

完全阐明。最近已经有了很多重要的探索说明了其对于人类疾病治疗的意义远远不局限于抗血栓治疗和抗感染治疗。

目前由于 APC 因其独特的抗凝、促纤溶和抗炎作用, APC 对于肺损伤的研究正逐渐成为全球学者们关注的重点, 并已经进行了一系列的动物实验, 并取得了相关的成果, 证明其在治疗肺损伤中有一定的效果, 但尚不足以支持在临床上使用。相信在将来的一段时间内, APC 通过不断的动物实验和临床试验可以找到确切的治疗机制和相关治疗的理论支持。

#### 参考文献:

- [1] Danese S, Vetrano S, Zhang L, et al. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications [J]. *Blood*, 2010, 115 (6): 1121-1130.
- [2] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review [J]. *Lancet*, 2007, 369(9572): 1553-1564.
- [3] Delong P, Murray JA, Cook CK. Mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Dial*, 2006, 19(6): 517-524.
- [4] Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review [J]. *Chest*, 2007, 131(3): 921-929.
- [5] Taylor FB, Kinasewitz G. Activated protein C in sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(5): 708-717.
- [6] Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): 367-378.
- [7] Toussaint S, Gerlach H, Toussaint S, et al. Activated protein C for sepsis [J]. *New Engl J Med*, 2009, 361 (27): 2646-2652.
- [8] Jian MY, Koizumi T, Tsushima K, et al. Activated protein C attenuates acid-aspiration lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(4): 291-296.
- [9] Jian MY, Koizumi T, Kubo K. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on acid aspiration-induced lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(1): 33-39.
- [10] Finigan JH, Boueiz A, Wilkinson E, et al. Activated protein C protects against ventilator-induced pulmonary cap-

illary leak [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(6): 1002-1011.

- [11] Jiang JS, Chou HC, Wang LF, et al. Effects of activated protein C on ventilator-induced lung injury in rats [J]. *Respiration*, 2010, 80(3): 246-253.
- [12] Looney MR, Esmon CT, Matthay MA. Role of coagulation pathways and treatment with activated protein C in hyperoxic lung injury [J]. *Thorax*, 2009, 64(2): 114-120.
- [13] Husari AW, Khayat A, Awdeh H, et al. Activated protein C attenuates acute lung injury and apoptosis in a hyperoxic animal model [J]. *Shock*, 2010, 33(5): 467-472.
- [14] Waerhaug K, Kuzkov VV, Kuklin VN, et al. Inhaled aerosolised recombinant human activated protein C ameliorates endotoxin-induced lung injury in anaesthetised sheep [J]. *Crit Care*, 2009, 13(2): R51.
- [15] Waerhaug K, Kirov MY, Kuzkov VV, et al. Recombinant human activated protein C ameliorates oleic acid-induced lung injury in awake sheep [J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R146.
- [16] Pirrone F, Mazzola SM, Pastore C, et al. Activated protein C protection from lung inflammation in endotoxin-induced injury [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(11): 1462-1468.
- [17] Souza-Costa DC, Zerbini T, Palei AC, et al. L-arginine attenuates acute pulmonary embolism-induced increases in lung matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 [J]. *Chest*, 2005, 128(5): 3705-3710.
- [18] Nick JA, Coldren CD, Geraci MW, et al. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis [J]. *Blood*, 2004, 104(13): 3878-3885.
- [19] Mackenzie A, Mackenzie A. Activated protein C for sepsis [J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(12): 1150-1151.
- [20] Messaris E, Betrosian AP, Memos N, et al. Administration of human protein C improves survival in an experimental model of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 209-216.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

#### · 综 述 ·

## 微 RNA 调控少突胶质细胞分化及其在脱髓鞘疾病中的研究进展

陈婉燕<sup>1</sup>, 李家逵<sup>1△</sup>, 毛方圆<sup>1</sup> 综述, 姚忠祥<sup>2</sup> 审校

(第三军医大学: 1. 学员旅; 2. 基础部生理学教研室, 重庆 400038)

**关键词:** 微 RNA; 少突胶质细胞; 脱髓鞘疾病; 髓鞘再生

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 21. 044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2218-04

