

DOI:10.12113/201909004

SHCBP1: 乳腺癌治疗候选靶点和潜在预后标志物

赵诗哲², 徐佳宝², 毛金校^{1*}

(1. 重庆医科大学 附属儿童医院药学部; 儿童发育疾病研究教育部重点实验室; 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心; 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地; 儿科学重庆市重点实验室, 重庆市 400010;
2. 河南大学 基础医学院病理学教研室, 河南 开封 475004)

摘要:探讨 SHCBP1 在乳腺癌及其不同亚型中的表达特征和预后价值。利用 Oncomine, bc-GenExMiner v4.2, Kaplan-Meier plotter, GSE41994 及 STRING 数据库分析乳腺癌病人 SHCBP1 的 mRNA 表达水平及其与乳腺癌患者生存率的相关性等。结果:(1) 乳腺癌组织中 SHCBP1 的 mRNA 水平明显高于正常组织样本, 但不同分子亚型的乳腺癌患者中 SHCBP1 的表达水平不同;(2) SHCBP1 表达升高可导致 Luminal A 亚型更短的无转移生存期(Distant metastasis-free survival, DMFS)和无病生存期(Disease-free survival, DFS);(3) 在雌激素受体阳性(ER+)、孕酮受体阳性(PR+)亚型、仅接受辅助化疗、仅接受辅助化疗的 ER(+) 与接受包括或排除内分泌治疗乳腺癌患者中, SHCBP1 表达升高则无复发生存率(Relapse-free survival, RFS)显著缩短;(4) SHCBP1 和 CDC45 mRNA 表达水平之间呈正相关, 并可能与 KIF23 等 10 种蛋白相互作用。结论: SHCBP1 是一种很有前景的乳腺癌预后指标和潜在的治疗靶点。

关键词: SHCBP1; 乳腺癌; 表达水平; 预后价值

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-5565(2020)01-045-11

SHCBP1: A breast cancer treatment target candidate and potential prognostic marker

ZHAO Shizhe², XU Jiabao², MAO Jinxiao^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400010, China;
2. Department of Pathology, Basic Medical College, Henan University, Kaifeng 475004, Henan, China)

Abstract: To investigate the expression characteristics and prognostic value of SHCBP1 in breast cancer and its relevant subtypes, the Oncomine, bc-GenExMiner v4.2, Kaplan-Meier plotter, GSE41994, and STRING databases were used to analyze the mRNA expression level of SHCBP1 in breast cancer patients and its correlation with their survival rate. Results show that: (1) The mRNA level of SHCBP1 in breast cancer tissues was significantly higher than that of normal tissue samples, but the expression level of SHCBP1 in breast cancer patients with different molecular subtypes was different; (2) Increased expression of SHCBP1 might lead to shorter distant metastasis-free survival (DMFS) and disease-free survival (DFS) of Luminal A subtype; (3) In patients with ER(+), PR(+) subtype, chemo-adjuvant only, ER(+) with chemo-adjuvant therapy, endocrine therapy-include, and endocrine therapy-exclude breast cancer, elevated SHCBP1 expression significantly correlated with shorten relapse-free survival rate (RFS); (4) SHCBP1 and CDC45 mRNA expression levels were positively correlated and SHCBP1 might interact with 10 proteins such as KIF23. Therefore, SHCBP1 may be a promising prognostic indicator and therapeutic target for breast cancer.

Keywords: SHCBP1; Breast cancer; Expression level; Prognostic value.

收稿日期: 2019-09-26; 修回日期: 2019-10-28.

作者简介: 赵诗哲, 女, 本科生, 研究方向: 肿瘤标志物. E-mail: 772873765@qq.com.

徐佳宝, 女, 本科生, 研究方向: 肿瘤标志物. E-mail: 1370500391@qq.com.

* 通信作者: 毛金校, 男, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤标志物. E-mail: maojinxiao@hospital.cqmu.edu.cn.

乳腺癌是全球范围内最常见的肿瘤之一^[1],在女性肿瘤患者中,乳腺癌致死率排名第二^[2]。如今,乳腺癌的治疗包括局部手术、全身化疗、精确放疗、内分泌治疗、生物靶向制剂治疗等手段,而生物标志物可用于建立病人预后和预测的结果。因此,寻找更有效、灵敏的乳腺癌预后生物标志物是乳腺癌研究的迫切需要^[3]。过去的几十年,新型治疗靶点的发现和新型靶向药物的开发已大大改变了抗乳腺癌战场的局面^[4-5]。

Src homology 2 domain containing (Shc) 家族包含 *ShcA*、*ShcB*、*ShcC* 和 *ShcD* 4 个亚基因家族^[6], SHC SH2-domain binding protein 1 (*SHCBP1*) 在酵母双杂交实验中首次被鉴定出来,目的是寻找适配蛋白 ShcA 新的结合伴侣^[7]。因为 *SHCBP1* 在 T 细胞活化时表达上调,所以它最初被命名为鼠活化淋巴细胞蛋白 (mPAL)^[7]。

SHCBP1 可以通过其他途径来影响多种恶性肿瘤如肝癌、神经胶质瘤、滑膜肉瘤等的生长^[8-9]。有研究表明,*SHCBP1* 在乳腺癌细胞中过度表达^[10]。但目前对于 *SHCBP1* 的表达与预后作用方面的关系研究匮乏。利用多种常用公共数据库中乳腺癌临床数据,评估分析了 *SHCBP1* 在不同亚型乳腺癌中的表达水平和潜在的临床价值,以期对 *SHCBP1* 靶向治疗的未来发展和乳腺癌的预后和预测提供理论指导。

1 材料和方法

1.1 Oncomine 分析

Oncomine 数据库是一个可公开访问的在线癌症表达谱数据库 (www.oncomine.org)。在数据库中,通过查询 *SHCBP1*,通过选择乳腺癌与正常组织进行比较。在本次研究中,*P* 值由 student *t* 检验产生,用于乳腺癌和正常组织中 *SHCBP1* mRNA 水平的比较。有效倍数变化阈值定义为 2,*P* 值设置为 0.01^[11]。

1.2 bc-GenExMiner v4.2 分析

bc-GenExMiner v4.2 (bcgenex.centregauducheau.fr/BC-GEM/) 在 2019 年 1 月进行数据更新,是一种数据挖掘工具,包含 36 个已发表的注释基因组数据^[12-13]。根据临床标准(如激素受体、淋巴结状态等),用三个模块来呈现统计的数据,使用表达模块分析 *SHCBP1* 基因的临床参数,如 Scarff Bloom&Richardson 分级 (SBR)、诺丁汉预后指数 (Nottingham Prognostic Index, NPI)、雌激素受体 (ER)、孕酮受体 (PR)、表皮生长因子受体-2 (HER-2)、基底细胞样 (Basal-like); 使用预后模块评估

SHCBP1 表达模块与转移复发事件的相关性;使用相关模块评估 *SHCBP1* 与 *CDC45* 的相关性。

1.3 Kaplan-Meier plotter 分析

Kaplan-Meier plotter (www.kmplot.com) 是一个微阵列数据集的在线数据库,数据来源于 GEO, EGA 和 TCGA 三个数据库。使用 Kaplan-Meier plotter 评价无转移生存期 (R) 和无复发生存率 (RFS),显著性利用 log-rank *P* 值表示^[14]。

