

· 基础研究 ·

## 转录因子STAT1对癌症相关基因Gas6的调控研究

颜 凤,邱佳韵,庄丽丽,周国平\*

南京医科大学第一附属医院儿科,江苏 南京 210009

**[摘要]** 目的:研究信号转导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)对癌症相关生长抑制特异性基因6(growth arrest specific 6, Gas6)的影响及其机制。方法:应用数据库预测乳腺癌的基因聚类分析结果,并预测 Gas6 与 STAT1 在多种癌症中的相关性;通过染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)实验检测 STAT1 是否可与 Gas6 启动子结合,应用数据库预测 STAT1 在 Gas6 启动子上的结合位点并突变其关键碱基,通过双萤光素酶报告基因实验检测结合位点突变对 Gas6 启动子活性的影响,同时分别检测敲低或过表达 STAT1 对 Gas6 启动子和突变的 Gas6 启动子活性的影响;通过实时荧光定量 PCR 技术和蛋白质免疫印迹技术分别检测敲低或过表达 STAT1 对 Gas6 mRNA 及蛋白表达的影响。结果: Gas6 基因在乳腺癌中高表达;Gas6 与 STAT1 在多种癌症中有正相关趋势;Gas6 启动子序列包含 STAT1 的结合位点,并且有调控 Gas6 启动子活性的功能性结合位点。转录因子 STAT1 可在转录水平对癌症相关基因 Gas6 进行正向调控。结论:癌症相关基因 Gas6 是转录因子 STAT1 的直接靶基因。

**[关键词]** Gas6;STAT1;启动子;转录调控;癌症

**[中图分类号]** R730.231

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)11-1487-07

**doi:**10.7655/NYDXBNS20231102

## The regulation of the transcription factor STAT1 to cancer-related gene Gas6

YAN Feng, QIU Jiayun, ZHUANG Lili, ZHOU Guoping\*

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China

**[Abstract]** **Objective:** The current study aims to investigate the effect and mechanism of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) on cancer-related gene Gas6. **Methods:** The database was used to predict the results of the gene cluster analysis of breast cancer, and to predict the correlation between Gas6 and STAT1 in multiple cancers. The binding of STAT1 to Gas6 promoter was tested by chromatin immunoprecipitation (ChIP) assays. The binding sites of STAT1 on Gas6 promoter were predicted by bioinformatics analysis and identified by mutation plasmid construction, and the effects of binding site mutation on activity of Gas6 promoter was detected by dual luciferase reporter assay. The effects of knockdown and overexpression of STAT1 on Gas6 mRNA and protein expression were measured by qRT-PCR and Western blot, respectively. **Results:** Gas6 was a highly expressed gene in breast cancer. Gas6 was positively associated with STAT1 in multiple cancers. The Gas6 promoter contained binding sites of STAT1. STAT1 positively regulated Gas6 at transcriptional levels. **Conclusion:** The cancer related gene Gas6 is a direct target gene for transcription factor STAT1.

**[Key words]** Gas6;STAT1;promoter;transcriptional regulation; cancer

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(11):1487-1493]

癌症是当前全球广泛关注的健康问题,具有慢性发展和致死倾向两大特征。近年来,癌症的发病率和致死率迅速上升,已成为中国最常见的疾病死因,在美国是仅次于心脏病的第二大疾病死因<sup>[1]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82270068)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: guopzhou@126.com

与癌症发病相关的主要风险因素包括遗传、吸烟、饮酒、肥胖、不健康的饮食习惯和运动量不足等<sup>[2]</sup>。根据2020年全球癌症统计数据,乳腺癌已超过肺癌,成为世界上最常见的癌症<sup>[3-4]</sup>,同时是女性癌症相关死亡的主要原因<sup>[4-6]</sup>。但目前对癌症的治疗,如手术切除、放疗、化疗和靶向治疗,通常需要较长的周

期,不良反应较大,复发率较高<sup>[7]</sup>。因此,有必要探究影响癌症进展的潜在分子机制,并以此提供新的诊疗方法。

生长抑制特异性基因6(growth arrest specific 6, Gas6)编码一种可与受体酪氨酸激酶Axl、Mer和Tyro3结合的维生素K依赖性分泌型蛋白。细胞因子Gas6通过与TAM(Tyro3-Axl-Mer)受体结合激活下游信号通路(如PI3K、PLC $\gamma$ 、ERK和NF- $\kappa$ B)以调节细胞存活、增殖、分化、迁移、黏附和凋亡<sup>[8]</sup>。研究表明, Gas6通过诱导肿瘤相关巨噬细胞转化为免疫抑制的M2样表型促进癌症进展<sup>[9-10]</sup>,这些肿瘤包括乳腺癌、肺癌<sup>[11]</sup>、骨肉瘤、肝癌和肾细胞癌等,并且Gas6/Axl的表达水平与乳腺癌的不良临床结局相关<sup>[9]</sup>。

