

• 临床研究 •

## SMC1A在乳腺癌中的表达及对乳腺癌细胞凋亡的影响

丁峰<sup>1,2</sup>, 喻夏飞<sup>1</sup>, 朱妍慧<sup>1</sup>, 杨君哲<sup>1</sup>, 吴娴<sup>1</sup>, 刘晓安<sup>1\*</sup>, 邹黎<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院乳腺外科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京市栖霞区医院普外科, 江苏 南京 210046;

<sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院儿科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 探讨染色体结构维持蛋白1A(structural maintenance of chromosome 1A, SMC1A)在乳腺癌中的表达情况, 分析其与临床病理特征的相关性以及对乳腺癌细胞凋亡的影响。方法: 利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库分析SMC1A mRNA在乳腺癌及正常乳腺组织中的表达差异及其与乳腺癌预后的相关性。收集南京医科大学第一附属医院2023年1—12月间48例乳腺癌患者手术切除的癌组织和癌旁组织标本, 采用实时荧光定量聚合酶链反应和免疫组织化学分析SMC1A的表达, 并评估其与患者临床病理指标的关系。通过下调乳腺癌细胞系MCF-7中SMC1A表达, 检测其凋亡相关蛋白的变化。结果: 对TCGA相关转录组测序数据分析提示, SMC1A mRNA在乳腺癌组织中的表达显著高于正常乳腺组织, 并与乳腺癌的预后紧密相关。临床样本验证也表明, SMC1A的表达水平在乳腺癌组织中显著高于癌旁组织, 并与TNM分期、淋巴结转移及病理分化程度相关。siRNA介导的SMC1A下调在MCF-7细胞中显著提升了Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-9及Bax的表达, 降低了Bcl2的表达。结论: SMC1A在乳腺癌组织中高表达, 并与乳腺癌的进展及病理分化有关。初步机制研究表明, SMC1A的表达调控可能对促进乳腺癌细胞凋亡具有重要作用。

**[关键词]** 乳腺癌; SMC1A; 细胞凋亡; 癌症基因组图谱

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)02-245-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240999

## Expression of SMC1A in breast cancer and its effect on apoptosis of breast cancer cells

DING Feng<sup>1,2</sup>, YU Xiafei<sup>1</sup>, ZHU Yanhui<sup>1</sup>, YANG Junzhe<sup>1</sup>, WU Xian<sup>1</sup>, LIU Xiaohan<sup>1\*</sup>, ZOU Li<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Nanjing Qixia District Hospital, Nanjing 210046; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, the

First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of structural maintenance of chromosome 1A(SMC1A) in breast cancer, analyze its correlation with clinical pathologic features, and explore its influence on apoptosis of breast cancer cells. **Methods:** The study first analyzed the expression differences of SMC1A mRNA in breast cancer and healthy breast tissues and their prognostic significance using The Cancer Genome Atlas(TCGA) database. It then involved collecting tumor and adjacent non-tumor tissue samples from 48 breast cancer patients who underwent surgical resection at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January to December 2023. Real-time quantitative polymerase chain reaction(RT-qPCR) and immunohistochemistry(IHC) were performed to analyze SMC1A expression and evaluate its correlation with clinical pathologic traits. Additionally, by downregulating SMC1A expression in the MCF-7 breast cancer cell line, apoptosis-related protein changes were recorded. **Results:** Analysis of TCGA transcriptomic sequencing data revealed that SMC1A mRNA expression was significantly higher in breast cancer tissues compared to normal breast tissues, and was closely correlated with poorer cancer prognosis. Clinical sample validation confirmed that SMC1A expression levels were significantly elevated in breast cancer tissues compared to adjacent tissues and were correlated with TNM stage, lymph node metastasis, and pathological differentiation. Downregulation of SMC1A via siRNA1 in MCF-7 cells notably increased Cleaved-caspase-3, Cleaved-caspase-9, and Bax levels, while decreased Bcl2 levels. **Conclusion:** SMC1A is highly expressed in

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82072931); 南京医科大学科技发展基金(NMUB20220098)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zouli\_1985@163.com(ORCID: 0009-0008-1843-7960); liuxiaoan@126.com(ORCID: 0000-0001-5716-0740)

breast cancer tissues, correlating with disease progression and pathological differentiation. Early mechanistic investigations indicate that reducing SMC1A expression may promote apoptosis in breast cancer cells, suggesting its regulatory role could be critical in mitigating breast cancer progression.

