灶,并且转移灶中FOXA1的表达水平与其已知靶基因CDKN2A相关。在原发癌中,低FOXA1蛋白表达与ER α 和PR缺失以及低生存率显著相关。与乳腺癌类似,ER α 缺失与EC患者的较差生存率相关。

与乳腺癌中FOXA1调控ER α -染色质互作不同的是,比对ER α 完整与缺失的肿瘤所得差异基因和FOXA1高或低表达样本的差异基因极少有交集,提示EC中FOXA1与ER α 调控不同的基因集合。利用药物基因组学数据库Connectivity Map对FOXA1高或低表达样本的差异基因进行分析的结果表明,HDAC抑制剂或可用于FOXA1低表达的病人^[34]。

QIU等^[35]发现,FOXA1和AR在EC中的表达水平明显高于典型增生组织和正常组织中的表达水平。FOXA1表达与临床组织中的AR表达显著相关。高FOXA1水平与EC的病理分级和肌层浸润深度呈正相关。高AR水平也与EC的病理分级呈正相关。此外,作为AR下游靶标的XBP1、MYC、ZBTB16和UHRF1

的表达受到FOXA1上调的促进或FOXA1下调的抑制。Co-IP分析显示,FOXA1与EC细胞中的AR相互作用。ChIP-PCR分析表明,FOXA1和AR可以直接与MYC上游的启动子和增强子区域结合。机制研究表明,FOXA1导致的Notch1和Hes1蛋白过表达可以通过AR耗竭来逆转。此外,AR的下调减弱了FOXA1上调的细胞增殖。然而,AR不影响FOXA1对细胞迁移和侵袭的促进作用。在异种移植模型中,敲低FOXA1降低了肿瘤的生长速度。

4 FOXA1翻译后修饰的功能调节

FOXA1翻译后修饰(post-translational modification, PTM)^[36]包括乙酰化、磷酸化、甲基化以及SUMO(small ubiquitin-like modifier)等。FOXA1被组蛋白乙酰转移酶p300在第11个赖氨酸残基处乙酰化,乙酰化的赖氨酸残基中有5个富集在FKHD域内,而乙酰化可以削减FOXA1与DNA的结合力并降低其重塑染色质的能力。同样,在FOXA1的赖氨酸残基上添加SUMO会导致其转录活性和核迁移性下调,另外FOXA1也会被c-Abl磷酸化。此外根据文献发现,FOXA1的K6、K389可发生甲基化,K267既能发生甲基化也能发生SUMO,K270可发生甲基化、乙酰化及SUMO,K389可发生乙酰化和甲基化^[10,37-38]。以上数据表明,FOXA1会经历各种翻译后修饰,FOXA1翻译后的修饰位点如图4所示,翻译后修饰对于生物学功能的影响如表1所示。

5 FOXA1作为潜在药物靶点

目前癌症的主要治疗方法为药物,以及药物结合化疗、手术、放疗、免疫治疗等。但是药物会有较强的毒副作用,故而对于靶点药物的研究迫在眉睫。靶点药物一般具有以下优势:副作用小、针对性强。对于FOXA1在激素依赖肿瘤中的作用和机制的进一步发现为靶向药物的研究奠定了基础。

组织中细胞表型等的改变不是由单一蛋白质控制的,近年对神经内分泌前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)的研究表明,NEPC肿瘤的特征包括表达表观遗传修饰因子如EZH2。EZH2基因编码一种组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶,并可参与DNA甲基化从而抑制其他基因转录。FOXA1是前列腺癌中EZH2甲基转移酶活性抑制剂的主要治疗靶点。FOXA1作为EZH2的非组蛋白底物,可在EZH2甲基转移酶活性抑制剂的介导下抑制前列腺癌的恶

DNA聚合酶 β (polymerase beta, POLB)。FOXA1通过DNA修复复合物导致DNA的去甲基化。全基因组DNA甲基化测序表明,过表达FOXA1可通过结合DNA修复复合物诱发POLB依赖的DNA去甲基化。DNA去甲基化的位点仅限于FOXA1结合位点的侧翼区域,未扩散到相邻位点,并且所有区域都有较少CpG二核苷酸,这不同于传统的CpG位点定义^[40]。FOXA1-DNA修复复合物参与了雌激素触发转录的过程,在MCF-7细胞中使用siRNA敲低DSBR和SSBR复合物的关键成员,会严重影响FOXA1对ER靶基因(*TFF1*、*XBPI*、*NR1P1*和*DSCAM*)的转录激活^[41]。

