

Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

李伶俐, 在读硕士, 主要从事结肠癌的研究。

贵州省高层次人才科研条件特助基金资助项目,
No. TZJF-2011-32

作者贡献分布: 本文综述由李伶俐撰写完成; 朱蓉与陈小燕协助; 赵逵审核。

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。
kuizhao95868@msn.com

收稿日期: 2015-08-27

修回日期: 2015-10-20

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-11-28

Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression

Ling-Li Li, Rong Zhu, Xiao-Yan Chen, Kui Zhao

Ling-Li Li, Rong Zhu, Xiao-Yan Chen, Kui Zhao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: the Guizhou Provincial Special Scientific Research Condition Fund for High-level Talents, No. TZJF-2011-32

Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2015-08-27

Revised: 2015-10-20

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-11-28

Abstract

Octamer-binding transcription factor 4 (Oct4), a member of the POU transcription factor family, is considered the key factor for maintaining self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. It is expressed not only in embryonic stem cells, germ cells and embryonic tumor cells but also in a variety of somatic cell tumors, and is closely related with the occurrence and development of malignant tumors. Recent studies have shown that Oct4 is the target gene of Wnt and transforming growth factor- β signaling pathways, and is involved in maintaining the survival of the colon cancer stem cells. The expression of Oct4 has a profound impact on the occurrence, recurrence, metastasis and prognosis of colorectal cancer. In this paper, we will review the relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octamer-binding transcription factor 4; Colorectal cancer; Cancer stem cells; Signaling pathways; Prognosis

Li LL, Zhu R, Chen XY, Zhao K. Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(33): 5325-5332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5325.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5325>

摘要

八聚体结合转录因子4(octamer-binding

背景资料

八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4)是正常胚胎发育所必需的最关键的转录因子之一,但同时参与了多种恶性肿瘤的发生、发展,大量研究显示,Oct4在结肠癌的发生及演进过程中扮演重要的角色,其表达普遍高于结肠癌患者细胞中,参与了结肠癌的复发、转移及耐药等,影响了患者的预后。

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

■ 研发前沿

许多研究表明Oct4能维持结肠癌干细胞的存活, 并参与多个信号通路的调控, 但其具体的分子生物学机制尚不清楚, 仍需进一步深入研究。

transcription factor 4, Oct4)属于POU转录因子家族, 是维持胚胎干细胞自我更新及多能性的关键因子。其不仅表达于胚胎干细胞、原始生殖细胞以及胚胎性肿瘤细胞中, 也在多种体细胞肿瘤中高表达, 与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。新近研究表明Oct4是Wnt及转化生长因子 β 信号通路的靶基因, 参与维持结肠癌肿瘤干细胞的存活, 对结肠癌的发生、复发、转移以及预后等有着深远的影响, 本文将就Oct4与结肠癌发生、发展的关系作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 八聚体结合转录因子4; 结肠癌; 肿瘤干细胞; 信号通路; 预后

核心提示: 八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4), 是POU转录因子家族成员之一, 在维持胚胎干细胞自我更新和多能性方面发挥重要作用。研究表明, Oct4大量表达于结肠癌细胞中, 参与结肠癌的发生、复发、转移、耐药以及预后, 其机制可能是通过维持结肠癌干细胞活性以及与多个因子、多个信号通路共同调节和作用, 因此推测其可能成为今后治疗结肠癌的新的靶向标志物。

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵. Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5325-5332
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5325.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i33.5325>

0 引言

结肠癌是严重威胁全世界人类生存最常见的恶性肿瘤之一, 据统计其发病率在所有恶性肿瘤疾病中居于第3位^[1]。而在我国随着饮食结构和生活方式的改变, 结肠癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 但其具体发病机制仍不清楚。随着研究的不断深入, 发现八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4)不仅参与调控胚胎的发育, 也与包括结肠癌在内的多种肿瘤的发生、发展有关。其在结肠癌肿瘤组织中大量表达, 增加了肿瘤的恶性程度, 为结肠癌的治疗带来极大的困难。本文将从Oct4的结构、功能及其与结肠癌的发生、发展和预后的关系进行系统阐述。

1 Oct4的结构及其功能

1.1 Oct4的结构 Oct4, 又名Oct3、OTF3/OTF4、POU5F1, 是POU转录因子家族成员之一^[2], 并属于其中的第V亚族。Pou5f1为其编码基因, 位于人类染色体6q21.33。Oct4基因能转录多种不同的mRNA亚型(Isoform)可编码多种不同的蛋白质, 转录的Oct4 Isoform1是目前研究的主要转录亚型之一^[3]。此外, 其编码的蛋白含有一个保守的DNA序列: POU结构域, 他包含两个亚结构, 即N端和C端, 由约74-82个氨基酸残基组成的N端, 是POU家族特有的保守结构域(POUs结构域), 而由60个氨基酸残基组成的C端, 是传统的同源异型结构域(POUH结构域), 两结构域之间由连接肽相连^[4]。人Oct4的POU结构域可与八聚体基序ATGCAAAT特异性结合^[2], 从而启动及调控目标基因的转录, 其也因此而得名。

