

转录因子 SOX18 研究进展*

朱凡河 综述 石俊强[△] 审校

(济宁医学院基础学院;《济宁医学院学报》编辑部,济宁 272067)

摘要 性别决定区 Y 框 18[SRY (sex determining region Y)-box 18, SOX18] 是一种转录因子,属于 SRY 相关基因,常表达于生长中的脉管系统,参与血管、淋巴管发育过程,其基因突变或异常表达与许多体内肿瘤发生发展有关。

关键词 SOX18; 转录因子; 血管生成; 淋巴管生成; 肿瘤

中图分类号: Q75 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2016)08-280-04

Research progress of transcription factor SOX18

ZHU Fanhe, SHI Junqiang

(School of Basic Sciences, Jining Medical University;

Editorial Department of Journal of Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: SOX18, a member of the SOX gene family (SRY-like 3-hydroxy-3-methylglutaryl box gene), is a transcription factor expressed in the development of the vascular system, which is involved in the regulation of blood vessels and lymphatic vessels development. SOX18 gene mutation or abnormal expression is related to tumorigenesis.

Keywords: SOX18; Transcription factor; Angiogenesis; Lymphangiogenesis; Cancer

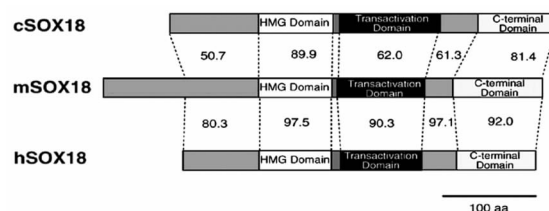
性别决定区 Y 框 18[SRY (sex determining region Y)-box 18, SOX18] 是 SOX 转录因子 F(SOX F) 亚家族的一员^[1-2], 在血管、淋巴管发育过程中发挥着十分重要的作用, 其基因突变或异常表达与肿瘤发生发展有关。SOX18 已成为目前研究的热点。本文对 SOX18 近几年的研究进展作一综述。

1 SOX18 分子生物学特征

1.1 SOX18 分子结构

Sox 基因家族具有一个 HMG-box 基序保守区, 且编码的蛋白质与 SRY 基因产物在该保守区具有 60 % 以上氨基酸序列相似性。Sox18 是 Sox F 亚家族的一员^[1-2], 人和小鼠的 Sox18 分别定位于 20 号染色体 (20q 22.44 cR) 和 2 号染色体上。鼠 SOX18 含有 468 氨基酸, 由 5 部分构成, 即 N-末端结构域、HMG 结构域、转录激活结构域、未知功能

结构域及 C-末端结构域。C-末端结构域在体外能与 5'-AACAAAG-3' 序列结合。HMG 结构域能使 SOX18 结合于目的 DNA 上。N-末端结构域功能目前还没有探明^[3]。见图 1。



注: cSOX18, 鸡 SOX18; m SOX18, 鼠 SOX18; hSOX18, 人 SOX18

图 1 SOX18 分子结构

1.2 生物学活性

Sox18 一般表达于新生血管的内皮细胞中, 参与血管生成, 另外 SOX18 可绑定到 Prox1 基因启动子的结合位点启动淋巴管内皮细胞 (lymphatic endothelial cells, LECs) 的生成^[4]。Sox18 基因的表达受 Norrin/Frizzled4 介导的 Wnt 信号通路调节, 而不受血管内皮生长因子 (vascular endothelial

* [基金项目] 济宁医学院青年基金项目 (编号: JYQ 2011 KM 018)