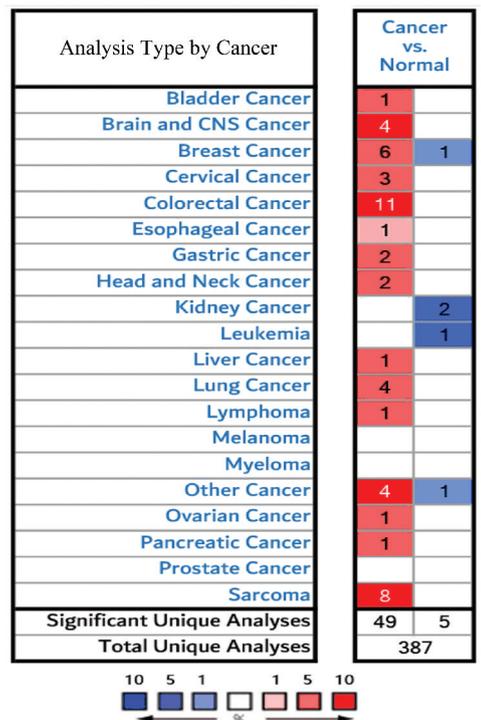
1.4 STRING 分析

STRING (http://string-db.org/) 是一个可用于确定蛋白质与蛋白质的相互作用的在线数据库^[15]。本文通过该数据库对 *SHCBP1* 进行蛋白质网络分析,以发现可能与 *SHCBP1* 存在相互作用的蛋白质。

2 结果分析

2.1 与正常乳腺组织相比,*SHCBP1* 在乳腺癌中显著高表达

大量研究表明,*SHCBP1* 在多种癌症中高表达,如白血病、肝细胞癌等^[8]。而 Oncomine 分析结果也证实了该表型(见图 1a)。与正常组织相比,*SHCBP1* 在乳腺癌组织中高表达。在乳腺癌中,有 6 组数据显示乳腺癌组织高表达 *SHCBP1*,而仅有 1 组数据显示正常组织内 *SHCBP1* 高表达。癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据和 Richardson 研究表明,几种类型的乳腺癌中 *SHCBP1* 转录水平均高于正常组织(见图 1b~1g)。



(a) Oncomine 数据库分析 *SHCBP1* mRNA 表达水平

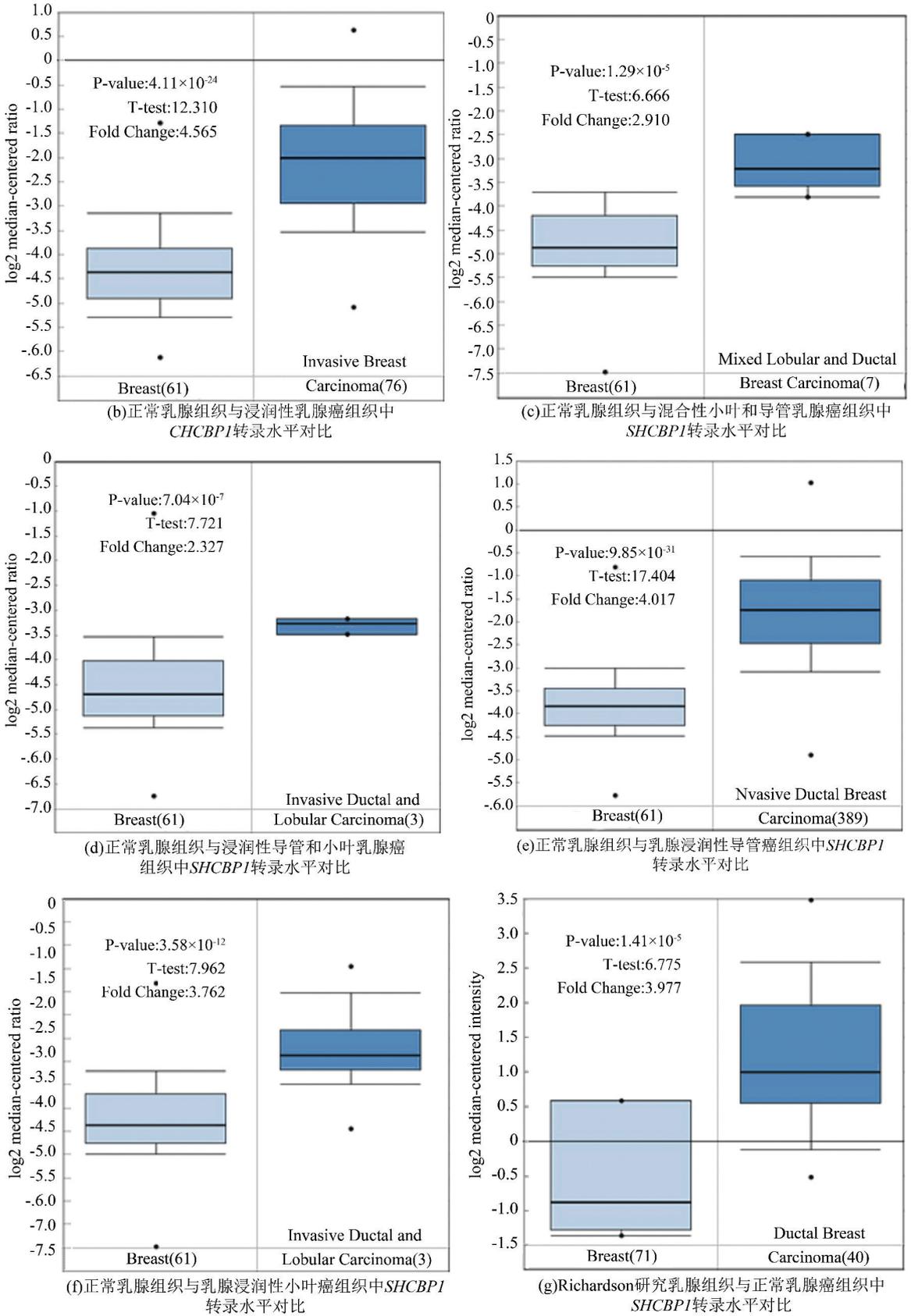


图 1 *SHCBP1* 在乳腺癌组织中的表达明显高于正常组织

Fig.1 The expression of *SHCBP1* in breast cancer tissue is significantly higher than that in normal tissue

注:(a)图显示了具有统计学意义的 mRNA 过度表达(红色)或靶基因的下调表达(蓝色)的数据集的数目。*P* 值阈值为 0.01。每个方框中的数字代表在这些分析和癌症类型中达到阈值的分析数量。在每一项研究中,以所有基因中所测得的目标基因的百分比来分析基因等级。分析结果颜色由方框内分析的最佳基因等级百分位数决定。(b-g)TCGA 数据库(b-f),(g)中 *SHCBP1* mRNA 表达的比较。利用 Oncomine 数据库比较 *SHCBP1* 在正常组织和乳腺癌组织中的表达得出箱式图。*P* 值设为 0.01,有效倍数变化阈值定义为 2。

