

GATA结合蛋白3、性别决定相关基因簇2在乳腺癌中的研究进展

蔺嘉楠, 王立中, 余银平, 蒋威华*

新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月20日

摘要

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, GATA3转录因子在调控细胞分化等生物学行为中发挥广泛作用, SOX2转录因子参与肿瘤细胞自我更新, 维持干细胞特性等发展中扮演重要角色。但二者是否影响乳腺癌的表达及乳腺癌的诊断、治疗决策和预后等尚待研究。本文就GATA3、SOX2对乳腺癌表达的相关临床研究进展进行综述。

关键词

GATA3, SOX2, 免疫组化, 乳腺癌

Research Progress of GATA Binding Protein 3, Sex Determination-Related Gene Cluster 2 in Breast Cancer

Jianan Lin, Lizhong Wang, Yinping Yu, Weihua Jiang*

Department of Breast Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 20th, 2023

Abstract

Breast cancer is the malignant tumor with the highest incidence in women. GATA3 transcription factor plays a broad role in regulating biological behaviors such as cell differentiation. SOX2 transcription factor participates in the development of tumor cell self-renewal and maintaining stem

*通讯作者。

文章引用: 蔺嘉楠, 王立中, 余银平, 蒋威华. GATA结合蛋白3、性别决定相关基因簇2在乳腺癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16535-16542. DOI: 10.12677/acm.2023.13102314

cell characteristics. However, whether the two factors affect the expression and the diagnosis, treatment decision and prognosis of breast cancer remains to be studied. This review summarizes the progress of clinical studies of GATA3 and SOX2 on breast cancer expression.

Keywords

GATA3, SOX2, Immunohistochemistry, Breast Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌(BCM)是世界范围内最常见的一种肿瘤,在中国,其发生率以 2%~3%的速率迅速上升,已跃居于女性第一位[1]。遗传学检测在乳腺癌诊断、预后及治疗中具有重要作用。但由于三阴乳腺癌 ER、PR 和 HER-2 为阴性,目前尚无有效的诊断标志物,并且三阴乳腺癌具有转移早,疾病进展快,发病早等特点。研究表明,在 TNBC 病人发病机制的进程中,肿瘤相关蛋白的细胞因子或免疫因子的变化起着关键的作用。新的预后因子是目前临床亟待解决的问题。

三阴乳腺癌(TNBC)在我国发病率高达 15%~20%,但其发生发展的分子机理仍不清楚[2]。三阴乳腺癌(TNBC)以雌、孕激素受体和 HER-2 基因表达异常为主。三阴乳腺癌细胞可分为非 basic 样(CK5/6, EGFR)和非 basic 样(CK5/6, EGFR)两种类型。Basal-like 三阴型(TNBC)具有 p53 突变、EGFR 高表达、BRCA1 缺失、c-MYC 扩增等特征,具有高度的恶性和极高的侵袭性。三阴乳腺癌(TNBC)是一种恶性程度高、易复发、易发生脏器转移的类型,其发病机理仍不清楚,缺乏针对 TNBC 的特异性治疗方法。

乳腺超声、钼靶、核磁共振成像及细针穿刺术等检查手段,能在较早的时间内找到微小的病灶。在癌症发生初期就能诊断出肿瘤,进而改善患者的生存状况。但三阴性乳腺癌(TNBC)易复发、转移和耐药性,使其在临床治疗中疗效不佳。寻找三阴性乳腺癌发生发展的关键调控因子,对三阴性乳腺癌的临床治疗具有重要意义。

GATA3 是 GATA 家族中的一员,位于 10 号染色体 p14 上,具有 6 个外显子及 2 个锌指区。GATA 1-6 在多种肿瘤中发挥着重要的调节功能,其中 GATA3 在 Luminal 乳腺癌中的低表达与患者预后密切相关[3]。GATA3 是一种与一致序列[A/T] GATA [A/G]结合的转录因子,对多种器官的发育和发育起着关键作用。GATA3 的表达水平与肿瘤的发生发展和预后有很大的相关性。然而,GATA3 在三阴乳腺癌细胞中的表达量不同研究结果各不相同,GATA3 对三阴乳腺癌细胞预后的作用仍有很大的争论,其作为三阴乳腺癌细胞预后评估的应用价值也未得到充分肯定[4] [5]。GATA3 能够与 E-cadherin 启动子区相互作用,促进 EMT 发生,进而促进肿瘤侵袭和侵袭。GATA3 作为三阴乳腺癌细胞的一个潜在分子标记,是否可用于三阴乳腺癌的诊断和预后尚存在争议。

