

# 特异性核基质结合区结合蛋白1在消化系统肿瘤中的研究进展

毕洪钟, 王伟, 胡敏敏, 琚坚

毕洪钟, 王伟, 胡敏敏, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

毕洪钟, 在读硕士, 主要从事消化内科的相关研究。

作者贡献分布: 本文献资料由王伟与胡敏敏收集; 综述由毕洪钟完成; 琚坚负责审校。

通讯作者: 琚坚, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市西山区麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。

jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2013-10-19 修回日期: 2013-11-01

接受日期: 2013-11-11 在线出版日期: 2014-01-08

## Role of special AT rich sequence binding protein 1 in digestive system neoplasms

Hong-Zhong Bi, Wei Wang, Min-Min Hu, Jian Ju

Hong-Zhong Bi, Wei Wang, Min-Min Hu, Jian Ju, VIP Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, VIP Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan Road, Xishan District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2013-10-19 Revised: 2013-11-01

Accepted: 2013-11-11 Published online: 2014-01-08

## Abstract

Special AT rich sequence binding protein 1 (SATB1) is a unique global regulatory factor. Epigenetic modifications and dynamic changes in chromatin organization mediated by SATB1 have recently been shown to play an important role in regulating cancer-promoting genes. The role of SATB1 in promoting metastasis was discovered in breast carcinoma cells in 2008. In recent years, high expression of SATB1 has been found in digestive system neoplasms including oral cancer, stomach cancer, liver cancer, gallbladder cancer and colorectal cancer. SATB1 is related closely to proliferation, invasion and metastasis of tumor cells. Digestive system neoplasms are the most common malignant tumor in China, and control of cancer metastasis has been the research focus. A better understanding of the role of SATB1 will contribute to the diagnosis, treatment and prognosis evaluation in

malignant tumors. In this review, we will summarize recent progress in understanding the role of SATB1 in digestive system neoplasms.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Special AT rich sequence binding protein 1; Digestive system neoplasms; Metastasis; Mechanism

Bi HZ, Wang W, Hu MM, Ju J. Role of special AT rich sequence binding protein 1 in digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(1): 67-73 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/67.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.67>

## 摘要

特异性核基质结合区结合蛋白1(special AT rich sequence binding protein 1, SATB1)又称AT富集序列特异性结合蛋白1, 是一种独特的全局调节因子, 通过基因表达调控结合染色质高级结构, 对染色质进行表观遗传修饰和动态改变, 直接调节促癌基因的表达。自2008年在乳腺癌细胞中发现他对肿瘤细胞的发生和转移有促进作用后, 近年来又发现其高表达对消化系统肿瘤(包括口腔癌、胃癌、肝癌、胆囊癌、结直肠癌)的肿瘤细胞增殖、侵袭、转移关系密切。我国以消化系统肿瘤多见, 如何控制恶性肿瘤的转移, 一直是国内外研究的重点。随着对SATB1作用机制的深入研究必将为恶性肿瘤的诊断、治疗以及预后评估提供新的思路和方法。本文就近年来SATB1在消化系统肿瘤中的相关研究进展作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 特异性核基质结合区结合蛋白1; 消化系统肿瘤; 转移; 机制

**核心提示:** 特异性核基质结合区结合蛋白1是一种独特的全局调节因子, 可直接调节促癌基因的表达, 其在肿瘤中作用机制是目前研究的热点。这种“超级基因”有望在未来肿瘤的诊断、治疗以及预后评估上开辟新的道路。

## ■背景资料

特异性核基质结合区结合蛋白1是一种独特的全局调节因子, 通过基因表达调控结合染色质高级结构, 对染色质进行表观遗传修饰和动态改变, 直接调节促癌基因的表达。

## ■同行评议者

代智, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

## ■ 研发前沿

此篇文章主要综述了SATB1自2008年发现其在乳腺癌中的重要作用以来的致病机制,以及在消化系统肿瘤中的研究进展。

毕洪钟, 王伟, 胡敏敏, 琚坚. 特异性核基质结合区结合蛋白1在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 67-73 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/67.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.67>

## 0 引言

近年来,我国恶性肿瘤死亡率逐年上升,其死亡率位于世界较高水平,已经成为我国居民首要死因之一.在我国死亡率前5位的恶性肿瘤分别为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌,消化系统肿瘤占了4种<sup>[1]</sup>.恶性肿瘤发生、发展、转移过程是多步骤、不连续的可称之为浸润-转移级联反应,其中涉及很多基因学方面的改变<sup>[2]</sup>.肿瘤发生转移是导致恶性肿瘤患者死亡的直接原因.特异性核基质结合区结合蛋白1(special AT rich sequence binding protein 1, SATB1)自2008年发现其对乳腺癌细胞的转移有重要促进作用后<sup>[3]</sup>,近五年研究显示在包括消化系统肿瘤等多种恶性肿瘤转移过程中SATB1都呈现出高表达. SATB1促进肿瘤增殖和转移具体途径尚不明确,因此,对SATB1进一步深入研究将对恶性肿瘤诊断、治疗以及预后具有重大意义. 本文将对SATB1在消化系统肿瘤中的相关研究进展作一综述.