少突胶质前体细胞(OPC)分化为成熟少突胶质细胞(OL)是中枢神经系统(CNS)神经元轴突髓鞘形成的关键环节。诸

多转录因子, 如性别决定区 Y 基因相关高可变区基因 10 (SOX10)、ZFP191 等促进因子和 Hes5、SOX6、PDGFR $\alpha$  及

ZFP238 等抑制因子,在细胞分化过程中发挥着重要的调控作用<sup>[1]</sup>。近年来,渐成说机制(epigenetic mechanisms)在调控 OL 分化过程中同样发挥重要作用,包括核小体组蛋白脱乙酰化酶共价修饰、染色质重塑、DNA 甲基化及非编码 RNAs 介导的基因沉默等<sup>[2]</sup>。微 RNA(miRNA)是一类长度约 22 个核苷酸的内源性单链非编码 RNA,表达具有组织特异性,遗传保守性。成熟 miRNA 5'端的核心序列(约 2~8 nt 的种子序列)与靶 mRNA 的 3'端非编码区(UTR)碱基互补配对,引导 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)对靶基因转录后抑制或降解,下调靶基因(约人类基因组 30%)的表达<sup>[3]</sup>,发挥相应 miRNA 的生物学功能<sup>[4]</sup>。近年来,大量研究证实 miRNA 在细胞增殖分化、神经发生、肿瘤形成等诸多生物过程中发挥重要作用,尤其是 miR-219、miR-338 等 OL 系特异性 miRNA 的发现及其功能研究的开展<sup>[5-6]</sup>,miRNA 已成为多发性硬化、脑白质营养不良症等脱髓鞘疾病髓鞘再生领域的研究热点。本文就 miRNA 调控 OL 分化及其在脱髓鞘疾病中的研究进展综述如下。

### 1 特异性 miRNA 调控 OL 分化和髓鞘形成的机制

迄今为止,miRNA 有数条通路可以促进 OL 分化和髓鞘形成,挽救和修复髓鞘形成缺陷,如抑制保持 OPC 未分化状态的负性基因,增加 OPC 和 OL 的数量,抑制不恰当的非 OL 系但在 OPCs 或 OLs 中高水平表达的调控因子等<sup>[7]</sup>,从而为脱髓鞘疾病髓鞘再生提供新的思路。

**1.1 抑制保持 OPC 未分化状态的负性基因** 将 miRNA 引入对 OL 分化作用的研究,利用 miRNA 成熟关键酶 Dicer1 敲除小鼠模型证实 miRNA 功能缺失会导致 CNS 髓鞘形成延迟及 OL 分化异常,OPC 没有进一步分化为成熟的形成髓鞘的 OL 而是广泛增殖<sup>[5-6]</sup>,可见成熟 miRNA 对正常 OL 分化和 CNS 髓鞘形成的关键性作用。miRNA microarrays 和 qRT-PCR 分析等发现有数个 miRNA 在 OL 分化的动态过程中表达显著变化<sup>[8]</sup>,其中 miR-219 和 miR-338 的表达在围产期的急剧增长与本期 OL 成熟作用的开始相一致<sup>[6]</sup>。miRNA 功能性和拟态(mimics)表明,miR-219 可促进表达早期和晚期 OL 分化标记物,能部分挽救 Dicer1 缺失导致的 OL 分化缺陷引起的髓鞘形成障碍,过早产生大量 MBP 和形态多样的成熟 OLs;而 miR-138 只能促进表达早期 OL 分化标记物(CNP+MBP+MOG-),可能与其延伸 OL 分化的未成熟阶段,使得更多的未成熟 OLs 缠绕到轴突周围,拓宽终末分化的 OLs 选择和准确地轴突旁生成髓鞘的时间窗有关<sup>[5]</sup>。

为了弄清楚 miRNA 调控 OL 分化的具体机制,两个小组在研究了相关 miRNA 表达模式后筛选 TargetScan、miRanda 及 mirBase 等数据库,找寻算法预测的、在 OPC 高表达、在 OL 分化过程中被高度抑制的 miRNA 预测靶基因。虽然 miR-219、miR-338 缺乏同源序列,但此二者都被预测靶向负性调节 OL 分化的转录因子,如 PDGFR $\alpha$ 、SOX6、Hes5 及 ZFP238 等候选靶标。研究利用携有 miR-219、miR-338 及其相应反转序列的质粒载体分别转染 HEK293、COS7 细胞,而荧光蛋白报告分子下游区为 SOX6 和 Hes5 的 3'UTR,抑制作用以预测结合位点的存在为前提。研究发现 miR-219、miR-338 的过表达都显著降低了携有 Sox6 和 Hes5 3'UTR 预测结合位点的荧光蛋白报告分子的活性。而种子序列及预测结合位点的突变都将影响这种抑制作用的产生,可见 miRNA 正是与这些位点结