[Key words] breast cancer; SMC1A; apoptosis; The Cancer Genome Atlas

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(02): 245-252]

近年来,全球新发乳腺癌病例数逐年递增,特别是在中国,乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1-3]</sup>。虽然手术联合化疗等治疗方式显著提高了患者的5年生存率,新靶向药物的临床应用也取得了一定成效,但许多患者仍面临药物耐受、疾病复发及转移的风险,这些因素均可能导致患者最终死亡<sup>[4-5]</sup>。乳腺癌的高病死率使其成为全球女性恶性肿瘤中的首要死因<sup>[6]</sup>。因此,深入理解乳腺癌的发病机制,识别关键的分子驱动因子,以及发现新的生物标志物和治疗靶点对改善患者预后具有至关重要的意义。

染色体结构维持蛋白1A (structural maintenance of chromosomes 1A, SMC1A)是细胞内凝聚蛋白复合体的关键组成部分,主要功能是维护基因组稳定性,参与DNA损伤修复和细胞凋亡等关键生物过程<sup>[7]</sup>。以往研究表明,SMC1A在膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌等多种恶性肿瘤中高表达,并可能促进肿瘤的发生和发展<sup>[8-10]</sup>。然而,关于SMC1A在乳腺癌中的具体作用及机制的研究尚不充分。因此,本研究利用生物信息学分析和临床样本数据,旨在探索SMC1A在乳腺癌中的表达及其临床意义,并初步阐释其在乳腺癌发展中可能的作用和机制,进一步为新的治疗靶点和肿瘤标志物识别提供理论支持。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2023年1—12月南京医科大学第一附属医院48例乳腺癌患者手术切除的癌组织、癌旁组织标本及临床资料。所有患者均经术后组织病理检查诊断为乳腺癌,且术前未接受过任何抗肿瘤治疗措施。性别均为女性,年龄( $56.36 \pm 7.46$ )岁(范围35~73岁);乳腺肿块直径( $2.67 \pm 0.75$ )cm(范围1.8~5.5 cm);分化程度:低、中度分化30例,高度分化18例;乳腺癌分型:Luminal A型18例,Luminal B型15例,HER2过表达型13例,三阴性2例;TNM分期:I+II期28例,III期20例;淋巴结转移23例。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理号:2024-SR-

752),入组病例均经患者及家属同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

免疫组化染色试剂盒(广州锐博生物公司);DMEM培养(WISENT公司,加拿大);RAPI裂解液、PAGE彩色(红色)凝胶超快速配制试剂盒及BCA试剂盒(碧云天生物技术有限公司);PrimeScript RT试剂盒、RNA提取试剂盒、电化学发光试剂盒、SYBR qPCR Master Mix试剂盒(南京诺唯赞公司);SMC1A siRNA、对照 siRNA及RNA Fit转染试剂(上海汉恒生物科技有限公司);兔源SMC1A抗体、GAPDH抗体、Bcl-2抗体、Bax抗体、Caspase-3抗体及Caspase-9抗体(武汉Proteintech公司);羊抗兔二抗(Abcam公司,美国)。人Luminal A型乳腺癌细胞系MCF-7(上海中科院细胞库)。

#### 1.2.1 生物信息学数据分析

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中下载乳腺癌组织和正常乳腺组织转录组测序及相关临床资料数据,采用R4.0.1软件分析乳腺癌组织中SMC1A基因的mRNA表达量差异及其与预后的相关性。

#### 1.2.2 细胞培养及转染

MCF-7细胞采用含10%胎牛血清和1%青链霉素双抗的DMEM培养基,置于37℃、5%CO<sub>2</sub>恒温培养箱中培养,当其生长融合至80%时使用胰酶消化并传代或铺板。根据RNA Fit转染说明书分别使用对照 siRNA、SMC1A siRNA转染MCF-7细胞。转染6 h后换成正常培养基,继续培养24 h或48 h提取细胞RNA或蛋白后开展后续相关功能实验。用于细胞转染实验的 siRNA 序列见表1。

#### 1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测 SMC1A、Bax、Bcl-2、Caspase-3 及 Caspase-9 的表达

取手术切除的癌组织和癌旁组织各100 mg,或者取转染SMC1A siRNA及对照 siRNA 48 h后的MCF-7细胞,匀浆研磨,TRIzol法提取总RNA,采用PrimeScript RT试剂盒将RNA逆转录为cDNA,反

表1 siRNA序列

Table 1 Sequences of siRNA

siRNA	Forward(5'→3')	Reverse(5'→3')
Control siRNA	UUCUCCGAACGUGUCACGU	ACGUGACACGUUCGGAGAA
SMC1A siRNA1	GGAGGUUCUUCUGAGUACA	UGUACUCAGAAGAACCUC
SMC1A siRNA2	GCCGGGACUGUAUUCAGUAUA	UAUACUGAAUACAGUCCGGC
SMC1A siRNA3	UAGGAGGUUCUUCUGAGUACA	UGUACUCAGAAGAACCUCUA