## 1 SATB1的概述

SATB1位于3号染色体3p23区,全长763个氨基酸,包含有两个CUT基序<sup>[4]</sup>,核心启动子可能存在于其5c上游序列的-760至-9 bp区域中<sup>[4]</sup>.在其N-末端PSD95/Dlg-A/ZO-1<sup>[5]</sup>形成类似盘状同源区域(discoid homologous region)的二聚体又称PDZ(PSD95/DLG/ZO1)样结构域,以非常高的亲和力与核基质结合区(matrix attachment regions, MARs)相结合,介导了一些染色质蛋白的相互作用. MARs是一段富含AT的序列位于转录活跃的DNA环状结构域的边界,其功能将染色质分割成多个染色质环,使每个转录单元保持相对的独立性<sup>[6]</sup>,是具有高度碱基配对(base unpairing regions, BURs)倾向的区域<sup>[7]</sup>. SATB1与MARs特异性结合,改变染色体环(loop)-微带-染色单体折叠模式,促进染色质重塑,在基因组水平调节多个基因群的转录活性<sup>[8]</sup>. 聚类分析显示SATB1的PDZ样结构域的过度表达时600至19000个基因表达明显上调. SATB1在全局基因调节中可能通过PDZ结构域和其他细胞蛋白相互作用<sup>[5]</sup>. Wang等<sup>[9]</sup>的研究显示SATB1的N-末端结构域也有类似于泛素结构域, SATB1可以通过N-末端结

构域寡聚化形成的四聚体绑定到高度专业化的DNA序列上,从而发挥重要作用.

## 2 SATB1在肿瘤发生发展中的作用

2008年Han等<sup>[3]</sup>研究人员在*Nature*杂志上首次揭示了SATB1与肿瘤侵袭转移的关系, SATB1在乳腺癌进展过程中调控超过1000个基因的表达,是乳腺癌细胞获得和维持侵袭转移能力所必需的因子. 近几年的研究显示SATB1调节肿瘤细胞的机制主要集中在调节细胞周期、细胞凋亡、Wnt/ $\beta$ -Catenin的信号转导途径以及参与上皮细胞-间充质转化等.

2.1 SATB1调节细胞周期和细胞凋亡 细胞周期调节异常和细胞异常增殖是肿瘤细胞的主要特征. Agrelo等<sup>[10]</sup>的研究发现小鼠胚胎成纤维细胞中SATB1诱导了细胞周期阻滞和衰老与p16蛋白水平升高密切相关,删除p16基因克服了SATB1诱导衰老. 进一步研究证实p16和视网膜母细胞瘤相关基因(*Rb/E2F*)通路对于SATB1诱导细胞周期阻滞非常重要, p16基因突变与SATB1的致癌活性有关. Tu等<sup>[11]</sup>发现SATB1上调CDK4和下调P16,促进细胞周期进程和细胞增殖,抑制FADD-Caspase8-Caspase3的死亡受体介导的细胞凋亡途径防止细胞凋亡. 蒋金<sup>[12]</sup>用SATB1-shRNA转染A549细胞48 h后可促进了A549细胞凋亡,通过研究他们发现其中机制可能是SATB1和*Bcl2*(B-cell lymphoma/leukemia-2)基因的核基质附着区(matrix attachment region, MAR)、主要断裂点区(major breakpoint region, MBR)或SB1、SB2序列(25 bp)特异性结合拮抗MAR、MBR或/和SB1、SB2序列对*Bcl2*基因的负转录调控功能,下调*Bcl2*基因的表达,上调BAX及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(*Caspase3*)基因表达有关. Gong等<sup>[13]</sup>在Jurkat细胞中研究发现 SATB1可通过与*Bcl2*转录起始部位的SB1、SB2序列(25 bp)结合拮抗SB1、SB2序列对*Bcl2*的负转录调控功能,使*Bcl2*基因的表达上调,抑制Jurkat细胞凋亡. 通过Caspase6抑制剂抑制SATB1的裂解,可以抑制SATB1介导的染色质环的解体,并提高*Bcl2* mRNA表达水平. Chu等<sup>[14]</sup>也得出了SATB1表达和细胞凋亡及*Bcl2*表达和细胞凋亡之间呈负相关的结论. Han等<sup>[15]</sup>在膀胱癌的研究中发现SATB1上调Caspase3抑制肿瘤细胞凋亡. 涂炜等<sup>[16]</sup>发现HBV编码的蛋白质HBx激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)及p38 MAPK(mitogen-activated protein kinases)信

号通路诱导SATB1的表达, 并通过SATB1抑制Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)的表达及Caspase8和Caspase3的活化, 进而诱导癌细胞的失巢凋亡抵抗. Kuo等<sup>[17]</sup>也证实SATB1基因调控HBX表达, 通过上调SATB1表达, HBX可以阻止癌细胞凋亡. 凋亡抑制基因p63绑定在最接近SATB1的调节区, 敲除p63转录因子导致了SATB1在表皮中的表达显著下降, 说明了SATB1的过表达可通过抑制了细胞凋亡<sup>[18]</sup>. 此外SATB1基因在Sezary细胞内是不表达的, 把载有SATB1的逆转录病毒感染Hut78细胞(一种Sezary细胞)可以诱导细胞凋亡, 表明Sezary细胞内SATB1基因的不表达可能在细胞凋亡中起着重要的作用<sup>[19]</sup>.