据此,本研究通过染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)实验检测信号转导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)是否与Gas6启动子结合,将含人Gas6启动子或STAT1结合位点突变的Gas6启动子的萤光素酶报告质粒转染至HEK-293T细胞,同时敲低或过表达转录因子STAT1,应用双萤光素酶报告基因系统检测Gas6启动子的活性变化。在HEK-293T细胞中敲低或过表达转录因子STAT1,应用实时荧光定量PCR和蛋白质免疫印迹技术分别检测Gas6 mRNA和蛋白表达。本研究探讨了转录因子STAT1对癌症相关基因Gas6的调控,为阐明Gas6在癌症中的作用和机制奠定了基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人胚肾细胞(HEK-293T)、pRL-TK(海肾萤光素酶报告质粒)为本实验室保存;DMEM培养基(Gibco公司,美国);含Gas6启动子及点突变的Gas6启动子的萤光素酶报告质粒、STAT1过表达质粒pENTER-STAT1及pENTER、引物、STAT1的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)siSTAT1及siNC(南京擎科生物科技有限公司);SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、Western blot一抗二抗去除液(强碱性)、ChIP检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);RNA提取试剂盒、去内毒素小量质粒提取试剂盒(Omega公司,美国);双萤光素酶报告基因检测试剂盒(Promega公司,美国);Gas6、GAPDH、STAT1一抗及羊抗兔二抗(武汉三鹰生物技术有限公司);总蛋白提取试剂盒(南京凯基生物技术有限公司);全DNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 生信分析

用GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>和<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geoprofiles>)预测乳腺癌的高表达及低表达基因聚类分析结果;用PROMO数据库([http://algggen.lsi.upc.es/cgi-bin/promo\\_v3/promo/promoinit.cgi?dirDB=TF\\_8.3](http://algggen.lsi.upc.es/cgi-bin/promo_v3/promo/promoinit.cgi?dirDB=TF_8.3))和JASPAR数据库(<https://jaspar.genereg.net>)预测Gas6启动子的转录因子结合位点;用GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn>)预测Gas6和STAT1在多种癌症中的相关性。

#### 1.2.2 细胞培养

在37℃、5% CO<sub>2</sub>培养箱中将HEK-293T细胞置于含1%青链霉素双抗和10%胎牛血清的DMEM高糖培养基中培养,2~3 d换液1次,细胞密度为85%~100%时传代或冻存,均使用对数期生长细胞。

#### 1.2.3 ChIP实验

使用ChIP试剂盒,依据其说明书进行相关实验及分析。在1%甲醛中固定HEK-293T细胞约10 min,充分裂解细胞,超声剪切基因组DNA为200~800 bp大小(去除交联并进行琼脂糖凝胶电泳观察DNA大小)。将合格样品分别进行特异性免疫沉淀并去除交联,选择相应引物进行qRT-PCR或PCR,进行琼脂糖凝胶电泳实验并观察结果,相关引物见表1。

表1 PCR引物序列

Table 1 Sequences of PCR primers

名称	序列(5'→3')
Gas6-1	上游:CCCACITTTCAAACCAAGTGACCT
	下游:CTCAGCAGGCTCAACGCTTA
Gas6-2	上游:TGGTCTCTGAAGACAAGCACA
	下游:CGAGTGAAATGCGACGGTTT
GAPDH	上游:TACTAGCGGTTTTACGGGCG
	下游:TCGAACAGGAGGAGCAGAGAGCGA

#### 1.2.4 萤光素酶报告基因重组质粒的构建与鉴定

应用美国国立生物技术信息中心数据库NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>)查询人Gas6基因(GenBank编号:NC\_000013.11)转录起始位点(transcription start site, TSS)上游1 400 bp、下游50 bp的片段序列。将人Gas6基因的转录起始位点碱基编号为+1。将人Gas6启动子片段(-1 400~+50 bp)插入pGL3-Basic载体以构建质粒pGas6-1450并测序,应用NCBI的blast(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)工具鉴定该质粒。并以pGas6-

