

Received: 2013.08.14
Accepted: 2014.03.11
Published: 2014.06.05

Czynniki Yamanaki i rdzeniowe czynniki transkrypcyjne – molekularne ogniwa między embriogenezą i karcynogenezą

Yamanaka's factors and core transcription factors – the molecular link between embryogenesis and carcinogenesis

Łukasz Fuławka^{1,2}, Piotr Donizy¹, Agnieszka Hałoń¹

¹ Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Zakład Patomorfologii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Streszczenie

Czynniki transkrypcyjne Oct4, Sox2 (należące do rodziny czynników Yamanaki) oraz Nanog, zwane rdzeniowymi czynnikami transkrypcyjnymi pluripotencji, odgrywają główną rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu stanu pluripotencji. Główny mechanizm działania obejmuje aktywację genów kodujących czynniki transkrypcyjne, kofaktory, regulatory struktury chromatyny oraz genów kodujących mikroRNA. Czynniki rdzeniowe działają również jako represory genów czynników odpowiedzialnych za wyjście ze stanu pluripotencji i różnicowanie. Oct4, Sox2 oraz Nanog aktywują wzajemnie własną ekspresję, tworząc sprzężenie zwrotne dodatnie. Niedawno zwrócono uwagę na możliwość wykorzystania Oct4, Sox2 i Nanog jako potencjalnych markerów nowotworowych komórek macierzystych (CSCs). Znajduje to uzasadnienie w licznych wynikach badań potwierdzających ekspresję rdzeniowych czynników pluripotencji w tkankach różnych nowotworów. W pracy omówiono skróto rdzeniowe czynniki transkrypcyjne oraz ich znaczenie w prawidłowej embriogenezie, a także powiązanie ich z zagadnieniami nowotworzenia oraz nowotworowych komórek macierzystych.

Słowa kluczowe:

pluripotencja • pluripotencjalne komórki macierzyste • czynniki Yamanaki • rdzeniowe czynniki transkrypcyjne • Oct4 • Sox2 • Nanog • nowotworowe komórki macierzyste • karcynogeneza

Summary

Oct4 and Sox2 transcription factors (belonging to the Yamanaka's factor family) and Nanog, named together as core transcription factors of pluripotency, are indispensable to induce and maintain the pluripotency state. They act generally as activators of genes coding for transcription factors, cofactors and chromatin regulators. They also activate microRNA expression. In addition, Oct4, Sox2 and Nanog function as repressors of genes for factors responsible for escape from pluripotency and differentiation. Core transcription factors positively regulate their own promoters, forming a positive-feedback loop. In recent times, researchers' attention has been attracted towards Oct4, Sox2 and Nanog as potential markers for cancer stem cells (CSCs). The expression of these factors has been confirmed in numerous types of tumors. The aim of this paper is to concisely review features of core transcription factors and their role in embryogenesis and tumorigenesis including the CSC hypothesis.

Key words:

pluripotency • stem cells • embryonic stem cells • pluripotent stem cells • induced pluripotent stem cells • transcription factors • Yamanaka's factors • core transcription factors • Oct4 • Sox2 • Nanog • cancer stem cells • carcinogenesis

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1107325>

Word count: 2044

Tables: –

Figures: 4

References: 49

Adres autora: lek. Łukasz Fuławka, Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; e-mail: lukasz.fulawka@gmail.com

Wykaz skrótów: **BMPs** – białka morfogenetyczne kości (bone morphogenic proteins); **CSCs** – nowotworowe komórki macierzyste (cancer stem cells); **ESCs** – embrionalne komórki macierzyste (embryonic stem cells); **GCMF** – czynnik jądrowy komórek rozrodczych (germ cell nuclear factor); **GSCs** – germlinalne komórki macierzyste (germline stem cells); **ICM** – węzeł zarodkowy, embrioblast (inner cell mass, embryoblast); **IPSCs** – indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (induced pluripotent stem cells); **LIF** – czynnik hamujący białaczkę (leukemia inhibitory factor); **LRH-1** – homolog receptora wątroby 1 (liver receptor homolog-1); **MEFs** – embrionalne fibroblasty mysie (mouse embryonic fibroblasts); **miRNAs** – mikroRNA (microRNA); **Oct4** – czynnik transkrypcyjny 4 wiążący oktamer (octamer-binding transcription factor 4); **SF-1** – steroidogeniczny czynnik 1 (steroidogenic factor-1); **SUMO-1** – białko modyfikujące ubikwitynę 1 (small ubiquitin-like modifier 1); **TTFs** – fibroblasty z ogona myszy (tail tip fibroblast); **WWP2** – białko zawierające domenę WW-2 (WW domain-containing protein 2).

WPROWADZENIE

Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny w 2012 roku przyznano J. B. Gurdonowi oraz S. Yamanace za udowodnienie możliwości przeprogramowania komórek somatycznych w komórki pluripotencjalne. John B. Gurdon w 1962 r. przeprowadził eksperyment, w którym usunął jądro komórki jajowej żaby i w to miejsce przeszczepił jądro pochodzące z komórki dojrzałego jelita [14]. Powstała komórka przeszła prawidłowy rozwój embrionalny, w wyniku którego powstała kijanka.

