

Oct4基因在消化系肿瘤中的研究进展

黎江, 文坤明, 曾庆良

黎江, 文坤明, 曾庆良, 遵义医学院附属医院胃肠外科 贵州省遵义市 563000

黎江, 遵义医学院附属医院胃肠外科研究生, 住院医师, 主要从事大肠癌的诊断及治疗研究.

贵州省科学技术基金资助项目, No. 黔科合J字[2012]2365

国家自然科学基金资助项目, No. 81260369

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析及撰写由黎江完成; 文坤明协助; 曾庆良指导及审核.

通讯作者: 曾庆良, 教授, 563000, 贵州省遵义市汇川区大连路海鸿小区, 遵义医学院附属医院胃肠外科.

zengql200611@yahoo.com

收稿日期: 2013-07-10 修回日期: 2013-07-24

接受日期: 2013-08-29 在线出版日期: 2013-10-08

Role of Oct4 in gastrointestinal tumors

Jiang Li, Kun-Ming Wen, Qing-Liang Zeng

Jiang Li, Kun-Ming Wen, Qing-Liang Zeng, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Foundation of Guizhou Province, No. Qian He J Zi [2012]2365; National Natural Science Foundation of China, No. 81260369

Correspondence to: Qing-Liang Zeng, Professor, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Haihong Community, Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. zengql200611@yahoo.com

Received: 2013-07-10 Revised: 2013-07-24

Accepted: 2013-08-29 Published online: 2013-10-08

Abstract

Octamer-binding transcription factor 4 (Oct4), a member of the POU transcription factor family, is one of the most important transcription factors for maintaining pluripotent and self-renewing state of stem cells. Oct4 is expressed not only in embryonic stem cells, germ cells and germ cell tumors but also in a variety of somatic cells of malignant tumors. The expression of Oct4 is closely related to the development and prognosis of malignant tumors. Therefore, detection of Oct4 expression has great significance in the diagnosis and treatment of tumors. This article provides a brief review of the role of Oct4 in gastrointestinal tumors.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Oct4; Gastrointestinal tumors; Diagnosis; Treatment; Prognosis

Li J, Wen KM, Zeng QL. Role of Oct4 in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(28): 2969-2974
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2969.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i28.2969>

摘要

八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcriptionfactor 4, Oct4)基因是POU转录因子家族中的一员, 是维持干细胞多潜能性和自我更新的最重要转录因子之一. Oct4不仅在胚胎干细胞和生殖细胞及其肿瘤中有表达, 且在多种体细胞恶性肿瘤中也均有表达现象, 与恶性肿瘤患者的发生发展及临床预后存在密切的关系, 对肿瘤的诊断及治疗有着深远的影响. 本文就Oct4在消化系肿瘤中的作用及机制方面的研究给予综述.

© 2013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; 消化系肿瘤; 诊断; 治疗; 预后

核心提示: 研究表明八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcriptionfactor 4, Oct4)参与了消化系肿瘤的发生发展及耐药, 影响患者预后及生存, 而Oct4是干细胞中最重要的转录因子, 因此推测Oct4可能通过WNT/ β -catenin、TCL1-AKT-ABCG2、STAT3/Survivin通路影响肿瘤干细胞的活性发挥作用, 从而可能成为肿瘤的诊断治疗的新靶点.

黎江, 文坤明, 曾庆良. Oct4基因在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(28): 2969-2974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2969.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i28.2969>

0 引言

消化系肿瘤的发病率及死亡率在国内外肿瘤病例中居高不下, 已成为人类肿瘤患者的头号杀手. 近期研究显示肿瘤的发生发展与肿瘤干细

■背景资料

八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcriptionfactor 4, Oct4)是干细胞中最重要的转录因子之一, 对干细胞的增殖、凋亡起着重要的调节作用, 大量研究显示Oct4在消化系肿瘤中普遍高表达, 参与肿瘤的发生发展、化疗抵抗以及影响患者预后及生存, 其机制可能是参与肿瘤干细胞的调节而发挥作用.