1450 作为模板构建 STAT1 结合位点突变的启动子重组质粒,将其命名为 pGas6-1450 mut1、pGas6-1450 mut2、pGas6-1450 mut1+2(合称为 pGas6-1450 mut)并测序鉴定,突变序列见图 1。

原始序列-821 5'-GCAAAGAGAAACTG...ATAAAAGGAAACCG-3' -414  
突变序列-821 5'-GCAAAGAGGAACTG...ATAAAAGGGAACCG-3' -414  
mut1 mut2

图1 突变序列

Figure 1 The mutated sequences

再培养 24 h 后检测启动子活性;将待测质粒和 siRNA 50 nmol/L 或过表达质粒(100 ng)与 pRL-TK 质粒共同转染至细胞,检测敲低或过表达 STAT1 对启动子活性的影响;使用荧光光度计和双萤光素酶检测试剂盒检测启动子活性,启动子活性统一标准化为 pRL-TK 的活性。结果重复 3 次及以上,siRNA 序列见表 2。

表2 siRNA 序列

Table 2 Sequences of siRNA

siRNA	序列(5'→3')
siSTAT1	正义链:CCUCCAUCUUUGGUACAATT
	反义链:UUGUACCAAAGGAUGGAGGTT
siNC	正义链:UUCUCCGAACGUGUCACGUTT
	反义链:ACGUGACACGUUCGGAGAATT

### 1.2.6 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)

在 12 孔板中培养 HEK-293T 细胞( $1 \times 10^5$  个/孔)。24 h 后将 siRNA、过表达质粒和其对照试剂转染至细胞中,再培养 24 h 后检测敲低和过表达 STAT1 对 Gas6 mRNA 表达的影响。使用 Omega RNA 提取试剂盒提取细胞总 RNA,再将其均逆转录为第 1 链 cDNA,并进行 qRT-PCR 实验(反应条件:95 °C 10 min;95 °C 15 s、60 °C 30 s、72 °C 30 s,循环 40 次;95 °C 15 s,60 °C 1 min,95 °C 15 s)。该实验以 GAPDH 作为内参进行 3 次以上,并以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  评估 mRNA 相对表达水平,相关引物序列见表 3。

### 1.2.7 Western blot 实验

在 6 孔板中培养 HEK-293T 细胞( $2 \times 10^5$  个/孔),24 h 后将 siRNA、过表达质粒和其对照试剂转染至细胞中,再培养 48 h 后使用总蛋白提取试剂盒提取细胞总蛋白,加入适量上样缓冲液后 100 °C 煮沸 10 min。制备 10% SDS-PAGE 凝胶,加样、电泳(电泳条件:80 V,30 min;150 V,40 min)并在快速转膜液中(转膜条件:常温恒流 400 mA,30 min)将蛋白转至 PVDF 膜,用快速封闭液室温摇床封闭 30 min 后 4 °C

### 1.2.5 双萤光素酶报告基因实验

在 96 孔板中培养 HEK-293T 细胞( $1 \times 10^4$  个/孔),24 h 后将待测质粒(100 ng) pGas6-1450 或 pGas6-1450 mut 与 pRL-TK 质粒(4 ng)共同转染至细胞中,

表3 qRT-PCR 引物序列

Table 3 Sequences of qRT-PCR primers

名称	序列(5'→3')
STAT1	上游:AGTCCAGCTTCTGCTTACCC
	下游:CTGAACGTGGCGAGAGTCAT
Gas6	上游:TGGCATGTGGCAGACAATCT
	下游:ATACCTCCCACGGTCAGGTT
GAPDH	上游:GAGTCAACGGATTTGGTCCG
	下游:TTGATTTTGGAGGGATCTCG

摇床孵育一抗 10~12 h, TBST 洗膜 3 次(20 min/次), 室温摇床孵育二抗 1 h, 再洗膜后曝光显影。完成第一次化学发光检测后分别用蒸馏水、一抗二抗去除液、蒸馏水各漂洗 5 min 后进行封闭等后续操作以完成第二次化学发光检测。该实验以 GAPDH 作为内参并重复 3 次以上。

### 1.3 统计学方法

应用 GraphPad Prism6 与 SPSS 25.0 软件对实验数据进行统计分析。实验结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