1.2 Oct4的功能 人胚胎干细胞不仅具有无限增殖和自我更新能力, 而且具有多能性, 可分化为身体各种类型的细胞, 其多能性的维持需要转录因子Oct4的参与^[5]。胚胎干细胞、原始生殖细胞, 及一些胚胎性肿瘤细胞, 是Oct4的主要表达位置, 其参与早期胚胎的分化过程, 决定胚胎干细胞的分化命运, 是胚胎发育所必须和最关键的转录因子^[6]。有学者研究^[7]发现, 正常水平的Oct4表达阈值在50%-150%既能维持胚胎干细胞的自我更新能力, 且在此阈值之间能促使胚胎干细胞分化为3种胚层的细胞, 既滋养外胚层细胞、胚外中胚层细胞以及内胚层细胞。此外, 有报道^[8]称在老鼠早期胚胎的发育过程中, 迅速下调Oct4蛋白的表达水平会导致细胞分化为滋养外胚层细胞, 且Oct4并不表达于其中, 而短暂上调, 则细胞会分化为原始内胚层细胞。因此可见, 在胚胎细胞中, Oct4的表达受严密的调控以维持在正常范围, 高于或低于此范围胚胎干细胞虽能分化, 但不能精确分化为各种胚胎细胞, 从而不能维持胚胎的正常发育, 只有表达适量, 才能保证其自我更新状态和多能性。而Babaie等^[9]通过抑制小鼠胚胎干细胞Oct4基因的表达, 细胞不能分化内细胞团, 且胚胎在植入时死亡, 因为胚胎干细胞失去了维持自我更新和继续发育的能力。同样Kehler等^[10]发现沉默Oct4基因, 会导致小鼠的原始生殖细胞凋亡。这些研究

表明*Oct4*是维持胚胎发育和存活必不可少的基因。

很多实验证实*Oct4*在维持胚胎干细胞多能性方面是和*Sox2*、*Nanog*一起完成的^[11],但*Oct4*具有更关键的作用。Masui等^[12]发现*Sox2*能调节*Oct4*在胚胎干细胞中的表达,敲除鼠*Sox2*基因后,如保证*Oct4*的正常表达,则鼠胚胎干细胞的多能性仍能维持。然而,若胚胎干细胞缺失*Oct4*后,纵然维持*Nanog*基因的表达也不能使胚胎干细胞处于未分化状态^[13]。因此认为*Oct4*才是维持胚胎干细胞多能性必不可少的因子。

*Oct4*除了具有维持胚胎干细胞多潜能性的能力,同时也被认为是维持成体干细胞多能性的重要调控基因。2006年, Takahashi等^[14]首次通过将*Oct4*、*Sox2*、*c-myc*以及*klf4*转染至小鼠体细胞(成纤维细胞),致使体细胞重编程,从而获得了诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS cell)。此后,很多研究也通过类似的方法得到了iPS细胞。且Kim等^[15]发现在*Oct4*、*Sox2*、*c-myc*以及*klf4*这些转录因子中,只有*Oct4*是最重要的维持干细胞多能性的基因。但Lengner等^[16]证明抑制*Oct4*的表达,鼠成体干细胞仍能维持自我更新和多能性,所以其功能还需要深入研究。*Oct4*为胚胎干细胞标志物,不仅在胚胎干细胞,原始生殖细胞及其肿瘤中表达,而且在很多体细胞肿瘤中也有大量表达,如鼻咽癌^[17]、头颈部鳞状细胞癌^[18]、肺癌^[19]以及胃肠恶性肿瘤^[20,21]等。揭示了其与多种恶性肿瘤的发生、发展存在密切的联系。

2 Oct4与结肠癌

2.1 Oct4与结肠癌干细胞 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)理论的提出,为肿瘤的发生、发展提供了新的诠释,也为肿瘤的治疗提供了新的思路和靶标。该理论说明肿瘤发生的根源是肿瘤组织中的一小部分细胞群,这些细胞具有干细胞特性,有自我更新、多向分化和无限增殖的功能,与肿瘤的增殖、转移及耐药等密切相关^[22]。而基于这一理论分析结肠癌的生物特性,研究结肠癌干细胞产生的分子机制,可能为结肠癌的再认识和治疗带来新突破。有学者研究^[23]认为*Oct4*是维持肿瘤干细胞样细胞(cancer stem cell-like cells, CSCLCs)存活关

