



电子、语音版

·综述·

SOX9 在神经胶质瘤中的作用研究进展

王旭东^{1,3}, 梁强^{2,3}, 周景寰^{1,3}, 王鸿宇^{1,3}, 潘亚文^{1,2,3}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030
2. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030
3. 兰州大学第二医院神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

摘要: 转录因子 SOX9 属于 SOX 家族中 SOXE 亚类, 目前已有大量文献证实其表达与神经胶质瘤有关。神经胶质瘤是最常见的恶性脑肿瘤, 而高级别胶质瘤患者的预后极差, 因此研究神经胶质瘤发病机制同时寻找新的有效治疗靶点十分重要。SOX9 转录因子通过多种信号通路调控下游靶标, 影响神经胶质瘤的发生、进展、治疗和预后。SOX9 的上调与神经胶质瘤的进展呈正相关, 对胶质瘤预后不利, 降低 SOX9 的表达在胶质瘤治疗中可能是有利的。同时多种 microRNA 通过下调 SOX9 的表达来间接影响胶质瘤的生长进程。现就 SOX9 的结构、功能及影响神经胶质瘤细胞表型的信号通路与机制进行综述, 并展望未来临床上可能的治疗靶点。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 59-66]

关键词: 神经胶质瘤; SOX9; 微小 RNA

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.011

Research advances in the role of SOX9 in glioma

WANG Xudong^{1,3}, LIANG Qiang^{2,3}, ZHOU Jinghuan^{1,3}, WANG Hongyu^{1,3}, PAN Yawen^{1,2,3}

1. The Second Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
2. Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
3. Institute of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China.

Corresponding author: PAN Yawen, Email: panyawen666@sohu.com

Abstract: The transcription factor SOX9 belongs to the SOXE subclass of the SOX family, and a large number of articles have shown that the expression of SOX9 is associated with glioma. Glioma is the most common malignant brain tumor, and patients with high-grade glioma have an extremely poor prognosis; therefore, it is very important to investigate the pathogenesis of glioma and find new effective therapeutic targets. The transcription factor SOX9 regulates downstream targets through a variety of signaling pathways, thereby affecting the development, progression, treatment, and prognosis of glioma. The upregulation of SOX9 is positively correlated with the progression of glioma, which is unfavorable to the prognosis of glioma, and the reduction in SOX9 expression may be beneficial to the treatment of glioma. Meanwhile, various microRNAs indirectly affect the progression of glioma by downregulating the expression of SOX9. This article reviews the structure and function of SOX9 and the signaling pathways and mechanisms of its effect on glioma cell phenotype and looks forward to the potential therapeutic targets in the future.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 59-66]

Keywords: glioma; SOX9; microRNA

神经胶质瘤是神经系统原发恶性肿瘤中最常见的。它约占原发性脑肿瘤的四分之一, 其中胶质母细胞瘤

(glioblastoma multiforme, GBM) 约占 15%^[1]。胶质瘤患者的预后不良与肿瘤增殖的不受控制和转移相关。目前治

收稿日期: 2023-06-09; 修回日期: 2023-10-26

通信作者: 潘亚文, Email: panyawen666@sohu.com。

疗胶质瘤主要是依靠手术切除病灶,同时辅以放射治疗、替莫唑胺化疗、靶向治疗以及电场治疗等手段,但即使进行积极的治疗,神经胶质瘤仍无法治愈,常伴随复发,患者的5年生存率小于5%。按WHO分级方案,胶质瘤可分为4级,其中WHO 1级和WHO 2级被称为低级别胶质瘤,WHO 3级和WHO 4级被称为高级别胶质瘤,WHO 4级又被称为GBM^[2]。尽管胶质瘤在人群中的发病率相对较低,但其极高的死亡率和极低的5年生存率,使得研究其发病相关的机制并寻求新的治疗靶点变得尤为重要。目前已经有大量涉及胶质瘤发病机制的研究,其中就包括性别决定区域Y相关高迁移率组盒[SRY (sex-determining region Y)-related high mobility group box-containing, SOX]家族中的SOX9转录因子,其参与调控包括胶质瘤在内的多种肿瘤的发生发展。我们全面系统地查阅了有关SOX9的文献,现就有关SOX9在神经胶质瘤中的研究进展进行综述。

1 SOX9的概述

1.1 SOX家族

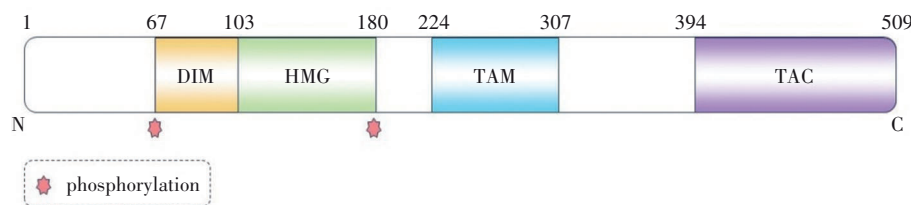
SOX蛋白是包含高度保守的高迁移率组(high mobility group, HMG)结构域的转录因子家族^[3]。SOX蛋白首次被发现是作为性别决定区Y(sex determining region Y, SRY)蛋白,SRY蛋白是一种参与决定哺乳动物性别的转录因子。SOX家族的成员共享包含79个氨基酸的DNA结合结构域——HMG^[4],其作用是通过识别ATTGTT共识序列,将SOX蛋白附着到DNA上,从而发挥调控作用。迄今为止,人们已在哺乳动物中鉴定出多达20个SOX家族成员,根据其HMG盒序列和蛋白质结构之间的相似性,SOX家族成员被分为从A到H 8个亚组,同一组的SOX家族成员在其HMG结构域中约有80%的相似性^[5],同时由于其相似的生化结构而拥有相似的功能。在不同类别成员之间也会因相似的结构而显示出相似的表达模式,以及在发挥调控作用时表现出协同功能。关于对人体的生理作用,据报道^[6],SOX蛋白在多种组织中均表达,有助于器官发育和细胞类型特异性分化的调节。在神经系统中,有证据表明SOX蛋白有保存组织特异性干细胞和祖细胞干性的作用。在另一方面,任何对SOX蛋白表达的干扰都可能导致肿瘤的发生。已有研究证明SOX