合,从而发挥对分化抑制因子的直接抑制作用,进而促进 OL 分化成熟。

**1.2 增加 OPC 和 OL 数量** 研究发现由同一前体转录本加工得到的 miR-17-92 家族,包括 miR-17、-18a、-19a、-20a、-19b 和 -92a,尤其是 miR-19b,在控制 OL 数量中起着重要作用<sup>[9]</sup>。研究通过使用 Cre-loxP 重组系统和 2',3'-环核苷酸 3'磷酸二酯酶(Cnp)启动子,敲除 E18.5 小鼠胚胎 Dicer1(Cnp-Cre-Dicer),发现小鼠大脑中 OL 数量减少约 40%,但在脊髓中,可见 miRNA 在脊髓和大脑发育过程中存在不同的作用机制。贺雪莲等<sup>[10]</sup>也发现了 OL 相关 miRNA 差异性调控大脑和小脑 OPCs 的增殖。

基因存在论(gene ontology)提示肿瘤抑制基因 PTEN,可能是 miR-19b 的预测靶标。miR-19b 的过表达通过激活其下游 PI3K/Akt/mTOR 信号通路靶点的磷酸化来下调 OPC 中 PTEN 的蛋白水平,发挥基因放大效应,能够促进细胞生长甚至肿瘤形成。miR-17-92 家族的过表达能够增加生成髓鞘的 OL 数量,可能在少突胶质细胞瘤中也起着重要作用。

**1.3 调节 OL 相关或非 OL 系基因表达** 除了 OL 系分化特异和必需的 miRNA,其他调节 OL 系相关或非 OL 系基因对 OL 分化及髓鞘的形成和维持也是必要的。如 miR-23 可通过动态调节核纤层蛋白 B1(lamin B1)的表达对 OL 的分化成熟和髓鞘形成、维持进行调控<sup>[11]</sup>。此外,在 OPC 上游区,可以抑制神经祖细胞分化为神经元和星形胶质细胞,通过细微改变相关基因的表达而不至于影响其正常生理功能,从而达到调控 OL 分化的效果。例如,miR-184 可以靶向在星形胶质细胞中与 GFAP 共表达的基因 BCL2-like 1(Bcl2l1),从而抑制易化星形胶质细胞分化的基因,增加能形成髓鞘的成熟 OL 数量<sup>[6]</sup>。miR-219 和 miR-338 也靶向调节神经元分化的基因,如神经细胞分化因子 NeuroD1、Isl1 和 Otx2<sup>[6]</sup>。这些转录因子对皮质发育中细胞分化和神经元存活起关键作用。总之,这些研究提供了 miRNA 是 OL 分化成熟及髓鞘生成及维持的重要转录后调控作用的证据,也为脱髓鞘疾病的药物研发提供了新的靶点。

### 2 miRNA 在脱髓鞘疾病发病机制中的作用

miRNA 表达和功能的异常已被证实与多种疾病的发生发展有关。近来的一些研究表明 miRNA 在 OL 相关的髓鞘变性疾病,如多发性硬化、脑白质营养不良等,扮演了重要的角色,从而引发了对 miRNA 潜在的诊断价值和开发治疗新药研发的探索。

**2.1 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)** MS 是一种 CNS 慢性炎症性脱髓鞘疾病。免疫反应介导的 OL 源性病理过程是 MS 发病的重要事件,而 OL 的招募和成熟缺陷是引起 MS 髓鞘形成障碍和轴突损伤的重要原因。虽然已证实 miRNA 在 OL 分化和髓鞘形成及维持中的重要作用,但 miRNA 究竟是如何将 OL 和 MS 联系在一起的机制还不是很清楚。不过近年的研究已间接揭示了 miRNA 的异常调节可能参与了 MS 的炎性发病机制<sup>[12]</sup>。

