

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 21620141152559

UDC _____

廈門大學

碩 士 學 位 論 文

**SRC-1 通过 Hedgehog 信号通路促进结直肠癌
癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用研究**

**SRC-1 Promotes Colorectal Cancer Cell proliferation,
Migration and Invasion via Hedgehog Signaling pathway**

任文静

指导教师姓名: 俞春东 教授

专业名称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2017 年 4 月

论文答辩时间: 2017 年 5 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目录

摘要.....	1
Abstract.....	2
第一章 前言.....	3
1.1 结直肠癌.....	3
1.1.1 概述.....	3
1.1.2 结直肠癌的发生发展.....	4
1.2 类固醇激素受体辅激活子 SRC-1.....	4
1.2.1 SRC 家族.....	4
1.2.2 SRC-1 的基因结构.....	5
1.2.3 SRC-1 的功能机制.....	6
1.2.4 SRC-1 在癌症中的作用.....	7
1.2.4.1 SRC-1 在乳腺癌中的作用.....	7
1.2.4.2 SRC-1 在前列腺癌中的作用.....	8
1.2.4.3 SRC-1 在其他癌症中的作用.....	8
1.3 Hedgehog 信号通路.....	9
1.3.1 概述.....	9
1.3.2 Hedgehog 信号通路的组成.....	10
1.3.3 经典 Hedgehog 信号通路途径.....	11
1.3.4 非经典 Hedgehog 信号通路.....	12
1.3.5 Hedgehog 信号通路的生物学功能.....	12
1.3.6 Hedgehog 信号通路与肿瘤的关系.....	13
1.3.6.1 Hedgehog 通路组分异常与肿瘤之间的关系.....	13
1.3.6.2 Hedgehog 通路与肿瘤的侵袭转移.....	14
1.3.6.3 Hedgehog 通路与结直肠癌.....	15
1.4 立题背景和意义.....	15
第二章 材料与方法.....	17
2.1 材料.....	17
2.1.1 细胞株.....	17
2.1.2 质粒载体.....	17
2.1.3 菌株.....	17
2.1.4 实验小鼠.....	17
2.1.5 主要试剂.....	17
2.1.6 主要仪器.....	19
2.2 实验方法.....	19
2.2.1 分子克隆.....	19
2.2.1.1 大肠杆菌感受态制备（以 DH5 α 为例）.....	19
2.2.1.2 质粒转化.....	20
2.2.1.3 小量提取质粒 DNA.....	21

2.2.1.4 中量提取质粒 DNA.....	22
2.2.2 RNA 相关实验及方法.....	23
2.2.2.1 RNA 的提取.....	23
2.2.2.2 反转录合成 cDNA.....	23
2.2.2.3 实时荧光定量 PCR.....	24
2.2.3 蛋白质相关实验与方法.....	24
2.2.3.1 蛋白样品的制备.....	24
2.2.3.2 蛋白浓度测定.....	25
2.2.3.3 SDS-PAGE 电泳以及 Western Blot 分析.....	25
2.2.3.5 免疫共沉淀实验.....	26
2.2.4 细胞相关实验及方法.....	27
2.2.4.1 细胞培养相关实验.....	27
2.2.4.2 细胞瞬时转染及稳定转染.....	28
2.2.4.3 构建稳定转染细胞株.....	28
2.2.4.4 CaCl ₂ 转染 HEK293T 细胞.....	29
2.2.4.5 细胞荧光素酶活性检测.....	29
2.2.4.6 MTT 测细胞生长.....	30
2.2.4.7 克隆形成实验.....	30
2.2.4.8 细胞划痕实验.....	30
2.2.4.9 细胞侵袭/迁移实验.....	31
2.2.5 小鼠皮下移植瘤实验.....	31
第三章 结果与分析.....	33
3.1 SRC-1 在结直肠癌细胞系中的表达情况.....	33
3.2 TCGA 数据库分析 SRC-1 在结直肠癌中的表达.....	33
3.3 SRC-1 稳定敲低结直肠癌细胞株的建立.....	34
3.4 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞增殖.....	35
3.4.1 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞生长.....	35
3.4.2 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞克隆形成的能力.....	36
3.5 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞移植瘤的形成.....	36
3.5.1 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞移植瘤的生长.....	36
3.5.2 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞移植瘤的大小.....	37
3.5.3 移植瘤中 PCNA 的表达情况.....	38
3.6 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞迁移和侵袭能力.....	38
3.6.1 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞的划痕愈合能力.....	38
3.6.2 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞的迁移能力.....	39
3.6.3 下调 SRC-1 抑制结直肠癌细胞的侵袭能力.....	40
3.7 SRC-1 协同 Gli2 促进 Hh 信号通路的激活.....	41
3.7.1 SRC-1 促进 Gli2 转录活性.....	41
3.7.2 SRC 家族仅 SRC-1 可促进 Gli2 转录活性.....	43
3.7.3 SRC-1 以剂量依赖的方式促进 Gli2 转录活性.....	43
3.7.4 SRC-1 与 Gli2 相互结合.....	44
3.8 SRC-1 和 Gli2 的高表达与结直肠癌患者低生存率正相关.....	45
第四章 讨论.....	46