W 2006 r. zespół Yamanaki stworzył komórki pluripotencjalne przez transfekcję fibroblastów myszy czterema genami kodującymi czynniki transkrypcyjne [37]. Tymi genami były *Oct4*, *Sox2*, *c-Myc* i *Klf4*, kodujące białka nazwane później czynnikami Yamanaki. Niedługo potem zespołowi Yu udało się przeprogramować fibroblasty płodu ludzkiego w komórki pluripotencjalne [48]. Tym razem niezbędnymi czynnikami transkrypcyjnymi okazały się *Oct4*, *Sox2* oraz *Nanog*.

Białka te w literaturze anglojęzycznej są określane terminem „core transcription factors”. Mimo usilnych prób nie udało się nam odnaleźć odpowiednika w polskich źródłach z czego wnioskujemy, że taki termin jak dotąd nie został stworzony w rodzimym mianownictwie. Proponujemy zatem określenie „rdzeniowe czynniki transkrypcyjne pluripotencji”, którego będziemy używać w dalszej części pracy. Rdzeniowe czynniki transkrypcyjne są obecne we wszystkich komórkach cechujących się pluripotencją, co ugruntowało ich powszechne zastosowanie w badaniach jako markerów pluripotencji.

KOMÓRKI MACIERZYSTE

Pojęcie komórek macierzystych nie jest już terminem specjalistycznym, pojawia się często w środkach masowego

przekazu, bywa też tematem dyskusji osób niezwiązanych z naukami przyrodniczymi. Czy w parze z popularnością tego pojęcia idzie również znajomość definicji komórek macierzystych? Wydaje się, że nie, dlatego warto pokrótce omówić czym są komórki macierzyste.

Większość prawidłowych tkanek wykazuje hierarchiczną strukturę, w której można wyróżnić trzy podstawowe grupy funkcjonalne: komórki macierzyste, progenitorowe oraz dojrzałe [31]. Komórki macierzyste (stem cells) stanowią niewielką populację rzadko dzielących się komórek, które mają zdolność samoodnowy oraz różnicowania w komórki dojrzałe [30]. Samoodnowa oznacza zdolność komórek do generacji identycznych komórek potomnych. Komórki macierzyste mogą ulegać podziałowi symetrycznemu, dając dwie potomne komórki macierzyste bądź podziałowi asymetrycznemu, w wyniku którego jedna z komórek przekształca się w komórkę progenitorową (progenitor cell, zwaną również transit-amplifying cell) [16]. Komórki progenitorowe generują komórki potomne, wykazujące zdolność do różnicowania w kierunku określonego rodzaju komórek. Liczba podziałów, jakim mogą podlegać komórki progenitorowe jest, w przeciwieństwie do komórek macierzystych, ograniczona. Komórki dojrzałe są ostatnim etapem rozwoju komórek, które tracąc zdolność podziału pełnią funkcje charakterystyczne dla danej tkanki.

TOTIPOTENCJA, PLURIPOTENCJA,...

Istnieje wiele nieścisłości w terminologii dotyczącej potencjału komórek macierzystych do różnicowania w różne typy tkanek (stem cell potency). Dotyczy to zwłaszcza pojęć totipotencji i pluripotencji, często uznawanych za synonimy. Komórka jest uznawana za totipotencjalną (totipotent cell),

jeśli wykazuje zdolność do różnicowania się we wszystkie tkanki pochodzące z zygoty, tzn. zarówno tkanki embrioblastu, jak również trofoblastu [27,28]. Komórka pluripotencjalna (pluripotent cell) różnicuje się natomiast w tkanki wywodzące się z trzech listków zarodkowych embrioblastu [27,28]. W świetle powyższego, nieporozumieniem jest nazywanie komórek macierzystych danej tkanki komórkami pluripotencjalnymi, niestety często spotykane we współczesnych rodzimych podręcznikach akademickich! W tym przypadku odpowiednim pojęciem jest multipotencjalne komórki macierzyste. Najmniejszy potencjał wykazują unipotentne komórki macierzyste, przekształcające się w tylko jeden typ komórek dojrzałych [28]. Czasami można spotkać się jeszcze z pojęciem komórek oligopotencjalnych, tzn. zdolnych do generowania kilku blisko spokrewnionych ze sobą typów komórek [34].