雄激素可以作为ER⁺乳腺癌的治疗靶点。SU-RIYAN等^[42]的研究中提到AR会在80%~95% ER⁺乳腺癌中表达,由于长时间使用ER靶向药物的治疗会导致ER⁺乳腺癌患者发生ER突变和耐药,故靶向雄激素提供了一个替代治疗途径。AR激动剂——enobosarm(又称GTx-024或ostarine)可结合并激活AR^[43],通过重编程ER以及改变磷酸激酶组特征从而抑制ER功能来抑制肿瘤的生长。

FOXA1作为先驱因子首先结合基因组中的大量增强子,为其他多种转录因子的结合奠定基础,从而启动全基因组转录重编程。缺氧诱导因子2 α (hypoxia-inducible transcription factor-2 α , HIF-2 α)

与FOXA1互作激活了多种促转移基因的转录,与肿瘤的不良预后相关。目前发现,HIF-2 α 是FOXA1介导的重编程作用的关键因子,而HIF-2 α 抑制剂(目前在临床中用来治疗晚期肾细胞癌和复发性胶质母细胞瘤)则能选择性地降低ER⁺乳腺癌细胞的转移^[9]。

目前对于EC和卵巢癌中FOXA1的作用机制尚不清晰,而且其研究内容也较少。但根据上述内容可知在EC中作为AR下游靶标的*XBPI*、*MYC*、*ZBTB16*和*UHRF1*受到FOXA1的调控,故猜测该组基因可作为间接靶向FOXA1的靶标。在卵巢癌中FOXA1的调控机制更加不明朗,只知晓其在卵巢癌中少量表达即会影响下游蛋白的表达量,但其功能未知。

最新研究表明,靶向CREBBP/EP300的小分子抑制剂也可显著干扰FOXA1结合的增强子^[13]。一种针对SWI/SNF的小分子PROTAC可显著抑制AR-FOXA1依赖的前列腺癌发展^[44]。

综上所述,虽然直接靶向FOXA1具有挑战性,但可通过与FOXA1相关的蛋白质EZH2、POLB、HIF-2 α 等调控相关通路活性,现有数据支持这些靶点药物可抑制癌细胞转移和侵袭。

6 其他FOXA1相关肿瘤

如表2所示,除了上述四种激素依赖的肿瘤外,

表2 FOXA1在其他肿瘤中的调控作用

Table 2 The regulatory role of FOXA1 in other tumors

肿瘤 Cancer	变化 Variance	下游 Downstream	功能 Function	参考文献 References
Thyroid tumors	Different express level	-	Diagnostic markers	[43]
Cholangiocarcinoma	Low expression	-	Poor prognosis	[44]
Bladder cancer	Up-regulate	microRNA-99a/100	Lower progression rates	[45]
Chondrosarcoma	Up-regulate	Cyclin B1	Promote cell cycle progression and reduce apoptosis	[46]
Nasopharyngeal carcinoma	Inhibition	miR-100-5p and miR-125b-5p	Inhibit growth, migration and invasion	[47]
Cervical cancer	Up-regulate	circOSBPL10, miR-1179/UBE2Q1 axis	Suppress cell proliferation and migration	[48]
Hirschsprung's disease	-	FOXA1/DUSP6 signaling pathway	Improve development	[49]
Lung adenocarcinoma	Co-amplification	NKX2-1	Malignant growth	[50]
Pancreatic ductal adenocarcinoma	Promote	Wnt/ β -catenin signaling	Promote tumor metastasis	[51]
Colon cancer	FOXA1 ubiquitination	Activated miR-340-5p	Promote proliferation	[52]
Glioma	Down-regulate	miR-200a	Promote proliferation and invasion	[53]

“-”表示目前未知。

“-” indicates that it is unknown at present.