应条件:37 ℃ 15 min,85 ℃ 5 s。采用RT-qPCR检测SMC1A表达,反应条件:95 ℃预变性30 s,95 ℃变性10 s,60 ℃退火30 s,共40个循环。引物由上海捷瑞生物有限公司设计合成,引物序列见表2,以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算SMC1A的相对表达量。

#### 1.2.4 免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色

取患者手术切除的癌组织、癌旁组织标本进行石蜡包埋、切片、烤片、脱蜡、水化及抗原修复处理后,按照广州锐博免疫组化试剂盒步骤处理标本后

封片,显微镜下观察染色情况。其中,一抗为SMC1A抗体(工作浓度为1:250),对应二抗的工作浓度为1:500。分别由2位实验人员采用双盲阅片的方式,对上述组织染色情况进行评分。于镜下随机选取每例组织的5个视野,按如下规则进行评分:①阳性细胞占比 $\leq 5\%$ 为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。②染色强度:淡黄色为1分,浅棕色为2分,棕褐色为3分。③将阳性细胞占比得分与染色强度得分相乘,记为IHC的总评分。总评分:0~3分为阴性, $\geq 4$ 分为阳性。

表2 引物序列

Table 2 Primer sequences

Gene	Forward(5'→3')	Reverse(5'→3')
GAPDH	GGACCTGACCTGCCGTCTAG	GTAGCCCAGGATGCCCTTGA
SMC1A	AACCTGCGGGTAAAGACCCT	GGCAAAGGTACGGTCCTCAG
Bcl-2	GGTGGGGTCATGTGTGTGG	CGGTTTCAGGTAAGTCAATCC
Bax	CCCGAGAGGTCCTTTTCCGAG	CCAGCCCATGATGTTTCTGAT
Caspase-3	GAAATTGTGGAATTGATGCGTGA	CTACAACGATCCCCTCTGAAAAA
Caspase-9	CTCAGACCAGAGATTCGCAAAC	GCAATTTCCCCTCAAACCTCTCAA

#### 1.2.5 Western blot 检测蛋白表达

取转染对照siRNA、SMC1A siRNA 72 h的MCF-7细胞,用RAPI裂解液提取总蛋白,BCA试剂盒检测蛋白浓度,进行10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,将蛋白转至聚偏二氟乙烯膜上。5%脱脂奶粉溶液封闭1 h,加SMC1A一抗(1:250)4 ℃孵育过夜,第2天除去一抗,用洗膜缓冲液洗涤3次后加入羊抗兔二抗(1:10 000),室温孵育1 h。以GAPDH作为内参,电化学发光仪进行蛋白成像,Image J软件分析灰度值。

#### 1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0统计软件处理数据和Cox回归模型分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组数据间的比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料用例数(百分率)表示,SMC1A蛋白的阳性表达率与临床病理特征之间的相关性通过Fisher精确概率法来评估, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Cox回归模型

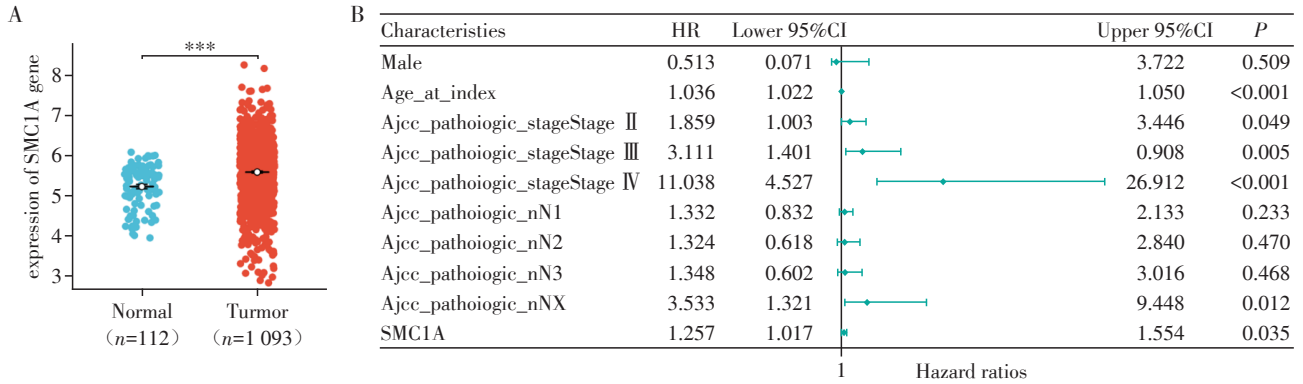
分析以乳腺癌患者预后为因变量,将年龄、临床分期、淋巴结转移、SMC1A表达量共5个自变量纳入Cox模型进行影响因素分析,通过各因素的风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)来分析自变量与因变量之间的关系。模型的参数估计的可靠性通过比较各自变量的参数标准差和对应HR值的95%CI来判断,参数标准差和95%CI范围越小,模型的估计结果越可靠。