[△] [通信作者] 石俊强, E-mail: junqiang69@163.com

growth factor, VEGF) 调节^[5]。在内皮细胞内 TNF- α 可通过作用于 NF- κ B 下调 Sox18 的表达^[6]。

2 SOX18 的功能

2.1 SOX18 与血管生成

小鼠交配受精后 (days post coitum, dpc) 7.5 ~ 8.5d 的胚胎尿囊和卵黄囊血岛开始表达 Sox18, 8.5 dpc 发育中的心脏和背主动脉开始表达 Sox18, 14.5dpc 血管生成位点继续表达 Sox18。成年小鼠皮肤切除后可诱导血管生成及重塑, 而在新生血管的肉芽组织中可观察到 Sox18 的表达^[7]。然而, Sox18 在这些表达位点的表达时间限制在 2d 内。因此, Sox18 的表达与血管生成有关。Sox18 可与内皮细胞标志物、胎肝激酶-1 (fetal liver kinase 1, Flk-1)、IV 型胶原蛋白 (collagen-IV) 同时表达于胚胎新生血管中参与血管生成。Flk-1 基因敲除小鼠 Sox18 基因表达缺失可引起内皮细胞分化障碍, 血管生成受阻。Zhou 等^[5] 研究发现 SOX7、SOX17 和 SOX18 在血管发育、分化和稳态维持过程中发挥十分重要的作用。在鼠视网膜新生血管发育过程中, 联合敲除 Sox7、Sox17 和 Sox18 基因可导致致密毛细血管丛完全损失^[5]。Sox17 在血管发育过程中发挥重要的作用, Sox7、Sox18 在这个过程中所起的作用不如 Sox17 那么明显, 而在血管稳态维持过程中, Sox17 和 Sox18 发挥至关重要的作用^[5]。Duong 等^[8] 应用斑马鱼测定的 VEGF/VEGF 受体信号通路与 Sox1 转录因子之间的相互作用, 发现同时敲除 Sox18 和 VEGFD 基因可导致血管发育缺陷, 而单一敲除 Sox18 或 VEGFD 基因对血管发育影响不大, 进一步的研究发现 VEGFD 通过细胞外信号调节激酶 (ERK)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路调节内皮细胞内转录因子 SOX18 的浓度和活性。Hoeth 等^[9] 研究发现 Sox18 可调节基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase 7, MMP7) 的表达促进血管发育。

2.2 SOX18 与淋巴管生成

Klaus 等^[4] 研究发现 Prox1 基因启动子区域含有 SOX18 结合位点, 而 SOX18 绑定到 Prox1 基因启动子的结合位点对于 LECs 的生成至关重要。此外, Sox17 基因突变与人类原发性淋巴水肿相关。在 LECs 诱导生成的过程中, Sox18 不只表达于静脉内皮细胞, 还表达于动脉内皮细胞。与 Prox1 相比, Sox18 在淋巴管生成胚胎后期不再表

达, 表明 Sox18 可能对正在进行的 LECs 分化没有进一步的作用。目前, 关于调节 Sox18 表达的分子机制研究较少。Deng 等^[10] 研究发现小鼠 E9.5 期蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 B (PKB/AKT) 或其他激酶可以通过磷酸化腺苷酸核糖基化作用因子 1 (ADP-ribosylation factor 1, RAF1) 259 位点丝氨酸 (Ser259) 激活胞外信号调控激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), 随后 Sox18 和 Prox1 被激活, SOX18⁺/PROX1⁺ LECs 前体细胞从主静脉腹侧壁迁移到背侧壁, 在 E11.5 期 SOX18⁺/PROX1⁺ LECs 从主静脉背侧壁萌芽生成, 并在 E14.5 期形成初级淋巴囊。相对于小鼠, 斑马鱼 LECs 的分化生成过程有所不同。Cermenati 等^[11] 研究发现 Sox18 和血管内皮生长因子受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3) 基因突变可引起淋巴水肿, 进一步研究发现在斑马鱼淋巴发展的早期阶段 SOX18 和 VEGFC 协同作用促进 LECs 从主静脉背侧壁萌芽生成。SOX18 参与 LECs 生成具体过程见图 2。

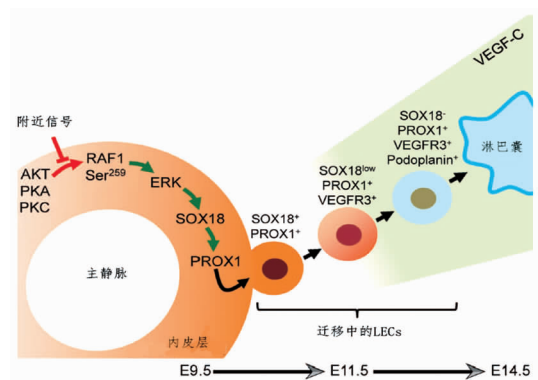


图 2 SOX18 参与 LECs 生成过程

2.3 SOX18 与骨髓间充质干细胞向内皮细胞的分化

Ikhapoh 等^[12] 研究发现 VEGF-165 作用于 VEGFR-2 可上调 Sox18 的表达, 促进骨髓间充质干细胞向内皮细胞的分化。目前 Sox18 促进骨髓间充质干细胞向内皮细胞的分化具体机制还不是太清楚, 有待于进一步研究。