■同行评议者

王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■研究前沿

当前研究重点是明确Oct4与肿瘤干细胞的关系,在肿瘤的发生发展、耐药性等方面中的主要调节机制,为消化系统肿瘤的诊断及治疗提供新的靶点。

细胞有关,通过抑制肿瘤干细胞的生长可减少肿瘤的发生,提高病人的生存率,因此干细胞相关基因在肿瘤的研究中一直是个热门话题。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,该基因也称为*Oct3/4*、*POU5F1*、*OTF3*、*OTF4*,其编码基因*POU5F1*位于6号染色体短臂6p21.33区^[1]。*Oct4*基因通过与启动子区的八聚体基序(结构为ATTTGCAT序列)特异性结合调控基因表达,是胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)维持自我更新及分化潜能的最重要的转录因子^[2],也是胚胎干细胞的标志物^[3]。近年,随着对Oct4的不断深入研究,科研重点也从ESC向肿瘤活体组织及肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)逐渐延伸。通过PCR和免疫组织化学研究对比肿瘤及正常组织发现,Oct4不仅在胚胎细胞、生殖细胞及其肿瘤中高表达^[4,5],而且近年研究^[6-12]显示Oct4普遍在消化系肿瘤中有表达,且癌组织中的表达明显高于癌旁及正常组织($P<0.05$)。此外,肿瘤细胞中异位表达的Oct4结果是细胞去分化和增强如肿瘤耐药性、致瘤性以及类似干细胞性质的球体细胞形成^[13,14],增加了肿瘤复发及治疗难度,严重威胁肿瘤患者的生存及生活质量^[15,16]。本文就Oct4在消化系恶性肿瘤中的功能及可能机制作一综述。

1 Oct4在消化系肿瘤中发挥的作用

研究表明Oct4不仅参与肿瘤的发生发展,且在肿瘤的化疗抵抗性方面发挥着重要的作用,进而影响患者的预后及生存。具体原因可能与Oct4在肿瘤干细胞(CSCs)中不可取代的地位有密切的关系。以下为Oct4在消化系肿瘤中的相关功能。

1.1 参与肿瘤的发生 肿瘤的发生是一个多因素、多步骤的过程,其中*K-ras*基因突变是多种肿瘤发生早期的一个标志基因^[16],在Oct4及Nanog表达阳性的仓鼠胰腺癌模型中,通过基因芯片分析发现*K-ras*基因的突变发生于Oct4表达之后^[12],利用免疫组织化学检测发现Oct4只在少部分的胰岛细胞的胞质中表达,而在早期胰腺癌细胞核中均有所表达,且两者具有统计学意义^[17],从体外胰腺癌模型中可以推断Oct4和Nanog等同源性转录因子在胰腺癌致癌作用的早期阶段发挥着重要的作用。从胃炎到化生再到胃癌的多步骤致癌模型中,Oct4的表达随着组织恶化的各阶段逐渐提高($P<0.05$),因此推测Oct4参与胃癌的恶性形成过程^[18]。

1.2 参与肿瘤的浸润、转移 越来越多的研究表明,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与上皮细胞恶性肿瘤的浸润、转移关系密切,特别是在胃肠道肿瘤中更加显著^[19],其主要表现为上皮细胞表型发生改变,转变为间充质细胞,而后者具有较高的迁移、侵袭和降解细胞外基质能力,从而使细胞发生侵袭、转移。Dai等^[20]通过Oct4-shRNA-LV下调大肠癌Oct4的表达后,发现能诱导EMT特征性细胞的形态及其标志基因表达的下调,在体外减慢了癌细胞的运动、侵袭性,在体内降低了肝脏移植率,且他们发现Oct4在伴有肝转移的大肠癌患者中比未伴肝转移的患者明显高表达,因此推测大肠癌细胞的侵袭、转移可能是通过Oct4调节EMT而发挥作用,Oct4可作为预测大肠癌患者是否有肝转移危险性的标志。另有统计分析表明,Oct4也参与了肝癌^[21]、食管癌^[22]、胰腺癌^[23]的浸润转移。但Chen等^[6]在胃癌术后组织中发现,Oct4的表达与胃癌患者肿瘤侵入深度或是否出现淋巴结转移无统计学意义,因此Oct4是否参与消化系肿瘤的浸润、转移还有待进一步的研究。