键的转录因子,其在很多恶性肿瘤中都有表达。文坤明等^[24]利用RNA干扰技术沉默结肠癌细胞*Oct4*基因后,再检测其mRNA和蛋白的表达,结果发现与阴性对照组相比,两者的表达量均明显降低,且流式细胞仪检测*Oct4*⁺及*CD44*⁺细胞比例明显减少,肿瘤细胞凋亡增加。Wen等^[25]通过抑制结肠癌细胞的*Oct4*基因的表达,发现肿瘤细胞凋亡增加,肿瘤干细胞表面标记分子*CD133*、*CD44*的表达降低,且致瘤性减弱,并提示肿瘤干细胞表面标记分子的表达受到*Oct4*的调控。因此推测,*Oct4*可能通过控制肿瘤干细胞转录,维持其活性,从而参与结肠癌的发生、发展。

2.2 Oct4与结肠癌的重要调节通路

2.2.1 Wnt/ β -catenin信号通路: Wnt信号通路是一复杂的蛋白质网络系统,与胚胎的发育和多种肿瘤的形成、发展密切相关^[26]。众所周知经典Wnt信号通路在无Wnt信号时,降解复合体(Axin/ β -catenin/APC/GSK3/CK1)与 β -catenin结合并使其磷酸化,随后被蛋白酶体降解,因此胞浆中 β -catenin始终保持低水平;当有Wnt信号传入细胞内,降解复合体分离,导致 β -catenin不能被磷酸化,以至于在胞浆中积累并转入细胞核,与转录因子TCF4/LEF1结合,从而激活*c-myc*、*cyclin-D1*等Wnt靶基因的转录,最终导致肿瘤的发生。Li等^[27]研究报道称*Oct4*受到Wnt/ β -catenin的调控,他们通过启动子映射和核染色质免疫沉淀实验发现,*Oct4*是 β -catenin/TCF的直接靶基因,他们的结合位点是*Oct4*启动子的-875/-881,该结合位点是 β -catenin/TCF依赖表达调控的关键位置;更进一步发现GSK-3特异抑制剂能维持*Oct4*在小鼠胚胎细胞中的表达,而且在HepG2细胞中还能起到增强*Oct4*表达的作用,因此认为在Wnt信号激活的细胞中,*Oct4*可能是 β -catenin/TCF下游最新的靶基因。Dai等^[28]发现沉默*Oct4*在结肠癌细胞中的表达,会导致Wnt信号的活性降低,推测*Oct4*可能参与Wnt/ β -catenin依赖的结肠癌的发生和发展。

2.2.2 TGF- β 信号调节通路: 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一大类细胞因子构成的细胞因子超家族,其功能复杂多样,具有调控细胞增殖、分化以及凋亡等功能^[29]。然而,TGF- β 对机体肿瘤发生的调控

■ 相关报道

Wen等研究认为*Oct4*能调控结肠癌细胞表面标记分子*CD133*、*CD44*等的表达,推测,*Oct4*可能通过控制肿瘤干细胞转录,维持其活性,从而参与结肠癌的发生、发展。

■ 创新盘点

本文总结了Oct4的结构、功能以及与结肠癌发生、发展的关系, 并叙述了其在结肠癌中所扮演的角色及其可能的机制, 对今后结肠癌的进一步研究以及治疗方面都有一定的参考作用。

却是正负两面性的。在正常上皮细胞或肿瘤发生的早期阶段, 其可作为肿瘤抑制基因, 通过抑制细胞增殖以及诱导细胞凋亡达到抗癌的目的^[29]。但在肿瘤进展期或晚期阶段, 这些持续存在于肿瘤细胞中的TGF- β 细胞因子, 随后转变为肿瘤促成因子, 导致肿瘤细胞去分化, 刺激肿瘤新生血管形成以及抑制免疫系统监视, 从而促进肿瘤恶性转化^[30]。有学者研究^[31]发现TGF- β 1与进展期结肠癌相关。而Sun等^[32]研究表明TGF- β 作为肿瘤促进因子提高了结肠癌细胞的增殖能力, 认为其可能成为治疗结肠癌的有效靶点。Oct4不仅是Wnt信号通路的靶基因^[27], 也被认为是TGF- β 信号通路下游的靶基因之一, 通过抑制TGF- β /activin信号通路的激活, 其表达量显著减少^[33]。Yuan等^[34]发现在肝癌细胞及其组织中, Oct4及Wnt/ β -catenin、TGF- β 信号通路中的相关基因有大量表达; 通过抑制Oct4的表达, 肿瘤细胞克隆及转移能力降低, 且Wnt/ β -catenin及TGF- β 信号通路家族基因的表达减少, 但他们发现TCF3的表达却是增加的; 而反之抑制TCF3表达后, 会导致Oct4以及TGF- β 信号家族基因的表达增加; 因此推测Oct4可能与Wnt、TGF- β 信号通路密切相关, 三者相互调控, 共同参与肿瘤的发生、发展。

