

OCT4 与肺癌研究进展

董雪 综述, 韩宝惠 审校

(上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘要: OCT4 是 POU 转录因子家族的成员之一, 在维持干细胞的多能性、自我更新及调节肿瘤干细胞的增殖、分化中起到至关重要的作用。文章拟对 OCT4 在肺癌肿瘤干细胞中的功能、信号通路及 OCT4 与肺癌临床指标及预后的相关性作一综述。

关键词: OCT4; 肺肿瘤; 肿瘤干细胞; 信号通路; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)05-0359-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.05.B002

Research Progress on OCT4 and Lung Cancer

DONG Xue, HAN Bao-hui

(Shanghai Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: OCT4, a member of POU transcription factor family, plays a critical role in maintaining the pluripotency and automatic renewal of stem cells, and regulates the proliferation and differentiation of cancer stem cells. The article concisely reviews the function of OCT4 in lung cancer stem cell (LCSC), its signaling pathway, and the correlations between OCT4 expression and clinicopathological factors and prognosis of patients with lung cancer.

Subject words: OCT4; lung neoplasms; cancer stem cell; signaling pathway; prognosis

八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4) 属于 POU (Pit-Oct-Unic) 蛋白家族, 其编码基因为 *POU5f1*, 位于 6 号染色体短臂 6p21.33 区^[1]。OCT4 通过与启动子区的八聚体基序 (ATTTG-CAT) 特异性结合调控基因表达, 是干细胞维持自我更新及分化潜能的核心转录因子^[2]。近年来, 不断有证据表明肿瘤源自组织成体干细胞或其祖细胞的恶性转化, 这些转化的干(祖)细胞称为肿瘤起始细胞或肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)^[3-7]。本文就 OCT4 与肺癌干细胞 (lung cancer stem cell, LCSC) 的研究及其在肺癌组织中表达的临床意义作一综述。

1 肺癌干细胞学说

1996 年, Goodell 等^[8]分离出富含干细胞的细胞群——侧群(side population, SP) 细胞; Ho 等^[9]证实肺癌细胞系 (H460、H23、HTB-58、A549、H441、

H2170) 中的 SP 细胞表达耐药相关膜蛋白如 ABCG2、MDR-1 和 LRP-1 等, 较非 SP 细胞有更强的成瘤力和化疗耐药性, 且高表达人类端粒逆转录酶 (*hTERT*) mRNA。Seo 等^[10]报道 SP 细胞中 *AKR1C1/C2*、*TM4SF1* 和 *NROB1* 等 12 个与耐药和转移有关的基因上调。Eramo 等^[11]发现 CD133⁺细胞有高成瘤力; 当 CD133⁺肺癌干细胞分化后, 致瘤性显著下降。Levina 等^[12]处理得到能在无血清培养条件下形成干细胞球及形成异质性肿瘤的耐药存活细胞 (drug surviving cell, DSC), 检测到 DSC 中 CD113、CD117、SSEA-3、OCT4 等干细胞标志物表达升高, 而分化标志细胞角蛋白 8/18 表达降低。Liang 等^[13]则发现了 ALDH⁺表型的 CSC 亚群。以上证据均表明了肺癌中具有高致瘤力、多潜能、可自我更新、高耐药的肿瘤干细胞的存在。

根据肿瘤干细胞理论, 肿瘤源自组织中成体干细胞的恶性转化^[14]。近年来关于胚胎及成体干细胞的研究结论不断更新, 相应的, 肺癌干细胞中特异性干细胞标志物的研究也不断进展, OCT4 即是其中热点之一。

通讯作者: 韩宝惠, 主任医师, 博士生导师; 上海交通大学附属胸科医院呼吸内科, 上海市淮海西路 241 号(200030); E-mail: xkyyhan@gmail.com