1.3 参与耐药 Zhang等^[24]通过普通食管癌细胞培育出悬浮肿瘤细胞球,对比普通贴壁肿瘤细胞发现前者Oct4明显高表达的同时对顺铂具有更高的耐药性,进一步研究显示球体细胞中耐药基因(*ABCG2*、*MDR1*)过表达,推测Oct4与耐药基因及肿瘤的耐药呈正相关性,Oct4参与肿瘤耐药研究在胰腺癌的中也有类似报道^[25]。另外,有学者^[26]通过化疗药物从低浓度到高浓度过程构建肝癌耐药细胞株,发现此耐药细胞与肝癌细胞相比,Oct4和*ABCG2*呈过表达状态,且两者具有统计学意义,因此推测Oct4参与*ABCG2*的调节使肝癌耐药,从而影响肿瘤化疗效果。在对肝癌以外消化系肿瘤的统计学分析发现,Oct4可作为大肠癌对化疗敏感性的相关检测因子^[27],可为临床治疗提供治疗前疗效参考。

1.4 影响患者预后及生存率 有学者在对食管癌患者术后标本进行检测时发现Oct4在癌组织中有不同程度的表达,通过与患者预后进行统计分析显示Oct4基因的表达水平与患者不良预后有关($P<0.05$)^[11],且可作为临床患者生存时间的单独预测因子^[28]。Saigusa等^[29]研究发现CD133、Oct4和SOX2的表达水平不仅可以作为直肠癌患者手术预后的标准,还可对直肠癌远处复发、转移有警示的价值。另有研究^[7]证实Oct4在肝癌患者中的阳性表达可能是组织的低分化

和肿瘤复发的原因, 从而影响患者预后, Oct4与Nanog可作为术后复发的单独预测因子^[21]. 通过Kaplan-Meier法生存曲线研究分析得出Oct4中重要的一个亚型Oct4A表达阳性的肝癌患者总体生存率较低^[30]. 以上研究表明Oct4能影响消化系统肿瘤患者的预后及生存率.

1.5 维持肿瘤干细胞存活 CSCs是肿瘤细胞中具有自我更新、多分化潜能等干细胞特性的一小部分细胞, 参与肿瘤的发生及发展, 促进肿瘤的生长, 增强肿瘤的耐药能力, 影响肿瘤患者的生存及预后^[31,32]. 将少量CSCs接种免疫缺陷小鼠可形成明显的瘤体, 而普通肿瘤细胞却基本不能形成肿瘤^[33]. Oct4是干细胞最重要的转录因子, 与干细胞功能和活性密切相关^[34], 因此Oct4与肿瘤干细胞生物学功能的关系近年备受研究者青睐. 有学者^[9]在富集CSCs的大肠癌耐药细胞中发现Oct4普遍高表达, 通过干扰Oct4的表达后, 结果发现肿瘤细胞的凋亡增加, 干细胞标志物CD44、CD133减少, 将Oct4干扰后富集CSCs的大肠癌耐药细胞与相同数量的未处理大肠癌耐药细胞接种NOD/SCID小鼠, 发现后者成瘤率比实验组高, 且瘤体的体积较后者大($P<0.05$). 推测Oct4可能通过维持CSCs活性、控制其转录, 从而参与消化系统肿瘤的发生发展、降低治疗效果、影响患者预后生存.

