

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[△] 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^[1]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^[2]。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^[3]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^[4]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^[5-6]。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^[7]。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。

1.3 SOX2 与肺癌 在正常的气管、支气管和细支气管上皮细胞核中可以检测到 SOX2 的表达,而在正常的肺泡上皮细胞和腺瘤的不典型增生细胞中则没有 SOX2 的表达。在肺的发育和支气管的形成过程中,SOX2 发挥着极其精确的调节作用,其过量表达可导致气道的阻塞。Lu 等^[7]建立了 SOX2 表达上调的小鼠模型,发现 SOX2 的过度表达可导致肺组织的广泛增生。经过 12~34 周,大约有一半过表达 SOX2 的小鼠有肺癌生长,这些肿瘤组织表达鳞癌的标志物-Trp63(p63),该作者还发现,SOX2 在人类肺鳞癌和一小部分腺癌中有过度表达。

SOX2 可促使呼吸道前体细胞向基底细胞和神经内分泌细胞转化。Sholl 等^[8]用免疫组化法检测 SOX2 在肺肿瘤(包括 34 例腺癌、鳞癌、肺良性肿瘤、大细胞肺癌、小细胞肺癌)中的表达,并与传统指标进行对比。结果发现,91%的鳞癌和 21%的腺癌中有 SOX2 的高度弥漫性表达。94%的鳞癌和 12%的腺癌中有 SOX2 和 p63 的共同表达,但弥漫性表达 SOX2 的腺癌者 p63 却都是阴性的。在非小细胞肺癌中,SOX2+/p63-与组织学上的高分化密切相关。23%的低分化和 72%的高分化神经内分泌瘤中有 SOX2 的强表达。表明在大部分鳞癌中,SOX2 的高表达与 p63 阳性有极高的一致性,且可以影响非小细胞肺癌和肺神经内分泌瘤的分化。

基因复制是很多原癌基因活化的机制,3q26.3 是肺鳞癌基因复制位点,而 SOX2 正包含于此。SOX2 在由正常支气管上皮发展至不典型增生以致原位癌、浸润性鳞癌的过程中均发挥着重要的作用。另外,20%的肺鳞癌细胞中有 SOX2 DNA 的扩增现象,而肺腺癌中却没有一例。因此或许可以认为,SOX2 就是肺鳞癌的致癌基因,同时也是导致肺癌发生转移的驱动基因。这也可为肺鳞癌和腺癌的鉴别提供新的诊断指标。

1.4 SOX2 与乳腺癌 健康成人的乳腺组织中检测不到 SOX2 的表达,但在一部分乳腺癌患者的癌组织中可以检测到。提示在乳腺组织中,SOX2 的活化表达可作为其向恶性转化的一个标志。3q 的复制增多在乳腺癌中很常见,且被认为是淋巴结阴性乳腺癌患者预后不良的独立危险因素,而 SOX2 正存在于此。Lengerke 等^[9]通过对 95 个绝经后原发性乳腺癌患者的病理标本的检测,结果显示:28%的浸润性乳腺癌及 44%的导管原位癌中有 SOX2 的表达。他们进一步将 SOX2 的表达进行量化分级,结果表明,在淋巴结阳性的标本中,SOX2 的表达量高于阴性者,SOX2 的高表达与肿瘤的大小及淋巴结的阳性率呈正比。但在乳腺癌的不同亚型中,SOX2 的表达量没有明显区别。由此推断,SOX2 的表达上调在乳腺癌的发生、发展、转移中起促进作用。

1.5 SOX2 与黑色素瘤 健康人皮肤中的干细胞巢及其周围很少有 SOX2 阳性的细胞,SOX2 阳性的细胞局限在表皮基底细胞和毛囊的凸出部分。但在黑色素瘤患者的皮肤细胞核中却可以发现 SOX2 的普遍表达^[10],并且其表达量与肿瘤的体积成正比。体外实验中,通过基因敲除技术使 SOX2 失活并不能影响培养的黑色素瘤细胞的增殖,但在体内,敲除 SOX2 基因的细胞系的平均肿瘤体积与对照组相比明显减少。表明 SOX2 与黑色素细胞的形成和向肿瘤发展有一定的联系。但其是否可促进黑色素瘤细胞的增殖还有待于进一步的验证。