家族在不同肿瘤的不同阶段会发挥肿瘤抑制或促进作用^[7-9],是肿瘤细胞干性、耐药性、增殖和侵袭的关键参与者^[10-12],其中就包括神经胶质瘤。因此,了解SOX蛋白介导的信号网络在胶质瘤发生、发展中发挥的作用,对寻找潜在的治疗靶点及应用于胶质瘤治疗非常重要。

1.2 SOX9

转录因子是指可以与基因5'端特定序列进行专一性结合,从而使目的基因的表达在特定的时间与空间满足特定强度的蛋白质分子,即一种具有特殊结构、行使调控基因表达功能的蛋白质分子。众所周知,转录因子在细胞存活、增殖、组织分化、稳态、代谢、DNA损伤修复和细胞凋亡等生命活动中均发挥着重要作用,同时也在许多肿瘤的发生和发展中,转录因子的失调也都起着不可忽视的作用。一些编码转录因子的基因本身就是原癌基因或抑癌基因,这些基因突变引起的功能获得或丧失会驱动肿瘤形成^[13-16]。作为SOX家族的知名成员,SOX9转录因子位于17号染色体上,与SOX8、SOX10同属于SOXE亚类^[17],因为三者在其HMG结构域上具有高度的同一性,但也具有组内特异性结构域。

如图1所示,在结构上,SOX9含有509个氨基酸和4个功能结构域(包括HMG结构域、二聚体化结构域和2个转录激活结构域)。SOX9具有性别决定区相关的HMG结构域,其有3个 α 螺旋和超过50%的相似氨基酸^[18],包含长度为79个氨基酸的DNA结合序列,用于结合DNA的微小凹槽^[19],同时利用1个富含亮氨酸的核输出信号序列和2个核定位信号序列,SOX9可以在细胞质与细胞核之间转移^[20]。此外SOX9的C端包含1个有效的转录激活结构域,称为TAC(C端转录激活结构域),已经证明位于TAC之前或内部的无义突变会导致CMPD(弯肢综合征)。转录激活结构域直接或通过转录共激活子与基于启动子的基础转录机制相联系。例如,TAC可以与转录共激活因子CBP和P300以及MED25共同作用。而当它与 β -连环蛋白相互作用时会抑制这2种蛋白的活化并诱导它们降解。在SOX9中还有另一个转录激活结构域——TAM。TAM活性所需的最小序列长度为40个残基。TAM和TAC都具有转录激活能力,例如在体外协同激活软骨细胞特异性基因。



DIM:二聚体化结构域; HMG:高迁移率组结构域; TAM、TAC:转录激活结构域。

图1 SOX9蛋白结构域示意图

在功能上,SOX9对人体正常的生理功能有着广泛的影响,是在多能干细胞、胎儿干细胞、成体干细胞和祖细胞中表达的主要转录因子,当SOX9表达失调时,往往会伴随着多种肿瘤的发生^[3]。

1.3 SOX9与恶性肿瘤

作为一种转录因子,SOX9最初仅被认为是骨形成和睾丸发育的调节因子。随后许多研究证实SOX9也参与其他器官的发育以及SOX9表达的改变与包括胶质瘤在内的多种肿瘤有关。关于SOX9与恶性肿瘤的相关性,研究发现,SOX9的上调往往与肿瘤进展呈正相关,对肿瘤预后是不利的^[21],因此降低SOX9的表达是可能的肿瘤治疗方向。已有证据表明SOX9通过影响各种下游靶点参与调控多种肿瘤的增殖和转移。例如通过影响肿瘤细胞周期,增加G1至S期细胞的进展,并抑制细胞凋亡,以帮助肿瘤细胞的生长^[22]。此外,SOX9上调还可以增加肿瘤细胞的化学抗性。例如在乳腺癌细胞中^[23],组蛋白脱乙酰基酶5(histone deacetylase 5, HDAC5)诱导SOX9的去乙酰化会触发其核易位,增加化疗耐药性,与患者的预后不良有关。同时,多药外排转运蛋白也受到SOX9的影响,以增加肿瘤细胞耐药性^[12,24]。总体来讲,SOX9在恶性肿瘤中的作用可以概括为以下几点^[25-28]:①SOX9是肿瘤进展的积极因素;②SOX9上调会增加肿瘤细胞的存活率并促进转移;③SOX9可以影响恶性肿瘤的各种下游靶点;④肿瘤中某些上游介质是SOX9的调节剂;⑤抑制SOX9的表达和核易位可用于肿瘤治疗。