2 Oct4在消化系统肿瘤中的信号通路

2.1 WNT/ β -catenin及TGF- β 信号通路 经典WNT信号通路是由于WNT信号进入细胞内后, 将信号传递给Gsh, 活化的Gsh抑制Axin、APC和GSK-3 β 复合物的活性, 使 β -catenin不能被GSK-3 β 磷酸化, 在胞质中积聚, 并移向核内, 然后与TCF/LEF转录因子结合, 激活TCF转录活性, 调节靶基因的表达^[35]. 该通路在正常情况下呈关闭状态, 当WNT通路激活后, 细胞会发生异常的增殖、分化, 最终导致肿瘤的形成. 有学者在消化系统肿瘤以外研究中曾报道Oct4与WNT/ β -catenin存在调控关系^[4,36]. Yuan等^[37]在肝癌组织及细胞系中研究发现Oct4与WNT/ β -catenin及TGF- β 信号通路相关基因的表达存在密切的关联, 通过下调Oct4的表达后, TGF- β 家族(ELF, Smad3, Smad4)和WNT/ β -catenin家族(WNT10b、 β -catenin)的表达降低, 而TCF3却上升, 抑制TCF3后Oct4和TGF- β 家族表达增加, 因此, Oct4可能在TGF- β 与WNT/ β -catenin信号通路中起到调节作用. Dai等^[20]发现Oct4表达抑制后的大肠

癌细胞WNT通路活性降低, 认为Oct4可能在该信号通路中扮演开关的角色. 但Kitisin^[38]研究发现在Oct4阳性的肝癌组织中TGF- β R2、ELF阴性, 推测Oct4阳性而TGF- β 信号缺失的癌细胞可能是肝癌发生的癌祖细胞. 因此, Oct4与WNT/ β 及TGF- β 信号通路是正调节还是负调节关系, 在体内外研究中还存在一定的争议, 有待进一步研究阐明.

2.2 Oct4-TCL1-AKT和Oct4-TCL1-AKT-ABCG2途径 研究发现Oct4共转录能调节T细胞白血病/淋巴瘤1A, 进一步激活AKT信号通路从而调节胚胎干细胞的增殖^[39], 另Oct4-TCL1-AKT可通过阻止干细胞样肿瘤细胞的凋亡影响其生存^[40], 且AKT信号通路也可通过ABCG2的调控和定位调节部分肿瘤侧群细胞^[41], 将化疗药物及毒素通过主动及胞吐作用排出胞外, 避免药物及毒素对细胞的伤害, 从而产生耐药性. 有学者在肝癌细胞中发现过表达的Oct4能诱导激活TCL1, 进而诱导AKT的活性增加, 因此推测Oct4可能通过Oct4-TCL1-AKT途径在癌细胞的耐药中发挥作用, 进一步研究发现在肿瘤耐药细胞及Oct4过表达的细胞中ABCG2表达明显高于对照组($P<0.05$), 且Oct4的上调与AKT和ABCG2的增高有显著相关性, 抑制Oct4和ABCG2后可增加肿瘤细胞对药物的敏感性, 而且抑制Oct4后ABCG2有不同程度的下调, 总之认为Oct4与ABCG2存在密切的关系. 另外, 通过添加PI3K/AKT通路抑制剂LY294002后发现, 不但AKT活性降低, 而且ABCG2的表达水平也下调, 推测Oct4也可能通过Oct4-TCL1-AKT-ABCG2或者联合Oct4-TCL1-AKT途径在肝癌的生存及耐药性中扮演调节的作用^[42].