参考文献.....48

致谢.....54

厦门大学博硕士论文摘要库

CONTENTS

Abstract(Chinese)	1
Abstract(English)	2
Introduction	3
1.1 Colorectal cancer	3
1.1.1 Introduction.....	3
1.1.2 Development of colorectal cancer.....	4
1.2 Steroid receptor coactivator-1	4
1.2.1 SRC family.....	4
1.2.2 Structure of SRC-1.....	5
1.2.3 Molecular mechanism of SRC-1.....	6
1.2.4 Role of SRC-1 in cancer.....	7
1.2.4.1 Role of SRC-1 in breast cancer.....	7
1.2.4.2 Role of SRC-1 in prostate cancer.....	8
1.2.4.3 Role of SRC-1 in other cancer.....	8
1.3 Hedgehog signaling pathway	9
1.3.1 Introduction.....	9
1.3.2 Component of Hedgehog signaling pathway.....	10
1.3.3 Canonical Hedgehog signaling pathway.....	11
1.3.4 Noncanonical Hedgehog signaling pathway.....	12
1.3.5 Biological functions of Hedgehog signaling pathway.....	12
1.3.6 The relations between Hedgehog pathway and cancer.....	13
1.3.6.1 Hedgehog abnormal component and cancer.....	13
1.3.6.2 Hedgehog pathway and invasion of cancer.....	14
1.3.6.3 Hedgehog pathway and colorectal cancer.....	15
1.4 Background and significance of this project	15
Materials and methods	17
2.1 Materials	17
2.1.1 Cells.....	17
2.1.2 plasmids.....	17
2.1.3 Strains.....	17
2.1.4 Mice.....	17
2.1.5 Chemicals and reagents.....	17
2.1.6 Instruments.....	19
2.2 Methods	19
2.2.1 Molecular.....	19
2.2.1.1 Competent cells.....	19
2.2.1.2 Plasmid transformation.....	20
2.2.1.3 Plasmid mini-extraction.....	21