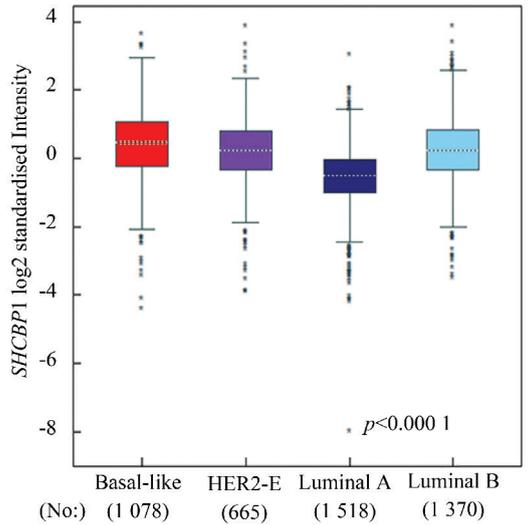
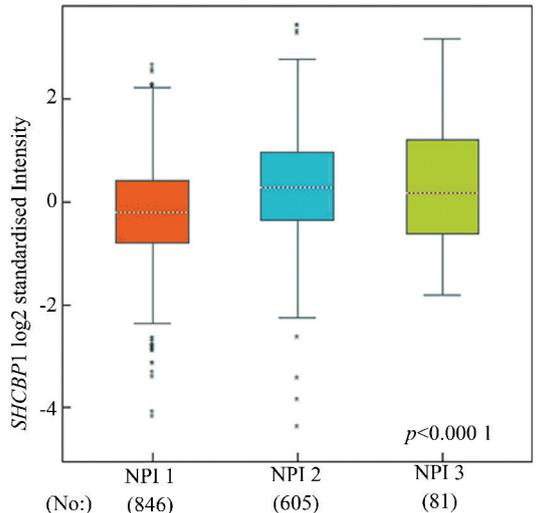
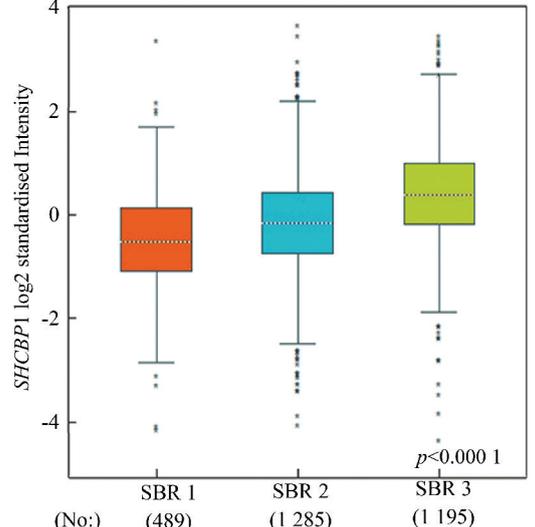
表 1 *SHCBP1* mRNA 表达与乳腺癌临床特征参数的关系Table 1 Relationship between *SHCBP1* mRNA expression and clinical characteristic parameters of breast cancer

Variables	mRNA	No	<i>P</i> -value
Age			
≤51	-	1 329	0.975
≥51	-	2 099	
Nodal Status			
-	-	2 401	0.053
+	-	1 480	
ER(IHC)			
-	-	1 339	0.000
+	↓	3 545	
PR(IHC)			
-	-	771	0.000
+	↓	1 212	
HER2(IHC)			
-	-	1 409	0.000
+	↑	201	
Triplr-negative Status			
Not	-	3 696	0.000
TNBC	↑	374	
Basal-like Status			
Not	-	3 754	0.000
Basal-like	↑	1 016	

注：“-”：无显著差别；“↑”：转录水平增高；“↓”：转录水平下降；No：每组所含的样本数目。

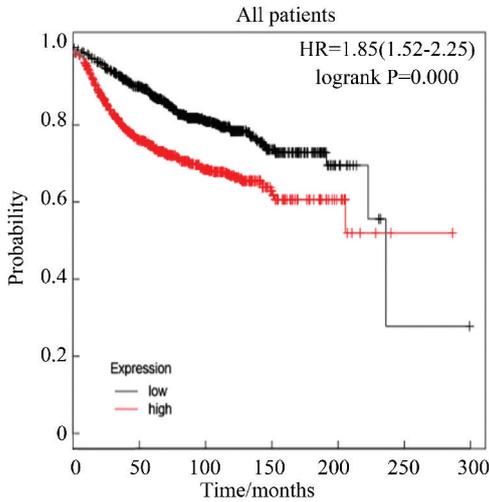
2.2 *SHCBP1* 在不同分子亚型的乳腺癌患者中的表达不同

如表 1 所示,使用 bc-GenExminer v4.2 进行 Welch 试验,根据不同的临床病理特征,比较各组患者 *SHCBP1* 的转录水平。结果表明,≤51 岁组与 >51 岁组间无显著性差异 ($P=0.975$)。淋巴结阳性 (Nodal status+) 的乳腺癌患者中 *SHCBP1* mRNA 水平与淋巴结阴性者 (Nodal status-) 相比无显著差异 ($P=0.053$)。ER (+) ($P=0.000$)、PR (+) ($P=0.000$) 与 *SHCBP1* mRNA 表达呈负相关 (见表 1)。相反,与 HER2(-) 患者相比,*SHCBP1* mRNA 水平在 HER2(+) 患者中表达较高 ($P=0.000$) (见表 1)。组间比较还表明,在三阴性乳腺癌 (TNBC) 中,*SHCBP1* mRNA 表达显著高于非 TNBC ($P=0.000$),而在 Basal-like 亚型中 *SHCBP1* mRNA 表达显著高于其他亚型 ($P=0.000$) (见表 1)。在分子亚型分析中,*SHCBP1* 在 HER-2 亚型和 Basal-like 亚型中的表达明显高于乳腺癌的 Luminal A 亚型和 luminal B 亚型 (Dunnnett-Tukey-Kramer's test, $P=0.000$) (见图 2a)。而在诺丁汉预后指数 (NPI) 分析中,NPI 水平越高,*SHCBP1* 的 mRNA 表达越高 ($P=0.000$) (见图 2b)。在 Scarff Bloom&Richardson 分级标准 (SBR) 中,SBR 分级越高,*SHCBP1* mRNA 水平越高 ($P=0.000$) (见图 2c)。

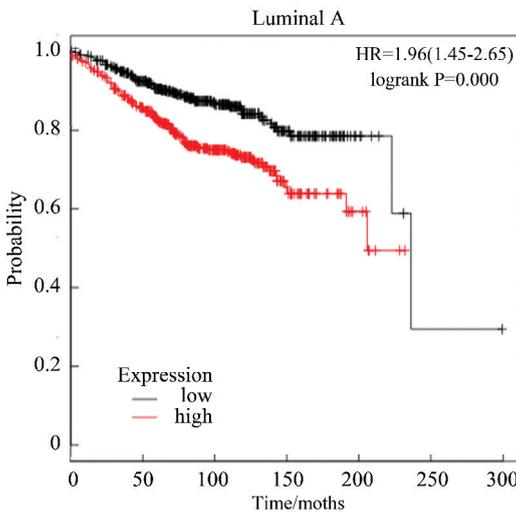
Box plot of *SHCBP1* expression according to SCM1 subtypes(a) *SHCBP1* 在多种乳腺癌亚型中的 mRNA 表达水平Box plot of *SHCBP1* expression according to different NPI(b) 不同 NPI 乳腺癌亚型中 *SHCBP1* mRNA 表达水平Box plot of *SHCBP1* expression according to SBR(c) 不同 SBR 乳腺癌亚型中 *SHCBP1* mRNA 表达水平图 2 *SHCBP1* 在不同分子亚型乳腺癌患者中的表达Fig. 2 *SHCBP1* expression in breast cancer patients with different molecular subtypes