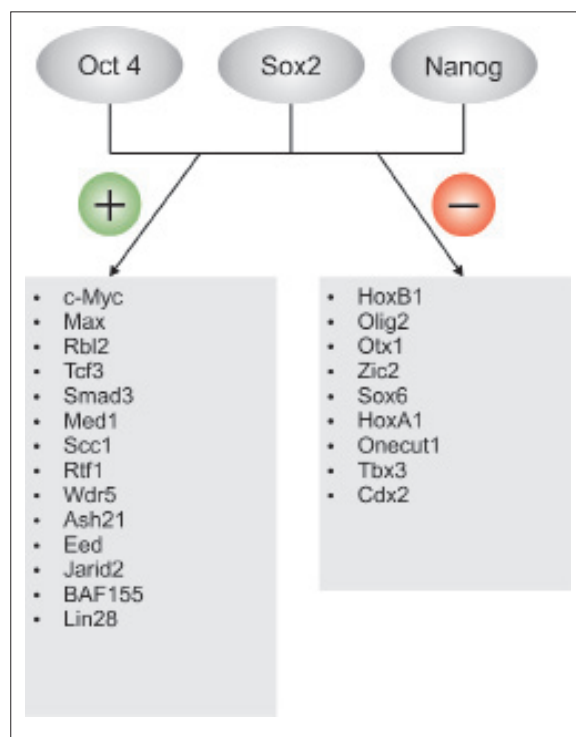
EMBRIONALNE KOMÓRKI MACIERZYSTE

W czasie rozwoju zarodkowego, zygota podlega bruzdkowaniu, w wyniku czego powstaje morula, czyli grupa identycznych komórek totipotencjalnych, zwanych blastomerami. Następnym etapem jest powstanie blastocysty, składającej się z trofoblastu oraz embrioblastu (ICM - inner cell mass). Druga z omawianych struktur, czyli grupa komórek znajdujących się wewnątrz blastocysty daje początek trzem listkom zarodkowym (endoderma, mezoderma i ektoderma), a w dalszym rozwoju wszystkim dojrzałym tkankom. Dowiedziono w badaniach *in vitro*, że zdolność do różnicowania się w kierunku trofoblastu jest zachowana we wczesnym stadium blastocysty. Zatem w tym stadium następuje przejście totipotencjalnych komórek macierzystych w pluripotencjalne [11].

Komórki te udało się wyizolować z ICM myszy po raz pierwszy w 1981 r. [15]. Nazwano je embrionalnymi komórkami macierzystymi (ESCs - embryonic stem cells) [27]. Początkowo do hodowli wykorzystywano surowicę wołową oraz napromieniowane fibroblasty z mysich płodów, wydzielające nieznanne wówczas mediatory podtrzymujące wzrost ESCs. W toku kolejnych badań dowiedziono, że czynnikami zewnątrzkomórkowymi podtrzymującymi status ESCs są: LIF (leukemia inhibitory factor), BMP4 (bone morphogenetic protein 4), WNT oraz IGF [15]. Wykazano również, że utrzymanie *status quo* ESCs zależy od ekspresji określonych czynników transkrypcyjnych, którymi są Oct4, Sox2 oraz Nanog [28,47].

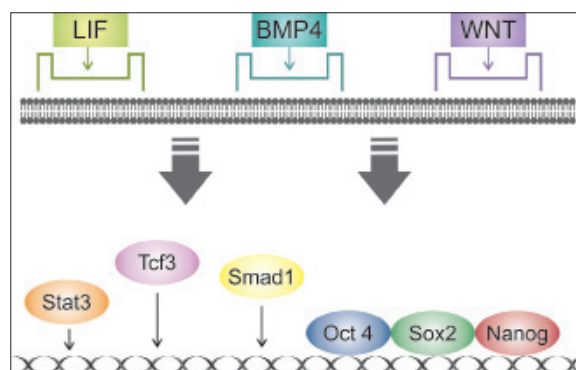
RDZENIOWE CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE

Białka Oct4, Sox2 i Nanog działają łącznie na większość kontrolowanych genów, wiążąc się do sekwencji regulatorowych (enhancers, silencers). Rdzeniowe czynniki transkrypcyjne najczęściej pełnią funkcję aktywatorów genów kodujących białka niezbędne do utrzymania stanu pluripotencji [47] (ryc. 1). Do tych białek należą m.in.: inne czynniki transkrypcyjne, kofaktory, regulatory struktury chromatinu (chromatin regulators). Ponadto Oct4, Sox2 i Nanog aktywują transkrypcję genów kodujących miRNAs [47]. Oprócz tego czynniki rdzeniowe działają jako represory genów czynników transkrypcyjnych, odpowiedzialnych za wyjście ze stanu pluripotencji i różnicowanie [47] (ryc. 1).



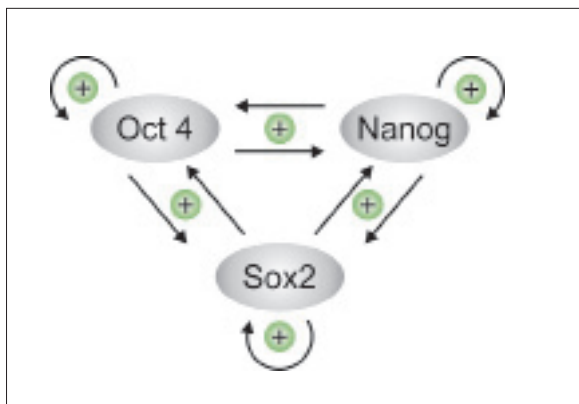
Ryc. 1. Geny kontrolowane przez rdzeniowe czynniki transkrypcyjne: (+) – aktywacja transkrypcji, (-) – represja transkrypcji (na podstawie [12]; ryc. opublikowana na stronie www.patormorfolog.com.pl, udostępniona za zgodą administratora portalu)

Wspomniane wcześniej białka LIF, BMP4 oraz WNT tworzą kaskady sygnałowe, których efektorami są czynniki transkrypcyjne, m.in.: Stat3, Tcf3, Smad1. Te z kolei łączą się z sekwencjami regulatorowymi w pobliżu miejsc wiązania czynników rdzeniowych [7,26,47] (ryc. 2). Tym samym obydwa układy sygnalizacyjne (zewnątrzkomórkowy oraz wewnątrzkomórkowy) kontrolują wspólnie pluripotencję lub wyjście z tego stanu i różnicowanie.