2.2.1.4 Plasmid mid-extraction.....	22
2.2.2 RNA experiment.....	23
2.2.2.1 RNA extraction.....	23
2.2.2.2 Reverse transcription of RNA.....	23
2.2.2.3 Real-time PCR.....	24
2.2.3 Protein experiment.....	24
2.2.3.1 Preparation of protein samples.....	24
2.2.3.2 Quantitation of protein.....	25
2.2.3.3 SDS-PAGE and Western blot.....	25
2.2.3.5 Co-IP.....	26
2.2.4 Cell experiment.....	27
2.2.4.1 Cell culture	27
2.2.4.2 Cell transfection.....	28
2.2.4.3 Construction of stable transfection cell lines.....	28
2.2.4.4 Calcium phosphate transfection.....	29
2.2.4.5 Luciferase assay.....	29
2.2.4.6 MTT assay.....	30
2.2.4.7 Colony formation assay.....	30
2.2.4.8 Wound Healing.....	30
2.2.4.9 Transwell assay.....	31
2.2.5 Xenograft.....	31
Results.....	33
3.1 The expression of SRC-1 in colorectal cancer cell lines.....	33
3.2 Analysis of SRC-1 expression in colorectal cancer by TCGA database..	33
3.3 Construction of SRC-1 stable knockdown cells.....	34
3.4 Downregulation of SRC-1 inhibits CRC cell proliferation.....	35
3.4.1 Downregulation of SRC-1 decreases CRC cell growth.....	35
3.4.2 Downregulation of SRC-1 inhibits CRC colony formation.....	36
3.5 Downregulation of SRC-1 inhibits Xenograft growth.....	36
3.5.1 Downregulation of SRC-1 inhibits Xenograft growth.....	36
3.5.2 Downregulation of SRC-1 inhibits tumor volume and tumor weight.	37
3.5.3 Downregulation of SRC-1 decreases PCNA expression in Xenograft tumors.....	38
3.6 Downregulation of SRC-1 impairs CRC cell migration and invasion.....	38
3.6.1 Downregulation of SRC-1 reduces wound healing ability in CRC cells	38
3.6.2 Downregulation of SRC-1 impairs CRC cell migration.....	39
3.6.3 Downregulation of SRC-1 impairs CRC cell invasion.....	40
3.7 SRC-1 cooperated with Gli2 to enhance the activity of Hh pathway.....	41
3.7.1 SRC-1 enhance the transcription activity of Gli2.....	41
3.7.2 Only SRC-1 could enhance the transcription activity of Gli2 in SRC family.....	43
3.7.3 SRC-1 enhance the transcription activity of Gli2 in a dose-dependent	

manner.....43

3.7.4 SRC-1 could interaction with Gli2.....44

3.8 The high expression of SRC-1 and Gli2 was positively correlated with the low survival rate of patients with colorectal cancer.....45

Discussion.....46

References.....48

Acknowledgement.....54

厦门大学博硕士论文摘要库

摘要

SRC-1 (Steroid receptor coactivator 1) 是类固醇激素受体辅激活因子 SRC 家族中的一员, 它不仅辅激活雌激素受体 (androgen receptor, AR) 和雄激素受体 (estrogen receptor, ER) 等激素受体, 而且还能辅激活其他转录因子, 如 β -catenin, NF- κ B, HNF4, HIF1, E2F1 和 p53 等。SRC-1 在乳腺癌和前列腺癌的发生发展中起重要的促进作用, 但是对于它在结直肠癌发生发展中的作用仍不清楚。

本研究中, 我们发现 SRC-1 在结直肠癌组织和细胞系中高表达, 提示 SRC-1 可能在结直肠癌的发生发展过程中起促进作用。进一步研究表明, 在结直肠癌细胞 CT26 和 CMT93 中稳定下调 SRC-1 能够降低细胞的增殖和克隆形成能力, 且小鼠体内成瘤实验表明下调 SRC-1 能够抑制移植瘤的形成, 说明 SRC-1 可以促进结直肠癌的发生。并且下调 SRC-1 可以使结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力减弱。在机制方面, SRC-1 能够通过和 Gli2 相互作用协同 Gli2 促进 Hedgehog 信号通路的激活。而且 TCGA 数据库分析结果说明 SRC-1 的高表达与结直肠癌患者低生存率呈正相关关系。

综上所述, SRC-1 通过增强 Hedgehog 信号通路促进结直肠癌增殖、迁移和侵袭。通过对 SRC-1 参与结直肠癌进程的分子机制的研究, 为结直肠癌诊断、治疗和预后寻找潜在的靶标。

关键词: SRC-1; 结直肠癌; Hedgehog 信号通路

Abstact

Steroid receptor coactivator 1 (SRC-1) is a member of Steroid receptor coactivator family. SRC-1 not only interacts with steroid receptors such as androgen receptor (AR) and estrogen receptor (ER), but also coactivates many other transcription factors, such as β -catenin, NF- κ B, HNF4, HIF1, E2F1 and p53. SRC-1 has been shown to play an important role in the progression of breast and prostate cancer. However, its role in colorectal cancer progression remains unknown.