2 SOX9与神经胶质瘤

有大量报道^[29-32]显示,SOX9参与调控神经胶质瘤细胞的增殖、转移和化学耐药性等表型,胶质瘤恶性程度与SOX9表达具有相关性,高级别胶质瘤中SOX9的表达高于低级别胶质瘤及正常脑组织,其高表达往往也提示胶质瘤的预后不良。SOX9的表达对神经胶质瘤的调控是多方面多通路的,对其预后的影响也是通过多种表型体现的,下面笔者将讨论SOX9通过不同的下游靶标及信号通路对胶质瘤表型的影响,以及其上游不同的miRNA通过抑制SOX9影响胶质瘤细胞的生物学功能^[33-35]。

2.1 SOX9对胶质瘤表型的影响

2.1.1 胶质瘤发生及致瘤性 SOX9通过转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、叉头框G1(forkhead box G1, FOXG1)、富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, LGR5)及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, MDK)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)调控胶质瘤发生及致瘤性。TGF- β 是一系列结构相关的蛋白质家族,由TGF- β s(TGF- β 1, - β 2和- β 3)、激活素、抑制剂、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、生长分化因子

(growth differentiation factor, GDF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell linederived neurotrophic factor, GDNF)等组成。TGF- β 信号通路协助调节关键的细胞活动,如细胞生长、分化、凋亡、侵袭、细胞外基质产生、上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成和免疫反应。在肿瘤中,TGF- β 往往具有双重作用,在肿瘤发展的早期阶段,TGF- β 通过抑制细胞周期进程和促进细胞凋亡而表现出肿瘤抑制作用,而在晚期则通过调节免疫系统和肿瘤微环境来促进肿瘤侵袭和转移。此外,TGF- β 信号通路会与其他信号通路以协同或拮抗的方式调节细胞功能。

作为一种调节组织稳态和肿瘤发生的规范途径,TGF- β 信号通路已被证明与胶质瘤的发病有关^[36]。Shinojima等^[37]报告说,TGF- β 介导骨髓来源的人间充质干细胞归巢为胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)。Bruna等^[38]发现,TGF- β /Smad高活性会通过血小板衍生生长因子B促进细胞增殖,使胶质瘤患者的预后变差。而TGF- β 信号通路能够通过影响下游SOX9蛋白的蛋白酶体降解从而调控胶质瘤的发生^[39]。芳烃受体核转录蛋白2(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2, ARNT2)是GBM细胞致瘤特征的关键因子,其敲低也会降低SOX9的表达继而影响胶质瘤的致瘤性^[40]。此外,抑制MDK或ALK时,通过SOX9的自噬降解,也会降低胶质瘤起始细胞(glioma initiation cells, GIC)的自我更新和致瘤能力^[41]。TGF- β 信号通路、ARNT2以及MDK或ALK都可以通过SOX9调控胶质瘤的发生及致瘤性。

转录因子FOXG1参与端脑的发育,FOXG1已被证明可以调节胶质瘤细胞增殖和细胞周期。SOX9和FOXG1依赖的转录调控网络,也会驱动表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变肿瘤的发生^[42]。LGR5是GBM细胞的致瘤性所必需的,而SOX9在GBM细胞中会上调LGR5的表达,敲低SOX9会抑制GBM细胞的增殖和致瘤性。即SOX9通过介导LGR5转录调控GBM细胞的致瘤性^[43]。SOX9作为转录因子,调控其下游的分子影响胶质瘤的发生及致瘤性,是其表达影响胶质瘤预后的重要因素之一。

2.1.2 胶质瘤细胞周期及增殖 肿瘤细胞周期的变化是影响其细胞增殖的重要因素。SOX9会抑制细胞凋亡,并增加G1至S期细胞的阶段进展,调控神经胶质瘤细胞周期及增殖,以帮助胶质瘤的生长。Xu等^[29]发现调节细胞增殖和细胞周期进程的基因组,如ATP酶活性1(ATPase activity 1, AHS1)、上皮膜蛋白1(epithelial membrane protein 1, EMP1)、分化抑制剂4(inhibitor of differentiation 4, ID4)和血小板衍生生长因子受体A(platelet-derived growth factor receptor A, PDGFRA),在SOX9被敲低的细胞中发生了显著改变。Gao等^[31]也发现

调节细胞增殖和细胞周期进程的基因集在高SOX9表达的细胞中显著富集,作为一种肿瘤抑制蛋白,视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)通过细胞周期蛋白D/CDK4/CDK6磷酸化为pRb,进而抑制细胞周期从G1期向S期的进展来防止细胞过度生长,SOX9通过下调细胞周期蛋白D1/CDK4/Rb途径促进胶质瘤细胞的生长。LncRNA-CDKN2B的反义RNA 1(ANRIL)会抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4的表达,而在报道^[44]中,在胶质瘤中lncRNA-ANRIL也会通过影响SOX9的表达,调节胶质瘤细胞的增殖,细胞周期和凋亡等表型。这些结果共同表明,SOX9可以调节这些细胞周期相关的信号分子,并借此赋予这些肿瘤细胞更强的生长优势。