与 ESCs 相似,乳腺癌干细胞具有多向分化和自我更新的能力,在肿瘤的进展、治疗及术后复发等方面发挥了关键作用[6]。SOX2 是调控 BCSCs 自我更新及多向分化能力的核心分子,对 BCSCs 的早期发育及癌症的发生具有重要影响[7]。SOX2 是新近被证实与乳腺癌等多种癌症相关的基因,其促癌作用备受关注。

研究表明,SOX2 可介导肿瘤细胞的上皮-间充质转变(EMT),进而影响肿瘤的侵袭和侵袭能力。

GATA3 具有相似的作用, 其介导的上皮 - 间充质转变(EMT)是 GATA3-FOXA1-ERS1 介导的肿瘤细胞侵袭和侵袭能力的重要机制。本文就 GATA3、SOX2 对乳腺癌表达的相关临床研究进展进行综述。

2. 乳腺癌与 GATA3 的关系

2.1. GATA3 基因的结构和功能

2.1.1. GATA3 与乳腺癌细胞增殖

GATA3 在乳腺癌中是一个重要的信号分子, 它在乳腺肿瘤的发生发展中起着重要作用。有文献表明, GATA3 在 MMTV-PyMT 小鼠中具有抑癌作用, 其表达水平过高, 能够通过调控 Caspase-14 来提高其对 Caspase-14 的表达, 从而抑制了肿瘤新生血管的形成与生长[8]。但是, SHAN *et al.* [9]却发现, GATA3 能够与多聚腺苷二磷酸核糖合成酶 1 (PARP1)共同调节 CyclinD1 基因的表达, 进而促使其 G1/S 状态转换, 从而导致乳腺癌的恶性进展。已有研究显示, 在 MCF-7 中敲除 GATA3 可显著降低肿瘤细胞的生长[10]。通过裸鼠体内成瘤试验发现, 抑制 GATA3 表达后, 小鼠体内成瘤能力明显下降。

2.1.2. GATA3 与乳腺癌细胞侵袭和转移

上皮 - 间充质转变(EMT)是一种由上皮 - 间充质转变为上皮-间充质状态的一种癌症浸润和转移方式。基质细胞是一种松散、无细胞极性、无细胞间的粘附细胞, 易于迁移和浸润[10]。我们前期发现, E-钙粘蛋白(E-cadherin)是 EMT 发生的关键调控因子, GATA3 能与 EMT 启动子区直接结合, 进而促进其表达, 且 GATA3^{-/-}小鼠乳腺癌细胞迁移能力显著降低。GATA3 在 MCF-7 肿瘤中表达降低, 可促进肿瘤发生发展, 促进肿瘤的发生发展[11]。文献报道, GATA3 与 ZEB2 形成了一个正反馈环路, 与肿瘤发生发展密切相关[12]。敲除 GATA3, G9A, MTA3, MTA3 后, 肿瘤细胞的极性丧失, 基质组织疏松, 易于蔓延和转移。此外, W.Z.等[13]还证实 ELK3-GATA3 通路可以调控肿瘤细胞间的粘附因子, 进而促进肿瘤的侵袭和转移; 沉默 ELK3/GATA3 通路后, MDA-MB-231 的侵袭和转移能力得以增强。ELK3/GATA3 基因沉默后, E-cadherin、Claudin 及 Zo-1 等多种分子的表达下降。Kim 等[14]研究表明, miR-29b 是 GATA3 的一个关键调控因子, 而 miR-29b 在 GATA3 的调控中起到了关键作用。miR-29b 通过调控 VEGFA, ANGPTL4, PDGF, LOX, MMP9 等多种分子而发挥抗肿瘤作用。

