

· 综述 ·

SOX4 在恶性肿瘤中的研究进展

董欣欣, 刘巍, 谭文华

哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科, 黑龙江, 哈尔滨 150086

摘要: 性别决定区 Y 框 4(SOX4) 是 SOX 转录因子 C 组亚科的成员, 并通过赋予癌细胞生存性、迁移性和侵袭性能力来促进肿瘤发生。目前已有多种证据支持 SOX4 是一种重要的癌基因的观点。SOX4 在多种肿瘤中过表达, 包括白血病、结直肠癌、肺癌和乳腺癌, 然而, 在有些肿瘤中, SOX4 也被报道为肿瘤抑制因子。SOX4 的分子机制及其与人类肿瘤发展的关系成为近年研究的焦点和前沿领域。本文总结了目前关于 SOX4 在癌症发展和进展中的作用。

关键词: SOX4; 转录因子; 肿瘤

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1711-03

作为 Y 染色体性别决定区 (sex determining region Y, SRY) 相关高迁移率族 (high mobility group, HMG) 盒转录因子 (SRY-box transcription factor, SOX) 家族的 C 亚群的成员, 与大多数 SOX 基因一样, SOX4 在不同生命阶段的各种生物中起着关键作用^[1]。主要参与胚胎发育和调控细胞命运。SOX4 通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Wnt 通路调节细胞分化、增殖和转移, 并通过直接调节果蝇 zeste 基因增强子的人类同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 促发上皮-间质转化, 是人类肿瘤中普遍存在的具有标志性意义的 64 个基因之一。目前的研究表明, SOX4 是几种人类肿瘤中常见的过表达蛋白之一, 可介导肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的发生发展, 并且与预后不良和疾病进展相关。

1 SOX4 在正常发育中的功能

SOX4 是 SOX 转录因子的家族成员, 整个家族成员携带 HMG 盒^[1]。在胚胎发育过程中, SOX4 在大脑、胰腺、肺脏、心脏及其他发育的器官间质中广泛表达, 参与胸腺、神经系统、胚胎心脏发育以及造血作用等^[2]。SOX4 还在干细胞中表达, 调节干细胞活化, 也可能通过激活 SOX2 的表达参与干细胞的维持^[3-4]。心脏流出道的发育依赖于 SOX4, 有实验表明, 缺乏 SOX4 的小鼠已经表现出促 B 淋巴细胞扩张和心脏流出道形成的缺陷^[5]。SOX4 在人类胎儿活跃的神经发生区域中高度表达, 某些 SOX4 HMG 域的错义变异体不能转活下游基因, 并导致神经发育疾病和面部畸形^[6]。SOX4 的正常功能可能是促进早期分化、扩增, 同时抑制终末分化, 这些功能与恶性肿瘤的发展具有重要关系。

2 SOX4 在肿瘤中的作用

2.1 SOX4 与上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的关系 EMT 是一个基本的发育过程, 它可以

增强细胞的运动性和侵袭性潜力。有研究表明 SOX4 可以通过协调 EMT 程序, 调节编码与间充质特征相关的蛋白的靶基因, 包括细胞黏合素 C (tenascin-C, TNC)、卷曲同源物-5 (frizzled-5, FZD5)、解整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)、跨膜蛋白-2 (transmembrane protein 2, TMEM2)、神经纤毛蛋白-1 和信号素-3A, 从而增强癌细胞的迁移、侵袭和转移能力^[7]。相反, SOX4 的缺失减缓 EMT 的发生甚至逆转, 表明 SOX4 也是维持 EMT 间充质状态的关键调节因子^[8]。EZH2 是蛋白抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 的核心成分, 通过对核小体组蛋白 H3 赖氨酸 27 (H3K27me3) 上进行三甲基化来促进基因沉默, SOX4 增加 TGF- β 介导的 EZH2 转录也在肿瘤进展过程中激活 EMT 程序中发挥关键作用。SOX4 可促进 TGF- β 信号通路的活化, 而 TGF- β 又可正反馈介导 SOX4 活化, SOX4 在 EMT 期间有助于间充质相关基因的转录激活, 而且在 EMT 期间还通过表观遗传调节剂的表达来影响表观基因组^[9]。

