

叉头框蛋白P1在EB病毒相关性胃癌中的研究进展

曾 宁¹, 马臻棋^{2*}, 王学红², 武先蓉¹, 高建丽¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘 要

随着国内外学者对胃癌相关领域的不断探索, EB病毒相关性胃癌的发生及发展机制不断被揭示。叉头框蛋白P1在胃癌尤其是EB病毒相关性胃癌的诊断及治疗中具有巨大的潜力, 本文对叉头框蛋白P1转录因子在EB病毒相关性胃癌中的研究进展进行综述。

关键词

胃癌, EB病毒, 叉头框蛋白P1

The Research Progress of Forkhead Box P1 in EBV-Associated Gastric Cancer

Ning Zeng¹, Zhenqi Ma^{2*}, Xuehong Wang², Xianrong Wu¹, Jianli Gao¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

With the continuous exploration of gastric cancer by scholars at home and abroad, the occurrence and mechanism of EBV-associated gastric cancer has been constantly revealed. FOXP1 has great potential in the diagnosis and treatment of gastric cancer, especially EBV-associated gastric cancer, and this article reviews the research progress of FOXP1 transcription factor in EBV-associated gastric cancer.

*通讯作者。

文章引用: 曾宁, 马臻棋, 王学红, 武先蓉, 高建丽. 叉头框蛋白 P1 在 EB 病毒相关性胃癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4897-4902. DOI: 10.12677/acm.2022.125710

Keywords

Gastric Cancer, Epstein-Barr Virus, FOXP1

Copyright © 2022 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

胃癌(gastric cancer, GC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,是全球癌症相关死亡的主要原因[1]。随着生活条件的不断提高及饮食结构的改变,胃癌的发病率日渐上升。据国际癌症研究机构的统计数据,2020年全球胃癌新发病例约109万例,因胃癌死亡病例约77万例,分别位于恶性肿瘤发病率第5位、死亡率第4位,且男性的发病率是女性的2倍[2]。在消化道恶性肿瘤中,胃癌发病率位居首位,早期胃癌多无相关特异性表现,且早期发现、早期确诊为胃癌患者的比例少,多数胃癌患者在确诊时疾病已经进展到了中晚期,在治疗上非常困难,且预后欠佳,五年生存率较低,因此早发现、早诊断、早治疗是降低胃癌发病率及死亡率的重要途径,但目前仍缺乏灵敏度、特异度均较高的诊疗手段,故急需探寻胃癌有效的诊断方法和治疗途径。在胃癌的高危因素中,幽门螺杆菌仍是首要的高危因素,早期根除幽门螺杆菌具有明显的经济-效益比。但随着对胃癌的相关领域的不断探索,EB病毒在胃癌发生中的作用日益受到重视,被认为是除幽门螺杆菌外的另一致病因素。近年来,相关研究表明,叉头框蛋白P1(forkhead box P1, FOXP1)在胃癌尤其是EB病毒相关性胃癌的诊断及治疗中具有重要作用。

2. EB病毒感染与胃癌

EB病毒是人类发现的第一个与癌症发生、发展相关的人类肿瘤病毒,包括Burkitt淋巴瘤,Hodgkin淋巴瘤,鼻咽癌和胃癌等。它感染了世界上90%以上的成年人口,在宿主中建立了持续的潜伏感染,这种感染是通过在EBV病毒和宿主免疫系统之间建立平衡来维持的[3]。随着对EB病毒的不断探索,其在胃癌的发生发展的作用也不断被揭示。《自然》杂志在2014年报道的一项癌症基因组图谱计划中提出了新的胃癌分子分型:EBV感染型、微卫星不稳定型、基因组稳定型和染色体不稳定型[4],其中,EB病毒相关性胃癌(EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC)几乎占有GC的10% [5],该亚型具有独特的病理学特征:EBVaGC通常见于胃近端,其特征在于中度至较低的分化程度,预后优于EBV阴性胃癌[6];其次,随着国内外学者对EB病毒相关性胃癌的深入研究,发现EB病毒感染下相关基因突变与产物表达与胃癌的发生、发展密切相关,但尚未阐明其确切分子机制。因此,我们有必要深入分析EB病毒相关性胃癌发生发展过程中EB病毒与宿主细胞之间的关系,以有效防治EB病毒相关性胃癌的病发。

