

# ATF5在乳腺癌中的临床意义与研究

李曹月<sup>1</sup> 张金库<sup>2\*</sup>

1. 承德医学院 研究生学院 河北承德 067000

2. 保定市第一中心医院 病理科 河北保定 071000

**摘要:** 激活转录因子5 (ATF5) 是激活转录因子/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (ATF/CREB) 家族的成员, 其特征是包含一个碱性亮氨酸拉链 (bZIP) 结构域。ATF5在调控细胞应对内质网应激、氨基酸剥夺等压力中起核心作用, 通过促进促存活基因的表达来维持细胞稳态。ATF5参与细胞增殖、凋亡、分化和炎症相关病理过程, 作为信号转导网络的信息整合者之一, 可介导细胞质热休克反应、未折叠蛋白反应等, 调控肿瘤细胞中的各种压力刺激, 介导细胞的增殖或凋亡, 而这些途径的级联效应与肿瘤的生长、侵袭转移密切相关; 在乳腺癌中, ATF5呈现高表达, 使其从应激适应因子转变为强大的致癌驱动因子。本综述系统阐述了ATF5在乳腺癌中的表达模式、生物学功能、分子作用机制、临床预后价值, 并深入探讨了其作为新型诊断生物标志物和治疗靶点的巨大潜力。对ATF5的深入研究将为乳腺癌的精准治疗提供新的理论和实践依据。

**关键词:** ATF5; 乳腺癌; 生物标志物; 治疗靶点; 凋亡抵抗; 肿瘤干细胞

## 一、ATF5的分子特性与生理功能

ATF5属于cAMP反应元件结合蛋白/转录激活因子家族与其他家族成员一样, ATF5具有用于反式激活的N-末端序列, 一个基本的DNA结合结构域, 一个亮氨酸拉链, 包含几个富含亮氨酸的七肽重复序列, 参与同源二聚化和/或与其他亮氨酸拉链转录因子结合配偶体结合, 以及一个C末端结构域 (Greene等, 2009)。生理状态下, ATF5的表达呈高度受控模式。它在多种组织 (如大脑、乳腺) 的祖细胞/干细胞中呈短暂时高表达, 有助于维持其未分化和增殖状态, 随后在细胞分化过程中其表达下调 (Angelastro等, 2003)。当细胞遭遇内质网应激、缺氧或营养匮乏等压力时, 整合应激反应 (Integrated Stress Response, ISR) 通路被启动。其核心激酶, 通过磷酸化真核起始因子2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ), 选择性促进ATF5 mRNA的翻译, 导致ATF5蛋白水平迅速升高。上调的ATF5通过转录激活一系列抗凋亡蛋白 (如Bcl-2、Mcl-1) 和分子伴侣的表达, 帮助细胞度过危机, 恢复稳态 (Zhou D等, 2008)。值得注意的是, 若应激无法解除, 持续激活的ATF5则会诱导细胞凋亡。在肿瘤发生中, 癌细胞巧妙地劫持了这一生存机制。

## 二、ATF5在乳腺癌中的表达与临床病理特征

ATF5在乳腺癌中的表达并非均匀分布, 其表达水平与一系列关键的临床病理特征显著相关, 提示其作为一种促癌因子在疾病进展中的作用。多项研究证实,

ATF5的高表达与乳腺癌更具侵袭性的分子亚型紧密关联 (Monaco等, 2007)。具体而言, 在三阴性乳腺癌和HER2过表达型乳腺癌这两种公认的侵袭性强、预后不佳的亚型中, ATF5的mRNA和蛋白水平均显著升高。这种表达模式与患者的不良临床特征相符: ATF5高表达与更高的组织学分级、更高的增殖指数 (如Ki-67)、淋巴结转移倾向以及更晚的临床分期相关。ATF5在上皮性肿瘤中高表达 (Chen等, 2012)。更重要的是, 这种高表达具有明确的预后意义。基于公共数据库 (如TCGA) 和临床样本的分析显示, 肿瘤组织中ATF5的高表达是预测患者总生存期和无病生存期缩短的独立风险因素。这些证据共同表明, ATF5不仅是乳腺癌的一个生物标志物, 其表达水平更是直接反映了肿瘤的恶性程度和患者的临床预后。