2.3 *SHCBP1* 的表达与乳腺癌患者的无转移生存期 (DMFS) 预测

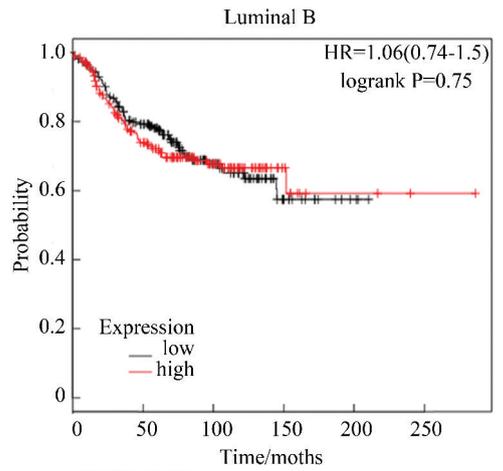
SHCBP1 的表达增高可以预测乳腺癌患者的无转移生存期 (DMFS) 较短,尤其是 Luminal A 亚型的乳腺癌患者中评估了 *SHCBP1* 对乳腺癌远处转移的预后价值。Kaplan-Meier plotter 分析表明,在乳腺癌患者中,*SHCBP1* mRNA 的高表达与 DMFS 的缩短有关 ($HR = 1.85, P = 0.000$) (见图 3a),尤其是在 Luminal A 亚型乳腺癌患者中 ($HR = 1.96, P = 0.000$) (见图 3b) 时。然而,在 Luminal B 亚型乳腺癌患者 ($HR = 1.06, P = 0.75$) (见图 3c),HER-2(+) 亚型乳腺癌患者 ($HR = 1.28, P = 0.44$) (见图 3d) 或 Basal-like 亚型乳腺癌患者 ($HR = 0.9, P = 0.69$) (见图 3e) 中,*SHCBP1* mRNA 的高表达或低表达与 DMFS 的缩短无显著差异。



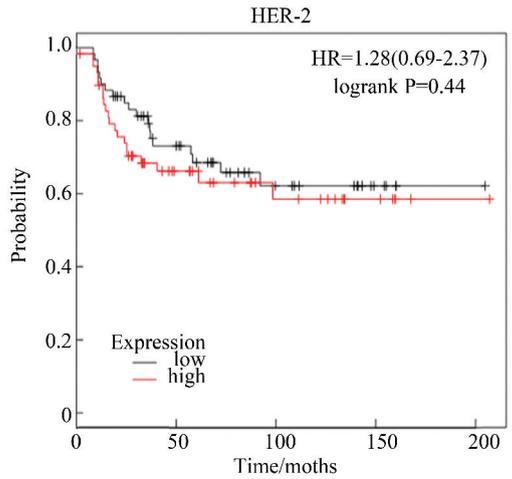
(a) 所有类型乳腺癌患者 *SHCBP1* mRNA 的表达与 DMFS 相关



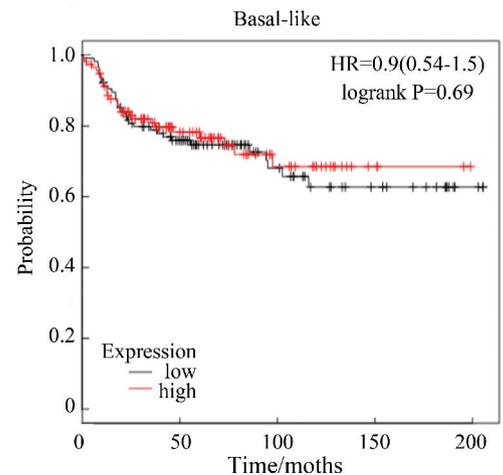
(b) Luminal A 亚型乳腺癌患者 *SHCBP1* mRNA 的表达与 DMFS 相关



(c) *SHCBP1* mRNA 的表达与 Luminal B 亚型乳腺癌患者 DMFS 没有相关性



(d) *SHCBP1* mRNA 的表达与 HER-2 亚型乳腺癌患者的 DMFS 没有相关性



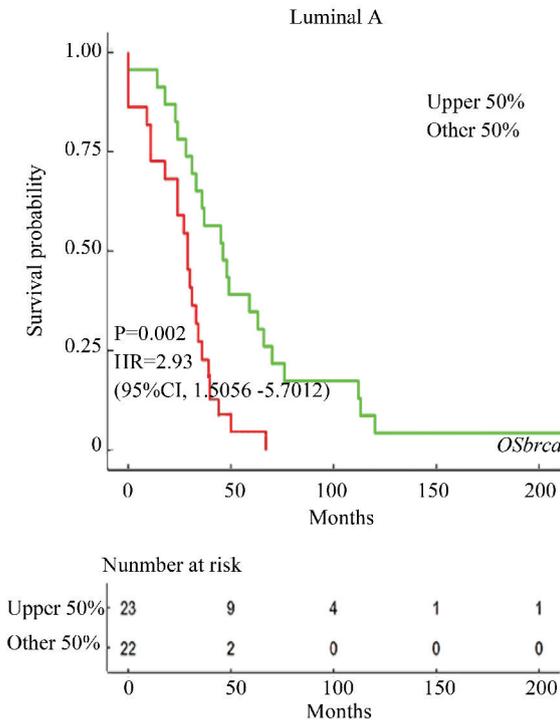
(e) *SHCBP1* mRNA 的表达与 Basal-like 亚型乳腺癌患者的 DMFS 没有相关性

图 3 高表达 *SHCBP1* 的乳腺癌患者具有较短的 DMFS, 尤其是 Luminal A 亚型乳腺癌患者

Fig.3 Breast cancer patients with high *SHCBP1* expression have shorter DMFS, especially those with Luminal A subtype breast cancer