## 2 结果

### 2.1 SMC1A基因在乳腺癌组织及正常乳腺组织中的表达及其与乳腺癌预后的相关性

通过TCGA数据库,分析1 093例浸润性乳腺癌和112例正常乳腺组织中SMC1A mRNA的相对表达量。结果表明,SMC1A在乳腺癌组织中表达较正常乳腺组织显著上调(图1A)。

以乳腺癌患者预后为因变量(0=预后良好,1=



A: The differential expression of SMC1A gene in breast cancer tissues and normal breast tissues analyzed by TCGA database. B: The correlation between the expression of SMC1A and breast cancer prognosis analyzed by Cox regression. \*\*\* $P < 0.001$ .

图1 TCGA 数据库中 SMC1A 在乳腺癌组织中的表达及其与患者预后的关系

Figure 1 Expression of SMC1A in breast cancer tissues in TCGA database and its relationship with the prognosis of patients

预后不良),以年龄(0= $\leq 60$ 岁,1= $> 60$ 岁)、临床分期(0=0期,1=II、III、IV期)、淋巴结转移(0=无,1=有)、SMC1A(实测值)为自变量,纳入多因素Cox回归模型,结果显示:临床分期、淋巴结转移、SMC1A表达量是乳腺癌患者预后的影响因素( $P < 0.05$ ,图1B)。

### 2.2 SMC1A在乳腺癌组织及癌旁组织的表达

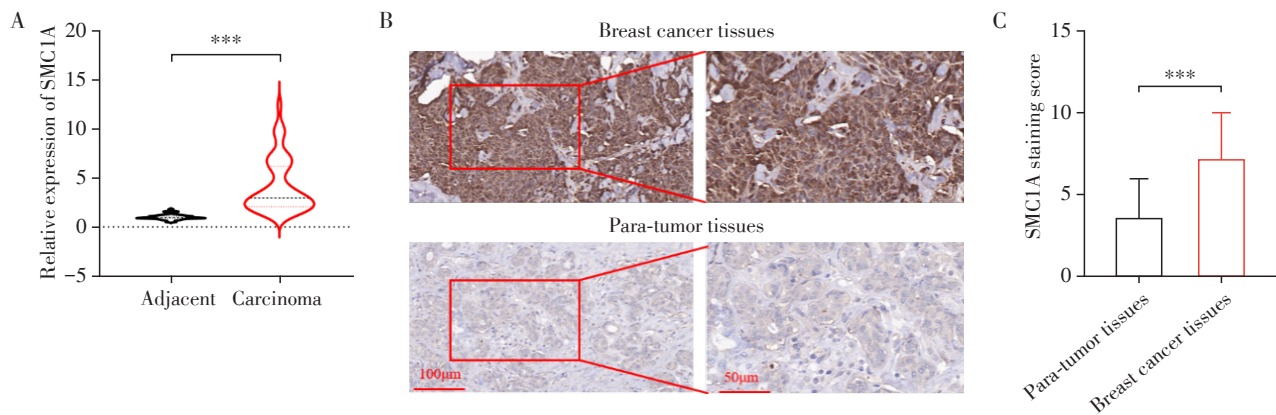
采用RT-qPCR及IHC法分别检测临床收集到的48例乳腺癌患者癌组织及癌旁正常组织中SMC1A mRNA及SMC1A蛋白的表达水平。RT-qPCR结果显示,乳腺癌组织与癌旁正常组织SMC1A相对表达量分别为 $4.204 \pm 2.145$ 、 $1.012 \pm 0.259$ (图2A)。IHC结果显示,SMC1A蛋白主要表达于细胞核内,以棕黄色及黄褐色着色为主,乳腺癌组织及癌旁正常组织SMC1A蛋白阳性表达率分别是87.5%(42/48)和16.7%(8/48),且乳腺癌组织中SMC1A的表达强度显著高于癌旁正常组织(图2B)。

### 2.3 乳腺癌组织SMC1A表达与患者临床病理特征的相关性

对SMC1A蛋白表达与患者不同临床特征的相关性进行分析,结果显示,乳腺癌组织中SMC1A蛋白表达与TNM分期、肿瘤组织分化程度、是否淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ,表3),与患者年龄、分子亚型及肿瘤直径无关( $P > 0.05$ )。同时将IHC总评分与乳腺癌患者临床病理特征进行关联性分析,发现SMC1A在乳腺癌TNM分期为III期的组织中的总评分明显高于I/II期,在有淋巴结转移的乳腺癌组织中的总评分显著高于无淋巴结转移,在中低分化的乳腺癌组织中的总评分显著高于高分化的乳腺癌组织(图3A~C)。

### 2.4 SMC1A表达对乳腺癌细胞凋亡的影响

首先,利用Western blot鉴定SMC1A在MCF-7乳腺癌细胞系及MCF-10A正常乳腺上皮细胞中的



A: Detection of the expression level of SMC1A in cancer tissues and adjacent normal tissues by RT-qPCR. B, C: Detection of SMC1A expression in breast cancer tissues and para-tumor tissues by IHC. The left scale bar: 100  $\mu\text{m}$ ; the right scale bar: 50  $\mu\text{m}$ . \*\*\* $P < 0.001$  ( $n=48$ ).