## 三、ATF5驱动乳腺癌恶性进展的多维分子机制

ATF5通过调控复杂的转录网络, 在乳腺癌的多个生物学过程中发挥核心作用。

### (一) 抑制凋亡, 增强细胞存活

这是ATF5最明确、最核心的促癌机制。乳腺癌细胞常处于各种内在 (如癌基因激活) 和外在 (如微环境压力、化疗药物) 的应激状态下。ATF5通过直接结合到特定抗凋亡基因的启动子区, 强力上调其表达。

1. 靶向Bcl-2家族: ATF5被证实是Mcl-1 (髓样细胞白血病序列1) 的关键转录调控因子。Mcl-1是Bcl-2家族中的重要抗凋亡成员, 对于维持线粒体膜稳定、阻

止细胞色素C释放和caspase激活至关重要。在乳腺癌细胞中敲低ATF5, 会显著下调Mcl-1蛋白水平, 从而诱发强烈的细胞凋亡(Wang等, 2007)。此外, ATF5也能调控Bcl-2本身的表达。

## (二) 维持乳腺癌干细胞特性

肿瘤干细胞(CSCs)被认为是肿瘤发生、复发、转移和治疗抵抗的根源。越来越多的证据将ATF5与乳腺癌干细胞的维持联系起来(Angelastro, 2017)。

1. 在CSCs中高表达: 从乳腺癌细胞系或患者肿瘤组织中分离出的CD44+/CD24-或高ALDH活性的乳腺癌干细胞亚群, 其ATF5的表达水平显著高于非干细胞群体(Rabinovich等, 2018)。

2. 调控干性基因: ATF5能够直接或间接地调控核心干性转录因子如OCT4、NANOG和SOX2的表达。敲除ATF5后, 乳腺癌细胞的成球能力(体外评估干细胞自我更新的指标)显著下降, 同时这些干性因子的表达也随之降低(Gwak等, 2017)。

3. 体内致瘤性: 在免疫缺陷小鼠中, 敲低ATF5的乳腺癌细胞其体内成瘤能力被极大削弱, 且形成的肿瘤体积更小, 这进一步证明了ATF5对于维持肿瘤起始细胞群的重要性。

## (三) 促进上皮-间质转化与转移

上皮-间质转化(EMT)是癌细胞获得迁移和侵袭能力, 从而实现远处转移的关键步骤。ATF5是EMT的有效诱导者(Ben-Shmuel等, 2017)。

1. 调控EMT标志物: 过表达ATF5能够导致上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)的下调和间质标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的上调(Lee等, 2008)。

2. 激活EMT相关转录因子: ATF5可以通过与TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$ -catenin等信号通路相互作用, 上调Slug、Twist和ZEB1等EMT核心转录因子的表达(Zhou J等, 2021)。这些因子进而抑制E-钙黏蛋白的转录, 完成EMT程序。

3. 增强侵袭能力: Transwell实验表明, 过表达ATF5能显著增强乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力, 而敲低ATF5则产生相反效果。