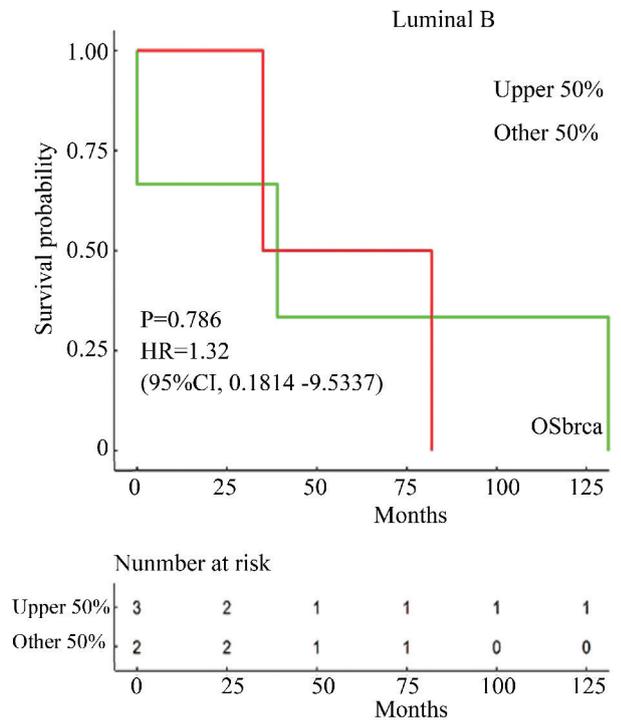
Kaplan-Meier plotter 分析表明:所有类型乳腺癌患者 *SHCBP1* mRNA 的表达与 DMFS 相关;Luminal A 亚型乳腺癌患者 *SHCBP1* mRNA 表达与 DMFS 相关;*SHCBP1* mRNA 表达与 Luminal B 亚型乳腺癌患者的 DMFS 没有相关性;*SHCBP1* mRNA 表达与 HER-2 亚型乳腺癌患者的 DMFS 没有相关性;*SHCBP1* mRNA 表达与 Basal-like 亚型乳腺癌患者的 DMFS 没有相关性。

2.4 *SHCBP1* 表达高的 Luminal A 亚型乳腺癌患者具有较短的无病生存期 (DFS)



(a) Luminal A 亚型乳腺癌患者 *SHCBP1* mRNA 的表达与 DFS 具有相关性

为进一步探究 *SHCBP1* 在不同亚型乳腺癌中的预后情况,对 GSE41994 数据集^[16]中的 Luminal A 亚型病人临床数据展开分析,发现 *SHCBP1* 高表达的乳腺癌患者具有较差的 DFS (HR = 2.93, $P = 0.002$) (见图 4a),而在 Luminal B 亚型中,*SHCBP1* 的表达与 DFS 的长短无关 (HR = 1.32, $P = 0.786$) (见图 4b)。由于 HER-2(+) 亚型, Basal-like 亚型乳腺癌数据库样本数量不足,因此无法分析 *SHCBP1* 的表达对这两类亚型的乳腺癌 DFS 的影响。



(b) Luminal B 亚型乳腺癌患者 *SHCBP1* mRNA 的表达与 DFS 具有相关性

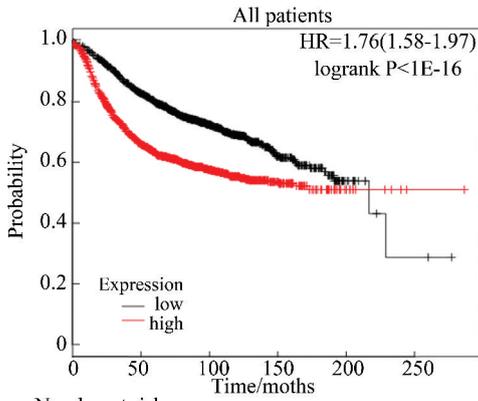
图 4 高表达 *SHCBP1* 的 Luminal A 亚型乳腺癌患者具有较短的无病生存期 (DFS)

Fig.4 Patients with Luminal A subtype of breast cancer with high expression of *SHCBP1* have a short DFS

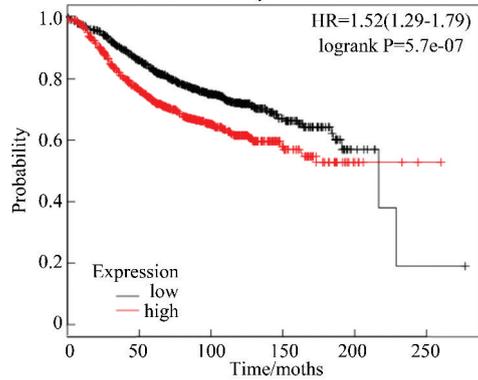
2.5 *SHCBP1* 的表达升高可表现出更短的无复发生存率 (RFS)

SHCBP1 的表达升高可表现出更短的无复发生存率 (RFS),尤其是在 ER(+), PR(+), 仅接受辅助化疗, 和仅接受辅助化疗治疗的 ER(+) 与接受包括或排除内分泌治疗乳腺癌患者中,且 *SHCBP1* 的高表达与较高的转移复发风险相关。所有的乳腺癌患者的 *SHCBP1* mRNA 高表达与 RFS 缩短显著相关 (HR = 1.76, $P = 0.000$) (见图 5a),特别是在 ER(+) 亚型 (HR = 1.52, $P = 0.000$) (见图 5b) 和 PR(+) 亚型 (HR = 1.74, $P = 0.002$) (见图 5c) 的乳腺癌患者中。值得注意的是,对接受不同治疗的乳腺癌患者,

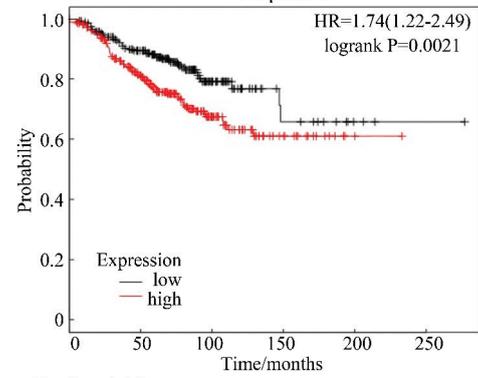
SHCBP1 mRNA 的高表达与仅接受辅助化疗的患者的 RFS 缩短显著相关 (HR = 2.15, $P = 0.000$) (见图 5d)。在 ER(+) 亚型中具有显著相关性 (HR = 2.13, $P = 0.003$) (见图 5e),而在 ER(-) 亚型中无显著相关性 (HR = 1.3, $P = 0.23$) (数据未展示)。这些结果表明 *SHCBP1* 对乳腺癌耐药性起关键的作用,可能与 ER 的表达有关。在接受内分泌治疗 (HR = 1.4, $P = 0.007$) (见图 5f) 或无内分泌治疗 (HR = 1.74, $P = 0.000$) (见图 5g) 的乳腺癌患者中, *SHCBP1* mRNA 的高表达与 RFS 的缩短显著相关。在仅接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者中,这种相关性并不显著 (HR = 1.23, $P = 0.16$) (数据未显示)。