FOXA1在多种肿瘤的发生、增殖和迁移中也起到关键作用。

7 展望

从上述FOXA1对不同肿瘤的发生和发展的作用和机制可看出其功能的重要性,不论是对于激素依赖性的还是非激素依赖性的肿瘤,针对FOXA1的上游、下游相关因子或直接靶向FOXA1制备药物是一种抗肿瘤新药研发的新方向。目前直接靶向FOXA1的候选新药仍有待开发。随着更多高质量研究的开展,预期FOXA1可成为肿瘤治疗领域的又一亮点。值得指出的是,FOXA1在不同肿瘤类型中的作用是不同的(抑癌或促癌),应针对其具体变化及功能进行精准治疗。随着新冠mRNA疫苗的广泛应用,mRNA药物的研发成为肿瘤新药研发的热点之一,miR-431可在乳腺癌中通过靶向FGF9起到抑癌作用,由于其同时也靶向FOXA1^[55],所以上调miR-431对乳腺癌的抑癌机制可能是双重的^[56]。

参考文献 (References)

- [1] 李鑫, 王海涛, 侯定坤. 转录因子FOXA1在前列腺癌中的研究进展[J]. 肿瘤(LI X, WANG H T, HOU D H. Progress of transcription factor FOXA1 in prostate cancer [J]. Tumor), 2018, 38: 806-10.
- [2] 姚磊, 刘泰荣, 陈华. FoxA家族与恶性肿瘤的发生发展关系研究进展[J]. 转化医学电子杂志(YAO L, LIU T R, CHEN H. Research progress on the relationship between the FoxA gene family and the occurrence and development of malignant tumors [J]. E-Journal of Translational Medicine), 2018, 5(2): 45-8.
- [3] GAO S, CHEN S, HAN D, et al. Forkhead domain mutations in FOXA1 drive prostate cancer progression [J]. Cell Res, 2019, 29(9): 770-2.
- [4] BERNARDO G M, KERI R A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer [J]. Biosci Rep, 2012, 32(2): 113-30.
- [5] ROBINSON J L L, HOLMES K A, CARROLL J S. FOXA1 mutations in hormone-dependent cancers [J]. Front Oncol, 2013, 3: 20.
- [6] 蒋宗胜, 阮君山, 王少明. FOX家族介导的上皮间质转化在肿瘤转移中的研究进展[J]. 中国药理学通报(JIANG Z S, RUAN J S, WANG S M. Research progress of epithelial mesenchymal transition mediated by FOX family in tumor metastasis [J]. Chinese Pharmacological Bulletin), 2016, 32(8): 1053-8.
- [7] KIM J, JIN H, ZHAO J C, et al. FOXA1 inhibits prostate cancer neuroendocrine differentiation [J]. Oncogene, 2017, 36(28): 4072-80.
- [8] TENG M, ZHOU S, CAI C, et al. Pioneer of prostate cancer past, present and the future of FOXA1 [J]. Protein Cell, 2021, 1(12): 29-38.
- [9] FU X Y, PEREIRA R, ANGELIS DE C, et al. FOXA1 upregulation promotes enhancer and transcriptional reprogramming in endocrine-resistant breast cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 52(116): 26534-823.
- [10] PARK S H, FONG K W, KIM J, et al. Posttranslational regulation of FOXA1 by Polycomb and BUB3/USP7 deubiquitin complex in prostate cancer [J]. Sci Adv, 2021, 7(15): eabe2261.
- [11] GAO S, CHEN S, HAN D, et al. Chromatin binding of FOXA1 is promoted by LSD1-mediated demethylation in prostate cancer [J]. Nat Genet, 2020, 52(10): 1011-7.
- [12] MCCANN J J, VASILEVSKAYA I A, MCNAIR C, et al. Mutant p53 elicits context-dependent pro-tumorigenic phenotypes [J]. Oncogene, 2022, 41(3): 444-58.