2.1.3. GATA3 突变与乳腺癌

GATA3 的高频率变异很有可能是一种“驱动因素”, 而 GATA3 的变异与肿瘤的关系密切。GATA3 基因的变异位于第 5、6 号外显子, 可分为: ① ZnFn2 突变; ② 剪接位点突变; ③ 截断突变; ④ 延伸突变; ⑤ 错义突变 5 种类型。Chou 等[15]对 630 例侵袭性小叶癌进行了分析, 结果显示 GATA3 基因有 7.3% 出现了突变。DESMEDT 等[16]对 127 例侵袭性小叶癌研究发现存在大量的 FOXA1 基因突变和极少数 GATA3 基因突变, 二者相互矛盾; 而 GATA3 基因的变异则多见于 Luminal 类型的乳癌及侵袭性导管癌。MARTIN [17]研究表明, ZnFn2 基因的变异与 R330fs 基因的变异密切相关, 而 ZnFn2 基因的变异导致 GATA3 蛋白与 DNA 的相互作用发生了变化。研究发现, ZnFn2 突变导致乳腺癌患者的预后较 GATA3 野生型显著下降, 且 ZnFn2 突变导致肿瘤细胞增殖能力显著下降[18]。

2.2. GATA3 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义

2.2.1. GATA3 与乳腺癌临床病理

正常乳腺组织中, GATA3 只在导管上皮细胞中表达, 而不在肌上皮细胞中表达[19]。有报道 GATA3 不但与乳腺癌细胞的病理分级及雌激素密切相关, 还可作为患者的预后指标[20]。仲竹娟[21]研究表明, GATA3 在乳腺癌组织中的低表达与肿瘤组织学分级高, 淋巴结转移高, 肿瘤体积, ER 和 PR 的低表达

以及 HER-2 的高表达有明显的相关性。GATA3 作为一种新型的乳腺癌分子标记,已被广泛应用于临床,尤其是对于不明原发性癌症的转移性乳腺癌,具有较高的临床应用价值。

2.2.2. GATA3 与乳腺癌分型

GATA3 基因在多种肿瘤中均有显著的表达量,其中 Luminal A、B、HER-2 和 TNBC 分别为 99.51%、97.70%、68.50%和 20.16% [19]。TANG 等人[22] Meta 分析表明,GATA3 在 Luminal 型乳腺癌细胞中的表达水平与其雌激素受体(ER)水平成正比。McDonald 等[23]研究表明,GATA3 在原发三阴乳腺癌中普遍存在,这对鉴别原发性转移性乳腺癌具有一定的指导意义。D.J.等[24]认为,大汗腺型三阴性乳腺癌中,雄激素受体和 GATA3 共表达是 TNBC 一个特点,可以被用来作为对未知原发灶肿瘤的辅助诊断。

2.2.3. GATA3 与乳腺癌预后

GATA3 是一种潜在的乳腺癌治疗靶点,但其在肿瘤治疗中的作用尚无定论。文献报道,GATA3 在乳腺癌中的高表达与患者的预后密切相关,可能是一个新的乳腺癌预后因素。袁静萍等[25]对 8024 个与乳腺癌病人存活有关的基因进行了芯片分析,发现 GATA3 是第二个与乳腺癌病人存活有关的主要的基因。文献报道 GATA3 可促进肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞增殖。然而,GATA3 在临床中尚未被证明是一种独立的预后因素。KIMURA [26]通过对 3119 名乳腺癌病人进行随访,结果显示 GATA3 与 ER 蛋白水平呈正相关,但对 ER 蛋白(ER)阳性的亚群分析未显示 GATA3 与 ER 蛋白的关系。GATA3 是一个提示患者预后的重要指标,与雌激素受体(ER)密切相关,但目前还没有证据证明 GATA3 是独立预后因子。

2.2.4. GATA3 与乳腺癌治疗反应

据报道在 ER 阳性乳腺癌中,GATA3 的低表达与内分泌治疗的抗性存在着一定的关系。AGEDI BOTO [27]对 166 名雌激素受体(ER)阳性及雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌病人进行分析,结果显示 GATA3 在他莫西芬处理的雌激素受体(ER)阳性病人中显著上调,其复发及死亡率显著降低,提示 GATA3 可能与 ER + 他莫西芬的预后有关,可能成为一种用于指导内分泌疗效的分子标记物。YANG 等[6]在研究 GATA3 表达与新辅助化疗敏感性之间的关系时,他们发现 GATA3 是病理学完全缓解的独立预测因素。