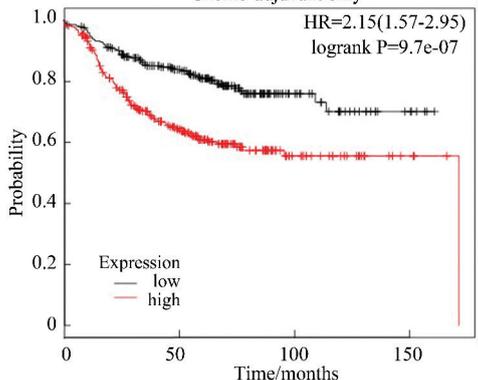
(a) 所有类型乳腺癌患者*SHCBP1* mRNA与RFS显著相关



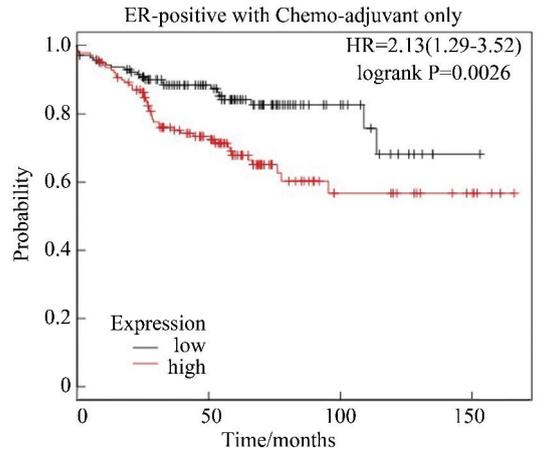
(b) *SHCBP1* mRNA的表达与ER (+) 肿瘤患者的RFS相关



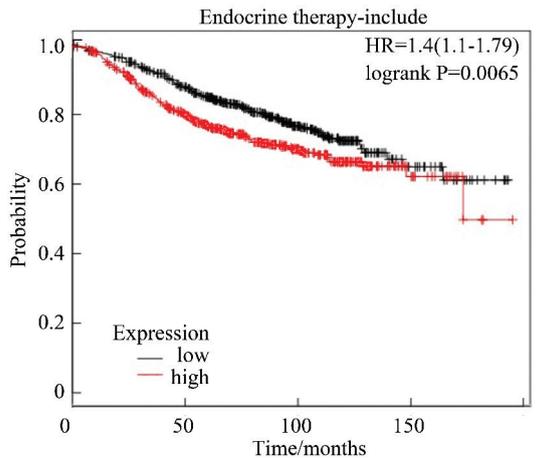
(c) *SHCBP1* mRNA的表达与PR (+) 肿瘤患者的RFS相关



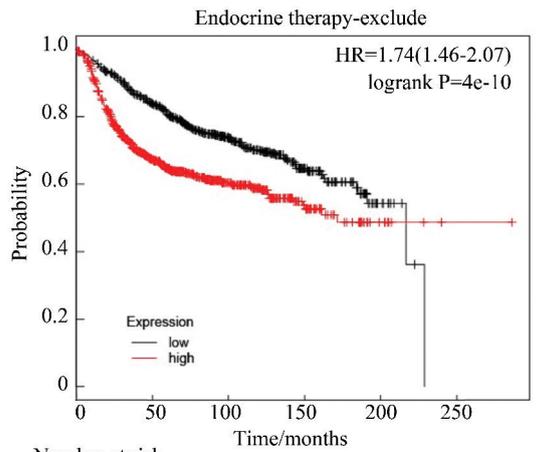
(d) 仅接受化疗辅助治疗的乳腺癌患者*SHCBP1* mRNA水平升高与RFS缩短显著相关



(e) *SHCBP1* mRNA高水平与仅接受化疗辅助治疗的乳腺癌患者ER (+) 亚型的RFS缩短显著相关



(f) *SHCBP1* mRNA高水平表达与接受内分泌治疗的乳腺癌患者的RFS缩短显著相关



(g) *SHCBP1* mRNA高水平表达与未接受内分泌治疗的乳腺癌患者的RFS缩短显著相关

图 5 Kaplan-Meier plotter 分析表明 *SHCBP1* 高表达的乳腺癌患者生存率低

Fig.5 Low survival rate of breast cancer patients with high *SHCBP1* expression indicated by Kaplan-Meier plotter

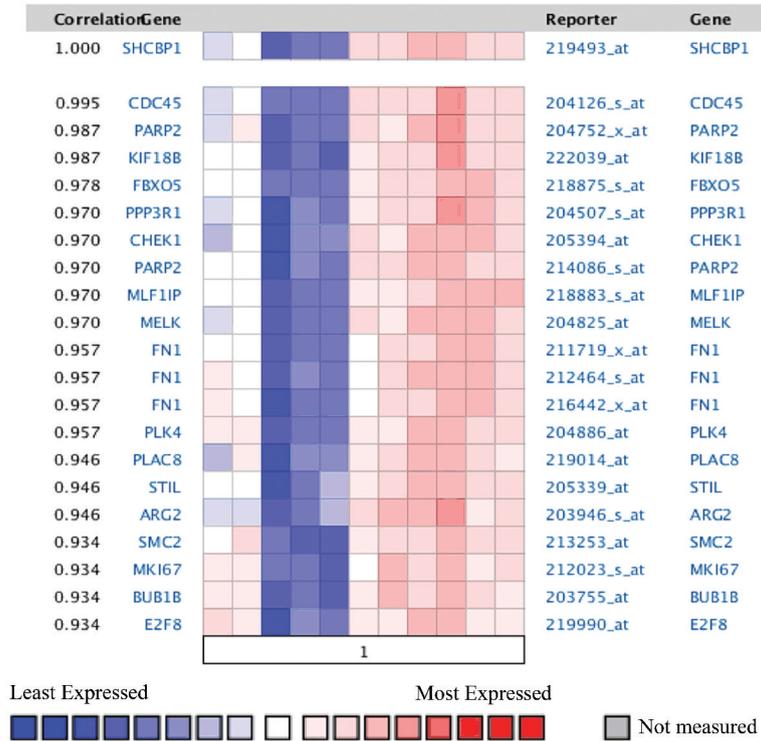
2.6 SHCBP1 和 CDC45 mRNA 之间呈正相关

Oncomine 分析 *SHCBP1* 的共表达基因,发现 *CDC45* 与 *SHCBP1* 显著正相关(见图 6a)。研究发现,人类肿瘤来源细胞的 *CDC45* 蛋白水平始终较高,*CDC45* 的表达与增殖细胞群密切相关^[17]。利用 bc-GenExMiner v4.2 数据挖掘,证实了 *SHCBP1* 和 *CDC45* mRNA 之间的确实存在正相关性(见图 6b)。

2.7 SHCBP1 蛋白质相互作用网络分析

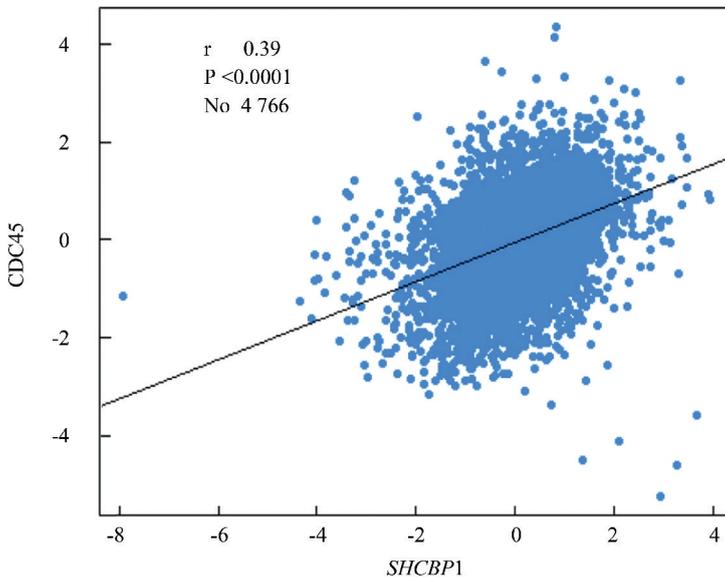
仅仅通过共表达分析并不能完全揭示出

SHCBP1 作用于乳腺癌的机制。因此,通过 STRING 对 *SHCBP1* 进行蛋白质相互作用网络分析,获得了潜在的与 *SHCBP1* 作用的 10 个蛋白质: KIF23、NCAPG、CCNA2、CDCA8、KIF20A、RACGAP1、CDK1、SHC1、BUB1B、TPX2。除 SHC1 外,其余蛋白质均与细胞分裂密切相关。根据 STRING 分析, KIF23 与 *SHCBP1* 具有最强的相互作用关系 (Score = 0.958) (见图 7)。