2.3 STAT3/Survivin通路 信号传导与转录激活因子-3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT3)已被证实是肿瘤的生存与凋亡以及ESC存活的调节器^[43]. STAT3在肿瘤的形成中起着非常重要的角色, 例如STAT3的构成赋予一些恶性肿瘤抵抗化疗药物诱导凋亡的作用. 通过抑制STAT3的表达后, 可以增强肝癌、胰腺癌、胃癌等对化疗药物的敏感性^[44-46]. 另有报道STAT3在干细胞样大肠癌细胞中具有维持细胞生存和肿瘤形成的能力^[47]. 而Survivin通过IL-4(interleukin-4)信号途径维持大肠癌干细胞抗凋亡作用^[48]. Wen等^[9]使用奥沙利铂在大肠癌细胞中建立其耐药细胞, 发现Oct4过表达的同时STAT3和Survivin也明显表达, 通过Oct4-shRNA-

■相关报道

近几年, Oct4在干细胞和肿瘤组织的研究较多, 但在消化系统肿瘤干细胞的研究还很局限, 在其信号传导通路研究方面更是凤毛麟角.

■创新盘点

本综述主要介绍了Oct4在消化系统肿瘤中的功能、与消化系统肿瘤干细胞的大概关系及其可能机制,对临床及实验工作都有较大参考价值。

LV沉默Oct4表达后发现细胞凋亡增加, STAT3、P-STAT3及Survivin下调, 因此推测Oct4参与大肠癌的耐药性可能与STAT3/Survivin信号途径有关。

3 结论

在消化系统肿瘤中研究发现, Oct4与肿瘤的发生发展、侵袭转移及预后复发都有密切的关系, 通过抑制Oct4表达后肿瘤的恶性性质得到一定的控制, 可能是通过WNT/ β -catenin、TCL1-AKT-ABCG2、STAT3/Survivin通路影响肿瘤干细胞的活性发挥作用, 为今后肿瘤的治疗研究提供了一定实验及理论基础。由于消化系统肿瘤类型多样且各部位肿瘤的研究大多以细胞实验为主, 而细胞的研究涉及个人操作及实验室条件等较多影响因素, 以及因细胞中假基因转录和DNA污染的存在使Oct4假阳性率明显增高^[49,50], 这使得该基因在决定肿瘤恶性性质的解释变得复杂多样。因此, Oct4在消化系统肿瘤的临床应用中还不具备诊断及治疗指标的价值, 尚需更深层次的研究。另外, Oct4在肿瘤中的调控作用呈一个庞大的网络体系, 其在肿瘤恶性程度中发挥主要作用的主要通路还前途未卜, 且其各条通路是否相互影响需更深入的研究。最后, 根据其不同剪切体表达部位、功能以及信号途径的不同, 其在消化系统肿瘤的发生、发展以及治疗的相关性也有待进一步的研究, 为甄选出可靠的临床筛查、诊断及治疗的靶向分子标志和肿瘤的研究提供新的思路及理论。

