

引用本文:张乐,郭书萍.性别决定区盒基因10在黑素瘤中的研究现状及进展[J].安徽医药,2023,27(5):880-883.
DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.007.



◇ 综述 ◇

性别决定区盒基因10在黑素瘤中的研究现状及进展

张乐¹,郭书萍²

作者单位:¹山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030000;

²山西医科大学第一医院皮肤科,山西 太原 030000

通信作者:郭书萍,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为皮肤肿瘤与皮肤病理,Email:gsp6688@sina.com

摘要: 研究表明调节发育过程的基因与通过增殖、侵袭和转移介导肿瘤进展的基因之间存在越来越多的相关性,而针对这些基因的靶向治疗成为当前研究的热点。性别决定区盒基因10(SOX10)是发育生物学中的一个重要转录因子,不仅对黑素细胞的发育及分化产生影响,在黑素瘤的存活、增殖和侵袭中也发挥着重要的作用。现就SOX10在黑素细胞发育和黑素瘤中的作用进行综述,并探讨SOX10在黑素瘤治疗中的潜在方向和前景。

关键词: 黑素瘤; 黑素细胞; 性别决定区盒基因10; 调控; 治疗

Research status and progress of SOX10 in melanoma

ZHANG Le¹, GUO Shuping²

Author Affiliations:¹The First Clinical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China;

²Department of Dermatology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: Studies have shown that there are more and more correlations between genes that regulate developmental processes and genes that mediate tumor progression through proliferation, invasion and metastasis, and targeted therapy for these genes has become a hot spot in current research. Sex determining region Y-box 10 (SOX10) is an important transcription factor in developmental biology. It not only affects the development and differentiation of melanocytes, but also plays an important role in the survival, proliferation and invasion of melanoma. This article reviews the role of SOX10 in melanocyte development and melanoma, and discusses the potential direction and perspectives of SOX10 in the treatment of melanoma.

Key words: Melanoma; Melanocyte; Sex determining region Y-box 10; Regulation; Therapy

黑素瘤(melanoma, MM)是一种由黑素细胞恶化形成的高度恶性肿瘤。黑素瘤发展迅速,易转移,病死率高,发病率逐年上升。原位黑素瘤在早期经外科手术切除后都能治愈,一旦进入进展期,就变得棘手。黑素瘤的形成常伴随着基因突变或表达的变化,研究相关基因对黑素瘤形成和发展的影响,将为黑素瘤治疗提供新途径。最新研究显示,转录因子性别决定区盒基因10(SOX10)与黑素瘤关系十分密切,是治疗黑素瘤非常有前景的靶点。

1 SOX家族和SOX10概述

SOX基因家族,位于人类性染色体的性别决定区SRY区域,具有一个进化上高度保守的高迁移率HMG盒(high mobility group, HMG)DNA结合域^[1]。为了便于在细胞核和细胞质之间进行强有力地穿梭,HMG盒包含两个自主的核定位信号和一个富含亮氨酸的核输出信号,这种排列确保了SOX蛋白在

发育过程中的不同亚细胞分布^[2]。SOX基因作为一个重要的转录因子,参与了许多重要的过程,包括视网膜、中枢神经系统和心血管系统的发育,以及软骨细胞分化和初级性别决定^[2]。

根据HMG结构域的相似程度,SOX蛋白被分为从SOXA到SOXJ的一组亚组,其中SOXE组包括SOX8、SOX9和SOX10,HMG的相似程度达98%^[3],这组蛋白质共享一个双向反式激活机制,即蛋白质中间的反式激活域与C端的反式激活域协同作用^[3]。SOX10基因位于染色体22q13.1,其编码的蛋白含有466个氨基酸残基,相对分子量约51 kDa^[3]。SOX10在神经嵴和外周神经系统的形成、施万细胞和少突胶质细胞的成熟和终末分化、黑素细胞的形成中均发挥重要作用^[4-5],而SOX10突变可导致Waardenburg综合征(WS)^[3]和PCWH病(周围性脱髓鞘神经病、中枢性脱髓鞘病、WS和先天性巨

结肠)^[6]。

2 SOX10与黑素细胞的发育

在所有脊椎动物发育过程中,黑素细胞的生命周期始于背神经管中神经嵴细胞的出现,并沿背外侧途径迁移,在毛囊和表皮中占据最终位置之前,通过真皮移动到表皮,从而分化为黑素细胞^[7]。