- [13] ANDREW C A B S P, MAYHEW D N, TERZO E, et al. CREBBP/EP300 acetyltransferase inhibition disrupts FOXA1 bound enhancers to inhibit the proliferation of ER⁺ breast cancer cells [J]. PLoS One, 2022, 3(17): e262378.
- [14] XIAO L B, PAROLIA A, QIAO Y Y, et al. Targeting SWI/SNF ATPases in enhancer-addicted prostate cancer [J]. Nature, 2022, 601(7893): 434-9.
- [15] JIANG G, WANG X, SHENG D, et al. Cooperativity of co-factor NR2F2 with pioneer factors GATA3, FOXA1 in promoting ER α function [J]. Theranostics, 2019, 9(22): 6501-16.
- [16] PAROLIA A, CIESLIK M, CHU S, et al. Distinct structural classes of activating FOXA1 alterations in advanced prostate cancer [J]. Nature, 2019, 571(7765): 413-8.
- [17] ADAMS E J, KARTHAUS W R, HOOVER E. FOXA1 mutations alter pioneering activity, differentiation and prostate cancer phenotypes [J]. Nature, 2019, 7765(571): 408-12.
- [18] SONG B, PARK S, 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): 569-82.
- [19] ZHANG C, WANG L, WU D, et al. Definition of a FoxA1 cistrome that is crucial for G₁ to S-phase cell-cycle transit in castration-resistant prostate cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(21): 6738-48.
- [20] XU B, SONG B, LU X, et al. Altered chromatin recruitment by FOXA1 mutations promotes androgen independence and prostate cancer progression [J]. Cell Res, 2019, 29(9): 773-5.
- [21] DAGHER E, ROYER V, BUCHET P, et al. Androgen receptor and FOXA1 coexpression define a "luminal-AR" subtype of feline mammary carcinomas, spontaneous models of breast cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1267.
- [22] SHAH N, BROWN M. The Sly oncogene: FOXA1 mutations in prostate cancer [J]. Cancer Cell, 2019, 2(36): 119-21.
- [23] 白仲虎, 李璐, 戴晓峰. 转录因子FOXA1在乳腺癌分子分型中的功能研究[J]. 生物学杂志(BAI Z H, LI L, DAI X F. Research on function of transcription factor FOXA1 in breast cancer subtyping [J]. Journal of Biology), 2017, 34(1): 5-10.
- [24] ARRUBARRENA-ARISTORENA A, MAAG J L V, KITTANE S, et al. FOXA1 mutations reveal distinct chromatin profiles and influence therapeutic response in breast cancer [J]. Cancer Cell, 2020, 38(4): 534-50.
- [25] FU X, JESELSON R, PEREIRA R, et al. FOXA1 overexpression mediates endocrine resistance by altering the ER transcriptome and IL-8 expression in ER-positive breast cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(43): E6600-9.