收稿日期: 2013-11-26

2 OCT4 的功能及在 LCSC 中的信号通路

2.1 OCT4 的功能

在胚胎干细胞中, OCT4 主要表达在受精卵、桑椹胚、内细胞团以及胚胎干细胞。Boyer 等^[15]鉴定出人类胚胎干细胞中有 623 个(3%)蛋白质编码基因和 5 个(3%)miRNA 编码基因的启动子与 OCT4 关联。这些基因包括以往在小鼠胚胎干细胞研究中确定或假定的 OCT4 靶基因, 如 *Sox 2*、*Nanog*、*LEFTY2*、*E-BAF*、*CDX2*、*HAND1*、*DPPA4*、*GJA1/CONNEXIN43*、*FOXO1A*、*CRIP1/TDGF1* 和 *ZIC3* 等。这些基因约一半是 OCT4、*Sox2* 和 *Nanog* 共同的靶基因, OCT4 与 *Nanog*、*Sox2* 等形成转录因子共聚体, 通过 16 种主调节基因控制 2 260 种基因 mRNA 的转录, 包括参与维持胚胎细胞多潜能性和自我更新的重要调节通路 TGF (如 *TDGF1*、*LEFTY2*、*EBAF*) 和 Wnt (如 *DKK1*、*FRAT 2*) 的基因。多项研究也表明了 OCT4 基因对形成和维持胚胎干细胞的多能性和自我更新是和 *Sox2* 和 *Nanog* 共同完成的^[16-19]。OCT4 选择性表达沉默可引起胚胎干细胞分化^[20]。此外, 将此类胚胎干细胞基因导入终末分化的体细胞如人皮肤的纤维母细胞^[21]和毛囊角质细胞^[22], 可使其逆向分化为多潜能干细胞。

Akunuru 等^[23]报道尽管肿瘤干细胞有不同表型, 但其均表达多潜能干细胞基因, 尤其是 OCT4。黄进肃等^[24]报道在肺腺癌干细胞中, OCT4 表达差异基因有 2138 个, 这些差异表达基因涉及细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡以及细胞迁移等功能, 参与多个信号转导通路, 如 Wnt 信号通路、EGFR 信号通路和 p53 信号通路等。Chen 等^[25]发现应用 OCT4 siRNA 可抑制 CD133⁺细胞发育成组织的能力, 诱导 CD133⁺细胞向 CD133⁻转化; 敲除 OCT4 基因可抑制 CD133⁺细胞的侵袭力和致瘤力, 促进肿瘤细胞凋亡, 增加半胱天冬酶-3、PARP 的活性并提高顺铂等药物的体外抗癌作用。Chious 等^[26]报道肺腺癌 A549 细胞中异位表达 OCT4 和 *Nanog* 可增加 CD133⁺细胞亚群的比例及成瘤力, 增强耐药性, 促使肺腺癌细胞逆向分化成为高致瘤性的 CSC; 而敲除 OCT4 及 *Nanog* 后抑制 *Slug* 表达, 降低上述能力, 逆转上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 且提高了移植免疫缺陷小鼠的平均生存期。在

肺腺癌患者手术切除组织中也检测到 OCT4 与 *Nanog* 表达均有升高^[26]。Iida 等^[27]发现低氧条件下 CD133⁺细胞表达率的上升直接有赖于 SOX2 和 OCT4 的作用。由此可见, OCT4 在肿瘤干细胞的多分化潜能、自我更新、耐药性等方面发挥重要作用。

2.2 LCSC 中参与调控 OCT4 表达的信号通路

鉴于 OCT4 在 LCSC 中的重要作用, 近年来关于 LCSC 中参与调控 OCT4 的信号通路研究也不断进展。Campayo 等^[28]报道人胚胎干细胞中存在通过调节 miR-145 进而调控 SOX2 和 OCT4 表达以抑制细胞自我更新及多能性^[29]的信号通路, 通过上调 miR-145 表达亦可使 CD133⁺LCSC 增殖能力减弱; 在 NSCLC 肿瘤组织中也观察到 OCT4 下游调节产物 miR-302-367 表达上调, 提示 SOX2、OCT4、*Nanog* 协同调节 miR-302-367, miR-302-367 通过进一步抑制 cyclin D1/Cdk4 和激活 TGF- β nodal/activin^[30]上调干细胞自我更新能力, 维持干细胞的分化潜能。