1.6 SOX2 与恶性胶质瘤 恶性胶质瘤是最具致命性的脑肿瘤。其肿瘤细胞表达多种正常神经干细胞的典型基因,SOX2 就是其中之一。SOX2 在恶性胶质瘤中过度表达而在正常的脑组织中几乎不表达。Gangemi 等^[11]通过使 SOX2 基因沉默的方法证实,SOX2 是获得癌细胞性质的神经干细胞维持自我更新能力的关键,抑制 SOX2 表达可使免疫缺陷小鼠的恶性胶质瘤肿瘤形成细胞停止增殖并失去致瘤性。Ikushima 等^[12]研究指出,抑制 β -转化生长因子的信号传导通路可使成胶质瘤细胞彻底丧失致瘤性,而导入 SOX2 可削弱这种效应。因此,SOX2 或其下游效应因子将成为恶性胶质瘤治疗的理想新靶点。

1.7 SOX2 与睾丸生殖细胞肿瘤 通常根据细胞形态将睾丸生殖细胞肿瘤分为精原细胞瘤和非精原细胞性生殖细胞肿瘤(包括胚胎瘤、卵黄囊瘤、畸胎瘤、绒毛膜瘤)。但不排除有的肿瘤单纯从形态学上难以区分。因此需要有新的方法对其进行鉴别,以利于判断其生物学行为、选择恰当的治疗方案、判断预后。现在普遍认为,绝大部分非精原细胞性睾丸生殖细胞肿瘤都源自精原细胞瘤,而所有的生殖细胞肿瘤来源于未分化管内生殖细胞瘤(intra-tubular germ cell neoplasia, unclassified, IGCNU)。很有可能是精原细胞瘤/IGCNU 经过细胞核重编程变成了其更原始的表型-胚胎瘤,而 SOX2 是这一过程中的重要因子^[13]。已有研究表明,SOX2 是区分精原细胞瘤和胚胎瘤的良好指标。Nonaka^[14]通过检测 SOX2 在睾丸生殖细胞肿瘤中的表达发现,所有的精原细胞瘤、卵黄囊瘤、绒毛膜瘤中均检测不到 SOX2 的表达;而几乎所有的胚胎瘤细胞核中都有 SOX2 的广泛表达;SOX2 在畸胎瘤细胞核中有不同的表达形式。这可为不同种类的睾丸生殖细胞肿瘤之间的鉴别提供新的诊断方法。近来, Sonne 等^[15]首次证明 SOX2 mRNA 在睾丸生殖细胞肿瘤原位癌中的表达,并且认为转录后的 SU-MO 修饰很有可能是限制 SOX2 活化的机制。

SOX2 除了与上述肿瘤的关系比较密切之外,最近也有很多研究关注其与尤文肉瘤、下咽癌、食管癌、胰腺癌、前列腺癌的关系。值得注意的是,不同实验者所得出的数据并不完全一致,这或许提示 SOX2 的表达分别在 DNA、mRNA 和蛋白水平进行调控。深入评估 SOX2 在这 3 个水平的表达是必须的,也是很重要的。

2 展 望

iPS 细胞的发现有效地解决了免疫排斥和伦理道德的相关问题,为医学事业的发展提供了新思路、新视角。SOX2 是 iPS 细胞生成必不可少的转录因子,但其致瘤性成为最近关注的热点。尽管由于转录激活受到组织特异性转录因子的影响,使 SOX2 在不同器官系统中的功能有所差异,但与 SOX2 相关的肿瘤侵袭性在不同的肿瘤中却是一个共有的主题。然而,虽然发现 SOX2 的表达变化与很多肿瘤有着密切的联系,但对其发生机制确很少有确定的结果,这是未来研究的方向。

大约 150 年前,人们就曾提出过“肿瘤起源于一种极少量的具有干细胞样特性的特殊细胞”的观点;40 多年前,也曾有“组织特异性干细胞是肿瘤的细胞来源”的假设。现代科学技术的发展促进了肿瘤干细胞理论的提出。肿瘤干细胞理论认为肿瘤的发生、发展、复发、转移以及对传统化疗方案不敏感、治疗失败等都与同其他干细胞一样具有无限自我更新能力的