2.2.3 信号转导与转录激活因子3/Survivin通路: 信号转导与转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription, STAT3)不仅在胚胎的正常发育过程中发挥重要的生物学功能, 而且在肿瘤的发生、发展中也有关键性的作用。Tai等^[35]研究认为STAT3能调节鼠胚胎干细胞的自我更新, 掌控干细胞命运, 在胚胎的发育过程中扮演“开关”的角色。而Guo等^[36]发现Oct4维持胚胎干细胞的存活受STAT3/Survivin信号通路的调控。此外, 尚有研究^[37]表明STAT3可通过直接与Oct4和Nanog的远端增强子结合并调控他们的表达, 从而维持鼠胚胎干细胞的多能性。因此可见STAT3信号通路在胚胎的发育中有不可或缺的作用, 且和Oct4在维持胚胎干细胞存活及其多能性方面存在调控关系。除此之外, STAT3及Survivin也是肿瘤细胞存活和凋亡的关键调节器^[38]。STAT3作为致癌基因, 在超过50%的起源于血液和体细胞的人体肿瘤

中发现有STAT3信号的激活^[39]。其过表达提高了肿瘤细胞的耐药性, 抵抗药物诱导的细胞凋亡作用。很多关于结肠癌细胞的研究^[40]表明通过各种抑制剂抑制STAT3的表达, 可增加结肠癌细胞的凋亡, 减少肿瘤细胞的生长, 并且能降低肿瘤的抗药作用。有学者^[25]研究发现Oct4参与维持结肠癌耐药细胞的存活可能与STAT3/Survivin信号通路相关, 因为他们发现Oct4高表达于结肠癌耐药细胞株中, 同时检测STAT3、P-STAT3和Survivin的表达量也显著升高; 此外通过RNA干扰技术, 沉默Oct4的表达, 发现相比对照组STAT3和Survivin mRNA的表达水平降低, 细胞凋亡增加。可见Oct4与STAT3/Survivin信号通路在肿瘤的形成和耐药中存在密切的联系。然而, 新近的报道^[41]称STAT3在特定条件下也可能成为肿瘤抑制因子, 而且在同一种类型的肿瘤中可能既是致癌基因也是抑癌基因。而de Jong等^[42]通过大量的数据表明在结肠癌的小鼠模型中, STAT3能抑制肿瘤上皮间质化和远处转移, 提示STAT3是抗结肠癌恶性转化因子。因此, 对STAT3信号通路的功能还存在争议, 需进一步研究。

2.3 Oct4参与结肠癌上皮间质转化 肿瘤远处转移是恶性肿瘤的关键标志之一, 也是导致患者死亡的主要因素。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一个复杂的动态的过程, 涉及多因素的参与, 是肿瘤浸润和转移的开端。其主要表现为上皮细胞失去上皮表型, 转变为具有较强运动和迁移能力的间充质细胞。此过程普遍存在于恶性肿瘤细胞中, 导致肿瘤细胞的侵袭和远处转移。Saigusa等^[43]研究发现Oct4的表达可能与结肠癌患者治疗后的复发和转移密切相关, 也许能预测患者的预后以及是否再发和转移。Dai等^[28]还通过RNA干扰技术抑制结肠癌细胞内源性Oct4的表达后, 发现肿瘤细胞在体外的侵袭和迁移能力降低, 而在小鼠体内的肝转移发生率也显著降低, 且能诱导EMT特征性细胞形态学和标记基因表达的改变, 最后他们还发现相比没伴肝转移的患者, Oct4高表达于伴有肝转移的结肠癌患者中; 因此推断Oct4可能通过调控EMT导致结肠癌细胞的转移, 其可被视为一个重要的生物标志物来评

估结肠癌患者发生肝转移的风险性。Oct4的过表达不仅与结肠癌细胞的EMT相关, 而且在其他多种肿瘤细胞如口腔鳞状细胞癌^[44]、上皮性卵巢癌^[45]、肝癌^[46]等肿瘤细胞中, 也发现有诱导EMT的作用。