神经嵴是包含多能神经嵴干细胞(neural crest stem cells, NCSCs)的短暂胚胎结构,SOX10可以维持嵴细胞作为干细胞的多能性,决定神经嵴细胞、黑色素细胞的分化方向和维持多系分化之间的平衡^[5,8]。缺少SOX10会影响NCSC存活率,因此会导致神经嵴衍生物(包括黑色素细胞)的丢失^[9]。SOX10的表达在向黑色素细胞分化的整个过程中持续存在,而当它们分化为其他细胞类型(如神经元分化)时,其表达受到抑制^[8,9]。

SOX10能促进黑色素的合成和黑色素细胞的增殖。在黑色素细胞中,SOX10最典型的转录靶点是小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)^[10],大量研究表明,SOX10可以直接激活神经嵴细胞中的MITF转录^[11],此外Seberg等^[12]证实,SOX10可以通过与配对盒3(paired box 3, Pax3)基因结合来上调MITF的表达。MITF参与了黑色素细胞的发育、分化和色素沉着^[12]。

此外,SOX10还激活酪氨酸酶核心增强子^[10,13],有助于黑色素细胞中酪氨酸酶基因的调节。酪氨酸酶催化酪氨酸转化为多巴醌,是黑色素合成途径中的限速步骤。其他靶基因位点为多巴色素互变异构酶基因^[10,13],其编码的蛋白质是黑色素细胞中真黑色素合成的终末阶段的必要成分,因为它将多巴色素转化为5,6-二羟基吲哚-2-羧酸。

在胚胎时期,SOX10蛋白驱动黑色素细胞系存活和分化,Melissa等研究者发现出生后SOX10蛋白仍然保留在黑色素细胞干细胞(melanocyte stem cell, McSC)和分化的黑色素细胞中,对保持McSC特性和黑色素细胞色素的产生是必需的^[7]。SOX10敲除导致McSCs和分化的黑色素细胞均丢失,而SOX10的过表达导致McSCs过早分化和丢失,导致头发变白。这表明,SOX10的水平是McSC正常功能的关键。他们还发现,SOX10的下游靶点和黑色素生成的主调控转录因子MITF似乎参与了McSC的维持,可能是通过SOX10依赖过程的负调控^[7]。

3 SOX10与黑素瘤

3.1 SOX10参与黑素瘤存活、增殖与凋亡

黑素瘤的发生涉及黑色素细胞的恶性转化,这一过程依赖于具有黑色素干细胞某些特性的新细胞的出现,这些细胞可能以不对称或对称的方式经历多次分裂,

导致肿瘤完全发展^[14-15],它们的特征在于干细胞标志物的表达,例如巢蛋白、CD-271和CD-133^[14,16]。多项研究发现这些细胞的发育和存活可能依赖于SOX10。Flammiger等^[17]的研究显示SOX10可激活巢蛋白增强子,并当SOX10沉默时黑素瘤细胞中巢蛋白mRNA和蛋白水平都降低。Shakhova等^[18]的一项研究表明,SOX10下调可能导致CD271表达减弱,而CD271是一种对维持黑素瘤干细胞特性至关重要的蛋白质,包括自我更新能力以及对化疗和放疗的抵抗力^[19]。由于上述分子在黑素瘤细胞中的作用,多项研究发现注射到小鼠模型系统中的SOX10-黑素瘤细胞不能诱导小鼠生长^[14,18-19]。

为了评估SOX10在体内黑素瘤进展中的作用,Cronin等^[4]用SOX10单倍不足的SOX10^{LacZ/+}小鼠模型和Grm1^{Tg}小鼠黑色素瘤模型杂交,发现Grm1^{Tg/+}SOX10^{LacZ/+}和Grm1^{Tg/Tg}SOX10^{LacZ/+}型小鼠色素痣的数量较Grm1^{Tg/+}和Grm1^{Tg/Tg}型小鼠显著减少,并且Grm1^{Tg/Tg}SOX10^{LacZ/+}型小鼠在5-6个月时首次出现黑素瘤,而Grm1^{Tg/Tg}型小鼠在2-3个月就已出现。因此SOX10表达的减少可以抑制黑素瘤的形成。