**2.2 SATB1参与Wnt/ $\beta$ -Catenin的信号转导途径** Wnt/ $\beta$ -Catenin的信号转导途径在肿瘤的增殖和转移过程中发挥重要作用. Notani等<sup>[20]</sup>学者发现SATB1是Wnt/ $\beta$ -Catenin信号转导途径的下游效应蛋白之一, 在T细胞的成熟和分化中有重要作用. SATB1能与 $\beta$ -Catenin相互作用并能招募 $\beta$ -Catenin与SATB1基因组结合位点结合, 进而改变了SATB1调节的靶基因的转录水平. 刘科等<sup>[21]</sup>的实验发现, 通过Wnt3a激活Wnt信号通路可以使SATB1与靶基因上游启动子区域的结合浓度增加1.5-4倍, 应用DKK1蛋白(dickkopf1)阻断Wnt信号通路时SATB1与靶基因上游启动子区域的结合浓度会下调1.5-6倍. SATB1可能通过Wnt信号通路招募p-catenin-P300复合体调控基因的表达. Burute等<sup>[22]</sup>的研究中也揭示了SATB1通过招募 $\beta$ -Catenin介导Wnt信号途径并通过GATA-3调节Th2细胞的分化<sup>[23]</sup>. Meng等<sup>[24]</sup>发现在大肠癌细胞中SATB1依赖于Wnt/ $\beta$ -Catenin信号发挥作用, 导致了肿瘤的发生和转移.

**2.3 SATB1参与上皮细胞-间充质转化** 上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要过程, 通过EMT上皮细胞失去了细胞极性, 失去与基底膜的连接等上皮表型, 获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型. 在癌症的进展过程中SATB1的表达逐渐增多, 并且动态重新编码涉及EMT基因的表达, SATB1可直接调节雌激素相关受体 $\beta$ (estrogen related receptor beta, ERRB2)、二型基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-2, MMP2)、钙黏连蛋白(E-cadherin)等的表达, 因此

作为在癌症发展的关键调节器<sup>[25]</sup>. Li等<sup>[26]</sup>在乳腺癌细胞研究中发现miR-448可直接作用于SATB1 mRNA从而抑制其诱导EMT, 导致双调蛋白的水平升高并增加了表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)介导的TWIST1基因的表达以及NF- $\kappa$ B通路的激活. Wang等<sup>[27]</sup>学者在肌蛋白介导的EMT过程中发现, 减少肌蛋白的转录可通过Fyn-SP1-SATB1通路下调SATB1的表达, 使大肠癌细胞转移能力降低并减少其在体内远处转移. SATB1诱导EMT增加了Snail、Slug、Twist基因和波形蛋白表达, 并伴随减少钙黏连蛋白、紧密接头蛋白ZO-1和桥粒斑蛋白的表达, 促进体内肿瘤的生长<sup>[11]</sup>. Shukla等<sup>[28]</sup>敲除了人类高度侵袭性前列腺癌细胞PC-3M中SATB1基因抑制了细胞侵袭和体内肿瘤的生长并增加了钙黏连蛋白的表达.

**2.4 SATB1与其他PI3K/Akt信号转导通路**可以促进细胞增殖、分化、存活、黏附和迁移, 在肿瘤的发生和发展过程中发挥着重要作用. 研究发现, SATB1也参与该通路的调节, 可以与PI3KC亚型基因的MARs序列结合, 从而抑制PI3KC的转录<sup>[29]</sup>. Akt蛋白激酶使SATB1在丝氨酸47上磷酸化并保护SATB1防止其凋亡裂解<sup>[30]</sup>. 2013年Chu等<sup>[31]</sup>对SATB1的表达和O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化状态之间的关系进行了研究, 结果显示SATB1在有MGMT启动子甲基化星状细胞瘤标本中的表达比在没有MGMT启动子甲基化中的表达显著降低, 肯定了SATB1在星形细胞瘤中的作用.

### 3 SATB1与消化系肿瘤

通过近5年的研究显示, SATB1不仅与乳腺癌<sup>[3,32]</sup>、肺癌<sup>[33-35]</sup>、卵巢癌<sup>[36-38]</sup>、甲状腺癌<sup>[39]</sup>、前列腺癌<sup>[40]</sup>、膀胱癌<sup>[41]</sup>、皮肤淋巴瘤<sup>[42]</sup>、黑色素瘤<sup>[43]</sup>等肿瘤的细胞增殖和转移关系密切, 还发现其对消化系肿瘤(包括口腔癌、胃癌、肝癌、胆囊癌、结直肠癌)中的肿瘤细胞增殖、侵袭、转移也起到重要的促进作用.