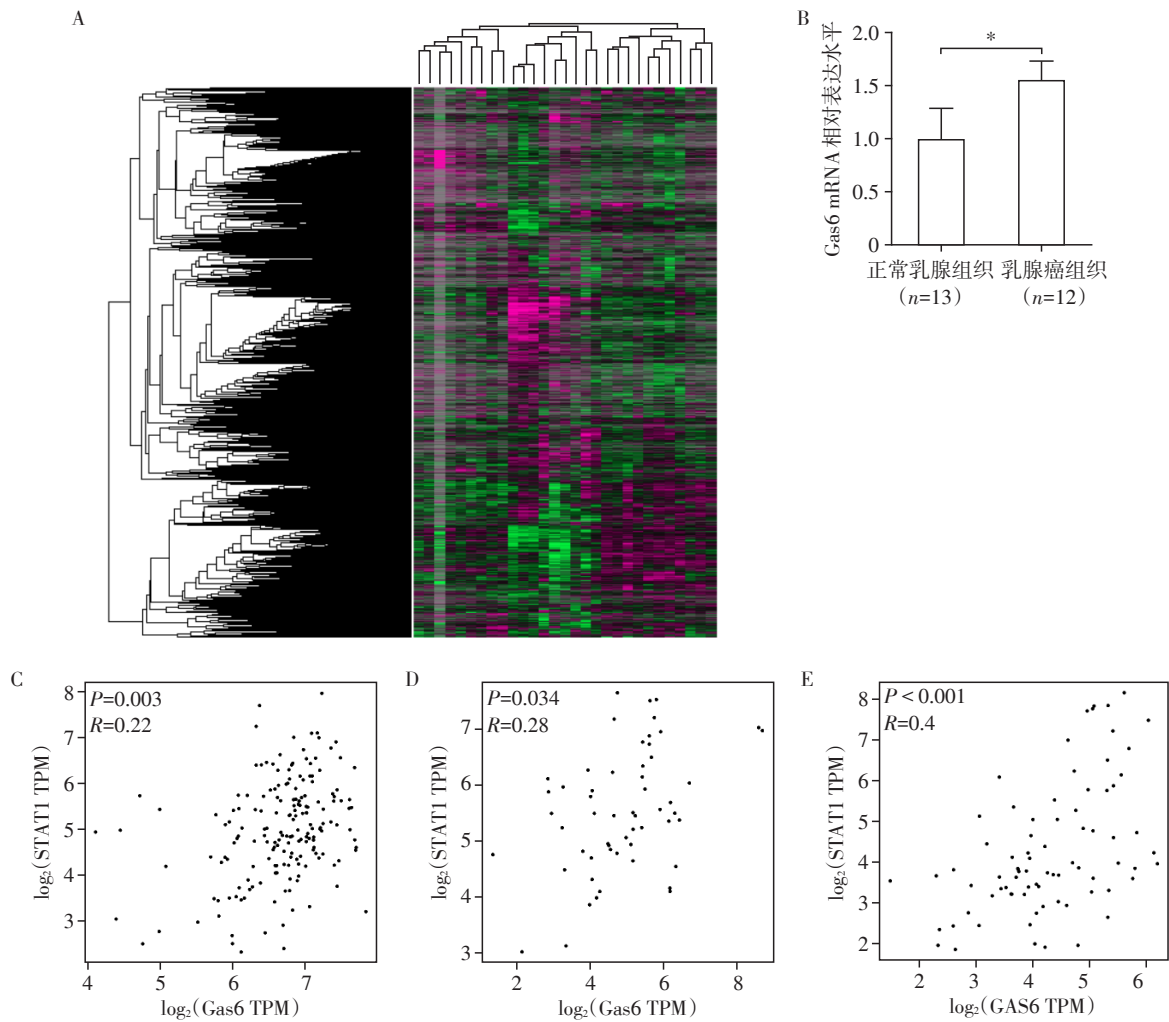
## 2 结果

### 2.1 生信分析

应用 GEO 数据库分析得出乳腺癌的高表达(红色)及低表达(绿色)基因(图 2A),其中 Gas6 属于高表达基因(图 2B);应用 PROMO 数据库和 JASPAR 数据库预测出转录因子 STAT1 与 Gas6 启动子有多个结合位点,以此设计了两个突变位点使 Gas6 不能与相应转录因子结合;应用 GEPIA 数据库分析 STAT1 和 Gas6 在多种癌症中的相关性,结果表明 STAT1 与 Gas6 在多种癌症中有正相关趋势( $P$  均  $< 0.05$ ,图 2C~E)。