为了提供SOX10影响黑素瘤细胞生物学的确凿证据,研究人员通过RNA干扰技术(shSOX10或siSOX10)抑制SOX10,Cronin等^[4]发现转染1周后黑素瘤细胞变得增大、扁平 and 半透明,并且在G1期显示细胞生长较慢或完全停滞。他们进一步发现调控细胞周期G1期的RB-E2F1复合体中的次磷酸化RB及其结合配体E2F1的水平降低,阻碍黑素瘤细胞进入S期。Graf等^[20]也发现SOX10被抑制72 h后细胞脱离增加,120 h后细胞数量减少最为明显,提示细胞死亡,此外,他们发现细胞死亡前48 h细胞周期停滞在G1期。Cronin等^[4]进一步对细胞衰老的生物标志物半乳糖苷酶进行染色,发现其活性显著增加,同时用染色质结合蛋白对衰老相关的异染色质病灶(senescence-associated heterochromatin foci, SAHF)进行免疫染色,发现用shSOX10处理的细胞的染色质被显著重排,导致与对照品系相比染色面积更大。这些结果支持了当SOX10被敲除时黑素瘤细胞经历衰老的假设。此外,Shakhova等^[18]用逆转录聚合酶链反应观察到下调人黑素瘤细胞中SOX10蛋白后,抗凋亡因子Bcl-2的表达大幅下降,促凋亡因子CASP1的表达上升,同时他们使用流式细胞术分析显示活化胱天蛋白酶阳性的凋亡细胞百分比增加了9倍以上。因此,SOX10的下调与黑素瘤细胞凋亡密切相关。

3.2 SOX10参与黑素瘤侵袭

黑素瘤抑制蛋白(melanoma inhibitory activity, MIA)是一种已确定的

黑素瘤标志物,与体内黑素瘤进展相关^[21]。MIA分泌于迁移的黑素瘤细胞的后极,并直接与细胞黏附受体和细胞外基质分子相互作用,促进细胞迁移和侵袭^[21]。研究发现,SOX10能与MIA启动子直接结合,SOX10的抑制导致黑素瘤细胞MIA的表达下降,并且在体外和鸡胚模型中发现其侵袭能力显著降低,而MIA在SOX10抑制的黑素瘤细胞中的异位表达恢复了其侵袭能力,支持MIA是SOX10介导的黑素瘤细胞侵袭的原因的假设^[20]。

巢蛋白是一种中间丝蛋白,是神经外胚层干细胞的标志^[22]。在黑素瘤组织中,巢蛋白重新表达,且与肿瘤细胞的浸润与迁移相关^[16]。Flammiger等^[17]观察到SOX10和相关因子SOX9是人类黑素瘤细胞中巢蛋白基因激活所必需的,下调黑素瘤细胞中的SOX10将降低巢蛋白的表达,降低扩散潜力。

在另一项研究中,Civenni等^[14]发现与原性黑素瘤相比,有转移迹象的原发性黑素瘤和转移性黑素瘤中,CD271/SOX10阳性细胞的数量相对增加,表明CD271和SOX10与人黑素瘤的转移潜能可能有关。这可能反映了黑素瘤干细胞内在的神经嵴干细胞样特征,因为正常的神经嵴干细胞在分化为黑素细胞和其他细胞类型之前,有能力在胚胎组织中广泛迁移。此外,Graf等^[23]发现外周髓鞘蛋白2(peripheral myelin protein 2, PMP2)受SOX10调控,并驱动黑素瘤细胞侵袭。

3.3 SOX10在黑素瘤的诊断中的作用 Gambichler等^[24]发现,与黑色素细胞痣相比,原发性黑素瘤、淋巴结转移和远处转移中SOX10的表达显著升高,支持SOX10是黑素瘤的有效阳性预测因子。SOX10在几乎所有恶性黑素瘤中强烈表达为核染色,并且SOX10对促结缔组织增生恶性黑素瘤中的梭形纤维细胞和组织细胞无反应性^[25],与HMB45、Melan-A、S-100相比,SOX10被证明是更敏感和特异性的黑素细胞标志物^[26],尤其是在识别淋巴结转移性黑素瘤方面^[27]。

3.4 SOX10在黑素瘤治疗耐药性中的作用 关于SOX10与黑素瘤的治疗耐药性的探索研究也在进行。达卡巴嗪是获得FDA批准的治疗转移性黑素瘤的化疗药物。Zheng等^[28]发现强制SOX10表达,细胞增殖明显增加,并消除了达卡巴嗪介导的细胞增殖抑制,而SOX10敲除导致细胞抑制和化学敏感性提高,这表明SOX10可能是一种致癌基因,有助于黑素瘤的进展和耐药性。进一步发现虽然强制表达miR-31抑制了细胞生长并增强了黑素瘤细胞的化学敏感性,但SOX10的重新表达通过激活PI3K/AKT信号通路又增加了黑素瘤细胞增殖。