3 SOX18 表达异常与疾病

3.1 毛发稀少-淋巴水肿-毛细血管扩张综合征 (Hypotrichosis-Lymphedema-Telangiectasia, HLT)

基因敲除 SOX18 结合位点或显性负性突变纯合子 Sox18 基因能引起 Prox1 基因表达缺失, 可导

致小鼠胚胎致死或组织水肿^[13]。而杂合子 Sox18 基因突变不能引起 Prox1 基因表达缺失,进一步研究发现杂合子 Sox18 基因突变后,SOX18 功能缺失,LECs 前体细胞内 SoxF 亚家族的 SOX7 和 SOX17 表达显著上调,启动 Prox1 基因重新表达^[13]。在人类,Sox18 基因突变可引起 HLT^[14-16],人类 Sox18 基因突变通常由显性负性作用引起。

3.2 肿瘤

SOX18 可表达于血管内皮细胞、正常皮肤表皮的基底层细胞、基底细胞癌以及鳞状细胞癌的癌细胞,但 SOX18 在基底细胞癌以及鳞状细胞癌的癌细胞中的表达显著高于在正常皮肤表皮的基底层细胞的表达,且 SOX18 在基底细胞癌中的表达高于在鳞癌细胞中的表达,说明 SOX18 可能在基底细胞癌、鳞状细胞癌的发生发展中发挥重要的作用^[17]。SOX18 在非小细胞肺癌的癌细胞的表达也明显上升,说明 SOX18 可能参与非小细胞肺癌的发展^[18]。SOX18 在癌细胞核以及胞浆中都有表达,且在癌细胞核较高的 SOX18 表达与癌症患者预后较差有关^[19]。基因敲除 Sox18 可抑制乳腺癌细胞的生长和侵袭^[20]。马丽莉等^[21]研究发现 SOX18 在胃腺癌中表达明显高于正常黏膜组织,且胃腺癌中 SOX18 的表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期有关,因此,SOX18 在胃腺癌中的高表达可能与胃癌的发生、发展和淋巴结转移密切相关。Duong 等^[22]研究发现基因敲除 Sox18 抑制肿瘤的淋巴管生成以及小鼠黑色素瘤癌细胞的转移,说明 SOX18 是介导肿瘤淋巴管生成和转移的关键步骤,因此,SOX18 可作为一个治疗癌症潜在靶点。

4 小结与展望

Sox18 是 Sox F 亚家族的一员,在血管生成、淋巴管生成过程中发挥着重要的作用,并且参与基底细胞癌、鳞状细胞癌、胃腺癌等恶性肿瘤的发生发展,因此,SOX18 可作为一个治疗癌症潜在靶点。目前,关于 SOX18 N-末端结构域功能目前还没有探明,Sox18 促进骨髓间充质干细胞向内皮细胞的分化具体机制还不是太清楚,有待于进一步研究。

参考文献:

[1] Jethon A, Pula B, Olbromski M, et al. Prognostic significance of SOX18 expression in non-small cell lung cancer

[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(1): 123-132. DOI: 10. 3892/ijo. 2014. 2698.

[2] 石俊强. 淋巴管生成与疾病[J]. 济宁医学院学报, 2015, 38(5): 349-355. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2015. 05. 013.

[3] Downes M, Koopman P. SOX18 and the transcriptional regulation of blood vessel development[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2001, 11(8): 318-324. DOI: 10. 1016/s1050-1738(01)00131-1.

[4] Klaus M, Prokoph N, Girbig M, et al. Structure and decoy-mediated inhibition of the SOX18/Prox1-DNA interaction[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(8): 3922-3935. DOI: 10. 1093/nar/gkw130.

[5] Zhou Y, Williams J, Smallwood P M, et al. Sox7, Sox17, and Sox18 Cooperatively Regulate Vascular Development in the Mouse Retina[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143650. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0143650.

[6] Basilio J, Hoeth M, Holper-Schichl YM, et al. TNF α -induced down-regulation of Sox18 in endothelial cells is dependent on NF- κ B[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 442(3-4): 221-226. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2013. 11. 030.

[7] Olsson JE, Kamachi Y, Penning S, et al. Sox18 expression in blood vessels and feather buds during chicken embryogenesis[J]. *Gene*, 2001, 271(2): 151-158. DOI: 10. 1016/s0378-1119(01)00505-4.