In this study, we found that SRC-1 was overexpressed in colorectal cancer tissues and cell lines. Hence, we propose that SRC-1 play an important role in the progression of colorectal cancer. The results show that downregulation of SRC-1 decreased CRC cell proliferation and colony formation and impaired xenograft tumor growth. We also found that downregulation of SRC-1 decreased the CRC cell migration and invasion. In addition, SRC-1 could directly interacting with Gli2 that is the core transcription factor of Hedgehog signaling pathway and enhanced the transcriptional activity of Gli2 in a dose-dependent manner. And TCGA database analysis results showed that the high expression of SRC-1 was positively correlated with the low survival rate of colorectal cancer patients.

In summary, our results demonstrate that SRC-1 promotes the proliferation, migration and invasion of CRC cells via Hedgehog signaling. Through the study of molecular mechanism of SRC-1 involved in the process of colorectal cancer, it is helpful to find the potential therapeutical target for colorectal cancer.

Keywords: Steroid receptor coactivator 1 (SRC-1); colorectal cancer (CRC); Hedgehog Signaling

第一章 前言

1.1 结直肠癌

1.1.1 概述

结直肠癌在全球的癌症发病率中排在第3位，其死亡率排第4位。每一年全球约新增120万名被诊断为结直肠癌的患者，超过60万患者直接或间接因为结直肠癌死亡。结直肠癌的发病率会因年龄的变大而升高，在年龄小于50岁的人群中发病率较低，并且男性结直肠癌的发病率高于女性^[1]。不同地区结直肠癌的发病率不同，比较发达的地区发病率较高。在我国，之前的结直肠癌的发病率比较低，但是随着人们生活水平变好，发病率和死亡率都呈逐渐增加趋势^[2]。

目前结直肠癌最常用的治疗方法是外科手术、辅助化疗和新辅助放射治疗。结直肠癌筛查已被证实是降低癌症死亡率的有效工具，主要包括内镜和血液筛查，可以很好地降低结直肠癌的发病率和死亡率^[1]。对于早期诊断出癌症的患者来说，外科手术切除的效果较好。然而，对于局部晚期或结肠癌术后复发的患者来说，常规的手术切除治疗效果差，复发率高，生存率低^[3]。结直肠癌复发和死亡的主要原因是发生转移，而临床上很多患者在接受肿瘤切除手术之前就已经出现了转移^[4]。所以，找到有效预防和治疗结直肠癌转移的新方法是当今结直肠癌研究中的一项迫切任务。

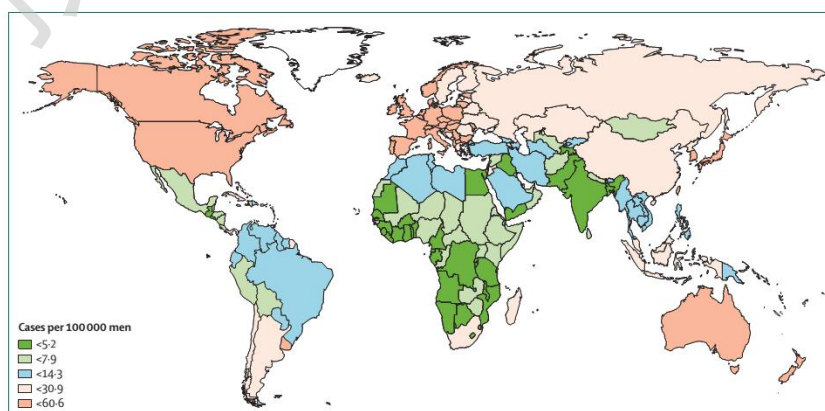


图 1.1 2008 年男性结直肠癌的年龄标准化发病率。引自 Brenner H, et al. 2014^[1]

Fig 1.1 Estimated age-standardised of colorectal cancer incidence for men in 2008.

