

ETV1、FOXF1 表达与胃肠间质瘤

刘东, 朱长真, 康维明

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科, 北京 100730

通信作者: 康维明 电话: 010-69152215, E-mail: kangweiming@163.com

【摘要】 胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GISTs) 是消化道最常见的间叶组织肿瘤, 起源于消化道肌层 Cajal 细胞 (interstitial cells of Cajal, ICC) 或其同源干细胞, 其发生多数与 KIT 或 PDGFRA 基因突变有关。GISTs 的发病率、靶向治疗耐药率及术后复发率逐年升高, 极大影响了患者预后, 故寻找新的治疗方法已成为当前 GISTs 的研究热点。ETV1 是转录因子 ETS 家族成员, 可刺激 KIT 基因转录, KIT 蛋白通过 MEK-MAPK 信号通路增强 ETV1 的表达, ETV1 和 KIT 正反馈协同调节导致 ICC/GISTs 细胞内信号通路持续激活, 从而促进肿瘤增殖。FOXF1 在 GISTs 中呈特异性高表达, 可能与 KIT 和 ETV1 上游调节因子促进 ICC/GISTs 谱系特有基因表达有关。ETV1、FOXF1 可能为 GISTs 的治疗提供新思路、新方向。本文就 ETV1、FOXF1 表达与 GISTs 的关系作一综述。

【关键词】 胃肠间质瘤; ETV1; FOX 基因家族; FOXF1

【中图分类号】 R573 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)05-0592-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.015

Research Progress of ETV1 and FOXF1 in Gastrointestinal Stromal Tumors

LIU Dong, ZHU Chang-zhen, KANG Wei-ming

Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: KANG Wei-ming Tel: 86-10-69152215, E-mail: kangweiming@163.com

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the digestive tract. They originate from interstitial cells of Cajal (ICC) or their homologous stem cells. Most of them are related to mutations in KIT or PDGFRA genes. The incidence, drug resistance rate of targeted therapy, and recurrence rate are increasing year by year, which greatly affect the prognosis of patients. The treatment of GISTs is facing bottlenecks, and searching for new treatment methods has become a current research hotspot of GISTs. ETV1 is a member of the transcription factors of ETS family, which can stimulate the transcription of KIT gene. KIT proteins enhance the expression of ETV1 through MEK-MAPK signaling pathway. The synergistic regulation of ETV1 and KIT positive feedback leads to continuous activation of intracellular signaling pathways in ICC/GISTs, thus promoting the proliferation of tumors. FOXF1 is highly expressed in GISTs, which may be an upstream regulator of KIT and ETV1 and promotes the expression of genes specific to ICC/GISTs. FOXF1 and ETV1 may provide new ideas and directions for the treatment of GISTs. This article reviews the relationship between ETV1, FOXF1 gene expression, and GISTs.

【Key words】 gastrointestinal stromal tumors; ETV1; FOX gene family; FOXF1

Med J PUMCH, 2020, 11(5): 592-595

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GISTs) 是胃肠道最常见的间叶组织肿瘤, 起源于消化道肌层 Cajal 细胞 (interstitial cells of Cajal, ICCs) 或其同源干细胞^[1], 可发生于胃肠道任何部位, 大多数位于胃 (70%) 和小肠 (10%~25%)^[2], 少数位于直肠、食管及结肠^[3]。其发病率约为 (1~2) / 10 万, 占胃肠道肿瘤的 1%~3%, 胃肠道肉瘤的 80%^[4], 但近年来呈明显上升趋势^[5]。GISTs 生长缓慢、症状隐匿、临床表现多样、无特异性, 早期诊断极为困难, 误诊率高达 91.7%^[6], 故发现时多为中晚期, 直接影响治疗效果及预后。此外, GISTs 对传统放化疗并不敏感, 手术完整切除是唯一可能治愈的方法, 但仍有 40%~80% 的 GISTs 于术后 19~25 个月出现复发、转移^[7]。