### 2.2 转录因子 STAT1 与 Gas6 启动子结合

为探究 STAT1 是否与 Gas6 启动子结合,使用



A: 乳腺癌的基因聚类分析结果; B: Gas6在乳腺癌组织中高表达; 两组比较, \* $P < 0.05$ ; C: STAT1与Gas6在嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中有正相关趋势; D: STAT1与Gas6在子宫肉瘤中有正相关趋势; E: STAT1与Gas6在眼部黑色素瘤中有正相关趋势。

图2 生物信息分析结果

Figure 2 Results of the bioinformatic analysis

HEK-293T细胞进行ChIP实验, 结果表明: STAT1抗体可沉淀结合在Gas6启动子上的蛋白, 而阴性对照抗体IgG不能沉淀结合该启动子的蛋白, 即转录因子STAT1在Gas6启动子上有结合位点(图3)。

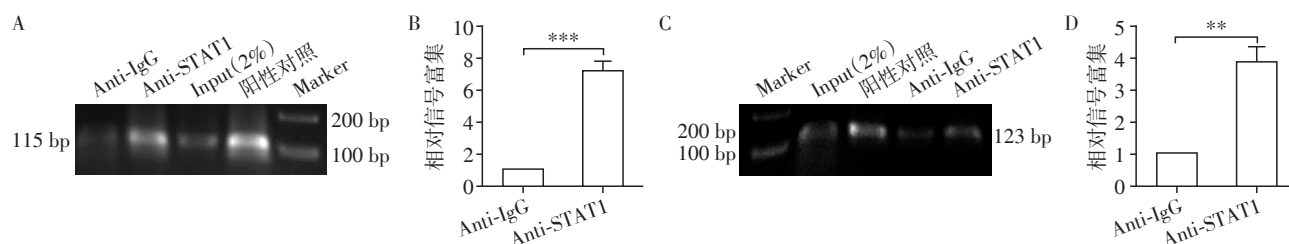
### 2.3 点突变对人Gas6启动子活性的影响及STAT1对Gas6启动子活性的影响

将pGas6-1450与pGas6-1450 mut进行测序并鉴定, 结果显示与目标序列一致, 表明含人Gas6启动子及STAT1结合位点突变启动子的萤光素酶报告基因质粒构建成功。在工具细胞HEK-293T中进行双萤光素酶报告基因实验, 结果表明: 与pGas6-1450组相比, pGas6-1450 mut1组的相对萤光素酶活性变化无统计学意义, 而pGas6-1450 mut2组与pGas6-1450 mut1+2组的相对萤光素酶活性均明显降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ , 图4A); 与相应对照组相

比, pGas6-1450组与pGas6-1450 mut1组在敲低或过表达STAT1后相对萤光素酶活性明显降低或升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ), 而pGas6-1450 mut2组与pGas6-1450 mut1+2组在敲低或过表达STAT1后相对萤光素酶活性的变化差异无统计学意义(图4B、C)。

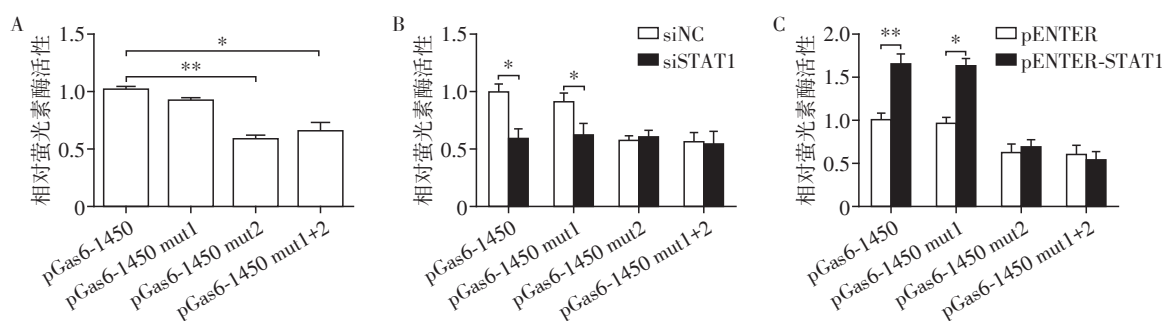
### 2.4 STAT1在mRNA水平对人Gas6基因的调控

为探究STAT1对人Gas6 mRNA表达的调控, 在工具细胞HEK-293T中分别敲低和过表达STAT1, 并通过qRT-PCR检测STAT1的敲低效率和过表达效率, 同时检测敲低STAT1与过表达STAT1后Gas6 mRNA表达的变化。结果表明: 与siNC组相比, siSTAT1组STAT1 mRNA表达显著降低( $P < 0.01$ ), 同时Gas6 mRNA表达明显降低( $P < 0.05$ , 图5A); 与pENTER组相比, pENTER-STAT1组STAT1 mRNA表达显著升高( $P < 0.01$ ), 同时Gas6 mRNA表