**3.1 SATB1与口腔癌** 目前SATB1在口腔鳞癌和腺样囊性癌中的作用研究较少. 罗婷婷<sup>[44]</sup>对口腔鳞癌52例, 腺样囊性癌14例, 4例口腔多形性腺瘤组织标本, 4例口腔白斑组织标本, 2例正常牙龈组织作对照进行研究. 发现SATB1蛋白及SATB1 mRNA在口腔恶性肿瘤组织中的表达高于良性肿瘤及口腔正常牙龈上皮, 提示SATB1在

#### ■相关报道

SATB1在肿瘤中作用被发现最早的文章是2008年Han等在Nature上发表的一篇《SATB1 reprogrammes gene expression to promote breast tumour growth and metastasis》. 从08年以后众多学者对其在肿瘤中机制进行深入研究, 本篇文章进行相关综述. 前人的相关综述也有SATB1的相关调节机制, 但不包括肿瘤方面.



### ■创新盘点

关于SATB1在2008年之前就有研究, 对其在肿瘤的发生发展中的作用机制尤其是消化系统肿瘤, 没有综述类文章. 因此机制总结是主要内容, 可以方便读者系统全面了解其研究的最新进展.

口腔恶性肿瘤的发生、发展过程中起到了促进作用. SATB1的表达上调与口腔鳞状细胞癌的恶性程度、侵袭、转移有正相关关系, 因其在口腔鳞癌转移组原发灶中的表达高于口腔鳞癌未转移组原发灶中的表达以及转移癌中的表达高于原发灶, 提示SATB1在口腔鳞癌中可能为肿瘤转移的促进基因. SATB1蛋白及SATB1 mRNA在腺样囊性癌中均显示强阳性表达, 提示SATB1与腺样囊性癌的发生、发展密切相关.

3.2 SATB1与胃癌 胃癌仍是第4个最常见的癌症, 癌症死亡在世界上第2个最常见的原因. 在东亚、东欧、美洲和南美洲的部分地区, 发病率特别高. 预后较差, 5年相对生存率低于30%<sup>[45]</sup>. 在我国胃癌死亡率居各种恶性肿瘤的首位, 其恶性侵袭和转移是造成胃癌预后不良的主要原因. 刘科<sup>[21]</sup>研究了48例胃癌标本及相应的癌旁组织, 在胃癌组织中SATB1的转录和翻译水平均出现表达上调, 而在相应的癌旁组织其表达水平很低或呈现阴性表达. 提示其在胃癌的形成和发展中可能有一定作用; 同时发现高侵袭性胃癌细胞系AGS中SATB1的表达水平明显高于低侵袭性的细胞系SGC-7901, 进一步证实SATB1可能参与胃癌的侵袭转移进程. 在Tracz等<sup>[46]</sup>的实验发现SATB1基因在有胃癌家族史并伴有幽门螺杆菌感染和胃黏膜可逆病理改变的患者中的表达比没有胃癌家族史的患者高, 成功根除幽门螺杆菌后, 有胃癌家族史患者的SATB1 mRNA表达水平与对照组患者相比没有增加. Zuk等<sup>[47]</sup>的研究也得出了相似的结论. 而在胃癌的化疗过程中孙福强<sup>[48]</sup>发现SATB1表达和胃癌细胞的化疗耐药能力间存在着正相关的关系, SATB1在胃癌的化疗耐药中扮演着重要的角色. Sun等<sup>[49]</sup>实验表明SATB1在人类胃癌细胞株SGC7901的多药耐药变种细胞SGC7901/VCR的表达上调. 在体外药物敏感试验表明SATB1的表达水平及耐药性呈正相关关系. Lu等和Cheng等<sup>[50,51]</sup>研究显示, 胃癌组织中SATB1蛋白阳性表达与肿瘤浸润深度、TNM分期、淋巴结转移及远处转移明显相关并具有显著的统计学意义, 可作为胃癌独立的预后指标.

3.3 SATB1与肝癌 原发性肝癌为最常见恶性肿瘤之一, 肝癌患者临床确诊时大部分已出现肝内或肝外转移, 是导致死亡的主要原因. Li等<sup>[2,52]</sup>对6种肝癌细胞株(HL-7702、SMMC-7721、MHCC97L、MHCC97H、HCCLM3、HepG2)研究时发现与永生化肝癌细

胞株HL-7702相比SATB1 mRNA在高度侵袭性细胞株MHCC97H、HCCLM3表达最高, 然后是低侵袭性MHCC97L细胞株, 其次是非侵袭性SMMC-7721和HepG2肝癌细胞株, HCCLM3细胞株SATB1蛋白表达水平是HepG2细胞株的4.6倍. 曹晓飞等<sup>[53]</sup>成功干扰HCCLM3细胞株中SATB1, 干扰后细胞株的增殖及迁移能力均明显降低, 裸鼠体内移植实验后肿瘤增殖能力明显减弱. 而罗敏等<sup>[54,55]</sup>发现SATB1调控肝癌HepG2细胞周期并不是单一改变细胞某个周期, 而是参与细胞周期的每个阶段, 促进HepG2细胞的增殖, 还发现转移能力越强的肝癌细胞株中SATB1表达越高, 上调或下调SATB1表达, 可调控许多肝癌侵袭转移相关基因表达, SATB1可与这些基因MAR区相应位点结合并调控其表达. 曲杰等<sup>[56]</sup>也对高转移人肝癌细胞株进行研究, 把此类LM3细胞株的SATB1基因沉默后, 细胞的增殖、侵袭及迁移能力均明显降低, 提示SATB1可以促进肝癌细胞的增殖及侵袭迁移. Huang等<sup>[57]</sup>学者对22例HBV相关肝癌患者的肝癌组织及癌旁组织进行研究, SATB1在16例癌组织中高表达, 而在癌旁组织中没有表达. Peng等<sup>[58]</sup>对102例肝癌组织和癌旁组织进行研究, 发现SATB1基因在肝癌组织中的表达高于癌旁组织3.27倍, 其表达水平与肝癌伴有肝硬化、AFP水平、肿瘤大小、癌栓、肿瘤分化程度、TNM分期、术后复发和转移有关. SATB1可以用来作为预测肝癌复发和转移的一个重要指标.