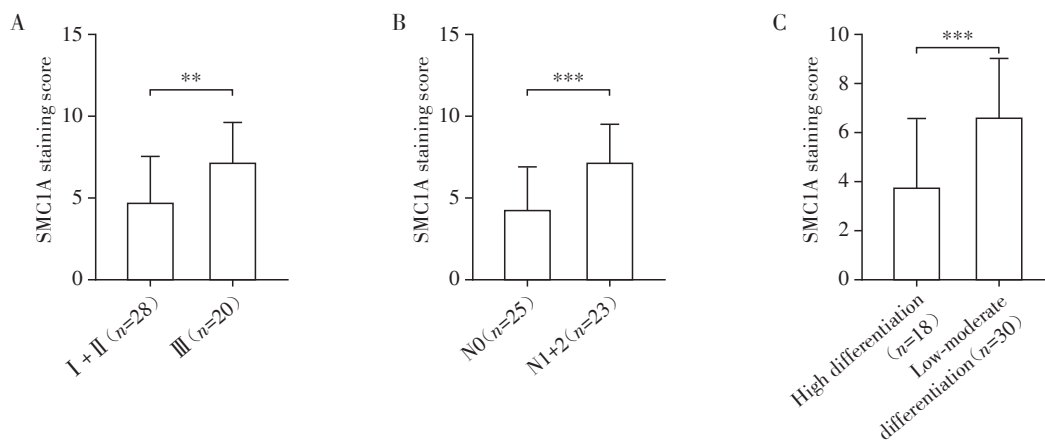
图2 SMC1A在乳腺癌组织及癌旁正常组织中的表达

Figure 2 Expression of SMC1A in breast cancer tissues and adjacent normal tissues

表3 乳腺癌组织中SMC1A表达与患者临床病理特征的关系

Table 3 Relationship between SMC1A expression in breast cancer tissues and clinicopathological features of patients [n(%)]

Clinicopathological parameter	n	Positive	Negative	P
Age				0.738
<60 years	29	25(86.2)	4(13.8)	
≥60 years	19	17(89.5)	2(10.5)	
Maximum diameter of tumors				0.827
<2.5 cm	26	23(88.5)	3(11.5)	
≥2.5 cm	22	19(86.4)	3(13.6)	
Histological grading				0.043
Low-moderate differentiation	30	24(80.0)	6(20.0)	
High differentiation	18	18(100.0)	0(0)	
Molecular types				0.857
Lumina A	18	15(83.3)	3(16.7)	
Lumina B	15	13(86.7)	2(13.3)	
Overexpression of HER-2	13	12(92.3)	1(7.7)	
Three negative	2	2(100.0)	0(0)	
Stage of TNM				0.027
Stage I/II	28	22(78.6)	6(21.4)	
Stage III	20	20(100.0)	0(0)	
Lymph node metastasis				0.012
Existent	23	23(100.0)	0(0)	
Non-existent	25	19(76.0)	6(24.0)	



A: Statistical analysis of SMC1A expression in breast cancer tissues of TNM stages. B: Statistical analysis of SMC1A expression in breast cancer tissues of N stages. C: Statistical analysis of SMC1A expression in breast cancer tissues of different pathological grades. \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

图3 SMC1A在乳腺癌组织中的表达水平与患者临床特征的关系

Figure 3 Correlation between SMC1A expression and clinical characteristics of breast cancer patients