EB病毒编码的微小RNA的激活最近已成为EBV相关癌症的热点,例如鼻咽癌和胃癌。miR-BART11是一种EBV编码的病毒微小miRNA(即EBV-miR-BART11),占EB病毒编码的miRNA的很大一部分,并且在EBV相关肿瘤进展中起着至关重要的作用。相关研究表明,EBV-miR-BART11与胃癌细胞系中的特异性靶向人类肿瘤抑制基因FOXP1呈负相关,EBV-miR-BART11过表达导致胃癌组织和细胞系中FOXP1表达下调,从而促进炎症诱导的致癌作用,并显著增加胃癌细胞的迁移和侵袭[7]。

3. 叉头框蛋白

叉头框(forkhead box, FOX)蛋白是一种转录调控因子,其家族的成员是胚胎发生过程中生理发育以及

细胞稳态的重要调节因子,参与神经系统,肾脏,肺,头发和免疫系统等的发育[8],尽管 FOX 家族作用的确切机制尚未明确,但目前相关研究表明,FOX 转录因子可以作为共激活剂和转录因子在生物调控中表现出不寻常的特异性,并且在不同的致癌条件下表现出各种相反的作用。FOX 家族的几个成员,如 FOXA1 和 FOXP1,可能是致癌或肿瘤抑制性的,这取决于它们如何与组织特异性癌症的不同转录网络相互作用[9][10]。总而言之,FOX 家族参与了生命活动的各种复杂过程,在机体生长发育中起到不可或缺的作用。其中,FOXP 蛋白(FOXP1, FOXP2, FOXP3, FOXP4)是 FOX 家族一个功能多样化的亚科,其生理功能尚不完全明确。FOXP 家族成员都可以通过 DNA 结构域结合 DNA,其功能涉及细胞分化状态的维持、组织特异性基因的表达、胚胎发育、细胞周期调控、糖类及脂类代谢、细胞凋亡等多个生物学过程,并且其基因突变与发育畸形、肿瘤发生发展密切相关。根据目前研究,FOXP 家族主要在免疫应答中发挥重要作用,是人体发育、器官发生及肿瘤发生发展的关键。

4. 叉头框 P1

FOXP1 基因位于染色体 3p14.1 区域,长度 628 kb,其特有的结构域包括一个发散的 DNA 结合的有翼螺旋、亮氨酸拉链、锌指和多聚谷氨酸束[11]。FOXP1 基因完整编码产物为包含 677 个氨基酸的蛋白,在人类组织上有广泛的、不同程度的表达,在各种细胞及组织类型上均发挥重要作用,与肿瘤的发生发展密不可分[12]。FOXP1 通常被认为是一种转录抑制剂,不仅作为免疫细胞的转录抑制剂在单核细胞分化中起重要作用,还作为重要的肿瘤抑制因子影响多种细胞进程,包括多种实体瘤中的细胞生长,增殖和细胞迁移,包括乳腺癌、口腔鳞状细胞癌和前列腺癌等,也是肺癌和乳腺癌等上皮恶性肿瘤的肿瘤抑制因子[7]。此外,FOXP1 还参与淋巴细胞的发育,特别是 B 细胞增殖,在 B 细胞淋巴瘤中过表达,并且 FOXP1 表达较高的患者往往预后较差[13]。目前 FOXP1 在胃癌中的作用机制少有报道,相关研究表明,FOXP1 在胃癌中,尤其是 EB 病毒相关性胃癌中呈低表达状态[14]。