## (四) 与关键致癌信号通路的交叉对话

ATF5的作用并非孤立, 它深度整合于乳腺癌的致癌信号网络中。

1. PI3K/Akt/mTOR通路: 这是乳腺癌中最常被激活的促存活通路之一。研究显示, Akt可以直接磷酸化ATF5蛋白, 增强其转录活性和稳定性, 形成一个正反馈

循环, 共同促进肿瘤细胞存活和增殖(Sears等, 2017)。

2. MYC通路: 癌基因c-Myc被证实可以直接结合在ATF5基因的启动子区域, 驱动其转录。因此, 在Myc驱动的乳腺癌模型中, ATF5可能是其下游的关键效应分子(Zacarías-Fluck等, 2024)。

## 四、ATF5作为治疗靶点的转化研究前景

鉴于ATF5在乳腺癌, 尤其是难治性亚型中的关键作用, 开发靶向ATF5的策略具有重要的临床意义。

### (一) 靶向策略

1. 小分子抑制剂: 目前尚无进入临床的ATF5特异性小分子抑制剂, 但临床前研究已取得初步进展。例如, 有研究通过高通量筛选发现了能够干扰ATF5与DNA结合或二聚化的化合物, 并在细胞模型中显示出抗肿瘤活性(Sears等, 2017)。

2. 基于肽的抑制剂: 这是一种颇具前景的策略。研究者设计了一种细胞穿透性dominant-negative ATF5突变体肽(CP-dnATF5), 该肽能够与内源性ATF5竞争结合DNA或二聚化伙伴, 从而阻断其功能。在多种肿瘤模型, 包括乳腺癌异种移植模型中, CP-dnATF5能够有效诱导肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤生长, 且对正常细胞毒性较小(Karpel-Massler等, 2016)。

3. 基因沉默技术: 利用siRNA、shRNA或最新的CRISPR/Cas9技术敲低或敲除ATF5基因, 在体外和体内实验中都一致地证明了其强大的抗肿瘤效果, 包括抑制增殖、诱导凋亡、降低干细胞比例、逆转EMT和增强化疗敏感性(Monaco等, 2007)。这为基于核酸药物的治疗(如脂质纳米颗粒递送siRNA)提供了概念验证。

### (二) 挑战与未来方向

尽管前景广阔, 但将ATF5靶向治疗推向临床仍面临诸多挑战:

1. 药物开发: 亟需开发出口服生物利用度高、稳定性好、靶向特异性强的小分子抑制剂。

2. 安全性评估: 需要更深入地了解长期抑制ATF5对正常组织(尤其是那些需要ATF5进行稳态维持和再生的组织, 如神经系统和肠道)的潜在副作用。

3. 生物标志物: 需要确定预测性的生物标志物, 以筛选出最可能从ATF5靶向治疗中获益的患者群体(例如, ATF5高表达或伴有特定通路激活的患者)。

## 五、总结与展望

ATF5作为一个关键的应激适应和存活调控因子, 在乳腺癌的恶性演进中占据了中心地位。通过抗凋亡、维持乳腺癌干细胞特性、驱动EMT及转移等多维度机制, 推动乳腺癌进展与治疗抵抗, 其表达水平可作为乳腺癌(尤

其是侵袭性亚型)不良预后的有效生物标志物。未来研究需聚焦四方面:借助多组学技术解析ATF5在乳腺癌不同亚型中的转录调控网络;加速ATF5靶向创新药物(如小分子抑制剂)的研发优化;深化ATF5靶向联合治疗的临床前研究并开发配套生物标志物;探索ATF5在肿瘤微环境中的作用以拓展免疫联合治疗方向。靶向ATF5有望为乳腺癌(尤其是三阴性乳腺癌)提供全新精准治疗方案。

### 参考文献

[1]ANGELASTRO J M, 2017. Targeting ATF5 in Cancer[J/OL]. *Trends in Cancer*, 3(7): 471-474. DOI:10.1016/j.trecan.2017.05.004.

[2]ANGELASTRO J M, IGNATOVA T N, KUKEKOV V G, 等, 2003. Regulated expression of ATF5 is required for the progression of neural progenitor cells to neurons[J/OL]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(11): 4590-4600. DOI:10.1523/JNEUROSCI.23-11-04590.2003.