大部分 GISTs 的发生与 KIT 和/或 PDGFRA 基因功能性突变有关^[8-10]。酪氨酸激酶受体抑制剂使 GISTs 治疗取得了革命性进展, 但仍有 14% 的 GISTs 原发耐药^[11]。另外, 由于两基因存在多位点和/或二次突变, 导致靶向治疗耐药率及复发率逐年升高, 成为影响疗效的关键因素。研究发现, 术后服用伊马替尼 (imatinib) 的 GISTs 患者中位无进展生存期约为 2 年, 2 年内继发耐药率为 40%~50%。舒尼替尼 (sunitinib) 对伊马替尼耐药病例疾病控制率仅为 65% (7% 有效, 58% 疾病无进展), 且持续时间短, 易耐药^[12]。regorafenib、sorafenib 等均对一线、二线耐药的 GISTs 效果尚不确切且不良反应多^[13]。因此, GISTs 的治疗面临着瓶颈制约, 寻找新的治疗方法成为当前 GISTs 治疗研究热点。

1 胃肠间质瘤与 ETV1 表达

KIT 基因编码 III 型酪氨酸激酶家族跨膜受体。正常情况下, c-kit 蛋白必须与配体——干细胞因子结合, 发生自身磷酸化, 激活有丝分裂活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶, 进而激发激酶磷酸化链式反应, 促进细胞增殖。c-kit 基因突变后, 其蛋白活化不再受配体限制, 表现为持续、自动磷酸化, 使 c-kit 信号转导系统病态增强, 促使细胞增殖并抑制凋亡, 最终导致肿瘤形成^[14-15]。

ETS 转录家族有 30 多个成员, 是目前最大的信号依赖转录调控因子家族之一。这些信号分子拥有由 85 个氨基酸组成的特异 DNA 结合区, 可与靶基因启动区 (一般为富含嘌呤序列 GGAA/T) 结合, 调控靶基因转录, 参与肿瘤发生、演进^[16-17]。ETV1 位于染

色体 7p21.2, 是 ETS 家族 PEA3 亚科转录因子。ETV1 可结合的靶基因较多, 通过调节靶基因的表达, 在调控肿瘤细胞增殖、分化、迁移中起重要作用。研究表明, ETV1 在肿瘤组织中如前列腺癌、黑色素瘤、乳腺癌中表达量较正常组织显著升高^[18-22]。

ETV1 在 GISTs 肿瘤组织及 GISTs 细胞株中均呈高表达, 且显著高于其他肿瘤。GISTs 细胞株中, ETV1 对靶基因的作用由复杂的调控网络调节, 其中, Ras/Raf/MAPK 信号通路是调控 ETV1 的主要通路^[23-25]。GISTs 患者中联合使用伊马替尼与 MEK 抑制剂, GISTs 生长会受到明显抑制。研究发现^[26], ETV1 表达与 KIT 基因转录呈正反馈循环: ETV1 可刺激 KIT 基因转录, KIT 蛋白促进 ETV1 表达, 且增强 ETV1 稳定性, 减缓降解。ICCs 转变为 GISTs 过程由 KIT 基因与 ETV1 协调配合实现, 即 KIT 基因功能性突变和 ETV1 变化同步、协调进行, 从而导致 GISTs 的发生^[27]。阻断 ETV1 基因表达后, 细胞分裂减少、凋亡增加, 表明 ETV1 对 GISTs 发生、发展起至关重要的作用。另有研究表明^[28], ETV1 对于野生型 GISTs 尚有辅助诊断的作用, 且 ETV1 表达可能作为 GISTs 患者根治术后 3 年无病生存率的评估指标。

综上所述, ETV1 可能与 GISTs 发生、发展相关, 但能否将 ETV1 作为耐药性 GISTs 治疗新靶点, ETV1 可否作为评估 GISTs 恶性程度、预测肿瘤进展的指标仍有待基础、临床进一步研究。深入探索 ETV1 在 GISTs 发生、发展中可能的作用机制, 将为 GISTs 诊疗提供更多思路。