(a) Oncomine共表达基因分析

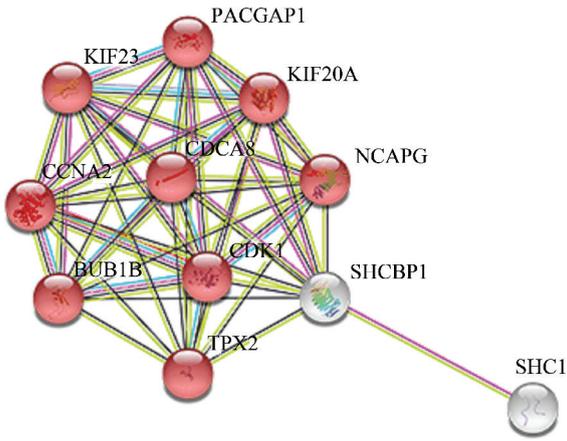
Pearson's pairwise correlation plot for all patients:*SHCBP1* versus *CDC45*



(b) *SHCBP1*和*CDC45*在乳腺癌中的关系

图 6 *SHCBP1* 和 *CDC45* 的表达呈正相关

Fig.6 Positive correlated of the expression of *SHCBP1* and *CDC45*



(a) 与*SHCBP1*相关的蛋白质

	Coexpression	Experiments	Databases	Textmining	Score
KIF23	●	●	●	●	0.958
NCAPG	●	●	●	●	0.937
CCNA2	●	●	●	●	0.934
CDCA8	●	●	●	●	0.324
KIF20A	●	●	●	●	0.917
RACGAP1	●	●	●	●	0.917
CDK1	●	●	●	●	0.893
SHC1	●	●	●	●	0.886
BUB1B	●	●	●	●	0.885
TPX2	●	●	●	●	0.883

(b) 相关蛋白质的综合评分

图 7 *SHCBP1* 的蛋白质相互作用网络

Fig.7 Protein-protein interaction network of *SHCBP1*

注:(a) 以上 10 个蛋白质与 *SHCBP1* 相关,红色标志的 9 个蛋白质与细胞分裂相关。(b) 通过评价这 10 个蛋白质在共表达、实验、文字挖掘方面和 *SHCBP1* 的相关性给出综合的相关性评分。表中圆点颜色越深,说明相关性越强。

3 讨论

Shc 基因家族在哺乳动物细胞凋亡和耐药性调控中具有重要作用^[18],*SHCBP1* 是 *ShcA* 的结合伴侣基因。一个好的药物靶点应该具有高度特异性和对正常细胞毒性小的特点。通过慢病毒介导 *SHCBP1* 基因的敲除实验,Western blot 检测显示,sgRNA 感染乳腺癌细胞中 *SHCBP1* 蛋白表达明显降低,sgRNA 慢病毒敲除 *SHCBP1* 显著抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 的增殖,表明 *SHCBP1* 可能成为乳腺癌治疗的有效靶点^[10]。

根据图 2a 所示, Luminal B 亚型乳腺癌患者中

SHCBP1 mRNA 高表达,但 Kaplan-Meier plotter 及 GSE41994 数据集分析表明 *SHCBP1* mRNA 表达与 Luminal B 亚型乳腺癌患者的 DMFS, DFS 没有相关性,这里存在两种可能:(1) *SHCBP1* 在 Luminal B 亚型患者总体表达水平较高所以不能作为 Luminal B 亚型的预后标志物;(2) Luminal B 亚型本身预后较差,因其低预后使得 DMFS 按 *SHCBP1* 区分不明显。根据临床研究, Luminal B 亚型较 Luminal A 亚型具有更差的预后,但这是由于 Luminal B 型乳腺癌具有更多的不良预后因素,在肿瘤分期、组织分级及肿瘤大小等基线特征基本一致的情况下, Luminal A 亚型与 Luminal B 亚型乳腺癌对预后的影响没有差异^[19], Luminal B 亚型并不能作为独立的预后因素。因此, *SHCBP1* 是由于在 Luminal B 亚型患者总体表达水平较高所以不能作为 Luminal B 亚型的预后标志物。

通过分析多种公共数据库中的数据集,发现与其他辅助因素协同作用导致肿瘤发生的基础。这样的规律在临床对乳腺癌的诊治中具有极大的价值。在确定患者的肿瘤亚型后,可以通过此规律来大致推测患者的预后。如患者的肿瘤是 ER(-) 或 PR(-) 亚型,就需要医护人员更频繁的平时监护以及术后监护,更密切地观察患者情况,一旦出现预后不良的征兆,及时发现并处理,以提升患者的存活率,延长存活时间。而在对各种亚型的乳腺癌患者的预后分析中,如果为 Luminal A 亚型, *SHCBP1* mRNA 高表达与 DMFS (HR = 1.96, P = 0.000), DFS (HR = 2.93, P = 0.002) 的缩短有关。所以对于结束住院治疗的乳腺癌患者,应定期复查,检验医师可通过 *SHCBP1* 的表达量来推断 Luminal A 亚型乳腺癌患者的预后情况,这对于改善乳腺癌患者的预后有很大的价值。

通过共表达相关分析发现,在乳腺癌中, *SHCBP1* 可能与 *CDC45* 信号通路密切相关。有研究发现 *CDC45* 在 DNA 复制的起始和延长过程中起关键作用^[20-21],而 *CDC45* 在长期静止或衰老的细胞中沉默,但在不同组织来源的人癌细胞株中过度表达^[17]。这提示 *SHCBP1* 可能通过调控 *CDC45* 表达来参与肿瘤的迁移和侵袭,但此前从未有过文献表明 *CDC45* 与乳腺癌之间有关联。因此,这非常有必要通过生物化学和分子生物学手段探究 *SHCBP1* 是否与 *CDC45* 作用共同参与乳腺癌发生发展过程。

STRING 相互作用网络分析进一步揭示了 *SHCBP1* 参与乳腺癌发生发展的机制:通过调节一些与细胞分裂关系密切的蛋白质,来调控乳腺癌细胞的分裂。分析表明,蛋白质 KIF23 与 *SHCBP1* 相

相互作用关系最强,而已知研究证明 *KIF23* mRNA 高表达与 ER(-)乳腺癌患者的不良预后具有极强的相关性^[22]; *NCAPG* 可作为 ER(+)乳腺癌的预后标志物^[23]; *CCNA2* 可作为 ER(+)乳腺癌的预后标志物,其高表达与 ER(+)乳腺癌的较差预后以及他莫昔芬抗性相关^[24]。据图 7 所示,以上三个基因都与 *SHCBP1* 的表达具有极高的相互作用关系。