5. FOXP1 在 EB 病毒相关性胃癌的相关研究

为了进一步分析影响胃癌中 FOXP1 水平的机制,宋亚丽等从癌症基因组图谱(TCGA)数据库中提供的 158 个胃部样本中检索了 FOXP1 mRNA 表达数据。与正常胃粘膜相比,EBV 阳性和 EBV 阴性胃癌的 FOXP1 mRNA 水平较低,同时,EBV 阳性肿瘤中的 FOXP1 mRNA 水平低于 EBV 阴性肿瘤,EBV-miR-BART11 与 FOXP1 呈负相关,并且与 EBVaGC 患者的生存率低有关[7]。这表明 EBV 感染在胃癌中具有关键的 FOXP1 调节作用。

5.1. FOXP1 与上皮 - 间质转化

上皮 - 间质转化(EMT)是细胞从上皮状态向间质状态转变,并使其获得迁移和侵袭性行为的生物学过程,EMT 是许多恶性肿瘤侵袭及转移的先决条件,通过调节肿瘤的侵袭及转移过程,可以干扰癌细胞发展进程[15]。EBV-miR-BART11 及 FOXP1 在癌症 EMT 中起重要作用。在 EB 病毒相关性胃癌中,EBV-miR-BART11 过表达可诱导转录因子 FOXP1 下调,FOXP1 的下调可通过直接影响胃肿瘤细胞或间接影响肿瘤微环境来促进 EMT。转移是胃癌复发、预后不良和胃癌相关性死亡的主要因素。EMT 是胃癌恶性转移的关键触发点,EMT 可使胃癌细胞间的黏附能力减弱,促进胃癌细胞脱落、并赋予其迁徙能力,从而使胃癌细胞产生远处转移。此外,通过 EMT 过程,上皮细胞极性丧失、细胞之间连接发生断裂,细胞框架重新组合,由扁平型变为梭形的成纤维细胞形状,细胞发生上皮间质转化后侵袭、运动能力增强,引起肿瘤易于侵袭、迁移。经过一系列形态学和表型细胞变化,以及上皮标志物的丧失和间充质标志物的获得,肿瘤细胞获得了增强的迁移能力[16]。在肿瘤组织中,巨噬细胞可以释放细胞刺激生长因子

和细胞因子激活 EMT 并增强转移[17]。因此, EBV-miR-BART11 通过下调 FOXP1 来促进 EMT, 并促进胃癌的转移, 导致胃癌患者不良的预后。

5.2. FOXP1 与肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤微环境中浸润的巨噬细胞称为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs), 它来源于循环中的单核细胞, 在肿瘤中含量丰富, 并在炎症和癌症之间提供交联, 是肿瘤微环境中的关键调节因子, 调控着肿瘤的发生、发展过程。TAM 通过合成和释放蛋白酶、趋化因子和细胞因子等相关物质与微环境中的各种细胞相互影响, 从而促进胃癌的生长、转移和侵袭。FOXP1 在单核细胞向巨噬细胞的转化中起主要作用, 是该过程调控的关键分子[18]。而 EB 病毒则通过促进 EBV-miR-BART11 过表达及后者过表达导致的 FOXP1 下调来参与 TAM 分化。抑制 TAMs 中的 FOXP1 可以降低细胞因子的表达和促进肿瘤活性。EBV-miR-BART11 可直接靶向 FOXP1 基因的 3'非编码区, 从而导致 FOXP1 表达的下调, 进一步影响单核细胞到巨噬细胞的分化[19], 故 EBV-miR-BART11 过表达致 FOXP1 的下调可减弱 FOXP1 对 TAM 分化的抑制, 从而促进相关炎症因子的分泌, 诱导胃癌细胞的增殖及侵袭。