- [26] WEN W, CHEN Z, BAO J, et al. Genetic variations of DNA bindings of FOXA1 and co-factors in breast cancer susceptibility [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5318.
- [27] WANG K, GUAN C, FANG C, et al. Clinical significance and prognostic value of Forkhead box A1 expression in human epithelial ovarian cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4457-62.
- [28] KARPATHIU G, VENET M, MOBARKI M, et al. FOXA1 is expressed in ovarian mucinous neoplasms [J]. *Pathology*, 2017, 49(3): 271-6.
- [29] SHETA H, HAFEZ A A E, SAIF M, et al. High FOXA1 immunohistochemical expression level associates with mucinous histology, favorable clinico-pathological prognostic parameters and survival advantage in epithelial ovarian cancer [J]. *Pathologica*, 2021, 113(2): 102-14.
- [30] WANG L, XIU Y, CHEN X, et al. The transcription factor FOXA1 induces epithelial ovarian cancer tumorigenesis and progression [J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(5): 568835075.
- [31] LOU T, LIU C, QU H, et al. FOXA1 can be modulated by HDAC3 in the progression of epithelial ovarian carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 19.
- [32] YEN T T, WANG T L, FADER A N, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 1(39): 26-35.
- [33] SCHRIJVER W, SCHUURMAN K, ANNELOT V R, 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): 1884-94.
- [34] TANGEN I L, KRAKSTAD C, HALLE M K, et al. Switch in FOXA1 status associates with endometrial cancer progression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98069.
- [35] QIU M, BAO W, WANG J, et al. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 78.
- [36] TENG M, ZHOU S, CAI C, et al. Pioneer of prostate cancer: past, present and the future of FOXA1 [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(1): 29-38.
- [37] LI S, MENDEZ-GIRALDEZ R, GARAY J P, et al. Cytokine-induced post-translational modifications of FOXA1 affect enhancer selection and estrogen signaling in breast cancer cells [C]. *Proceedings: AACR Annual Meeting*, 2019.
- [38] BOGACHEK M V, DE ANDRADE J P, WEIGEL R J. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through SUMOylation of transcription factors [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1): 11-1.
- [39] GOMES A S, RAMOS H, INGA A, et al. Structural and drug targeting insights on mutant p53 [J]. *Cancers*, 2021, 13(13): 3344.
- [40] WANG X, SRIVASTAVA Y, JANKOWSKI A, et al. DNA-mediated dimerization on a compact sequence signature controls enhancer engagement and regulation by FOXA1 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(11): 5470-86.
- [41] ZHANG Y, ZHANG D, LI Q, et al. Nucleation of DNA repair factors by FOXA1 links DNA demethylation to transcriptional pioneering [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(9): 1003-13.
- [42] PONNUSAMY S, ASEMOTA S, SCHWARTZBERG L S, et al. Androgen receptor is a non-canonical inhibitor of wild-type and mutant estrogen receptors in hormone receptor-positive breast cancers [J]. *iScience*, 2019, 21: 341-58.
- [43] NARAYANAN R, AHN S, CHENEY M D, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial:mesenchymal stem cell signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103202.
- [44] GOU L S, ZOU H W, LI B B. Long noncoding RNA MALAT1 knockdown inhibits progression of anaplastic thyroid carcinoma by regulating miR-200a-3p/FOXA1 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 11(20): 1-11.
- [45] THANAN R, KAEWLERT W, SAKONSINSIRI C, et al. Opposing roles of FoxA1 and FoxA3 in intrahepatic cholangiocarcinoma progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1796.
- [46] DRAYTON R M, PETER S, MYERS K, et al. MicroRNA-99a and 100 mediated upregulation of FOXA1 in bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(15): 6375-86.
- [47] LIN Z S, CHUNG C C, LIU Y C, et al. FOXA1 transcriptionally up-regulates cyclin B1 expression to enhance chondrosarcoma progression [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10): 1989-2004.
- [48] PENG Q, ZHANG L, LI J, et al. FOXA1 suppresses the growth, migration, and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells through repressing miR-100-5p and miR-125b-5p [J]. *J Cancer*, 2020, 11(9): 2485-95.
- [49] YANG S, JIANG Y, REN X, et al. FOXA1-induced circOSB-PL10 potentiates cervical cancer cell proliferation and migration through miR-1179/UBE2Q1 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 389.
- [50] LUO Y Y, LI S S, TENG Y P. Differential expression of FOXA1, DUSP6, and HA117 in colon segments of Hirschsprung's disease [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 4(8): 3979-86.
- [51] HIGHT S K, MOOTZ A, KOLLIPARA R K, et al. An *in vivo* functional genomics screen of nuclear receptors and their co-regulators identifies FOXA1 as an essential gene in lung tumorigenesis [J]. *Neoplasia*, 2020, 22(8): 294-310.
- [52] MICHAEL P K, LI X Q, DEGN J Y. Oncogenic KRAS recruits an expansive transcriptional network through mutant p53 to drive pancreatic cancer metastasis [J]. *Cancer Discov*, 2021, 8(11): 2094-111.
- [53] YUE M, YUN Z, LI S, et al. NEDD4 triggers FOXA1 ubiquitination and promotes colon cancer progression under microRNA-340-5p suppression and ATF1 upregulation [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(11): 1981-95.
- [54] CHEN X, LIU K, YANG P, et al. microRNA-200a functions as a tumor suppressor by targeting FOXA1 in glioma [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 221-9.
- [55] WU Y Z, CHAN K Y Y, LEUNG K T, et al. Dysregulation of miR-431 and target gene FOXA1 in intestinal tissues of infants with necrotizing enterocolitis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5143-52.
- [56] WANG W, DONG Y, LI X, et al. MicroRNA-431 serves as a tumor inhibitor in breast cancer through targeting FGF9 [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 1001-7.