4 参考文献

- 1 Cauffman G, Liebaers I, Van Steirteghem A, Van de Velde H. POU5F1 isoforms show different expression patterns in human embryonic stem cells and preimplantation embryos. *Stem Cells* 2006; 24: 2685-2691 [PMID: 16916925 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0611]
- 2 Boyer LA, Lee TI, Cole MF, Johnstone SE, Levine SS, Zucker JP, Guenther MG, Kumar RM, Murray HL, Jenner RG, Gifford DK, Melton DA, Jaenisch R, Young RA. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 2005; 122: 947-956 [PMID: 16153702 DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.020]
- 3 Kang J, Shakya A, Tantin D. Stem cells, stress, metabolism and cancer: a drama in two Octs. *Trends Biochem Sci* 2009; 34: 491-499 [PMID: 19733480 DOI: 10.1016/j.tibs.2009.06.003]
- 4 Ezech UI, Turek PJ, Reijo RA, Clark AT. Human embryonic stem cell genes OCT4, NANOG, STELLAR, and GDF3 are expressed in both seminoma and breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2255-2265 [PMID: 16228988 DOI: 10.1002/cncr.21432]
- 5 Sheikine Y, Genega E, Melamed J, Lee P, Reuter VE, Ye H. Molecular genetics of testicular germ cell tumors. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 153-167 [PMID: 22432056]
- 6 Chen Z, Xu WR, Qian H, Zhu W, Bu XF, Wang S, Yan YM, Mao F, Gu HB, Cao HL, Xu XJ. Oct4, a novel marker for human gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99: 414-419 [PMID: 19347886 DOI: 10.1002/jso.21270]
- 7 Dong Z, Zeng Q, Luo H, Zou J, Cao C, Liang J, Wu D, Liu L. Increased expression of OCT4 is associated with low differentiation and tumor recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 2012; 208: 527-533 [PMID: 22824146 DOI: 10.1016/j.prp.2012.05.019]
- 8 Wang Q, He W, Lu C, Wang Z, Wang J, Giercksky KE, Nesland JM, Suo Z. Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2009; 29: 1233-1241 [PMID: 19414369]
- 9 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]
- 10 Gazouli M, Roubelakis MG, Theodoropoulos GE, Papailiou J, Vaipoulou A, Pappa KL, Nikiteas N, Anagnostou NP. OCT4 spliced variant OCT4B1 is expressed in human colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2012; 51: 165-173 [PMID: 21480394 DOI: 10.1002/mc.20773]
- 11 He W, Li K, Wang F, Qin YR, Fan QX. Expression of OCT4 in human esophageal squamous cell carcinoma is significantly associated with poorer prognosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 712-719 [PMID: 22363145 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.712]
- 12 Wen J, Park JY, Park KH, Chung HW, Bang S, Park SW, Song SY. Oct4 and Nanog expression is associated with early stages of pancreatic carcinogenesis. *Pancreas* 2010; 39: 622-626 [PMID: 20173672 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c75f5e]
- 13 Eckardt S, Leu NA, Kurosaka S, McLaughlin KJ. Differential reprogramming of somatic cell nuclei after transfer into mouse cleavage stage blastomeres. *Reproduction* 2005; 129: 547-556 [PMID: 15855618 DOI: 10.1530/rep.1.00673]
- 14 Santagata S, Ligon KL, Hornick JL. Embryonic stem cell transcription factor signatures in the diagnosis of primary and metastatic germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 836-845 [PMID: 17527070 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802e708a]
- 15 Ge N, Lin HX, Xiao XS, Guo L, Xu HM, Wang X, Jin T, Cai XY, Liang Y, Hu WH, Kang T. Prognostic significance of Oct4 and Sox2 expression in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2010; 8: 94 [PMID: 20937145 DOI: 10.1186/1479-5876-8-94]
- 16 Taketomi A, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y. A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2013; 43: 289-292 [PMID: 23266750 DOI: 10.1007/s00595-012-0462-8]
- 17 Iki K, Pour PM. Expression of Oct4, a stem cell marker, in the hamster pancreatic cancer model. *Pancreatol* 2006; 6: 406-413 [PMID: 16809941 DOI: 10.1007/s00595-012-0462-8]