1.1.2 结直肠癌的发生发展

结直肠癌在北美、欧洲和大洋洲发病率比较高，而在非洲、南亚和中亚则相对较少。原本的一些低发生率的国家，如东欧、西班牙、东亚等的国家，被发现其国内快速增加的发病率和其逐渐西化的生活方式密切相关。而包含美国在内的很多发达国家因为结直肠镜筛查和结直肠息肉切除术的普遍应用，其结直肠癌发病率变得平稳并有所下降^[5]。据统计结直肠癌的预测生存期会因发病年龄的升高而降低。对于轻年人而言，女性的生存率较高于男性^[6]。结直肠癌的风险因素值得我们注意，如吸烟、过量饮酒、结直肠癌家族史炎性肠病以及糖尿病等^[1]。因此，通过形成合理的饮食习惯、提高大众的防癌意识，并且大力推行定期的筛查、积极地应对癌前病变，能够有效地防止结直肠癌的发生。

目前，结直肠癌发生和转移的具体分子机制还不完全清楚。研究表明，结直肠癌发生呈现多步骤、多阶段、多基因的特点，这个过程中伴有癌基因的激活、抑癌基因的失活、DNA 修复基因的改变以及端粒酶活性的增加等^[1]。不典型增生性腺瘤是最经常见到的结直肠癌发生前病变，但它转变成为结直肠癌常常要 10 年以上时间^[7]。70% 以上的腺瘤的长成都伴随着 APC 基因的突变，这表明了突变的 APC 基因与结直肠癌的癌前病变有很大的关系^[8]。另外，腺瘤-癌的发生经常伴有 KRAS 的激活，还有抑癌基因 p53 的抑制^[9]。从遗传方面来看，结直肠癌主要是因为抑癌基因和 DNA 修复基因的表达抑制还有野生型等位基因的突变而引起^[10]。另外，一些结直肠癌常存在错配修复基因缺陷^[11]。所以，对结直肠癌发生发展的分子机制进行研究，尤其对相关的信号通路以及参与调控的基因和调节因子的研究，有助于为结直肠癌的临床治疗提供新的潜在靶点，也更有助于提高结直肠癌患者的生存率。

1.2 类固醇激素受体辅激活子 SRC-1

1.2.1 SRC 家族

类固醇激素受体辅激活因子(SRC, steroid receptor coactivator)家族成员包括 SRC-1、SRC-2、SRC-3 三种蛋白^[12]。SRC 家族是在研究核受体(Nuclear receptor, NR)如何调控基因转录的过程中发现的^[13]。核受体是一类配体依赖的、能与 DNA

结合的转录因子。许多激素的调节功能均依赖于与其对应的核受体而发挥调节机体发育及其它重要的生理学功能^[14]。上世纪 70 年代人们发现激素诱导的转录活性还需要另外的转录因子参与。1995 年，类固醇激素受体辅激活子 1 (SRC-1)，作为第一个真正的核受体辅激活子被克隆出来^[15]。随后，它的同源蛋白 SRC-2^[16]，SRC-3^[17]也相继被发现。它们通过配体依赖的方式与核受体相互结合，通过受体的乙酰基化或甲基化以及其他的辅助因子（如 CBP/p300）等的参与来提高核受体转录的活性^[14]。