Ryc. 2. Związek między czynnikami regulatorowymi zewnątrzkomórkowymi a rdzeniowymi czynnikami transkrypcyjnymi. Białka LIF, BMP4 oraz WNT łącząc się ze swoimi receptorami błonowymi aktywują kaskady sygnałowe. Skutkiem jest aktywacja czynników transkrypcyjnych, m.in.: Stat3, Tcf3, Smad1, które łącząc się z sekwencjami regulatorowymi w pobliżu miejsc wiązania czynników rdzeniowych (na podstawie [12]; ryc. opublikowana na stronie www.patormorfolog.com.pl, udostępniona za zgodą administratora portalu)

Oct4, Sox2 oraz Nanog aktywują wzajemnie własną ekspresję, tworząc sprzężenie zwrotne dodatnie [47] (ryc. 3). Dzięki temu ESC utrzymuje *status quo* dopóki wszystkie trzy czynniki rdzeniowe znajdują się na odpowiednim poziomie. W przypadku natomiast utraty aktywności chociażby jednego z nich (np. w wyniku działania czynnika zewnętrznego) komórka rozpoczyna proces różnicowania [47].

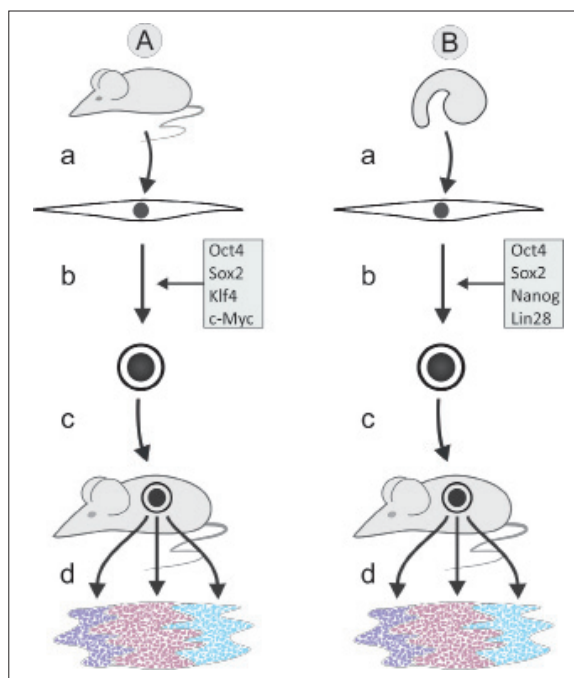


Ryc. 3. Sprzężenie zwrotne dodatnie wytworzone przez czynniki Oct4, Sox2 i Nanog aktywujące wzajemnie własną ekspresję [ryc. opublikowana na stronie www.patormorolog.com.pl, udostępniona za zgodą administratora portalu]

INDUKOWANE PLURIPOTENCJALNE KOMÓRKI MACIERZYSTE

Wykorzystanie pluripotencjalnych komórek macierzystych pochodzących z ludzkich zarodków budzi liczne kontrowersje natury etycznej. Poza tym przeszczepienie obcych antygenowo ESCs do organizmu biorcy indukuje powstanie reakcji odrzucenia przeszczepu. Rozwiązaniem tego problemu mogłoby być wykorzystanie ESCs identycznych antygenowo z komórkami biorcy. Metodą ich wytworzenia jest klonowanie ludzkich zarodków, obciążone jeszcze większymi wątpliwościami natury etycznej. Wpłynęło to na poszukiwanie innych źródeł pluripotencjalnych komórek macierzystych. Jednym z nich jest „zmuszenie” komórek do przejścia w stan pluripotencji. Cel ten udało się osiągnąć zespołowi Takahashi i Yamanaki w 2006 roku [37].

Badali oni 24 geny kodujące czynniki odpowiedzialne za utrzymywanie pluripotencji w embrionalnych komórkach macierzystych. Geny wprowadzano do embrionalnych fibroblastów mysich (MEFs - mouse embryonic fibroblasts) oraz fibroblastów pochodzących z ogona dorosłej myszy (TTF - tail tip fibroblast) przez transdukcję poprzez transdukcję z użyciem retrowirusów [37]. Stosując różne kombinacje transfekowanych genów dowiedli, że do nabycia i utrzymania pluripotencji niezbędne są cztery czynniki transkrypcyjne: Oct4, Sox2, c-Myc i Klf4 [37] (ryc. 4A). Uzyskane w ten sposób komórki badacze nazwali indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi (iPSCs, induced pluripotent stem cells). Natomiast same czynniki określane są obecnie w literaturze czynnikami Yamanaki (Yamanaka's factors).