2.4 Oct4参与结肠癌细胞的耐药性 耐药是肿瘤化疗成功的关键障碍, 引起耐药的原因主要包括抑制药物运输、目标基因的突变以及代谢变化^[47]。Chang等^[48]通过慢病毒转染系统建立Oct4过表达的结肠癌细胞株后, 发现相比对照组Oct4过表达的肿瘤细胞能抵抗化疗药物5-氟尿嘧啶的杀伤作用, 其活力显著增强, 且通过qRT-PCR检测发现*ABCB1*, *ABCG2*和*ABCG5*等耐药基因的表达也显著上调; 此外, 还发现Oct4过表达的结肠癌细胞在体内的致瘤能力增强。因此推测Oct4的高表达能增强结肠癌细胞的肿瘤干细胞样属性, 包括耐药以及致癌性等。Giannios^[49]研究发现在结肠癌患者中Oct4高表达与长春瑞滨的化疗耐药相关, 且此类患者预后欠佳。Yang等^[50]使用奥沙利铂建立的结肠癌耐药细胞株中Oct4和*ABCG2*呈高表达状态。而Oct4也参与结肠癌以外的其他肿瘤细胞的耐药, 如Linn等^[51]在建立前列腺癌耐药细胞株中, 检测到Oct4的表达上调, 且抑制其表达后耐药细胞株的增殖能力减弱, 推断Oct4在肿瘤细胞耐药机制中扮演关键角色。另外, 在肝癌细胞的研究中也发现Oct4参与肿瘤耐药的发生^[52]。可见Oct4诱导肿瘤细胞的耐药广泛存在, 可能成为检测治疗肿瘤的敏感性指标。

2.5 Oct4与结肠癌患者的预后 在关于结肠癌的研究中, Oct4不仅能诱导结肠癌EMT以及耐药的发生, 也可作为预测患者预后的标志^[43,49]。Mousa等^[21]研究发现在结肠癌组织中, Oct4大量表达, 但更多的是表达于结肠癌晚期肿瘤组织及转移瘤中, 揭示Oct4可作为评估结肠癌患者预后的重要标志物。Zhou等^[53]通过检测分析结肠正常组织、良性息肉组织和不同阶段的结肠癌组织中Oct4的表达, 发现其在这3种组织中表达逐渐增加(即正常组织<良性组织<结肠癌组织), 且与组织学分级、淋巴结转移、远处转移和TNM分期相关, 最后他们通过Kaplan-Meier生存曲线分析发现Oct4⁺病例的中期生存时间短于Oct4⁻病例; 因此表明Oct4作

为一个生物标志物可预测和评估结肠癌患者的预后及生存率。同样Ong等^[54]研究也有类似发现, 即Oct4过表达的结肠癌患者相比低表达的患者预后差。所以通过以上研究可看出Oct4在结肠癌患者的表达水平能影响患者的预后及生存率, 可能为临床治疗结肠癌提供新的观察指标。

3 结论

Oct4作为胚胎干细胞标志物, 是调控早期胚胎正常发育所必需的转录因子, 然而也是导致肿瘤形成和发展的重要因素。结肠癌是一复杂的涉及多因素的恶性疾病, 大量研究表明Oct4常常过表达于结肠癌细胞中, 参与结肠癌的发生、复发、转移以及预后等, 而根据目前的研究认为其参与结肠癌的发生、发展是通过参与维持肿瘤干细胞的存活, 以及与多个因子、多个信号通路共同调节和作用的, 同时参与诱导结肠癌患者EMT导致复发和远处转移以及诱导耐药的产生, 从而影响患者的预后。因此认为Oct4在结肠癌的演进中发挥关键的作用, 为今后结肠癌的治疗提供了新的思路和靶标; 然而, 其在维持结肠癌干细胞活性, 以及与其他因子、各信号通路之间的相互作用及调控等方面的具体分子生物学机制仍然不明确, 仍需进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 2 Schöler HR, Balling R, Hatzopoulos AK, Suzuki N, Gruss P. Octamer binding proteins confer transcriptional activity in early mouse embryogenesis. *EMBO J* 1989; 8: 2551-2557 [PMID: 2573524]
- 3 Lee J, Kim HK, Rho JY, Han YM, Kim J. The human OCT-4 isoforms differ in their ability to confer self-renewal. *J Biol Chem* 2006; 281: 33554-33565 [PMID: 16951404 DOI: 10.1074/jbc.M603937200]
- 4 Nehru B, Tiwari M, Kaul A, Bansal MR. Changes in phosphatases and lipids following scrotal gamma irradiation in adult rat testis. *Indian J Exp Biol* 1991; 29: 770-772 [PMID: 1663081 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.043]
- 5 Zhang ZN, Chung SK, Xu Z, Xu Y. Oct4 maintains the pluripotency of human embryonic stem cells by inactivating p53 through Sirt1-mediated deacetylation. *Stem Cells* 2014; 32: 157-165 [PMID: 24038750 DOI: 10.1002/stem.1532]
- 6 Boiani M, Schöler HR. Regulatory networks in