5.3. FOXP1 与程序性死亡配体 1

程序性死亡受体 1 (PD-1)是一种重要的免疫抑制分子, PD-1 及其配体 PD-L1 对于肿瘤免疫逃逸和免疫治疗至关重要。PD-L1 在多种肿瘤中表达[20] [21]。PD-L1 可以在肿瘤细胞表面形成屏障, 从而与 T 细胞表面受体 PD-1 建立相互作用以抑制 T 细胞的细胞毒性作用[22]。因此, 抗 PD-1/PD-L1 治疗可以通过促进免疫细胞的再激活来缓解免疫抑制, 从而显著提高晚期肿瘤患者的治疗反应。王杰等相关研究表明, EBV-miR-BART11 抑制剂可诱导 EBV 阳性细胞中 FOXP1 表达并降低 PD-L1 表达, 而 PD-L1 表达在 FOXP1 敲低后恢复[3]。FOXP1 是通过两个特定的结合位点与 PD-L1 的增强子结合, 抑制 PD-L1 基因的转录活性。在 EB 病毒相关性胃癌中, EBV-miR-BART11 过表达致 FOXP1 的下调可增强 PD-L1 的转录, 从而促进肿瘤免疫逃逸, 肿瘤细胞通过肿瘤免疫逃逸帮助它们避免免疫系统识别和攻击, 从而导致癌细胞不断生长和转移。

5.4. EBV-miR-BART11-FOXP1 信号传导轴

FOXP1 在胃癌发生、发展中的作用可能是通过 EBV-miR-BART11-FOXP1 信号传导轴实现的。EBV 编码的病毒微小 miRNA 即 miR-BART11 通过 EBV-miR-BART11-FOXP1 信号传导轴使 FOXP1 的表达受抑制, 从而通过以下途径导致胃癌的发生、发展。首先, EBV-miR-BART11-FOXP1 信号传导轴可能直接作用于并促进胃癌细胞中的 EMT, 而胃癌细胞 EMT 可以反过来通过干扰肿瘤微环境向 EBV-miR-BART11-FOXP1 信号轴推动。其次, EBV-miR-BART11-FOXP1 信号链可以调节 TAMs 中的细胞分化和细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β), 白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-10 (IL-10)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)分泌, 这些细胞因子可能参与肿瘤细胞侵袭和转移的整个过程, 同时, TAM 可显著促进 GC 细胞中的 EMT。此外, 在 EBV-miR-BART11-FOXP1 信号传导轴中, EBV-miR-BART11 通过靶向 FOXP1 上调 PD-L1 表达, 从而诱导 T 细胞凋亡。

6. 总结和展望

目前, 幽门螺旋杆菌在胃癌中的研究一直是临床研究的热点, 但随着对胃癌的不断研究, EB 病毒在胃癌中的作用日渐引起临床医生的重视, 目前尚无特异性抗 EBV 药物用于预防及治疗 EBV 相关胃癌。本文总结相关研究, 揭示了 FOXP1 在 EB 病毒相关性胃癌的主要作用机制是 EB 病毒通过其编码的 EBV-miR-BART11 过表达致 FOXP1 的下调来促进炎症诱导的相关致癌作用。这些结果揭示了病毒

miRNA、肿瘤微环境和癌症进展之间的机制联系，并支持 EBV-miR-BART11-FOXP1 信号传导轴是癌症治疗的理想候选靶标的观点，暗示 FOXP1 作为胃癌的潜在生物标志物或治疗靶点，有望为 EBV 相关肿瘤免疫治疗靶点的潜在适用性奠定基础，为 EBV 相关胃癌的预防、诊断、治疗及预后预测提供新的方向。