A:使用引物 Gas6-1 PCR后的琼脂糖凝胶电泳结果图;B:A图中阴性对照组 Anti-IgG 与实验组 Anti-STAT1 的相对信号富集结果;C:使用引物 Gas6-2 PCR后的琼脂糖凝胶电泳结果图;D:C图中阴性对照组 Anti-IgG 与实验组 Anti-STAT1 的相对信号富集结果。两组比较,\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ( $n=3$ )。

图3 STAT1可与 Gas6 启动子结合  
Figure 3 STAT1 can bind to the promoter of Gas6



A:采用双萤光素酶报告基因实验检测转染 pGas6-1450 或 pGas6-1450 mut 的 HEK-293T 细胞中相应启动子的活性;B:采用双萤光素酶报告基因技术检测共转染 siRNA 与 pGas6-1450 或 pGas6-1450 mut 的 HEK-293T 细胞中相应启动子的活性变化;C:采用双萤光素酶报告基因技术检测共转染过表达质粒与 pGas6-1450 或 pGas6-1450 mut 的 HEK-293T 细胞中相应启动子的活性变化。两组比较,\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ( $n=3$ )。

图4 点突变对人 Gas6 启动子活性的影响及敲低或过表达 STAT1 对 Gas6 启动子活性的影响

Figure 4 Effect of mutations on human Gas6 promoter activity and the effect of knockdown or overexpression of STAT1 on Gas6 promoter activity

达明显升高( $P < 0.05$ ,图 5B)。

## 2.5 STAT1 在蛋白水平对人 Gas6 基因的调控

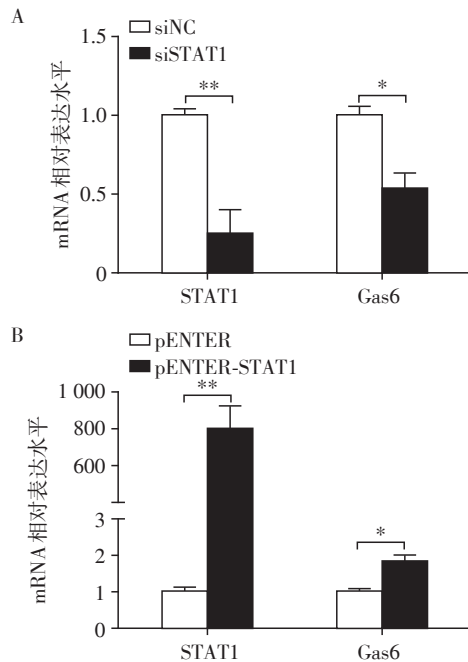
为探究 STAT1 在蛋白水平对 Gas6 基因表达的调控,在 HEK-293T 细胞中分别敲低和过表达 STAT1,通过 Western blot 检测 STAT1 敲低效率和过表达效率及 Gas6 蛋白表达的改变情况。结果表明:与 siNC 组相比,siSTAT1 组 STAT1 与 Gas6 的蛋白表达均明显降低( $P < 0.05$ , $P < 0.05$ ,图 6A、B);与 pENTER 组相比,pSTAT1 组 STAT1 与 Gas6 的蛋白表达均明显升高( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ ,图 6C、D)。

## 3 讨论

真核生物基因的表达调控是多层次的,包括转录水平、转录后水平、翻译水平、翻译后水平的调控<sup>[12]</sup>,是生物体内细胞分化、形态发生和个体发育的分子基础。基因转录水平的调控对研究相关疾病的分子机制及其预防、诊断、治疗等具有重要意义<sup>[13]</sup>。而目前对 Gas6 基因的研究主要集中在蛋白水平,关于 Gas6 基因启动子的研究却很少。本研