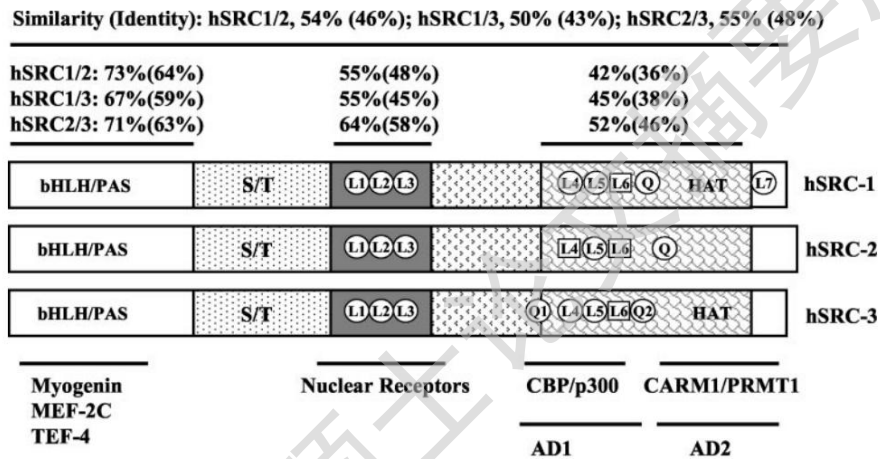


图 1.2 SRC 家族成员结构和功能域示意图。引自 Xu J et al. 2003^[18]

Fig 1.2 Structure and functional domains of SRC family members

1.2.2 SRC-1 的基因结构

SRC-1 全长大约为 160 kD，其蛋白结构主要包含了 3 个分离的功能区：N 端位置的 bHLH-PAS (basic-helix-loop-helix /Per/ARNT/Sim) 序列具有高度的保守性，是 SRC-1 中能够与 DNA 或其它拥有相同结构域的蛋白结合的序列^[19]；中间部分的 NRID 是 SRC-1 与 NR 相互结合的必要结构域，主要有三个 LXXLL (L: 亮氨酸, X 任意氨基酸) 基序，均为 α -螺旋结构，并且不同的 LXXLL 基序对不同的核受体呈现出不同的亲和能力^[20]；C 端包含了 2 个转录激活结构域 (activation domain)，AD1 和 AD2。其中 AD1 是募集 CBP/p300 及 p/CAF (p300/CBP-associated factor) 等有 HAT 活性的辅激活子所必须的区域^[21]。AD2 主要与组蛋白甲基转移酶 CARM1 和 PRMT1 相互作用^[18]，SRC 具有将组蛋白甲基转移酶募集到增强子/启动子的特性，表明 SRC 在转录复合体的组装方面以及

核受体介导的转录起始过程中的染色体重构方面可能发挥关键作用^[22]。

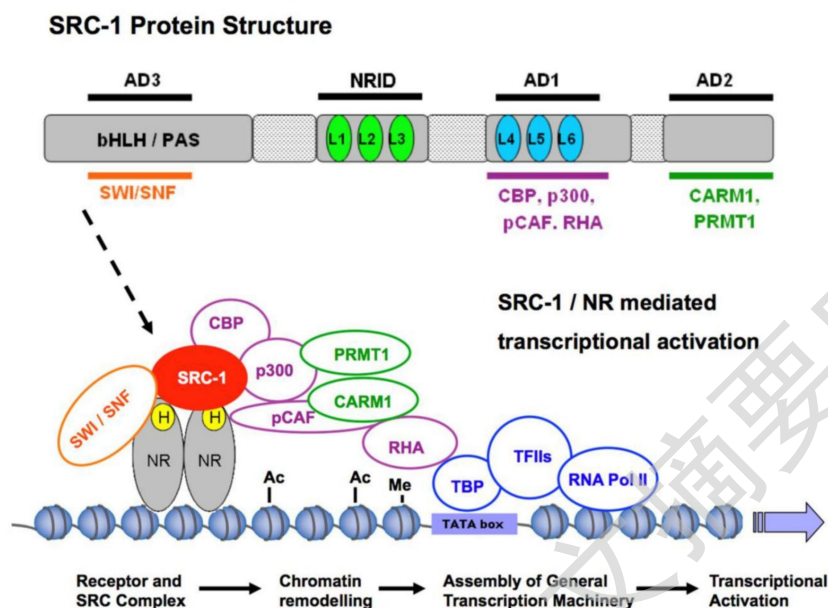


图 1.3 SRC-1 诱导基因表达的作用机制图。引自 Walsh C A et al. 2012^[23]

Fig 1.3 Functional mechanisms of SRC-1 in steroid hormone-induced gene expression.