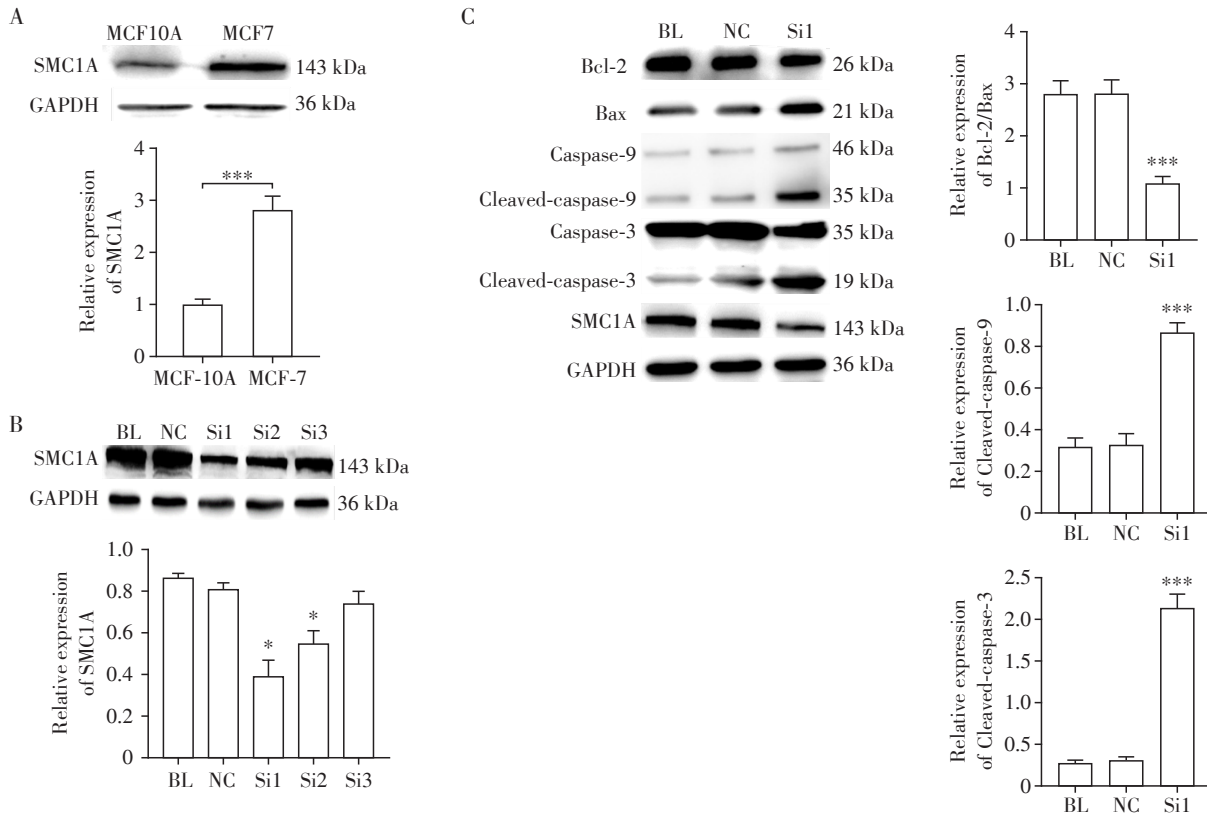
表达水平,结果显示,与正常乳腺上皮细胞 MCF-10A 相比,SMC1A 在 MCF-7 中蛋白表达水平较高,差异有统计学意义(图 4A)。随后,向 MCF-7 细胞分别转染 SMC1A siRNA1、SMC1A siRNA2、SMC1A siRNA3 及对照 siRNA,并通过 Western blot 检测 SMC1A 的表达;结果显示,与转染对照 siRNA 相比,

转染 SMC1A siRNA1 的 MCF-7 细胞中的 SMC1A 蛋白表达下降最明显( $P < 0.05$ ,图 4B),后续实验采用 SMC1A siRNA1 敲降细胞 SMC1A 表达。接下来,向 MCF-7 细胞分别转染 SMC1A siRNA1 及对照 siRNA,采用 Western blot 检测 MCF-7 细胞中凋亡相关蛋白的表达,结果显示与转染对照 siRNA 相比,转染

SMC1A siRNA1 的 MCF-7 细胞中凋亡相关蛋白 Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9、Bax 的蛋白表达量上升, Bcl-2 蛋白表达量下降(图 4C), 提示在 MCF-7 细胞中敲低 SMC1A 表达量可促进细胞凋亡。

### 3 讨论

乳腺癌是一种起源于乳腺细胞的高度异质性恶性肿瘤, 根据是否表达雌激素受体(estrogen re-



BL: Black control group; NC: Negative control group; Si1: SMC1A siRNA1; Si2: SMC1A siRNA2; Si3: SMC1A siRNA3. A: Detection of SMC1A expression levels in MCF-7 and normal MCF-10A by Western blot. B: The effects of SMC1A siRNAs on the expression of SMC1A detected by Western blot. C: The effect of SMC1A knockdown on the expression of Bcl-2, Bax, Cleaved-caspase-3 and Cleaved-caspase-9 detected by Western blot. Compared to the NC group, \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$  ( $n=3$ ).