应用要点

近年来, Oct4在肿瘤组织及肿瘤干细胞方面一直是个热点, 因此探究其在结肠癌细胞中的具体作用及机制, 可能为结肠癌的治疗等方面提供新的靶标。

■名词解释

Oct4: 又名Oct3、OTF3/OTF4、POU5F1, 是POU转录因子家族成员之一, 并属于其中的第V亚族。Pou5f1为其编码基因, 位于人类染色体6q21.33。其编码的蛋白含有一个保守的DNA序列: POU结构域, 他包含两个亚结构, 即N端和C端, 由约74-82个氨基酸残基组成的N端, 是POU家族特有的保守结构域(POUs结构域), 而由60个氨基酸残基组成的C端, 是传统的同源异型结构域(POUH结构域), 两结构域之间由连接肽相连。

- embryo-derived pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 872-884 [PMID: 16227977 DOI: 10.1038/nrm1744]
- 7 Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet* 2000; 24: 372-376 [PMID: 10742100 DOI: 10.1038/74199]
- 8 Jerabek S, Merino F, Schöler HR, Cojocaru V. OCT4: dynamic DNA binding pioneers stem cell pluripotency. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 138-154 [PMID: 24145198]
- 9 Babaie Y, Herwig R, Greber B, Brink TC, Wruck W, Groth D, Lehrach H, Burdon T, Adjaye J. Analysis of Oct4-dependent transcriptional networks regulating self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007; 25: 500-510 [PMID: 17068183 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0426]
- 10 Kehler J, Tolkunova E, Koschorz B, Pesce M, Gentile L, Boiani M, Lomeli H, Nagy A, McLaughlin KJ, Schöler HR, Tomilin A. Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO Rep* 2004; 5: 1078-1083 [PMID: 15486564 DOI: 10.1038/sj.embor.7400279]
- 11 Kallas A, Pook M, Trei A, Maimets T. SOX2 Is Regulated Differently from NANOG and OCT4 in Human Embryonic Stem Cells during Early Differentiation Initiated with Sodium Butyrate. *Stem Cells Int* 2014; 2014: 298163 [PMID: 24707296]
- 12 Masui S, Nakatake Y, Toyooka Y, Shimosato D, Yagi R, Takahashi K, Okochi H, Okuda A, Matoba R, Sharov AA, Ko MS, Niwa H. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 625-635 [PMID: 17515932 DOI: 10.1038/ncb1589]
- 13 Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, Maruyama M, Maeda M, Yamanaka S. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003; 113: 631-642 [PMID: 12787504 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00393-3]
- 14 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]
- 15 Kim JB, Zaehres H, Wu G, Gentile L, Ko K, Sebastiano V, Araúzo-Bravo MJ, Ruau D, Han DW, Zenke M, Schöler HR. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature* 2008; 454: 646-650 [PMID: 18594515 DOI: 10.1038/nature07061]
- 16 Lengner CJ, Camargo FD, Hochedlinger K, Welstead GG, Zaidi S, Gokhale S, Scholer HR, Tomilin A, Jaenisch R. Oct4 expression is not required for mouse somatic stem cell self-renewal. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 403-415 [PMID: 18159219 DOI: 10.1016/j.stem.2007.07.020]
- 17 Luo W, Li S, Peng B, Ye Y, Deng X, Yao K. Embryonic stem cells markers SOX2, OCT4 and Nanog expression and their correlations with epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e56324 [PMID: 23424657 DOI: 10.1371/journal.pone.0056324]
- 18 Ventelä S, Sittig E, Mannermaa L, Mäkelä JA, Kulmala J, Löyttyniemi E, Strauss L, Cárpen O, Toppari J, Grénman R, Westermarck J. CIP2A is an Oct4 target gene involved in head and neck squamous cell cancer oncogenicity and radioresistance. *Oncotarget* 2015; 6: 144-158 [PMID: 25474139 DOI: 10.18632/oncotarget.2670]
- 19 Rodriguez E, Chen L, Ao MH, Geddes S, Gabrielson E, Askin F, Zhang H, Li QK. Expression of transcript factors SALL4 and OCT4 in a subset of non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Transl Respir Med* 2014; 2: 10 [PMID: 25346886 DOI: 10.1186/s40247-014-0010-7]
- 20 Huang ZJ, Wang R, Luo WY, Yi WC, Zeng YY, Luo Q. [Expression of OCT4 in gastric cancer cell lines and its significance]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2012; 43: 812-815 [PMID: 23387203]
- 21 Mousa A. Shaheen, Nedal A. Hegazy, Ola H. Nada, Nehal A. Radwan and Suzan M. Talaat. Immunohistochemical expression of stem cell markers CD133 and Oct4 in colorectal adenocarcinoma. *Egyptian Journal of Pathology* 2014; 34: 44-51 [DOI: 10.1097/01.XEJ.0000446922.0388.27]
- 22 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955 DOI: 10.1038/35102167]
- 23 Hu T, Liu S, Breiter DR, Wang F, Tang Y, Sun S. Octamer 4 small interfering RNA results in cancer stem cell-like cell apoptosis. *Cancer Res* 2008; 68: 6533-6540 [PMID: 18701476 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6642]
- 24 文坤明, 傅仲学, 张贵海, 陈旺盛, 钱江. Oct4基因沉默对结直肠癌细胞凋亡的诱导作用及机制研究. *解放军医学杂志* 2012; 37: 947-950
- 25 Wen K, Fu Z, Wu X, Feng J, Chen W, Qian J. Oct-4 is required for an antiapoptotic behavior of chemoresistant colorectal cancer cells enriched for cancer stem cells: effects associated with STAT3/Survivin. *Cancer Lett* 2013; 333: 56-65 [PMID: 23340171 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.009]
- 26 Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]
- 27 Li J, Li J, Chen B. Oct4 was a novel target of Wnt signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2012; 362: 233-240 [PMID: 22120493]
- 28 Dai X, Ge J, Wang X, Qian X, Zhang C, Li X. OCT4 regulates epithelial-mesenchymal transition and its knockdown inhibits colorectal cancer cell migration and invasion. *Oncol Rep* 2013; 29: 155-160 [PMID: 23076549]
- 29 Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* 2012; 10: 183 [PMID: 22943793 DOI: 10.1186/1745-6215-10-183]