2.1.3 胶质瘤转移及血管生成 在胶质瘤中高表达的SOX9有促肿瘤转移的作用,有研究^[32]表明,SOX9在胶质瘤中通过Wnt/ β -连环蛋白信号通路调节肿瘤细胞迁移、侵袭和上皮-间充质转化^[32]。SOX9作为转录因子激活LncRNA PXN-AS1的表达,PXN-AS1通过促使 β -连环蛋白易位到细胞核中来激活胶质瘤中的Wnt/ β -连环蛋白通路^[27],进而促进胶质瘤细胞转移。Wnt/ β -连环蛋白包括4个片段:细胞外信号段、细胞膜段、细胞质段和细胞核段。细胞外信号主要由Wnt蛋白介导,细胞膜段主要包含Wnt受体Frizzled(特异性七次跨膜受体Frizzled蛋白)和LRP5/6。细胞质段主要包括 β -连环蛋白、DVL、GSK-3 β 、AXIN、APC和酪蛋白激酶I(CK1)。核部分主要包括易位到细胞核的 β -连环蛋白、TCF/LEF家族成员和 β -连环蛋白下游靶基因,如基质金属蛋白酶(MMPs)和癌基因c-Myc等。典型的Wnt通路通常是通过自分泌或旁分泌的方法使细胞外Wnt配体与膜受体结合而被激活。激活后的Wnt通路诱导 β -连环蛋白的稳定性并将其转移至细胞核,最终参与上调细胞增殖、分化和迁移的基因表达。 β -连环蛋白的细胞质-核穿梭被认为是Wnt/ β -连环蛋白途径活化的重要特征。

SOX9还和碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CA9)之间有密切的联系,蛋白质相互作用(PPI)网络证实SOX9的致癌活性至少部分是由CA9介导的^[29]。SOX9的下调会通过CA9-Akt通路抑制胶质瘤细胞的生长,研究^[29]表明,此调控发生在转录后水平,两者之间存在反馈回路。CA9的蛋白多糖结构域通过调节 β -连环蛋白和E-钙黏蛋白的作用,参与细胞黏附的负调控,也有助于Akt的激活,进而也会促进胶质瘤转移。

此外,在X染色体上的骨髓激酶(bone marrow kinase on chromosome X, BMX)信号传导的下游,存在SOX9表达和蛋白质稳定性的富集。B淋巴瘤Mo MLV插入区1(B-lymphoma Mo-MLV insertion region 1, BMI-1)与EMT有关,同时还作为胶质瘤血管生成的调节因子,SOX9可以通过上调B细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点

1(B-lymphoma Mo-MLV insertion region 1, BMI1)来诱导肿瘤细胞增殖和存活,还通过诱导肿瘤细胞的可塑性来调节胶质瘤的血管特性,尤其是在携带EGFR突变的肿瘤中^[45]。SOX9通过Wnt/ β -连环蛋白信号通路、BMX信号传导,及LncRNA PXN-AS1、CA9等分子,在胶质瘤中促进肿瘤细胞的EMT、血管生成及细胞黏附性下降,是胶质瘤转移能力获取与增强的因素之一。

2.1.4 胶质瘤耐药性 目前对胶质瘤患者的治疗中,除手术切除病灶外,放射治疗与化疗也是重要的辅助手段。由于血脑屏障的存在,胶质瘤化疗药物的选择受到很大的限制,其中替莫唑胺(TMZ)是目前治疗胶质瘤的一线化疗用药,但化疗耐药性仍然是一个棘手的难题^[46]。近来有研究发现SOX9上调会增加胶质瘤的化学耐药性。PI3K-Akt通路依赖性的SOX9-PDK1轴是GSC自我更新和GSC替莫唑胺耐药性的关键调节因子^[30]。丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)是Akt通路的上游,通过微阵列分析将PDK1鉴定为SOX9的靶基因。PDK1失活时极大地抑制了胶质瘤细胞集落和球体的形成,使胶质瘤球体对替莫唑胺毒性敏感。因此提出了SOX9-PDK1轴通过PI3K-Akt通路的激活来调节GSC自我更新和GSC替莫唑胺耐药性的理论。SOX9对胶质瘤化疗耐药性的促进作用,使得其成为潜在的与化疗协同治疗的靶点。

2.1.5 胶质瘤干细胞及肿瘤活性 在胶质瘤中,PI3K-Akt信号通路通过多种机制促进肿瘤细胞生长、存活和维持干细胞特性,报道^[47]称Akt通路为胶质瘤干性和肿瘤发生的关键轴。PI3Ks是异二聚体脂质激酶家族,由催化和调节亚基组成,可在刺激下催化第二信使PIP3的产生。研究表明PI3K-Akt通路可以被SOX9激活。SOX9可以直接与PI3K亚基基因的启动子区域结合,增强Akt的磷酸化,来促进胶质瘤干细胞特性。除了调控替莫唑胺耐药性,PI3K-Akt通路依赖性的SOX9-PDK1轴也作为胶质瘤干细胞干性维持的关键调节因子^[47]。SOX9作为促进PI3K转录的调控因子,通过PI3K-Akt信号通路在胶质瘤耐药性及干细胞干性维持中发挥了重要作用。

此外Aldaz等^[48]的研究表明,信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)是SOX9的下游靶标。SOX9、STAT3和PML形成的调节环路,也是GSC活性和自我更新的关键。SOX9还影响BMI1、p21在肿瘤中的表达,SOX9表达与BMI1呈正相关,与p21呈负相关。研究^[49]证实了SOX9-BMI1-p21轴在肿瘤进展中的相关性,胶质瘤中BMI1通过抑制p21作为SOX9促肿瘤活性的关键效应子。SOX9还通过影响细胞对缺氧的反应和HIF-1信号通路来影响胶质瘤细胞活性。TGFB2、血管内皮生长

因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、Egl 九同源物 3 (EGLN3) (Egl nine homolog 3, EGLN3) (PHD3)、CA9 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 均可能是 SOX9 的靶基因^[50]。通过调控这些下游靶标, SOX9 影响胶质瘤细胞活性及胶质瘤干细胞的干性, 也是 SOX9 高表达对胶质瘤预后影响的重