[3]BEN-SHMUEL S, RASHED R, ROSTOKER R, 等, 2017. Activating Transcription Factor-5 Knockdown Reduces Aggressiveness of Mammary Tumor Cells and Attenuates Mammary Tumor Growth[J/OL]. *Frontiers in Endocrinology*, 8: 173. DOI:10.3389/fendo.2017.00173.

[4]CHEN A, QIAN D, WANG B, 等, 2012. ATF5 is overexpressed in epithelial ovarian carcinomas and interference with its function increases apoptosis through the downregulation of Bcl-2 in SKOV-3 cells[J/OL]. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 31(6): 532-537. DOI:10.1097/PGP.0b013e31824df26b.

[5]GREENE L A, LEE H Y, ANGELASTRO J M, 2009. The transcription factor ATF5: role in neurodevelopment and neural tumors[J/OL]. *Journal of Neurochemistry*, 108(1): 11-22. DOI:10.1111/j.1471-4159.2008.05749.x.

[6]GWAK J M, KIM M, KIM H J, 等, 2017. Expression of embryonal stem cell transcription factors in breast cancer: Oct4 as an indicator for poor clinical outcome and tamoxifen resistance[J/OL]. *Oncotarget*, 8(22): 36305-36318. DOI:10.18632/oncotarget.16750.

[7]KARPEL-MASSLER G, HORST B A, SHU C, 等, 2016. A Synthetic Cell-Penetrating Dominant-Negative

ATF5 Peptide Exerts Anticancer Activity against a Broad Spectrum of Treatment-Resistant Cancers[J/OL]. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 22(18): 4698-4711. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2827.

[8]LEE Y H, ALBIG A R, REGNER M, 等, 2008. Fibulin-5 initiates epithelial-mesenchymal transition (EMT) and enhances EMT induced by TGF-beta in mammary epithelial cells via a MMP-dependent mechanism[J/OL]. *Carcinogenesis*, 29(12): 2243-2251. DOI:10.1093/carcin/bgn199.

[9]MONACO S E, ANGELASTRO J M, SZABOLCS M, 等, 2007. The transcription factor ATF5 is widely expressed in carcinomas, and interference with its function selectively kills neoplastic, but not nontransformed, breast cell lines[J/OL]. *International Journal of Cancer*, 120(9): 1883-1890. DOI:10.1002/ijc.22469.

[10]RABINOVICH I, SEBASTIÃO A P M, LIMA R S, 等, 2018. Cancer stem cell markers ALDH1 and CD44+/CD24- phenotype and their prognosis impact in invasive ductal carcinoma[J/OL]. *European journal of histochemistry: EJH*, 62(3): 2943. DOI:10.4081/ejh.2018.2943.

[11]SEARS T K, ANGELASTRO J M, 2017. The transcription factor ATF5: role in cellular differentiation, stress responses, and cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 8(48): 84595-84609. DOI:10.18632/oncotarget.21102.

[12]WANG H, LIN G, ZHANG Z, 2007. ATF5 promotes cell survival through transcriptional activation of Hsp27 in H9c2 cells[J/OL]. *Cell Biology International*, 31(11): 1309-1315. DOI:10.1016/j.cellbi.2007.05.002.

[13]ZACARÍAS-FLUCK M F, SOUCEK L, WHITFIELD J R, 2024. MYC: there is more to it than cancer[J/OL]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12: 1342872. DOI:10.3389/fcell.2024.1342872.

[14]ZHOU D, PALAM L R, JIANG L, 等, 2008. Phosphorylation of eIF2 directs ATF5 translational control in response to diverse stress conditions[J/OL]. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(11): 7064-7073. DOI:10.1074/jbc.M708530200.

[15]ZHOU J, TIAN H, ZHI X, 等, 2021. Activating transcription factor 5 (ATF5) promotes tumorigenic capability and activates the Wnt/b-catenin pathway in bladder cancer[J/OL]. *Cancer Cell International*, 21(1): 660. DOI:10.1186/s12935-021-02315-x.