1.2.3 SRC-1 的功能机制

SRC 家族成员并不直接结合到 DNA 上，他们与核受体互相结合。SRC-1 蛋白一旦被核受体招募到目标基因的启动子上后，就会继续招募其他的辅激活子和组蛋白修饰酶如 CBP/300、辅激活因子相关精氨酸甲基转移酶 1 (CARM1)、蛋白精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1)，并和这些辅助蛋白一起形成一个大的复合体，促进转录起始复合物进行组装和启动子部位的染色体重构，以达到最终目的促进基因转录^[22]。

SRC 家族成员除了能通过配体依赖的方式与核受体结合来提高核受体的反式激活活性外，也可以通过与其他一些转录因子（如 AP1^[24], NF- κ B^[25], E2F1^[26], Smad3^[26], P53^[27], Rb^[28], β -catenin^[29]等）结合，促进这些转录因子的反式激活活性。除此以外，SRC 家族成员还能与激酶，磷酸酶，泛素连接酶以及 SUMO 连接酶结合来促进相应基因的转录过程^[12]。

从敲除小鼠模型中，可以看到尽管 SRC 家族成员的同源性很高，但三种 SRC 蛋白的功能有很大不同，每种 SRC 蛋白都控制着不同的生理过程，包括生长发

育、繁殖、内环境稳态等^[12]。随着对 SRC 蛋白的深入研究，发现这些蛋白是经过不同的翻译后修饰来决定其蛋白稳定性、转录活性及其对转录因子的选择，扩大了其功能的多样性^[30]。这表明，SRC 通过控制转录过程的复杂性使其成为胞外环境和胞内转录相关信号通路调控的关键^[22]。

1.2.4 SRC-1 在癌症中的作用

SRC-1 在正常机体内广泛表达并发挥着重要功能，尤其在子宫，前列腺和睾丸，乳腺等激素相关器官中都发挥重要的作用^[31]。SRC-1 在人的肿瘤中过表达，尤其是在类固醇激素介导的乳腺癌和前列腺癌中^[18]。其过表达的机制尚不清楚，目前研究结果表明，SRC-1 通过影响多条信号通路在肿瘤的发生、发展中发挥作用。

1.2.4.1 SRC-1 在乳腺癌中的作用

近年来，针对人类 SRC-1 基因的研究大都集中在乳腺癌发病机理上。一些研究表明，SRC-1 在 20% 的乳腺癌中都有显著的上调^[32]。并且其上调与 ERBB2 的表达，高复发率，低生存率，淋巴结的转移呈正相关^[33]。研究表明，STAT3 信号通路是 Leptin 诱导乳腺癌细胞增殖的主要途径，而 SRC-1 在此途径中发挥了重要作用^[34]。一项临床研究也提出将 SRC-1 表达水平的上升作为预测治疗后乳腺癌复发的依据^[35]。

尽管 SRC-1 促进雌激素依赖型乳腺癌的细胞生长和增殖，但是在 *MMTV-PyMT* 乳腺癌小鼠模型中，敲低 SRC-1 并不影响肿瘤的发生和生长，却显著抑制了乳腺癌的肺转移^[36]。然而在另一乳腺癌小鼠模型 *MMTV-neu* 中，SRC-1 促进了乳腺癌的发生和生长，说明 SRC-1 对于乳腺癌发生的促进作用依赖于不同原癌基因诱发的信号通路^[37]。

乳腺癌细胞的转移机制研究结果表明，SRC 通过调节集落刺激因子（colony stimulating factor 1, CSF1）的表达来促进乳腺癌的转移^[36]。另外，SRC-1 还可以与 PEA3 结合协同调节 TWIST1 的表达促进乳腺癌 EMT 进程^[38]。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库