2.2 对肿瘤的增殖与侵袭作用 研究显示 HAS1/miR-214/SOX4 轴在食管鳞状细胞癌 (ESCC) 进展调节中发挥重要作用。HAS1 在 ESCC 组织和细胞系中过表达^[10]。下调 HAS1 通过靶向 miR-214 上调 SOX4 的表达, 抑制了细胞活力和运动。罗黔等^[11]研究中 CCK-8 检测显示, 与空白对照组相比, SOX4 敲低组在细胞培养 48 h 和 72 h 时细胞增殖能力显著降低。另其伤口愈合实验显示, 在培养 48 h 时, 与空白对照组相比, SOX4 敲低组细胞的伤口面积明显升高。基质胶侵袭实验显示, SOX4 敲低组的细胞侵袭数与对照细胞相比也明显降低。基质金属蛋白酶 (MMP)-2、(MMP)-9 和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 均是与恶性肿瘤转移相关的基因。其研究结果还显示出, 敲低 SOX4 显著下调了骨肉瘤细胞中的 MMP-2、MMP-9 和 FN1 表达, 提示敲低 SOX4 对骨肉瘤肿瘤转移的抑制作用可能通过 MMP-2、MMP-9 和 FN1 来介导。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.028

通信作者: 谭文华, E-mail: Tanwenhua1962@126.com

2.3 免疫抑制作用 SOX4 可以抵抗 T 细胞介导的细胞毒性。Bagati 等^[12]证实 SOX4 转录因子是三阴性乳腺癌细胞介导细胞毒性的重要抵抗机制。实验中肿瘤细胞中 SOX4 的失活增加了对保护性肿瘤免疫中重要的先天和适应性免疫途径中基因的表达。而诱导 SOX4 再表达后恢复了肿瘤细胞对 T 细胞介导的细胞毒性的抵抗力。

2.4 对肿瘤凋亡的作用 半胱天冬酶(caspase)-3 是凋亡信号通路的关键蛋白,是凋亡的主要调节因子,其表达和活性直接决定细胞命运^[13-15],Bax 是另一种促进细胞凋亡的蛋白,可以通过上调 Bax 蛋白的表达来促进细胞凋亡^[16]。Zhang 等^[17]研究显示与对照细胞相比,过表达 SOX4 的细胞中半胱天冬酶-3 和 Bax 蛋白的表达显著减少。与对照组相比,半胱天冬酶-3 和 Bax 蛋白的凋亡率和表达水平明显升高。这些结果表明,SOX4 蛋白与人乳腺癌细胞的凋亡密切相关。Yuan 等^[18]发现 SOX4 基因敲除能够抑制宫颈癌细胞的生长。此外,在 C33A 和 SiHa 细胞中,敲除 SOX4 可以显著地诱导细胞凋亡,从而使宫颈癌细胞集落形成受到抑制。提示抑制 SOX4 具有抑制子宫颈癌细胞发育的作用。

3 SOX4 与各种肿瘤疾病的关系

3.1 SOX4 与乳腺癌 乳腺癌是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤,仅 2018 年罹患乳腺癌并报告的死亡病例就超过 60 万^[19],一些学者发现乳腺癌组织中 SOX4 mRNA 相对表达量显著高于癌旁组织,其机制可能是肿瘤中 miRNA 结合于 SOX4 mRNA 的 3' 非编码区,降低 mRNA 的稳定性,SOX4 表达减少^[20]。乳腺癌组织中 SOX4 mRNA 表达与 ER 是否阳性、肿瘤分期及组织学分级有关,SOX4 mRNA 表达随着分期和组织学分级的升高而表达增加,SOX4 的高表达提示患者不良预后。研究表明 SOX4 mRNA 有望成为新乳腺癌诊断、治疗及预后评估的肿瘤标志物。

3.2 SOX4 与卵巢癌 上皮性卵巢癌(EOC)是最常见的卵巢癌类型,在 SOX4 与上皮性卵巢癌的研究中,有研究发现与非肿瘤样本相比,EOC 患者中 LncSOX4 的相对表达水平显著上调^[21]。为了进一步证实这些结果,在 EOC 细胞系 HO8910-PM、SKOV-3、HEYA8 和 OVCAR3 以及非肿瘤细胞系 IOSE-80 中检测了 LncSOX4 的表达水平。这 5 组间 LncSOX4 表达水平有显著差异($P < 0.05$)。其结果表明,EOC 细胞系中 LncSOX4 的表达水平明显高于 IOSE80 (HO8910PM 对 IOSE80, $P < 0.001$; SKOV3 对 IOSE80, $P < 0.001$; HEYA8 对 IOSE80, $P < 0.001$; OVCAR3 对 IOSE80, $P < 0.001$)。此外,该实验还表明 LncSOX4 表达水平升高与肿瘤体积增大、肿瘤分级进展及远处转移呈正相关。上述结果说明,SOX4 可能是 EOC 的一种新的生物标志物和治疗靶点。