要因素。

高表达的 SOX9 通过 TGF- β 、Wnt/ β -连环蛋白、PI3K-Akt 等信号通路, 及对多种下游分子的调控, 影响胶质瘤的各种表型, 进而使胶质瘤预后不良。SOX9 对胶质瘤表型的调控机制如图 2 所示, SOX9 对下游分子及通路的调控总结如表 1 所示。

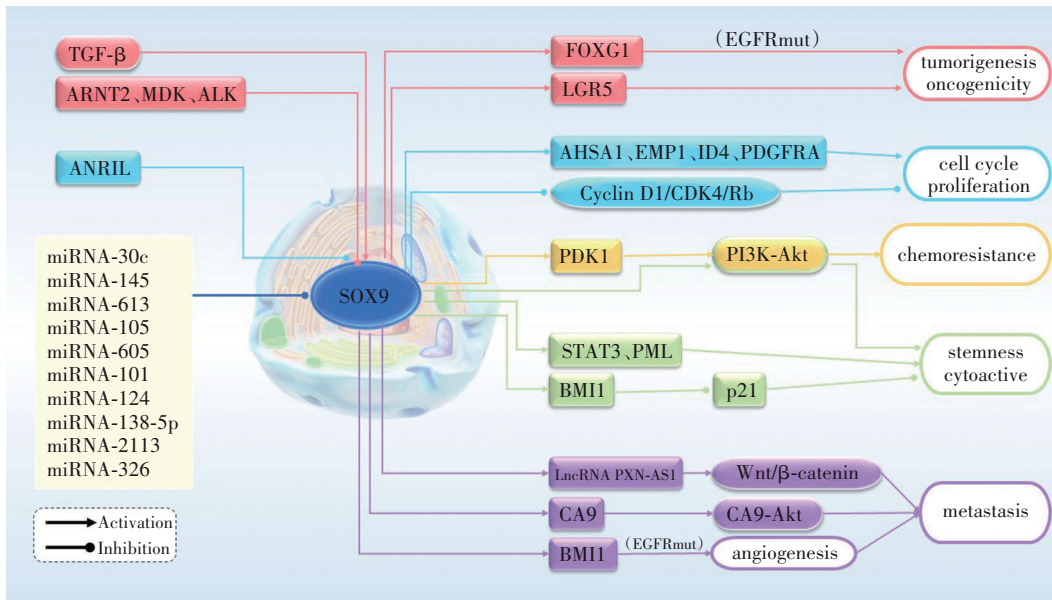


图 2 SOX9 对胶质瘤表型的调控机制

表 1 SOX9 对下游分子(通路)的影响

| 分子(通路) | 调控方式 | 调控肿瘤细胞表型 | 参考文献 |
|--|------|----------------------|----------|
| LGR5 | 上调 | 增殖和致癌性 | [43] |
| (细胞周期蛋白 D1/CDK4/Rb 途径) | 抑制 | 细胞周期和增殖 | [31] |
| AHS1、EMP1、ID4、PDGFRA | 调节 | 细胞增殖 | [29] |
| LncRNA PXXN-AS1 (Wnt/ β -连环蛋白通路) | 上调 | 肿瘤细胞增殖、分化和迁移 | [27, 32] |
| CA9 (CA9-Akt 通路) | 上调 | 胶质瘤转移 | [29] |
| BMI1 | 上调 | 肿瘤细胞增殖 | [45] |
| PDK1 (PI3K-Akt 通路) | 上调 | 胶质瘤的化学耐药性、胶质瘤干细胞干性维持 | [30, 47] |
| STAT3 和 PML | 上调 | 胶质瘤干细胞活性和自我更新 | [48] |
| p21 | 下调 | 肿瘤活性 | [49] |

2.2 上游 microRNA 对 SOX9 的调控作用

MicroRNA (miRNA) 是内源性的短单链 RNA 分子, 能够特异性结合到靶信使 RNA (mRNA) 的互补 3'-非翻译区, 来阻止转录或转录后水平的蛋白质表达。另一方面, miRNA 也可以与靶信使 RNA 的 5'-UTR 结合以提高其表达水平。作为细胞活动的主要调节剂, 多种肿瘤抑制因子 miRNA 通过与 SOX9 mRNA 的 3'-UTR 结合下调其表达^[51]。下文总结了 SOX9 上游 miRNA 对其的调控作用, 以及在胶质瘤中的影响。

SOX9 是胶质瘤细胞中 miRNA-30c 的直接靶标, miRNA-30c 和 SOX9 之间的相互作用在胶质瘤细胞中很

重要。增加 miRNA-30c 在胶质瘤细胞中的表达会导致 SOX9 表达降低, 从而减少胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[52]。与 miRNA-30c 类似, miRNA-145 也会降低 SOX9 的表达, 通过降低 N-钙黏蛋白水平和增强 E-钙黏蛋白水平来抑制胶质瘤细胞侵袭, 通过下调细胞周期蛋白 D1、c-Myc 和 N-Myc 抑制胶质瘤细胞增殖^[53]。

miRNA-613 是胶质瘤细胞的重要靶标, 通过影响 CDK14 和 VEGFA 等分子来抑制胶质瘤的生长和迁移^[54-55]。miRNA-613 的过度表达会抑制胶质瘤细胞的集落形成、迁移和增殖。miRNA-613 和 SOX9 之间存在负相关关系, SOX9 的过表达可有效挽救 miRNA-613 过表