3.4 SATB1与胆囊癌 胆囊癌具有恶性程度高、易早期转移、难于早期发现、对化疗药物不敏感等特点, 因而术前确诊为胆囊癌的患者其远期疗效差于肝癌及胰腺癌. 李民华<sup>[59]</sup>应用免疫组织化学SP法检测了39例胆囊癌组织和23例对照患者的胆囊组织中SATB1的表达. 结果显示SATB1的过表达与胆囊癌的发生发展及侵袭转移有一定的相关性, SATB1基因可能是胆囊癌发生的“开关基因”.

3.5 SATB1与结直肠癌 结直肠癌也是常见的消化系统恶性肿瘤, 发生率仅次于肝癌、胃癌和食道癌. Fang等<sup>[60]</sup>免疫组织化学检测了130结直肠癌组织样本, 发现SATB1的表达增强; 结直肠癌SW480细胞株体外实验中SATB1的表达促进了细胞增殖和细胞周期的进程, 提高了细胞迁移和侵袭的能力. Meng等<sup>[61]</sup>对93例直肠癌和远端正常直肠组织的样本进行实验, 结果显示在直肠癌组织中SATB1 mRNA和SATB1蛋白表达阳

性率均明显高于其在正常直肠黏膜组织中的表达,尤其在直肠癌的发病初期其mRNA呈过度表达, SATB1蛋白和mRNA的表达与肿瘤侵犯深度和淋巴结转移都有关系。Zhang等<sup>[62]</sup>在对80例结直肠癌和3种结直肠细胞系的研究中发现SATB1过表达与肿瘤细胞的分化阶段密切相关,其蛋白在低分化细胞株中的表达明显高于高分化细胞株,并且数量和分布与肿瘤分化和pTNM分期有关。高超等<sup>[63]</sup>发SATB1基因在结肠癌组织中的表达较癌旁组织显著增高, SATB1高表达预示结直肠癌恶性程度高,临床分期较晚,可能存在淋巴结转移,预后不良。因此检测SATB1表达可作为临床上筛选结直肠癌高危转移患者、制定治疗方案和判断预后的一个新指标,并有望成为新的治疗靶点。

#### 4 结论

恶性肿瘤转移机制极其复杂,随着对SATB1研究的不断深入, SATB1与其下游基因间的相互调节作用将有助于阐明更多关于肿瘤发生发展的机制。我相信这一可导致多种恶性肿瘤发生侵袭转移的“超级基因”有望在未来肿瘤的诊断、治疗以及预后评估上开辟新的道路。在抗肿瘤药物研发应用方面,依据SATB1的生物学特性,开发研制相应的SATB1抑制剂,将为抗肿瘤转移新药的研制和筛选提供新的思路和方法。