- 10.1186/1479-5876-10-183]
- 30 Caja L, Bellomo C, Moustakas A. Transforming growth factor β and bone morphogenetic protein actions in brain tumors. *FEBS Lett* 2015; 589: 1588-1597 [PMID: 25957771 DOI: 10.1016/j.febslet.2015.04.058]
- 31 Friedman E, Gold LI, Klimstra D, Zeng ZS, Winawer S, Cohen A. High levels of transforming growth factor beta 1 correlate with disease progression in human colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 549-554 [PMID: 7549813]
- 32 Sun G, Cao D, Sun Z, Zhou K, Wang Y, Liu H. TGF- β promotes colorectal cancer cell growth in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 715-719 [PMID: 23178467]
- 33 张伟. TGF- β /Activin信号通路在干细胞定向分化过程中的作用. 济南: 山东师范大学, 2007: 1-63
- 34 Yuan F, Zhou W, Zou C, Zhang Z, Hu H, Dai Z, Zhang Y. Expression of Oct4 in HCC and modulation to wnt/ β -catenin and TGF- β signal pathways. *Mol Cell Biochem* 2010; 343: 155-162 [PMID: 20549546 DOI: 10.1007/s11010-010-0509-3]
- 35 Tai CI, Schulze EN, Ying QL. Stat3 signaling regulates embryonic stem cell fate in a dose-dependent manner. *Biol Open* 2014; 3: 958-965 [PMID: 25238758 DOI: 10.1242/bio.20149514]
- 36 Guo Y, Mantel C, Hromas RA, Broxmeyer HE. Oct-4 is critical for survival/antiapoptosis of murine embryonic stem cells subjected to stress: effects associated with Stat3/survivin. *Stem Cells* 2008; 26: 30-34 [PMID: 17932422 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0401]
- 37 Do DV, Ueda J, Messerschmidt DM, Lorthongpanich C, Zhou Y, Feng B, Guo G, Lin PJ, Hossain MZ, Zhang W, Moh A, Wu Q, Robson P, Ng HH, Poellinger L, Knowles BB, Solter D, Fu XY. A genetic and developmental pathway from STAT3 to the OCT4-NANOG circuit is essential for maintenance of ICM lineages in vivo. *Genes Dev* 2013; 27: 1378-1390 [PMID: 23788624 DOI: 10.1101/gad.221176.113]
- 38 Glienke W, Hausmann E, Bergmann L. Downregulation of STAT3 signaling induces apoptosis but also promotes anti-apoptotic gene expression in human pancreatic cancer cell lines. *Tumour Biol* 2011; 32: 493-500 [PMID: 21174186 DOI: 10.1007/s13277-010-0143-4]
- 39 Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809 [PMID: 19851315 DOI: 10.1038/nrc2734]
- 40 Zhang J, Lu Y, Yue X, Li H, Luo X, Wang Y, Wang K, Wan J. MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3. *PLoS One* 2013; 8: e70300 [PMID: 23940556 DOI: 10.1371/journal.pone.0070300]
- 41 Zhang HF, Lai R. STAT3 in Cancer-Friend or Foe? *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1408-1440 [PMID: 24995504 DOI: 10.3390/cancers6031408]
- 42 de Jong PR, Mo JH, Harris AR, Lee J, Raz E. STAT3: An Anti-Invasive Factor in Colorectal Cancer? *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1394-1407 [PMID: 24995503 DOI: 10.3390/cancers6031394]
- 43 Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Ioue Y, Miki C, Kusunoki M. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3488-3498 [PMID: 19657699 DOI: 10.1245/s10434-009-0617-z]