达诱导的对胶质瘤细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭的抑制作用。此外,体内实验也显示 miRNA-613 通过抑制 SOX9 抑制裸鼠的肿瘤生长。因此,在胶质瘤中 miRNA-613 也通过靶向 SOX9 发挥肿瘤抑制作用^[56]。

miRNA-105 通过损伤血管内皮屏障来增强肿瘤细胞的迁移能力^[57-58],与胶质瘤患者的预后不良有关,其通过抑制 SOX9 及其下游靶标 TCF 在胶质瘤中发挥肿瘤抑制作用^[59]。PI3K-Akt 信号通路会刺激肿瘤细胞促进其增殖和转移^[60-61],而在胶质瘤中 miRNA-605 通过下调 SOX9,破坏 PI3K-Akt 信号通路,抑制胶质瘤细胞的增殖和转移^[62]。报道^[51]称,miRNA-101 也通过直接靶向 3'UTR 下调 SOX9 表达,调节 Akt, Wnt, BMI1 信号通路来影响胶质瘤的增殖,迁移和侵袭。miRNA-124 的过表达会在体内下调 SOX9 并促进干细胞到神经元的转化,降低

致瘤性并增加辐射敏感性^[63]。

此外,miRNA-138-5p^[64], miRNA-2113^[65], miRNA-326^[66]等均通过抑制 SOX9 的表达发挥胶质瘤抑制作用。在这些因子上游, circPOLR2A 通过清除 miRNA-2113 正向调控 POU3F2 表达,而 POU3F2 通过与 SOX9 启动子相互作用激活转录。SNHG9 作为 miRNA-326 的竞争性内源性 RNA,也会提高 miRNA-326 的直接靶标 SOX9 的表达。LINC00174 可以通过清除 miRNA-138-5p 下调其表达,从而上调 SOX9 的蛋白质水平。

目前已经验证了许多抑制 SOX9 表达的 microRNA,寻找更多能够调控 SOX9 表达的 miRNA,并通过 miRNA 调控 SOX9 的表达,是未来靶向 SOX9 治疗胶质瘤的潜在方式。在表 2 中总结了文献中出现的不同 miRNA 通过调控 SOX9 对胶质瘤各种表型的影响。

表 2 miRNA 通过调控 SOX9 对胶质瘤的影响

| MicroRNA | 对 SOX9 的调控 | 对胶质瘤影响 | 参考文献 |
|--------------|------------|-----------------|---------|
| miRNA-30c | 下调 | 抑制细胞增殖、迁移和侵袭 | [52] |
| miRNA-145 | 下调 | 抑制细胞增殖、侵袭 | [53] |
| miRNA-613 | 下调 | 抑制细胞的集落形成、迁移和增殖 | [54-56] |
| miRNA-105 | 下调 | 抑制肿瘤 | [57-59] |
| miRNA-605 | 下调 | 抑制细胞增殖和转移 | [62] |
| miRNA-101 | 下调 | 抑制细胞增殖、迁移和侵袭 | [51] |
| miRNA-124 | 下调 | 降低致瘤性并增加辐射敏感性 | [63] |
| miRNA-138-5p | 下调 | 抑制肿瘤 | [64] |
| miRNA-2113 | 下调 | 抑制肿瘤 | [65] |
| miRNA-326 | 下调 | 抑制肿瘤 | [66] |

3 小结与展望

本综述全面讨论了 SOX9 转录因子与神经胶质瘤预后后的相关性,通过 SOX9 在胶质瘤中发挥作用的通路及调控因子,总结了其对胶质瘤细胞不同表型的影响。然而,就胶质瘤临床治疗而言,目前对 SOX9 的研究仍然非常初步,需要更多的研究来明确 SOX9 在新治疗方法中的具体运用。尽管一些临床试验已经评估了 SOX9 在临床肿瘤中的作用,并表明 SOX9 可以被视为预后因素,但关于靶向这种转录因子的治疗尚未得出结论。因此,期待更多的临床研究来证实 SOX9 作为诊断和预后生物标志物的作用,特别是明确有针对性地干预是否可以影响治疗效果。

参 考 文 献

- [1] MESFIN FB, AL-DHAHIR MA. StatPearls[M]. Treasure Island (FL): 出版社, 2023.
- [2] WELLER M, VAN DEN BENT M, TONN JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): e315-e329.
- [3] AGUILAR-MEDINA M, AVENDAÑO-FÉLIX M, LIZÁRRAGA-VERDUGO E, et al. SOX9 stem-cell factor: clinical and functional relevance in cancer[J]. J Oncol, 2019, 2019: 6754040.
- [4] SEYMOUR PA. SOX9: a master regulator of the pancreatic program[J]. Rev Diabet Stud, 2014, 11(1): 51-83.
- [5] SARKAR A, HOCHEDLINGER K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(1): 15-30.
- [6] KARACHALIOU N, ROSELL R, VITERI S. The role of SOX2 in small cell lung cancer, lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung[J]. Transl Lung Cancer Res, 2013, 2(3): 172-179.
- [7] MENENDEZ ST, REY V, MARTINEZ-CRUZADO L, et al. SOX2 expression and transcriptional activity identifies a subpopulation of cancer stem cells in sarcoma with prognostic implications[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4): 964.
- [8] SONG ZW, ZHANG X, LIN Y, et al. LINC01133 inhibits breast cancer invasion and metastasis by negatively regulating SOX4 expression through EZH2[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(11): 7554-7565.
- [9] CHEN YB, SONG YC, MI YJ, et al. MicroRNA-499a promotes the progression and chemoresistance of cervical cancer cells by targeting SOX6[J]. Apoptosis, 2020, 25(3/4): 205-216.