利用多种数据库进行数据挖掘,发现与正常组织相比, *SHCBP1* 在乳腺癌组织中表达较高,且该基因高表达的 Luminal A 亚型乳腺癌患者预后较差。此外,通过共表达分析及蛋白质分析,初步探究 *SHCBP1* 作用于乳腺癌的潜在机制。这些证据均表明 *SHCBP1* 是一种很有前景的乳腺癌预后指标及潜在治疗靶点。

4 结 论

1) *SHCBP1* 的表达量可用于预测 Luminal A 亚型乳腺癌患者的预后情况。

2) *SHCBP1* 可作为乳腺癌潜在的治疗靶点。

3) *SHCBP1* 和 *CDC45* mRNA 表达水平之间呈正相关,并可能通过与 *KIF23* 等 10 种蛋白相互作用来参与乳腺癌发生发展。

参考文献(References)

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2):87-108. DOI:10.3322/caac.21262.
- [2] ZUO Y, LI Y, ZHOU Z, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes proliferation and invasion via targeting miR-129-5p in triple-negative breast cancer[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95:922-928. DOI:10.1016/j.biopha.2017.09.005.
- [3] DUFFY M J, WALSH S, MCDERMOTT E W, et al. Biomarkers in breast cancer: Where are we and where are we going? [J]. Advances in Clinical Chemistry, 2015, 71:1-23. DOI:10.1016/bs.acc.2015.05.001.
- [4] MARUTHANILA V L, ELANCHERAN R, KUNNUMAKKARA A B, et al. Recent development of targeted approaches for the treatment of breast cancer[J]. Breast Cancer, 2017, 24(2):191-219. DOI:10.1007/s12282-016-0732-1.
- [5] JAITAK V. Drug target strategies in breast cancer treatment: Recent developments[J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2014, 14(10):1414-1427. DOI:10.2174/1871520614666140407114853.
- [6] JONES N, HARDY W R, FRIESE M B, et al. Analysis of a Shc family adaptor protein, ShcD/Shc4, that associates with muscle-specific kinase[J]. Molecular and Cellular Biology, 2007, 27(13):4759-4773. DOI:10.1128/MCB.00184-07.
- [7] SCHMANDT R, LIU S K, MCGLADE C J. Cloning and characterization of mPAL, a novel Shc SH2 domain-binding protein expressed in proliferating cells[J]. Oncogene, 1999, 18(10):1867-1879. DOI:10.1038/sj.onc.1202507.
- [8] TAO H C, WANG H X, DAI M, et al. Targeting *SHCBP1* inhibits cell proliferation in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention APJCP, 2013, 14(10):5645-5650. DOI:10.18632/oncotarget.11651.
- [9] PENG C, ZHAO H, CHEN W, et al. Identification of *SHCBP1* as a novel downstream target gene of SS18-SSX1 and its functional analysis in progression of synovial sarcoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(41):66822-66834. DOI:10.7314/APJCP.2013.14.10.5645.
- [10] FENG W, LI H C, XU K, et al. *SHCBP1* is over-expressed in breast cancer and is important in the proliferation and apoptosis of the human malignant breast cancer cell line [J]. Gene, 2016, 587(1):91-97. DOI:10.1016/j.gene.2016.04.046.
- [11] LIN H Y, ZENG D, LIANG Y K, et al. GATA3 and TRPS1 are distinct biomarkers and prognostic factors in breast cancer: Database mining for GATA family members in malignancies [J]. Oncotarget, 2017, 8(21):34750-34761. DOI:10.18632/oncotarget.16160.
- [12] JÉZÉQUEL P, FRÉNEL J S, CAMPION L, et al. bc-GenExMiner 3.0: New mining module computes breast cancer gene expression correlation analyses[J]. Database, 2013, 2013(1):bas060. DOI:10.1093/database/bas060.
- [13] JÉZÉQUEL P, CAMPONE M, GOURAUD W, et al. bc-GenExMiner: An easy-to-use online platform for gene prognostic analyses in breast cancer [J]. Breast Cancer Research & Treatment, 2012, 131(3):765-775. DOI:10.1007/s10549-011-1457-7.
- [14] GYÖRFFY B, LANCZKY A, EKLUND A C, et al. An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22, 277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients[J]. Breast Cancer Research Treatment, 2010, 123(3):725-731. DOI:10.1007/s10549-009-0674-9.
- [15] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The string database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. Nucleic Acids Research, 2017, 45(Database issue):D362-D368. DOI:10.1093/nar/gkw937.
- [16] JANSEN M P H M, THEO K, REIJM E A, et al. Hallmarks of aromatase inhibitor drug resistance revealed by

- epigenetic profiling in breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(22): 6632–6641. DOI:10.1158/0008-5472.can-13-0704.
- [17] POLLOK S, BAUERSCHMIDT C, SÄNGER J, et al. Human Cdc45 is a proliferation-associated antigen[J]. *Febs Journal*, 2010, 274(14): 3669–3684. DOI:10.1111/j.1742-4658.2007.05900.x.
- [18] 张培,池岛乔,森望. Shc 相关磷酸化酪氨酸适配蛋白在衰老过程中的调控作用[J]. *药学报*, 2008, 43(8): 793–800. DOI:10.16438/j.0513-4870.2008.08.005.
- ZHANG P, IKEJIMA T, MORI N. Regulatory effects of Shc-related phosphotyrosine adaptor proteins on aging[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2008, 43(43): 793–800. DOI:10.16438/j.0513-4870.2008.08.005.
- [19] SU Yinghao, ZHENG Ying, ZHENG Wei, et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: A population-based cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 292. DOI:10.1186/1471-2407-11-292.
- [20] MIMURA S, MASUDA T, MATSUI T, et al. Central role for cdc45 in establishing an initiation complex of DNA replication in *Xenopus* egg extracts[J]. *Genes to Cells*, 2000, 5(6): 439–452. DOI:10.1093/emboj/19.9.2082.
- [21] TERCERO J A, LABIB K, DIFFLEY J F. DNA synthesis at individual replication forks requires the essential initiation factor Cdc45p[J]. *Embo Journal*, 2014, 19(9): 2082–2093. DOI:10.1046/j.1365-2443.2000.00340.x.
- [22] KATO T, LEE D, WU L, et al. Kinesin family members KIF11 and KIF23 as potential therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma[J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 49(2): 448–456. DOI:10.3892/ijo.2016.3566.
- [23] MARTIN K J, PATRICK D R, BISSELL M J, et al. Prognostic breast cancer signature identified from 3d culture model accurately predicts clinical outcome across independent datasets[J]. *PLOS One*, 2008, 3(8): e2994. DOI:10.1371/journal.pone.0002994.
- [24] GAO T, HAN Y, YU L, et al. CCNA2 is a prognostic biomarker for er+ breast cancer and tamoxifen resistance[J]. *PLOS One*, 2014, 9(3): e91771. DOI:10.1371/journal.pone.0091771.

[责任编辑:吴永英]