- 10.1159/000094317]
- 18 Von Tigerstrom RG, Manchak JM. Isolation and characterization of two alkaline ribonucleases from calf serum. *Biochim Biophys Acta* 1976; 418: 184-194 [PMID: 2292 DOI: 10.3892/ijo.2012.1608]
- 19 Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981 [PMID: 16567498 DOI: 10.1083/jcb.200601018]
- 20 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]
- 21 Yin X, Li YW, Zhang BH, Ren ZG, Qiu SJ, Yi Y, Fan J. Coexpression of stemness factors Oct4 and Nanog predict liver resection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2877-2887 [PMID: 22461131 DOI: 10.1245/s10434-012-2314-6]
- 22 Zhou X, Huang GR, Hu P. Over-expression of Oct4 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cells* 2011; 32: 39-45 [PMID: 21547540 DOI: 10.1007/s10059-011-2315-5]
- 23 Quint K, Tonigold M, Di Fazio P, Montalbano R, Lingelbach S, Rückert F, Alinger B, Ocker M, Neureiter D. Pancreatic cancer cells surviving gemcitabine treatment express markers of stem cell differentiation and epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2012; 41: 2093-2102 [PMID: 23026911]
- 24 Zhang G, Ma L, Xie YK, Miao XB, Jin C. Esophageal cancer tumorspheres involve cancer stem-like populations with elevated aldehyde dehydrogenase enzymatic activity. *Mol Med Rep* 2012; 6: 519-524 [PMID: 22684859]
- 25 Wang D, Zhu H, Zhu Y, Liu Y, Shen H, Yin R, Zhang Z, Su Z. CD133(+)/CD44(+)/Oct4(+)/Nestin(+) stem-like cells isolated from Panc-1 cell line may contribute to multi-resistance and metastasis of pancreatic cancer. *Acta Histochem* 2013; 115: 349-356 [PMID: 23036582 DOI: 10.1016/j.acthis.2012.09.007]
- 26 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 DOI: 10.1089/cell.2012.0048]
- 27 Padín-Iruegas ME, Herranz-Carnero M, Aguillosada S, Brozos-Vazquez E, Anido-Herranz U, Antunez-Lopez JR, Ruibal-Morell A, López-López R. Prognostic value of changes in the expression of stem cell markers in the peripheral blood of patients with colon cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 2467-2472 [PMID: 23545848 DOI: 10.3892/or.2013.2368]
- 28 Li C, Yan Y, Ji W, Bao L, Qian H, Chen L, Wu M, Chen H, Li Z, Su C. OCT4 positively regulates Survivin expression to promote cancer cell proliferation and leads to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e49693 [PMID: 23185410 DOI: 10.1371/journal.pone.0049693]
- 29 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]
- 30 Huang PZ, Lu CL, Li BK, Hong J, Huang L, Wang L, Zhang Y, Yuan YF. [OCT4 expression in hepatocellular carcinoma and its clinical significance]. *Chin J Cancer* 2010; 29: 111-116 [PMID: 20038322]
- 31 Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, Iglesias M, Céspedes MV, Rossell D, Sevilano M, Hernandez-Momblona X, da Silva-Diz V, Muñoz P, Clevers H, Sancho E, Mangués R, Batlle E. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 511-524 [PMID: 21419747 DOI: 10.1016/j.stem.2011.02.020]
- 32 Hsu W, Mohyeldin A, Shah SR, Gokaslan ZL, Quinones-Hinojosa A. Role of cancer stem cells in spine tumors: review of current literature. *Neurosurgery* 2012; 71: 117-125 [PMID: 22418583 DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182532e71]
- 33 Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, Tripodo C, Russo A, Gulotta G, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 389-402 [PMID: 18371377 DOI: 10.1016/j.stem.2007.08.001]
- 34 Chen YC, Hsu HS, Chen YW, Tsai TH, How CK, Wang CY, Hung SC, Chang YL, Tsai ML, Lee YY, Ku HH, Chiou SH. Oct-4 expression maintained cancer stem-like properties in lung cancer-derived CD133-positive cells. *PLoS One* 2008; 3: e2637 [PMID: 18612434 DOI: 10.1371/journal.pone.0002637]
- 35 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]
- 36 Davidson KC, Adams AM, Goodson JM, McDonald CE, Potter JC, Berndt JD, Biechele TL, Taylor RJ, Moon RT. Wnt/ β -catenin signaling promotes differentiation, not self-renewal, of human embryonic stem cells and is repressed by Oct4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 4485-4490 [PMID: 22392999 DOI: 10.1073/pnas.1118777109]
- 37 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]
- 38 Kitisin K, Ganesan N, Tang Y, Jogunoori W, Volpe EA, Kim SS, Katuri V, Kallakury B, Pishvaian M, Albanese C, Mendelson J, Zasloff M, Rashid A, Fishbein T, Evans SR, Sidawy A, Reddy EP, Mishra B, Johnson LB, Shetty K, Mishra L. Disruption of transforming growth factor-beta signaling through beta-spectrin ELF leads to hepatocellular cancer through cyclin D1 activation. *Oncogene* 2007; 26: 7103-7110 [PMID: 17546056 DOI: 10.1038/sj.onc.1210513]
- 39 Matoba R, Niwa H, Masui S, Ohtsuka S, Carter MG, Sharov AA, Ko MS. Dissecting Oct3/4-regulated gene networks in embryonic stem cells by expression profiling. *PLoS One* 2006; 1: e26 [PMID: 17183653 DOI: 10.1371/journal.pone.0000026]
- 40 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]
- 41 Mogi M, Yang J, Lambert JF, Colvin GA, Shiojima I, Skurk C, Summer R, Fine A, Quesenberry PJ, Walsh K. Akt signaling regulates side population cell phenotype via Bcrp1 translocation. *J Biol Chem* 2003;