低分化、多潜能的肿瘤干细胞有着密切的关系^[16]。而 SOX2 作为维持干细胞特性必不可少的转录因子,与肿瘤干细胞之间存在必然的联系。因此,研究新的针对不同组织中的特异性 SOX2/肿瘤干细胞的靶向药物,使其可准确有效的清除目标肿瘤干细胞而又不影响到正常干细胞的存在和生长,如靶向药物使 DNA 甲基化和组蛋白修饰从而影响基因的表达^[17-19],破坏肿瘤干细胞的致癌性。这一设想已经在做临床前的甚至临床试验。另外,用不同的方法诱导分化肿瘤干细胞,使其失去干细胞的特性,也是一种有潜力的治疗策略。

由于许多癌症患者的早期症状不明显,往往到中晚期才得到确诊,这样就使患者错过了最佳治疗时期,导致预后不良。识别肿瘤早期发病机制中的关键驱动因素将有助于寻找可以预测肿瘤发生的分子生物学标志物,为新型分子靶向预防和治疗策略提供依据。现在人们对肿瘤的研究越来越集中在其早期发生发展的机制上,随着对 SOX2 等多种基因与不同肿瘤的关系研究的不断深入,越来越多的研究成果将会为癌症的早期发现、早期诊断、早期治疗提供强有力的理论基础。

参考文献:

[1] Tani Y, Akiyama Y, Fukamachi H, et al. Transcription factor SOX2 up-regulates stomach-specific pepsinogen A gene expression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133(4):263-269.

[2] Otsubo T, Akiyama Y, Yanagihara K, et al. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(4):824-831.

[3] Li XL, Eishi Y, Bai YQ, et al. Expression of the SRY-related HMG box protein SOX2 in human gastric carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(2):257-263.

[4] 黄品助,元云飞. 胚胎干细胞相关基因 OCT4 和 SOX2 评价肝细胞癌术后预后的意义[C]//中国抗癌协会肝癌专业委员会. 第十二届全国肝癌学术会议论文汇编. 北京, 2009:60-61.

[5] Xu X, Xing B, Hu M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma cells with stem cell-like properties: possible targets for immunotherapy [J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(2):190-200.

[6] Xu XL, Xing BC, Han HB, et al. The properties of tumor-initiating cells from a hepatocellular carcinoma patient's primary and recurrent tumor[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(2):167-174.

[7] Lu Y, Futtner C, Rock JR, et al. Evidence that SOX2 overexpression is oncogenic in the lung[J]. *PLoS One*,

2010, 5(6):e11022.

[8] Sholl LM, Long KB, Hornick JL. Sox2 expression in pulmonary non-small cell and neuroendocrine carcinomas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010, 18(1):55-61.

[9] Lengerke C, Fehm T, Kurth R, et al. Expression of the embryonic stem cell marker SOX2 in early-stage breast carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(11):42-48.

[10] Haeberle H, Fujiwara M, Chuang J, et al. Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(40):14503-14508.

[11] Gangemi RM, Griffero F, Marubbi D, et al. SOX2 silencing in glioblastoma tumor-initiating cells causes stop of proliferation and loss of tumorigenicity[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(1):40-48.

[12] Ikushima H, Todo T, Ino Y, et al. Autocrine TGF-beta signaling maintains tumorigenicity of glioma-initiating cells through Sry-related HMG-box factors[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(5):504-514.

[13] Gopalan A, Dhall D, Olgac S, et al. Testicular mixed germ cell tumors: a morphological and immunohistochemical study using stem cell markers, OCT3/4, SOX2 and GDF3, with emphasis on morphologically difficult-to-classify areas[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(8):1066-1074.

[14] Nonaka D. Differential expression of SOX2 and SOX17 in testicular germ cell tumors[J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 131(5):731-736.

[15] Sonne SB, Perrett RM, Nielsen JE, et al. Analysis of SOX2 expression in developing human testis and germ cell neoplasia[J]. *Int J Dev Biol*, 2010, 54(4):755-760.

[16] Tysnes BB. Tumor-initiating and -propagating cells: cells that we would like to identify and control[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(7):506-515.

[17] Issa JP, Kantarjian HM. Targeting DNA methylation[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12):3938-3946.

[18] Ma X, Ezzeldin HH, Diasio RB. Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of recent clinical trials[J]. *Drugs*, 2009, 69(14):1911-1934.

[19] Frank NY, Schatton T, Frank MH. The therapeutic promise of the Cancer stem cell concept[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1):41-50.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-03-06)

《重庆医学》——中文核心期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!