2 胃肠间质瘤与 FOXF1 表达

FOX 基因家族属于叉头框 (forkhead box) 基因, 在分子结构上具有明显的叉头 DNA 结合区^[29], 共包含 19 个亚族, 50 个成员, 功能涉及胚胎发育、细胞周期调控、糖类/脂类代谢、免疫调节、衰老等多种生物过程。FOX 家族基因在人体内主要发挥转录因子的作用, 调控多种靶基因表达, 与肿瘤发展、侵袭、转移密切相关^[30]。FOXF1 基因是 FOX 基因家族中的一员, 位于人类染色体 16q24.1, 编码 FOXF1 转录因子。FOXF1 能抑制肿瘤细胞增殖、转移, 其失活会促进肿瘤进展, 表现为促瘤效应^[31]。研究表明^[32], 在所有入组的 GISTs 组织中, 无论 KIT/PDG-FRA 突变状况如何, FOXF1 均为阳性表达。这说明 FOXF1 可能在 GISTs 中普遍表达, 但在其他肉瘤中很少观察到 FOXF1 表达。即 FOXF1 在 GISTs 中普遍表

达,且具有相对特异性。因此 FOXF1 可能成为 GISTs 敏感的、具有一定特异性的新型分子标志物。

3 FOXF1 与 ETV1

研究发现^[32], FOXF1 可能是 ETV1 的上游调节因子, FOXF1 主要结合位点是增强子,通过与增强子结合后调控 KIT、ETV1 表达,进而调节 GISTs 发生及发展。FOXF1 下调不仅导致 ICCs/GISTs 谱系基因转录减少,且 ETV1 表达也呈下降趋势。用伊马替尼抑制 KIT 及其下游 MAPK 通路信号转导,或 MEK162 (MEK 抑制剂) 对 MAPK 信号通路进行短期抑制后,均可导致 ETV1 蛋白降解。上述通路重新激活后,ETV1 蛋白水平也相应恢复^[33-34]。整个过程中,FOXF1 蛋白表达水平无显著波动,即 FOXF1 直接影响 ETV1 的表达,但 ETV1 变化并未对 FOXF1 造成明显影响。这些发现表明,FOXF1 可能位于 GISTs 生长信号分子 ETV1 上游,调控 ETV1 的表达。但 FOXF1 在 GISTs 中表达的意义、与 GISTs 病理特征相关性、是否可作为 GISTs 治疗新方向,目前尚无相关研究进行探究。

4 小结

FOXF1、ETV1、KIT 三者 in GISTs 生长调控中的作用可表述为 FOXF1 位于信号通路的最上游,可正向调控 ETV1 表达,ETV1 继而调控 KIT 表达,且二者形成正反馈。这表明,FOXF1、ETV1 很有可能是 GISTs 药物治疗的新靶点,为处于治疗瓶颈中的 GISTs 患者带来新的希望。但如何以 FOXF1、ETV1 为靶点开发治疗的 GISTs 药物,尤其是多重耐药 GISTs,仍需更大样本、前瞻性基础、临床研究进一步探索。

参 考 文 献

[1] 崔宁宜,王勇,吕珂. 小肠淋巴瘤和小肠间质瘤的超声征象及鉴别诊断 [J]. 协和医学杂志, 2016, 7: 342-346.

[2] Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach [J]. *Human Pathology*, 2002, 33: 459-465.

[3] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after

resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373: 1097-1104.