Ryc. 4. Doświadczenia, które doprowadziły do wytworzenia iPSCs (A - Takahashi i Yamanaka, B - Yu i zesp.). Fibroblasty (a) (A - mysie, B - z płodów ludzkich) poddano transfekcji genami (A - Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4; B - Oct4, Sox2, Nanog, Lin28) z wykorzystaniem retrowirusów (b). Uzyskane w ten sposób komórki przeszczepiono myszom - biorcom (c). W wyniku przeszczepu u myszy wytworzyły się potomniaki (d), tzn. guzy składające się z dojrzałych tkanek wywodzących się ze wszystkich trzech listków zarodkowych (endodermy, mezodermy i ektodermy). Dowiedziano tym pluripotencję przeszczepionych komórek [ryc. opublikowana na stronie www.patormorolog.com.pl, udostępniona za zgodą administratora portalu]

Niedługo potem zespół Yu uzyskał komórki iPSCs z ludzkich komórek somatycznych. Tym razem niezbędnymi czynnikami transkrypcyjnymi okazały się Oct4, Sox2 oraz Nanog, tzn. omawiane wyżej rdzeniowe czynniki transkrypcyjne (ryc. 4B). Lin28, czwarty czynnik wprowadzony do komórek przez Yu, w czasie prowadzonych badań okazał się zbędny [48].

Dlaczego do przeprogramowania komórek doszło w wyniku działania zaledwie trzech czynników? Wskazówka do odpowiedzi znajduje się w poprzednim rozdziale. Wyindukowanie ekspresji Oct4, Sox2 i Nanog do odpowiedniego poziomu powoduje uaktywnienie sprzężenia zwrotnego dodatniego, które utrzymuje stężenie czynników na poziomie warunkującym autonomiczne jego działanie. Rola c-Myc w doświadczeniu Takahashi i Yamanaki polegała prawdopodobnie na nieswoistej stymulacji ekspresji genów i proliferacji [29,47].

ROLA POSZCZEGÓLNYCH CZYNNIKÓW ORAZ MECHANIZMY REGULACJI ICH AKTYWNOŚCI

Oct4

Oct4 (octamer-binding transcription factor 4, Oct3, PO-U5F1) jest czynnikiem transkrypcyjnym zawierającym

domenę POU. Badania potwierdziły, że wszystkie pluripotencjalne komórki macierzyste podczas embriogenezy myszy wykazują ekspresję Oct4 [5]. Obecność białka w stadium blastocysty jest ograniczona do embrioblastu. Wraz z różnicowaniem się komórki ekspresja Oct4 maleje. W późniejszym etapie rozwoju Oct4 jest obecny w germinalnych komórkach macierzystych (GSCs - germline stem cells) [5,12,19]. Ciekawe wyniki badań uzyskał Szabo, zmieniając ludzkie fibroblasty wykazujące ekspresję Oct4 w multipotencjalne komórki progenitorowe krwi [36].

Na podstawie ludzkiego genu Oct4 są tworzone trzy transkrypty, OCT4A, OCT4B i OCT4B1, stanowiące matrycę dla czterech izoform białka: OCT4A, OCT4B-190, OCT4B-265 i OCT4B-164 [43]. Jedynie pierwsza z nich, OCT4A, bierze udział w utrzymywaniu komórki w stanie pluripotencji i do niej odnosi się zazwyczaj skrót Oct4 [33,43].

Oct4 pełni głównie funkcję aktywatora, chociaż może również występować jako supresor [32,33]. Dowiedziono, że antagonistyczne działanie może dotyczyć jednego genu, w zależności od stężenia białka Oct4 [24,33]. Przykładem jest białko Rex1, którego ekspresja jest hamowana zarówno przez małe, jak również duże stężenie Oct4. Jedynie poziom mieszczący się w określonych granicach wpływa na aktywację ekspresji białka [33].

W związku z główną rolą Oct4 oraz wymaganiami ściśle określonego poziomu w komórce, istnieją liczne mechanizmy regulujące aktywność tego białka. Jedną ze strategii jest kontrola ekspresji, która odbywa się z udziałem receptorów jądrowych należących do superrodziny zawierającej SF-1 (steroidogenic factor 1), LRH-1 (liver receptor homolog-1) oraz GCNF (germ cell nuclear factor) [20,38]. Regulacja na poziomie potranskrypcyjnym odbywa się z udziałem cząsteczek mikroRNA (miRNAs). Należą do nich m.in.: miR-145, miR-134, miR-296 oraz miR-470 [38,39,46]. Sumoilacja Oct4 przez SUMO-1 (small ubiquitin-like modifier 1) stabilizuje czynnik, przez co zwiększa jego aktywność [38,44], podczas gdy ubikwitynacja przez ligazę WWP2 (WW domain-containing protein 2) przyczynia się do jego degradacji [45].

Sox2

Sox2 należy do rodziny białek SOX (SRY-related HMG box), tworząc kompleks heterodimeryczny z białkami Oct4 lub Oct1 [5,47]. Obecność białka, analogicznie do Oct4, w stadium blastocysty jest ograniczona do ICM, natomiast później Sox2 występuje w GSCs [2]. Ponadto wykazano ekspresję Sox2 w neuronalnych komórkach macierzystych (neural stem cells) [41,49].