此外, 近期多项研究表明缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) 在 OCT4 的调控中发挥重要作用。Iida 等^[27]发现在 CD133⁺细胞中, 使 *HIF1 α* 基因表达沉默可使 OCT4 不表达并使细胞分化, Barroso 等^[31]研究也得出同样结论。除此之外, Zimmer 等^[32]报道 OCT4 表达也受 HIF2 α 调控, HIF 抑制剂 ECH 能够显著下调 OCT4 表达。HIF2 α 的转译受铁调蛋白 IRP1(iron regulatory protein 1)和 15-脱氧-前列腺素 J2 (15d-PGJ2)调控^[32], 在此基础上, 宁仁利等^[33]观察到 15d-PGJ2 与去铁胺组合能显著下调 OCT4 水平, 进而抑制肺癌 PC9 细胞增殖及肺腺癌 PC9 细胞、SPC-A1、A549 细胞集落形成, 证明体外药理性下调肺腺癌细胞 OCT4 表达水平能起到显著的抗癌作用。综上, 深入研究通过靶向 HIF 继而调控 OCT4 的机制, 将为研制针对 LCSC 的靶向药物提供新思路。

除此之外, 薛明明等^[34]发现 Notch 信号抑制剂 DAPT 联合维生素 D 活性产物 1, 25-(OH)₂D₃ 可以下调 OCT4 表达。提示 OCT4 可能与 Notch 信号通路相关, 但具体分子机制尚待进一步研究。

3 OCT4 在肺癌中的表达及其临床意义

3.1 OCT4 在肺癌组织中的表达

目前有多项研究表明 OCT4 在肺癌组织中表达。Li 等^[35]通过检测 44 例晚期非小细胞肺癌患者

的癌组织及癌旁组织中 OCT4 表达,发现 OCT4 仅表达于肺癌细胞中,其阳性率达到 54.5%。而 Li 等^[36]通过检测支气管镜获得的 50 例肺癌样本、30 例良性炎症性样本及 20 例相邻肺肿瘤组织样本未发现 OCT4 表达的差异,其结论似与 Li 等^[35]结论不符,但从肿瘤干细胞学说来解释,考虑可能的原因为: OCT4 仅在肿瘤干细胞中存在,而肿瘤干细胞是肺癌中存在的极少量的具有自我更新、高致瘤力、侵袭力及耐药性的原始未分化细胞。而气管镜活检所取组织较少,肿瘤干细胞取得量与手术标本差异有关。

3.2 肺癌中 OCT4 表达的临床意义

目前 OCT4 是肿瘤干细胞研究的热点之一,近年多项研究表明 OCT4 在肺癌组织中的表达与患者预后相关。Zhang 等^[37]通过检测 126 例肺腺癌手术标本 OCT4 表达,发现 OCT4 与患者年龄、性别、吸烟史、肿块大小、病理分期、T 分期、N 分期及肿瘤分化等临床病理指标无明显相关,而与转移密切相关,且与转移后化疗疗效明显呈负相关,OCT4 阳性患者预后不良,具有显著统计学意义;这与 LCSC 具有高转移性,且对化疗药物耐药的特性有关。而 Li 等^[35]等报道,OCT4 表达水平与患者的年龄、性别、肿瘤部位及病理类型无关,而与肺癌分化程度呈负相关,并与肿瘤分期成正相关;同时亦提出 OCT4 阳性表达者预后差。Chious 等^[26]研究发现相同结论,且 OCT4、Nanog、Slug 在低分化腺癌患者中表达更高,三者皆阳性表达者预后最差。而 Chen 等^[38]则针对 NSCLC 进行研究,发现在腺癌、鳞癌等不同病理类型的肺癌中 OCT4 高表达者整体生存率降低;多因素分析表明 OCT4 表达可作为 NSCLC 的独立预后因子。因此,OCT4 阳性表达与患者预后明显相关,针对 OCT4 的治疗有望改善患者预后。