3. SOX2 与乳腺肿瘤相关性研究

3.1. SOX2 的生物学特性

3.1.1. SOX2 的结构和功能

SOX2 是 SOX (Sry-related HMGbox-containing, SOXB1)家族成员,位于 3q26.3-q27,含 317 个氨基酸,分子量 34.3 kD。SOX2 是 ESCs 多潜能分化的核心调节因子,可保持 ESCs 的特征,在早期胚胎发育、神经系统发育和晶体发育中发挥着非常重要的作用。文献报道,SOX2 在肿瘤细胞中表达下降,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡及化疗抵抗等密切相关[28]。

3.1.2. SOX2 在乳腺癌中的表达及与病理参数之间的关系

SOX2 在乳腺癌中表达率为 38.18%,显著高于癌旁组织,在浸润性乳腺癌中的表达率为 22%,在导管癌中的表达率为 44%,在上皮基底样乳腺癌中的表达率为 43.3%,在 HER-2 阳性和管腔型乳腺癌中表达率为 13.3%和 10.6%,而在三阴乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)原发灶和转移灶中的表达率分别为 52.08%和 79.17% [29],SOX2 在 TNBC 中管腔型与非管腔型之间表达率没有区别[30]。此外,我们还发现 SOX2 高表达与 OS 及 DFS 缩短密切相关。在对 237 名三阴性乳腺癌患者的一份研究中发现:SOX2 在三阴性乳腺癌患者中的表达与肿瘤状态, TNM 分期,淋巴结侵犯有明显的相关性,这一结论与

其它研究人员的结论是一致的。

3.1.3. SOX2 在乳腺癌细胞增殖、侵袭与转移中的作用

SOX2 调控乳腺癌生长的分子机理尚不明确。有学者利用基因芯片、基因敲除及过表达等技术,发现 SOX2 的高表达不但可使乳腺癌细胞的 S + G₂/M 期延长、G₀/G₁ 期加速、G₁/S 期转化,还可调控 *cyc-linD1* (*CCND1*)的转录水平,促使肿瘤细胞从 G₁/S 期转化。研究表明,SOX2 基因表达下调可显著增强肿瘤细胞的生长,其机制可能与 p21^{Cipl}、p27^{Kipl} 等转录因子有关。SOX2 可调控 miR-181a-5p 及 miR-30e-5p/*TUSC3* 信号通路。SOX2 可调控 VEGF-C 的表达,并可调控 VEGF-C 的表达,进而调控 VEGF-A 的表达,进而影响乳腺癌细胞的淋巴结转移。SOX2 在乳腺癌细胞中的高表达与肿瘤的转移密切相关[31]。已有文献报道 SOX2 可调控 *Twist1* 信号途径及 MMF3、MMP2 活性,进而促进乳腺癌转移。WANGY 报道了 SOX2 在乳腺癌中的表达升高,并通过活化 *lncRNA-PVT1* 信号途径来增强乳腺癌的转移能力[32]。

上皮间质转化(EMT)是一种将非运动上皮细胞转化为侵袭性间质细胞的过程。SOX2 可调控 Wnt/p-catenin 通路,介导上皮向间充质细胞转变(EMT),进而参与肿瘤的浸润和转移[33] [34]。PI3K/AKT/mTOR 是乳腺癌中的一条重要信号途径,SOX2 可调节该途径进而促进肿瘤的侵袭和转移[35]。LIUK 等发现 SOX2 可调控 miR-181a-5p 及 miR-30e-5p/*TUSC3* 信号通路,进而调控肿瘤的浸润和转移。在小鼠模型中,抑制 SOX2 表达,可显著降低小鼠的成瘤能力,提示 SOX2 可能是乳腺癌发生发展的始动因子。

3.2. SOX2 在乳腺癌组织中的表达及意义

3.2.1. SOX2 在乳腺癌诊断中的作用

SOX2 是叉头盒蛋白 A1 (FOXA1)的上游负调控分子,其可下调 FOXA1 的表达,SOX2 与 FOXA1 共同表达的患者乳腺癌发病率更高,联合检测两者的表达可显著提升乳腺癌的诊断率[36]。上皮特异性细胞粘附体(EpCAM)是临床常用的血液标志物,研究发现 SOX2 和 EpCAM 在三阴性乳腺癌细胞中均呈高表达,联合测定 SOX2 和 EpCAM 可成为三阴性乳腺癌的潜在标志物[37]。