Regulacja aktywności Sox2 odbywa się na różnych poziomach. Dowiedziono roli następujących cząsteczek miRNA w regulacji ekspresji białka Sox2: miR-145 oraz miR-126 [22]. Na poziomie potranslacyjnym aktywność Sox2 jest regulowana przez jego sumoilację, acetylację, fosforylację, metylację oraz ubikwitynację [3,17,22,40].

Nanog

Nanog należy do czynników transkrypcyjnych zawierających homeodomenę NK (NK homeodomain). W stadium blastocysty wykazano ekspresję białka w ICM. Na późniejszym etapie embriogenezy Nanog występuje w komórkach germinalnych, po czym stopniowo zanika. Dojrzałe tkanki nie zawierają tego białka. Ekspresja Nanog jest niezbędna do wytworzenia ESCs, natomiast utrzymanie *status quo* tych komórek nie wymaga aktywności tego białka [6,25]. Ekspresja Nanog jest hamowana przez przyłączenie białka p53 do promotora genu kodującego białko [5,21].

NOWOTWOROWE KOMÓRKI MACIERZYSTE

Hipoteza o istnieniu nowotworowych komórek macierzystych (CSCs - cancer stem cells) zakłada analogiczną do prawidłowej tkanki hierarchiczną strukturę nowotworu, w której występuje populacja nielicznych komórek zdolnych do samoodnowy oraz tworzenia heterogennej populacji komórek składających się na nowotwór [10]. Drugą z powyższych cech można traktować jako patologiczną analogię pluripotencji występującą w nowotworach. W tym przypadku CSCs różnicują się w różne morfologicznie oraz czynnościowo rodzaje komórek, odtwarzając strukturę guza pierwotnego. Tym samym CSCs wykazują analogię do pluripotencjalnych ESCs, różnicujących się we wszystkie tkanki rozwijającego się organizmu, czyli odtwarzających heterogenną populację organizmu rodzielskiego.

Najbardziej jaskrawym dowodem tej analogii są wyniki badań opublikowanych w 1960 r., w których Pierce i wsp. z zespołem wyizolował komórki z ciałek embrionalnych potworniakoraka (teratocarcinoma, pojęcie obecnie nieużywane, stosowane dawniej w odniesieniu do guza mieszanego składającego się z potworniaka - teratoma i raka zarodkowego - embryonal carcinoma). Badania potwierdziły zdolność tych komórek do różnicowania w kierunku dojrzałych tkanek, które są składowymi potworniaka [31]. Następnie Pierce wraz ze Speersem wysunęli hipotezę, że nowotwory są „karykaturami” prawidłowych tkanek [31].

CSCs będąc patologicznym odpowiednikiem ESCs korzystają najprawdopodobniej z bardzo podobnych lub wręcz identycznych mechanizmów warunkujących ich „macierzystość” (bezpośrednie tłumaczenie terminu „stemness”). W związku z tym białka, które podlegają ekspresji w ESCs, mogą być również wykorzystywane jako potencjalne markery CSCs.

RDZENIOWE CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

W ostatnich latach notuje się znaczącą liczbę publikacji opisujących ekspresję Oct4, Sox2 oraz Nanog w tkankach nowotworowych.

Białko Oct4 jest powszechnie uznawane za markera guzów germinalnych, w związku z tym jest coraz częściej

stosowane w rutynowej diagnostyce histopatologicznej. Stwierdzono, że jest bardzo czułym i swoistym markerem dla nasieniaka (seminoma) oraz raka zarodkowego (embryonal carcinoma) jądra [8,18]. Podobnie w przypadku rozrodczaka (dysgerminoma) w jajniku [9].

Ekspresję Oct4 stwierdzono również w komórkach raka pęcherza moczowego w materiale pooperacyjnym [1,23]. W jednym z badań wykazano istotnie wyższą ekspresję Oct4, Sox2 i Nanog oraz produktów aktywowanych przez nie genów w niskozróżnicowanych nowotworach (rak piersi, rak pęcherza moczowego, glejak wielopostaciowy) w porównaniu z guzami wysokozróżnicowanymi [4]. W badaniach przeprowadzonych na hodowli komórkowej raka stercza potwierdzono eks-

presję Oct4, Nanog oraz Sox2 w komórkach macierzystych nowotworu [13]. Podobnie wykazano ekspresję Oct4 w komórkach raka piersi [42]. W populacji CSCs mięsaka Ewinga (Ewing's sarcoma) stwierdzono podwyższoną ekspresję Oct4 oraz Nanog [35].