#### 5 参考文献

- 张伟东, 苗树军. 我国恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析. 中国健康教育 2009; 25: 246-248
- 李光辉. SATB1在不同侵袭潜能肝癌细胞株的表达研究. 南方医科大学, 2012
- Han HJ, Russo J, Kohwi Y, Kohwi-Shigematsu T. SATB1 reprogrammes gene expression to promote breast tumour growth and metastasis. *Nature* 2008; 452: 187-193 [PMID: 18337816 DOI: 10.1038/nature06781]
- 李颖, 戴冰冰, 蔡蓉, 仇全, 于丽莉, 卢健. 人SATB1基因5'上游序列的转录激活功能分析. 中国生物化学与分子生物学报 2005; 21: 220-225
- Notani D, Ramanujam PL, Kumar PP, Gottimukkala KP, Kumar-Sinha C, Galande S. N-terminal PDZ-like domain of chromatin organizer SATB1 contributes towards its function as transcription regulator. *J Biosci* 2011; 36: 461-469 [PMID: 21799257 DOI: 10.1007/s12038-011-9091-4]
- Broll S, Oumard A, Hahn K, Schambach A, Bode J. Minicircle performance depending on S/MAR-nuclear matrix interactions. *J Mol Biol* 2010; 395: 950-965 [PMID: 20004666 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.11.066]
- Li J, Brunner AM, Meilan R, Strauss SH. Matrix attachment region elements have small and variable effects on transgene expression and stability in field-grown Populus. *Plant Biotechnol J* 2008; 6: 887-896 [PMID: 19548343 DOI: 10.1111/j.1467-7652.2008.00369.x]
- Galante S, Purbey PK, Notani D, Kumar PP. The third dimension of gene regulation: organization of dynamic chromatin loopscape by SATB1. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 408-414 [PMID: 17913490 DOI: 10.1016/j.gde.2007.08.003]
- Wang Z, Yang X, Chu X, Zhang J, Zhou H, Shen Y, Long J. The structural basis for the oligomerization of the N-terminal domain of SATB1. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 4193-4202 [PMID: 22241778 DOI: 10.1093/nar/gkr1284]
- Agrelo R, Kishimoto H, Novatchkova M, Peraza V, Paolino M, Souabni A, Wutz A. SATB1 collaborates with loss of p16 in cellular transformation. *Oncogene* 2013; 32: 5492-5500 [PMID: 23686316 DOI: 10.1038/onc.2013.158]
- Tu W, Luo M, Wang Z, Yan W, Xia Y, Deng H, He J, Han P, Tian D. Upregulation of SATB1 promotes tumor growth and metastasis in liver cancer. *Liver Int* 2012; 32: 1064-1078 [PMID: 22583549 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02815.x]
- 蒋金. SATB1-shRNA下调Bcl2表达诱导A549细胞凋亡. 重庆医科大学, 2012
- Gong F, Sun L, Wang Z, Shi J, Li W, Wang S, Han X, Sun Y. The BCL2 gene is regulated by a special AT-rich sequence binding protein 1-mediated long range chromosomal interaction between the promoter and the distal element located within the 3'-UTR. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 4640-4652 [PMID: 21310710 DOI: 10.1093/nar/gkr023]
- Chu SH, Ma YB, Feng DF, Li ZQ, Jiang PC. Correlation between SATB1 and Bcl-2 expression in human glioblastoma multiforme. *Mol Med Rep* 2013; 7: 139-143 [PMID: 23076250]
- Han B, Luan L, Xu Z, Wu B. Expression and biological roles of SATB1 in human bladder cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 2943-2949 [PMID: 23696028 DOI: 10.1007/s13277-013-0857-1]
- 涂伟. HBV编码蛋白HBx通过核基质结合蛋白SATB1诱导肝癌细胞失巢凋亡抵抗的作用机制研究. 华中科技大学, 2012
- Kuo TC, Chao CC. Hepatitis B virus X protein prevents apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by upregulating SATB1 and HURP expression. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1093-1102 [PMID: 20541537 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.003]
- Fessing MY, Mardaryev AN, Gdula MR, Sharov AA, Sharova TY, Rapisarda V, Gordon KB, Smorodchenko AD, Poterlowicz K, Ferone G, Kohwi Y, Missero C, Kohwi-Shigematsu T, Botchkarev VA. p63 regulates Satb1 to control tissue-specific chromatin remodeling during development of the epidermis. *J Cell Biol* 2011; 194: 825-839 [PMID: 21930775 DOI: 10.1083/jcb.201101148]
- Wang Y, Su M, Zhou LL, Tu P, Zhang X, Jiang X, Zhou Y. Deficiency of SATB1 expression in Sezary cells causes apoptosis resistance by regulating FasL/CD95L transcription. *Blood* 2011; 117: 3826-3835 [PMID: 21270445 DOI: 10.1182/blood-2010-07-294819]
- Notani D, Gottimukkala KP, Jayani RS, Limaye AS, Damle MV, Mehta S, Purbey PK, Joseph J, Galande S. Global regulator SATB1 recruits beta-catenin and regulates T(H)2 differentiation in Wnt-dependent manner. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000296 [PMID: 20541537 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000296]

#### ■应用要点

通过对SATB1机制深入研究必将为以后恶性肿瘤的诊断、治疗以及预后评估提供新的思路和方法。

# 同行评价

本文介绍了特异性核基质结合区结合蛋白1的定位、结构及其在肿瘤发生发展中的作用,特别重点阐述了其在消化系统肿瘤中的作用,为恶性肿瘤的诊断、治疗以及预后评估提供新的靶点。作者选题很好,文章新颖性突出,组织结构也比较合理,对读者有一定参考价值。