研究发现,含较少表达 IL-17 的 T 辅助细胞(TH-17 细胞)的小鼠不易感染实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。而 miR-326 能够通过抑制 TH-17 细胞里一种称作 Ets-1 的功能靶标的翻译来调节 TH-17 细胞的分化,而 Ets-1 是 TH-17 细胞分化的负性调节因子。MiR-326 表达下降或增加分别延缓或加

重了 EAE 的发生发展。在 MS 小鼠体内, miR-326 的表达比对照组显著上调,而这个结果和该疾病的严重程度及 IL-17 的表达量密切相关<sup>[13]</sup>。Otaegui 等<sup>[14]</sup>发现 MS 患者外周血单核细胞中 miR-18b 和 miR-599 可能与 MS 复发有一定的关联,而 miR-96 则可能与症状缓解有关。miRNA 在其他细胞如形成髓鞘的 OL 中的功能研究将对理解相关疾病的发病机制起着重要作用,而其也可能会成为 MS 潜在的药物研发靶点。

此外,通过分析 MS 患者活动期和缓解期病变脑白质中的不同 miRNA 的表达, Junker 等<sup>[15]</sup>建立了 MS miRNA 库,发现在疾病不同状态 miRNA 的组织表达有一定差别,比如 miR-155、-34a 和 -326 在活动期 MS 病变组织中表达显著增强,下调了其靶标调节性蛋白 CD47 的表达,解除了 CD47 对巨噬细胞和小神经胶质细胞的抑制作用,进而促进了其对髓鞘蛋白的吞噬作用。Keller 等<sup>[16]</sup>通过对 MS 病理过程中 miRNA 表达谱的研究,认为利用 miRNA 能准确地将患病者与健康个体区分开。尤其是血清中的 miR-145、miR-146a 具有高度的准确性、特异性、敏感性<sup>[16-17]</sup>。这些数据表明,miRNA 的表达谱将会成为诊断 MS 的非常有前景的生物标记,因此单个或多个 miRNA 表达异常的图谱将在研究 MS 复杂的发病机制方面发挥举足轻重的作用。未来的研究将会阐明这些小分子是否对不同亚型 MS 的发病机制同样适用。

**2.2 脑白质营养不良症(Leukodystrophy)** 迄今为止,成人染色体显性脑白质营养不良症(ADLD)是唯一与 lamin B1 突变有联系性疾病。lamin B1 的大量复制,mRNA 和蛋白质水平的大量增加,可以导致 ADLD 患者大脑中严重的脱髓鞘表型<sup>[18]</sup>。Lin 和 Fu<sup>[11]</sup>发现 lamin B1 的过表达将影响核膜蛋白 LAP2 的亚细胞定位、染色质结构及核孔复合体转运功能,并抑制 OL 系特异基因的表达。lamin B1 的表达水平动态调节着 OL 成熟作用和髓鞘形成及维持。荧光蛋白报告分子和蛋白印记证实 miR-23 作为 lamin B1 的一种负性调节因子,能够剂量依赖性地消除 lamin B1 大量复制带来的 OL 成熟缺陷和髓鞘形成障碍。可见,miR-23 是 OL 发育的正性调节因子而 lamin B1 是 OL 分化成熟作用和髓鞘形成的抑制因子。研究强调了体内 miR-23 精细调节 lamin B1 表达对控制 OPC 向成熟 OL 转化和髓鞘形成的重要性,对其作用机制的进一步研究,可能为 ADLD 和其他髓鞘形成障碍疾病提供新的治疗思路。

### 3 展 望

miRNA 通过抑制维持 OPC 未分化状态的 OL 分化负性调节因子,增加 OL 数量,并且抑制不恰当的非 OL 系或在 OPC 和 OL 高水平表达的调控基因,从而在 OL 分化成熟和髓鞘形成及维持中发挥重要的调控作用。miRNA 潜在的临床意义,在于对疾病发病机制、分型和疾病状态具有诊断和预测价值,并为脱髓鞘疾病新药的研发提供新的靶点。因此,对 miRNA 调控网络及其在髓鞘形成障碍疾病中 OL 靶向定位髓鞘再生领域仍需深入研究。此外,取得成功治疗的前提是 miRNA 安全高效的转导,包括 miRNA 的修饰和病毒等载体的使用。近来有关灵长类动物 LNA (locked-nucleic-acid)介导的 miRNA 沉默的研究认为 LNA 修饰的寡核苷酸类在体内 miRNA 功能的研究和未来基于 miRNA 的基因治疗中有着较大潜能<sup>[19]</sup>。深入了解特殊疾病类型中 miRNA 差异表达谱,已预测靶点及其相互作用,将为相关疾病的诊断预测及治疗提供新的