W związku z dużym zainteresowaniem badaczy rdzeniowymi czynnikami transkrypcyjnymi pluripotencji przewiduje się, że w najbliższych latach znajdą zastosowanie jako nowe potencjalne markery prognostyczne i predykcyjne. Tym samym mogą się przyczynić do bardziej precyzyjnej kwalifikacji pacjentów do grup lepszej lub gorszej prognozy i co się z tym wiąże zastosowania bardziej spersonalizowanego schematu terapeutycznego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Atlasi Y., Mowla S.J., Ziaee S.A., Bahrami A.R.: OCT-4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer. *Int. J. Cancer*, 2007; 120: 1598-1602
- [2] Avilion A.A., Nicolis S.K., Pevny L.H., Perez L., Vivian N., Lovell-Badge R.: Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes Dev.*, 2003; 17: 126-140
- [3] Baltus G.A., Kowalski M.P., Zhai H., Tutter A.V., Quinn D., Wall D., Kadam S.: Acetylation of Sox2 induces its nuclear export in embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2009; 27: 2175-2184
- [4] Ben-Porath I., Thomson M.W., Carey V.J., Ge R., Bell G.W., Regev A., Weinberg R.A.: An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 499-507
- [5] Boiani M., Scholer H.R.: Regulatory networks in embryo-derived pluripotent stem cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005; 6: 872-884
- [6] Chambers I., Silva J., Colby D., Nichols J., Nijmeijer B., Robertson M., Vrana J., Jones K., Grotewold L., Smith A.: Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. *Nature*, 2007; 450: 1230-1234
- [7] Chen X., Xu H., Yuan P., Fang F., Huss M., Vega V.B., Wong E., Orlov Y.L., Zhang W., Jiang J., Loh Y.H., Yeo H.C., Yeo Z.X., Narang V., Govindarajan K.R. i wsp.: Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells. *Cell*, 2008; 133: 1106-1117
- [8] Cheng L.: Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer*, 2004; 101: 2006-2010
- [9] Cheng L., Thomas A., Roth L.M., Zheng W.X., Michael H., Karim F.W.: OCT4 - A novel biomarker for dysgerminoma of the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2004; 28: 1341-1346
- [10] Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., Eaves C.J., Jamieson C.H., Jones D.L., Visvader J., Weissman I.L., Wahl G.M.: Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 9339-9344
- [11] Denker H.W.: Early human development: new data raise important embryological and ethical questions relevant for stem cell research. *Naturwissenschaften*, 2004; 91: 1-21
- [12] Donovan P.J., de Miguel M.P.: Turning germ cells into stem cells. *Curr. Opin. Gen. Develop.*, 2003; 13: 463-471
- [13] Gu G., Yuan J., Wils M., Kasper S.: Prostate cancer cells with stem cell characteristics reconstitute the original human tumor in vivo. *Cancer Res.*, 2007; 67: 4807-4815
- [14] Gurdon J.B.: Developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 1962; 10: 622-640
- [15] Hanna J.H., Saha K., Jaenisch R.: Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues. *Cell*, 2010; 143: 508-525
- [16] Huang X., Cho S., Spangrude G.J.: Hematopoietic stem cells: generation and self-renewal. *Cell Death Differ.*, 2007; 14: 1851-1859
- [17] Jeong C.H., Cho Y.Y., Kim M.O., Kim S.H., Cho E.J., Lee S.Y., Jeon Y.J., Lee K.Y., Yao K., Keum Y.S., Bode A.M., Dong Z.: Phosphorylation of Sox2 cooperates in reprogramming to pluripotent stem cells. *Stem Cells*, 2010; 28: 2141-2150
- [18] Jones T.D., Ulbright T.M., Eble J.N., Baldrige L.A., Cheng L.: OCT4 staining in testicular tumors - a sensitive and specific marker for seminoma and embryonal carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2004; 28: 935-940
- [19] Kanatsu-Shinohara M., Inoue K., Lee J., Yoshimoto M., Ogonuki N., Miki H., Baba S., Kato T., Kazuki Y., Toyokuni S., Toyoshima M., Niwa O., Oshimura M., Heike T., Nakahata T., Ishino F., Ogura A., Shinohara T.: Generation of pluripotent stem cells from neonatal mouse testis. *Cell*, 2004; 119: 1001-1012
- [20] Kellner S., Kikyo N.: Transcriptional regulation of the Oct4 gene, a master gene for pluripotency. *Histol. Histopathol.*, 2010; 25: 405-412
- [21] Lin T.X., Chao C., Saito S., Mazur S.J., Murphy M.E., Appella E., Xu Y.: P53 induces differentiation of mouse embryonic stem cells by suppressing Nanog expression. *Nat. Cell Biol.*, 2005; 7: 165-171
- [22] Liu K., Lin B., Zhao M., Yang X., Chen M., Gao A., Liu F., Que J., Lan X.: The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis. *Cell. Signal.*, 2013; 25: 1264-1271
- [23] Ma N., Thanan R., Kobayashi H., Hammam O., Wishahi M., El Leithy T., Hiraku Y., Amro E.-K., Oikawa S., Ohnishi S., Murata M., Kawanishi S.: Nitrate DNA damage and Oct3/4 expression in urinary bladder cancer with *Schistosoma haematobium* infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 414: 344-349
- [24] Matoba R., Niwa H., Masui S., Ohtsuka S., Carter M.G., Sharov A.A., Ko M.S.: Dissecting Oct3/4-regulated gene networks in embryonic stem cells by expression profiling. *Plos One*, 2006; 1: e26
- [25] 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