此外,Han等^[29]发现在体外和体内,SOX10的耗竭使突变BRAF黑素瘤细胞对BRAF抑制剂敏感,这是通过ERK1/2/SOX10/FOXD3/ERBB3轴来介导的。ERK通过对SOX10的磷酸化来干扰SOX10在K55的糖基化来抑制其对多个靶基因的转录活性,其中SOX10通过与FOXD3启动子中的调节元件结合来激活FOXD3的转录,而特异性转录因子FOXD3是突变型BRAF黑素瘤细胞适应性抗性的重要介质。

4 小结与展望

总之,SOX10在脊椎动物神经嵴细胞的发展中起着关键作用,并参与黑素细胞谱系的建立和维持,并且在黑素瘤细胞的存活、增殖、转移、凋亡和黑素瘤诊断中起着相当大的作用,此外,减少SOX10蛋白可能在BRAFFV600E突变的靶向抑制剂、达卡巴嗪等药物的获得性耐药中起重要作用,因此SOX10可能是黑素瘤的一种潜在治疗靶点。

如前所述,SOX蛋白不仅通过其反式激活能力,而且通过与其他蛋白的相互作用来发挥其致癌活性,因此针对特定区域设计SOX抑制剂时,必须考虑这一点。利用单克隆抗体靶向转录因子的障碍之一是它们的核定位,为了解决这个问题,下一代免疫疗法侧重于开发更小的单克隆抗体片段。此外,一种靶向致癌基因的替代策略为小干扰核糖核酸(siRNA),siRNA是简单高效基因沉默技术,可针对性降低特定基因表达,使其功能丧失,人们致力于将这项技术应用于癌症治疗,但其尚未成熟,还需进一步研究。其他方法还包括通过靶向SOX10上下游分子网络间接靶向SOX10,从而抑制黑素瘤。最新一项研究发现SOX10基因的下调可以使Notch信号通路失活,从而减弱黑素瘤细胞的增殖能力,提示Notch通路可能是SOX10的下游分子网络,可作为黑素瘤患者潜在的治疗靶点^[30]。Rexhep等^[31]也发现激活WNT/ β -catenin信号通路可以抑制SOX10的表达,并阻断黑素瘤的生长。

转录因子的功能在基因和蛋白质水平上都受到精确的调节,Cronin等^[32]的数据支持翻译后磷酸化是黑素瘤细胞紧密调节SOX10表达的一种机制,这可能为SOX10的靶向治疗提供一种思路。

综上所述,SOX10可以在临床上作为一种诊断黑素瘤的免疫组织化学标志,并且有望在不久的将来针对SOX10或其分子网络的靶向药物可以被认为是治疗黑素瘤的具有临床价值的靶点。

参考文献

- [1] GRIMM D,BAUER J,WISE P,et al.The role of SOX family members in solid tumours and metastasis[J].Semin Cancer Biol,2020,