- [10] YIN Y, XIE CM, LI H, et al. The FBXW2-MSX2-SOX2 axis regulates stem cell property and drug resistance of cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(41): 20528-20538.
- [11] YU JM, SUN W, WANG ZH, et al. TRIB3 supports breast cancer stemness by suppressing FOXO1 degradation and enhancing SOX2 transcription[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5720.
- [12] WANG LH, ZHANG ZY, YU XD, et al. SOX9/miR-203a axis drives PI3K/AKT signaling to promote esophageal cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 14-26.
- [13] HUEBNER K, PROCHÁZKA J, MONTEIRO AC, et al. The activating transcription factor 2: an influencer of cancer progression[J]. *Mutagenesis*, 2019, 34(5-6): 375-389.
- [14] HORNSVELD M, SMITS LMM, MEERLO M, et al. FOXO transcription factors both suppress and support breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2356-2369.
- [15] LI B, HUANG QL, WEI GH. The role of HOX transcription factors in cancer predisposition and progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 528.
- [16] SAFE S, ABBRUZZESE J, ABDELRAHIM M, et al. Specificity protein transcription factors and cancer: opportunities for drug development[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(7): 371-382.
- [17] JANA S, MADHU KRISHNA B, SINGHAL J, et al. SOX9: the master regulator of cell fate in breast cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 174: 113789.
- [18] KAMACHI Y, KONDOH H. SOX proteins: regulators of cell fate specification and differentiation[J]. *Development*, 2013, 140(20): 4129-4144.
- [19] JO A, DENDULURI S, ZHANG BS, et al. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases[J]. *Genes Dis*, 2014, 1(2): 149-161.
- [20] GASCA S, CANIZARES J, DE SANTA BARBARA P, et al. A nuclear export signal within the high mobility group domain regulates the nucleocytoplasmic translocation of SOX9 during sexual determination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(17): 11199-11204.
- [21] SONG SM, WANG ZN, LI Y, et al. PPAR δ interacts with the hippo coactivator YAP1 to promote SOX9 expression and gastric cancer progression[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(3): 390-402.
- [22] MA YX, SHEPHERD J, ZHAO DK, et al. SOX9 is essential for triple-negative breast cancer cell survival and metastasis[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(12): 1825-1838.
- [23] XUE Y, LIAN WW, ZHI JQ, et al. HDAC5-mediated deacetylation and nuclear localisation of SOX9 is critical for tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(12): 1039-1049.
- [24] YANG H, GENG YH, WANG P, et al. Extracellular ATP promotes breast cancer invasion and chemoresistance via SOX9 signaling[J]. *Oncogene*, 2020, 39(35): 5795-5810.
- [25] HIRANO T, SAITO D, YAMADA H, et al. TGF- β 1 induces N-cadherin expression by upregulating SOX9 expression and promoting its nuclear translocation in human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 474-482.
- [26] TANG L, JIN J, XU K, et al. SOX9 interacts with FOXC1 to activate MYC and regulate CDK7 inhibitor sensitivity in triple-negative breast cancer[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(5): 47.
- [27] CHEN HJ, HOU GQ, YANG J, et al. SOX9-activated PXXN-AS1 promotes the tumorigenesis of glioblastoma by EZH2-mediated methylation of DKK1[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6070-6082.
- [28] KAUSHIK G, SESHACHARYULU P, RAUTH S, et al. Selective inhibition of stemness through EGFR/FOXA2/SOX9 axis reduces pancreatic cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 848-862.
- [29] XU XS, WANG Z, LIU N, et al. Association between SOX9 and CA9 in glioma, and its effects on chemosensitivity to TMZ[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1): 189-202.
- [30] WANG Z, XU XS, LIU N, et al. SOX9-PDK1 axis is essential for glioma stem cell self-renewal and temozolomide resistance[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 192-204.
- [31] GAO J, ZHANG JY, LI YH, et al. Decreased expression of SOX9 indicates a better prognosis and inhibits the growth of glioma cells by inducing cell cycle arrest[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10130-10138.
- [32] LIU HW, LIU ZX, JIANG B, et al. SOX9 overexpression promotes glioma metastasis via Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 205-212.
- [33] TANG HL, SONG CL, YE F, et al. MiR-200c suppresses stemness and increases cellular sensitivity to trastuzumab in HER2+ breast cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8114-8127.
- [34] SUN SL, SHU YG, TAO MY. MiR-503 inhibits proliferation, migration, and angiogenesis of glioma by acting on VEGFA through targeting LRIG2[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10599-10608.
- [35] ZHANG F, MAI SR, CAO FP, et al. MiR-1261/circ-PTPRZ1/PAK1 pathway regulates glioma cell growth and invasion[J]. *Hum Cell*, 2019, 32(4): 540-547.
- [36] KAMINSKA B, KOCYK M, KIJEWSKA M. TGF beta signaling and its role in glioma pathogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986: 171-187.
- [37] SHINOJIMA N, HOSSAIN A, TAKEZAKI T, et al. TGF- β mediates homing of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells to glioma stem cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7): 2333-2344.
- [38] BRUNA A, DARKEN RS, ROJO F, et al. High TGFbeta-Smad activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(2): 147-160.
- [39] CHAO M, LIU N, SUN ZC, et al. TGF- β signaling promotes glioma progression through stabilizing Sox9[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 592080.