- [26] Ng H.H., Surani M.A.: The transcriptional and signalling networks of pluripotency. *Nat. Cell Biol.*, 2011; 13: 490-496
- [27] Oliveira L.R.: Stem cells and cancer stem cells, cancer stem cells - the cutting edge, 2011; Shostak S.; InTech; Rijeka 2011, 3-28
- [28] Preston S.L., Alison M.R., Forbes S.J., Direkze N.C., Poulson R., Wright N.A.: The new stem cell biology: something for everyone. *Mol. Pathol.*, 2003; 56: 86-96
- [29] Rahl P.B., Lin C.Y., Seila A.C., Flynn R.A., McCuine S., Burge C.B., Sharp P.A., Young R.A.: c-Myc regulates transcriptional pause release. *Cell*, 2010; 141: 432-445
- [30] Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L.: Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001; 414: 105-111
- [31] Sell S.: Stem cells and cancer: an introduction. *Stem Cells and Cancer*, 2009; Majumder S.; Springer; 2009: 1-31
- [32] Sharov A.A., Masui S., Sharova L.V., Piao Y., Aiba K., Matoba R., Xin L., Niwa H., Ko M.S.: Identification of *Pou5f1*, *Sox2*, and *Nanog* downstream target genes with statistical confidence by applying a novel algorithm to time course microarray and genome-wide chromatin immunoprecipitation data. *BMC Genomics*, 2008; 9: 269
- [33] Shi G., Jin Y.: Role of Oct4 in maintaining and regaining stem cell pluripotency. *Stem Cell Res. Ther.*, 2010; 1: 39
- [34] Shostak S.: Evolution of cancer stem cells. cancer stem cells - the cutting edge, 2011; Shostak S.; InTech; Rijeka 2011,
- [35] Suva M.L., Riggi N., Stehle J.C., Baumer K., Tercier S., Joseph J.M., Suva D., Clement V., Provero P., Cironi L., Osterheld M.C., Guillou L., Stamenkovic I.: Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res.*, 2009; 69: 1776-1781
- [36] Szabo E., Rampalli S., Risueno R.M., Schnersch A., Mitchell R., Fiebig-Comyn A., Levadoux-Martin M., Bhatia M.: Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. *Nature*, 2010; 468: 521-526
- [37] Takahashi K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006; 126: 663-676
- [38] Tanveer S.: Towards new anticancer strategies by targeting cancer stem cells with phytochemical compounds. cancer stem cells - the cutting edge, 2011; Shostak S.; InTech; Rijeka 2011, 431-456
- [39] Tay Y., Zhang J., Thomson A.M., Lim B., Rigoutsos I.: MicroRNAs to *Nanog*, *Oct4* and *Sox2* coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008; 455: 1124-1128
- [40] Tsuruzoe S., Ishihara K., Uchimura Y., Watanabe S., Sekita Y., Aoto T., Saitoh H., Yuasa Y., Niwa H., Kawasuji M., Baba H., Nakao M.: Inhibition of DNA binding of Sox2 by the SUMO conjugation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 351: 920-926
- [41] Uwanogho D., Rex M., Cartwright E.J., Pearl G., Healy C., Scotting P.J., Sharpe P.T.: Embryonic expression of the chicken *sox2*, *sox3* and *sox11* genes suggests an interactive role in neuronal development. *Mech. Dev.*, 1995; 49: 23-36
- [42] Wang P.X., Branch D.R., Bali M., Schultz G.A., Goss P.E., Jin T.: The POU homeodomain protein OCT3 as a potential transcriptional activator for fibroblast growth factor-4 (FGF-4) in human breast cancer cells. *Biochem. J.*, 2003; 375: 199-205
- [43] Wang X., Dai J.W.: Concise review: Isoforms of OCT4 contribute to the confusing diversity in stem cell biology. *Stem Cells*, 2010; 28: 885-893
- [44] Wei F., Scholer H.R., Atchison M.L.: Sumoylation of Oct4 enhances its stability, DNA binding, and transactivation. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 21551-21560
- [45] Xu H., Wang W., Li C., Yu H., Yang A., Wang B., Jin Y.: WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res.*, 2009; 19: 561-573
- [46] Xu N., Papagiannakopoulos T., Pan G., Thomson J.A., Kosik K.S.: MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell*, 2009; 137: 647-658
- [47] Young R.A.: Control of the embryonic stem cell state. *Cell*, 2011; 144: 940-954
- [48] Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K., Antosiewicz-Bourget J., Frane J.L., Tian S., Nie J., Jonsdottir G.A., Ruotti V., Stewart R., Slukvin I.I., Thomson J.A.: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007; 318: 1917-1920
- [49] Zappone M.V., Galli R., Catena R., Meani N., De Biasi S., Mattei E., Tiveron C., Vescovi A.L., Lovell-Badge R., Ottolenghi S., Nicolis S.K.: Sox2 regulatory sequences direct expression of a beta-geo transgene to telencephalic neural stem cells and precursors of the mouse embryo, revealing regionalization of gene expression in CNS stem cells. *Development*, 2000; 127: 2367-2382

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.