3.2.2. SOX2 对乳腺癌临床疗效的影响

多种 *lncRNAs* 如 ROR, HOTAIR, H19, UCA1, ARSR 等可调控 SOX2 的表达,并对乳腺癌的浸润和转移产生重要影响[38]。缺氧可诱导 SOX2 的高表达,增强 NEDD9 的转录及表达,从而活化 RAC1 及 HIF-1 α 增强肿瘤细胞的迁移及侵袭能力[39]。*lncRNA ESI* 为 SOX2 的模块骨架,敲除 *ESI* 可通过抑制 OCT4/SOX2 的转录,进而抑制其下游靶基因 miR-302/miR-106b 的表达,进而影响肿瘤发生发展[40]。*linc00617* 是上皮间质转化(EMT)关键调控分子,其可调控 SOX2 表达进而影响肿瘤细胞的浸润与转移,提示其有潜力成为抗肿瘤药物研发的新靶标[41]。新近的研究也表明,miRNAs 是一种极具潜力的抗肿瘤药物。TANG W [42]等研究发现 miR-145-5p 可以下调 SOX2 的表达,从而显著降低乳腺癌细胞的生长。

4. 小结与展望

乳腺癌是威胁妇女健康的重大疾病。GATA3 在乳腺癌中是一个重要的信号分子,它在乳腺肿瘤的发生发展中起着重要作用。GATA3 的表达水平与肿瘤组织学分级高,淋巴结转移高,肿瘤体积,ER 和 PR 低表达,HER-2 高表达等因素有关。GATA3 能调控肿瘤细胞的分化,并能通过调控其下游关键分子而影响其远端转移。GATA3 作为一种新型的肿瘤标志物,但其在三阴肿瘤中的应用还不多见。可用于肿瘤的辅助检测,尤其是对于未知原发灶的转移性肿瘤。SOX2 在乳腺癌细胞中与多个分子途径相关,但具体机制尚不明确,亟待进一步探索。其在乳腺癌中的表达水平与其增殖、侵袭、转移及耐药性密切相关,

在乳腺癌的诊断、治疗及预后评价中有着非常关键的作用，可能是一个潜在的分子治疗靶标和预后判断标志物。

GATA3、SOX2 是肿瘤进展的关键分子，二者均与 EMT 密切相关，启动了肿瘤的纤维化及侵袭，最终引起肿瘤的远端转移。两者均为三阴性乳腺癌的重要分子标记物，有望成为三阴性乳腺癌新的药物作用靶点。