3.3 SOX4 与子宫内膜癌 有体内实验显示丙泊酚抑制子宫内膜癌(EC)细胞生长^[22];但 SOX4 过表达可消除上述抑制作用。丙泊酚通过失活 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 SOX4 表达,表明 SOX4 可能是 EC 的关键调控因子。但这些观察结果存在争议,故而 SOX4 在 EC 中的生物学作用仍有待进一步

研究。

3.4 SOX4 与宫颈癌 王滨等^[23]进行病例对照试验结果显示 SOX4 与 E-cadherin 阳性表达呈负相关关系,且与肿瘤直径、病理分级、淋巴结转移、宫旁浸润和 FIGO 分期密切相关。江一鸣等^[24]通过观察在接受新辅助化疗(NAC)的 90 例初治晚期宫颈癌患者,根据疗效分为敏感组和不敏感组,敏感组 SOX4 蛋白阳性率低于不敏感组。NAC 后,SOX4 蛋白阴性和阳性患者的 3 年总生存率分别为 88.37% 和 48.94%,得出结论晚期宫颈癌患者 NAC 后 SOX4 蛋白阳性表达率显著降低,低表达患者预后良好,说明 SOX4 可能成为判断宫颈癌预后的指标。

3.5 SOX4 与食管癌 食管癌最常见的消化道肿瘤之一,在癌症相关死亡中居第六位。有研究表明 SOX4、N-cadherin 和 CD44 的表达与肿瘤直径、远处转移、损伤深度、淋巴结转移、pTNM 分期、组织学分级有一定的相关性。结果表明,SOX4 蛋白的表达与 N-cadherin 和 CD44 蛋白的表达存在相关性。E-cadherin 蛋白与 ESCC 中 SOX4、N-cadherin、CD44 蛋白表达呈负相关,SOX4 是影响 ESCC 患者预后的独立因素^[25]。

3.6 SOX4 与肝癌 Sandbothe 等^[26]观察到,与正常肝脏相比,原发性肝癌患者的 SOX4 表达显著上调,对三个公开的原发性肝癌表达数据集的分析证实,SOX4 在组织中的表达高于邻近的非肿瘤性肝组织。研究发现 SOX4 的高表达与肿瘤去分化有关,且 SOX4 高表达对患者生存预后不利。因此,尤其是晚期肝癌患者可能受益于 SOX4 的抑制。有研究称 TGLC15 在肿瘤组织和肝癌细胞系中明显过表达^[27]。TGLC15 水平升高与 TNM 分期、肿瘤大小、转移等晚期恶性特征相关。而 TGLC15 与 SOX4 相互作用可通过减少蛋白酶体介导的降解来稳定 SOX4。推测 TGLC15-SOX4 信号可能成为药物干预的潜在靶点。

3.7 SOX4 与其他恶性肿瘤 许多证据表明,SOX4 的下调会诱导细胞凋亡,并降低各种类型癌细胞的生存率,包括前列腺癌^[28]、黑色素瘤^[29]和骨肉瘤^[30]等。例如,据报道 SOX4 抑制通过核因子 κ B(nuclear factor, NF- κ B)和 p65 亚基信号通路的下调诱导黑色素瘤细胞凋亡^[29]。

4 结语与展望

综上所述,SOX4 作为 SOX 家族转录因子的一员,近年来在多种肿瘤中的作用已逐步被证实,大量数据还将 SOX4 表达升高与恶性肿瘤晚期和较差的临床结果相关联,表明通过靶向 SOX4 对抗癌症的潜在机会。且 SOX4 过表达在大多数肿瘤中与预后显著相关。SOX4 可能有潜力作为一种可靠的人类癌症预后因子,具有重要的临床价值,但其功能、调控机制及其下游靶基因在癌症发生和发展过程中的调控作用的机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Hanieh H, Ahmed EA, Vishnubalaji R, et al. SOX4: Epigenetic regulation and role in tumorigenesis[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 67: 91-104.