4 现状及展望

OCT4 作为胚胎干细胞维持自我更新及分化潜能的核心转录因子,对维持肺癌干细胞自我更新、致瘤力、侵袭力及耐药性等特性有重要作用,靶向 OCT4 的治疗将为消灭肺癌干细胞提供新思路。目前 OCT4 基因的调节通路仍集中在干细胞研究上,肺癌干细胞中 OCT4 信号调节通路是否有其独特之处并未有相关报道。相信随着 OCT4 基因在肿瘤干

细胞中转录调控机制研究的不断进展,针对肿瘤干细胞的新型疗法将与现有手术、化疗、放疗等传统方法相结合,给癌症患者带来新的希望和福音。

参考文献:

- [1] Cauffman G,Liebaers I,van Steirteghem A,et al. POU5F1 isoforms show different expression patterns in human embryonic stem cells and preimplantation embryos [J]. *Stem Cells*,2006,24(12):2685-2691.
- [2] Boyer LA, Lee TI, Cole MF, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2005,122(6):947-956.
- [3] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer [J]. *Cell*, 2005,121(6):823-835.
- [4] Wang X, Kruithof de Julio M, Economides KD, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer [J]. *Nature*, 2009,461(7263):495-500.
- [5] Goldstein AS, Huang J, Guo C, et al. Identification of a cell of origin for human prostate cancer [J]. *Science*, 2010,329(5991):568-571.
- [6] Liu C, Sage JC, Miller MR, et al. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma [J]. *Cell*, 2011,146(2):209-221.
- [7] Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009,106 (31):12771-12775.
- [8] Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo [J]. *J Exp Med*, 1996,183(4):1797-1806.
- [9] Ho MM, Ng AV, Lam S, et al. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007,67(10):4827-4833.
- [10] Seo DC, Sung JM, Cho HJ, et al. Gene expression profiling of cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Mol Cancer*, 2007,6(1):75
- [11] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population [J]. *Cell Death Differ*, 2008,15(3):504-514.
- [12] Levina V, Marrangoni AM, De Marco R, et al. Drug-selected human lung cancer stem cells: cytokine network, tumorigenic and metastatic properties [J]. *PLoS One*, 2008,3 (8):e3077.
- [13] Liang D, Shi Y. Aldehyde dehydrogenase 1 is a specific marker for stem cells in human lung adenocarcinoma [J]. *Med Oncol*, 2012,29(2):633-639.
- [14] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer,