- [40] BOGEAS A, MORVAN-DUBOIS G, EL-HABR EA, et al. Changes in chromatin state reveal ARNT2 at a node of a tumorigenic transcription factor signature driving glioblastoma cell aggressiveness[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(2): 267-283.
- [41] LÓPEZ-VALERO I, DÁVILA D, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ J, et al. Midkine signaling maintains the self-renewal and tumorigenic capacity of glioma initiating cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5120-5136.
- [42] LIU F, HON GC, VILLA GR, et al. EGFR mutation promotes glioblastoma through epigenome and transcription factor network remodeling[J]. *Mol Cell*, 2015, 60(2): 307-318.
- [43] HIRAOKA K, HAYASHI T, KANEKO R, et al. SOX9-mediated upregulation of LGR5 is important for glioblastoma tumorigenicity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2): 216-221.
- [44] SUN YL, JING YS, ZHANG YX. Serum lncRNA-ANRIL and SOX9 expression levels in glioma patients and their relationship with poor prognosis[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 287.
- [45] SEGURA-COLLAR B, GARRANZO-ASENSIO M, HERRANZ B, et al. Tumor-derived pericytes driven by EGFR mutations govern the vascular and immune microenvironment of gliomas [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2142-2156.
- [46] GONZALEZ RD, SMALL GW, GREEN AJ, et al. RYK gene expression associated with drug response variation of temozolomide and clinical outcomes in glioma patients[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(5): 726.
- [47] ZHAO WX, LI Y, ZHANG X. Stemness-related markers in cancer[J]. *Cancer Transl Med*, 2017, 3(3): 87-95.
- [48] ALDAZ P, MARTÍN-MARTÍN N, SAENZ-ANTOÑANZAS A, et al. High SOX9 maintains glioma stem cell activity through a regulatory loop involving STAT3 and PML[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4511.
- [49] ALDAZ P, OTAEGI-UGARTEMENDIA M, SAENZ-ANTOÑANZAS A, et al. SOX9 promotes tumor progression through the axis BMI1-p21^{CIP1}[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 357.
- [50] REN DN, YANG C, LIU N, et al. Gene expression profile analysis of U251 glioma cells with shRNA-mediated SOX9 knockdown[J]. *J BUON*, 2018, 23(4): 1136-1148.
- [51] LIU N, ZHANG L, WANG Z, et al. MicroRNA-101 inhibits proliferation, migration and invasion of human glioblastoma by targeting SOX9[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19244-19254.
- [52] LIU SH, LI XX, ZHUANG SJ. MiR-30c impedes glioblastoma cell proliferation and migration by targeting SOX9[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 165-171.
- [53] RANI SB, RATHOD SS, KARTHIK S, et al. MiR-145 functions as a tumor-suppressive RNA by targeting Sox9 and adducin 3 in human glioma cells[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(10): 1302-1316.
- [54] LI Q, ZHOU L, WANG MD, et al. MicroRNA-613 impedes the proliferation and invasion of glioma cells by targeting cyclin-dependent kinase 14[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 636-642.
- [55] YU XW, WANG WM. Tumor suppressor microRNA-613 inhibits glioma cell proliferation, invasion and angiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor A[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6729-6735.
- [56] SANG QL, LIU XJ, SUN DJ. Role of miR-613 as a tumor suppressor in glioma cells by targeting SOX9[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 2429-2438.
- [57] GAO RX, WANG Z, LIU Q, et al. MicroRNA-105 plays an independent prognostic role in esophageal cancer and acts as an oncogene[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(2): 173-180.
- [58] ZHOU WY, FONG MY, MIN YF, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-515.
- [59] LIU XY, WANG HQ, ZHU ZY, et al. MicroRNA-105 targets SOX9 and inhibits human glioma cell progression[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(23): 4329-4342.
- [60] WRIGHT TD, RAYBUCK C, BHATT A, et al. Pharmacological inhibition of the MEK5/ERK5 and PI3K/Akt signaling pathways synergistically reduces viability in triple-negative breast cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1156-1168.
- [61] LIN JX, XIE XS, WENG XF, et al. UFM1 suppresses invasive activities of gastric cancer cells by attenuating the expression of PDK1 through PI3K/AKT signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 410.
- [62] JIA JW, WANG J, YIN MF, et al. MicroRNA-605 directly targets SOX9 to alleviate the aggressive phenotypes of glioblastoma multiforme cell lines by deactivating the PI3K/Akt pathway[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 5437-5448.
- [63] SABELSTRÖM H, PETRI R, SHCHORS K, et al. Driving neuronal differentiation through reversal of an ERK1/2-miR-124-SOX9 axis abrogates glioblastoma aggressiveness[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(8): 2064-2079.e11.
- [64] LI B, ZHAO HK, SONG JM, et al. LINC00174 down-regulation decreases chemoresistance to temozolomide in human glioma cells by regulating miR-138-5p/SOX9 axis[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(1): 159-174.
- [65] CHEN ZD, MAI QC, WANG Q, et al. CircPOLR2A promotes proliferation and impedes apoptosis of glioblastoma multiforme cells by up-regulating POU3F2 to facilitate SOX9 transcription [J]. *Neuroscience*, 2022, 503: 118-130.
- [66] WANG CJ, CHAO CR, ZHAO WF, et al. Long noncoding RNA SNHG9 facilitates growth of glioma stem-like cells via miR-326/SOX9 axis[J]. *J Gene Med*, 2022, 24(1): e3334.

责任编辑:王荣兵