- [2] Penzo-Méndez AI. Critical roles for Sox4 transcription factors in development and cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(3): 425-428.
- [3] Peng XD, Liu GY, Peng HX, et al. SOX4 contributes to TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and stem cell characteristics of gastric cancer cells [J]. *Genes Dis*, 2018, 5(1): 49-61.
- [4] Weina K, Wu H, Knappe N, et al. TGF- β induces SOX2 expression in a time-dependent manner in human melanoma cells [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(4): 453-458.
- [5] Lu JW, Hsieh MS, Hou HA, et al. Overexpression of SOX4 correlates with poor prognosis of acute myeloid leukemia and is leukemogenic in zebrafish [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(8): e593.
- [6] Zawerton A, Yao B, Yeager JP, et al. De novo SOX4 variants cause a neurodevelopmental disease associated with mild dysmorphism [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(4): 777.
- [7] Moreno CS. SOX4: The unappreciated oncogene [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67 pt 1: 57-64.
- [8] Kuipers AJ, Middelbeek J, Vrenken K, et al. TRPM7 controls mesenchymal features of breast cancer cells by tensional regulation of SOX4 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(7): 2409-2419.
- [9] 余坤, 李鸿生, 蔡静静, 等. Sox4 在上皮间质转化中分子机制的研究进展 [J]. *当代医学*, 2019, 25(18): 183-185.
- [10] Wang GN, Zhao WG, Gao XZ, et al. HNF1A-AS1 promotes growth and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-214 to upregulate the expression of SOX-4 [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 657-667.
- [11] 罗黔, 吕杰, 王宁. LncRNA MALAT1/miR-30a/SOX4 通路调节膀胱癌细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2020, 38(3): 295-300.
- [12] Bagati A, Kumar S, Jiang P, et al. Integrin $\alpha\beta 6$ -TGF β -SOX4 pathway drives immune evasion in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 54-67.e9.
- [13] Han NN, Zhou Q, Huang Q, et al. Carnosic acid cooperates with tamoxifen to induce apoptosis associated with Caspase-3 activation in breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 827-837.
- [14] Wang J, Zhang C, Yang J, et al. Effects of near-far acupuncture on neuronal function and expression of apoptosis-related protein Bax/Bcl-2/Cleaved caspase-3 in rats with ischemic stroke [J]. *Acupunct Electrother Res*, 2021, 45(2): 73-86.
- [15] Li Y, Yu H, Zhao L, et al. Effects of carbon nanotube-mediated *Caspase3* gene silencing on cardiomyocyte apoptosis and cardiac function during early acute myocardial infarction [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(42): 21599-21604.
- [16] Guttà C, Rahman A, Aura C, et al. Low expression of pro-apoptotic proteins Bax, Bak and Smac indicates prolonged progression-free survival in chemotherapy-treated metastatic melanoma [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 124.
- [17] Zhang J, Chai S, Ruan X. SOX4 serves an oncogenic role in the tumorigenesis of human breast adenocarcinoma by promoting cell proliferation, migration and inhibiting apoptosis [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2020, 15(1): 49-58.
- [18] Yuan LY, Zhou M, Lv H, et al. Involvement of NEAT1/miR-133a axis in promoting cervical cancer progression via targeting SOX4 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18985-18993.
- [19] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [20] 何悦, 夏明智, 胡小波. 乳腺癌组织微小 RNA-191、性别决定区高迁移率组盒 4 mRNA 的表达观察 [J]. *山东医药*, 2019, 59(27): 1-4.
- [21] Liu Y, Wang Y, Yao D, et al. LncSOX4 serves an oncogenic role in the tumorigenesis of epithelial ovarian cancer by promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8282-8288.
- [22] Du Q, Liu J, Zhang X, et al. Propofol inhibits proliferation, migration, and invasion but promotes apoptosis by regulation of Sox4 in endometrial cancer cells [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(4): e6803.
- [23] 王浜, 何玉. Sox4 和 E-cadherin 在子宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2018, 43(4): 467-470.
- [24] 江一鸣, 孙晓南. 性别决定区 Y 框蛋白 4/9 在晚期宫颈鳞癌化疗前后表达及其与预后的关系研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(2): 173-176.
- [25] Qin YZ, Zhao WJ, Cheng LL, et al. Evaluation of the correlativity of gender determining region Y-box 4, N-cadherin, CD44 and E-cadherin expression in the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(5): 1745-1756.
- [26] Sandbothe M, Buurman R, Reich N, et al. The microRNA-449 family inhibits TGF- β -mediated liver cancer cell migration by targeting SOX4 [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1012-1021.
- [27] Chen Y, Huang F, Deng L, et al. Long non-coding RNA TGLC15 advances hepatocellular carcinoma by stabilizing Sox4 [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23009.
- [28] Phan NN, Moreno CS, Lai YH. Overexpression of SOX4 induces up-regulation of miR-126 and miR-195 in LNCaP prostate cancer cell line [J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(4): 527-537.
- [29] Cheng Q, Du J, Xie L, et al. Inhibition of SOX4 induces melanoma cell apoptosis via downregulation of NF- κ B p65 signaling [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(1): 369-376.
- [30] Chen B, Liu J, Qu J, et al. MicroRNA-25 suppresses proliferation, migration, and invasion of osteosarcoma by targeting SOX4 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317703841.

收稿日期: 2021-04-22 修回日期: 2021-06-13 编辑: 叶小舟