指导。

### 参考文献:

- [1] Emery B. Transcriptional and post-transcriptional control of CNS myelination [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, 20 (5):601-607.
- [2] Mehler MF. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 86(4):305-341.
- [3] Lewis BP, Shih I, Jones-Rhoades MW, et al. Prediction of mammalian microRNA targets [J]. *Cell*, 2003, 115 (7): 787-798.
- [4] Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing [J]. *Cell*, 2008, 132 (1):9-14.
- [5] Dugas JC, Cuellar TL, Scholze A, et al. Dicer1 and miR-219 are required for normal oligodendrocyte differentiation and myelination [J]. *Neuron*, 2010, 65(5):597-611.
- [6] Zhao X, He X, Han X, et al. MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation [J]. *Neuron*, 2010, 65 (5):612-626.
- [7] Dugas JC, Notterpek L. MicroRNAs in oligodendrocyte and Schwann cell differentiation [J]. *Dev Neurosci*, 2011, 33(1): 14-20.
- [8] Lau P, Verrier JD, Nielsen JA, et al. Identification of dynamically regulated microRNA and mRNA networks in developing oligodendrocytes [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (45):11720-11730.
- [9] Budde H, Schmitt S, Fitzner D, et al. Control of oligodendroglial cell number by the miR-17-92 cluster [J]. *Development*, 2010, 137(13):2127-2132.
- [10] 贺雪莲,于洋,周永杰,等.少突胶质细胞相关 microRNA 差异性调控大脑和小脑神经前体细胞的增殖 [J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33 (16):1667-1671.
- [11] Lin ST, Fu YH. miR-23 regulation of lamin B1 is crucial for oligodendrocyte development and myelination [J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2(3/4):178-188.
- [12] Boneschi FM, Fenoglio C, Brambilla P, et al. MicroRNA and mRNA expression profile screening in multiple sclerosis patients to unravel novel pathogenic steps and identify potential biomarkers [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 508 (1):4-8.
- [13] Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Nature Immunol*, 2009, 10(12):1252-1259.
- [14] Otaegui D, Baranzini SE, Armañanzas R, et al. Differential microRNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients [J]. *PLoS One*, 2009, 4(7):e6309.
- [15] Junker A, Krumbholz M, Eisele S, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47 [J]. *Brain*, 2009, 132 (12):

3342-3352.

[16] Keller A, Leidinger P, Lange J, et al. Multiple sclerosis: microRNA expression profiles accurately differentiate patients with relapsing-remitting disease from healthy controls[J]. PLoS One, 2009, 4(10): e7440.

[17] Waschbisch A, Atiya M, Linker RA, et al. Glatiramer Acetate treatment normalizes deregulated microRNA expression in relapsing remitting multiple sclerosis [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24604.

· 综 述 ·

[18] Padiath QS, Saigoh K, Schiffmann R, et al. Lamin B1 duplications cause autosomal dominant leukodystrophy [J]. Nat Genet, 2006, 38(10): 1114-1123.

[19] Elmén J, Lindow M, Schütz S, et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates [J]. Nature, 2008, 452(7189): 896-899.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

## 转录因子 SOX2 在常见肿瘤研究中的新进展

张广杰 综述, 张晓刚<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

**关键词:** 性别决定区 Y 框蛋白 2; 肿瘤; 肿瘤干细胞; 靶向治疗

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 21. 045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2221-03

性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)是 SOX 基因家族的一个成员,存在于染色体的 3q26. 33,它不仅在胚胎早期的内细胞团、外胚层和生殖细胞有表达,也表达于多能细胞的胚外外胚层。在体外,SOX2 在未分化的胚胎干细胞(ESCs)、胚胎性癌细胞中表达,而随着这些细胞的分化其表达下调。SOX2 的缺乏会导致胚胎由于外胚层发育不良而死于着床期。剔除 SOX2 将会导致 ESCs 的滋养外胚层分化。发育潜能受限的细胞中 SOX2 不表达。另外,SOX2 的表达表现出严格的时空限制性,如 SOX2 在小鼠神经干细胞中的过表达可阻碍其分化,但缺失又会导致其过早分化为神经元。