- 20126258 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000296]
- 21 刘科. 核基质结合蛋白SATB1对胃癌生物学行为的影响及其机制研究. 华中科技大学, 2010
- 22 Burute M, Gottimukkala K, Galande S. Chromatin organizer SATB1 is an important determinant of T-cell differentiation. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 852-859 [PMID: 22710879 DOI: 10.1038/icb.2012.28]
- 23 Ahlfors H, Limaye A, Elo LL, Tuomela S, Burute M, Gottimukkala KV, Notani D, Rasool O, Galande S, Lahesmaa R. SATB1 dictates expression of multiple genes including IL-5 involved in human T helper cell differentiation. *Blood* 2010; 116: 1443-1453 [PMID: 20522714 DOI: 10.1182/blood-2009-11-252205]
- 24 Meng WJ, Yan H, Li Y, Zhou ZG. SATB1 and colorectal cancer in Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: Is there a functional link? *Med Hypotheses* 2011; 76: 277-279 [PMID: 21122998 DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.022]
- 25 Mir R, Pradhan SJ, Galande S. Chromatin organizer SATB1 as a novel molecular target for cancer therapy. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 1603-1615 [PMID: 22998183 DOI: 10.2174/138945012803530008]
- 26 Li QQ, Chen ZQ, Cao XX, Xu JD, Xu JW, Chen YY, Wang WJ, Chen Q, Tang F, Liu XP, Xu ZD. Involvement of NF- $\kappa$ B/miR-448 regulatory feedback loop in chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. *Cell Death Differ* 2011; 18: 16-25 [PMID: 20798686 DOI: 10.1038/cdd.2010.103]
- 27 Wang Q, Qian J, Wang F, Ma Z. Cellular prion protein accelerates colorectal cancer metastasis via the Fyn-SP1-SATB1 axis. *Oncol Rep* 2012; 28: 2029-2034 [PMID: 22972305]
- 28 Shukla S, Sharma H, Abbas A, MacLennan GT, Fu P, Danielpour D, Gupta S. Upregulation of SATB1 is associated with prostate cancer aggressiveness and disease progression. *PLoS One* 2013; 8: e53527 [PMID: 23308245 DOI: 10.1371/journal.pone.0053527]
- 29 Cai R, Xu W, Dai B, Cai X, Xu R, Lu J. SATB1 binds an intronic MAR sequence in human PI3kgamma in vitro. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 1461-1465 [PMID: 19430959 DOI: 10.1007/s11033-009-9538-y]
- 30 Chen B, Xue Z, Yang G, Shi B, Yang B, Yan Y, Wang X, Han D, Huang Y, Dong W. Akt-signal integration is involved in the differentiation of embryonal carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e64877 [PMID: 23762260 DOI: 10.1371/journal.pone.0064877]
- 31 Chu SH, Ma YB, Feng DF, Zhang H, Qiu JH, Zhu ZA, Li ZQ, Jiang PC. Relationship between SATB1 expression and prognosis in astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 543-547 [PMID: 23317753 DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.033]
- 32 Nagpal N, Ahmad HM, Molparia B, Kulshreshtha R. MicroRNA-191, an estrogen-responsive microRNA, functions as an oncogenic regulator in human breast cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1889-1899 [PMID: 23542418 DOI: 10.1093/carcin/bgt107]
- 33 Zhou LY, Liu F, Tong J, Chen QQ, Zhang FW. [Expression of special AT-rich sequence-binding protein mRNA and its clinicopathological significance in non-small cell lung cancer]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2009; 29: 534-537 [PMID: 19304547]
- 34 Huang B, Zhou H, Wang X, Liu Z. Silencing SATB1 with siRNA inhibits the proliferation and invasion of small cell lung cancer cells. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 8 [PMID: 23379909 DOI: 10.1186/1475-2867-13-8]
- 35 Selinger CI, Cooper WA, Al-Sohaily S, Mladenova DN, Pagon L, Kennedy CW, McCaughan BC, Stirzaker C, Kohonen-Corish MR. Loss of special AT-rich binding protein 1 expression is a marker of poor survival in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1179-1189 [PMID: 21597389 DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821b4ce0]
- 36 Nodin B, Hedner C, Uhlén M, Jirstrom K. Expression of the global regulator SATB1 is an independent factor of poor prognosis in high grade epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2012; 5: 24 [PMID: 22992394 DOI: 10.1186/1757-2215-5-24]
- 37 Xiang J, Zhou L, Li S, Xi X, Zhang J, Wang Y, Yang Y, Liu X, Wan X. AT-rich sequence binding protein 1: Contribution to tumor progression and metastasis of human ovarian carcinoma. *Oncol Lett* 2012; 3: 865-870 [PMID: 22741008]
- 38 Zhao XL, Wang P. [Expression of SATB1 and BRMS1 in ovarian serous adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological features]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2011; 42: 82-85, 105 [PMID: 21355308]
- 39 Murono S, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, Yoshizaki T. Immunohistochemical detection of SATB1 is independent of thyroid cancer differentiation. *Laryngoscope* 2013; 123: 2909-2912 [PMID: 23670286 DOI: 10.1002/lary.23992]
- 40 Mao L, Yang C, Wang J, Li W, Wen R, Chen J, Zheng J. SATB1 is overexpressed in metastatic prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth and invasion. *J Transl Med* 2013; 11: 111 [PMID: 23642278 DOI: 10.1186/1479-5876-11-111]
- 41 Liu CX, Wen Y, Xu K, Zheng SB, Xu YW, Chen BS. [Expression of special AT-rich sequence-binding protein in bladder urothelial carcinoma and its clinical significance]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2010; 30: 1389-1391, 1394 [PMID: 20584685]
- 42 Grzanka A, Grzanka D, Gagat M, Tadrowski T, Sokołowska-Wojdyło M, Marszałek A, Placek W. Correlation of SATB1 expression with clinical course of cutaneous T-cell lymphomas. *Pol J Pathol* 2012; 63: 101-105 [PMID: 22864778]
- 43 Chen H, Takahara M, Oba J, Xie L, Chiba T, Takeuchi S, Tu Y, Nakahara T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Clinicopathologic and prognostic significance of SATB1 in cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol Sci* 2011; 64: 39-44 [PMID: 21767935 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.06.007]
- 44 罗婷婷. 特异性核基质结合区结合蛋白1(SATB1)在口腔恶性肿瘤中表达的研究. 广西医科大学, 2012
- 45 Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477 [PMID: 19107449 DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0\_23]
- 46 Tracz AF, Peczek Ł, Zuk K, Stec-Michalska K, Nawrot B. [Effect of Helicobacter pylori eradication on the expression level of SATB1 and c-Myc genes in gastric mucosa of patients with family history of gastric cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2013; 34: 269-276 [PMID: 23894778]
- 47 Zuk K, Peczek L, Stec-Michalska K, Medrek M, Nawrot B. SATB1 expression in gastric mucosa in relation to Helicobacter pylori infection and family history of gastric cancer. *Adv Med Sci* 2012; 57: 237-243 [PMID: 23188721 DOI: 10.2478/v10039-012-0049-z]