[8] Duong T, Koltowska K, Pichol-Thievent C, et al. VEGFD regulates blood vascular development by modulating SOX18 activity[J]. *Blood*, 2014, 123(7): 1102-1112. DOI: 10. 1182/blood-2013-04-495432.

[9] Hoeth M, Niederleithner H, Hofer-Warbinek R, et al. The transcription factor SOX18 regulates the expression of matrix metalloproteinase 7 and guidance molecules in human endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30982. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0030982.

[10] Deng Y, Simons M. Lymphatic fate determination: playing RAF with ERK[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(8): 1157-1158. DOI: 10. 4161/cc. 24491.

[11] Cermenati S, Moleri S, Neyt C, et al. Sox18 genetically interacts with VegfC to regulate lymphangiogenesis in zebrafish[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1238-1247. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 112. 300254.

[12] Ikhopoh I A, Pelham C J, Agrawal D K. Sry-type HMG box 18 contributes to the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to endothelial cells[J]. *Differentiation*, 2015, 89(3-4): 87-96. DOI: 10. 1016/j. diff. 2015. 03. 003.

(下转第 287 页)

- 5-year comparison[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2014, 48 (1): 52-60. DOI: 10. 1177/0004867413488221.
- [21] Patel MX, Bishara D, Jayakumar S, et al. Quality of prescribing for schizophrenia; evidence from a national audit in England and Wales[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(4): 499-509.
- [22] Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17(7): 1083-1093. DOI: 10. 1017/S1461145712000399.
- [23] Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(2).
- [24] Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality[J]. Br J Psychiatry, 2006, 188: 122-127. DOI: 10. 1192/bjp. 188. 2. 122.
- [25] Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(3): 656-663.
- [26] Sørensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, 23(8): 872-878. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2013. 04. 002.
- [27] Dome P, Teleki Z, Kotanyi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(2): 557-560. DOI: 10. 1016/j. pnbp. 2006. 10. 012.
- [28] Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(3): 437-439. DOI: 10. 1345/aph. 1a207.
- [29] Borlido C, Remington G, Graff-Guerrero A, et al. Switching from 2 antipsychotics to 1 antipsychotic in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(1): e14-e20. DOI: 10. 4088/JCP. 14m09321.
- [30] Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, et al. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(12): 1843-1848. DOI: 10. 1016/j. jpsy. 2013. 08. 024.

(收稿日期 2016-05-17)

(上接第 282 页)

- [13] Franois M, Caprini A, Hosking B, et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice[J]. Nature, 2008, 456(7222): 643-647. DOI: 10. 1038/nature07391.
- [14] Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(6): 1470-1478. DOI: 10. 1086/375614.
- [15] Wünnemann F, Kokta V, Leclerc S, et al. Aortic Dilatation Associated With a De Novo Mutation in the SOX18 Gene: Expanding the Clinical Spectrum of Hypotrichosis-Lymphedema-Telangiectasia Syndrome[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(1): 135-131. DOI: 10. 1016/j. cja. 2015. 04. 004.
- [16] Moalem S, Brouillard P, Kuypers D, et al. Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia-renal defect associated with a truncating mutation in the SOX18 gene[J]. Clin Genet, 2015, 87(4): 378-382. DOI: 10. 1111/cge. 12388.
- [17] Ornat M, Kobierzycki C, Grzegorzolka J, et al. SOX18 Expression in Non-melanoma Skin Cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36(5): 2379-2383.
- [18] Jethon A, Pula B, Olbromski M, et al. Prognostic significance of SOX18 expression in non-small cell lung cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 46(1): 123-132. DOI: 10. 3892/ijo. 2014. 2698.
- [19] Pula B, Kobierzycki C, Solinski D, et al. SOX18 expression predicts response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34(8): 4029-4037.
- [20] Zhang J, Ma Y, Wang S, et al. Suppression of SOX18 by siRNA inhibits cell growth and invasion of breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(6): 3721-3727. DOI: 10. 3892/or. 2016. 4746.
- [21] 马丽莉, 李建红, 王金胜, 等. SOX18 在胃腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2015, 23(3): 233-236.
- [22] Duong T, Proulx ST, Luciani P, et al. Genetic ablation of SOX18 function suppresses tumor lymphangiogenesis and metastasis of melanoma in mice[J]. Cancer Res, 2012, 72(12): 3105-3114. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-11-4026.

(收稿日期 2016-05-09)