究通过 ChIP 实验证明转录因子 STAT1 可与 Gas6 启动子结合,同时对可能的潜在结合位点进行点突变,明确转录因子 STAT1 在 Gas6 启动子上的结合位点,同时通过敲低和过表达 STAT1 证明其在转录水平对 Gas6 基因进行调控。

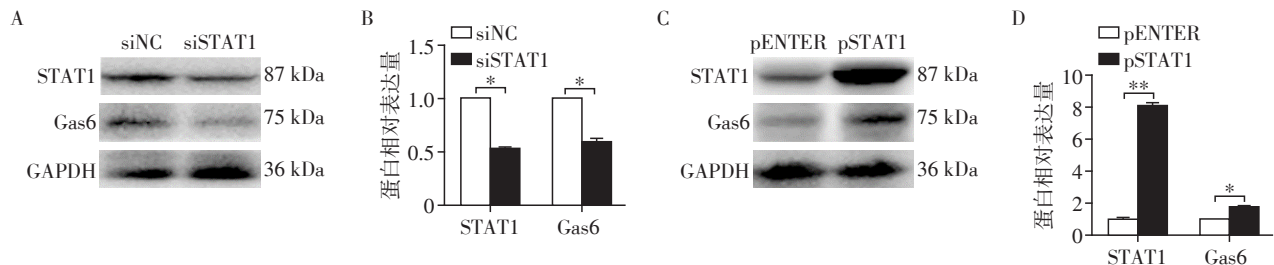
生长抑制特异性基因(growth arrest-specific transcripts, GAS)家族成员众多,在细胞生长、分化、凋亡、细胞周期调控等方面具有重要功能。Gas6 基因是 GAS 基因家族中的一员,它编码一种可刺激细胞增殖的蛋白质并在多种癌症中过度表达,被认为是预后不良的标志物之一。Gas6 还与肥胖、肝纤维化、静脉血栓栓塞、系统性红斑狼疮、肾小球肾炎、慢性肾脏病、先兆子痫等疾病相关。大量研究表明 Gas6/Axl 与多种癌症的侵袭性相关,包括乳腺癌、肺癌、胃肠癌、头颈部癌、肝细胞癌、肾细胞癌、胶质瘤、胰腺癌、甲状腺癌等,并在多种肉瘤、急性髓系白血病和其他血液系统恶性肿瘤中过表达<sup>[14]</sup>。Gas6 蛋白通过激活癌细胞上的 Axl 受体,调节肿瘤微环境各组分(包括癌细胞、内皮细胞和免疫细胞)



A: 采用qRT-PCR检测HEK-293T转染siRNA后STAT1与Gas6的mRNA水平; B: 采用qRT-PCR检测HEK-293T转染过表达质粒后STAT1与Gas6的mRNA水平。两组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ( $n=3$ )。

图5 STAT1在mRNA水平调控人Gas6基因表达

Figure 5 STAT1 regulates the human Gas6 gene at mRNA level



A, B: Western blot检测HEK-293T转染siRNA后STAT1与Gas6的蛋白水平(A)及定量分析结果(B); C, D: Western blot检测HEK-293T转染过表达质粒后STAT1与Gas6的蛋白水平(C)及定量分析结果(D)。两组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ( $n=3$ )。

图6 STAT1在蛋白水平调控人Gas6基因表达

Figure 6 STAT1 regulates the human Gas6 gene at the protein level

[参考文献]

[1] KELLEY K D, ARONOWITZ P. Cancer [J]. Med Clin North Am, 2022, 106(3):411-422  
 [2] CAO M M, LI H, SUN D Q, et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention [J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(8): 1121-1138  
 [3] HANKER A B, SUDHAN D R, ARTEAGA C L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer [J]. Cancer Cell, 2020, 37(4):496-513  
 [4] LUO J, ZOU H L, GUO Y B, et al. SRC kinase-mediated signaling pathways and targeted therapies in breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2022, 24(1):1-17

之间的细胞信号级联和细胞通讯,导致肝脏癌细胞转移性生长,并且诱导胰腺癌细胞的上皮-间充质转化,从而促进癌细胞在体内侵袭和扩散<sup>[15]</sup>。研究表明,Axl是针对耐药性和免疫抑制的重要分子靶标<sup>[14]</sup>。