- 48 孙福强. SATB1增强胃癌细胞多重化疗耐药和侵袭能力的研究. 华中科技大学, 2012
- 49 Sun F, Lu X, Li H, Peng Z, Wu K, Wang G, Tong Q. Special AT-rich sequence binding protein 1 regulates the multidrug resistance and invasion of human gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2012; 4: 156-162 [PMID: 22807980]
- 50 Lu X, Cheng C, Zhu S, Yang Y, Zheng L, Wang G, Shu X, Wu K, Liu K, Tong Q. SATB1 is an independent prognostic marker for gastric cancer in a Chinese population. *Oncol Rep* 2010; 24: 981-987 [PMID: 20811679]
- 51 Cheng C, Lu X, Wang G, Zheng L, Shu X, Zhu S, Liu K, Wu K, Tong Q. Expression of SATB1 and heparanase in gastric cancer and its relationship to clinicopathologic features. *APMIS* 2010; 118: 855-863 [PMID: 20955458 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02673.x]
- 52 Li G, Yang D, Li X, Zhong K, Liu X, Bi M, Liu Y, Liao X, Lin L. [Expression of SATB1 in hepatocellular carcinoma cell lines with different invasive capacities]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2012; 32: 986-990, 994 [PMID: 22820583]
- 53 曹晓飞, 刘庆宏. SATB1促进肝癌增殖与转移能力的初步研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 3646-3649
- 54 罗敏, 涂炜, 刘永健, 邓欢, 周珍珍, 朱倩, 林海华, 夏丽敏, 晏维, 田德安. 过表达SATB1对人原发性肝癌细胞 HepG2增殖的促进作用. 医药导报 2011; 30: 196-199
- 55 罗敏. 核基质结合蛋白SATB1调控肝癌细胞侵袭转移的实验研究. 华中科技大学, 2010
- 56 曲杰, 叶丽虹, 杨宗伟. SATB1在原发性肝癌中表达并促进生长和转移的研究. 重庆医科大学学报 2012; 37: 606-609
- 57 Huang YK, Fan XG, Qiu F, Wang ZM. Genomics of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and adjacent noncancerous tissues with cDNA microarray. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 2057-2064 [PMID: 22088470]
- 58 Peng ZK, Yang DH, Li XH, Huang Y, Zhang GQ, Zhong KB, Bi MP, Li GH. [Expression of special AT-rich sequence-binding protein 1 mRNA in hepatocellular carcinoma and its clinical significance]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2011; 31: 1207-1211 [PMID: 21764697]
- 59 李民华. SATB1及E-Cad在胆囊癌中的表达及意义. 安徽医科大学, 2012
- 60 Fang XF, Hou ZB, Dai XZ, Chen C, Ge J, Shen H, Li XF, Yu LK, Yuan Y. Special AT-rich sequence-binding protein 1 promotes cell growth and metastasis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2331-2339 [PMID: 23613626 DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2331]
- 61 Meng WJ, Yan H, Zhou B, Zhang W, Kong XH, Wang R, Zhan L, Li Y, Zhou ZG, Sun XF. Correlation of SATB1 overexpression with the progression of human rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 143-150 [PMID: 21870058 DOI: 10.1007/s00384-011-1302-9]
- 62 Zhang J, Zhang B, Zhang X, Sun Y, Wei X, McNutt MA, Lu S, Liu Y, Zhang D, Wang M, Lin Z, Niu N. SATB1 expression is associated with biologic behavior in colorectal carcinoma in vitro and in vivo. *PLoS One* 2013; 8: e47902 [PMID: 23326301 DOI: 10.1371/journal.pone.0047902]
- 63 高超, 朱艳卿, 刘颖, 裴东升, 赵晶, 孔姝婧. SATB1基因在结直肠癌中的表达及其临床意义. 肿瘤防治研究 2013; 40: 159-163

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**  
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,  
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China  
Fax: +852-3177-9906  
Telephone: +852-6555-7188  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