- [4] Miettinen M, Monihan JM, Sarlomorikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23: 1109-1118.
- [5] Sarlomorikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34 [J]. *Mod Pathol*, 1998, 11: 728-734.
- [6] 邓志勇,李海,张阳,等. 胃肠道间质瘤误诊 12 例临床病理特征分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2006, 6: 2547-2548.
- [7] Zhu CZ, Liu D, Kang WM, et al. Ghrelin and gas-trointestinal stromal tumors [J]. *World J Gastroentero*, 2017, 23: 1758-1763.
- [8] Heinrich MC. PDGFRA activating mutations in gastmintestinal stromal tumor [J]. *Science*, 2003, 299: 708-710.
- [9] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29: 1373-1381.
- [10] Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 477-489.
- [11] Vadakara J, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumors: management of metastatic disease and emerging therapies [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27: 905-920.
- [12] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 7510-7518.
- [13] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 368: 1329-1338.
- [14] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 1998, 279: 577-580.
- [15] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125: 660-667.
- [16] Kurpios NA, Macneil L, Shepherd TG, et al. The Pea3 Ets

- transcription factor regulates differentiation of multipotent progenitor cells during mammary gland development [J]. *Dev Biol*, 2009, 325: 106-121.
- [17] De LY, Baert JL, Chotteaulelievre A, et al. The Ets transcription factors of the PEA3 group: transcriptional regulators in metastasis [J]. *BBA Rev Cancer*, 2006, 1766: 79-87.
- [18] Ordóñez JL, Osuna D, Herrero D, et al. Advances in Ewing's sarcoma research: Where are we now and what lies ahead? [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 7140-7150.
- [19] Jane-Valbuena J, Widlund HR, Perner S, et al. An Oncogenic Role for ETV1 in Melanoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 2075-2084.
- [20] Baker R, Kent CV, Silbermann RA, et al. Pea3 transcription factors and wnt1-induced mouse mammary neoplasia [J]. *PLoS One*, 2010, 5: e8854.
- [21] Vageli D, Ioannou MG, Koukoulis GK. Transcriptional activation of hTERT in breast carcinomas by the Her2-ER81-related pathway [J]. *Oncol Res*, 2009, 17: 413-423.
- [22] Oh S, Shin S, Janknecht R. ETV1, 4 and 5: An oncogenic subfamily of ETS transcription factors [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1826: 1-12.
- [23] Jané-Valbuena J, Widlund HR, Perner S, et al. An Oncogenic Role for ETV1 in Melanoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 2075-2084.
- [24] Dwyer J, He LI, Dakang XU, et al. Transcriptional Regulation of Telomerase Activity [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1114: 36-47.
- [25] Goueli BS, Janknecht R. Upregulation of the Catalytic Telomerase Subunit by the Transcription Factor ER81 and Oncogenic HER2/Neu, Ras, or Raf [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 25-35.
- [26] Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined Inhibition of MAP Kinase and KIT Signaling Synergistically Destabilizes ETV1 and Suppresses GIST Tumor Growth [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5: 304-315.
- [27] Chi P, Chen Y, Zhang L, et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours [J]. *Nature*, 2010, 467: 849-853.
- [28] 殷舞, 农涛, 黄顺荣, 等. 胃肠间质瘤中 ETV1 的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2017, 38: 1358-1362.
- [29] Golson ML, Kaestner KH. Fox transcription factors: From development to disease [J]. *Development*, 2016, 143: 4558-4570.
- [30] Lam EWF, Brosens JJ, Gomes AR, et al. Forkhead box proteins: tuning forks for transcriptional harmony [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 482-495.
- [31] Wei HJ, Lo WC, Nickoloff JA, et al. FOXF1 mediates mesenchymal stem cell fusion-induced reprogramming of lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 9514-9529.
- [32] Ran L, Chen Y, Sher J, et al. FOXF1 defines the core-regulatory circuitry in gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8: 234-251.
- [33] Szafranski P, Dharmadhikari AV, Wambach JA, et al. Two deletions overlapping a distant/r, FOXF1/r, enhancer unravel the role of lncRNA/r, LINC01081/r, in etiology of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164: 2013-2019.
- [34] Tang CM, Lee TE, Syed SA, et al. Hedgehog pathway dysregulation contributes to the pathogenesis of human gastrointestinal stromal tumors via GLI-mediated activation of KIT expression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 78226-78241.

(收稿日期: 2018-05-21)