- 44 Tsai LL, Hu FW, Lee SS, Yu CH, Yu CC, Chang YC. Oct4 mediates tumor initiating properties in oral squamous cell carcinomas through the regulation of epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2014; 9: e87207 [PMID: 24475251 DOI: 10.1371/journal.pone.0087207]
- 45 Liu L, Zhang J, Fang C, Zhang Z, Feng Y, Xi X. OCT4 mediates FSH-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion through the ERK1/2 signaling pathway in epithelial ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 525-532 [PMID: 25911324 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.061]
- 46 Yin X, Zhang BH, Zheng SS, Gao DM, Qiu SJ, Wu WZ, Ren ZG. Coexpression of gene Oct4 and Nanog initiates stem cell characteristics in hepatocellular carcinoma and promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of Stat3/Snail signaling. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 23 [PMID: 25879771 DOI: 10.1186/s13045-015-0119-3]
- 47 Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 1-6 [PMID: 10637601 DOI: 10.1016/S0968-0004(99)01493-0]
- 48 Chang CJ, Chien Y, Lu KH, Chang SC, Chou YC, Huang CS, Chang CH, Chen KH, Chang YL, Tseng LM, Song WS, Wang JJ, Lin JK, Huang PI, Lan YT. Oct4-related cytokine effects regulate tumorigenic properties of colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 245-251 [PMID: 22037460 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.024]
- 49 Giannios J. Tumourigenic effect of vinorelbine on chemoresistant cancer stem cell renewal in colorectal cancer (CRC) and on metastasis. *Gut* 2011; 60: A111 [DOI: 10.1136/gut.2011.239301.233]
- 50 Yang D, Wang H, Zhang J, Li C, Lu Z, Liu J, Lin C, Li G, Qian H. In vitro characterization of stem cell-like properties of drug-resistant colon cancer subline. *Oncol Res* 2013; 21: 51-57 [PMID: 24330852 DOI: 10.3727/096504013X13793555706768]
- 51 Linn DE, Yang X, Sun F, Xie Y, Chen H, Jiang R, Chen H, Chumsri S, Burger AM, Qiu Y. A Role for OCT4 in Tumor Initiation of Drug-Resistant Prostate Cancer Cells. *Genes Cancer* 2010; 1: 908-916 [PMID: 21779471 DOI: 10.1177/1947601910388271]
- 52 Jia Q, Zhang X, Deng T, Gao J. Positive correlation of Oct4 and ABCG2 to chemotherapeutic resistance in CD90(+)CD133(+) liver cancer stem cells. *Cell Reprogram* 2013; 15: 143-150 [PMID: 23438193]
- 53 Zhou H, Hu Y, Wang WP, Mao Y, Zhu JJ, Zhou B, Sun J, Zhang XG. Expression of Oct4 is

同行评价

作者对Oct4进行了较全面的阐述,并探讨了其与结肠癌发生发展的关系,内容新颖,层次较清晰,值得同行参考。

- significantly associated with the development and prognosis of colorectal cancer. *Oncology Letters* 2015; 10: 691-696
- 54 Ong CW, Chong PY, McArt DG, Chan JY, Tan HT, Kumar AP, Chung MC, Clément MV, Soong R, Van Schaeybroeck S, Waugh

DJ, Johnston PG, Dunne PD, Salto-Tellez M. The prognostic value of the stem-like group in colorectal cancer using a panel of immunohistochemistry markers. *Oncotarget* 2015; 6: 12763-12773 [PMID: 25906747 DOI: 10.18632/oncotarget.3497]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology, WJG*).(郭鹏)