图4 敲低SMC1A表达对MCF-7细胞凋亡的影响

Figure 4 Effect of SMC1A knockdown on apoptosis of MCF-7 cells

ceptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)可分为Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型及三阴性4种亚型。这些亚型因其生物学特性及治疗反应差异, 需要不同的管理策略。乳腺癌的发生通常是遗传和环境因素相互作用的结果, 目前研究表明乳腺癌的发生与多种基因异常有关, 如twist家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(twist family bHLH transcription factor 1, TWIST1)、Snail家族转录抑制因子1(snail family transcriptional repressor 1, SNAI1)、P53、乳腺癌易感基因1(breast cancer gene 1, BRCA1)和乳腺癌易感基因2(breast cancer gene 2, BRCA2)等<sup>[11]</sup>。这些基

因的改变提示了疾病复杂的分子机制, 尽管如此, 其具体发病机制依然有待进一步明确。此外, 尽管现有乳腺癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗和免疫治疗, 但肿瘤转移和治疗后的耐药问题仍然是主要难题<sup>[12-13]</sup>。因此, 揭示乳腺癌的发病机制、发现新的治疗靶点和诊断标志物是当前研究的重点。

SMC1A 基因位于 X 染色体短臂 1 区 1 带 2 亚带 (XP11.22), 其编码的蛋白 SMC1A 在进化过程中高度保守, 并作为凝聚蛋白复合体的关键组成部分, 主要参与 DNA 损伤修复和维持基因组稳定<sup>[7]</sup>。SMC1A 的高表达可能使细胞抵抗 DNA 损伤引发的程序性死亡, 进而促进肿瘤细胞的增殖, 这与本研究在乳腺癌中观察到的高表达情况一致<sup>[10, 14-15]</sup>。此

外,SMC1A表达的调控可能在不同治疗背景下影响治疗效果,例如,Li等<sup>[9]</sup>研究表明SMC1A在直肠癌中高表达,并可能成为预测免疫检查点抑制剂治疗效果的生物标志物。类似地,Liu等<sup>[8]</sup>研究发现,SMC1A作为肿瘤促进因子,通过调控Snail/E-cadherin信号通路促进胃癌细胞的恶性增殖和转移。值得注意的是,SMC1A在不同肿瘤类型中的表达模式及其对疾病进程的影响差异显著,如在急性髓系白血病中表达低下,而在肝癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤中则表达过高,这提示SMC1A或可作为一个多功能调节因子,其表达水平的改变可能通过影响肿瘤的生长、集落形成和细胞迁移能力来调节肿瘤细胞的生命活动<sup>[16-19]</sup>。

本研究首先利用TCGA数据库对1 093例浸润性乳腺癌患者及112例正常乳腺组织的数据进行分析,探索了SMC1A mRNA在乳腺癌中的表达差异。结果表明,SMC1A mRNA在乳腺癌组织中的表达显著高于正常乳腺组织,并且其高表达与乳腺癌患者的不良预后显著相关。这一发现提示SMC1A基因可能在乳腺癌的发生和发展中扮演着重要角色,因此,值得进行更深入的研究以明确其确切的作用机制。为进一步验证该结果,通过RT-qPCR和IHC方法检测了临床收集的48例乳腺癌患者癌组织及癌旁正常组织中SMC1A的mRNA和蛋白表达水平。实验结果与TCGA数据库的分析结果一致,与癌旁正常组织相比,乳腺癌组织中SMC1A的表达显著升高。此外,SMC1A的高表达程度与乳腺癌的分化程度及TNM分期密切相关,这进一步强调了SMC1A在乳腺癌发生及发展中的潜在作用。因此,SMC1A不仅有可能辅助判断乳腺癌的预后,而且可能作为乳腺癌早期诊断的生物标志物。

基于SMC1A在维持基因组稳定性及调节细胞凋亡中的已知功能,以及在胃癌、直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤中的研究显示,SMC1A通过调节凋亡通路影响肿瘤的发生,进一步通过使用SMC1A siRNA1转染MCF-7乳腺癌细胞,观察到Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-9和Bax表达量的上升及Bcl-2表达量的下降,这一结果表明,下调SMC1A表达可显著增加乳腺癌细胞凋亡。因此,SMC1A不仅有望成为乳腺癌治疗的新靶标,更提示其可以作为调节肿瘤细胞生存和死亡的潜在介入点。未来的研究应当集中于在更多种类乳腺癌细胞系中检验SMC1A的功能,并探索可以针对SMC1A表达进行调控的潜在治疗策略。