- and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105–111.
- [15] Boyer LA, Lee TI, Cole MF, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2005, 122(6): 947–956.
- [16] Matin MM, Walsh JR, Gokhale PJ, et al. Specific knock down of Oct4 and beta2-microglobulin expression by RNA interference in human embryonic stem cells and embryonic carcinoma cells[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(5): 659–668.
- [17] Avilion AA, Nicolis SK, Pevny LH, et al. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(1): 126–140.
- [18] Chambers I, Colby D, Robertson M, et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2003, 113(5): 643–655.
- [19] Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, et al. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells [J]. *Cell*, 2003, 113(5): 631–642.
- [20] Sutherland L, Clark J, Hay DC, et al. Oct-4 knockdown induces similar patterns of endoderm and trophoblast differentiation markers in human and mouse embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(12): 225–235.
- [21] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. *Science*, 2007, 318(5858): 1917–1920.
- [22] Grinnell KL, Yang B, Eckert RL, et al. De-differentiation of mouse interfollicular keratinocytes by the embryonic transcription factor OCT-4 [J]. *Invest Dermatol*, 2007, 127(2): 372–380.
- [23] Akunuru S, James Zhai Q, Zheng Y. Non-small cell lung cancer stem/progenitor cells are enriched in multiple distinct phenotypic subpopulations and exhibit plasticity[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(17): e352.
- [24] Huang JS, Ning RL, Wu LX, et al. Profiling of genes differentially expressed after targeted inactivation of OCT4 pluripotent transcription factor in human lung adenocarcinoma stem cells [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2013, 35(7): 928–936. [黄进肃, 宁仁利, 吴丽霞, 等. 靶向灭活肺腺癌干细胞 OCT4 多潜能转录因子后的差异表达基因分析[J]. *中国细胞生物学学报* 2013, 35(7): 928–936.]
- [25] Chen YC, Hsu HS, Chen YW, et al. OCT-4 expression maintained cancer stem-like properties in lung cancer-derived CD133-positive cells[J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2637.
- [26] Chiou SH, Wang ML, Chou YT, et al. Coexpression of Oct4 and Nanog enhances malignancy in lung adenocarcinoma by inducing cancer stem cell-like properties and epithelial-mesenchymal transdifferentiation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10433–10444.
- [27] Iida H, Suzuki M, Goitsuka R, et al. Hypoxia induces CD133 expression in human lung cancer cells by up-regulation of OCT3/4 and SOX2[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(1): 71–79.
- [28] Campayo M, Navarro A, Viñolas N, et al. Low miR-145 and high miR-367 are associated with unfavourable prognosis in resected nonsmall cell lung cancer [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5): 1172–1178.
- [29] Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, et al. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2009, 137(14): 647–658.
- [30] Yin R, Zhang S, Wu Y, et al. MicroRNA-145 suppresses lung adenocarcinoma initiating cell proliferation by targeting OCT4[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(6): 1747–1754.
- [31] Barroso-Del Jesus A, Lucena-Aguilar G, Menendez P. The miR-302-367 cluster as a potential stemness regulator in ESCs[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(3): 394–398.
- [32] Zimmer M, Lamb J, Ebert BL, et al. The connectivity map links iron regulatory protein-1 mediated inhibition of hypoxia inducible factor-2α translation to the anti-inflammatory 15-deoxy-Δ^{12,14}-prostaglandin J₂ [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3071–3079.
- [33] Ning RL, Huang JS, Wu LX, et al. A study on the in vitro anti-cancer effects by targeting OCT4 pluripotent gene in lung adenocarcinoma stem cells [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2012, 34(11): 1101–1109. [宁仁利, 黄进肃, 吴丽霞, 等. 靶向肺腺癌干细胞 OCT4 多潜能基因的体外抗癌效应研究 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2012, 34(11): 1101–1109.]
- [34] Xue MM, Ning RL, Huang JS, et al. A study on the molecular phenotype of human lung adenocarcinoma stem cells and biological functions of PLAGL2 gene[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2012, 34(4): 366–375. [薛明明, 宁仁利, 黄进肃, 等. 人肺腺癌干细胞分子表型及 PLAGL2 基因的生物学功能研究 [J]. *中国细胞生物学学报* 2012, 34(4): 366–375.]
- [35] Li X, Wang J, Xu Z, et al. Expression of sox2 and oct4 and their clinical significance in human non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6): 7663–7675.
- [36] Li L, Yu H, Wang X, et al. Expression of seven stem-cell-associated markers in human airway biopsy specimens obtained via fiberoptic bronchoscopy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1): 28.
- [37] Zhang XY, Wang HM, Jin B, et al. Correlations between OCT4 expression and clinicopathological factors and prognosis of patients with lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2013, 16(4): 197–202.
- [38] Chen Z, Wang T, Cai L, et al. Clinicopathological significance of non-small cell lung cancer with high prevalence of Oct-4 tumor cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1): 10.