转录因子是控制细胞基因组表达的一类必不可少的蛋白质,已成为癌症研究和治疗的热点<sup>[5]</sup>。STAT家族成员被受体相关激酶磷酸化,形成同源或异源二聚体,这些二聚体在细胞核中作为转录激活因子介导多种基因的表达<sup>[16]</sup>。STAT1属于STAT家族成员之一,该蛋白可被多种配体激活,包括干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 和白介素-6等,在对病毒、真菌和分枝杆菌病原体的免疫反应中起重要作用<sup>[17-18]</sup>。STAT1通常被认为是肿瘤抑制因子,但有研究认为它也可以促进肿瘤发生<sup>[19]</sup>,其在胃癌、结直肠癌中起致癌作用<sup>[20]</sup>,并且与胃癌的免疫浸润和预后不良相关<sup>[21]</sup>。由此可见,研究STAT1对探究相关疾病的分子机制具有重要意义。

本研究显示STAT1作为转录因子可与癌症相关基因Gas6启动子结合而在转录水平正向调控Gas6的表达,为后续研究提供了新的思路和方向。

[5] GRACE L W, SARA G M, DANIEL L D, et al. STAT family of transcription factors in breast cancer: pathogenesis and therapeutic opportunities and challenges [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86:84-106  
 [6] LIUH Y, LI X, LI H Y, et al. Potential molecular mechanisms and clinical progress in liver metastasis of breast cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149:112824  
 [7] WANG X, ZHANG D, BAI Y, et al. Enzyme-powered micro/nanomotors for cancer treatment [J]. Chem Asian J, 2022, 17(16):e202200498  
 [8] WU G L, MA Z Q, CHENG Y C, et al. Targeting Gas6/TAM in cancer cells and tumor microenvironment [J].

- Mol Cancer,2018,17(1):1-10
- [9] IBRAHIM A M, GRAY Z, GOMES A M, et al. Gas6 expression is reduced in advanced breast cancers [J]. *Npj Precis Onc*,2020,4:9
- [10] DAI J C, YANG J Y, CHANG R Q, et al. GAS6-mediated dialogue between decidual stromal cells and macrophages is essential for early pregnancy maintenance by inducing M2-like polarization and cell proliferation of decidual macrophages [J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28 (3) : gaac006
- [11] DU W W, ZHU J J, ZENG Y Y, et al. KPNB<sub>1</sub>-mediated nuclear translocation of PD-L1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation via the Gas6/MerTK signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*,2021,28(4):1284-1300
- [12] 胡旭东,刘 林,李 伟. 长非编码RNA的表达调控机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*,2021,37(12):1584-1591
- [13] 刘 爽,陈 曦,周国平. 转录因子E2F4对哮喘相关基因 Six1 的转录调控[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2021,41(7):943-948
- [14] ENGELSEN A S T, LOTSBERG M L, ABOU KHOUZAM R, et al. Dissecting the role of AXL in cancer immune escape and resistance to immune checkpoint inhibition [J]. *Front Immunol*,2022,13:869676
- [15] BELLOMO G, RAINER C, QUARANTA V, et al. Chemotherapy-induced infiltration of neutrophils promotes pancreatic cancer metastasis via Gas6/AXL signalling axis [J]. *Gut*,2022,71(11):2284-2299
- [16] DEYÀ-MARTÍNEZ A, RIVIÈRE J G, ROXO-JUNIOR P, et al. Impact of JAK inhibitors in pediatric patients with STAT1 gain of function(GOF) mutations-10 children and review of the literature[J]. *J Clin Immunol*,2022,42(5):1071-1082
- [17] TOLOMEO M, CAVALLI A, CASCIO A. STAT1 and its crucial role in the control of viral infections [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(8):4095
- [18] CLARK D N, BEGG L R, FILIANO A J. Unique aspects of IFN- $\gamma$ /STAT1 signaling in neurons [J]. *Immunol Rev*, 2022,311(1):187-204
- [19] LI Y J, ZHANG C Y, MARTINCUKS A, et al. STAT proteins in cancer: orchestration of metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*,2023,23(3):115-134
- [20] CHOU P H, LUO C K, WALI N, et al. A chemical probe inhibitor targeting STAT1 restricts cancer stem cell traits and angiogenesis in colorectal cancer [J]. *J Biomed Sci*, 2022,29(1):1-21
- [21] LI X, PAN K F, VIETH M, et al. JAK-STAT1 signaling pathway is an early response to *Helicobacter pylori* infection and contributes to immune escape and gastric carcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(8):4147

[收稿日期] 2023-03-07

(本文编辑:陈汐敏)

欢迎投稿 欢迎订阅