■应用要点

Oct4是近期消化系统肿瘤及其干细胞研究的一个热点,明确Oct4在消化系统肿瘤中的作用及机制后,将为消化系统肿瘤的治疗及进一步研究提供新的靶点。

■同行评价

本文对*Oct4*基因在消化系肿瘤中的研究进展进行了综述,具有一定指导意义。

- 278: 39068-39075 [PMID: 12851395 DOI: 10.1074/jbc.M306362200]
- 42 Wang XQ, Ongkeko WM, Chen L, Yang ZF, Lu P, Chen KK, Lopez JP, Poon RT, Fan ST. Octamer 4 (Oct4) mediates chemotherapeutic drug resistance in liver cancer cells through a potential Oct4-AKT-ATP-binding cassette G2 pathway. *Hepatology* 2010; 52: 528-539 [PMID: 20683952 DOI: 10.1002/hep.23692]
- 43 Glienke W, Hausmann E, Bergmann L. Down-regulation 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]
- 44 Kim JH, Lee SC, Ro J, Kang HS, Kim HS, Yoon S. Jnk signaling pathway-mediated regulation of Stat3 activation is linked to the development of doxorubicin resistance in cancer cell lines. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 373-380 [PMID: 19766599 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.09.008]
- 45 Huang S, Chen M, Shen Y, Shen W, Guo H, Gao Q, Zou X. Inhibition of activated Stat3 reverses drug resistance to chemotherapeutic agents in gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2012; 315: 198-205 [PMID: 22104727 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.011]
- 46 Nagaraj NS, Washington MK, Merchant NB. Combined blockade of Src kinase and epidermal growth factor receptor with gemcitabine overcomes STAT3-mediated resistance of inhibition of pancreatic tumor growth. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 483-493 [PMID: 21266529 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1670]
- 47 Lin L, Fuchs J, Li C, Olson V, Bekaii-Saab T, Lin J. STAT3 signaling pathway is necessary for cell survival and tumorsphere forming capacity in ALDH/CD133 stem cell-like human colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 416: 246-251 [PMID: 22074823 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.112]
- 48 Di Stefano AB, Iovino F, Lombardo Y, Eterno V, Höger T, Dieli F, Stassi G, Todaro M. Survivin is regulated by interleukin-4 in colon cancer stem cells. *J Cell Physiol* 2010; 225: 555-561 [PMID: 20506498 DOI: 10.1002/jcp.22238]
- 49 Liedtke S, Enczmann J, Waclawczyk S, Wernet P, Kögler G. Oct4 and its pseudogenes confuse stem cell research. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 364-366 [PMID: 18371374 DOI: 10.1016/j.stem.2007.09.003]
- 50 Lengner CJ, Welstead GG, Jaenisch R. The pluripotency regulator Oct4: a role in somatic stem cells? *Cell Cycle* 2008; 7: 725-728 [PMID: 18239456 DOI: 10.4161/cc.7.6.5573]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