基金项目

“天山青年计划”基金资助项目(2020Q042)。

参考文献

- [1] 李思佳, 李曼曼, 刘慧, 等. Ki-67 表达在三阴性乳腺癌患者预后中价值分析[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(5): 392-395. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2019.05.003>
- [2] 刘佳静, 黄桂春, 王文艺, 等. 化疗联合 PD-(L)1 单抗治疗晚期三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(6): 1156-1161. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2023.06.035>
- [3] Lioni, S., La Rocca, L., Nunnari, C.M. and Barresi, V. (2018) Strong Androgen Receptor Expression Is Not Useful in Distinguishing GATA3+ Metastases. *Pathology Research and Practice*, **214**, 2110-2114. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.09.027>
- [4] 吴开良, 时倩倩, 杨壹玲, 等. GATA3 在乳腺癌中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(5): 34-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2021.05.007>
- [5] Najafabadi, M.K., Mirzaeian, E., Montazerin, S.M., et al. (2021) Role of GATA3 in Tumor Diagnosis: A Review. *Pathology Research and Practice*, **226**, Article ID: 153611. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153611>
- [6] Yang, J., Zhao, X., Huang, R.Y., et al. (2021) The Role of GATA3 in Breast Cancer: An Updated Review. *Current Chinese Science*, **1**, 608-615. <https://doi.org/10.2174/2210298101666210914091839>
- [7] Tsai, K.K., Chan, T.S. and Shaked, Y. (2019) Next Viable Routes to Targeting Pancreatic Cancer Stemness: Learning from Clinical Setbacks. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, E702. <https://doi.org/10.3390/jcm8050702>
- [8] Sinh, A., et al. (2019) Enhanced Induction of Apoptosis in HaCaT Cells by Luteolin Encapsulated in PEGylated Liposomes-Role of Caspase-3/Caspase-14. *Applied Biochemistry and Biotechnology, Part A. Enzyme Engineering and Biotechnology*, **188**, 147-164. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2907-z>
- [9] Shan, L., Li, X., Liu, L., et al. (2014) GATA3 Cooperates with PARP1 to Regulate CCND1 Transcription through Modulating Histone H1 Incorporation. *Oncogene*, **33**, 3205-3216. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.270>
- [10] 江琪, 习一清, 魏蕾. LncRNA GATA3-AS1 促进乳腺癌细胞的增殖迁移及其机制[J]. 医学新知, 2022, 32(2): 127-137. <https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202202018>
- [11] Schrijver, W., Schuurman, K., van Rossum, A., et al. (2018) FOXA1 Levels Are Decreased in Pleural Breast Cancer Metastases after Adjuvant Endocrine Therapy, and This Is Associated with Poor Outcome. *Molecular Oncology*, **12**, 1884-1894. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12353>
- [12] 方煜彤, 张群琛, 洪超群, 等. 乳腺癌中 miR-221、miR-222 表达水平对 GATA3 和 FOXA1 蛋白的影响及其作用机制[J]. 癌变·畸变·突变, 2021, 33(6): 435-441, 460. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-616x.2021.06.006>
- [13] Si, W.Z., Huang, W., Zheng, Y., et al. (2015) Dysfunction of the Reciprocal Feedback Loop between GATA3- and ZEB2-Nucleated Repression Programs Contributes to Breast Cancer Metastasis. *Cancer Cell*, **27**, 822-836. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.04.011>
- [14] Kim, K.S., Kim, J., Oh, N., et al. (2018) ELK3-GATA3 Axis Modulates MDA-MB-231 Metastasis by Regulating Cell-Cell Adhesion-Related Genes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **498**, 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.011>
- [15] Chou, J., Lin, J.H., Brenot, A., et al. (2013) GATA3 Suppresses Metastasis and Modulates the Tumour Microenvironment by Regulating microRNA-29b Expression. *Nature Cell Biology*, **15**, 201-213. <https://doi.org/10.1038/ncb2672>
- [16] Desmedt, C., Zoppoli, G., Gundem, G., et al. (2016) Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1872-1881. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0334>
- [17] Martin, E.M., Orlando, K.A., Yokobori, K., et al. (2021) The Estrogen Receptor/GATA3/FOXA1 Transcriptional Network: Lessons Learned from Breast Cancer. *Current Opinion in Structural Biology*, **71**, 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2021.05.015>