- 67(Pt 1):122-153.
- [2] SHE Z, YANG W. SOX family transcription factors involved in diverse cellular events during development [J]. *European Journal of Cell Biology*, 2015, 94(12):547-563.
 - [3] HASEEB A, LEFEBVRE V. The SOXE transcription factors-SOX8, SOX9 and SOX10-share a bi-partite transactivation mechanism [J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(13):6917-6931.
 - [4] CRONIN JC, WATKINS-CHOW DE, INCAO A, et al. SOX10 ablation arrests cell cycle, induces senescence, and suppresses melanomagenesis [J]. *Cancer Research*, 2013, 73(18):5709-5718.
 - [5] WEIDER M, WEGNER M. SoxE factors: Transcriptional regulator of neural differentiation and nervous system development [J]. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2017, 63:35-42.
 - [6] ITO Y, INOUE N, INOUE YU, et al. Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlies a complex phenotype of PCWH [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 80:1-14.
 - [7] HARRIS ML, BUAC K, SHAKHOVA O, et al. A dual role for SOX10 in the maintenance of the postnatal melanocyte lineage and the differentiation of melanocyte stem cell progenitors [J/OL]. *PLoS Genet*, 2013, 9(7): e1003644. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003644.
 - [8] DELFINO-MACHÍN M, MADELAINE R, BUSOLIN G, et al. Sox10 contributes to the balance of fate choice in dorsal root ganglion progenitors [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172947. DOI: 10.1371/journal.pone.0172947.
 - [9] LAI X, LIU J, ZOU Z, et al. SOX10 ablation severely impairs the generation of postmigratory neural crest from human pluripotent stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9):814.
 - [10] YU LM, PENG F, DONG X, et al. Sex-determining region Y chromosome-related high-mobility-group box 10 in cancer: a potential therapeutic target [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8:564740.
 - [11] HARRIS ML, BAXTER LL, LOFTUS SK, et al. Sox proteins in melanocyte development and melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010, 23(4):496-513.
 - [12] SEBERG HE, VAN OTTERLOO E, CORNELL RA. Beyond MITF: multiple transcription factors directly regulate the cellular phenotype in melanocytes and melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017, 30(5):454-466.
 - [13] MARATHE HG, WATKINS-CHOW DE, WEIDER M, et al. BRG1 interacts with SOX10 to establish the melanocyte lineage and to promote differentiation [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(11):6442-6458.
 - [14] CIVENNI G, WALTER A, KOBERT N, et al. Human CD271-positive melanoma stem cells associated with metastasis establish tumor heterogeneity and long-term growth [J]. *Cancer Research*, 2011, 71(8):3098-3109.
 - [15] KAUFMAN CK, MOSIMANN C, FAN ZP, et al. A zebrafish melanoma model reveals emergence of neural crest identity during melanoma initiation [J]. *Science*, 2016, 351(6272):d2197.
 - [16] KLEIN WM, WU BP, ZHAO S, et al. Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(1):102-107.
 - [17] FLAMMIGER A, BESCH R, COOK AL, et al. SOX9 and SOX10 but not BRN2 are required for nestin expression in human melanoma cells [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2009, 129(4):945-953.
 - [18] SHAKHOVA O, ZINGG D, SCHAEFER SM, et al. Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma [J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(8):882-890.
 - [19] REDMER T, WELTE Y, BEHRENS D, et al. The nerve growth factor receptor CD271 is crucial to maintain tumorigenicity and stem-like properties of melanoma cells [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e92596. DOI: 10.1371/journal.pone.0092596.
 - [20] GRAF SA, BUSCH C, BOSSERHOFF A, et al. SOX10 promotes melanoma cell invasion by regulating melanoma inhibitory activity [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(8):2212-2220.
 - [21] SCHMIDT J, RIECHERS A, BOSSERHOFF AK. MIA--a new target protein for malignant melanoma therapy [J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(4):421-426.
 - [22] SHARMA P, ALSHARIF S, FALLATAH A, et al. Intermediate filaments as effectors of cancer development and metastasis: a focus on keratins, vimentin, and nestin [J]. *Cells*, 2019, 8(5):497.
 - [23] GRAF SA, HEPPT MV, WESSELY A, et al. The myelin protein PMP2 is regulated by SOX10 and drives melanoma cell invasion [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(3):424-434.
 - [24] GAMBICHLER T, PETIG AL, STOCKFLETH E, et al. Expression of SOX10, ABCB5 and CD271 in melanocytic lesions and correlation with survival data of patients with melanoma [J]. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2016, 41(7):709-716.
 - [25] RAMOS-HERBERTH FI, KARAMCHANDANI J, KIM J, et al. SOX10 immunostaining distinguishes desmoplastic melanoma from excision scar [J]. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2010, 37(9):944-952.
 - [26] ORDÓÑEZ NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update [J]. *Human Pathology*, 2014, 45(2):191-205.
 - [27] SZUMERA-CIEĆKIEWICZ A, BOSISIO F, TETERYCZ P, et al. SOX10 is as specific as S100 protein in detecting metastases of melanoma in lymph nodes and is recommended for sentinel lymph node assessment [J]. *European Journal of Cancer*, 2020, 137:175-182.
 - [28] ZHENG Y, SUN Y, LIU Y, et al. The miR-31-SOX10 axis regulates tumor growth and chemotherapy resistance of melanoma via PI3K/AKT pathway [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(4):2451-2458.
 - [29] HAN S, REN Y, HE W, et al. ERK-mediated phosphorylation regulates SOX10 sumoylation and targets expression in mutant BRAF melanoma [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):28.
 - [30] TANG Y, CAO Y. SOX10 Knockdown inhibits melanoma cell proliferation via notch signaling pathway [J]. *Cancer Management and Research*, 2021, 13:7225-7234.
 - [31] UKA R, BRITSCHGI C, KRÄTTLI A, et al. Temporal activation of WNT/ β -catenin signaling is sufficient to inhibit SOX10 expression and block melanoma growth [J]. *Oncogene*, 2020, 39(20):4132-4154.
 - [32] CRONIN JC, LOFTUS SK, BAXTER LL, et al. Identification and functional analysis of SOX10 phosphorylation sites in melanoma [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e190834. DOI: 10.1371/journal.pone.0190834.

(收稿日期: 2021-12-03, 修回日期: 2022-01-25)