综上所述,本研究通过TCGA数据库和临床样本的综合分析,揭示了SMC1A在乳腺癌组织中的高表达状态,以及其与乳腺癌的临床病理特征和患者预后的显著关联,尤其是其高表达程度与TNM分期、分化程度和淋巴结转移情况的关系,显示了它作为乳腺癌发展预后因子的潜力。实验中通过特异性下调SMC1A表达显著激活了凋亡相关蛋白,从而抑制了乳腺癌细胞生长,证实了SMC1A在维持乳腺癌细胞存活中的关键作用,并强调了其作为新治疗靶点的潜在价值。未来研究应聚焦于验证SMC1A作为生物标志物的可行性及其在个体化治疗策略中的应用,例如开发SMC1A抑制剂和其他分子靶向药物。此外,考虑到乳腺癌的高度异质性,探索SMC1A在不同亚型中的表达模式及对治疗反应的影响亦是至关重要的。本研究结果为乳腺癌的临床病情评估、早期诊断及治疗靶点的开发提供了重要理论参考,并为深入探究SMC1A在肿瘤学中的角色奠定了基础。

**利益冲突声明:**

所有作者声明无利益冲突。

**Conflict of Interests:**

No potential conflicts of interest are disclosed.

**作者贡献声明:**

丁峰负责初稿撰写、数据整理。喻夏飞负责方法学、形式分析、数据整理。朱妍慧负责软件分析、数据整理。杨君哲负责数据整理。吴娴负责软件分析。刘晓安负责审阅与编辑、写作初稿、验证、监督、项目管理、调查、资金获取、数据整理、概念化。邹黎负责写作初稿、可视化、验证、监督、调查、资金获取、概念化。

**Author's Contributions:**

DING Feng was responsible for conceptualization, data curation, and writing, including the original draft as well as review and editing. YU Xiafei contributed to methodology, formal analysis, and data curation. ZHU Yanhui handled software development, formal analysis, and data curation. YANG Junzhe participated in data curation. WU Xian contributed to software development, and methodology. LIU Xiaohan was involved in conceptualization, data curation, validation, supervision, project administration, investigation, funding acquisition, and writing, including both the original draft and review/editing. ZOU Li contributed to conceptualization, visualization, validation, supervision, investigation, funding acquisition, and writing, including the original draft and review/editing.

**[参考文献]**

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73: 17-48
- [3] 陈锦泉, 丁紫藤, 唐立钧, 等. 乳腺专用PET在乳腺癌中的临床应用进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(5):726-731  
CHEN J Q, DING Z T, TANG L J, et al. Advances in the clinical application of dedicated breast PET in breast cancer [J]. *Journal of Nanjing Medical University(Nature Sciences)*, 2024, 44(5):726-731
- [4] WATKINS E J. Overview of breast cancer [J]. *JAAPA*, 2019, 32(10): 13-17.
- [5] BRITT K L, CUZICK J, PHILLIPS K A. Key steps for effective breast cancer prevention [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8):417-436
- [6] LOIBL S, ANDRÉ F, BACHELOT F T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 159-182
- [7] MUSIO A. The multiple facets of the SMC1A gene [J]. *Gene*, 2020, 743: 144612
- [8] LIU Y L, FANG X R, WANG Q Q, et al. SMC1A facilitates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion *via* promoting SNAIL activated EMT [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 268
- [9] LI J, ZHOU Q, LIU L, et al. Effects of SMC1A on immune microenvironment and cancer stem cells in colon adenocarcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(11): 12881-12895
- [10] YI F, ZHANG Y, WANG Z J, et al. The deacetylation-phosphorylation regulation of SIRT2-SMC1A axis as a mechanism of antimitotic catastrophe in early tumorigenesis [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabe5518
- [11] LIANG Y, ZHANG H, SONG X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: molecular mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 14-27
- [12] BARZAMAN K, KARAMI J, ZAREI Z, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106535
- [13] STEEG P S. Targeting metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4):201-218
- [14] ARNOULD C, ROCHER V, FINOUX A L, et al. Loop extrusion as a mechanism for formation of DNA damage repair foci [J]. *Nature*, 2021, 590(7847): 660-665
- [15] LIU N Q, MARESCA M, VAN DEN BRAND T, et al. WAPL maintains a cohesin loading cycle to preserve cell-type-specific distal gene regulation [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(1): 100-109
- [16] ZHAO C, WANG S S, ZHAO Y, et al. Long noncoding RNA NEAT1 modulates cell proliferation and apoptosis by regulating miR-23a-3p/SMC1A in acute myeloid leukemia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6161-6172
- [17] KOBAYASHI H, TOMARI Y. RISC assembly: coordination between small RNAs and argonaute proteins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1): 71-81
- [18] AKGUL B, ERDOGAN I. Intracytoplasmic re-localization of miRISC complexes [J]. *Front Genet*, 2018, 9:403
- [19] ELKAYAM E, FAEHNLE C R, MORALES M, et al. Multivalent recruitment of human argonaute by GW182 [J]. *Mol Cell*, 2017, 67(4): 646-658

[收稿日期] 2024-08-23

(本文编辑:唐震)