- [18] Takaku, M., Grimm, S.A., Roberts, J.D., *et al.* (2018) GATA3 Zinc Finger 2 Mutations Reprogram the Breast Cancer Transcriptional Network. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1059. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03478-4>
- [19] 钱卫东, 沈兰芳, 王婷, 等. gata3 基因表达与人乳腺肿瘤病理特征的相关性分析[J]. 陕西科技大学学报, 2019, 37(4): 40-45, 63. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-5811.2019.04.008>
- [20] Karn, R. and Emerson, I.A. (2020) Breast Cancer Mutation in GATA3 Zinc Finger 1 Induces Conformational Changes Leading to the Closer Binding of ZnFn₂ with a Wrapping Architecture. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **38**, 1810-1821. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1620635>
- [21] 仲竹娟, 戚玉琴, 时潇洋. GATA3 在乳腺非特殊类型浸润性导管癌中的表达及临床意义[J]. 南通大学学报(医学版), 2021, 41(1): 84-86. <https://doi.org/10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2021.01.020>
- [22] Tang, S.X., Yu, B.H., Xu, X.L., *et al.* (2017) Characterisation of GATA3 Expression in Invasive Breast Cancer: Differences in Histological Subtypes and Immunohistochemically Defined Molecular Subtypes. *Journal of Clinical Pathology*, **70**, 926-934. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-204137>
- [23] McDonald, T.M. and Epstein, J.I. (2021) Aberrant GATA3 Staining in Prostatic Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **45**, 341-346. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001557>
- [24] Byrne, D.J., Deb, S., Takano, E.A., *et al.* (2017) GATA3 Expression in Triple-Negative Breast Cancers. *Histopathology*, **71**, 63-71. <https://doi.org/10.1111/his.13187>
- [25] 袁静萍, 吴娟, 余鑫鑫, 等. GATA3、MGB 和 GCDFP-15 在乳腺癌中的病理诊断价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(2): 94-99. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.115807-20190925-00182>
- [26] Kimura, N., Shiga, K., Kaneko, K., *et al.* (2020) The Diagnostic Dilemma of GATA3 Immunohistochemistry in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine Pathology*, **31**, 95-100. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09618-1>
- [27] Boto, A. and Harigopal, M. (2018) Strong Androgen Receptor Expression Can Aid in Distinguishing GATA3+ Metastases. *Human Pathology*, **75**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.01.024>
- [28] Malinee, M., Kumar, A., Hidaka, T., *et al.* (2019) Targeted Suppression of Metastasis Regulator Transcription Factor SOX2 in Various Cancer Cell Lines Using a Sequence-Specific Designer Pyrrole-Imidazole Polyamide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **6**, Article ID: 115248. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115248>
- [29] 李佳艺, 游雪叶, 叶焯阳, 等. 三阴乳腺癌原发灶和转移灶中 ER-u36、EpCAM、SOX2 的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4190-4192.
- [30] Kamarlis, R.K., Lubis, M.N., Hernowo, B.S., *et al.* (2017) Immunoexpression of P63 and SOX2 in Triple-Negative Breast Cancers, Indonesia. *F1000Research*, **6**, Article No. 1780. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12671.1>
- [31] 张晶, 王崇杰, 门康, 等. 基于生物信息学方法分析 SOX11 与乳腺癌患者临床参数、预后的关系及其调控通路[J]. 山东医药, 2022, 62(11): 24-27. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2022.11.006>
- [32] Wang, Y., Zhou, J., Wang, Z., *et al.* (2017) Upregulation of SOX2 Activated LncRNA PVT1 Expression Promotes Breast Cancer Cell Growth and Invasion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **493**, 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.005>
- [33] Dey, A., Kundu, M., Das, S., Jena, B.C. and Mandal, M. (2022) Understanding the Function and Regulation of SOX2 for Its Therapeutic Potential in Breast Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1877**, Article ID: 188692. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188692>
- [34] Zhang, J., Lv, X., Wei, B., Gong, X. and Chen, L. (2022) CHD4 Mediates SOX2 Transcription through TRPS1 in Luminal Breast Cancer. *Cell Signal*, **100**, Article ID: 110464. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110464>
- [35] 陆宇云, 黄梅, 石新蕾, 等. 2011 至 2020 年乳腺癌干细胞 Web of Science 数据库的文献计量学与可视化分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25): 4001-4008.
- [36] Zhou, L., Zhao, L.C., Jiang, N., *et al.* (2017) MicroRNA miR-590-5p Inhibits Breast Cancer Cell Stemness and Metastasis by Targeting SOX2. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, **21**, 87-94.
- [37] 牟雯君. SOX2 对肿瘤微环境中巨噬细胞功能的影响与调节[D]: [硕士学位论文]. 天津: 南开大学, 2011. <https://doi.org/10.7666/d.y2001895>
- [38] Zhou, C., Wang, D., Li, J., Wang, Q., Wo, L., Zhang, X., Hu, Z., *et al.* (2022) TGFB2-AS1 Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Progression via Interaction with SMARCA4 and Regulating Its Targets TGFB2 and SOX2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2117988119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2117988119>
- [39] Dittmer, A. and Dittmer, J. (2020) Carcinoma-Associated Fibroblasts Promote Growth of SOX2-Expressing Breast Cancer Cells. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 3435. <https://doi.org/10.3390/cancers12113435>
- [40] Peng, W., Chang, L., Li, W., Liu, Y. and Zhang, M. (2022) OCT4 and SOX2 Specific Cytotoxic T Cells Exhibit Not

Only Good Efficiency but Also Synergize PD-1 Inhibitor (Nivolumab) in Treating Breast Cancer Stem-Like Cells and Drug-Resistant Breast Cancer Mice. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 781093. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.781093>

- [41] 张鹏, 徐洪燕, 孙勇. SOX2 和 ABCC5 在乳腺癌中的表达及与化疗敏感性的关系[J]. 河北医药, 2020, 42(5): 645-649. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2020.05.001>
- [42] Tang, W., Zhang, X., Tan, W., *et al.* (2019) miR-145-5p Suppresses Breast Cancer Progression by Inhibiting SOX2. *Journal of Surgical Research*, **236**, 278-287. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.030>