### 1 SOX2 与肿瘤发生发展

肿瘤的发生是多种因素复杂作用的结果,越来越多的研究表明干细胞和多种肿瘤具有共同的调节机制,多个干细胞维持因子和信号转导通路在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用,且这些干细胞标记物的表达与肿瘤的分化程度、预后相关。SOX2 是维持胚胎干细胞自我更新能力和分化潜能的重要因子。研究发现 SOX2 在多种恶性肿瘤中的异常表达可能促进肿瘤的发生和进展。

**1.1 SOX2 与胃癌** 有研究显示,胃蛋白酶原 I (human pepsinogens I, PG I) 蛋白(由胃蛋白酶原基因 A 编码)在早期和进展期胃癌中表达均下调,而 PG II 蛋白(由基因 C 编码)在这两个时期中的表达均无明显变化,这就使胃癌患者的 PG I / PG II 比值明显降低。因此,PG I / PG II 可作为胃癌早期诊断的良好指标。Tani 等<sup>[1]</sup>研究发现,SOX2 基因在胃癌组织中的表达下调对基因 C 没有明显影响,但能下调基因 A 的表达,从而降低 PG I / PG II 的比值,即胃癌组织中 PG I / PG II 比值的减小与 SOX2 基因表达的下调有关。

SOX2 在正常胃黏膜中就有表达,目前发现至少有两条途径可导致 SOX2 基因表达下调。(1)SOX2 基因的甲基化使其在胃癌组织中的表达减少,增强胃癌细胞的增殖能力,并使它

们脱离正常的凋亡途径<sup>[2]</sup>。同 SOX2 基因未被甲基化的患者相比,SOX2 基因甲基化的胃癌患者存活时间明显缩短。(2) mir-126 作为一种新的致癌微 RNA(miRNA),其过度表达可以通过作用于 SOX2 mRNA 的 3' 端非编码区的结合位点抑制 SOX2 的表达,使其下游的目的基因(如 PLAC1)表达发生改变,从而导致胃癌的发生。

Li 等<sup>[3]</sup>用 SOX2 多克隆抗体检测 SOX2 在正常胃黏膜、肠上皮化生的胃黏膜以及胃癌患者胃黏膜中的表达,发现 SOX2 在正常胃黏膜中有明显表达,在肠上皮化生的胃黏膜中有少量表达,而在胃癌患者的胃黏膜中几乎不表达。表明 SOX2 在人类胃上皮细胞分化和胃癌形成中发挥作用。

**1.2 SOX2 与肝癌** 黄品助和元云飞<sup>[4]</sup>检测 SOX2 mRNA 在不同肝细胞系及肝组织中的表达,结果显示:SOX2 mRNA 仅在具有转移潜能的肝癌细胞系中表达,在其他肝癌细胞系及正常肝细胞系中均不表达;SOX2 mRNA 在肝癌组织表达率明显高于癌旁肝组织;正常无肝硬化的肝组织均未检测到 SOX2 mRNA 的表达。结合肝癌临床病理因素及预后进行分析,肝癌组织 SOX2 mRNA 的表达与肿瘤大小、血管侵犯、TNM 分期和组织学分化程度相关。在 TNM I 期的肝癌患者中,SOX2 mRNA 阳性组术后总生存率和无瘤生存率均低于阴性组,而在 TNM II ~ III 期的患者中无此相关性。由此推断,SOX2 可能与肝癌的发生、发展相关;SOX2 的表达可作为 TNM I 期肝癌患者术后的预后预测指标。

国内学者把复发性肝细胞癌来源的细胞进行培养得到 Hep-12 细胞,发现其可表达 SOX2<sup>[5-6]</sup>。100 个这种细胞就足以引发肿瘤生长,且所有的单克隆 Hep-12 在免疫缺陷的小鼠中都是致癌的。除此之外,Hep-12 细胞与肝癌对化疗药物的敏感性和抵抗性有关,它们多数对紫杉醇是敏感的,但对阿霉素、顺铂、羟喜树碱却是抵抗的<sup>[7]</sup>。可见 SOX2 的表达与否与肝癌复发及其对化疗药物的敏感性之间存在一定的联系。