基金项目

青海省消化系统疾病临床医学中心(2019-SF-L3)、青海大学附属医院重点专科项目(2019-233 号)(2019-195 号)。

参考文献

- [1] Huang, K.K., *et al.* (2018) Genomic and Epigenomic Profiling of High-Risk Intestinal Metaplasia Reveals Molecular Determinants of Progression to Gastric Cancer. *Cancer Cell*, **33**, 137-150. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.018>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Wang, J., *et al.* (2022) EBV miRNAs BART11 and BART17-3p Promote Immune Escape through the Enhancer-Mediated Transcription of PD-L1. *Nature Communications*, **13**, 866-866. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28479-2>
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- [5] Ribeiro, J., Oliveira, A., Malta, M., Oliveira, C., Silva, F., Galaghar, A., *et al.* (2017) Clinical and Pathological Characterization of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinomas in Portugal. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 7292-7302. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i40.7292>
- [6] Naseem, M., *et al.* (2018) Outlooks on Epstein-Barr Virus Associated Gastric Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **66**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.03.006>
- [7] Song, Y., Li, Q., Liao, S., Zhong, K., Jin, Y. and Zeng, T. (2020) Epstein-Barr Virus-Encoded miR-BART11 Promotes Tumor-Associated Macrophage-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via Targeting FOXP1 in Gastric Cancer. *Virology*, **548**, 6-16. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.05.011>
- [8] Jonsson, H. and Peng, S.L. (2005) Forkhead Transcription Factors in Immunology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **62**, 397-409. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4365-8>
- [9] Jackson, B.C., Carpenter, C., Nebert, D.W. and Vasilou, V. (2010) Update of Human and Mouse Forkhead Box (FOX) Gene Families. *Human Genomics*, **4**, 345-352. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-5-345>
- [10] Choi, E.J., Seo, E.J., Kim, D.K., Lee, S.I., Kwon, Y.W., Jang, I.H., Kim, K.H., Suh, D.S. and Kim, J.H. (2016) FOXP1 Functions as an Oncogene in Promoting Cancer Stem Cell-Like Characteristics in Ovarian Cancer Cells. *Oncotarget*, **7**, 3506-3519. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6510>
- [11] Golson, M.L. and Kaestner, K.H. (2016) Fox Transcription Factors: From Development to Disease. *Development (Cambridge, England)*, **143**, 4558-4570. <https://doi.org/10.1242/dev.112672>
- [12] 姜文, 杨琴, 李新枝, 等. FOXP1 在肿瘤演进中的研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2010, 18(3): 38-40.
- [13] 陈思言, 杨丽华, 张伶俐, 等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 miR-34a、FOXP1 表达的相关性及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 40-44.
- [14] Song, Y., *et al.* (2016) Epstein-Barr Virus Encoded miR-BART11 Promotes Inflammation-Induced Carcinogenesis by Targeting FOXP1. *Oncotarget*, **7**, 36783-36799. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9170>
- [15] 卢镇宇, 温炬, 秦思, 李先文, 李慕锦, 李思慧. 上皮-间质转化在皮肤肿瘤中的研究进展[J]. 中国皮肤性病杂志, 2022, 36(3): 347-350.
- [16] Mittal, V. (2018) Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 395-412. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043854>
- [17] Arzmi, M.H., *et al.* (2019) Monospecies and Polymicrobial Biofilms Differentially Regulate the Phenotype of Genotype-Specific Oral Cancer Cells. *Carcinogenesis*, **40**, 184-193. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy137>
- [18] Feng, X., Wang, H., Takata, H., *et al.* (2011) Transcription Factor Foxp1 Exerts Essential Cell-Intrinsic Regulation of the Quiescence of Naive T Cells. *Nature Immunology*, **12**, 544-550. <https://doi.org/10.1038/ni.2034>

- [19] Oshima, H. and Oshima, M. (2012) The Inflammatory Network in the Gastrointestinal Tumor Microenvironment: Lessons from Mouse Models. *Journal of Gastroenterology*, **47**, 97-106. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0523-6>
- [20] Ren, D., *et al.* (2020) Predictive Biomarkers and Mechanisms Underlying Resistance to PD1/PD-L1 Blockade Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1144-6>
- [21] Zhao, J., *et al.* (2020) Single Cell RNA-seq Reveals the Landscape of Tumor and Infiltrating Immune Cells in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Letters*, **477**, 131-143. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.010>
- [22] Jiang, X., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>